

천식과 만성폐쇄성폐질환에서 마이크로바이옴 연구

김병근,^{1,2,*} 이진국,^{3,*} 정지예,⁴ 강혜련,^{1,5} 조상헌^{1,5}

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²분당서울대학교병원 알레르기내과, ³가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 서울성모병원 호흡기내과, ⁴연세대학교 의과대학 내과학교실 세브란스병원 호흡기내과, ⁵서울대학교병원 알레르기내과

Current status of microbiome research in asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Byung-Keun Kim,^{1,2,*} Chin Kook Rhee,^{3,*} Ji Ye Jung,⁴ Hye-Ryun Kang,^{1,5} Sang-Heon Cho^{1,5}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ³Division of Allergy and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; ⁴Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Institute of Chest Disease, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁵Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by chronic airway inflammation resulting in airflow limitation. They include various phenotypes and endotypes in their disease entities. For that reason, they lack proper biomarkers and epoch-making progresses in treatment nowadays. Healthy airway has been believed to be sterile traditionally. However, with the help of nonculture sequencing techniques, researchers discovered that it is full of the commensal and symbiotic microbial flora. Therefore, microbiome has emerged as a possible biomarker and a clue to understand the pathogenesis of airway disease. Microbiome research in asthma has focused on the association between characteristics of microbiome, such as composition and diversity. However, now it refers to the role of microbiome, including Proteobacteria, in the development and pathogenesis of asthma and allergic diseases. Microbiome research in COPD has revealed its different composition according to the existence and severity of the disease. Also, differences in microbiome composition according to exacerbation state or specific treatment of COPD are reported. Therefore, many researchers pay attention to the possible role of microbiome as a biomarker or a treatment target in asthma and COPD. Herein, we review recent studies on microbiome research in asthma and COPD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:321-327)

Keywords: Microbiome, Asthma, Chronic obstructive lung disease

서론

최근 10년간 기관지천식의 원인 유전자 또는 유전체를 찾기 위한 유전자연관분석(genetic linkage study)과 전장유전체연관분석(genome-wide association study) 연구가 집중적으로 이루어졌다. 이를 통하여 수많은 후보유전자(asthma candidate gene)가 확인되었고 천식의 기전에 관한 다양한 면역학적 기전 및 경로가 제안되었다. 하지만 천식은 이질적인(heterogenous) 질환으로 다양한 표현형(phenotype) 및 내재형(endotype)을 가지며, 각 분류에 대한

표지자(biomarker) 역시 부족한 상태로 최근 치료에 있어 획기적인 진전은 없는 상태이다.^{2,3} 마이크로바이옴(microbiome)은 사람의 장, 호흡기, 피부, 생식기 등의 인체 상피세포에 주로 존재하는 세균, 바이러스, 곰팡이 등 모든 미생물군의 집합체를 의미한다. 최근 인간 마이크로바이옴이 만성 호흡기알레르기 질환을 극복할 수 있는 단초일 가능성이 제기되고 있다. 전통적으로 질병이 없는 상태에서 균이 존재하지 않는다고 생각되었던 기도에서도 상재하는 균들이 발견되고, 또한 이러한 균들이 기도 질환의 발현 과정에서 갖는 역할에 대하여 재조명되고 있다.⁴ 실제 영유아기 인간 마이크

Correspondence to: Sang-Heon Cho  <http://orcid.org/0000-0002-7644-6469>

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-3291, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: shcho@snu.ac.kr

*These authors contributed equally to this study and should be considered co-first authors.

This research was supported by a fund (code: 2015ER660300) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: April 3, 2016 Revised: April 26, 2016 Accepted: May 16, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

로바이옴이 면역 체계의 성숙 및 만성 호흡기알레르기 질환의 발병에 미치는 영향, 마이크로바이옴 구성 비율과 각 질환과의 연관성을 예측하는 연구 등의 성과도 나타나고 있다.⁵⁻⁸

