

미숙아의 장내 세균총과 질병예방을 위한 정장제 사용

차의과학대학교 강남차병원 소아청소년과
김 은 선

Intestinal Microbiota in Preterm Infants and Probiotics Use for Disease Prevention

Eun Sun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul, Korea

Infectious complications such as necrotizing enterocolitis (NEC) or neonatal sepsis are main causes of mortality and disability in very low birth weight infants (VLBWIs). Because preterm infants are exposed to too unfavorable environment to promote appropriate intestinal colonization, pathologic organisms can easily colonize and host defense systems are also down-regulated in preterm gut, causing infectious complications such as NEC. To promote appropriate intestinal microbiota, probiotics have been studied for potential benefits by increasing mucosal barrier function, reducing intestinal pathogens, up-regulating immune system balancing inflammation. Large randomized controlled trials have shown favorable effects of probiotics on preterm NEC and mortality. Meta-analysis of clinical trials showed consistent evidence of probiotics uses in preterm infants. However, adequate type, dose, timing, and duration of probiotics have not been standardized for clinical applications. In addition, other interventions promoting preterm intestinal microbiota and immunity, such as prebiotics or lactoferrin, are on studies in combination with probiotics. More clinical trials should be added for the evidence-based clinical use of probiotics in preterm infants.

Key Words : Probiotics, Preterm infants, Necrotizing enterocolitis, Mortality

최근 신생아 의료의 발달로 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)의 생존은 괄목한 만한 발전을 이루었지만, 신생아집중치료실에서 발생하는 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 신생아 패혈증(neonatal sepsis) 등 감염과 관련된 합병증은 미숙아 사망의 주된 요인이며 생존한다고 해도 입원기간 연장 및 퇴원 후 영유아기 신경발달 장애와 관련이 있다.^{1,2} 극소 저체중 출생아는 면역체계가 미숙하여 감염에 취약하고, 특히 기관내 튜브나 중심정맥 도관, 비위관 등 불가피한 의료적인 처치와 관련하여 피부나 점막의 정상 세균총이 파

괴되고 침습적인 감염의 입구가 형성되어 합병증 중 하나인 감염의 원인이 쉽게 제공된다. 침습적인 처치의 기간을 단축시키는 것이 극소 저체중 출생아의 감염 합병증을 줄이는 방법이겠지만, 그 외에 미숙아의 후기 패혈증 혹은 괴사성 장염의 흔한 원인균인 장내 병원성 균주의 비정상적인 정착을 막는 방법 또한 감염 합병증을 줄이는 방법으로 연구되고 있다. 이러한 방법의 하나로 살아있는 미생물로서 숙주의 장내 세균총에 변화를 일으켜 건강에 도움이 되는 보충제인 probiotics 사용이 최근 많이 연구되고 있다.³⁻¹⁰ 일부 연구에서는 probiotics 사용이 수유진행에는 도움이 되지만, 괴사성 장염이나 패혈증의 예방에는 효과가 없다고 보고하였지만,¹¹⁻¹⁵ 대다수의 연구에서는 신생아 괴사성 장염을 줄이고 사망률을 낮춘다는 probiotics의 효과가 확인되고 있어, '미숙아에서 probiotics를 사용하지 않는 것이 비윤리적인가'라는 주제로 논의가 되기도 하였다.¹⁶⁻¹⁸

접수 : 2013년 12월 23일, 수정 : 2013년 12월 27일

승인 : 2013년 12월 30일

주관책임자 : 김은선, 135-913, 서울시 강남구 논현로 566

차의과학 대학교 강남차병원 소아청소년과

전화 : 02)3468-2801, 전송 : 02)3468-2118

E-mail : naivesun1@hanmail.net

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

본 중설에서는 미숙아의 장내 세균총의 형성을 이해하고 ‘건강한’ 장내 세균총의 형성을 위한 probiotics 사용을 통해 미숙아의 감염과 관련된 합병증 예방효과에 관한 최근 연구 결과들을 정리하고자 한다.

