

# 만성 비부비동염과 알레르기비염에서 마이크로바이옴 연구

홍승노,<sup>1,2</sup> 박보나,<sup>1</sup> 조상현,<sup>3</sup> 김동영<sup>1</sup><sup>1</sup>서울대학교병원 이비인후과, <sup>2</sup>고려대학교 안산병원 이비인후과, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실

## Microbiome of the upper airway focusing on chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis

Seung-No Hong,<sup>1,2</sup> Pona Park,<sup>1</sup> Sang-Heon Cho,<sup>3</sup> Dong-Young Kim<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The human microbiome is a collection of microbial species and their associated genomes that live on and in the body. Recent advances in molecular biology methods have revolutionized microbiome analysis techniques. Studies of the airway microbiome have illustrated that the paranasal sinuses are not sterile in the healthy state. Because human airways are in constant contact with the external environment and their mucosal surfaces are colonized with microorganisms, it is assumed that the local microbiota might influence immune homeostasis as well. Chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis are the most common chronic airway diseases that yield a significant amount of socioeconomic burden. Despite the problematic nature of the diseases, a thorough understanding of their cause and pathogenesis is still lacking. At present, bacteria are believed to play a pathogenetic role in the propagation of inflammation and it is necessary to establish the relationship between the microbiome and inflammatory patterns to find their clinical reflections and also their possible causal relationship. Such investigations may elucidate the path to therapeutic approaches in correcting an imbalanced microbiome. In this review, we summarized recent typical studies dealing with the upper airway microbiome and discuss their clinical significance focusing on chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:399-405)

**Keywords:** Airway, Microbiome, Chronic rhinosinusitis, Allergic rhinitis, Metagenomics

### 서론

미생물의 동정에 있어 과거 전통적인 배양법으로 확인할 수 있는 미생물의 종류가 매우 제한적이라는 사실이 밝혀지면서 새로운 동정방법으로 메타제노믹스(metagenomics)가 주목받게 되었다. 실제로 현재 배양이 가능한 미생물은 전체 미생물의 1%에도 지나지 않은 것으로 알려져 있으며 메타제노믹스를 통해 환경으로부터 미생물을 분리, 배양하는 과정 없이 직접 DNA를 추출하여 환경에 존재하는 미생물 집합체를 동정하는 방법은 막대한 시간 절약뿐만 아니라 대부분의 미생물을 구분할 수 있어 현재 널리 사용되고 있다.<sup>1</sup> 메타제노믹스에서 사용되는 대표적인 표지 유전자로 16S ri-

bosomal RNA (rRNA)가 있으며 이는 원핵생물의 30S RNA를 구성하는 rRNA이다. 이러한 16S rRNA가 인체에서 검출될 경우 체내 미생물에서 유래된 것으로 볼 수 있으며, 특정 종을 분류할 수 있는 초가변영역(hypervariable region)이 존재해서 염기서열분석을 통해 미생물의 종을 알아낼 수 있다.<sup>2</sup> 그러므로 현재 메타제노믹스의 대표적인 방법인 16S RNA 염기서열 분석법을 통해 체내 미생물총의 구성을 정확하게 조사할 수 있다. 또한 전체 유전자를 포함할 수 있는 shotgun 염기서열 분석법으로 참고 유전체(reference genome)와 비교하여 대사 경로(metabolic pathway), 독성 인자를 비롯한 기능적 특성을 추론할 수 있다.<sup>3</sup>

인체의 다양한 기관에 존재하는 세균, 바이러스, 곰팡이 등의 모

Correspondence to: Dong-Young Kim  <http://orcid.org/0000-0002-4000-1011>  
Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: +82-2-2072-2440, Fax: +82-2-745-2387, E-mail: dongkim@snu.ac.kr

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

Received: May 20, 2016 Revised: June 12, 2016 Accepted: July 20, 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/>).

든 미생물군의 집합체를 일컬어 마이크로바이옴(microbiome)이라고 한다. 인간 게놈이 우리 몸의 유전 정보를 알려준다면 마이크로바이옴은 우리 몸에 사는 미생물의 유전정보를 반영한다.<sup>4</sup> 메타제노믹스의 도입으로 이러한 인체 마이크로바이옴(human microbiome)을 연구하는 학문이 급속히 발달하게 되었으며 우리 인체 내에 인체를 구성하는 세포 수보다 10배 많은 미생물들이 피부, 소화기, 호흡기 등 다양한 부위에서 인체와 상호 영향을 주고받으며 함께 살아가고 있다는 것을 알게 되었다.<sup>5</sup> 그리고 각 사람 내에 존재하는 미생물 군집은 “또 하나의 자신(other self)”으로 불릴 정도로 인체의 체질, 건강 및 질병 상태와 밀접하게 연결되어 있을 것으로 생각되고 있다.<sup>6,7</sup>

