

프로바이오틱스의 염증성 장질환에 대한 치료 효과와 전망

전종현, 박태은*

우석대학교 약학대학

(2021년 10월 26일 접수 · 2021년 11월 12일 승인)

Therapeutic Effects and Prospects of Probiotic Use for Inflammatory Bowel Disease

Jong Hyeon Cheon, and Tae Eun Park*

College of Pharmacy, Woosuk University

(Received October 26, 2021 · Accepted November 12, 2021)

ABSTRACT

Keywords:

Probiotics

Inflammatory bowel disease

Ulcerative colitis

Crohn's disease

Probiotics are live microorganisms, which confer health benefit on the host when they are administered in adequate amounts. Since they are known to enhance intestinal immunity and exhibit anti-inflammatory effects, they have been considered for inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease. Meta-analyses that evaluated the efficacy of probiotics in inducing and maintaining remission in ulcerative colitis demonstrated mixed results with low evidence. There are only few studies conducted for Crohn's disease, which showed ineffectiveness of probiotics in inducing and maintaining remission. It is difficult to clearly define the role of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease due to lack of high-quality studies. Therefore, more studies are needed at this time.

서 론

의료 기술의 발전으로 인간의 평균 수명이 지속적으로 증가함에 따라 인류의 건강에 대한 관심 또한 폭발적으로 증가하고 있다. 많은 소비자들이 면역력 증진, 건강 증진, 피로회복, 장 건강 및 영양보충을 위해 건강기능식품을 복용하는데 2018년의 건강기능식품 매출액은 2014년과 비교하여 54.6% 증가하였고, 2014년부터 2018년까지 생산량 또한 꾸준히 상승하여 평균 성장률은 13.2%였다. 2018년 보고에 따르면 전년대비 성장률이 가장 큰 품목은 프로바이오틱스(probiotics)로 성장률이 37.7%이었으며 홍삼 다음 두 번째로 가장 많이 판매된 건강기능식품이었다.¹⁾

유엔식량농업기구(Food and Agriculture Organization, FAO)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에

따르면 프로바이오틱스는 적절한 용량으로 투여 시 숙주의 건강에 좋은 효과를 주는 살아있는 균이다.²⁾ 현재 국내 식품의약품안전처에서 인정한 프로바이오틱스 균주는 총 19종으로 *Lactobacillus* 11종, *Lactococcus* 1종, *Enterococcus* 2종, *Streptococcus* 1종, *Bifidobacterium* 4종이다.³⁾ 균주 별로 그 기능과 효과에 조금씩 차이가 있지만 일반적인 작용 기전은 크게 네 가지가 있다: (1) 영양소나 공간 경쟁을 통해 장내에서 다른 미생물이 성장하는 것을 막고, (2) 유기산 분비를 촉진하여 산성 환경을 만들어 병원체가 성장하는 것을 방해하고, (3) 특이적 및 비특이적 면역반응을 일으켜 병원체가 장 질환을 일으키지 않도록 하며, (4) 장벽 및 점막의 기능을 유지하여 만성 염증을 예방한다.⁴⁾ 이 임상정보에서는 여러 작용기전 중 프로바이오틱스의 장내 면역력 증진 및 항염증 효과를 살펴보고, 프로바이오틱스가 염증성

*Corresponding author: Tae Eun Park, College of Pharmacy, Woosuk University, Address: 443 Samnye-ro Samnye-eup Wanju-gun Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea

Tel: +82-63-290-1572, Fax: +82-63-290-1561, E-mail: tpark@woosuk.ac.kr

장질환의 새로운 대안이 될 수 있는지 알아보도록 하겠다.

본 론

1. 프로바이오틱스의 장내 면역력 증진 및 항염증 효과

병원체의 침입을 막고 장내 방어벽 기능을 유지하기 위해서는 장내 미생물의 종류와 수가 균형을 이루어야 한다. 장내 정상균류는 숙주와 공생하며 크게 세 가지 기능을 가진다. 첫 번째는 음식물과 생체이물질을 소화하고, 소화되지 않는 탄수화물을 발효시키며, 단쇄지방산을 생성한다. 두 번째는 장벽 및 점막의 기능을 유지하여 병원체의 침입을 막는다. 마지막은 면역 체계를 조절하고 장 상피의 항상성을 유지한다.⁵⁾ 하지만 장내 미생물의 균형이 무너지게 되면 방어능력이 감소하여 감염성 및 염증성 질환이 발생할 수 있다.⁶⁾ 프로바이오틱스는 점액, 염화물 및 수분의 분비와 밀착연접을 통한 점막하층 세포의 결합을 유도하여 무너진 장벽을 복구할 수 있다. 또한 림프구를 활성화시키고 항체의 생성을 촉진시켜 면역 체계를 조절할 수 있다. 수지상 세포, 대식세포, T세포 및 B세포를 자극하여 장내 병원균에 대한 식세포 작용이 일어나도록 한다. 또한 장내 점액의 생성을 촉진하여 병원체가 장의 상피세포에 부착하지 못하도록 하고, 상피세포에서 항염증성 사이토카인인 인터루킨(IL-10, IL-6)의 발현을 유도하여 면역글로불린 A (immunoglobulin A, IgA)가 분비되도록 한다. IgA는 감염에 대한 1차 방어 기전으로서 병원체와 결합하여 병원체가 장의 상피세포를 통해 신체의 다른 부위로 전파되는 것을 막는다.⁴⁾