본 론

1. 미숙아에서 장내 세균총의(intestinal microbiota) 형성 및 역할

장관은 음식을 소화시켜 영양분을 흡수하는 역할 외에 외부 환경에 적극적으로 방어하는 장 면적이 질병예방에 있어서 중요하다. 장관 면적의 3가지 중요 요소는 장내 세균총, 장점막 방어, gut-associated lymphoid tissue (GALT)와 같은 국소면역기전이다. 특히 장내 세균총은 숙주와 상호작용하여 장점막 방어와 국소면역기전의 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁹

장내 세균총은 배양검사를 이용한 연구를 통해 검증되어왔다. 양막파수가 없는 산모의 태아도 양수에서부터 세균에 노출되기 시작하여 출생과 동시에 미숙아의 장관은 급격히 증가하는 장내세균으로 자리잡게 된다.²⁰ 장내 세균총은 분만 시 산모의 질을 통과하면서, 출생 이후 수유를 진행하고 음식을 먹게 되는 등 환경에 노출되면서 형성된다. 장내 세균총의 정착 시기 및 세균총의 구성은 재태 주수, 분만 방법, 수유 종류, 항생제 사용 여부, probiotics 사용 여부, 신생아중환자실 등의 주변 환경 등의 영향을 받는다 (Fig. 1).^{3, 21, 22} 특히, 16S rRNA pyrosequencing을 이용한 미숙아의 장내 세균총 연구에서는, 출생 재태 주수 23주에서 32주 미숙아들의 세균총을 비교해 보았을 때,

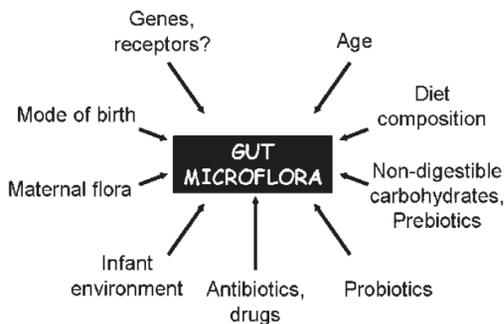


Fig. 1. Factors that influence intestinal microbiota of newborn. Adopted from Bourlioux P, et al.

출생 재태주수 30주 미만 미숙아에서 30주 이상의 미숙아들에 비해 장내 정착된 세균총의 수가 적고 세균총의 종류가 유의하게 적으며, 괴사성 장염 및 폐혈증의 원인균인 *Citrobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella* 등의 sequence가 세균총으로 종종 확인되어, 출생 재태 주수에 따른 장내 세균총에 대한 영향을 알 수 있다.²³

장내 세균총은 주요 세균총 [$>10^9$ colony forming unit (CFU)/g]과 그 보다 수가 적은 세균총들로 (10^6 - 10^9 CFU/g과 그 이하) 분류될 수 있는데, 음식물 섭취 후 장내 이동 시간이 길수록 주요 세균총으로 자리잡기가 쉽기 때문에, 미숙아에서 구강섭취를 통한 세균총 형성이 쉽다. 장내 세균은 *Bifidobacterium*이나 *Lactobacillus* 처럼 숙주에 이로운 세균도 있지만, 숙주의 건강에 위험한 세균도 있다 (Fig. 2).²²

장내 세균총은 숙주와 상호작용하여 비타민 K나 비타민 B12, butyrate와 같은 영양분이 되는 대사산물을 만든다. 또한 장 조직의 발달에 영향을 주는데, 장 세포를 활성화시키고 장 용모의 혈관 구조 발달을 조절하며, 점액 생성 증가 및 세포간 tight junction 강화 등 숙주 방어 성숙에 영향을 준다. 집락된 장내 세균총은 병균이 들어왔을 때 저항성을 나타낼 수 있으며, 장내 세균-상피 “cross talk”는 장내 세균총이 점막층을 건너 상피세포, 내피세포, 림프구와 상호 작용하여 장내 염증을 조절한다는 개념으로 toll-like receptors (TLRs)이 그 작용의 중심에 있다고 알려졌다.²²

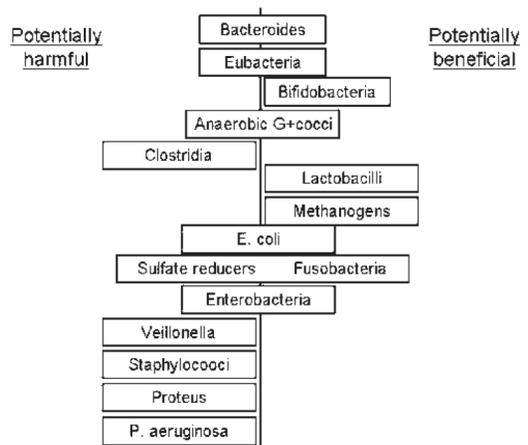


Fig. 2. Potentially harmful and potentially beneficial bacteria. P., Pseudomonas; E., Escherichia. Adopted from Bourlioux P, et al.