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 주로 흡연에 의해 비가역적으로 기도 폐쇄를 특징으로 하는 질환이다. COPD 위험 인자에 대한 노출과 전 세계적인 인구 고령화에 의해 향후에도 유병률이 지속적으로 증가될 것으로 예상된다. 현재 COPD는 전 세계적으로 사망률 4위에 해당되는 질환이다. 이런 질환 부담에도 불구하고 아직까지 COPD 환자를 대상으로 마이크로바이옴 연구는 많이 이루어 지지 않은 상태이다. COPD 진행 및 악화 발병 기전 규명에 있어 마이크로바이옴 연구는 향후 많은 역할을 할 것으로 기대된다.⁹ COPD 환자에서 구강과 폐 마이크로바이옴 일부가 동일하게 관찰되는데¹⁰ 이는 미세흡인

에 의한 것으로 생각한다. 일반적으로 정상인에서는 흡인되는 세균들이 점액섬모청소(mucociliary clearance) 체계에 의해 폐 밖으로 배출되게 된다. 그러나 COPD 환자는 흡연에 의해 점액섬모청소 기능이 저하되어 있고, 그로 인해 흡인된 세균이 폐 내에 포착되면서 새로운 생태계가 형성되게 된다. 이런 과정에 의해 서식하게 되는 세균 집단은 지속적으로 폐의 면역반응을 유발하고 이는 COPD 진행에 기여하게 된다.⁹ 또한 비정상적인 세균 집단은 악화의 위험 요소가 되기도 한다(Fig. 1).

천식에서 마이크로바이옴

1990년대 이후 출생 초기의 감염, 가족 구성원의 수, 태어난 순서 등의 요소가 면역계의 발달에 중요하며 천식 및 알레르기 질환이 감염의 횟수가 많을 수록 알레르기 질환의 예방 효과가 높다는 ‘위생 가설’이 대두되었다.¹¹⁻¹³ 이러한 위생 가설은 다른 천식을 비롯한 알레르기 질환에 대한 역학 연구에 의하여 뒷받침 되는 듯 하였으나 이후 추가 연구가 계속되면서 천식의 예방은 가족 구성원의 수 증가, 교외에서 생활하는 것, 항생제 함유 비누 사용 자제 등으로 해결될 만큼 간단하지 않다는 것이 알려졌다.¹⁴ 몇몇 연구에서 A형 간염(hepatitis A) 또는 홍역(measles) 등의 감염, bacillus Calmette-Guerin (BCG) 예방접종 등의 경험이 있는 경우 알레르기 질환의 발생이 적다는 결과가 있었으나¹⁵⁻¹⁷ 이후 respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus, *Chlamydia*, *Moraxella catarrhalis* 등은 오히려 천식의 위험도와 천식 발작을 조장하며 또한 이러한 미생물이 하기도 감염 후 군락형성(colonization)이 되는 것이 천식의

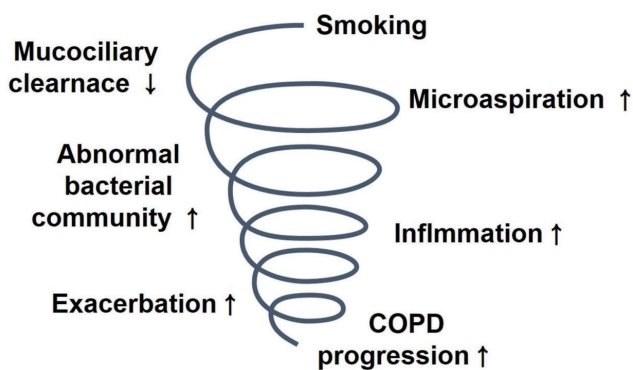


Fig. 1. Role of microbiome in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

