장 관련 기능성 유산균의 평가 및 국제적 관리 동향

The Global Trends in Evaluation and Regulations of Intestine-related Functional Foods

지 근 억
서울대학교 식품영양학과
서울 관악구 신림9동 산 56-1
Keun Uk Ji, M.D.
Department of Human and Food
Seoul National University, College of Ecology
E-mail : geji@bifido.com

Abstract

The improvement of intestinal microflora is the main function of intestine-related healthy functional foods. In this context, probiotics, which have a beneficial effect on human health when ingested as live microorganisms, are an important component of functional food. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* are the as agents commonly used as probiotic bacteria. In reflection of the increasing recognition of the importance of the probiotics, new regulations and guidelines are being established to cover the functionality and safety of the probiotics. This article introduces some of the evaluations and guidelines being developed by the Joint FAO/WHO Expert Committee, the Canadian Natural Health Products Directorate, and the Korean FDA. The beneficial effects of probiotics are known to be strain-specific. Therefore efforts to improve strain-specific characteristics are needed.

Keywords : **Intestinal; Probiotics; Functionality; Safety; Evaluation**
핵 심 용 어 : 장; 프로바이오틱스; 기능성; 안전성; 평가

서 론

현재 우리나라에서 장 관련 질환의 중요성은 점차 증가하고 있다. 암 중에서도 대장암이 가장 빠르게 증가하고 있고 과민성 장 증상을 겪고 있는 사람의 숫자도 약 300만명에 이르는 것으로 알려져 있다. 기능성 식품 중에서 유산균은 장의 건강과 가장 밀접한 관련이 있는 소재이다. 유산균은 소위 프로바이오틱스라고 하는 인체 유익균의 가장 대표적인 균이다(1). 프로바이오틱스는 살아있는 미생물 형태로 섭취하여 인간의 건강을 증진시키는 균이다. 인체의 장 내에는 1Kg의 세균이 서식하고 있으며 음식물의 양과 세균의 양이 반반씩 존재하고 매일 배설하는 분변 내용물도 수분을 제외하면 약 40%가 세균이다(2). 사람의 변을 현미경으로 관찰하면 변은 거의 세균 덩어리로 이루어져 있음을 알 수 있다. 이들 세균의 99%는 편성 혐기성 세균이다. 모유를 먹는 건강한 아기의 경우 분변 세균 중 90% 이상이 비피더스(*Bifidobacterium*) 유산균이지만 나이가 들며 점차 비피더스는 감소하고 장내 유해균은 증가한다(3). 위와 같은 인간의 장 내에 혼재하는 1Kg의 균총의 균형을 바람직한 방향으

로 바꾸어줄 수 있는 프로바이오틱스 유산균의 기능성 및 국제적 관리 동향에 대하여 살펴보겠다.