24,25 TLRs의 작용으로 M 세포와 dendritic 세포 등이 활성화되어 출생 시 T helper type 2 세포로 치우쳐져 있는 장 면역 상태를 T helper type 1 세포 활성화를 통해 면역적으로 조화를 이루게 하며 다른 염증 반응들도 조절한다. 이러한 장내 세균총의 역할을 이해하게 되면서, T helper type 2 세포가 지속적으로 활성화된 경우에 알레르기 질환의 빈도가 증가하고, T helper type 1 세포가 과도하게 활성화되는 경우에 자가면역 질환이나 과사성 장염과 같은 염증성 질환의 가능성이 증가되는 것을 설명할 수 있게 되었다.^{25,26}

미숙아는 출생 이후 장내 세균총 형성에 내재적으로 불리한 상황이 있다. 모유수유를 하고 있음에도 30주 미만의 미숙아는 장내 세균총의 다양성이 떨어져 TLRs 신호활동이 줄어들어 있다.²⁰ 장내 세균총의 다양성이 떨어지는 것은 장 성숙의 자극이 줄어들어 있는 상태에서 병원성 균이 주요 세균총으로 쉽게 자리잡을 수 있게 하여 패혈증이나 과사성 장염의 위험성을 올리는 원인이 된다. 미숙아는 내재적인 면역 반응 자체도 염증 반응을 하향 조정하는 반응이 떨어져 있어 병원성 균에 약한 상태이다. 게다가, 이러한 미숙아의 정상 장내 세균총 형성의 불리함이 있는 상황에서 위에서 언급한 환경적인 영향에 추가적으로 H2 blocker, 스테로이드, opioid 등의 약물을 사용하게 된다면 미숙아의 장내 세균총 형성에 방해가 된다.^{22, 24-26} 따라서, 불리한 여건의 미숙아에서 장내 세균총 형성을 돕고 장 면역과 관련하여 질병 예방에 도움을 주기 위해 probiotics 사용을 통한 연구가 많이 되어왔다.

2. Probiotics의 종류 및 역할

Probiotics는 살아있는 미생물로서 숙주의 장내 세균총에 변화를 일으켜 건강에 도움이 되는 보충제나 음식으로 정의된다. Probiotics는 mucin mRNA 발현을 통해 점막층을 두껍게 하여 Enteropathogenic *E. Coli* 와 같은 병적인 세균의 흡착을 방해하는 등 점막의 방어력을 증가시킨다고 알려져 있다. 또한, 일산화질소(nitric oxide, NO) 생산을 통해 혈관 저항을 감소시켜 허혈성 세포 손상을 막고, tight junction을 강화시키며 분비성 IgA를 증가시켜 점막 장벽을 강화시킨다. 염증반응을 조절하고 세포보호반응을 일으키는 기능 또한 중요하게 작용하여 세균에 대한 면

역력을 키우는데 도움이 된다(Fig. 3).²⁶

Probiotics는 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*이 주된 균주로 이용되나 그 외에도 *Saccharomyces*나 *Streptococcus*의 일부 균주들이 사용되기도 한다. Probiotics로 사용되기 위한 조건은 비병원성 균이면서 인체에서 유래한 균주로 구강섭취 후 대장까지 살아서 도달해야 하며 장 상피세포에 도착하여 숙주에 이로운 영향을 줄 수 있어야 한다. Probiotics로 사용되는 균주는 대체로 발효성과 혐기성 미생물에 속하며 대사산물로서 젖산과 butyrate를 특징적으로 생산하는데, 특히 butyrate는 probiotics의 장 면역 기능에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁷ 현재 주로 사용되는 probiotics는 *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuterii*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. sporogenes*, *B. breve*, *B. bifidus*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* 등이며, 혼합제제로 [*L. GG*+*B. longum*] 혹은 [*L. acidophilus*+*B. bifidus* (or *B. infantis* ±*B. lactis*)] 혹은 [*B. bifidus* (or *B. lactis*)+*B. infantis*+*Streptococcus thermophilus*] 혹은 [*Lactobacillus (acidophilus+rhamnosus GG+casei+plantarum)*+*B. infantis*+*Streptococcus thermophilus*] 등의 조합으로 사용하고 있다.^{11-15, 28-38}

