

REVIEW ARTICLE

장내 미생물총과 인간의 질병

고재성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

The Intestinal Microbiota and Human Disease

Jae Sung Ko

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Advances in sequencing technology and the development of metagenomics have opened up new ways to investigate the microorganisms inhabiting the human gut. The intestinal microbiota confer protection against pathogens, contribute to the maturation of the immune system, and regulate host metabolism. The composition of gut microbiota in early life is influenced by mode of birth, diet, and antibiotics. Decreased biodiversity and alterations in the composition of the intestinal microbiota have been observed in many diseases including obesity, neonatal necrotizing enterocolitis, inflammatory bowel disease, and recurrent *Clostridium difficile* infection. Therapeutic options for the diseases linked to imbalance in the microbiota include modifying the gut microbiota through diet, probiotics, and fecal transplants. (Korean J Gastroenterol 2013;62:85-91)

Key Words: Microbiota; Metagenomics; Microbiome

서론

인체에 존재하는 미생물은 100조에 이르러 인간 세포보다 10배 많으며 미생물의 유전자수는 인간 유전자수의 100배가 넘는 것으로 알려지고 있다.¹ 미생물총(microbiota)은 주어진 거주지에 존재하는 세균(bacteria), 고세균(archaea), 진핵생물(eukarya), 바이러스를 포함한 미생물 군집(microbial community)을 말한다. 장내 미생물총은 병원균 침입을 방어하고 면역체계를 성숙시키고 비타민과 단쇄지방산을 생산하여 영양분을 공급하여 인체 대사 조절에 관여한다. 또한 인체와 상호작용을 통해 인간의 건강과 질병에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.² 그런데 장내 미생물의 20-40%만이 기존의 방법으로 배양이 가능하다.³ 이 한계를 극복하기 위해서 16S ribosomal RNA gene (rRNA)를 분석하는 방법이 개발되었다. 16S rRNA에는 모든 종(species)에 공통적인 보존영역(conserved region)과 특정 종을 분류할 수 있는 초가변영역(hypervariable region)이 존재해서 염기서열분석을 통해 미생물의 종을 알아낼 수 있다. 계통형(phylogeny)에 따라서 종은 16S rRNA의 97% 이상이 일치하고, 속(genus)은 94% 이상, 과(family)는 90% 이상, 목(order)은 85% 이상, 강(class)은 80% 이상, 문(phylum)은 75% 이상이 일치한다. 최근에는 대량발굴(high throughput) pyrosequencing을 이용하여 미생물총을 한번에 자세하게 분석할 수 있게 되었다.⁴ 배양하는 방법을 이용하지 않고 개인 미생물총을 분석하는 것을 metagenomics라고 부르는데, 크게 두 가지 방법이 사용된다. 16S rRNA를 표적으로 한 염기서열 분석법으로 미생물총의 구성을 조사할 수 있고, 전체 유전자를 포함할 수 있는 shotgun 염기서열 분석법으로 참고 유전체(reference genome)와 비교하여 대사 경로(metabolic pathway), 독성 인자를 비롯한 기능적 특성을 추론할 수 있다.⁴ 이 논문에서는 metagenomics를 이용한 연구들을 바탕으로 장내 미생물총이 인간의 건강과 질병에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 고재성, 110-744, 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Correspondence to: Jae Sung Ko, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. Tel: +82-2-2072-2197, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: kojs@snu.ac.kr

Financial support: This study supported by the grant from the SNUH Research Fund (No. 0420110610). Conflict of interest: None.

인간 미생물 유전체 (human microbiome)