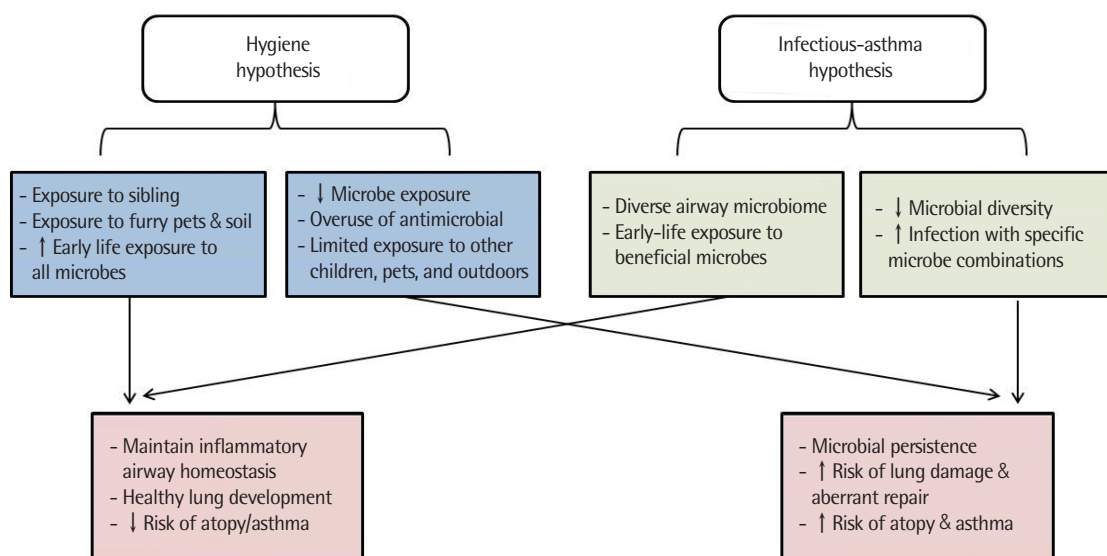


Fig. 2. Development of asthma and early-life airway microbial exposure.

발생과 관련이 있다는 연구도 발표되었다.¹⁸⁻²⁰ 하지만 최근 위생 가설은 새로운 관점에서 다시 대두되고 있다. 즉 개인 위생의 증가, 미생물 환경의 교란, 항생 물질의 과용 등은 체내 미생물의 다양성을 떨어뜨렸고 이에 대한 결과로 면역 자극에 모종의 변화가 나타나 전체 기도의 완전성에 영향을 줄 수 있다는 것이다. 즉 체내 마이크로바이옴의 다양성의 감소 및 특정 미생물에 의한 감염이 천식과 알레르기 질환의 위험을 높일 수 있다는 점에서 새로운 개념의 위생 가설이 설득력을 얻고 있다(Fig. 2).^{14,21}

1. 장내 마이크로바이옴과 천식

장내 마이크로바이옴은 여러 기관의 미생물 군집 중 연구가 가장 많이 되어 있는 분야이다. 신생아의 구강, 피부, 위장관의 마이크로바이옴은 상당 부분이 출생 시 제왕절개 또는 질식 분만 여부에 의하여 영향을 받는다. 제왕절개로 태어난 신생아는 질식 분만으로 태어난 신생아에 비하여 알레르기 감각의 위험도가 더 높다는 것이 이미 알려져 있다.²² 질식 분만을 통하여 태어난 신생아는 산모의 질에 존재하는 *Lactobacillus* 속이 우세한 반면 제왕절개로 태어난 신생아는 *Staphylococcus*, *Streptococcus* 등 피부에 존재하는 미생물이 우세하다.²³ 또한 제왕절개로 태어난 신생아의 장관에는 *Clostridium difficile* 속이 우세하게 존재하며 이는 이후 천식 및 아토피의 발생과 연관되어 있었다.²⁴ 함께 신생아 대변에서 *Escherichia coli*, *C. difficile*의 증가 및 *Lactobacillus* 또는 *Bifidobacterium*의 감소가 아동기 알레르기 질환의 위험을 높인다.²⁵