3. 미숙아에서 probiotics와 질병예방-신생아 과사성 장염, 패혈증, 사망률에의 영향

미숙아에서 probiotics의 연구는 주로 신생아 과사성

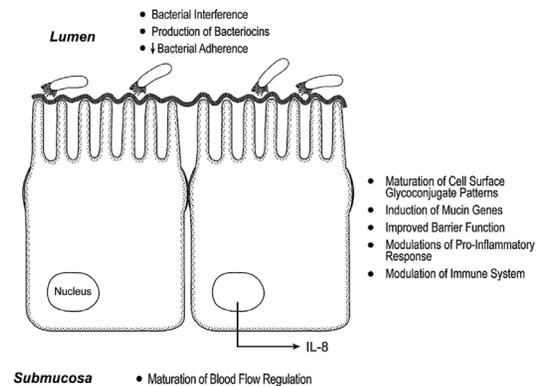


Fig. 3. Mechanism of probiotics. Adopted from Claud EC, et al.

장염의 예방에 대한 연구들이 주를 이루었고, 신생아 패혈증 및 사망률에 대한 영향까지 보는 연구가 대부분이다. 근거 중심 치료법 확립을 위해 최근 검토되고 있는 이중 맹검 무작위 대조 연구 위주로 결과들을 살펴보고자 한다(Table 1).

1997년 일본에서 91명의 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 probiotics 연구에서는 *B. breve*을 투여하였을 때 대조군에 비하여 투여 군주의 정착율이 높아지는 것을 확인하였고, 수유 장애가 적고 수유 진행이 빨라 출생 후 체중 증가가 투여군에서 유의하게 더 빠른 것을 확인하였다. 본 연구에서는 probiotics 투여군과 대조군에서 모두 신생아 괴사성 장염 발병이 없어 괴사성 장염에 대한 예방효과는 확인 할 수 없었으나, 사망환자는 모두 대조군에서 발생하였다.²⁸

2002년 이탈리아에서 33주 미만 혹은 1,500 g 미만으로 출생한 미숙아들을 대상으로 한 연구에서는 *L. GG*를 이용하였고 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았지만 투여군에서 신생아 괴사성 장염 및 사망환자의 빈도가

낮았다.²⁹

2003년 그리스에서 효모균인 *Saccharomyces*를 이용하여 28주에서 32주 사이에 출생한 분유 수유만 하는 미숙아들에서 투여군을 대조군과 비교해보았고 신생아 괴사성 장염, 패혈증, 사망률에 있어서 두 군간 유의한 차이는 없었지만, 분유 수유아의 변 배양 시 *Bifidobacterium*과 같은 유익한 장내 세균종이 투여군에 유의하게 많이 집락되어 있는 것을 확인하였다.³⁰

2005년 이후에는 이스라엘 연구에서 극소 저체중 출생아를 대상으로 *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *B. bifidus*의 혼합형태로 각각 투여하여 대조군과 비교하였고, 신생아 괴사성 장염의 빈도가 투여군에서 유의하게 감소되는 효과를 확인하였고(4% vs. 16%, $P=0.03$), 패혈증은 두 군간 차이가 없었고, 사망률은 통계적인 유의는 없지만 대조군에서 빈도가 증가하였다(3% vs. 10%).³¹

2005년 대만에서 시행한 연구에서는 *L. acidophilus*와 *B. infantis*의 혼합형태로 극소 저체중 출생아에 투여하여 신생아 괴사성 장염의 감소(5% vs. 13%), 패혈증 혹은 신

Table 1. Probiotics Study of Very Low Birth Weight Infants for NEC, Sepsis, or Mortality Reduction