미생물 유전체는 미생물총에 존재하는 전체 유전체로 정의된다. 유럽에서 건강한 사람, 과체중, 염증성 장질환 환자 등 124명을 대상으로 Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) project가 시행되었는데, 장내 미생물총을 metagenomics를 이용하여 분석하였다.⁵ 99%의 유전자가 세균성이었고 전체 코호트에서 1,000-1,150개의 종이 발견되었다. 각 개인은 최소한 160개의 세균종을 가지고 있고 미생물 유전자는 300만개 이상으로 밝혀졌다. 미생물 유전자의 기능을 분석하여 보니 복합다당류를 분해하고 단쇄지방산, 아미노산, 비타민을 합성하는 기능이 있었다. 염증성 장질환 환자에서 건강한 사람에 비해 세균의 다양성이 감소하였다. 2007년부터 미국 국립보건원에서 242명의 사람을 대상으로 15-18개의 인체부위(피부, 비강, 구강, 장, 비뇨생식기 등)에서 시료를 채취하여 Human Microbiome Project를 시작하였는데, 2010년 178개 미생물 유전체의 염기서열 결과를 발표하였다.⁶ 2012년에는 5,177개의 세균을 분류하고 800개의 세균유전체 염기서열을 분석하였는데, 인체부위에 따라서 미생물 구성에 차이가 있지만 기능분석 결과 인체 부위에 상관없이 대사 경로는 유사하였다.⁷ 우리나라에서는 2010년부터 쌍둥이 코호트를 이용하여 미생물 유전체의 다양성과 질환과의 연관성을 규명하는 연구가 시행되고 있다.

개인 간에 미생물총의 구성은 아주 다양하고 환경과 유전자에 의해 영향을 받는다. 쌍둥이에서 세균종의 50% 미만을 공유할 뿐으로, 유사성은 쌍둥이 사이에서 가장 높고, 그 다음이 어머니와 자식 사이, 그리고 낯선 사람들 순이다.⁸ 일본인, 미국인, 중국인과 비교해서 한국인 사이에서 장내 미생물총의 차이가 적어, 숙주 유전자와 식사습관이 장내 미생물총의 구성에 영향을 주는 것으로 추정된다.⁹

식사 습관

장내 미생물총의 구성에 따라서 세 종류의 enterotype으로 분류할 수 있는데, 지배적인 속에 따라서 *Bacteroides*, *Prevotella*, 또는 *Rumminococcus*가 주종인 enterotype으로 구분할 수 있다.¹⁰ 이러한 enterotype은 오랜 기간의 식사 습관과 연관이 있는데, 단백질과 동물성 지방 섭취가 많은 사람은 *Bacteroides*가 주종인 enterotype을, 섬유질 섭취가 많은 사람은 *Prevotella*가 주종인 enterotype을 가지고 있다.¹¹

유럽과 아프리카 시골 지역 어린이의 장내 미생물총을 비교한 연구에서는 아프리카 어린이에서 섬유소와 다당류를 가수분해하는 유전자를 가진 *Prevotella*와 *Xylanibacter*가 풍부

하여 섬유소로부터 에너지를 최대한 얻을 수 있다. 또한 유럽 어린이에 비해서 아프리카 어린이의 대변에서 생물다양성(biodiversity)이 풍부하고 단쇄지방산과 대장암 예방효과가 있는 butyric acid의 농도가 높으며, 대장균, *Shigella*, *Salmonella*가 적게 발견된다.¹² 고단백, 고지방, 단순당이 높은 서구식 식사는 다양한 장내 미생물총을 균질화(homogenization)시키는 것으로 추정된다. 일본인의 장내 미생물총을 분석한 연구에서는 해양 미생물에 존재하는 해조류의 porphyran을 분해하는 효소가 해조류를 많이 섭취하는 일본인 장내 미생물로 전이된 것이 발견되었다.¹³

영아의 장내 미생물 정착

신생아 시기는 장내 미생물의 정착(colonization)에 중요한 시기이다. 출산하는 과정에서 신생아는 산모의 미생물과 접촉하게 되는데, 질식분만(vaginal delivery)한 신생아의 장내 미생물총은 *Lactobacillus*, *Prevotella*가 주종으로 엄마의 질 미생물총과 유사하고, 제왕절개로 태어난 신생아의 경우는 *Staphylococcus*, *Corynebacterium*가 주종으로 엄마의 피부 미생물총과 유사하여 출산방법이 초기 미생물 정착에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있다.¹⁴ 모유 수유를 하는 영아의 장내 미생물총은 분유 수유아에 비하여 생물다양성이 풍부하고 이질적이다.¹⁵ 장내 미생물이 정착하게 되면 다른 바이러스, 세균을 포함한 병원균의 침입을 막는 역할을 한다. 출생 후부터 2.5년 동안 12번에 걸쳐 영아 1명의 장내 미생물총을 분석한 논문¹⁶에서, 출생 초기에는 유당분해 효소가 풍부하고, 이유식을 시작하기 전부터 식물 다당류 대사에 관여하는 유전자가 증가한다고 보고하였다. 일상 식사를 시작하면서 *Bacteroidetes*가 주종인 안정적인 미생물총이 되고 2.5세에 성인과 유사한 미생물총을 이루며 식사의 변화나 항생제 치료가 미생물 유전체의 주요한 변화를 가져온다.¹⁶ 영아기와 노년기에는 *Firmicutes/Bacteroidetes*의 비가 낮고 성인기에는 높은 양상을 보인다.¹⁷