실제로 장내 미생물의 경우 일찌감치 인체와의 상호 작용에 대한 활발한 연구가 이루어 졌으며 최근 다양한 질환들이 인간의 유전적 요인뿐만 아니라 장내 미생물체의 변화로 인하여 발생함이 하나 둘 보고되고 있다.<sup>8-10</sup> 장내 마이크로바이옴과 달리 기도에 존재하는 마이크로바이옴에 대한 연구는 인체에서 기도가 가지는 임상적 중요성에도 불구하고 상대적으로 적게 연구가 되었다. 이는 최근까지 인체의 기도 환경은 무균상태로 상대적으로 미생물로부터 받는 영향이 적을 것으로 간주된 이유도 있지만 또한 기도에서 시료를 채취하는 과정이 장내 미생물을 채취하는 과정에 비해 여러 가지 면에서 어려운 점이 많기 때문인 점도 있다.

### 상기도 마이크로바이옴 연구

만성비부비동염과 알레르기비염은 대표적인 상기도 질환으로 막대한 사회경제적 자본의 손실을 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>11,12</sup> 국민 소득이나 환경이 개선됨에 따라 일반적인 감염성 질환은 점차 감소하게 되지만, 만성비부비동염은 이전과 유행률의 차이가 없으며 알레르기 비염은 증가 추세이다.<sup>13</sup> 이는 만성비부비동염이 다른 감염성 질환과 다른 병태생리를 갖고 있음을 시사한다. 최근 천식과 같은 하기도 질환이 알레르기 비염이나 만성비부비동염 같은 상기도 질환과 서로 분리된 별개의 질환이 아니라 공통된 병인기전과 염증성 반응에 의해 나타나는 동일한 병리학적 현상이 호흡기계 내의 서로 다른 표적기관에서 나타나는 하나의 서로 연계된 기도 질환으로 보고 있다.<sup>14</sup> 하지만 아직 유전적인 인자 외에 아직까지 상기도와 하기도 질환의 발생에 공통적으로 기여하는 후천적인 인자(환경 인자, 세균, 바이러스 등)에 대한 연구가 부족한 상태이다. 특정 질환 상태에서 상기도와 하기도의 공통적인 마이크로바이옴이 밝혀지면서<sup>5,16</sup> 근래에 마이크로바이옴이 만성 기도 및 알레르기 질환을 극복할 수 있는 단초가 될 가능성을 제기하게 되어 관심을 받고 있다. 기도 마이크로바이옴과 하기도 질환인 천식과 관련된 연구가 먼저 시작되었고<sup>17,18</sup> 근래에 들어 상기도 질환인 만성 비부비동염과 알레르기비염에서 마이크로바이옴의 역할에

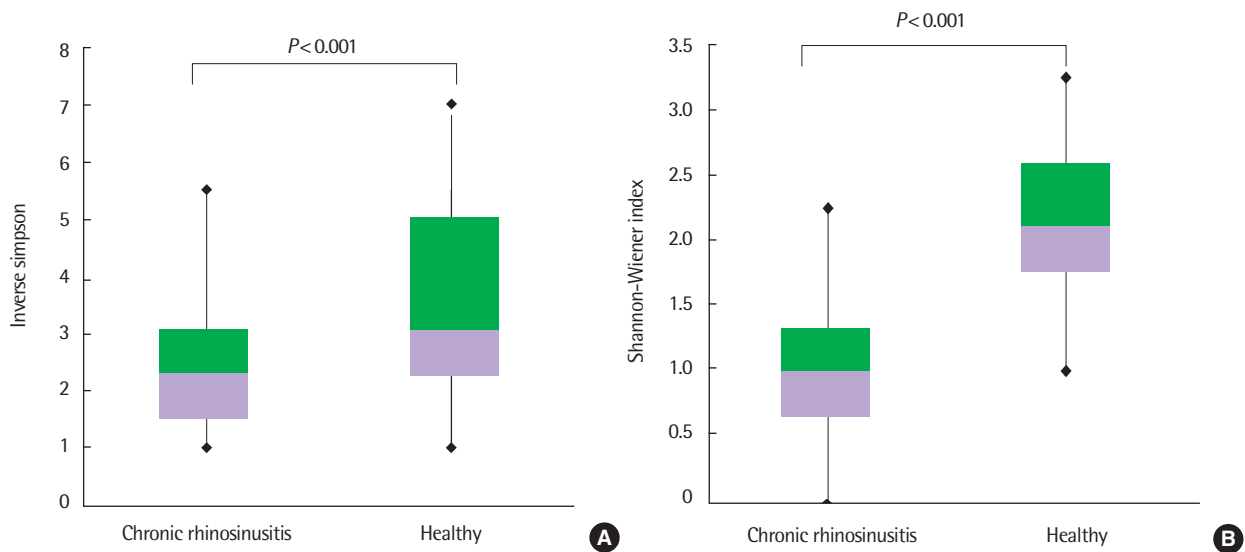
대한 연구가 활발하게 진행되고 있어 새로운 병인기전의 발굴을 통한 새로운 진단과 치료적 접근법이 모색되고 있다.

