

장건강 및 면역질환의 보완통합의학적 접근

Complement and Integrative Approach in Gut Health and Immunologic Disease

전우규

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Woo Kyu Jeon, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 110-746, 종로구 평동 108번지

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Tel: 02-2001-2056, Fax: 02-2001-2049

E-mail: wookyu.jeon@samsung.com

투고일자: 2010년 4월 16일, 심사일자: 2010년 4월 22일, 게재확정일자: 2010년 4월 30일

Abstract

The intestine is an organ involved with absorbing, processing, and transporting food into the body. However, if one were to assess the immunological portion of the intestine and compare it with better-known immunologically functioning organs such as the spleen, the intestine would be found to be the largest such organ and the extent of its immunologic function would be found to be equally proportionate. The mucosal surface of the intestine has the ability to respond to effector cells capable of protecting the host from potentially harmful organisms or local antigens. When there is increased intestinal permeability (Leaky gut syndrome), pathogenic bacteria and its products, toxins, antigens, chemicals and incompletely digested food penetrate the intestinal epithelium and are transported throughout the body. They

activate the immune system and effect the pathophysiology of acute and chronic inflammatory disease and autoimmune disease. Therefore, by a better understanding of the importance of gut barrier function and the pathophysiology of gut related immunologic disease, we can make helpful suggestions for achieving optimal intestinal health.

Key Words: Intestinal permeability, Leaky gut syndrome, Autoimmune disease, Gut barrier function

서론

장관은 음식물의 소화, 흡수, 배설이라는 기본적인 기능 이외에 장관 점막이 관내 미생물이나 이들의 부산물, 항원, 독소 등의 혈류로의 유입을 차단하는 방어벽으로서의 면역학적 기능을 수행한다.¹ 즉, 우리 몸의 면역체계 중 최전선에서 1차 방어벽의 역할을 하는 장관점막 세포는 단일 세포층으로 일정한 세포 사이의 간극을 유지하다가 어떠한 자극이나 손상이 가해지면 이 세포 사이의 치밀 결합(tight junction)이 약해지면서 세포 사이의 틈으로 여러 고분자 물질들이 왕복할 수 있는 소위 투과성이 증가된 상황이 초래하게 되며 이때 나타나는 여러 가지 증상을 총괄하여 새는장증후군(장누수증후군; leaky gut syndrome)이라고 말하는데, 이는 일련의 임상적 현상을 이야기하는 일종의 별칭이며, 정확한 학문적 의미로는 장관 투과성 증가상태(the state of increased intestinal permeability)라고 할 수 있겠다.^{2,3} (Fig. 1) 이러한 개념은 과거부터 있었으나 정식으로 실험적으로 연구된 것은 약 50년 전 Jacob Fine이며, 그 후 수많은 동물 실험과 임상 실험의 결과가 축적되고 있다.⁴ 분자생물학적인 실험 기법이 발달하기 전에는 정확한 병리기전을 알 수 없었으며 그러한 이유로 보완대체 의학 분야에서 간간히 설명되어 오다가 분자생물학의 발달

과, 특히 면역학의 발달에 힘입어 여러 학자들이 연구 결과를 발표하고 있으며, 최근에는 내재면역(innate immunity) 분야의 급격한 성장발달에 힘입어 증가된 장관 투과성과 여러 질병과의 관계된 의문이 밝혀지고 있다.⁵

장관 중에서도 소장의 점막세포는 그 표면적이 피부면적의 약 200배에 달하는 약 400 m² 정도로 추산하고 있으며 이 넓은 면적에서 매일 섭취하는 음식물을 비롯한 각종 물질의 소화와 흡수가 일어나는데, 이 과정에서 점막세포의 간격이 느슨해지거나 약간의 손상을 입거나 탈락되어 여과나 장벽의 기능을 제대로 못하여 혈액내의 고분자 물질이 장관내의 관강으로 누수 되거나 관강 내의 고분자물질이 직접 혈액으로 들어가는 현상이 초래되는 소위 새는 장(leaky gut)이 야기되는 것이다. 이 때 세균이나 곰팡이 및 내독소라 부르는 그람 음성 균주의 세포벽 조각인 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS) 등이 혈류로 유입되어 소위 장내세균전위(Bacterial translocation), 장관내독소혈증(intestinal endotoxemia) 등을 야기하여 각종 염증반응 및 면역 반응을 초래하여 여러 질환을 야기 시키고 기존의 질환을 악화시키는 역할을 한다.⁶ 특히 여러 자가면역질환과 관련이 있으며 국소면역반응에 의한 염증은 전신면역반응에 영향을 주어 전신적인 염증반응을 초래함으로써 각종 만성염증질환의 원인 및 악화에 기여하게 되어 소위 염증(inflammation)으로 설명할 수 있는 모든 질환의 병태생리를 설명할 때 필수불가결한 조건이 되어 나날이 임상적인

중요성이 커지고 있으며 최근의 면역학 중 내재면역의 눈부신 발달로 많은 연구가 축적되고 있다.