비만과 지방간

인간의 장내 미생물총은 크게 4개의 문으로 구분되는데, 그람음성균인 *Bacteroidetes*와 *Proteobacteria*, 그람양성균인 *Firmicutes*와 *Actinobacteria*이다. *Bacteroides*종으로 구성된 *Bacteroidetes*와 *Clostridia*강이 대부분인 *Firmicutes*가 대부분을 차지하고, 10% 미만이 나머지 문이다.¹⁸ 비만이 장내 미생물총의 변화와 연관이 있다는 최초의 증거는 Leptin 결핍 ob/ob 생쥐의 장내 미생물총에서 *Firmicutes*문이 증가하고 *Bacteroidetes*문이 감소한다는 연구이다.¹⁹ 야생형 쥐에

게 고지방 고단백 식사를 제공하면 *Firmicutes*문이 증가하고 *Bacteroidetes*문이 감소하는 미생물총으로 변화한다.²⁰ 같은 열량을 섭취하더라도 비만한 생쥐의 장 미생물을 투여받은 무균 생쥐가 마른 생쥐로부터 장 미생물을 받은 생쥐보다 체중이 더 증가한다.²¹ 이 결과는 장내 미생물이 에너지 축적과 비만 발생에 중요한 역할을 하는 것을 의미한다.

비만한 사람의 장내 미생물총에서도 *Firmicutes/Bacteroidetes*의 비가 증가한 것이 관찰되는데, 저탄수화물 식사나 저지방 식사를 공급하면 *Bacteroidetes*의 비율이 증가한다.²² 쌍둥이 대상 연구에서는 비만한 사람의 장내 미생물의 다양성이 감소하고 *Bacteroidetes*가 감소하며 탄수화물과 지방대사에 관여하는 유전자를 가진 미생물이 풍부하다.²³ 그러나 비만한 사람에서 *Firmicutes/Bacteroidetes*의 비가 감소한다는 상반된 결과²⁴와 비만한 사람과 마른 사람에서 문 수준(phylum level)의 차이가 없다는 보고²⁵도 있다. 위 우회(gastric bypass) 수술을 받은 사람에서는 정상 체중, 비만한 사람에 비해서 *Firmicutes*가 감소하고 *Gammaproteobacteria*의 비율이 증가하는데, 수술 후 위가 줄어들고 소장이 짧아짐으로써 장의 환경과 식사 섭취가 변화하기 때문인 것 같다. 비만한 사람에서 수소를 생산하는 *Prevotellaceae*과와 수소를 이용하는 고세균이 증가해 있는데, 이것은 식물의 다당류 발효를 증진하여 단쇄지방산이 생성되므로 에너지 축적이 증가하는 것으로 보인다.²⁶ Enterotype을 규명한 연구에서 사람의 체질량지수와 ATPase complex와 같은 세 개의 표지분자(marker molecules)가 상관관계를 보이는데,¹⁰ 문 구성의 차이보다는 metagenomics로 분석한 기능적 생물지표(functional biomarker)가 더 중요하다는 것을 시사한다.