### 최신 연구 동향

이번 종설에서는 마이크로바이옴이 만성 비부비동염 또는 알레르기비염과 같은 상기도 질환과 관련되어 현재까지 보고된 문헌들을 정리해보았다. 마이크로바이옴과 소화기관과 관련된 연구는 이전부터 활발히 진행되어 발표된 문헌이 방대하나 기도, 그 중에서도 상기도의 경우 그 대표적인 질환인 만성 비부비동염과 알레르기비염과 관련된 연구는 발표 실적이 미비하다. 현재 PubMed를 포함한 각종 논문 검색 프로그램을 통해 마이크로바이옴(microbiome, microbiota)과 만성 비부비동염(chronic rhinosinusitis, chronic sinusitis) 또는 알레르기비염(allergic rhinitis)을 검색해 보면 이와 관련된 논문이 많지 않으며, 이중 상기도 질환의 병태 생리와 관련된 대표적인 논문의 내용을 살펴보면 다음과 같다.

### 만성 비부비동염과 마이크로바이옴

장내 미생물의 경우 인체의 위장관이 상대적으로 외부 환경에 대해서 폐쇄되어 있으며 음식물이나 미생물이 소화 과정에 따라 한쪽 방향으로 통행하는 구조인 반면, 상기도의 경우 구강이나 비강을 통해 외부로 노출되어 있으며 공기나 미생물이 호흡 과정에 따라 양방향으로 통행하는 구조를 가지고 있어 미생물이 외부 환경에 더 민감하게 영향을 받고 변화가 역동적이며 일시적인 속성이 있다.<sup>19</sup> Biswas 등<sup>20</sup>은 만성 비부비동염 환자에서의 마이크로바이옴의 분포를 정상군과 비교한 연구를 하였다. 이 연구에서는 만성 비부비동염 환자와 정상군 및 같은 만성 비부비동염 환자 내의 서로 다른 위치의 부비동 점막에서 16S rRNA gene-targeted amplicon pyrosequencing과 quantitative polymerase chain reaction을 통해 마이크로바이옴의 총량(abundance)과 다양성(diversity)을 비교하였다. 총 9명의 만성 비부비동염 환자와 6명의 건강한 정상군에서 시료를 채취하였는데 분석 결과, 만성 비부비동염 환자가 정상군에 비해 마이크로바이옴의 개인간 변이(variation)가 높게 관찰되었고, 시료 채취 부위에 따른 변이나 질환의 상태에 따른 변이보다 개인간 미생물의 변이가 더 높았다. 반면, 16S rRNA gene copies는 만성 비부비동염 환자와 정상인 사이에서 통계적으로 의미 있는 총량 차이를 보이지 않았다. 만성 비부비동염 환자군에서 대체적으로 마이크로바이옴의 다양성은 줄고(Fig. 1) 총량은 증가하는 공통적인 특징을 보여주었으나 질병의 유무에 따른 군 간의 변화보다는 개인 간의 마이크로바이옴 격차가 더 크다는 것을 보여주었다는데 의의를 가진다. *Corynebacterium*과 *Staphylococcus*가 정상군을 포함한 대부분의 시료에서 우세하게 나타났지만 개개인 간의 우세



**Fig. 1.** Bacterial community diversity between chronic rhinosinusitis (CRS) and healthy subjects. Diversity index represented by Inverse-Simpson (A), Shannon-Wiener (B) demonstrate that the bacterial diversity of CRS patients are significantly lower than the healthy counterparts.