프로바이오틱스 유산균의 국내 및 국제적 관리 동향

일반 음용 식품에 사용되는 유산균과는 달리 유산균 생균이 포함된 분말, 과립, 환, 정, 캅셀 등에 대하여는 2002년 8월에 제정된 건강기능식품에 관한 법률로 관리하게 되었다. 유산균의 사용 가능한 유용성 표시로서는 유익한 유산균의 증식, 장내 유해미생물의 억제, 정장작용, 장내 연동운동 촉진 등의 표현을 할 수 있도록 하였다. 현재 건강기능식품 공전에 등재되어 있는 고시형 건강기능성 식품 중 유산균 함유 제품의 적용범위는 유산간균, 유산구균, 비피더스균이 주 원료이다. 필자는 2003년과 2004년 ' 위장관 기능 조절 관련 기능성 평가체계 구축 에 관한 식품의약품 용역과제에 참여하여 장관 기능 조절 관련 기능성 평가 시험법 현황 및 제도, 표준시험법 및 바이오마커를 제안한 바 있다. 계속 과제로서 2005년에는 유산균의 시험법 개선 과제를 진행하고 있다. 다양한 보고에서 유산균의 효과는 균주 특이적인 것으로 제시되었다. 이와 같은 점을 인식하고 국제적으로 유산균의 유용성과 안전성 및 검사법에 대한 검토가 시작되었으며 유산균의 관리를 위한 제도가 정비되고 있다. FAO/WHO 합동 프로바이오틱스 전문가위원회에서는 기능성과 안전성을 고려하여 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*를 사용하는 것을 권장하였다(4). 그동안 정장제로 많이 사용되어 왔던 *Enterococcus*(*Streptococcus*) *faecalis*와 *E. faecium*에 대하여는 2002년 WHO/FAO 전문가회의에서 사용금지를 권장하였으며 *Lactobacillus rhamnosus, Bacillus subtilis, Saccharomyces boulardii*는 감염 환자에서 보고된 사례가 있는 것을 소개하였다(5). 2003년 캐나다의 보건복지부 지침에도 *Enterococcus* sp.와 아울러 *Bacillus cereus, Bifidobacterium dentium, Parascardovia denticolens, Scardovia inopinta, Bacillus clausii* CNCM MA23/3V & CNCM MA66/4M, *Lactobacillus plantarum* CNCM MA40/5B－p, *Pediococcus acidilactici* CNCM MA28/6B 등에 대하여 사용금지 조치를 정하였다(6).

유산균의 검출 검사법

일반적으로 유산균은 세포의 형태학적인 모습이나 세포벽 및 구조, 집락의 모양 및 배양 특징, 영양요구 형태, 성장온도, 발효대사산물 등에 의하여 분리된다. 그 외에도 16S rRNA 염기 조성, 항원 특이적 면역학적 특성, pulsed field gel electrophoresis 등 다양한 분류 방법을 통해서 특정 유산균을 동정하거나 확인을 할 수 있지만 그 과정에서 시간적, 경제적 비용이 많이 소모되는 어려움이 있다. 현재 일반적으로 사용되고 있는 것은 공전상의 배지를 이용한 생균수 측정, 생화학적 특성을 기초로 하는 API 동정용 간편 킷트, 16s rRNA 유전자 검출용 PCR 등이다. 앞으로 23S rRNA 부분도 활용하여 동정의 정확도를 제고하고 Multiplex PCR, Array 및 FISH에 의한 다수 균 동시 검출법 및 *Bifidobacterium*의 생균수 측정 배지의 개량 등이 필요하다. 유럽에서 유통중인 프로바이오틱스 제품을 수거하여 검사한 결과 대부분의 제품에서 균주 이름의 오기, 균수의 부족 등이 관찰되었다(7). 유럽에서 유통중인 인체용 프로바이오틱스 제품 중에 *Bifidobacterium animalis*가 검출되어 동물 유래의 균을 사용한 것과 관련하여 많은 논란이 제기된 바 있다. 일종의 식품미생물학 교재인 Fundamental Food

Microbiology에서도 실제적으로는 유산균이 거의 모두 죽어 있는 이들 제품에 대하여 건강 기능성 효과가 없는 것으로 제시하였다(8). 제품의 제조 및 유통과 관련하여 유산균의 생균 수를 유지할 수 있는 방법이 발전하여야 한다.

