

RESEARCH UPDATE

과민성장증후군 환자에 대한 대변 미생물총 이식 치료의 반응 예측: 장내 미생물총의 측면에서

김대성

건양대학교 의과대학 내과학교실

Therapeutic Response Prediction of Fecal Microbiota Transplantation for Patients with Irritable Bowel Syndrome: In Terms of Gut Microbiota

Dae Sung Kim

Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Article: Irritable Bowel Syndrome Patients Who are Not Likely to Respond to Fecal Microbiota Transplantation (*Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14353)

요약: 위장관에 분포하는 미생물총은 식도 및 위에서도 존재하지만 대부분 대장에서 발견되며, 장관 내에는 Firmicutes 문과 Bacteroides 문에 속하는 2,000종 이상의 다양한 미생물총이 존재한다.^{1,2} 장내 미생물총은 우리 몸의 건강 상태와 매우 밀접한 연관이 있으며, 그 구성의 변화는 다양한 위장관/비위장관 질환과 관련이 있다고 알려져 있다.^{1,2} 과민성장증후군에서의 장내 미생물총은 정상인과 차이가 있으며, 과민성장증후군에서 장내 세균 다양성(intraluminal bacterial diversity)의 감소가 과민성장증후군의 병태생리에도 관여하는 것으로 알려져 있다.³ 과민성장증후군에서 관찰되는 장내 미생물 불균형(dysbiosis)을 개선하기 위한 대변 미생물총 이식(fecal microbiota transplantation)의 효과에 대한 여러 가지 연구가 이루어졌으며, 과민성장증후군 치료를 위한 대변 미생물총 이식에 관한 지금까지의 연구를 보면, 치료가 모든 환자에게 효과적이지는 않았고 어떤 환자에서 효과가 떨어지는지에 대한 연구는 아직 부족하다.⁴ 과민성장증후군의 대표적인 식이 치료인 저-포드맵 식이에 대한 연구에서도 치료 반응과 장내미생물총

프로파일이 연관되었다는 보고가 있다.⁵ 과민성장증후군에 대한 대변 미생물총 이식 치료의 치료 반응과 장내 미생물총의 관계를 알아보고, 치료 반응에 영향을 미치는 요소에 대한 깊이 있는 연구가 진행되어 있어서 소개하는 바이다.

이 연구의 대상자는 동종 대변 미생물총 이식을 받은 109명에서 중증도-중증 과민성장증후군(18-75세, IBS-severity scoring system, IBS-SSS ≥ 175)을 선별하였다. 대상자의 증상과 삶의 질의 평가는 총 다섯 가지의 설문지(IBS-SSS, Birmingham IBS Symptom, Fatigue Assessment Scale, IBS Quality of Life Scale, Short-Form Nepean Dyspepsia Index)를 이용하였으며, 설문지 평가는 네 차례(대변 이식 치료의 시작 시점, 2주째, 1개월째, 3개월째) 시행하였다. 대변 수집은 치료 시작 시점 및 치료 1개월 뒤에 시행하였다. 대변은 단일 공여자에 의해 제공되었고, 대변 공여자는 유럽 대변 미생물총 이식 가이드라인의 공여자 기준을 만족하는 건강한 36세 남자를 단일 제공자로 하였고, 무작위 이중 맹검 위약 대조군 연구로 대상자를 1:1:1=위약(환자 본인 대변), 공여 대

© 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 © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김대성, 35365, 대전시 서구 관저동로 158, 건양대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Dae Sung Kim, Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea.
Tel: +82-42-600-9370, Fax: +82-42-600-8629, E-mail: hornkim0404@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4881-7883>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

변 30 g, 공여 대변 60 g으로 배정하였다. 치료 후 IBS-SSS 점수가 50점 이상 감소하는 것을 치료 반응이 있는 것으로 판단하였다. 대변 미생물총 프로파일과 미생물 불균형 지수 (dysbiosis index, DI)는 16SrRNA gene PCR DNA amplification으로 확인하였다.

이 연구에서 대변 미생물총 이식 치료에 대한 반응률은 여성에게서 더 높게 나타났다($p=0.006$). 과민성장증후군 아형 (IBS-D, IBS-C, IBS-M), 유병 기간, 나이는 치료 반응 여부와 유의한 관계가 없었다. 치료 시작 시점의 IBS-SSS, Birmingham IBS Symptom 점수도 치료 반응 여부와 관계가 없었으며, 치료 시작 시점의 Fatigue Assessment Scale, IBS Quality of Life Scale, Short-Form Nepean Dyspepsia Index 또한 반응군과 비반응군 사이에 유의한 차이가 없었다. 치료 시작 시점 및 치료 1개월 후 미생물 불균형 지수(DI) 또한 반응군과 비반응군 사이에 유의한 차이가 없었다. 치료 개시 전 장내 미생물총에 대한 검사에서 치료 반응군과 비반응군 사이에 총 6종의 세균에서 의미 있는 차이를 보였다. *Alistipes*, *Actinobacteria*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides pectinophilus*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, and *sanguinis*, and *Akkermansia muciniphila*가 차이를 보였는데, *Alistipes*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, *Streptococcus sanguinis*는 치료 반응군에서 높았고, *Actinobacteria*, *Bacteroides pectinophilus*, *Akkermansia muciniphila*는 치료 비반응군에서 높았다. 대변 이식을 받고 1개월 후 시행한 검사에서는 *Alistipes*를 제외하고는 반응군과 비반응군 간에 차이가 없어졌다. *Alistipes*는 대변 이식 전에도 비반응군에서 유의하게 낮게 검출되었고, 대변 이식 후 비반응군에서 그 절대값이 증가하기는 하였지만 여전히 반응군보다 유의하게 낮았다.