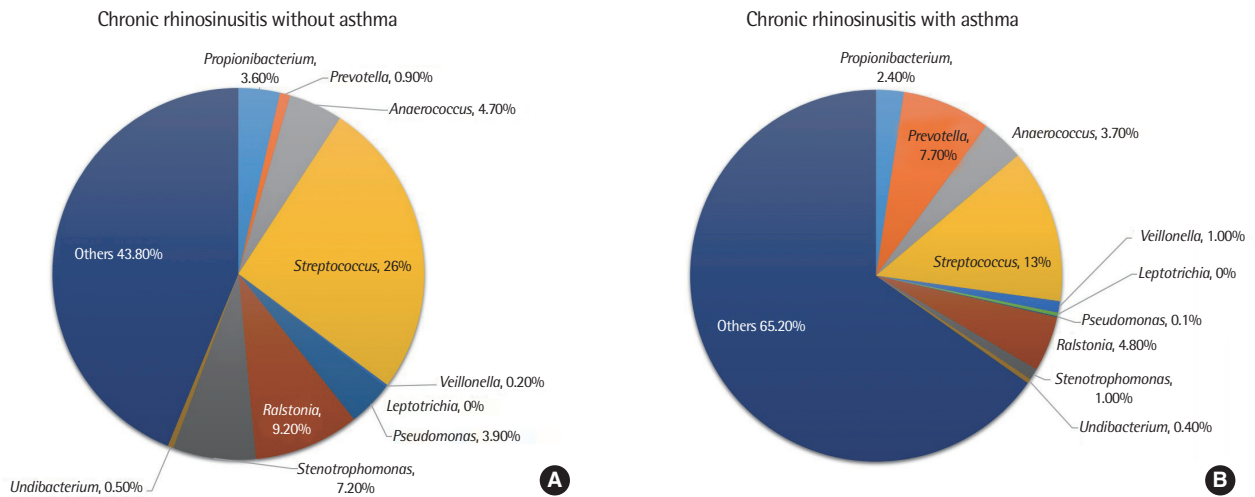
한 미생물의 종류는 달랐으며 특히 만성 비부비동염을 앓고 있는 환자군에서 개인별로 우세한 미생물의 개인 간 다양성이 정상 환자군에 비해 높았다. 이는 마이크로바이옴 구조의 불균형(imbalance or dysbiosis)이 질병으로 넘어가는 원동력일 수 있다는 점을 말해준다. 따라서 궁극적으로 개개인의 부비동 마이크로바이옴의 차이에 대한 이해가 만성 비부비동염에 대한 개인화(personalized) 치료의 초석이 될 수 있을 것으로 생각한다.<sup>20</sup> 최근에 만성 비부비동염에 있어서 bacteria-derived extracellular vesicles (EV)이 염증성 질환의 중요한 원인 인자라는 증거들이 밝혀지고 있는 상황에서 만성 비부비동염 환자에서 부비동 마이크로바이옴과 그들이 분비한 EV의 다양성을 평가한 연구도 있다. 비용종이 동반된 만성 비부비동염 환자 5명, 비용종이 동반되지 않은 만성 비부비동염 환자 3명, 그리고 정상군 3명에서 비강 세척액(nasal lavage fluid)을 얻어 genomic DNA를 추출하고 16S-rDNA amplicons을 pyrosequencing하였다. 메타제노믹스 분석 결과 미생물의 구성(composition)이 EV composition과 밀접한 관련이 있는 것으로 관찰되었다. 구체적으로는 만성 비부비동염 환자에서 얻은 샘플은 정상군에 비해 박테리아 양이 풍부하고 다양성은 적었는데 이는 마이크로바이옴이나 EV 부분에서 마찬가지로 결과였다. 각각의 계통 발생적 수준(phylogenetic level)에서 만성 비부비동염 환자의 경우 *Bacteroidetes*는 줄어든 반면 *Proteobacteria*는 phylum level에서 늘어난 것을 알 수 있었다. 만성 비부비동염 환자군 속 수준(genus level)에서 *Prevotella spp.*는 줄어든 반면 *Staphylococcus spp.*는 박테리아와 EV 모두에서 증가한 것을 알 수 있었다. 또한 *Staphylococcus aureus*와 이들이 분비하는 EV 구성은 비용종이 없는 만성 비부비동염 환자보다 비용종이 있는 만성 비부비동염 환자에서 높게 나타났다.

결론적으로 만성 비부비동염 환자는 변형된 부비동 마이크로바이옴을 가지며 다양성의 감소와 총량의 증가를 보이고 EV의 변화가 이를 반영함을 밝히고 있다.<sup>21</sup>

### 대규모 코호트 연구

만성 비부비동염에서 마이크로바이옴의 분포 차이를 대규모 코호트를 통해 보여준 논문도 있다. 대표적인 부비동 마이크로바이옴 연구자인 Ramakrishnan 등<sup>22</sup>은 만성 비부비동염의 아형에 따른 마이크로바이옴과 그 다양성이 수술 후 결과에 미치는 영향을 분석하였다. 56명의 만성 비부비동염과 26명의 정상군에서 부비동 swab을 얻어 16S rDNA pyrosequences를 통해 분자적인 계통 발생학적 분석을 시행하였다. 생물학적 다양성은 두 군 간에 비슷하게 나왔으며 만성 비부비동염 아형 중 농성비루가 동반되거나 천식이 동반되는 경우 마이크로바이옴 구성 변화가 통계적으로 유의하게 나타남을 알 수 있었다(Fig. 2). 만성 비부비동염으로 부비동 내시경 수술을 받은 환자 중 27명의 환자에서 수술 후 재평가가 이루어졌고, 수술 후 상태를 보았을 때 좋은 결과를 보인 환자들은 대체적으로 수술 당시에 높은 생물학적 다양성을 보였으며 동시에 많은 양의 *Actinobacteria*를 보였다. 즉 만성 비부비동염은 아형에 따라 각기 다른 임상학적 특징과 병태생리를 가지며 대규모 코호트 연구를 통해 만성 비부비동염의 각 아형에 따라 다른 마이크로바이옴의 군집을 가지고 있으며 수술 후 예후와도 깊은 관계가 있음을 밝혔다. 이로써 마이크로바이옴의 다양성과 구성이 수술 후 예후를 예측할 수 있는 인자임을 확인하고, 만성 비부비동염을 갖는 환자에서 군집 생태학(community ecology) 개념을 입증할 수 있는





**Fig. 2.** Bacterial genera that differ in relative abundance between patient subsets. Multiple genus-level alteration was observed between nonasthmatic (A) and asthmatic (B) patients with chronic rhinosinusitis.