장관 기능검사는 위, 소장, 대장 등의 소화, 흡수, 배설과 방어능 등을 측정하는 여러 가지 검사가 있고 운동기능을 측정하는 여러 방법들이 있지만 이미 기존의 정통의학에서 널리 다루고 있으므로 본 강좌에서는 주로 장관 방어능의 면역학적인 기능의 임상적 적응의 개념과 검사 방법 및 이에 따른 처방 등 구체적인 적용방법을 설명하고자 한다.

본 론

장관 투과성이 증가되어 있는 질환이나 임상적 상태는 (노화, 천식, 항암 요법 후 점막염, 음식물 알러지, 다발성 외상, 류마티스성 관절염, 화상, 크론씨병, 궤양성 대장염 등의 염증성 대장질환, 관절염증, 만성피로 증후군, 과민성 대장증후군, 정신성 홍반성 낭창등) 매우 광범위 하다.⁷⁻⁹ (Fig. 2)

이러한 “새는장증후군”을 일으키는 흔한 원인으로는 진통제로 쓰이는 비스테로이드성항염증제제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)를 오래 쓴 경우, 항생제와 스테로이드를 쓴 경우, 항암요법으로 항암 화학요법이나 방사선 치료를 받은 경우, 장관 정상 세균총의 조성의 변화가 초래 되었을 때, 곰팡이의 장관 내 번식, 부패한 음식

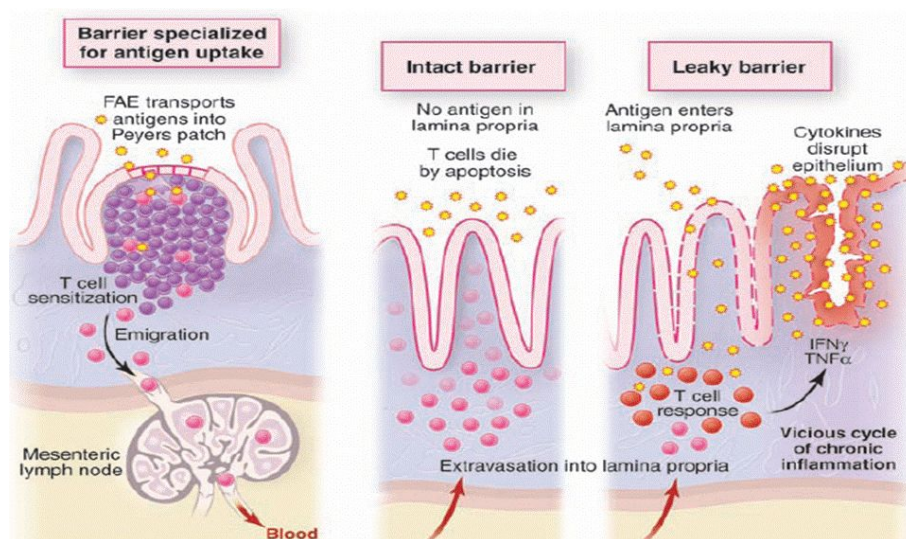


Fig. 1. Increased epithelial permeability maybe important of chronic gut T cell-mediated inflammation (25 March 2005 vol 307 www.sciencemag.org).