생쥐에게 고지방 식사를 주면 장의 투과성이 증가하여 미생물의 외막성분인 lipopolysaccharide (LPS)가 혈중에서 증가하고, LPS의 증가는 비만, 낮은 수준의 염증, 인슐린저항을 유발한다.²⁷ LPS를 인지하는 toll-like receptor (TLR)-4를 제거하면 음식으로 유발되는 비만과 인슐린 저항을 예방할 수 있다.²⁸ Flagellin을 인지하는 TLR-5가 결핍된 생쥐는 장내 미생물총의 변화와 함께 대사증후군이 발생한다.²⁹ 이러한 결과들은 장내 미생물이 숙주의 TLR을 통해서 선천면역체계와 상호작용하여 대사 조절에 관여하는 것을 시사한다. Prebiotics를 비만생쥐에게 투여하여 *Bifidobacteria*가 증가하면 glucagon-like peptide 2의 생성을 증가시켜 장의 투과성이 감소하고 혈중 LPS 농도가 감소하여 염증과 포도당 내성이 호전된다.³⁰ 대사증후군 환자에게 마른 사람의 장내 미생물총을 이식하면 butyrate를 생산하는 장내 미생물의 변화와 더불어 인슐린 민감도가 증가한다.³¹

비알코올성 지방간질환의 발생과 지방간염(steatohepatitis)으로의 진행에 장내 미생물총이 중요한 역할을 하는 것이

밝혀지고 있다. 생쥐에게 과당을 많이 공급하면 치밀이음부(tight junction) 단백질이 감소하고 간의 TLR 1-4, 4-8의 발현이 유도되면서 간의 지방축적이 증가하는데, 이러한 효과는 항생제 투여에 의해 감소한다.³² Nod-like receptor로 구성된 inflammasome은 지방간과 대사증후군 생쥐에서 장내 미생물총 구성의 변화와 염증성 사이토카인의 분비에 중요한 역할을 한다.³³ 비알코올성 지방간질환이 있는 성인의 대변 미생물총에서 대조군에 비해 *Bacteroidetes*문의 비율은 차이가 없으나 과와 속에서 차이가 나타나는데, *Lactobacillus*, *Robinsoniella*, *Roseburia*, *Dorea*속이 증가하고 *Oscillibacter*속이 감소한다. 또한 비알코올성 지방간질환 환자의 대변에서 휘발성 유기산 중 ester 화합물이 증가한다.³⁴ 비알코올성 지방간염과 지방간염이 없는 단순비만 소아의 장내미생물총은 건강 대조군에 비해 *Bacteroidetes*문이 증가하고 *Firmicutes*문이 감소한다. 지방간염 소아는 단순비만 소아에 비해 *Proteobacteria*문이 증가하는데, 그 중에서도 *Enterobacteriaceae*과에 속하는 *Escherichia*속이 의미있게 증가하고, *Escherichia*는 알코올을 생산한다. 지방간염 소아에서 대조군, 단순비만군에 비해 알코올을 생산하는 미생물 유전체가 풍부하고 혈중 에탄올 농도가 의미있게 높는데, 비알코올성 지방간염의 병인으로 알코올 생산 미생물이 알코올을 생산하고 반응성 산소(reactive oxygen)를 공급하여 간의 염증을 일으키는 것을 시사한다.³⁵

미숙아와 신생아 괴사성 장염

미숙아의 장내 미생물총은 만삭아에 비해서 생후 72시간에 *Clostridium difficile*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*종을 포함한 병원균이 많이 발견되며 *Bifidobacterium*종과 *Lactobacillus*종은 적게 발견된다. 이러한 결과는 첫 며칠 동안 사용하는 경험적 항생제, 제왕절개, 분유 수유, 신생아 집중치료실의 특수환경 등이 영향을 미치는 것으로 추정된다.³⁶ 신생아 괴사성 장염(neonatal necrotizing enterocolitis)은 미숙아에서 발생하는데, 대조군에 비해 괴사성 장염 발생 미숙아에서 미생물의 다양성이 감소하고 상대적으로 *Gammaproteobacteria*의 비율이 증가하며 항생제 사용기간이 길었다. 항생제 사용으로 인해 미생물의 다양성이 감소하면서 병원균이 과증식하여 신생아 괴사성 장염이 발생하는 것으로 추정된다.³⁷ 다른 장내 미생물총 연구에서는 괴사성 장염 발생 1주 전에서 72시간 전 사이에 *Proteobacteria*문의 비율이 증가하고 *Firmicutes*문의 비율이 감소하는 것이 관찰된다.³⁸ 다른 미숙아 연구에서는 괴사성 장염 환자의 대변에서 *Enterococcus*속이 더 많이 발견되고 대조군에서는 발견되지 않는 *Citrobacter*종이 검출된다.³⁹