하나의 근거라는 데 의의를 갖는다.<sup>22</sup>

### 외부 인자의 영향 연구

외부 영향 인자가 상기도 마이크로바이옴에 미치는 영향을 분석해 본 연구들이 있다. Ramakrishnan과 Frank<sup>23</sup>은 흡연이 만성비부비동염을 악화시키는 상황에서 흡연에 따른 만성 비부비동염 환자의 마이크로바이옴을 흡연군과 비흡연군 사이에 마이크로바이옴의 차이를 분석해 보았다. 이들은 흡연력과 부비동 마이크로바이옴 그리고 만성 비부비동염의 아형과의 연관성을 찾아냈다. 구체적으로 살펴보면 단변량 분석을 통해 흡연( $P=0.04$ ), 수술 전 항생제 사용( $P=0.03$ ), 농성비루( $P=0.0002$ )가 속 수준의 마이크로바이옴 구성과 통계학적으로 의미 있는 관계를 보임을 밝혔다. 그리고 다변량 분석을 통해 흡연( $P=0.04$ )은 만성비부비동염( $P=0.02$ ), 비용종( $P=0.03$ ), 농성비루( $P=0.0004$ ), 그리고 생리식염수 세척( $P=0.05$ )과 통계학적으로 의미 있는 관계를 보임을 밝혔다. 흡연 여부는 만성 비부비동염 아형과 마찬가지로 미생물총 구성에 차이를 보였는데, 흡연은 기회감염성 균주(opportunistic pathogens)의 집락화(colonization)를 촉진시킴으로써 *Staphylococcus* 같은 병원균의 감염 위험을 높인다고 밝혔다. 만성 비부비동염 환자나 비부비동염을 가지고 있지 않은 환자 흡연력에 따라 마이크로바이옴이 달라지지만, 만성 비부비동염 여부에 따라 세균총이 다르게 영향을 받는다. 따라서 흡연이 부비동 마이크로바이옴에 미치는 영향은 그 환자의 생리적 그리고 면역학적 상태에 따라 달라지는 것을 알 수 있다.<sup>23</sup> Merkley 등<sup>24</sup>은 항생제가 미치는 영향을 살펴 보았는데 만성 비부비동염의 급성 악화 시에 마이크로바이옴을 평가하고 항생제의 사용이 비부비동 내 마이크로바이옴에 미치는 영향을

분석해 보았다. 이를 위해 급성 악화 경과를 보이는 8명의 만성 비부비동염 환자의 양쪽 부비동에서 aspirate와 swab 샘플을 얻어 배양 및 DNA 분석을 실시하였다. 환자는 항생제 민감도를 확인 한 후에 2주간의 항생제 치료를 받았으며 치료가 끝난 직후에 또 한번의 샘플을 얻어 이를 치료 전과 비교하였다. 정량적 polymerase chain reaction을 통해 마이크로바이옴의 총량(bacterial abundance)을 확인하였으며 마이크로바이옴의 다양성 여부도 비교되었다. 비교 결과, 치료 전 그룹에서 치료 후 그룹보다 박테리아 DNA가 통계적으로 의미 있게 높았고, 치료 전 그룹에 비해 치료 후 그룹의  $\alpha$ -다양성( $\alpha$ -diversity)의 증가가 관찰되었으나( $P<0.05$  in each comparison) 이러한 현상은 swab 시료에서만 확인되었고, aspirate 시료에서는 관찰되지 않았다.  $\beta$ -다양성( $\beta$ -diversity) 분석에서도 항생제 치료 후의 미생물군은 치료 전의 미생물군과 양적, 계통 발생적 관련성(phylogenetic relatedness)으로 다르게 나타났다. 16S sequencing을 통해 확인된 우점종은 각각의 환자에서 배양으로 확인된 박테리아 속과 동일하였다. 결과적으로 항생제의 사용으로 부비동 안의 미생물 존재량이 줄어들고, 동시에 계통 발생적으로 다양한 종의 수가 늘어나는 것을 확인할 수 있었다. 항생제 사용 후에 종의 수가 다양해지는 것은 이전의 결과와 정반대되는 내용으로 이전 연구 시 치료에 쓰인 항생제가 다양했던 것에 기인하는 것으로 풀이되고 있다. 따라서 이 연구의 강점은 모든 환자가 같은 항생제를 복용함으로써 마이크로바이옴에 다양한 변이를 가져오는 것을 최소화했다는 점이다. 또한 항생제 중단 직후에 샘플링하여 치료 전 후 비교의 통일성을 가져왔다는 것도 다른 결과를 가져오는데 일조했다는 분석이다. 다른 한편으로 샘플을 얻는데 있어서 aspiration이 갖는 장단점에 대해서도 밝혔다. 얻을 수 있는 박테리아 DNA 양에 있어서 swab 샘플에 비해 aspirate 샘플이 적었는데 이