Study	Case (n)	Control (n)	Bwt/GA	Probiotics	Dose(CFU)/duration
Kitajima ²⁸	45	46	<1,500 g	<i>B. breve</i>	0.5x10 ⁹ , 28 days
Dani ²⁹	295	290	<33 wk or <1,500 g	<i>L. GG</i>	6x10 ⁹ , till discharge
Costalos ³⁰	51	36	28-32 wk	<i>S. boulardii</i>	10 ⁹ /kg, twice daily, 30 days
Bin-Nun ³¹	72	73	<1,500 g	Mixture*	till 36 wk
Lin ³²	180	187	<1,500 g	Mixture [†]	twice daily, till discharge
Manzoni ³⁴	39	41	<1,500 g	<i>L. GG</i>	6x10 ⁹ , till discharge
Stratiki ¹¹	38	31	<34 wk & <1,500 g	<i>B. lactis</i>	2x10 ⁷ , 30 days
Lin ³³	217	217	<34 wk & <1,500 g	Mixture [‡]	2x10 ⁹ , 6 wk
Manzoni ³⁵	151	168	<1,500 g	<i>L. GG</i>	6x10 ⁹ , till discharge
Rouge ¹²	45	49	<32 wk & <1,500 g	Mixture [§]	1x10 ⁸ , till discharge
Samanta ³⁶	92	95	<34 wk & <1,500 g	Mixture	2.5x10 ⁹ , till discharge
Mihatsch ¹³	91	89	<30 wk & <1,500 g	<i>B. lactis</i>	12x10 ⁹ /kg, 6 wk
Braga ¹⁴	119	112	<1,500 g	Mixture [¶]	30 day of life
Sari ¹⁵	110	111	<33 wk or <1,500 g	<i>L. sporogenes</i>	3.5x10 ⁸ , till discharge
Fernandez ³⁷	75	75	<1,500 g	Mixture ^{**}	1 g/day, till discharge
Jacobs ³⁸	548	551	<32 wk & <1,500 g	Mixture ^{††}	10 ⁹ /1.5 g, till discharge

Abbreviations: NEC, necrotizing enterocolitis; Bwt, birth weight; GA, gestational age; CFU, colny forming unit; *B. Bifidobacterium*; *L. Lactobacillus*; *S. Saccharomyces*

B. infantis* (0.35x10⁹)+*Streptococcus thermophilus* (0.35x10⁹)+*B. bifidus* (0.35x10⁹);[†]*L. acidophilus* (1004356 organisms)+*B. infantis* (1015697 organisms);[‡]*B. bifidus*+*L. acidophilus*; [§]*B. longum*+*L. GG*; ^{||}*B. bifidus*+*B. lactis*+*B. infantis*+*L. acidophilus*; [¶]*B. breve*+*L. casei* (3.5x10⁷-3.5x10⁹); ^{}*L. acidophilus* (10⁹)+*L. rhamnosus* (4.4x10⁸)+*L. casei* (10⁹)+*L. plantarum* (1.76x10⁸)+*B. infantis* (2.76x10⁷)+*Streptococcus thermophilus* (6.6x10⁹); ^{††}*B. infantis* (3x10⁸)+*Streptococcus thermophilus* (3.5x10⁸)+*B. lactis* (3.5x10⁸)

생아 피사성 장염의 감소(13% vs. 25%), 신생아 피사성 장염, 폐혈증 혹은 사망률의 감소(17% vs. 32%)를 확인하였다.³² 같은 그룹에서 2008년 34주 미만의 극소 저체중 출생아에서 *B. bifidus*와 *L. acidophilus* 혼합 probiotics를 투여하여 다기관 연구를 시행하였고, 2기 이상의 신생아 피사성 장염의 감소(1.8% vs. 6.5%, $P=0.02$), 신생아 피사성 장염 혹은 사망률의 감소(1.8% vs. 9.2%, $P=0.002$)에 유의한 차이를 보여 probiotics 투여의 효과를 확인할 수 있었다.³³

2006년 이탈리아의 Manzoni 등이 극소 저체중 출생아에서 *L. GG*를 이용한 연구를 시행하였고, 이 연구에서는 투여군에서 장내 세균총 중 *Candida* 종의 정착이 유의하게 줄었다는 결과는 보여주었으나, 신생아 피사성 장염(2.5% vs. 5%, $P=0.51$), 폐혈증(37.5% vs. 42.5%, $P=0.35$), 사망률(12.5% vs. 15.4%, $P=0.51$)에 있어서 두 군간의 유의한 차이는 없었다.³⁴ Manzoni 등은 2009년 같은 probiotics를 이용하여 lactoferrin 병합 사용 결과를 연구하였고, 투여군에서 대조군에 비하여 신생아 피사성 장염(0% vs. 6%, $P=0.002$)과 폐혈증(4.6% vs. 17.3%, $P=0.001$) 빈도에 유의한 차이를 보였고, 사망률(4% vs. 7.1%, $P=0.24$)의 빈도도 낮았다.³⁵