해설: 과민성장증후군은 기질적 원인이 없는 반복적인 복통과 배변 습관의 변화를 특징으로 하며, 만성적으로 호전과 악화를 반복한다. 또한, 지역사회 기반 연구에서 유병률이 약 10% 가까이 보고될 정도로 흔한 장질환으로 건강에 관련된 삶의 질을 저하시킨다.⁶ 현재 과민성장증후군에 대해 근본적이며 효과적인 치료법은 없으며, 대부분의 치료는 환자의 증상을 호전시키는 데 중점을 둔다. 대변 미생물총 이식은 클로스트리디움 디피실 감염 환자의 치료에 효과적임이 알려져 있으며, 과민성장증후군의 치료 방법으로도 시도되고 있다. 대변 미생물총 이식은 공여자를 잘 선택하고 적절한 프로토콜로 시행한다면 비교적 안전하게 시행할 수 있는 술기이다. 이전 연구에서 대변 미생물총 이식은 과민성장증후군 환자의 증상을 호전시키고 피로를 개선하며, 삶의 질을 향상시키는 결과를 보여주었다.⁷ 하지만 모든 환자를 효과적으로 치료하지는

못하였고, 과민성장증후군 환자들 중 어떤 환자군에서 치료 효과가 잘 나타나는지에 대한 연구가 이어졌다.

이 연구에서는 대변 미생물총 이식술에 반응이 있는 환자군과 없는 환자군을 비교하였다. 두 군을 비교하였을 때 연령, 과민성장증후군 유병 기간, 질환의 아형, 증상의 정도나 삶의 질, 대변 내 미생물의 다양성(DI)에는 차이가 없었다. 여성 환자가 남성 환자에 비해 치료에 더 잘 반응하였고, 이는 이전 연구들의 결과와도 일치한다.⁸ 성별에 따른 치료 반응 차이의 원인은 불분명하며 사회적, 심리학적, 생물학적 인자들이 복합적으로 작용할 것으로 예상되지만 추가 연구가 필요하다.

치료 시작 전 장내 미생물총에 대한 검사에서 치료 반응군과 비반응군 사이에 총 여섯 종류의 세균이 의미 있는 차이를 보였지만, *Alistipes* 균을 제외하고는 대변 미생물총 이식술 이후에 이 차이가 없어졌다. *Alistipes*는 치료 전에도 반응군에 비해 비반응군에서 더 낮았고, 치료 후에도 비반응군에서 유의하게 낮았다. 따라서 *Alistipes* 검출 정도가 낮은 환자는 대변 이식 치료에 대한 반응이 좋지 않을 것으로 예상할 수 있다. 그리고 *Alistipes* 검출 정도가 낮을수록 환자의 증상 정도를 나타내는 IBS-SSS와 FAS 점수는 높은 결과를 보였으므로, 환자의 증상과 *Alistipes* 검출 정도는 음의 상관관계에 있다는 것을 알 수 있다. *Alistipes*는 Bacteroidetes 문 (phylum)에 속하는 세균으로, 해당 문에서 다른 세균에 비해서 적게 검출되며 비교적 새롭게 연구되는 세균 속(genus)이다. 세로토닌 생성, 글루타민산 대사, 단쇄지방산 생성 등과 관련이 있다고 알려져 있으며, 우울증, 불안, 만성 피로 증후군, 자폐증, 간경화, 노화 등과 관련이 있다는 연구들이 있다.⁹ 하지만 이제까지의 연구에서 *Alistipes*와 과민성장증후군과의 관계가 뚜렷하게 밝혀진 바는 없다.

결론적으로 이 연구에서는 남자 환자이거나 대변에서 검출되는 *Alistipes*가 낮은 과민성장증후군 환자의 경우 대변 미생물총 이식 치료에 반응이 좋지 않을 수 있다는 결과를 보여주었다. 비록 *Alistipes* 레벨이 과민성장증후군의 치료 및 예후에 어떤 영향을 미치는지 구체적으로 확인할 수는 없었지만, 잘 알려지지 않았던 *Alistipes* 균을 대변 미생물총 이식 효과의 예측 표지자로 이용할 수 있는 가능성을 확인한 의미 있는 연구라 할 수 있다.

대변 미생물총 이식은 난치성 클로스트리디움 디피실 감염증에 대한 치료 효과가 확인되면서 더욱 많이 시행되고 있으며 적응증 또한 점차 확대되고 있다. 과민성장증후군은 여러 가지 병태생리가 관여하여 다양한 증상을 보이는 질환으로, 아직 정형화된 치료법이 없고 치료 또한 쉽지 않다. 대변 미생물총 이식이 과민성장증후군의 치료에도 도움이 될 수 있을 것으로 기대하지만, 좋은 결과를 얻기 위해서는 앞으로 치료의 적응증, 치료 반응 예측 및 예후인자, 치료의 장기 효과

및 안전성 등에 대한 추가 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Thomson P, Núñez P, Quera R, Bay C. Gastrointestinal microbiome, what is behind faecal microbiota transplantation? *New Microbes New Infect* 2021;42:100898.
2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787-8803.
3. Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in functional bowel disorders. *Ann Nutr Metab* 2018;72:296-306.
4. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Current status of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14157.
5. Vervier K, Moss S, Kumar N, et al. Two microbiota subtypes identified in irritable bowel syndrome with distinct responses to the low FODMAP diet. *Gut* 2022;71:1821-1830.
6. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
7. El-Salhy M, Kristoffersen AB, Valeur J, et al. Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14200.
8. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2021;160:145-157.e8.
9. Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, Rodriguez-Palacios A. The genus *alisticipes*: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health. *Front Immunol* 2020;11:906.