자가면역질환과 알레르기질환

자가면역성 1형 당뇨병이 발생한 어린이의 장내 미생물총은 자가면역질환이 없는 같은 연령, 같은 유전형질을 가진 어린이와 비교할 때 2-3세가 되면서 미생물총 다양성이 감소하고 *Bacteroidetes/Firmicutes*의 비가 증가한다.⁴⁰

아토피 피부염이 발생하는 영아는 알레르기가 없는 영아에 비해서 생후 1개월에 장내 미생물총의 다양성이 감소하고 *Bacteroidetes*문과 *Bacteroides*속의 다양성이 감소하고 생후 12개월에 *Proteobacteria*문의 다양성이 감소한다. 따라서 생후 초기 장내 미생물총의 다양성 감소가 나중에 발생하는 아토피 피부염과 연관이 있는 것으로 보인다.⁴¹

생쥐의 장내 *Bacteroides fragilis*의 polysaccharide A는 TLR-2를 통해서 regulatory T cell에 작용하여 염증반응을 억제하고 면역관용을 증진시킨다.⁴² 신생아 생쥐에게 항생제를 투여하면 장내 미생물 다양성이 감소하고 알레르기성 천식이 더 많이 발생한다.⁴³ 이는 위생가설(hygiene hypothesis)과 잘 일치하는 결과로 생후 초기 항생제 사용과 장내 미생물총과 면역체계 변화의 연관성을 보여준다.

과민성 장증후군

과민성 장증후군 성인에서 건강대조군에 비해 *Firmicutes*가 증가하고 *Bacteroidetes*가 감소하는 장내 미생물총의 변화가 관찰된다.^{44,45} 과민성 장증후군 소아에서는 건강 대조군에 비해 미생물 다양성의 차이는 없지만, *Gammaproteobacteria*강의 비율이 증가하는데, 그 중에서 *Hemophilus parainfluenza*종의 증가가 중요하다. 과민성 장증후군 소아에서 *Ruminococcus*속에 해당하는 새로운 미생물이 의미있게 많이 발견되고, 복통의 빈도가 *Alistipes*속의 증가와 상관관계가 있다. 또한 변비형의 과민성 장증후군 아형과 변비형과 설사형으로 구분되지 않는 아형 사이에 대변 미생물총의 구성이 다르다.⁴⁶ 아직까지 주증상으로 분류된 과민성 장증후군의 아형에 따라서 미생물총의 변화가 있는지는 확실하지 않다. 급성 위장관염 후에 과민성 장증후군의 증상이 발생한다는 것과 치료에 흡수되지 않은 항생제와 probiotics가 도움이 된다는 사실은 과민성 장증후군의 병인에서 장내 미생물의 변화가 중요한 인자임을 시사하는 간접적인 증거이다.⁴⁷

염증성 장질환

동물 염증성 장질환 모델에서 장내 미생물이 존재해야 발병하고, 크론병에서 대변 흐름을 변환시키면 아래쪽의 염증이 호전되며 궤양성 대장염에서 probiotics가 맹낭염(pouchitis)