2007년 Stratiki 등이 발표한 연구에서는 *B. lactis*를 이용하여 투여하였을 때 장 흡수의 지표가 호전되고 두위 증가에 도움이 된다고 보고하였으나, 신생아 피사성 장염, 폐혈증, 사망률에 있어서는 두 군간의 차이가 없었다.¹¹ 2009년 Rouge 등이 *B. longum*와 *L. GG*를 이용한 연구에서도 신생아 피사성 장염, 폐혈증, 사망률에 차이가 없었다.¹² 2010년 Mihatsch 등이 *B. lactis*를 이용한 연구¹³, 2011년 Braga 등이 *B. breve*와 *L. casei*를 이용한 연구¹⁴, 같은 해 Sari 등이 *L. sporogenes*를 이용한 연구¹⁵ 등에서도 수유 진행에 있어서 probiotics의 투여가 도움은 되었으나, 신생아 피사성 장염, 폐혈증, 사망률에 유의한 두 군간의 차이는 없었다.

2009년에 Samanta 등은 4가지 probiotics를 이용한 연구를 시행하였고, probiotics 투여가 완전수유에 도달하는 시간을 단축시키고, 신생아 피사성 장염(5% vs. 16%), 폐혈증(14% vs. 29%), 사망률(4% vs. 15%)의 빈도를 유의

하게 감소시키는 것을 확인하였다.³⁶

2012년에 멕시코에서 시행한 연구에서는 6가지 probiotics를 사용하여 극소 저체중 출생아에 대한 영향을 보았고, 통계적인 유의는 없었으나 신생아 피사성 장염의 빈도가 감소하고(8% vs. 16%), 사망률이 감소하며(1% vs. 9%), 신생아 피사성 장염 혹은 사망률을 줄이는 효과는 통계적인 유의성을 보였다(9% vs. 25%, $P=0.015$).³⁷

가장 최근에 호주에서 발표된 대형 무작위 연구인 Pro-Prem Study는 3가지 균주를 이용한 probiotics 연구를 32주 미만 극소 저체중 출생아를 대상으로 시행하였고, 두 군간 폐혈증이나(23% vs. 26%) 사망률에 있어서(4.9% vs. 5.1%) 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 투여군에서 신생아 피사성 장염의 빈도가 줄어드는 효과를 보였다(2% vs. 4.4%, $P=0.03$).³⁸

미숙아에서 probiotics의 효과에 관한 많은 연구 결과가 나오면서, 메타 분석들이 시행되었고, 각 분석별로 차이는 있지만, probiotics의 사용이 신생아 피사성 장염 빈도 및 사망률을 줄인다는 의견 쪽으로 근거들이 증가되는 경향이다. 2011년 Cochrane 분석에서⁷ 16개 연구 결과를 정리하여 probiotics 투여가 신생아 피사성 장염 발생을 줄이고(RR 0.35, 95%CI 0.24 to 0.52) 사망률을 감소 시킨다고 보고하였다(RR 0.40, 95%CI 0.27 to 0.60). 가장 최근 2012년에 Wang 등이 20개 연구 결과로 발표한 메타 분석에서도⁹ probiotics 투여가 신생아 피사성 장염 발생 줄이고(RR 0.33, 95%CI 0.24 to 0.46), 사망률을 감소 시킨다고 보고하였다(RR 0.56, 95%CI 0.43 to 0.73). 그러나, probiotics의 폐혈증에 대한 영향은 두 연구에서 모두 유의한 결과를 보이지 않았다.

