

RESEARCH UPDATE

## 장내 미생물총에 대한 양성자펌프억제제의 영향

박찬혁, 이상길<sup>1</sup>

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 내과학교실, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과학교실<sup>1</sup>

### The Influence of Proton Pump Inhibitor Use on the Gut Microbiome

Chan Hyuk Park and Sang Kil Lee<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul<sup>1</sup>, Korea

**Article:** Proton Pump Inhibitors Affect the Gut Microbiome (*Gut* 2016;65:740-748)

**요약:** 양성자펌프억제제는 여러 장내 감염 증가와 연관이 있는데, 그 중 *Clostridium difficile* 감염이 잘 알려져 있다. 장내 미생물총은 병원균의 군집화를 억제하거나 촉진함으로써 장내 감염에서 중요한 역할을 하기 때문에, 이 연구에서는 장내 미생물총에 대한 양성자펌프억제제의 영향을 알아보고자 하였다. 장내 미생물총은 총 3개의 코호트, 1,815명의 대상자로부터 얻은 대변으로부터 16S rRNA 유전자의 염기서열을 통해 분석하였다. 첫 번째 코호트는 일반 인구집단 코호트이며, 두 번째 코호트는 염증성 장질환 환자 코호트, 세 번째 코호트는 과민성 장증후군 환자-대조군 연구 코호트이다. 양성자펌프억제제 복용 여부에 따라 장내 미생물총의 차이를 각각의 코호트별로 분석하고, 이들 결과를 메타분석하여 제시하였다. 대상자 중 211명에서 대변 채취 당시에 양성자펌프억제제를 복용하고 있었다. 양성자펌프억제제 사용자의 경우 비사용자에 비해 Shannon's diversity의 감소와 함께 bacterial taxa의 20%에서 변화가 있었다. 양성자펌프억제제 사용자의 대변에서는 genus *Rothia* ( $p=9.8 \times 10^{-38}$ )를 포함한 구강에 상재하는 다수의 박테리아가 증가하였다. 또한, 양성자펌프억제제 사용자의 장내 미생물총에서는 비사용자에 비해 genera *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*와 함께 잠재

적 병원균인 *Escherichia coli*의 증가가 관찰되었다. 또한, 일반 인구집단 코호트에서 양성자펌프억제제 외에 항생제를 포함한 다른 약제와의 연관성을 추가 분석하였을 때, statin, fibrate 및 장 운동에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용한 경우 단지 6개의 bacterial taxa에서 변화가 보였으며, 항생제로 인한 장내 미생물총의 변화는 관찰되지 않았다.

**해설:** 양성자펌프억제제는 위-식도역류질환 및 소화성 궤양 치료의 근간으로, 전 세계적으로 널리 쓰이고 있다.<sup>1,2</sup> 20여 년 전 양성자펌프억제제가 처음 승인되어 사용되기 시작한 이래, 양성자펌프억제제의 처방 건수는 지속적으로 늘어나고 있다.<sup>2</sup> 양성자펌프억제제를 복용하기 시작한 환자의 약 80%에서는 수개월 이내에 약제 투약을 일시적으로 중단할 수 있었으나, 대개의 경우 재복용이 필요하여 절반 가량의 사용자에게는 수년 이상 장기 복용이 필요하였다.<sup>2</sup> 양성자펌프억제제는 비교적 안전한 약으로 간주되고 있지만, 장기 복용을 하는 환자가 늘어남에 따라 *C. difficile* 감염, 미세장염, 지역사회 폐렴 등 염증성 혹은 감염성 질환과 연관이 있다는 보고가 지속적으로 발표되고 있다.<sup>3-5</sup> 이와 같은 염증성 혹은 감염성 질환의 발생률 증가는 장내 미생물총의 변화와 연관이 있을

© 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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이상길, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sang Kil Lee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea.  
Tel: +82-2-2228-1996, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: sklee@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