식의 섭취나 중금속이나 독성물질을 섭취 했을 때, 지나치게 자극적인 음식물의 섭취나 특정음식물에 과민반응이 있는 경우, 알코올의 과량복용, 다발성 외상, 급.만성 정신적 스트레스에 노출 되었을 때나 만성적인 장관의 세균, 기생충, 이스트 등의 감염 등을 들 수 있다.⁹

새는장증후군과 연관된 증상들은 비특이적이고 다양한 증상을 호소할 수 있으므로 세심한 병력청취와 본 질환에 대한 개념 확립이 중요 하다고 할 수 있다. 흔하게 호소하는 증상은 모호한 복통과 복부불쾌감, 소화불량, 가스과다 배출, 변비, 묽은 변이나 설사 등의 소화기증상을 비롯하여 식은땀, 만성피로감, 무기력, 입맛소실 등의 비특이적 증상을 호소하며 잦은 감기나 방광염, 질염 등의 병력을 관찰할 수 있고 관절통, 근육통, 기침, 호흡곤란과 천식증상을 호소하며 정신적으로도 불안, 초조 및 우울증, 기억력 감퇴 등을 호소할 수 있다.

장 투과성의 측정은 비침습적이며 경제적인 가격으로 비교적 쉽게 널리 행하여 질 수 있다. 즉 세포 사이의 치밀 결합(tight junction)을 통과할 수 있는 표식자를 사용하여 투과된 표식자의 소변 내 검출량으로 장 투과성을 측정할 수 있으며, 이때 표식자는 우리 몸에서 사용되거나 대사되지 않는 것으로 하여야 한다.⁹(Fig. 3)

가장 흔히 쓰이는 표식자는 락툴로스/만니톨(lactulose/mannitol) 검사 이다. 락툴로스와 만니톨은 수용성의 당분자로 서로 다른 크기와 무게로 혈액 내에 흡수되어 소변으로 배출되며 이때 배출된 양을 측정하여 장 투과성을 간접적으로 측정할 수 있다. 즉 만니톨은 비교적 적은 분자량으

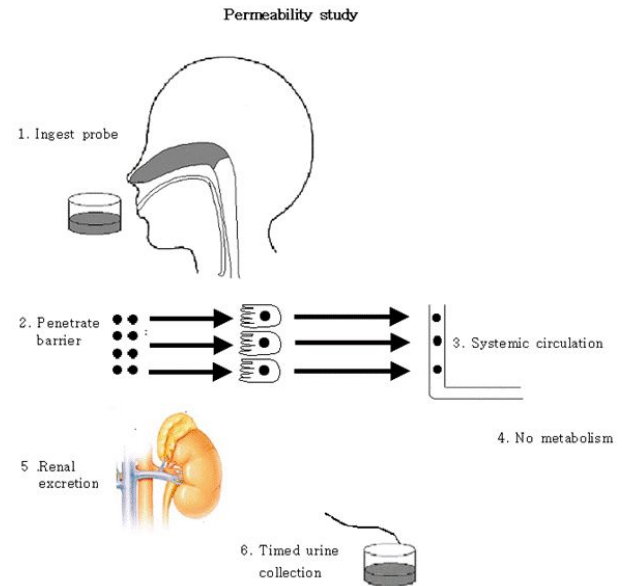


Fig. 3. Clinical principles of the permeability test.

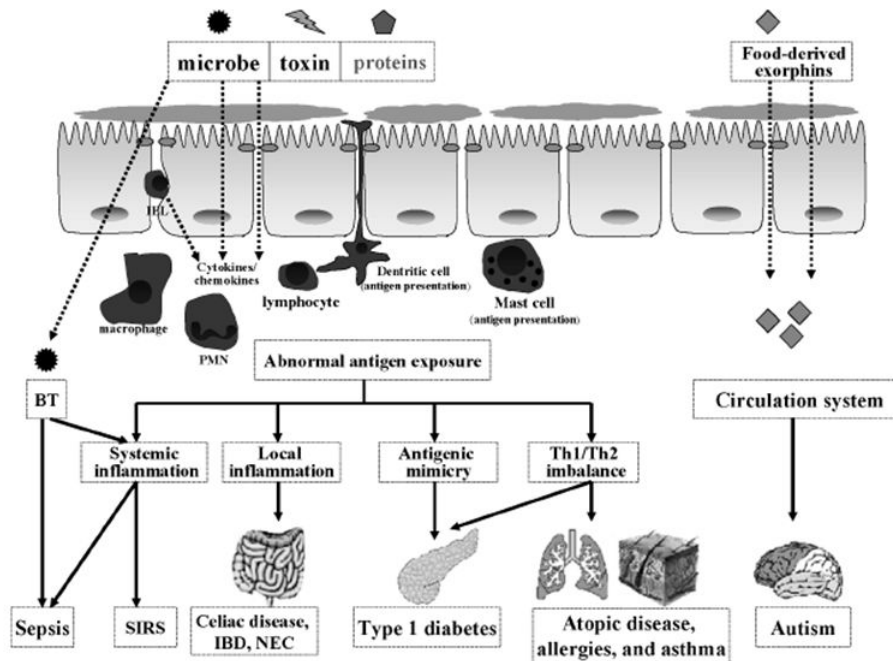


Fig. 2. Relationship between leaky gut and several pediatric disease (Acta Paediatrica 2005; 94: 386-393).