의 예방에 효과적이다.⁴⁸ 이러한 연구 결과는 염증성 장질환의 발병에 장내 미생물총이 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 또한 생후 첫해에 항생제의 잦은 사용이 크론병의 발병 위험을 증가시키는데,⁴⁹ 영아기 숙주와 미생물총의 상호작용이 장의 항상성 유지에 중요하다고 생각된다. 염증성 장질환의 장 조직에서 미생물 다양성이 감소하고 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*문이 감소하며 *Actinobacteria*와 *Proteobacteria*문은 증가한다.⁵⁰ 다른 염증성 장질환 생검조직의 미생물총 연구에서는 미생물 다양성이 감소하고 *Firmicutes*문이 감소하면서 *Bacteroidetes*문은 증가한다. 같은 연구에서 크론병에서는 대조군에 비해 *Enterobacteriaceae*가 증가하고 염증 조직과 비염증 조직 사이에 미생물 구성에 차이를 보인다.⁵¹ 이러한 미생물총의 구성 변화가 염증의 원인인지 아니면 결과인지는 명확하지 않다. 염증성 장질환에 이환된 쌍둥이 연구⁵²에서 대조군과 궤양성 대장염, 대장형 크론병은 미생물 구성이 유사하지만, 회장형 크론병은 큰 차이를 보였고 미생물 다양성도 감소하였다. 회장형 크론병에서 *Faecalibacterium*, *Roseburia*가 감소하고 *Enterobacteriaceae*와 *Runninnococcus gnavus*가 증가하는데, 항염증 작용을 보이는 *F. prausnitzii*에 대한 adherent invasive *Escherichia coli*의 비가 증가한다. 일란성 쌍둥이와 이란성 쌍둥이 사이에 미생물총 구성의 차이가 없어 질병 표현형이 숙주 유전형보다 더 영향을 미친다는 사실을 알 수 있다.

NOD2 돌연변이를 가진 생쥐와 사람에서 Paneth 세포의 antimicrobial peptide인 α -defensin의 분비가 감소하면서 장내 미생물총 구성의 변화가 관찰되고⁵³ 크론병 환자에서 autophagy 유전자인 *ATG16L1* 유전형과 미생물 구성의 변화가 연관이 있어⁵⁴ 숙주의 유전형이 장내 미생물 구성에 영향을 주는 것으로 보인다. 염증성 장질환에서 대사 경로를 포함한 미생물의 기능을 최초로 분석한 연구⁵⁵에서는 *Roseburia*와 *Phascolarctobacterium*속이 의미있게 감소하는데, butyrate와 propionate의 생성이 감소하는 원인으로 보인다. 크론병에서 *Enterobacteriaceae*, 특히 *Escherichia*, *Shigella*가 증가하고 회장형 크론병에서 *Faecalibacterium*이 감소하여 병원성 세균은 증가하고 방어적인 세균은 감소하는 장내 세균의 불균형(dysbiosis)을 보인다. 염증성 장질환에서 탄수화물과 아미노산 대사에 관련된 미생물 유전체는 감소하고 산화 스트레스 대사 유전체는 증가한다. 회장형 크론병에서는 병독성(virulence)과 분비 경로(secretion pathway)에 관여하는 유전체가 증가한다. 이는 미생물총의 구성 변화와 미생물 유전체의 기능 변화가 염증성 장질환의 병인에 중요한 역할을 하는 것을 시사한다.

항생제, 동종골수이식, *Clostridium difficile* 감염

두 번에 걸쳐 ciprofloxacin 항생제를 투여하며 10개월 간 관찰한 연구에서 장내 미생물의 다양성이 감소하고 미생물의 구성이 변화하였으며 투여 중지 1주일 후에 처음 상태로 돌아 오기 시작했지만 회복이 불완전했다.⁵⁶ Clindamycin 투여 후 2년 간 관찰한 연구에서는 *Bacteroides*가 원래대로 회복되지 않고 항생제 내성 유전자가 지속적으로 증가했다.⁵⁷

동종골수이식을 받은 환자에서 장내 미생물총의 다양성이 감소하고 *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Proteobacteria* 등이 전체의 30% 이상을 차지하는 우세종이 출현하는데, *Proteobacteria*가 우세종이 되면 그람음성간균 패혈증의 위험이 증가한다.⁵⁸ 동종골수이식을 받기 위해 항생제를 투여받은 환자에서 vancomycin 내성 *enterococcus* (VRE) 패혈증이 발생하기 전에 장내 미생물총의 VRE 우세종으로의 변화가 먼저 일어난다.⁵⁹ 따라서 장내 미생물총 분석이 패혈증 발생의 위험이 높은 환자를 찾아내는 데 도움이 될 수 있다.