출생 이후 신생아의 장내 마이크로바이옴은 식이, 항생제의 사용 등에 영향을 받으며 수년간 성인의 마이크로바이옴 패턴과 유사하게 변화한다.²⁶ 이 과정에서 항생제의 사용 등은 마이크로바이옴에 대한 영향을 끼치며 이후 학동기 천식의 발생에 영향을 미친다.^{8,27} 이 뿐 아니라 장내 마이크로바이옴은 천식 외 다른 알레르기 질환에 영향을 미치며²⁸ 특히 알레르기 감각 여부에 영향을 준다. 사람을 대상으로 한 역학적 연구에서 장내 세균의 다양성이 감소하였을 때 알레르기 감각률이 증가하며²⁹ 이는 동물 모델을 이용한 실험에서도 밝혀져 있다.³⁰ 반대로 난백 알부민(ovalbumin)에 감각된 마우스에 특정 세균을 섭취시켰을 때 조절 T 세포(regulatory T cell)의 작용에 변화가 생기고 특이 IgE 생성이 감소하거나 염증 반응이 감소한다는 연구 또한 존재한다.^{31,32} 장내 마이크로바이옴은 호흡기 감염에 대한 숙주의 면역학적인 방어 기전에도 관여하며³³ 특정 균주의 섭취로 이를 조절할 수 있다는 것도 밝혀져 있다.³⁴ 반대로 집먼지진에 대한 노출이 특정 균주의 증가를 일으키며 기도에 대한 보호작용을 한다는 연구도 있다.³⁵ 그 외 장내 마이크로바이옴이 면역을 조절하는 대사체에 의하여 기도 점막의 반응을 조절한다는 보고도 있다. 고섬유질의 식사를 한 쥐의 장내 마이크로바이옴에서 Bacteroidaceae와 Bifidobacteriaceae의 비중이 증가하였고 이로 인하여 IL-4, 5, 13, 17A의 발현 및 집먼지진드기에 대한

감각이 감소하였다.³⁶ 결론적으로 상술한 데이터는 장내 마이크로바이옴을 목표로 하는 전략이 천식의 예방 및 치료에 도움을 줄 수 있다는 가능성을 제시한다.

2. 기도 마이크로바이옴과 천식

마이크로바이옴 연구의 대부분이 장내 마이크로바이옴을 대상으로 하고 있으며 이러한 연장선상에서 면역학적 변화 및 그로 인한 천식의 발생과의 관련성을 보고자 하였다. 하지만 최근에는 기도 내 마이크로바이옴이 직접적으로 천식 및 그 표현형과 면역기능의 형성 및 알레르기 감각 등에 미치는 영향에 관한 연구도 증가하고 있다.³⁷ 기본적으로 천식 환자는 정상인에 비하여 세균의 총 양이 많으며, 논란이 있으나 기도 마이크로바이옴의 다양성은 감소한다고 알려져 있다.³⁸ 많은 연구에서 공통적으로 천식 환자에서 Proteobacteria가 증가되어 있음이 보고되어 있다.^{5,6,39-41} 특히 Proteobacteria에 속하는 Comamonadaceae, Sphingomonadaceae, Oxalobacteraceae 등의 균종이 기관지과민성과 강한 연관성을 가진다.⁴¹ 코티코스테로이드 저항성, 폐기능 저하, 객담의 호중구 수 증가 등 여러가지 천식의 표현형이 기관지 마이크로바이옴의 차이와 연관이 있으며 이때 역시 Proteobacteria의 일종인 *Haemophilus parainfluenza*가 증가되어 있음을 보고하였다.^{7,40} 이러한 점에서 Proteobacteria는 기관지과민성, 스테로이드 반응성 등 천식의 주요 기전에 관여할 가능성이 높을 것으로 추정된다.⁵ 천식에서 기도는 실제 질병이 존재하는 기관이라는 점에 착안하여 질병과 마이크로바이옴의 직접적인 상호작용을 살펴본 연구도 있다. Pérez-Losada 등⁴²은 천식군과 대조군에서 마이크로바이옴의 대사체(Metabolite)가 큰 차이를 보이며, 함께 염증 및 면역반응의 조절에 관여하는 499개의 사람 유전자의 발현 역시 천식 환자에서 차이를 보인다는 발표하였고 이를 통하여 마이크로바이옴의 특성이 숙주의 염증반응 및 면역에 관여함을 시사하였다. 또다른 연구에서 *M. catarrhalis*의 존재는 천식 환자의 특정 유전자의 발현의 증가와 관련이 있음을 보여 마이크로바이옴 내 특정 세균이 해당 숙주와 상호작용이 있음을 확인하였다.⁴³ 성인 천식의 마이크로바이옴 연구와 더불어 아동기 천식 및 아토피와 관련하여 출생 초기의 마이크로바이옴이 중요하다는 연구 결과들 역시 보고되고 있다. 신생아 인두 흡인물 배양 연구에서 기도 내 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis* 등의 과도한 증식이 이후 천식 발현에 중요한 영향을 준다고 보고되었으며⁴⁴ 이는 장내 마이크로바이옴과 같이 신생아 초기의 기도 마이크로바이옴이 이후의 알레르기 면역반응에 중요할 수 있음을 시사한다.⁴⁵