로 장관점막세포를 거치거나 좁은 치밀결합을 통해서도 혈중으로 흡수될 수 있고 락툴로스는 만니톨보다 약 10배 이상 큰 분자량이므로 치밀결합이 느슨해지거나 세포손상을 입거나 탈락된 사이로만 흡수가 되므로 이의 소변측정으로 장관의 투과도를 측정할 수 있다. 만니톨 등의 작은 분자량의 표식자들은 건강한 소장 기능을 나타낼 수 있으며 락툴로스 등의 거대분자량의 표식자들은 투과성이 증가되어 있는 경우를 나타낼 수 있는데 이들의 비율을 계산하여 장 투과성의 정도를 나타내고 있다(Table 1).

최근에는 만니톨이나 락툴로스가 당뇨병이 있는 환자에서는 혈당에 영향을 미칠 수 있고 이러한 다당체들이 장관 세균총에도 영향을 줄 수 있다는 보고가 있어 이러한 단점을 보완한 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol, PEG)으로 만니톨과 락툴로스와 분자량이 비슷한 PEG 400과 PEG 3350으로 측정하고 있으며 그 외 대장까지의 정확한 흡수율을 측정하고자 동위원소 ^{51}Cr -EDTA로 측정하기도 한다.

또한 미생물이나 음식항원이 혈액 내로 이동하는 것을 예방할 수 있고 바이러스를 중화할 수 있는 장관면역기능에 중요한 secretory IgA (sIgA)를 타액에서 측정하여 장관의 sIgA를 간접적으로 예측할 수 있다. 이때 건강하고 안정된 점막 면역에서는 정상범위이지만 점막면역 결핍이 있거나 음식알레르기나 자가면역 질환 때는 sIg의 측정치가 저하되고 소장의 세균과증식(bacterial overgrowth)이나 장관독소증, 바이러스 감염 등에서는 증가되어 있는 것을

관찰할 수 있다.

사실 장관 방어능에 중요한 영향을 주는 것은 세균총(bacterial flora)과 세균집락(bacterial colony)인데 이것은 식습관과 음식물이나 약제의 화학적 오염 등에 매우 깊은 영향을 받으며 이것들이 장관세균총의 방어기능에 지대한 영향을 주는 것이다. 즉 이러한 음식물에서 기원한 단백질이나 곰팡이, 호기성 박테리아, 혐기성 박테리아에 대한 우리 혈액의 면역 단백질인 IgG, IgM, IgA를 측정하여 이들의 조성을 추측할 때 음식물 알러지, 장관세균 불균형, 췌디니아증 장관방어기능 장애, 세균전이, 자가면역질환, 면역결핍 등의 질환을 간파할 수 있다. 이 또한 아직 국내에서는 널리 이용되지 않는 검사법이고 실험적으로만 실시되고 있으나 외국에 의뢰하면 측정이 가능하며 가까운 시일 내에 국내에서도 측정이 가능하리라 생각된다. 또한 소장 세균과증식을 알기 위하여 수소호기검사를 시행하기도 하는데 15분 내지 30분 간격으로 호기검사를 실시하여야 하므로 번거로운 측면도 있으며 국내에서는 실험실에서 연구용으로만 쓰이고 있는 실정이다.

최근에는 혈액에서 직접 내독소를 측정하는 방법이 개발되어 널리 쓰여질 전망이다. 사실 이 방법은 새로운 방법은 아니며 복잡하고 여러 단계의 실험과정을 단순화 시킨 것인데 향후 임상에서 쉽게 이용되리라 생각한다.