2. 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)

염증성 장질환은 장에 발생하는 만성적인 염증으로 일반적으로 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)을 의미한다.⁷⁾ 궤양성 대장염은 대장의 점막 또는 점막하층에 염증을 일으키는 반면 크론병은 구강에서 항문까지 위장관 어느 부위라도 염증을 일으킬 수 있으며 점막하층 이상까지 침범할 수 있다.^{8,9)} 우리나라의 염증성 장질환 환자 수는 매년 증가하고 있는데 2019년 궤양성 대장염 환자는 약 37,000명, 크론병 환자는 약 18,000명으로 10년 동안 2배 이상 증가하였다.¹⁰⁾

염증성 장질환이 발생하는 이유로는 크게 유전적, 환경적, 면역학적 측면이 있는데 그 중에서도 유전적 요인의 영향력이 가장 큰 것으로 알려져 있다. 궤양성 대장염 또는 크론병을 가진 친척이 있으면 그렇지 않은 경우에 비해 염증성 장질환의 위험이 8-10배 더 높다. 또한 쌍둥이 중 한 명이 염증성 장질환이 있으면 다른 한 명의 궤양성 대장염

발병 위험은 9배, 크론병은 26배 증가한다.¹¹⁾ 환경적인 측면으로는 식이 요법과 생활 습관을 들 수 있다. 설탕 및 동물성 지방의 과도한 섭취와 흡연은 염증성 장질환 발병의 위험 요소로 간주되는 반면, 섬유질이 많은 식단과 과일 및 채소의 다량 섭취는 보호 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{12,13)} 마지막으로, 면역학적 요인은 장내 미생물의 불균형과 관련이 있다. 염증성 장질환에서 숙주와 공생 관계에 있는 유용한 미생물의 수는 감소하고 오히려 유해한 병원체의 수는 증가한다. 선천성 면역에 결함이 있어 IgA의 분비가 감소하고 식세포 작용이 제대로 일어나지 않는다. 또한 비효율적인 조절 T세포와 항원제시세포로 인해 후천성 면역이 과도하게 공격적으로 일어나게 된다. 따라서 염증성 장질환은 장내 미생물에 대한 면역 내성의 붕괴로 인해 발생하여 유전적인 요인이 있는 숙주에서 만성 장 염증 및 점막 손상을 유발한다.⁵⁾

3. 프로바이오틱스의 염증성 장질환에 대한 치료 효과

여러 연구에 따르면 염증성 장질환이 있는 환자는 다른 환자들에 비해 대체의약품의 사용률이 21-60%로 높은 편이다. 주로 기존 치료법의 효과 부족과 부작용에 대한 두려움으로 인해 대체의약품을 찾는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 이러한 환자들의 관심과 더불어 장내 미생물의 종류와 수가 건강한 사람과 염증성 장질환 환자에서 다르다는 점을 고려하여 장내 미생물의 항상성을 회복시킬 수 있는 치료법 개발의 중요성이 대두되며 1997년부터 프로바이오틱스의 염증성 장질환에 대한 치료 효과 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.¹⁵⁾

궤양성 대장염

2020년에 발표된 한 메타연구는 1999년부터 2019년까지 프로바이오틱스와 위약 또는 표준치료의 활동성 궤양성 대장염에 대한 관해유도 효능을 비교한 14건의 무작위 대조 시험을 조사했다. 모두 경증에서 중등도의 궤양성 대장염이 있는 성인 또는 소아를 대상으로 했다. 이 연구들은 다음과 같은 비교 조사를 실시했다.

- 프로바이오틱스 vs. 위약
- 프로바이오틱스 vs. 5-aminosalicylate (5-ASA)
- 프로바이오틱스와 5-ASA 병용요법 vs. 5-ASA 단독요법

또한 연구에 따라 단일 프로바이오틱스 균주 또는 여러 균주를 시험했다. 단일 균주는 *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *E. coli* 06:K5:H1,

Bifidobacterium 536, *Lactobacillus casei* ATCC PTA-3945, 그리고 *Enterococcus faecium* L-3가 포함되었다. 여러 균주의 조합은 다음이 포함되었다.