로 인해  $\alpha$ -다양성 확인에 있어 서로 다른 결과를 가져오는 것을 알 수 있었다. 즉, 풍부한 박테리아 DNA가 일반적인 경향성(*general trend*)을 확인하는 데 필요함을 알 수 있었다.<sup>24</sup>

### 검체의 수집

마이크로바이옴과 상기도 질환의 연구가 활발해지면서 검체 수집 방법에 대해 고찰한 연구도 있다. Bassiouni 등<sup>25</sup>은 부비동 내 존재하는 마이크로바이옴이 점막 표면에 존재하는지 또는 조직 내에 깊숙이 자리잡은 미생물인지에 따라 균총이 다를 것이라는 가정 아래 샘플링 방법 즉, swab 검체와 조직 검체 사이의 마이크로바이옴의 차이를 비교해 보았다. 만성 비부비동염으로 수술 받는 환자 6명에서 사골동 점막을 채취하고 같은 곳에서 swab 샘플도 얻어 비교하였다. 점막 채취 후 최대 1,100 염기서열 개수상에서 샘플을 비교한 결과 평균적으로 관찰된 종은 33.3개였다. Swab 샘플로 채취했을 때는 30.6종, 점막을 채취했을 때는 36종으로 산술적으로 차이가 있었지만 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다( $P > 0.05$ ). 또한 계통 발생적, 비 계통 발생적  $\alpha$ -다양성을 비교해보았을 때에도 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다( $P > 0.05$ ). 계통 발생적, 비 계통 발생적  $\beta$ -다양성을 비교해보았을 때에도 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Unifrac and Bray-Curtis;  $P > 0.05$ ). 이러한 결과는 좀더 비침습적인 swab 샘플링 기법이 비부비동염의 마이크로바이옴을 연구하는데 있어서 유용하게 사용될 수 있다는 근거를 제공한다고 할 수 있다.<sup>25</sup>

### 알레르기비염과 마이크로바이옴

대표적인 상기도 질환인 알레르기비염에서 마이크로바이옴의 분포를 분석한 연구들은 만성 비부비동염에 비해 아직 적은 실정이다. 미생물과 알레르기 항원은 모두 비강 내 점막을 자극할 수 있는 물질인데 이는 급성 박테리아성 비부비동염을 일으킬 수 있는 가능성을 갖고 있다. 이에 Choi 등<sup>26</sup>과 그 연구팀은 알레르기 항원에 노출되는 것이 부비동 내 마이크로바이옴의 변화를 가져올 수 있는지 알아보고자 하였다. 잔디 혹은 나무와 같은 계절성 알레르기비염을 갖는 환자군 20명과 알레르기비염을 갖고 있지 않은 대조군 19명을 대상으로 관찰성 연구를 진행하였다. 마이크로바이옴 시료는 알레르기비염이 나타나는 계절 전과 중간에 비강 내시경을 통해 중비도와 비강 전정(vestibule)에서 채취하였다. 그리고 terminal restriction fragment length polymorphism 분석을 통해 마이크로바이옴의 다양성을 연구하였다. 삶의 질과 증상 점수를 기록하고, 비강 세척액에서 호산구 분석도 시행하였다. 계절성 알레르기비염을 가진 환자들은 정상군에 비해 중비도에서 채취한 시료의 마이크로바이옴의 다양성이 높았고(Shannon index,  $P < 0.013$ ), 중