그 외의 진단 방법으로는 종합적인 대변 분석(Comprehensive digestive stool analysis)으로 곰팡이 검사, 기생충 검사, 세균의 균형과 종류, 소화기능 분석 등을 할 수 있으나 비용이 많이 들고 검사하기가 번거로운 단점이 있으나 먼저 장관투과성 검사에서 증가된 결과를 보이면 정밀 검사로서 추천할만한 검사이다. 이 검사로는 새는장증후군의 원인적인 결과를 추측할 수 있으며 치료의 방향에도 도움을 줄 수 있으나 국내에서는 아직 시행하지 않고 있으며 외국에 시료를 의뢰 하여야 하는 불편함이 있다. 또한 음식물에 대한 과민성 검사로 제거/유발 검사(elimination/provocation testing)가 있으나 대부분은 환자가 스스로 알고 있으며, 그렇지 않을 경우는 정확히 알기 어렵고 시간이 수 주이상 걸리는 단점이 있다. 그 외 간 기능 혈액 검사 등을 보조적으로 하여 진단하는데 도움을 줄 수 있다.⁹⁾

이러한 장관 방어능의 저하를 복구하거나 기존의 건강한 방어능을 보존하는 방법으로는 원인 제거와 장관의 기능회복을 들 수 있다.³⁾ (Table 2) 일반적인 원인을 피하는 방법이나 수술, 항암 요법 등과 같이 피치 못할 경우는 빠른 시

Table 1. Interaction between Intestinal Permeability and Inflammation

	Intestinal permeability	inflammation
Permeability breakers		
NSAIDs	x2-5	3.0%
Alcohol	x2-5	2.6%
Chronic renal failure	x2-3	5.2%
Radiation	x2-3	Mild*
Cytotoxic drugs	x2-5	Unknown
Impaired mucosal defence		
Hypogammaglobulinaemia	x2-7	6.9%
HIV-AIDS	x2-10	2.0%
Luminal aggressors		
Infections	x2-5	7.2%
Salmonella		
Shigella		
Yersinia		
Cystic fibrosis	x2-10	Unknown

Table 2. Well-being Therapy in Leaky Gut Syndrome

Restoring digestive Function
Chew your food carefully
Deal with your food allergies
Replenish intestinal flora
Use fructooligosaccharide (FOS)
Take digestive enzyme
Reducing your Exposure To Toxic Substance
Reduce your intake of medication, especially NSAID and antibiotics
Use alcoholic beverages in moderation
Buy organic foods
Reduce or eliminate food additives
Use natural cleaning products and cosmetics
Reducing Oxidation Damage with Antioxidants
multivitamine or antioxidant supplement which contains selenium, vitmine E, beta carotene, coenzyme Q10, cystein n-acetylcysteine glutathione and lipoic acid among other nutrients
Rebuilding intestinal Mucosa With Supportive Nutrients (Gut Integrity Repair Therapy, GIRT)
Colostrum- Mucosal growth factors, IgA, Lactoferrin
Glutamine
Vitamine A, C, B5 (Pantothenic Acid), Folic acid, Zine
Deglycyrrhized Licorice
Better Coping Skills For Stress Management and Exercise

간 내에 장관의 기능을 보존, 복구시켜 주어야 한다. 이러한 방법을 필자는 소위 장관 보존·복구 요법(Gut Integrity Repair Therapy, GIRT)라고 명명하고 그 방법을 찾고자 노력하고 있으며 지금까지 알려진 방법과 필자가 찾고 있는 방법을 설명하기로 하겠다.¹⁰

우선 장관방어능이 저하 되었다고 생각되면 원인으로 생각되는 것을 피해야 하는데 대개 세심한 병력청취에서 의심할 수 있다. 즉, 진통제나 항생제의 복용, 과다한 알코올의 섭취, 지나친 편식, 자극적이고 과민한 음식물 섭취, 정신적 신체적 스트레스, 운동부족 등의 원인을 파악하여 제거하여야 하며 이에 따른 스트레스해소, 적당한 운동, 식습관의 변화, 소화제 복용 및 종합비타민과 항산화제의 복용 시 세레늄, 비타민E, 코엔자임 Q-10 등의 복용도 추천할 만하다. 또한 장관의 기능 중 방어능을 보존하고 손상된 방어능을 복구하지는 것은 증가된 장 투과성을 감소시켜 장관 내독소혈증을 억제시켜 각종질환에서 공통적인 기전인 염증반응을 억제 하자는데 그 궁극적인 목적이 있다고 하겠다. 이러한 장관 내독소 억제 방법은 크게 두 가지로 대책을 세울 수 있는데 첫째 장관 점막세포의 투과성을 감소시키기 위하여 세포간의 치밀결합(tight junction)의 능력을 향상시켜 주어야 하며 세포 간의 결합을 유지시키고 세포의 분화와 재생을 촉진하기 위해서는 가장 중요하게 점막세포 성장인자가 필요하다.이의 공급을 위해서는 특별히

약으로 제조된 것은 없으나 영양 치료제로 쓰이는 젖소초유 등에서 구할 수 있다.