천식과 기도 마이크로바이옴의 관련성에 대한 대부분의 연구가 하기도에서 수집한 검체를 이용하여 진행되었지만 최근에는 상대적으로 비침습적이고 채취가 용이한 상기도 검체를 이용한 연구도 진행되고 있다. Marri 등³⁹은 유도객담을 이용한 분석을 통하여 천

식 환자에서 Proteobacteria가 증가한 반면 Actinobacteria와 Firmicutes는 감소하였다는 것을 확인하였으며 다른 연구에서는 유도 객담을 이용하여 마이크로바이옴을 분석하였을 때 하기도 검체를 이용한 분석과 같이 천식 표현형에 따른 마이크로바이옴 조성의 차이를 확인할 수 있음을 보고하였다.⁴⁶ 이러한 결과는 구인두 흡인 물을 이용한 마이크로바이옴 분석에서도 유사한 결과를 보였다.¹⁰

장내 마이크로바이옴에 비하여 기도 마이크로바이옴에 대한 동물 모델 연구는 아직 부족하다. 대표적인 것으로는 마우스에 RSV를 감염시킨 후 경구 항생제를 사용하였을 때 마이크로바이옴 조성이 변화하고 기관지과민성이 증가하였다는 보고⁴⁷와 직접적으로 *Lactobacillus rhamnosus*를 마우스의 코에 주입시켰을 때 이후 RSV 감염을 막을 수 있었다는 보고⁴⁸가 있다. 그 외 Gollwitzer 등⁴⁹은 집먼지진드기에 감염시킨 출생 초기 마우스에서 생후 2주 동안 폐 마이크로바이옴의 조성 변화 및 총 양의 증가가 관찰되었고 이러한 변화는 흡입항원에 대한 반응성 감소 및 programmed death ligand 1과 상호작용을 하는 조절 T 세포(regulatory T cell)의 증가와 연관되어 있으며 성체 마우스의 조절 T 세포를 신생 마우스에 주입하였을 때는 이러한 반응이 개선되었다는 것을 보고하였다.

COPD에서 마이크로바이옴

기존 배양법에 의존한 연구 방법에 의하면 폐가 무균성(sterile)일 것으로 생각 되었으나, 분자생물학적 기술의 발전으로 배양되지 않는 미생물들의 감별이 가능해짐에 따라 폐가 무균성이 아님이 마이크로바이옴 연구를 통해 증명 되었다. Erb-Downward 등⁵⁰은 3명의 정상 폐기능 비흡연자, 7명의 정상 폐기능 흡연자, 그리고 4명의 COPD 환자에게서 기관지폐포 세척액을 얻어 마이크로바이옴을 분석하였다. 분석 결과 무균성으로 생각되었던 폐에서 많은 다양한 종류의 균종이 발견되었다. 또한 각 질환군별로 마이크로바이옴의 다양한 이질성이 관찰되었다. 폐 조직을 이용한 마이크로바이옴 분석 결과 심지어 한 환자의 폐에서도 각 해부학적 위치마다 다른 세균의 분포가 관찰되었다.

García-Núñez 등⁵¹은 COPD 중증도에 따른 마이크로바이옴의 차이를 조사하였다. 안정 상태 COPD 환자 17명에게 객담을 얻어 기관지 마이크로바이옴을 분석한 결과 가장 흔한 문(phylum)은 Proteobacteria (44%), Firmicutes (16%), Actinobacteria (13%)였다. 흥미롭게도 COPD 환자의 중증도가 심할수록 마이크로바이옴의 다양성의 감소가 관찰되었는데, 이는 정상균 무리(normal flora)가 potentially pathogenic microorganisms으로 바뀌기 때문으로 생각된다. Pragman 등⁵²은 COPD 치료 약제에 따른 마이크로바이옴의 분포의 차이를 분석하였다. 총 22명의 중등증 및 중증 COPD 환자와 10명의 정상 대조군의 기관지폐포 세척액에서 마이크로바이옴의 군집이 흡입 스테로이드 및 흡입 기관지 확장에 사용 유무에