프로바이오틱스 유산균의 장 관련 기능성 평가

현대인들의 과중한 업무나 스트레스로 인하여 장 관련 질환이 증가하고 있다. 과민성 대장 증세, 불규칙한 식사 및 음주 생활에서 오는 설사, 변비, 더부룩함 및 장염 증상 등이다. 유산균들은 일반적으로 위와 같은 증세에 대하여 유용성을 나타내지만 실제로는 균의 종류에 따라 정장 능력에 차이가 있다(9). 이러한 측면에서 가장 우수한 균을 선발하여 산업적으로 활용하는 것이 산업적 측면과 소비자 측면에서 모두 중요하다(10). 우수한 균의 능력으로서는 우선적으로 장내 정착성이 좋은 것이 필요하며 또한 각각의 생리활성에 대한 특별한 기능성을 발휘하는 것이 바람직하다(11). 인체의 위장에서 죽지 않고 살아서 통과하는 능력, 인체의 장에서의 정착성, 장 내의 다른 균들과의 경쟁에서 살아남는 능력, 독성물질을 제거하는 능력 등 균주에 따라 그 능력에 차이가 있는 것이다(12). 따라서 보다 우수한 능력의 균을 개발하기 위한 노력이 현재 세계적으로 활발히 진행되고 있고 이들 균주를 이용하여 건강증진을 높여주는 기능성 식품 개발이 활발하다. 외부로부터 유입된 전염성 병균 또는 식중독 세균에 의한 설사, 과음과 항생제 복용 후의 설사, 우유의 유당에 의한 설사, 스트레스 등으로 인한 신경 장해로 장의 상태가 과민하게 되어 일어나는 설사 등의 발생이 있을 때 흔히 정상적인 세균총의 균형이 무너지고 대장균, 포도상 구균, 연쇄상 구균 및 유해세균 등이 이상 증식하여 장 상피세포를 자극하고 염증을 유발하기 쉽다. 이러한 경우, 유산균을 섭취하면 정상 균총을 빨리 회복하여 위에 언급된 증상들의 개선이 일어나는 것으로 보고되고 있다. 또한, 유산균이 생산하는 유기산은 장의 연동운동을 자극하여 쾌변을 유도할 수 있는 기능도 알려져 있다. 유산균과 함께 올리고당이나 식이섬유를 함께 사용하면 쾌변의 유도에 상승효과가 나타날 수 있다. 문헌 조사를 통하여 유산균들에 유익한 유산균의 증식 및 장내 유해 미생물의 억제 기능성이 있음을 확인할 수 있었다. 여러가지 인체 실험에서 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*의 단일 균주 또는 혼합 균주 분말이나 발효유를 1일 10^8CFU/g 이상 섭취하였을 경우 유익한 유산균인 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*이 증가하고, 장내 유해균인 *E. coli* 혹은 *Clostridium*이 감소하는 결과가 나타났다(13). 또한 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*를 1일 10^8 ~ 10^{10}CFU/g 섭취하였을 때 로타바이러스에 의한 유아의 급성 설사 발병이 낮아지는 인체실험 결과도 있었으며(14), 유산균의 섭취를 통하여 위염을 유발하는 *Helicobacter pylori*를 억제하는 인체실험도 수행되었다(15). 장내 연동운동에 관한 기능성은 유익균의 증식과 유해균의 억제 기능성만큼 많이 연구되지는 않았지만, 몇 가지 인체실험에서 *Bifidobacterium* 등을 분말 혹은 발효유의 형태로 1일 10^8 ~ 10^{10}CFU/g 섭취하였을 때 대장 내용물의 이동 속도가 증가하는 것으로 보고되었다(16). 문헌 및 실험 연구를 고찰해 보면, 유산균 함유 제품에서 권장되는 주요 유산균은 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*이며, 유효한 균수(dose)는 1일에 10^8 ~ 10^{10}CFU/g 정도에 해당하였다.

