

Fecal Microbiota Transplantation의 최근 동향

김혜진[†] · 강경민[†] · 김수진[†] · 임은옥^{*}

부산대학교 약학대학 약학과

Recent Update in Fecal Microbiota Transplantation

Haejin Kim[†], Kyungmin Kang[†], Sujin Kim[†], and Eunok Im^{*}

Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, Republic of Korea

(Received October 28, 2014 / Accepted November 19, 2014)

Gut microbiota is a group of microorganisms that resides in the intestine and serves many important functions in human health. Using 16S ribosomal RNA sequencing analysis, a wide variety of bacteria in human gastrointestinal tract has been identified along with intriguing findings that there is a different bacterial composition among individuals. Fecal microbiota transplantation (FMT) is a procedure of stool transplantation from healthy donors to patients suffering from various diseases. Specifically, FMT is able to alter the composition of gut microbiota of recipients and therefore could be an effective treatment for the patients with gastrointestinal diseases including recurrent *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel disease, and irritable bowel syndrome. Here we review a list of human diseases related to gut microbiota disturbance and the case studies of FMT. We also summarize medicines and diagnostic tools that are under development. Therefore, gut microbiota can be a next generation's biotherapy for promotion of health and treatment of chronic diseases.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, fecal microbiota transplantation, inflammatory bowel disease

정상적인 사람 및 동물의 체내에는 다종 및 다수의 미생물이 존재한다. 이들 미생물의 집단을 정상 세균총이라고 하며 사람의 정상 세균총은 장, 폐, 피부, 구강, 질 등에 존재한다. 장은 폐, 피부를 비롯하여 인체가 외부환경과 접촉하는 대표적인 부위로 인간의 장에는 약 300-500 종의 미생물이 있으며 대변에는 1 g 당 대략 10¹²개의 박테리아가 살고 있다(Sullivan *et al.*, 2001). 소화관에 존재하는 다양한 종류와 많은 수의 장내 미생물은 숙주 내에서 여러 중요 기능들을 수행하는데 이들은 소화관 구조의 발달에 기여하고, 식이섭유와 같은 비소화성물질을 대사하여 숙주에게 필수영양분을 공급하며, 병원균의 군락형성에 대응하여 숙주를 방어하는 역할을 한다(Hooper and Gordon, 2001).

우선 장내 미생물은 인체 내에서 다양한 대사기능을 수행한다. 저항성 전분이나 식이섭유와 같이 소장에서 소화가 되지 못한 식이 탄수화물은 대장에서 장내 미생물에 의해 발효되어 acetate, butyrate, propionate와 같은 단쇄지방산이 된다(Roberfroid *et al.*, 1995). 이러한 단쇄지방산은 장의 상피에 직접적인 에너지원으로 작용하는데, acetate는 결장에서 콜레스테롤 합성을 위한 일차적 기질이 되고 butyrate는 결장 상피에서 에너지 자원으로 이

용되며 propionate는 콜레스테롤의 양을 감소시킨다(Berggren *et al.*, 1996; Wong *et al.*, 2006). 이 밖에도 장내 미생물은 비타민 생산, 아미노산 합성, 담즙산의 생체변환에서도 대사적 기능을 수행한다(Prakash *et al.*, 2011).

장내 미생물은 또한 소화관의 구조와 기능 유지에도 기여한다. 장내 미생물에 의해 생산된 3개의 주요한 단쇄지방산들은 대장과 소장 상피세포의 증식과 분화를 촉진시키는 것으로 알려져 있는데 특히 butyrate는 무신, trefoil factors, 항균 펩타이드의 분비를 유도하여 장의 방어 장벽을 강화시킨다(Frankel *et al.*, 1994; Hamer *et al.*, 2008). 무균동물(germ-free animal)과 일반 사육동물(conventionally reared animal)의 소화관의 구조를 비교한 실험을 통한 장내 미생물의 역할을 연구한 결과에 따르면 일반사육동물에서는 무균동물보다 더 길고 넓은 창자 용모가 관찰되었는데 이러한 결과는 상피세포의 증식 및 대체 속도변화 때문이거나 박테리아 수의 감소에 따른 소장 용모의 해부학적 변화에 의한 것으로 예측된다(Hill and Artis, 2010). 또한 무균동물을 이용한 다른 연구에서 장내 미생물이 용모의 모세혈관 발달과 형성에 영향을 미친다는 사실이 밝혀졌는데 용모 모세혈관 형성이 멈춘 무균동물과 달리 일반사육동물에게서 미생물총을 이식 받거나, 정상 쥐와 사람의 위장관에 존재하는 우호 공생 세균인 *Bacteroides thetaiotaomicron*을 이식 받은 무균동물은 용모 모세혈관이 다시 발달되는 것을 관찰하였다(Stappenbeck

[†]These authors contributed equally to this work.

