

EDITORIAL

장내 미생물을 이용한 염증성 장질환의 치료적 접근

나수영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

Therapeutic Approach to Inflammatory Bowel Disease Using Human Microbial Modification

Soo-Young Na

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Article: Therapeutic Potential of *Escherichia coli* Nissle 1917 in Clinically Remission-attained Ulcerative Colitis Patients: A Hospital-based Cohort Study (*Korean J Gastroenterol* 2021;77:12-21)

염증성 장질환은 면역계의 비정상적인 활성화로 인해 위장관에 만성적 염증을 일으키는 원인 불명의 질환으로 최근 아시아를 비롯한 국내에서도 염증성 장질환의 발생률과 유병률은 과거와 비교하여 급격히 증가하고 있다.¹ 염증성 장질환은 아직까지 원인이 명확히 밝혀진 바가 없으며 유전적 소인, 환경적 요인, 면역반응, 장내 미생물 등이 주요한 요인으로 간주되고 있다. 이 중 핵심 기전은 유전적 소인이 있는 환자에서 장내 미생물에 대한 면역 이상반응으로 이해되며, 현재까지 약 200개의 염증성 장질환 관련 loci가 발견되고 있다.² 최근에는 유전적 소인과 더불어 장내 미생물의 구성과 면역 반응이 염증성 장질환의 발병 과정과 임상 경과에서 중요한 요인 중 하나로 인식되고 있으며, 장내 미생물 조성의 변화가 발생하면 이로 인해 면역 세포들이 활성화되어 염증을 유발하는 사이토카인의 분비를 촉진시키게 된다.³ 즉, 유전적 소인으로 장내 미생물의 다양성이 감소되고 이러한 상태가 만성적으로 진행되면서 장관 조직이 손상을 받게 되고 질병의 상태로 진행되어 염증성 장질환으로 발전하는 것으로 이해되고 있다.

최근 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing)

의 발달로 과거 배양이 불가능하였던 장내 미생물의 분석이 가능해지면서 각종 질환에서 장내 미생물의 병인론에 대한 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 장내 세균총은 생후 2-4년 쯤에 안정적으로 군집을 이루며, *Bacteroidetes*가 가장 많은 부분을 차지하고 다음으로 *Firmicutes*가 일정 부분을 차지한다. 염증성 장질환에서는 다양한 장내 세균총의 변화가 보고되고 있는데 크게 3가지 특징을 보이고 있다. 첫째, 장내 세균총의 다양성 저하(dysbiosis)는 대부분의 연구에서 일관되게 보고되고 있으며, 항염증성향인 *Firmicutes* (특히, *Faecalibacterium prausnitzii*)와 *Bacteroidetes*의 감소와 염증유발성향인 *Proteobacteria*와 *Actinobacteria*의 증가는 크론병과 염증성 장질환에서 공통적으로 보이는 소견이다.⁴ 둘째, 염증성 장질환의 특정 아형에서 특정 세균이 증가하는 것이 관찰되는데 가령 소장형 크론병에서 장응집성(enteroadherent) *Escherichia coli* (*E. coli*)의 발견 빈도가 높게 관찰된다.⁵ 마지막으로 특정 세균의 빈도 감소가 보이는데, *Faecalibacterium prausnitzii*는 염증성 장질환 환자에서 감소하고 크론병에서 수술 후 내시경적 재발과 역의 상관관계가 있으며 동물실험에서는 위장관에

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 나수영, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Soo-Young Na, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: sktndud@hanmail.net, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3685-6823>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

주입하였을 때 장염의 호전을 보였다.⁶

장내 미생물의 염증성 장질환에서의 병태생리학적 역할을 바탕으로 장내 미생물의 조성을 조절하여 염증성 장질환의 치료에 이용하고자 하는 매우 흥미로운 연구가 시도되었으며 현재도 활발히 진행되고 있다. 먼저 정상인의 대변을 염증성 장질환 환자에게 이식하여 장내 세균총 균형을 개선하는 치료법으로 대변이식이 주목받고 있다. 염증성 장질환에서 대변이식은 1989년 Bennet 등에 의해 처음 보고된 이후 최근 연구가 활발히 이루어 지고 있으며 크론병에서는 아직 역할이 명확하지 않지만 궤양성 대장염에서는 향후 기대가 높다. 활동성 궤양성 대장염에서 대변이식의 효과에 대한 4개의 무작위 대조군 비교 연구를 메타분석 하였을 때 대변이식은 위약 대비 더 높은 임상적 관해율(risk ratio 0.76; 95% CI 0.62-0.93)과 내시경적 관해율(risk ratio 0.85, 95% CI 0.69-1.05)을 보였다.⁷ 그러나 대변이식 연구에서 대부분의 환자들은 경증-중등도였고 염증성 장질환에서 반복적인 대변이식을 시행하는 전략이 아직 명확하게 수립되지 않았으며 장기간의 효과와 안전성도 확립되어 있지 않다. British Society of Gastroenterology의 2019년 지침서에서는 비록 궤양성 대장염에서 대변이식의 효과를 보이는 몇몇 근거들이 있으나 임상에서의 활용은 좀 더 양질의 근거가 발표될 때까지 지양해야 한다고 하였다.⁸