것으로 추정되는데, Imhann 등<sup>6</sup>의 연구는 대규모 코호트를 통해 얻은 대변 샘플을 통해 양성자펌프억제제의 사용이 장내 미생물총의 변화와 직접적인 연관이 있음을 보여주고 있다. 이 연구에서는 일반 인구집단 코호트와, 염증성 장질환 환자 코호트, 과민성 장증후군 환자-대조군 연구 코호트 등 총 3개의 코호트를 대상으로 분석하였는데, 코호트 별로 장내 미생물총 중 증가하는 bacterial taxa의 종류 면에서는 다소 차이는 보이고 있으나, 양성자펌프억제제 사용자와 비사용자 간에 장내 미생물총이 차이를 보인다는 점은 일관되게 나타나고 있다. 또한, 양성자펌프억제제 사용자의 장내 미생물 분포가 구강 내 미생물 분포와 다소 유사한 방향으로 변화하였다는 점 역시 중요하다. 구강을 통해 위 내로 들어온 미생물은 정상적인 위 내 환경에서 억제되는데, 양성자펌프억제제를 복용하여 위 내 산도가 올라가면 구강 내 미생물이 위를 거쳐 장까지 이동할 것으로 추측할 수 있다. 위-식도 역류질환 환자에서 양성자펌프억제제 사용은 위 내 산도를 올려 산 역류를 줄여주고 증상 개선에 도움을 주지만, 이는 구강 내 미생물의 장내 유입을 촉진시켜 장내 미생물총의 변화에 영향을 줄 수 있음을 인지해야만 한다. 일반 인구집단 코호트에서, 장내 미생물총의 변화가 항생제보다는 양성자펌프억제제에 의해 주로 영향을 받았다는 점 역시 흥미롭다. 중환자실 환자에서 *C. difficile* 감염이 발생하는 데에 항생제가 가장 중요한 위험 인자이며 양성자펌프억제제의 영향은 미미한 것으로 알려져 있는 것과 달리,<sup>7</sup> 경증의 환자에서는 장내 미생물총의 변화에 양성자펌프억제제가 더 크게 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

물론, Imhann 등<sup>6</sup>의 연구만으로 양성자펌프억제제의 사용이 장내 미생물총의 변화를 일으키고 결국 장질환을 유발한다고 단정지을 수는 없으나, 양성자펌프억제제가 염증성 혹은 감염성 질환과 연관이 있음을 보고한 여러 메타분석 연구들이 있다.<sup>3-5</sup> 또한, 최근에는 비스테로이드성 항염증제를 복용하는 사람에서 양성자펌프억제제를 같이 복용한 경우 소장 점막 손상의 발병률이 올라감을 보고한 임상연구가 발표가 되어 주목을 받고 있다.<sup>8</sup> 주요한 기전으로는 비스테로이드성 항염증제의 장-간 순환이 제시되고 있는데, 이 과정에서 장내 미생물이 필수적인 역할을 하고 있다.<sup>9</sup> 비스테로이드성 항염증제가 소장 원위부에서 재흡수될 때 bacterial  $\beta$ -glucuronidase가 필요하고, 장-간 순환 과정에서 1차 담즙산(primary bile acid)이 2차 담즙산(secondary bile acid)으로 변환하는 과정에서도 박테리아에서 유래된 효소가 촉매 역할을 한다.<sup>9</sup> 쥐 실험에서도 양성자펌프억제제를 투여하였을 때 장내 미생물총의 변화가 있음이 확인되었으며, naproxen을 단독으로 투여했을 때에 비해 naproxen과 omeprazole을 병용 투여했을 때 hematocrit의 감소가 확인되었는데, naproxen 및 omeprazole과 함께 장내상제세균(commensal gut bacteria)을 투여한

경우 hematocrit의 감소가 나타나지 않아 정상 상제균이 양성자펌프억제제 및 비스테로이드성 항염증제로 인한 소장 점막 손상을 방지할 수 있음을 보였다.<sup>10</sup> 또한, 양성자펌프억제제를 투여한 쥐의 장내 미생물을 무균 쥐(germ-free mouse)에 주입하자 naproxen에 의해 소장 점막 손상이 더 심하게 나타났다.<sup>10</sup> 이러한 일련의 연구 결과들은 양성자펌프억제제가 장내 미생물총의 변화를 수반하고, 여러 장내 질병을 매개할 수 있음을 보여준다.

물론, 양성자펌프억제제는 위-식도 역류질환, 소화불량증, 소화성궤양 등 여러 소화기 질환에 좋은 효과를 보여주고 있고, 이러한 질환을 갖고 있는 환자에서는 위험 대비 얻는 이득이 훨씬 클 것으로 생각한다. 다만, 양성자펌프억제제를 복용하고 있는 환자의 일부에서는 적응증이 불확실한 경우도 있는데 이들 중 상당수는 양성자펌프억제제를 중단하지 않고 있어,<sup>11</sup> 양성자펌프억제제가 과도하게 사용되고 있는 것은 아닌지 고민해 볼 필요는 있다. 양성자펌프억제제가 여러 소화기 질환 치료에 효과적인 약제이기는 하나, 동시에 정상적인 장내 미생물총을 변화시킬 수 있음을 인지하고, 잠재적인 이상 반응을 줄이기 위해 올바른 적응증에 따라 약제 투약을 하려는 노력이 필요하다.

## REFERENCES

- Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-2100.
- Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:1079-1087.
- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e50836.
- Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015;110:749-759.
- Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128004.
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-748.
- Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. Proton pump inhibitors do not increase risk for clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Am J Gastroenterol* 2016. doi: 10.1038/ajg.2016.343. [Epub ahead of print]
- Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-in-

- duced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:809-815.e1.
9. Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:11-16.
10. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011;141:1314-1322, 1322.e1-5.
11. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* 2015;175:784-791.