*For correspondence. E-mail: eoim@pusan.ac.kr; Tel.: +82-51-510-2812; Fax: +82-51-513-6754

et al., 2002). 따라서, 장내 미생물은 장 상피세포의 발달과 분화를 조절하고 장 용모의 발달과 모세혈관 형성에 영향을 미쳐서 장점막 층의 구조와 기능을 유지할 수 있게 한다.

소화관은 숙주에 공생하는 미생물이나 병원성을 지닌 미생물이 숙주의 면역계와 일차적으로 상호작용하는 장소이다. 이러한 소화관 내에 존재하는 미생물들이 생체 면역계에 미치는 영향에 대한 연구에서 장내 미생물이 없는 무균동물의 경우 장내에 세균을 가지고 있는 일반사육동물에 비해 특정 박테리아나 바이러스, 기생충에 의한 감염에 더욱 민감한 것을 확인하였다(Round and Mazmanian, 2009). 무균동물은 일반사육동물 보다 그람 음성 병원균인 *Shigella flexneri*의 감염에 대한 저항성이 감소되었고, 사망률은 증가하였다는 비교연구가 이를 뒷받침한다(Sprinz et al., 1961). 또한 무균동물의 경우 면역계 발달, 면역반응, 장과 관련된 림프조직의 발달, 항체 생성의 과정에서 결함을 나타내었다(Falk et al., 1998; Macpherson and Harris, 2004). 또한 Peyer's patch와 고립림프소포(isolated lymphoid follicles)가 일반사육동물에 비해 적었다(Round and Mazmanian, 2009). 장내 미생물은 또한 B 세포 및 T 세포의 발달에도 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Haverson et al., 2007; Hapfelmeier et al., 2010). 이는 장에 있는 박테리아로부터 나온 신호가 이들 세포의 성장 및 분화에 중요한 역할을 하기 때문이다(Mazmanian et al., 2005; Ivanov et al., 2009; Atarashi et al., 2011). 이와 같은 연구들을 통해 장내 미생물은 림프계를 확장하고 B 세포와 T 세포의 발달에 영향을 미침으로써 면역계의 발달에 없어서는 안될 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다.

또한 장내 미생물은 부착부위나 영양분을 놓고 병원성 미생물과 경쟁하거나, 항균물질의 생산과 분비를 통해 병원성 미생물에 대응한다(Prakash et al., 2011). 특히, 장내 미생물이 경쟁적 차단을 통해 숙주에게 해로운 종의 군락형성을 막는 것을 Barrier effect라고 한다. 예를 들면 유효한 효모균이나 *Clostridium difficile* (*C. difficile*)과 같은 박테리아는 소장 점막층에서 유익한 미생물과 부착부위를 놓고 경쟁을 한다. 따라서 정상적인 장내 미생물 구성을 지닌 동물에서는 병원성 세균의 과도한 증식이 억제되지만, 그렇지 않은 동물은 병원성 세균의 감염이 쉽게 일어나게 된다. 또한 장내에 존재하는 정상세균은 bacteriocin이라는 단백질 성 독소를 생산하는데, 이것은 박테리아 군주의 성장을 억제하거나 해로운 미생물을 죽인다. 이러한 bacteriocin의 생산은 숙주가 생산하는 효소에 의해 조절된다(Guarner and Malagelada, 2003). 또한 장내 미생물의 발효를 통해 생산된 젖산과 여러 가지 지방산들은 결장의 pH를 낮추어 해로운 박테리아의 증식을 막고 유익한 종의 증식을 촉진한다(Gibson, 2004). 이와 같이 장내 미생물은 사람의 몸 안에서 여러 가지 다양한 기능을 수행한다.

장내 미생물의 구성 및 분포에 관한 많은 연구들이 진행되어 왔다. 사람은 무균상태로 태어나 여러 요인의 영향을 받아 점차적으로 성인 장내미생물의 구성과 비슷한 상태로 변화하게 된다(Palmer et al., 2007). 이들 세균총의 구성은 태어나면서부터 나이가 들기까지 사람의 전 생애에 걸쳐서 다양한 환경적인 영향을 받으며 일정하게 유지된다(Mariat et al., 2009). 장내 미생물은 개인마다 종의 구성이 다를 수 있고 환경이나 식이, 나이, 질병에 의해서 구성이 크게 좌우되기도 하지만, 대부분의 건강한

사람들은 일반적으로 미생물의 구성이 비슷하다(Lay et al., 2005; Palmer et al., 2007).