비도에 존재하는 마이크로바이옴의 다양성은 비강 세척액에 존재하는 호산구 수와 양의 상관관계를 보였다. 비강 전정의 경우 알레르기비염과 정상군 사이에 마이크로바이옴에는 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다( $P < 0.05$ , all comparisons).<sup>26</sup> 결과적으로 마이크로바이옴과 알레르기 면역반응은 비부비동과 관련된 다양한 질환의 병태생리에 영향을 끼치며 이 연구에서 차세대 sequencing 기술을 이용하여 알레르기비염 환자군과 정상군 사이의 마이크로바이옴의 차이를 규명했다는 데 그 의의가 있다. 나아가 급성 세균성 비부비동염의 발생에 마이크로바이옴의 자극이 중요한 역할을 하는 상황에서 알레르기 반응이 같이 관여한다는 사실을 간접적으로 보여주는 연구로 그 의미를 갖는다고 할 수 있겠다. 또 다른 연구로 곰팡이 균류의 군집이 비강전정 표면에서 알레르기비염에 의해 받는 영향에 대한 연구가 있다. 알레르기비염 환자의 비강전정 마이크로바이옴의 계통 발생학적 구성을 pyrosequencing 방법을 이용하여 분석하고 이를 정상군과 비교하였다. 알레르기비염 환자군과 정상군 모두에서 총 69개의 진균속이 확인되었다. 이 중 속 수준에서 *Malassezia*가 비강 전정에서 좀 더 우세하였고, 종 수준(species level)에서는 *Malassezia restrictata*가 알레르기비염 환자군에서 더 많이 풍부하였다. 알레르기비염 환자의 시료는 속이나 종 수준에서 대체로 더 높은 다양성을 보였다. 본 연구는 알레르기비염 환자와 정상군의 비강 내 마이크로바이옴 분석을 통해 알레르기비염 환자의 경우 정상군에 비해서 좀더 다양한 마이크로바이옴 분포가 관찰되어 알레르기비염 환자의 경우 마이크로바이옴의 변화에 좀더 관대한 특성을 가졌음을 보여준 연구이다. 특히 질환 간의 차이보다는 개인 간의 차이가 더욱 크다는 기존 연구의 결과를 다시 확인시켜 주었다는 데 의의가 있으며 다른 대부분의 연구가 마이크로바이옴에 집중되어있는 반면에 이 연구는 곰팡이 균류로 그 스펙트럼을 넓혔다는 데 의의가 있겠다.<sup>27</sup>

### 상기도 마이크로바이옴의 특징

최근 마이크로바이옴 연구에 따르면 건강한 환자의 부비동 또한 하기도와 마찬가지로 무균 상태가 아님이 밝혀졌으며 마이크로바이옴의 변화는 면역항상성을 방해하여 결국 염증 발생에 기여한다는 사실이 알려지게 되었다.<sup>28-30</sup> 만성 비부비동염은 비용의 동반 여부 및 점막의 염증 세포 성상에 따라 여러 가지 아형으로 나눌 수 있다.<sup>31</sup> 각 아형은 서로 다른 병태생리를 가지고 있어 증상, 진단, 치료 등의 임상학적 특징이 달라 개별적인 접근이 필요하다.<sup>32</sup> 만성 비부비동염의 병태생리에 있어 균주(pathogen)의 군집과 마이크로바이옴의 불균형은 초기 면역반응 및 염증 반응의 원인으로 밝혀지고 있으며 불완전한 환자의 방어체계가 이를 더욱 가속시키는 것으로 알려져 있다.<sup>33</sup> 만성 비부비동염 환자에서 마이크로바이옴의 변화에 대한 연구마다 결과가 다르나 대체적으로 다양성은 줄고

총량은 증가하는 공통적인 특징을 지니고 있다. 비강은 외부 환경과 직접적으로 만나는 부위로 태생적으로 다양한 마이크로바이옴에 노출되는 특징이 있으며 아직까지 만성 비부비동염의 발생과 마이크로바이옴의 변화의 선후 관계가 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

알레르기비염의 경우 만성 비부비동염과 달리 아형에 따른 임상학적 분류가 없으며, 질환의 중증도에 따라 분류 체계가 있으나 전반적인 병태생리는 같다. 전반적으로 알레르기비염의 경우 만성 비부비동염을 포함한 다른 염증성 질환과 달리 환자군의 마이크로바이옴이 정상군에 비해 다양성이 증가하는 연구가 더 많았다.

### 연구의 한계와 임상적 활용 가능성

다른 마이크로바이옴 연구와 마찬가지로 만성 비부비동염 마이크로바이옴의 연구 역시 비슷한 한계를 가지고 있다. 실험의 프로토콜, 샘플링 방법의 차이, 분석 방법의 다양성 및 데이터의 복잡성은 동일한 결과를 얻는데 장애물이 된다.<sup>33,34</sup> 또한 *S. aureus*와 같이 많은 정보를 가진 미생물을 제외하고 대부분의 다른 미생물에 대한 배양 및 특징에 관한 정보가 부족한 실정이다. 만성 비부비동염의 경우 수술적인 치료에 앞서 항생제를 사용하는 경우가 많아 마이크로바이옴이 인위적인 영향을 받게 되어 사용되는 항생제에 따라 다른 결과를 보일 수 있다. 그리고 만성 비부비동염의 시료 채취 과정은 그 위치와 방법에 따라 다양한 결과의 차이를 보일 수 있어 고도의 전문성이 요구되는 어려운 점이 있다.