4. 미숙아에서 probiotics 사용의 한계 및 향후 연구 방향

Probiotics의 연구 결과를 통해 볼 때 신생아 피사성 장염과 사망률에 있어 probiotics의 긍정적인 측면이 강조되고 있지만, 실제 임상에서 probiotics의 사용에는 한계가 있다. Table 1에서 볼 수 있듯이 모든 연구들이 각기 다른 종류의 probiotics를 다른 용량으로 다른 기간 동안 투여하였다. 실제로 임상에서 사용하기 위한 probiotics에 대한 표준 지침이 없는 상태이다. 따라서, 미숙아에서 probiotics

를 안전하고 효과적으로 사용하기 위해서는 향후 투여 종류, 투여 양, 투여 시작 시간, 투여 기간 등에 따른 다각적인 전향적 연구가 추가되어야 할 것이다. 또한, probiotics 투여 이후의 장기 추적 관찰 결과가 매우 희박한 상태로³⁹ 뇌 신경 발달 및 성장에 투여가 미치는 영향에 대해서는 향후 연구가 더 필요한 상태이다.

5. 미숙아의 장내 세균총 형성을 위한 다른 대안 방법들

Probiotics의 미숙아 질병 예방 효과 이전에 착안하여 이를 도울 수 있는 다른 방법들에 대한 연구도 진행되어 간략히 소개하고자 한다. 첫 번째로, prebiotics의 사용이다. Prebiotics는 이미 장관 내에 존재하고 있는 일부의 미생물에 대해 성장과 활동성을 특이적으로 촉진시켜 숙주에 긍정적인 영향을 미치나 흡수는 되지 않는 올리고당류(fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides, acidic oligosaccharide)나 inulin, 혹은 lactulose 등의 물질을 말한다. 모유에는 정상적으로 올리고당이 약 1% 포함되어 있으나 분유에는 들어있지 않아, 분유 수유 시 prebiotics 보충이 미숙아 괴사성 장염이나 패혈증의 예방효과가 있는지 연구되었으나, prebiotics 단독 보충만으로 예방효과가 뚜렷하지 않았다.^{3,20} 따라서, probiotics와 prebiotics를 같이 사용하여 synbiotics라는 개념으로 질병 예방효과를 보려는 연구들이 진행되기도 하였다.⁴⁰

두 번째는, postbiotics의 사용으로, postbiotics는 probiotics로부터 나온 대사 산물이나 사균으로서 숙주에 생물학적인 활동성을 가지고 생균의 위험성 없이 probiotics의 주된 기능만 작용하기를 기대하고 사용하게 된 물질이다. Probiotics의 대사 산물로서 butyrate나 short-chain fatty acid, 사균으로서 heat-killed *Lactobacillus rhamnosus GG* 등이 괴사성 장염 및 패혈증을 예방하는 효과가 있는지 연구된 바 있다.³

그 외에, 면역조절기능용 영양제를 이용한 연구들도 많이 되고 있다. 특히 최근에는 lactoferrin 투여 효과에 대한 연구들이 많이 발표되고 있다. Lactoferrin은 모유단백 중 두 번째로 많은 성분으로서 세균 성장에 필요한 철 및 lipopolysaccharides (LPS)와 결합하여 항균 효과를 발휘하고 항염증 및 면역조절 기능 또한 있어 미숙아의 패혈증

을 예방하기 위한 보충요법으로 최근 많은 연구가 되고 있는 성분이다.⁴¹ Manzoni 등의 연구에서는²⁹ probiotics와 lactoferrin을 병용하여 미숙아에게 투여하였을 때 질병 예방 효과가 더 뚜렷하였다고 발표하여 병용 치료의 가능성을 제시하고 있다.

결 론

미숙아 치료에서 probiotics 사용이 신생아 괴사성 장염의 빈도 및 사망률을 감소시킨다는 근거들이 발표되고 있다. 미숙아의 장내 세균총 형성이 방해 받아 장 면적이 제대로 형성되지 않았을 때 상기 질병들의 발병 위험이 증가하기 때문에, probiotics의 사용으로 정상 장내 세균총 형성을 유도하여 면역적으로 불리한 미숙아의 장내 환경을 개선해 주는 것이 probiotics의 기전으로 이해되고 있다. 이러한 probiotics의 장점에도 불구하고 임상에서 사용 시 표준화하여 쓸 수 있는 probiotics의 종류, 용량, 투여 시점, 투여 기간에 대해서는 확립된 바가 없다. 또한 probiotics의 장 면적에 대한 기전과 유사한 이해로 prebiotics나 lactoferrin 등을 사용한 연구들이 병행되고 있어 향후 다각적인 전향적 연구를 통해 probiotics와 유사 제품들의 임상적인 사용에 대한 가이드라인이 제시되어야 할 것이다.