- *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bifidus*, *L. casei*, 그리고 *Bifidobacterium infantis*
- *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, 그리고 *L. acidophilus*
- *Lactobacillus* 균주 4개(*L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*), *Bifidobacterium* 균주 3개(*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), 그리고 *Streptococcus thermophilus*
- *Bifidobacterium*의 3개 또는 4개 균주
- *B. bifidum*, *L. bulgaricus*, 그리고 *S. thermophilus*

프로바이오틱스와 위약을 비교한 연구에 따르면 프로바이오틱스는 관해를 유도하고 질병 활성도를 개선시켰지만 증거의 확실성은 낮았다. 경미한 부작용은 차이가 거의 없거나 전혀 없었고, 이것도 증거의 확실성은 낮았다. 보고된 프로바이오틱스의 부작용으로는 복부 팽만감과 불편함이 있었지만 심각하지 않았고 연구 중단으로 이어지지 않았다. 프로바이오틱스는 5-ASA와 비교했을 때 관해유도와 경미한 부작용에 차이가 거의 또는 전혀 없었으나 증거의 확실성은 낮았다. 보고된 프로바이오틱스의 부작용으로는 복통, 메스꺼움, 두통 및 구강 궤양이 있었으나 심각하지 않았다. 하지만 중증 폐기종 환자에서 S자 결장 천공과 호흡부전이 5-ASA 군에서 보고되었다. 단일 연구의 확실성이 낮은 증거에 따르면 프로바이오틱스와 5-ASA의 병용요법은 5-ASA의 단독요법에 비해 관해유도를 향상시킬 수 있으나 부작용에 대한 정보가 없어서 안전성을 확신할 수 없다.¹⁶⁾

2020년에 발표된 다른 메타연구는 2019년까지 프로바이오틱스와 위약 또는 표준치료의 궤양성 대장염에 대한 관해유지 능력을 비교한 12건의 무작위 대조 시험을 조사했다. 이 연구들은 주로 성인을 포함했고, 다음과 같은 비교 조사를 실시했다.

- 프로바이오틱스 vs. 위약
- 프로바이오틱스 vs. 5-ASA
- 프로바이오틱스와 5-ASA 병용요법 vs. 5-ASA 단독요법
- 프로바이오틱스와 5-ASA 병용요법 vs. 5-ASA와 위약
- 프로바이오틱스 vs. 프로바이오틱스 vs. 위약
- 프로바이오틱스 단독요법 vs. 프로바이오틱스와 5-ASA 병용요법 vs. 5-ASA 단독요법

또한 연구에 따라 단일 프로바이오틱스 균주 또는 여러 균주를 시험했다. 단일 균주는 *B. longum*, *E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus salivarius*, *B. infantis*, *L. casei* ATCC PTA-3945, 그리고 *Lactobacillus GG*가 포함되었다. 여러 균주의 조합은 다음이 포함되었다.

- *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, 그리고 *E. faecium*
- *B. bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, 그리고 *Lactobacillus lactis*
- *B. breve* 그리고 *L. acidophilus*
- *L. acidophilus* 그리고 *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strain BB-12
- *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, 그리고 *Bacillus mesentericus*

프로바이오틱스와 위약을 비교했을 때 재발 또는 관해유지를 하는 사람들의 수에 차이가 있는지 불확실하다. 그리고 프로바이오틱스를 5-ASA에 비교했을 때 재발과 관해유지에 거의 또는 전혀 차이가 없었다. 프로바이오틱스를 5-ASA와 병용하는 경우 5-ASA 단독요법과 비교했을 때 재발에 차이가 있는지 확실하지 않지만 관해유지 차이는 거의 또는 전혀 없었다. 프로바이오틱스와 위약을 비교한 연구에서 심각한 부작용이나 부작용으로 인한 연구 중단은 일어나지 않았다. 프로바이오틱스와 5-ASA를 비교한 한 연구에서 위장관 증상으로 인한 연구 중단률은 프로바이오틱스 군이 10%, 5-ASA 군이 9.8%로 유의한 차이가 없었다. 프로바이오틱스와 5-ASA 병용요법과 5-ASA 단독요법을 비교한 한 연구에서 부작용으로 인한 연구 중단은 없었으나 병용요법 군에서 양측 대퇴골두 무혈성 괴사와 폐색 전증이 보고되었다.¹⁷⁾