상기도 질환을 가진 환자의 기도에서의 각 질환의 아형별 박테리아 조성, 다양성, 균의 양 등을 메타제노믹스 연구 방법으로 확인하여, 아형에 따른 마이크로바이옴의 특징적인 분포 양상을 파악할 수 있다면, 아형을 조기 진단할 수 있는 검사법을 개발하고 병인에 기여하는 특정 표적 균주를 찾아 이를 새로운 맞춤 치료로 연결할 수 있다.<sup>30</sup> 실제로 장내 마이크로바이옴의 경우 반복적인 *Clostridium difficile* 감염 환자에게 마이크로바이옴 이식을 시행함으로써 장내 마이크로바이옴의 분포를 변화시켜 치료 효과를 보고한 연구도 있다.<sup>35</sup> 대표적인 상기도 만성 질환인 만성 비부비동염과 하기도 만성 질환인 천식을 동시에 비교 연구함으로써 상당한 영향력을 나타낼 수 있을 것으로 기대한다. 하지만 아직까지 두 질환은 하나의 연결된 기도 질환으로서 역학적, 생리적, 면역 병리학적으로 매우 유사한 특징을 보임에도 불구하고 임상에서 매우 다른 진단적 치료적 접근을 하고 있다. 상기도, 하기도에서 각각 밝혀진 결과를 서로 비교하고 공통점을 찾아 서로에게 응용할 수 있다면 전체 기도 질환의 새로운 핵심 병태생리를 이해하고 새로운 치료법을 개발하는데 큰 도약의 발판을 마련할 수 있을 것이다. 궁극적으로 기존의 약물과는 다른 기전에 작용하는 약물을 개발, 적용함으로써, 기존의 약물에 잘 반응하지 않거나 빈번하게 재발하는 만성 기도 질

환 환자에게 효과적인 치료가 가능하게 되며, 이를 통해 환자들의 삶의 질을 향상시키고 질병 치료에 쓰이는 의료비 감소도 이끌어낼 수 있다. 나아가 상기도와 하기도로부터 얻은 정보를 바탕으로 유사한 기전의 모든 기도 질환에 확대 적용하여 타 질환의 병태생리를 이해하는데 기초자료로 활용될 수 있을 것이며, 여러 기도 질환에서 새로운 바이오마커를 탐색하고 대체 치료제 개발에 기여할 수 있을 것이다.

### REFERENCES

1. Zoetendal EG, Collier CT, Koike S, Mackie RI, Gaskins HR. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *J Nutr* 2004;134:465-72.
2. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* 2012;489:250-6.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-9.
4. Mullard A. Microbiology: the inside story. *Nature* 2008;453:578-80.
5. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-48.
6. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-70.
7. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
9. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002808.
10. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008;4:337-49.
11. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.
12. Mattos JL, Woodard CR, Payne SC. Trends in common rhinologic illnesses: analysis of U.S. healthcare surveys 1995-2007. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:3-12.
13. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
14. Krouse JH. The unified airway: conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:257-66.
15. Ramakrishnan VR, Ferril GR, Suh JD, Woodson T, Green TJ, Kingdom TT. Upper and lower airways associations in patients with chronic rhinosinusitis and bronchiectasis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:921-7.
16. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:673-6.
17. 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.
18. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-as-



- sociated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52.e1-3.
19. Ling Z, Liu X, Luo Y, Yuan L, Nelson KE, Wang Y, et al. Pyrosequencing analysis of the human microbiota of healthy Chinese undergraduates. *BMC Genomics* 2013;14:390.
  20. Biswas K, Hoggard M, Jain R, Taylor MW, Douglas RG. The nasal microbiota in health and disease: variation within and between subjects. *Front Microbiol* 2015;9:134.
  21. Choi EB, Hong SW, Kim DK, Jeon SG, Kim KR, Cho SH, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy* 2014;69:517-26.
  22. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:334-42.e1.
  23. Ramakrishnan VR, Frank DN. Impact of cigarette smoking on the middle meatus microbiome in health and chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:981-9.
  24. Merkley MA, Bice TC, Grier A, Strohl AM, Man LX, Gill SR. The effect of antibiotics on the microbiome in acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:884-93.
  25. Bassiouni A, Cleland EJ, Psaltis AJ, Vreugde S, Wormald PJ. Sinonasal microbiome sampling: a comparison of techniques. *PLoS One* 2015;10:e0123216.
  26. Choi CH, Poroyko V, Watanabe S, Jiang D, Lane J, deTineo M, et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:281-6.
  27. Jung WH, Croll D, Cho JH, Kim YR, Lee YW. Analysis of the nasal vestibule mycobiome in patients with allergic rhinitis. *Mycoses* 2015;58:167-72.
  28. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, Bittinger K, Li H, Sinha R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS One* 2010;5:e15216.
  29. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, Ir D, Robertson CE, Frank DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One* 2013;8:e85507.
  30. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, Hwang PH, Cho DY, Holmes S, et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe* 2013;14:631-40.
  31. Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis - a GALEN study. *Allergy* 2009;64:520-33.
  32. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
  33. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
  34. Kumar R, Eipers P, Little RB, Crowley M, Crossman DK, Lefkowitz EJ, et al. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. *Curr Protoc Hum Genet* 2014;82:18.8.1-29.
  35. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.