References

- 1) Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-5.
- 2) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
- 3) Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol* 2013;40:11-25.
- 4) OfekShlomai N, Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for Preterm Neonates: What Will It Take to Change Clinical Practice? *Neonatology* 2013;105:64-70.

- 5) Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 2010;97:93-9.
- 6) Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31:6-15.
- 7) Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD005496.
- 8) Mihatsch WA. What is the power of evidence recommending routine probiotics for necrotizing enterocolitis prevention in preterm infants? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:302-6.
- 9) Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg* 2012;47:241-8.
- 10) Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
- 11) Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skourliakou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007;83:575-9.
- 12) Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1828-35.
- 13) Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of *Bifidobacterium lactis* on the incidence of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2010;98:156-63.
- 14) Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, deCarvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:81-6.
- 15) Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:434-9.
- 16) Neu J, Shuster J. Non administration of routine probiotics unethical--really? *Pediatrics* 2010;126:e740-1.
- 17) Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A, Brok J. Probiotics reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis: it is time to change practice. *Pediatrics* 2010;125:1068-70.
- 18) Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010;125:921-30.
- 19) Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46:S144-51.
- 20) Murguía-Peniche T, Mihatsch WA, Zegarra J, Supannachart S, Ding ZY, Neu J. Intestinal mucosal defense system. Part 2. Probiotics and prebiotics. *J Pediatr* 2013;162:S64-71.
- 21) Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F286-90.
- 22) Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr* 2003;78:675-83.
- 23) 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;156:20-5.
- 24) Neu J, Mihatsch WA, Zegarra J, Supannachart S, Ding ZY, Murguía-Peniche T. Intestinal mucosal defense system, Part 1. Consensus recommendations for immunonutrients. *J Pediatr* 2013;162:S56-63.
- 25) Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009;136:2015-31.
- 26) Claud EC, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:S46-52.
- 27) Joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina. October 1-4, 2001.
- 28) Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F101-7.
- 29) Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103-8.
- 30) Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003;74:89-96.
- 31) Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky

- B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192-6.
- 32) Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4.
- 33) Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
- 34) Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1735-42.
- 35) Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections, Italian Society of Neonatology. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1421-8.
- 36) Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh Jk, Sinha Mk, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr* 2009;55:128-31.
- 37) Fernández-Carrocerá LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montaña-Rodríguez R, Echániz-Aviles MO. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F5-9.
- 38) Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al; ProPrems Study Group. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2013;132:1055-62.
- 39) Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, et al. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol* 2012;29:579-86.
- 40) Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: where are we? Where are we going? *Early Hum Dev* 2010;86:81-6.
- 41) Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, Stewart CJ, Cummings SP. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonatal Med* In press 2013.

= 국 문 초 록 =

극소 저체중 출생아의 생존은 괄목할 만한 발전을 이루었지만, 신생아 괴사성 장염, 신생아 패혈증 등 감염 관련 합병증은 사망의 주요 원인이면서 나쁜 예후와 관련된다. 이러한 합병증을 줄이는 방법 중 하나로 최근 probiotics 사용에 관한 연구가 많이 되어왔다. 미숙아는 장내 세균총 형성에 방해가 되는 요소들에 노출되어 있고 이로 인해 숙주 방어 능력이 떨어져 있으므로 probiotics 투여를 통해 장내 세균총을 확립하여 장내 조직 발달을 활성화하고, 장내 면역을 강화하여 신생아 괴사성 장염 등 감염 관련 합병증을 줄일 수 있을 것이라는 이유에서이다. 최근 미숙아에서 probiotics 투여와 관련하여 이중 맹검 무작위 연구를 모아 메타분석이 여러 차례 시행되었고, 일관되게 probiotics 투여가 극소 저체중 출생아에서 신생아 괴사성 장염 및 사망률을 유의하게 줄이는 것으로 발표되었다. 따라서 극소 저체중 출생아에서 probiotics 투여는 권장되고 있으나, 표준화된 probiotics의 종류, 용량, 투여 시기, 투여 기간에 대해 확립이 필요하며, 장 면역에 도움을 주는 치료로서 연구되고 있는 prebiotics나 lactoferrin의 병행 치료에 대해서도 추가적인 연구 결과가 필요한 상태이다.

중심 단어 : 정장제, 미숙아, 괴사성 장염, 사망률