즉 젖소초유에는 태어난 송아지의 장관세포의 발달을 돕기 위한 Insulin like Growth Factor (IGF), Transforming Growth Factor (TGF), Epidermal Growth Factor (EGF) 등 여러 점막세포 성장인자가 있는데 이는 종의 특이성이 없으므로 인간이 섭취하면 치밀결합(tight-junction)을 튼튼히 할 수 있고 손상되거나 탈락된 점막세포의 복구에도 도움을 줄 수 있다. 또한 세포의 영양성분인 글루타민이나 각종 비타민 미네랄 등도 세포대사에 도움을 줄 수 있으며 젖소초유에도 이러한 영양성분이 많이 함유되어 있어 경구 섭취로 쉽게 도움을 받을 수 있다.¹¹ 장관 점막세포의 방어능 향상에 이어 두 번째로 생각할 수 있는 것은 장관 관내의 환경변화로 내독소혈증을 줄이는 방법을 생각할 수 있다. 즉, 내독소를 주로 생산하는 그람 음성 균주의 성장을 억제함으로써 내독소 혈증을 감소시킬 수 있는데 이를 위해 그람양성균주인 유산균의 공급과 젖소초유에 함유되어있는 면역단백질A(IgA)나 락토페린(lactoferrin) 등은 특이적으로 그람양성 균주 등을 억제하는데 이들의 섭취가 내독소혈증을 억제하는 효과가 있음이 여러 연구에서 보고되고 있어 간접적으로 점막세포의 방어능 향상을 기대할 수 있다고 하겠다. 본 저자의 교실에서 실시한 동물실험에 의하면 NSAID나 5-FU 등의 항암제로 장관점막의 투과성을 증가

시킨 후 초유를 섭취시키면 투과성이 감소하며 이때 혈중 알부민이나 내독소혈증의 개선을 관찰할 수 있었다.^{12, 13}

결론

장관 점막의 투과성이 증가되면 관내에 있던 병원균과 이들의 부산물, 독소, 항원 등이 혈류로 유입되어 인체의 면역체계를 자극함으로써, 각종 급·만성 감염성 질환 및 자가면역질환 등의 병태생리에 영향을 주는 질환이 초래되거나 기존의 질환이 악화되므로 잘못된 식이섭취를 바로잡아 원인물질의 섭취를 피하고 장점막에 도움이 되는 물질을 보충함으로써 근본적인 호전을 보일 수 있으며 이러한 개념을 이해함으로써 일반인들뿐만 아니라 의료인들에게도 환자 진료에 많은 도움을 줄 수 있으리라 사료된다.

References

1. 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.
2. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:385-96.
3. Daniel Hallender: Intestinal Permeability, Leaky Gut and Intestinal Disorders, *Current Gastroenterology Reports* 1999;1:410-6.
4. Dordoni F, Zifferero M. Permeability of intestinal membrane to sulfate ion studied with radiosulfur-labeled sodium sulfate. *Arch Ital Sci Pharmacol* 1954;4:287-9.
5. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:479-97.
6. Silverman MH and Ostro MJ. Bacterial endotoxin in human disease.
7. Z.Liu, N.Li, J. Neu. Tight junction, leaky intestines, and pediatric disease *Acta Paediatrica* 2005;94:386-93.
8. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995;108:1566-81.
9. Lipski E. Leaky gut syndrome. L.A. Keats Publishing, 1998
10. Jeon WK, Novel nutritiontherapy: Gut integrity repair therapy with colostrums. *J of Korean society of parenteral and enteral nutrition*, supplement 2004.
11. Korean society of complement and intergrative medicine, Text book of complement and intergrative medicine, 1st ed, 2004.117-129, Ehan publishing, Seoul, Korea
12. Kim JW, Jeon WK, Protective effects of bovine colostrum on non-steroidal anti-inflammatory drug induced intestinal damage in rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:103-7.
13. Kim JW, Jeon WK, Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. *Clin Nutr* 2005;24:785-93.