다음으로 염증성 장질환에서 프로바이오틱스의 효과에 대한 몇몇의 유효한 보고가 발표되었다. 여덟 가지 종류의 유산균 건조동결 제제로 3.6×10^{12} 개의 균주를 포함한 VSL#3의 무작위 대조군 비교 연구에서 VSL#3은 147명의 경도-중등도 궤양성 대장염에서 12주째에 위약 대비 유의한 임상적 관해율을 보였다(43% vs. 16%, $p < 0.001$).⁹ *E. coli* Nissle 1917 (EcN)은 다른 병원성 *E. coli*와 다르게 장점막에 유해를 가하지 않고 독성 인자를 배출하지 않는 비병원성의 *Enterobacteriaceae* 속 장내 세균으로 장상피세포에서 interleukin-2, tumor necrosis factor- α , interferon- γ 등과 같은 전염증성(proinflammatory) 사이토카인을 감소시키고 항염증성 사이토카인은 증가시키며,¹⁰ tumor necrosis factor- α 자극에 의한 interleukin-8의 생산을 억제한다.¹¹ EcN은 몇몇 무작위 대조군 비교 연구에서 경도-중등도 궤양성 대장염에서 위약 대비 관해유도 효과를 보였으며 메살라진과 동등한 관해 유도 또는 유지 효과를 보였다.¹² European Crohn's and Colitis Organization의 2017년 지침서에서 궤양성 대장염에서 EcN만이 유일하게 매우 제한된 효용성을 보인 반면 그 외 균주에서는 아직까지 효용성의 근거가 없다고 하였으며,¹³ American Gastroenterological Association의 2020년 지침서에서는 아직까지 염증성 장질환에서 프로바이오틱스의 효과에 대한 연구들은 적은 표본 수와 환자, 연구방법, 균주의 이질성 등으로 인하여 근거가 매우 제한적이므로 권고를 보류하였다.¹⁴

Oh 등¹⁵은 관해기 상태의 궤양성 대장염 환자에서 실제 임상에서 EcN을 투약하였을 때 임상 증상, 생체 지표, 생물학적 지표 등의 변화를 후향적으로 살펴보았다. 메살라진, 티오픈린 등과 같은 표준 치료를 받는 환자에서 EcN을 3개월 이상 함께 복용한 환자들을 대상으로 평가를 하였으며, EcN을 복용하는 동안에는 증상의 악화가 없을 경우 표준 치료의 용량은 변화시키지 않음으로써 EcN의 치료적 효과의 잠재성을 평가하고자 하였다. 본 연구에서 EcN은 복용 3개월 째에 임상 증상과 일부 생체 및 생화학적 지표에서 호전을 보였으나 분변 칼프로텍틴 수치는 통계적인 차이를 보이지 못하였다. 반면 6개월째 장기 임상 증상 경과를 처음과 의미 있는 차이를 보이지 못하였다. 안전성 면에서는 심각한 부작용 1명(1.1%)을 포함하여 총 14명(14.9%)의 환자가 3개월 이내에 직접적 또는 간접적 부작용으로 인하여 약제를 중단하였다. 프로바이오틱스는 비교적 안전한 약품으로 여겨지고 있지만 면역저하자 또는 염증성 장질환 환자에서는 느슨해진 장벽을 통해 균주가 장상피 내로 유입되어 패혈증을 유발하거나 장관 내 염증을 악화시킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 하지만 대부분의 프로바이오틱스는 복용을 중단하면 며칠 내로 대변에서 제품 균주가 검출되지 않으므로 여전히 비교적 안전한 치료법 중 하나로 생각되며 향후 추가적으로 장기적 효과와 안전성에 대한 연구가 필요하다. 본 연구는 단일 기관의 후향적 연구라는 제한점이 있지만 그동안 염증성 장질환을 진료하는 임상 의사들이 궁금해하였던 EcN의 치료적 효과와 안전성에 대한 질문에 대해 실제 임상에서의 데이터를 잘 보여주고 있다. 아울러 본 연구에서 메살라진과 티오픈린의 두 가지 약제 모두에 부작용이 있어서 EcN을 투약한 2예는 향후 EcN의 역할을 기대하게 한다.

현재 염증성 장질환에서 프로바이오틱스 또는 프리바이오틱스를 이용한 치료제 개발과 대변이식에 대한 연구가 활발히 진행 중이나 아직까지 염증성 장질환에서 장내 세균총의 변화가 만성적인 장염 발생의 병인인지 또는 결과물인지는 명확하게 밝혀지지 않았다. 앞으로 연구 방향은 장내 미생물이 장관 내 면역 항상성에 기여해 염증성 장질환을 억제하고 치료할 수 있는 요인인지, 보다 명확히 규명하는 것이 필요하다. 향후 장내 미생물의 역할을 정확히 파악하고 면역반응에 대한 연구도 더욱 활발히 진행되어 염증성 장질환의 진단과 예후 예측 및 치료 방법 개발에 도움이 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158-165.e2.

2. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979-986.
3. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2017;8:942.
4. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013;62:1505-1510.
5. Sepehri S, Khafipour E, Bernstein CN, et al. Characterization of *Escherichia coli* isolated from gut biopsies of newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1451-1463.
6. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731-16736.
7. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, et al. Systematic review and meta-analysis: fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1702-1709.
8. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68 Suppl 3:s1-s106.
9. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202-1209.e1.
10. Scaldaferri F, Gerardi V, Mangiola F, et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: an update. *World J Gastroenterol* 2016;22:5505-5511.
11. Kamada N, Maeda K, Inoue N, et al. Nonpathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 inhibits signal transduction in intestinal epithelial cells. *Infect Immun* 2008;76:214-220.
12. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. *Escherichia coli* Nissle 1917 in ulcerative colitis treatment: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:499-505.
13. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017;11:769-784.
14. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705.
15. Oh GM, Moon W, Seo KI, et al. Therapeutic potential of *escherichia coli* nissle 1917 in clinically remission-attained ulcerative colitis patients: a hospital-based cohort study. *Korean J Gastroenterol* 2021;77:12-21.