정상 성인의 장에서 분리한 미생물들의 16S rRNA의 염기서열 분석결과를 통하여 Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobacteria, Cyanobacteria로 분류하였을 때, 이중 *Clostridia* 강, *Streptococcus* 강, *Enterococcus* 강, *Lactobacillus* 강, *Ruminococcus* 강이 포함되는 Firmicutes 문과 Bacteroides로 구성된 Bacteroidetes 문이 우세하였고 나머지 문이 10% 미만을 차지하였다(Eckburg et al., 2005). 이러한 우세한 문들은 항균물질의 합성과 숙주의 면역반응을 통하여 *C. difficile*와 VRE, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.의 생장을 저해한다(Singh et al., 2014). 따라서 Firmicutes, Bacteroidetes와 Proteobacteria의 비율이 장내 강건성의 조절에 영향을 미친다. 동물모델을 이용한 연구에서 *C. difficile* 감염에 의한 증상이 심해질 때 Firmicutes와 Bacteroidetes의 감소와 Proteobacteria의 증가가 관찰되었다(Borody and Khoruts, 2011). 이러한 우세한 문들은 항균물질의 합성과 숙주의 면역반응을 통하여 *C. difficile*와 VRE, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.와 같은 Proteobacteria의 생장을 저해한다(Singh et al., 2014). 따라서 Firmicutes, Bacteroidetes와 Proteobacteria의 비율이 장내 강건성의 조절요인임을 알 수 있다.

또한 이들의 체내에서 에너지 소비와의 연관관계도 확인하였다(Ley et al., 2006a). 또한 Bacteroidetes는 고분자 유기물질을 분해할 수 있으므로 다당을 분해하여 butyrate를 생성하고 이러한 생성물이 건강한 장의 유지에 도움을 주는 것으로 알려져 있다(Thomas et al., 2011). Firmicutes는 내생포자를 형성하는 그람양성균류를, Bacteroidetes는 혐기성 그람음성균류를 포함하고 있다(Ismail et al., 2010). 따라서 일반적으로 Firmicutes/Bacteroidetes 비율이 사람의 장내 미생물 구성과 밀접한 연관을 가진다고 할 수 있다.

장내 미생물은 우리 몸의 면역체계와 상호 연관되기 때문에 연구자들은 장내미생물의 구성을 건강한 사람들과 비슷하게 회복 시킴으로써 질병을 치료할 수 있을 것이라는 개념을 갖고, 건강한 사람의 대변에서 얻은 미생물을 사용하여 이러한 개념의 치료에 적용할 수 있다고 생각하게 되었다. 전격성 위막성 대장염(fulminant pseudomembranous colitis)를 앓고 있는 4명의 환자에게 다른 사람의 변을 항문으로 관장하는 치료를 시행하였다. 그 당시에는 환자들의 병인이 *C. difficile* 감염이라는 것을 알지 못하였지만, 항생제로 인한 설사를 앓고 있던 환자들은 빠르게 건강을 회복하였다(Eiseman et al., 1958). 이러한 결과를 바탕으로 건강한 사람의 장내 미생물을 질병이 있는 사람에게 이식하는 질병을 치료하는 fecal transplantation의 개념이 각광을 받기 시작하였다.

본 총설에서는 FMT의 정의와 프로토콜 및 장단점을 간략하게 소개하고 *C. difficile* 감염과 염증성 장질환을 중심으로 하여, FMT를 적용 가능한 질병들을 정리하고자 하였다. 또한 FMT를 사용한 임상사례 중 국내의 적용사례를 소개하고 장내미생물을 이용한 신약들과 FMT 관련 치료제에 대한 최근 연구 동향을 정리하고자 한다.

본론

Fecal microbiota transplantation (FMT)는 변 이식(stool transplant)

이라고도 알려져 있으며 건강한 사람에게서 얻은 변의 박테리아를 수여자(recipient)에게 이식하는 과정을 일컫는다(Bakken *et al.*, 2011). 이전에도 건강한 사람의 정상 세균총을 환자에게 이식하는 여러 방법이 소개되어 왔고 이러한 방법들은 intestinal microbiota transplantation, fecal bacteriotherapy, fecal transfusion, fecal transplant, stool transplant, fecal enema, human probiotic infusion 등으로 다양하게 불려왔다. 하지만 하나 또는 몇 가지의 균주를 사용하는 이전의 방법과는 달리 FMT는 대변에 있는 전체 세균총의 이식을 통해 환자가 건강을 회복하는 것이기 때문에 현재는 “FMT”라는 하나의 용어로 대체되었다(Bakken *et al.*, 2011).