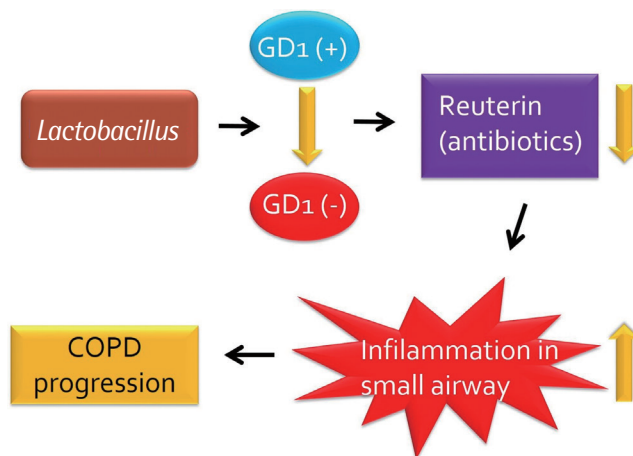


Fig. 3. Role of *Lactobacillus* in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). GD1, glycerol dehydratase 1.

따라 구분이 되었다. 이는 COPD 치료 약제가 폐의 마이크로바이옴에 영향을 줄 수 있음을 시사하는 연구 결과이다.

마이크로바이옴이 COPD의 병태생리에 어떤 역할을 하는지에 대한 연구 역시 최근 활발히 진행되고 있다. Sze 등⁵³은 74명의 COPD 환자 폐 조직을 가지고 glycerol dehydratase 1 (GD1) 양성 *Lactobacillus*와 폐 조직 염증과의 상관관계를 조사하였다. GD1 양성 *Lactobacillus*의 유전자가 대조군에서 많이 발견되었고, COPD의 병기가 진행될수록 적게 발견되었다. 또한 GD1 양성 *Lactobacillus* 유전자가 검출된 조직에서 폐염증이 적게 발견되었다. 이는 GD1 양성 *Lactobacillus*의 감소가 COPD 진행에 관여함을 시사하는 소견이다(Fig. 3). 후속 연구에서, 같은 연구자들은 5명의 고도 중증 COPD 환자와 정상인의 폐 조직에서 마이크로바이옴을 비교 분석하고 그 결과를 micro-computed tomography를 통해 얻어진 병리학적 결과와 비교하였다.⁵⁴ 분석 결과 10개의 operational taxonomic units가 고도중증 COPD 환자와 정상인을 구분할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 그 중에는 COPD의 잘 알려진 병원균인 *H. influenzae*와 같은 균이 포함되어 있었다. 또한 폐기종의 심한 정도와 마이크로바이옴의 다양성 감소와 유의한 상관관계가 있었다. 이들 결과는 마이크로바이옴 중 특정 미생물에 대한 개체의 면역반응이 COPD 병인임을 시사하는 소견이다.

COPD 급성 악화와 관련하여 마이크로바이옴을 분석한 연구도 최근 발표되고 있다. Rhinovirus 감염은 COPD 악화의 주요 원인 중의 하나이나, COPD 환자에서 rhinovirus 감염과 마이크로바이옴의 연관관계가 알려진 바가 없었다. Molyneaux 등⁵⁵은 이를 밝히기 위해 정상 대조군 17명과 COPD 환자 14명을 대상으로 연구를 시행하였다. 연구자들은 대상자들에게 rhinovirus 감염을 시킨 후 유도객담에서 마이크로바이옴 발현 차이를 분석하였다. Rhinovirus 감염 후 정상대조군에서는 마이크로바이옴에 큰 변화가 없었