크론병

궤양성 대장염에 비하면 프로바이오틱스에 대한 연구는 크론병 환자에서 활발히 이루어지지 않았다. 우리나라에서 실시된 후향적 코호트 연구에 따르면 관해기에 있는 환자 154명에게 *Saccharomyces boulardii*를 6개월 이상 투여했을 때 질병 활성도의 개선이 있었지만 대조군이 없었기 때문에 이 결과의 통계적 및 임상적 유의성을 논하기 어렵다.¹⁸⁾ 영국에서 실시한 무작위 대조 연구는 관해기에 있는 성인 33명에게 프로바이오틱스(*L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, 그리고 *E. faecium*)를 투여하고 29명에게는 위약을 4주 동

안 투여했다. 그 후 삶의 질에 대해 설문조사한 결과 프로바이오틱스 복용으로 인한 개선은 없었다.¹⁹⁾ 마지막으로 독일에서 실시한 무작위 대조 연구는 11명의 중등도에서 중증 크론병이 있는 환자에게 프로바이오틱스(*Lactobacillus* GG) 또는 위약을 6개월 동안 투여했지만 관해를 유도하거나 유지하는 데 있어 프로바이오틱스의 효과는 보이지 않았다.²⁰⁾

결론

현재 우리나라 임상치리지침에서는 궤양성 대장염이나 크론병에 프로바이오틱스를 사용하는 것을 권장하지 않는다.^{8,9)} 그것은 미국소화기학회(American College of Gastroenterology)의 임상치리지침도 마찬가지다.^{21, 22)} 따라서 염증성 장질환에 대한 프로바이오틱스의 효과와 안전성에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

참고문헌

- 1) 식품의약품안전처. 식품통계로 알아보는 건강기능식품 이야기. https://www.mfds.go.kr/brd/m_629/view.do?seq=16&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Published December 13, 2019. Accessed October 7, 2021.
- 2) Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-14.
- 3) 식품의약품안전처. 건강기능식품 기능성 원료 프로바이오틱스 안전성 평가 가이드 (민원인 안내서). https://www.mfds.go.kr/brd/m_1060/view.do?seq=14866. Published July 2, 2021. Accessed October 7, 2021.
- 4) Mathipa MG, Thantsha MS. Probiotic engineering: towards development of robust probiotic strains with enhanced functional properties and for targeted control of enteric pathogens. *Gut Pathog* 2017;9:28.
- 5) Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol* 2011; 17(5):557-66.
- 6) You HJ, Lee S, Ko GP. Concepts and strategies of the human microbiome research. *KJPH* 2015;52(1):11-9.
- 7) 분당서울대학교 병원 소화기내과. 염증성 장질환. https://www.snubh.org/dh/main/index.do?DP_CD=IMG&MENU_ID=004005#:~:text=%EC%97%BC%EC%A6%9D%EC%84%B1%20%EC%9E%A5%EC%A7%88%ED%99%98%EC%9D%80%20%EC%9E%A5.%EC%86%8D%ED%95%9C%EB%8B%A4%EA%B3%A0%20%ED%95%A0%20%EC%88%98%20%EC%9E%88%EB%8B%A4.. Accessed October 7, 2021.
- 8) Choi CH, Moon W, Kim YS, et al. Second Korean guideline for the management of ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:1-28.
- 9) Park JJ, Yang SK, Ye BD, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:29-54.
- 10) 대한장연구학회 및 국민건강보험. 2020 염증성 장질환 팩트 시트. http://m.kasid.org/file/IBD%20fact%20sheet_1217.pdf. Accessed October 7, 2021.
- 11) Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol* 2015;6:551.
- 12) Qalqili TR, Rayyan YM, Tayyem RF. Nutrition and lifestyle factors associated with inflammatory bowel disease. *J Contemp Med Sci* 2021;7(2):73-9.
- 13) Niewiadomski O, Studd C, Wilson J, et al. Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J* 2016;46(6):669-76.
- 14) Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(1): 86-106.
- 15) Akutko K, Stawarski A. Probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med* 2021;10(11):2466.
- 16) Kaur L, Gordon M, Baines PA, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD005573.
- 17) Iheozor-Ejofor Z, Kaur L, Gordon M, Baines PA, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD007443.
- 18) Oh GM, Moon W, Seo KI, et al. Changes in the Crohn's disease activity index and safety of administering *Saccharomyces boulardii* in patients with Crohn's disease in clinical remission: a single hospital-based retrospective cohort study. *Korean J Gastroenterol* 2020;76(6):314-21.
- 19) Bjarnason I, Sission G, Hayee BH. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology* 2019;27(3):465-73.
- 20) Schultz M, Timmer A, Herfarth H, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004;4:5.
- 21) Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
- 22) Lichtenstein GR, Loftus Jr. EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113: 481-517.