유산균의 항균성, 항 바이러스성 물질 관련 연구 개발

유산균의 항균성 물질로서는 유산균이 생산하는 유기

산, 항균성 펩타이드에 속하는 박테리오신, 과산화 수소, *Lactobacillus reuteri*가 생산하는 루테린 등이 있다. 박테리오신에 대한 많은 연구가 이루어진 상태이지만 *Lactobacillus lactis*가 생산하는 nisin 이외의 박테리오신은 아직 상용화되지 못하였다. 가장 큰 이유는 박테리오신의 항균 범위가 넓지 못하고 최근에는 식중독 균들의 박테리오신에 대한 내성 발현이 증가하고 있기 때문이다. 루테린은 유기화합물성 항균물질이라 항균 범위가 대단히 넓고 항균력도 매우 좋으나 인체 세포에 대한 세포 독성도 보유하고 있다. 따라서 루테린 생산 균주를 이용할 때는 주의가 요청된다. 유산균이 유아에서 발생하는 로타바이러스 설사의 증상을 완화한다는 보고들이 다수 있다. 로타바이러스는 유아기에 발병하는 설사의 원인 바이러스로 이를 퇴치하기 위한 백신의 개발 등 연구가 활발하게 진행되고 있으나 1999년에 출시되었던 백신이 안전상의 문제로 허가가 취소되면서 현재는 특별한 치료약이 없는 상태이다. 유산균은 일반적으로 유아기 설사의 기간과 증세를 감화시켜 주는 것으로 알려져 있으며 일부 유산균이 로타바이러스를 억제하는 활성이 있는 것으로 보고되고 있으나 그 작용 메커니즘에 대한 연구는 미흡하다. 최근에 본 연구진에서 개발한 *Bifidobacterium longum* BORI 균주 함유 유산균 제품을 복용한 유아들에서 로타바이러스 설사 횟수가 줄어들었으며 BORI 균주에서 발견한 로타바이러스 억제 신물질 BORI 단백질의 활성이 매우 좋아 BORI 균주 및 BORI 단백질에 대한 활성 기작 등의 추가적인 연구가 진행중이다.

프로바이오틱스 유산균을 이용한 알레르기 예방 관련 연구 개발

인체의 장 표면은 약 400m^{2}로서 항체의 60%는 장 점막에서 생산되어 분비된다. 식품 성분과 장내 세균은 장 점막 면역과 반응하여 면역 관용, 염증, 알레르기 증상 등 복잡한 면역 반응이 일어난다. 식품 알레르기란 특정 음식물에 과민한 사람이 그 식품을 섭취함으로써 면역학적 기전을 통해 일어나는 부작용으로 IgE 매개형, 세포독성형, 면역복합체형, 세포매개형 등의 과민반응이 단독으로 작용하거나, 서로 복합적으로 작용하여 발생한다. 식품 알레르기 질환은 최근에 선진국 및 국내에서 급격히 증가하고 있다(18, 19). 알레르기 가족력을 가진 군에서의 식품 알레르기 발생은 가족력이 없는 군에 비해 약 2배 이상이며, 고소득층에서 알레르기 발생이 더 많았다. 특히 유아의 우유 및 계란에 대한 식품 알레르기 발생률이 가장 심각하다. 알레르기 체질의 형성은 특히 유아 때 결정되기 쉽다. 유아 시절 외부의 균들이 침입하면 면역 세포 중 Th1, Th3, Tr1 세포들이 활성화되어 IgE를 만드는 Th2 세포를 억제한다. 그러나 알레르기 발생을 억제하기 위하여 일부러 병원균을 투여할 수는 없기 때문에 최근에 부상하고 있는 방법은 유용 유산균을 이용한 Probiotic Therapy법이다(20). 본 연구실에서는 *Bifidobacterium* sp. BGN−4 균주를 투여한 동물실험에서 계란의 ovalbumin에 의하여 유도된 알레르기 유발이 억제되는 것을 확인하였으며 아주의대와의 공동 연구로 역시 BGN4 균주를 이용한 실험에서 땅콩 알레르기의 유발을 억제하는 것을 확인하였다.

결 론

앞에서 언급한 바와 같이 본 특집에서는 프로바이오틱스의 기능성 및 기능성 식품 소재로서의 개발에 관하여 개괄적으로 소개하였다. 각각의 내용에 대한 보다 상세한 내용들은 학술지에 소개하여 왔다. 다양한 건강기능식품