으나, COPD 환자에서는 감염 15일 후 *Proteobacteria*, 특히 *H. influenza*가 증가되었다. 본 연구를 통해 저자들은 rhinovirus 감염이 COPD 환자에서 폐 마이크로바이옴의 변화를 유발함을 보여주었다. Huang 등⁵⁶은 COPD 악화 전후로 60개의 객담 검체를 모아 16S rRNA를 분석하였다. 안정 시에 비해 급성 악화 시 증가되는 마이크로바이옴은 *Proteobacteria* 문(phylum)이었다. 흥미롭게도 악화 치료 전후로 세균 분포가 바뀌는 양상이 치료 내용(항생제 단독, 스테로이드 단독, 두가지 모두)에 따라 각각 달랐다. 항생제로만 치료한 경우 *Proteobacteria*의 감소가 관찰된 반면, 스테로이드로만 치료한 경우 *Proteobacteria*의 증가가 관찰되었다. 따라서 이는 세균성 악화 시 스테로이드 단독 치료가 마이크로바이옴 변화를 해로운 방향을 유도할 수 있음을 시사하는 소견이라 하겠다. 최근 다기관 코호트 연구에서 악화 시 마이크로바이옴의 변화를 정밀하게 분석한 연구 결과가 발표되었다. Wang 등⁵⁷은 87명의 COPD 환자를 대상으로 안정 시, 악화, 악화 치료 2주 뒤, 그리고 치료 6주 뒤 객담 검체 총 476개를 수집하여 분석을 시행하였고 그 결과 악화 시 안정 시에 비해 *Proteobacteria (Haemophilus)*가 증가됨이 관찰되었다. 흥미롭게도 이전 연구와 동일하게 악화 시 스테로이드만 치료한 군에서는 *Proteobacteria* 증가 소견이 관찰되었다. 또한 세균성 악화와 호산구성 악화에서 마이크로바이옴의 변화가 큰 차이를 보였다.

결론

현재까지 천식 관련 마이크로바이옴 연구는 역학적인 연관성에 대한 보고가 많았으나 최근 천식의 세부 표현형, 천식 치료에 대한 반응성 등과 마이크로바이옴의 관계 및 그 상호작용의 기전에 대한 연구들이 시작되고 있다. 이러한 연구는 어느 정도 일관성은 있는 것으로 보이나 아직까지 뚜렷한 결론은 없는 상태이다. 장내 마이크로바이옴은 그 총 양과 종류 등에서 기도 마이크로바이옴을 압도하며 전체 인체에 대한 영향도 클 것으로 생각되나 실제 기도에 미치는 직접적인 영향을 확인하기는 쉽지 않다. 기도 마이크로바이옴은 장내 마이크로바이옴에 비하여 천식에 좀 더 직접적인 영향이 있을 것으로 보이나 그 특성상 검체를 얻기가 용이하지 않으며 아직은 장내 마이크로바이옴에 비하여 연구가 초기 단계에 머물러 있다. 하지만 마이크로바이옴은 궁극적으로 천식 고위험군 선별 도구 또는 천식 악화, 조절 실패 등으로 활용할 수 있으며 실제 이러한 가능성을 보이고 있는 연구 성과도 존재한다. 즉 천식에서 마이크로바이옴은 최근 많은 연구 결과들이 발표되고 있으며 아직까지 기초적인 단계에 머물고 있어 병인기전 규명 및 치료적 적용까지의 길은 멀지만, 최근 각국에서 다양한 연구 시도가 이어지고 있어 단시간 내에 발전 가능성이 매우 높을 것으로 예상된다. 이러한 동향에 뒤처지지 않기 위해서는 천식에서 주요한 변화를 보이는 세

균총 중 주된 표적 대상을 찾아 이를 활용한 연구, 개발이 시급하다고 할 수 있겠다.