C. difficile 감염이 반복적으로 발생하는 사람의 대변 미생물총은 대조군과 처음 *C. difficile* 감염을 경험한 사람에 비해서 다양성이 현저히 감소한다.⁶⁰ 반복적인 *C. difficile* 감염이나 난치성 *C. difficile* 감염 환자에게 타인의 대변 미생물총을 이식하는 치료가 효과적이는데, 이식 전에는 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*문이 부족했던 환자의 대변에서 이식 후에 증상의 호전과 함께 기증자의 미생물총과 유사하게 *Bacteroides*종이 늘어나는 것이 관찰된다.⁶¹ 반복적인 *C. difficile* 감염에 대한 최초의 무작위 대조군 연구에서 vancomycin 단독 치료로 23%가 회복되는 반면 vancomycin 치료 후 십이지장으로 대변을 주입하면 81%가 회복되고, 대변의 미생물 다양성이 증가하며 *Bacteroidetes*와 *Clostridium* IV, XIVa가 증가하고 *Proteobacteria*가 감소한다.⁶² 이러한 결과는 기증자의 미생물이 빠르게 정착하여 미생물총의 구성과 기능이 회복된다는 것을 시사한다.

결 론

배양하지 않고 미생물총의 모든 유전자를 분석하는 metagenomics를 이용하면서, 인간의 건강과 질병에서 장내 미생물총이 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지고 있다. 출산방법, 식사 종류, 항생제 사용은 영아기 장내 미생물총의 정착과 구성에 큰 영향을 미친다. 비만, 신생아 괴사성 장염, 알레르기 질환, 염증성 장질환, 반복적인 *C. difficile* 감염 등에서 장내 미생물총의 다양성 감소와 미생물 구성의 변화가 관찰된다. 앞으로 인간 유전형과 미생물 유전체를 통합적으로 분석

하는 연구가 필요하다. Metagenomic 자료를 근거로 하여 질병의 조기진단, 생물학적 표지자와 새로운 probiotics의 개발이 가능할 것이다.⁶³ 식이 변화, probiotics, 대변 이식 등을 통해 장내 미생물총을 조절하는 것이 미생물총의 불균형과 연관된 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다.

REFERENCES

- Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-848.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-1270.
- Zoetendal EG, Collier CT, Koike S, Mackie RI, Gaskins HR. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *J Nutr* 2004;134:465-472.
- Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012;489:250-256.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
- Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, et al; Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science* 2010;328:994-999.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
- Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7503-7508.
- Nam YD, Jung MJ, Roh SW, Kim MS, Bae JW. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2011;6:e22109.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-180.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-108.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
- Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czekaj M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* 2010;464:908-912.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-11975.

15. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol* 2012;13:r32.
16. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4578-4585.
17. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123.
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
19. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070-11075.
20. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-223.
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
22. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
23. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009;587:4153-4158.
24. Schwierdt A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190-195.
25. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94:58-65.
26. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2365-2370.
27. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
28. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1986-1998.
29. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328:228-231.
30. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091-1103.
31. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916.
32. Wagnerberger S, Spruss A, Kanuri G, et al. Toll-like receptors 1-9 are elevated in livers with fructose-induced hepatic steatosis. *Br J Nutr* 2012;107:1727-1738.
33. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-185.
34. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:868-875.
35. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-609.
36. Chang JY, Shin SM, Chun J, Lee JH, Seo JK. Pyrosequencing-based molecular monitoring of the intestinal bacterial colonization in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:512-519.
37. Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009;3:944-954.
38. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 2011;6:e20647.
39. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr* 2010;156:20-25.
40. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the auto-immune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82-91.
41. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-440.
42. Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011;332:974-977.
43. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13:440-447.
44. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792-1801.
45. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
46. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1782-1791.
47. Ohman L, Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:323.
48. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1452-1459.
49. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2687-2692.

50. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-13785.
51. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011;11:7.
52. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010;139:1844-1854.
53. Rehman A, Sina C, Gavrilova O, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* 2011;60:1354-1362.
54. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:179-184.
55. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012;13:R79.
56. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4554-4561.
57. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56-66.
58. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55:905-914.
59. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 2010;120:4332-4341.
60. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-438.
61. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-360.
62. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.
63. Blumberg R, Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Sci Transl Med* 2012;4:137rv7.