중에서 프로바이오틱스 유산균의 과학적 근거가 가장 확실하다고 하겠다. 그 이유는 프로바이오틱스는 인간의 장내에 존재하는 약 1Kg의 세균을 관리하는 역할을 하기 때문이다. 이러한 차원에서 WHO/FAO 전문가 합동회의에서 프로바이오틱스에 대한 새로운 guideline을 설정하고 있다. 현재 여러 나라에서 유통되고 있는 일부 유산균 제품들에 대하여는 사용된 균의 안전성과 품질에 관한 문제들이 제기되었다. 따라서 우선적으로 양질의 제품을 이용하는 것이 선행되어야 하며 그와 아울러 유산균들의 제 기능에 대한 임상적 과학성의 확보 및 신 기능 균주 개발에 대한 노력이 병행되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 국가지정연구실(MI-0302-0030098)의 일부로 수행되어 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of pre— and probiotics as protective gastrointestinal organisms. Annu Rev Nut 2002; 22: 107 - 38
2. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1992; 4: 430 - 5
3. Homma N. Bifidobacteria as a resistnace factor in human beings. Bifidobact Microfl 1998; 7: 35 - 43
4. Joint FAO/WHO Expert Consultation on “Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria.” 2001: 1 - 32
5. Report of Joint FAO/WHO Working Group on “Drafting guide lines for the evaluation of probiotics in food” 2002
6. Natural Health Products Directorate “Evidence for safety and efficacy of finished natural health products” 2003
7. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. Int J Food Microbiol 2004; 97: 147 - 56
8. Bibek Ray. Health benefits of beneficial bacteria. pp. 211- 4. in Fundamental Food Microbiolgy, CRC Press 2001: 211 - 24
9. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. Am J Clin Nutr 2000; 71: 405 - 11
10. Proceedings of the seventh symposium on lactic acid bacteria: genetics, metabolism and applications. Egmond aan Zee, The Netherlands (2002).
11. You HJ, Oh DK, Ji GE. Anticancerogenic effect of a novel chiro—inositol containing polysaccharide from *Bifidobacterium bifidum* BGN4. FEMS Microbiol Lett 2004; 240: 131 - 6
12. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Oh W, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2005; 115: 1 - 4
13. Saito Y, Hamanaka Y, Saito K, Takizawa S, Benno Y. Stability of species composition of fecal bifidobacteria in human subjects during fermented milk administration. Curr Microbiol 2002; 44: 368 - 73
14. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994; 344: 1046 - 9
15. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. Nutrition 2003; 19: 716 - 21
16. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Grimaud JC, et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN—173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double—blind, randomized, controlled study, Aliment. Pharmacol

Ther 2002; 16: 587 - 93
17. 신경미, 변지윤, 박명수, 지근억, 김동수. 로타바이러스에 장염에 대한 유산균의 효과. 한국급식위생관리학회 학술심포지움 초록집 p－02, 2003
18. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature 1999; 402(6760 suppl): B2 - 4
19. Lee SI, Shin MH, Lee HB, Lee JS, Son BK, Ahn YO, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. J Korean Med Sci 2001; 16: 155 - 64
20. Kallomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo－controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076 - 9

Peer Reviewer Commentary

이수영 (아주의대 소아과)

본 논문은 최근 그 중요성이 재조명되고 있는 장 관련 프로바이오틱스에 관한 서론적 소개와 단순한 기능성 식품으로서 뿐만 아니라 질병 예방 및 치료를 위한 적용에 대해서도 기술하고 있다. 또한 저자가 밝힌 대로 장 질환, 종양성 질환, 알레르기 질환 등의 예방과 치료를 위해 프로바이오틱스의 사용이 고려되고 있는 시점이다. 더욱이 희망적인 것은 프로바이오틱스는 기타의 약제들에 비하여 생리적이며, 인체에 유해하지 않다는 장점이 있다는 점이다. 그러나 임상적으로 이들 균주가 사용되기 위해서는 각각의 질환에 따른 최적의 균주를 확보하고, 최적의 용량과 기간으로 사용하여야 하며, 부작용이 없어야 하고, 특히 임상적 효과를 과학적으로 증명하여야 할 필요가 있음을 고려하여야 하겠다.

유상렬 (서울대 식품공학과)

본 논문은 장 관련 기능성 유산균의 평가 및 국제적 관리동향에 대한 정보를 학술적으로 기술하여 독자들에게 도움이 될 수 있는 적절한 종설로서 대한의사협회지 게재에 합당하다고 판단됩니다.