COPD 관련된 연구 결과 정상인에 비해 COPD 환자에서 마이크로바이옴의 분포가 다름이 확인되었고, 일부 연구에 따르면 같은 COPD 환자 내에서도 병의 중증도에 따른 마이크로바이옴의 차이가 보고되었다. 또한 안정 시 COPD 환자와 급성 악화 시 COPD 환자 간의 마이크로바이옴 차이가 보고되었고, COPD 악화 치료제(항생제, 스테로이드) 역시 마이크로바이옴 발현에 영향을 줌이 보고되었다. 지금까지 연구된 이러한 결과들을 통해 마이크로바이옴이 COPD에서 중요한 역할을 하고 있음을 추측해 볼 수 있으며 향후 마이크로바이옴 중 어떤 균이 어떤 역할을 하는지에 대한 규명이 필요하다. 임상에서 마이크로바이옴을 실제 환자 진료에 활용하기 위해서는 마이크로바이옴의 바이오마커(biomarker)로서의 역할이 규명되어야 한다. 또한 급성 악화 발병에 어떤 마이크로바이옴이 영향을 주는지 밝혀진다면, 이를 통해 악화 예방을 위한 치료제를 개발해 볼 수 있다. 더 나아가 COPD 발병에 마이크로바이옴이 어떤 역할을 하는지 밝혀진다면, 이를 통해 질환 발생을 예방하는 치료제를 개발해 볼 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Park HW, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in asthma therapy: where are we and where do we go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55:129-47.
2. Sim DW, Lee JH. Biomarkers of adult asthma and personalized medicine. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:4-13.
3. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
4. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2004;4:978-88.
5. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5: e8578.
6. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with sub-optimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81. e1-3.
7. Goleva E, Jackson LP, Harris JK, Robertson CE, Sutherland ER, Hall CE, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1193-201.
8. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
9. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:229-38.
10. Park H, Shin JW, Park SG, Kim W. Microbial communities in the upper respiratory tract of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014;9:e109710.
11. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.

12. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
13. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-6.
14. Webley WC, Aldridge KL. Infectious asthma triggers: time to revise the hygiene hypothesis? *Trends Microbiol* 2015;23:389-91.
15. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
16. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
17. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. *BMJ* 1996;313:969-74.
18. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
19. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30.
20. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
21. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:860-5.
22. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:634-42.
23. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565-76.
24. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:948-55.e1-3.
25. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
26. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S29-34.
27. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012;13:440-7.
28. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders J, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:983-9.
29. Bisgaard H, Li N, Bønnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.e1-5.
30. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:198-205.
31. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011;331:337-41.
32. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. Lactobacillus reuteri-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:186-93.
33. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5354-9.
34. Yasui H, Kiyoshima J, Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed Lactobacillus casei Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:675-9.
35. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:805-10.
36. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
37. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
38. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:373-80.
39. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52.e1-3.
40. Green BJ, Wiriyachaiyorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One* 2014;9:e100645.
41. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:874-84.
42. Pérez-Losada M, Castro-Nallar E, Bendall ML, Freishtat RJ, Crandall KA. Dual transcriptomic profiling of host and microbiota during health and disease in pediatric asthma. *PLoS One* 2015;10:e0131819.
43. Castro-Nallar E, Shen Y, Freishtat RJ, Pérez-Losada M, Manimaran S, Liu G, et al. Integrating microbial and host transcriptomics to characterize asthma-associated microbial communities. *BMC Med Genomics* 2015;8:50.
44. Cardenas PA, Cooper PJ, Cox MJ, Chico M, Arias C, Moffatt ME, et al. Upper airways microbiota in antibiotic-naïve wheezing and healthy infants from the tropics of rural Ecuador. *PLoS One* 2012;7:e46803.
45. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015;17:704-15.
46. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* 2016;47:792-800.
47. Ni K, Li S, Xia Q, Zang N, Deng Y, Xie X, et al. Pharyngeal microflora disruption by antibiotics promotes airway hyperresponsiveness after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2012;7:e41104.
48. Tomosada Y, Chiba E, Zelaya H, Takahashi T, Tsukida K, Kitazawa H, et al. Nasally administered Lactobacillus rhamnosus strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol* 2013;14:40.
49. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* 2014;20:642-7.
50. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. *PLoS One* 2011;6:e16384.

51. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:4217-23.
52. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e47305.
53. Sze MA, Utokaparch S, Elliott WM, Hogg JC, Hegele RG. Loss of GD1-positive *Lactobacillus* correlates with inflammation in human lungs with COPD. *BMJ Open* 2015;5:e006677.
54. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JE, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
55. Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224-31.
56. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:2813-23.
57. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016; 47:1082-92.