1. FMT 프로토콜

공여자(donor) 선정

대부분의 공여자는 가족이나 친척이 대부분이지만 때로는 건강한 지원자의 대변을 사용하기도 한다. 공여자가 환자의 친척이거나, 성별이 동일하다고 해서 성공률이 증가하는 것은 아니며 이때 가장 중요한 것은 공여자의 대변에 감염으로 인한 전염성이 없어야 한다는 것이다(van Nood *et al.*, 2014). 그러므로 공여자 선정 시에는 지원자를 대상으로 혈청 검사 중 human immunodeficiency virus (HIV)-1, HIV-2 검사 및 간염 검사(A형, B형, C형)를 시행하여 감염여부가 있을 시 제외를 시켜야 하며 마약 같은 중독성 약품을 사용한 적이 있거나 문란한 성관계를 가진 사람을 제외시키는 것 또한 중요하다. 또한 최근 6개월 내에 몸에 문신이나 피어싱을 하였거나 설사 유병률이 높은 지역으로 분류된 나라를 여행한 경험이 있는 사람 역시 제외된다. 또 검사에서 최근 3개월 내에 염증성 장질환을 겪은 환자나 치료를 위해 면역억제제를 투여 받은 환자, 항암치료를 받은 환자는 제외가 된다(Guo *et al.*, 2012). 일단 공여자로 선정이 되면 5일 전부터는 알레르기를 유발하는 음식을 피하고 감염증상을 확인하며 시술 전 날 저녁 삼투성 하제를 복용한다.

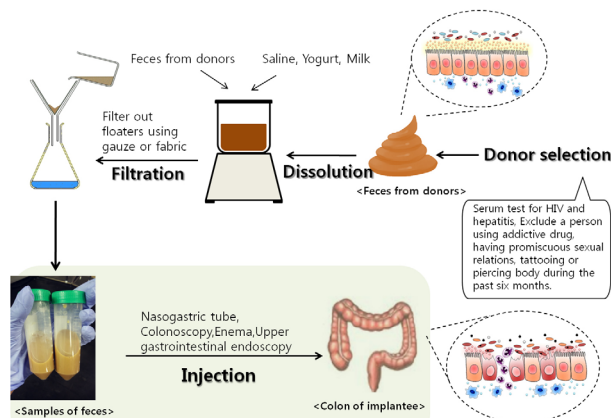


Fig. 1. FMT protocol: fecal samples (200-300 g) from the upper and lower gastrointestinal tract of selected donors were dissolved in saline within 6 h, followed by filtering out the floaters. Then samples were applied to the patients by nasogastric tube, colonoscopy, enema, upper gastrointestinal endoscopy.

이식할 샘플(feces)의 준비 및 투여

공여자의 변은 상하부 위장관내에서 모두 채취를 하는데 50 g 이상(보통 200-300 g 정도)이 되어야 하며 공여자로부터 받은 변은 가능한 빠르게(보통 6시간 안으로) 환자에게 주입되는 것이 중요하다. 따라서 공여자의 변을 수여자에게 투여 가능한 상태로 빠르게 만들어 주어야 한다. 공여자의 변을 준비하고 먼저 멸균된 생리식염수에 용해시키는데 이 때 요거트나 우유에 용해하는 방법도 있지만 멸균된 생리식염수에 용해하여 쓰는 경우가 가장 흔하다. 이후 액체상태로 된 공여자의 변을 거즈나 천을 이용하여 부유물들을 걸러주게 된다(Gough *et al.*, 2011).

준비된 대변액을 환자에게 투여하는 방법에는 여러 가지가 있는데 비위관, 대장내시경, 관장, 상부위장관내시경을 통해 주입할 수 있다. 최근에는 대장내시경을 통한 경로를 가장 많이 이용하고 있다. FMT를 시행한 300건 정도의 사례를 메타 분석한 결과 1/4 정도에서 비위관, 상부위장관내시경을 통해, 3/4 정도에서 관장 또는 대장내시경을 통하여 시술이 이루어졌고, 이 300건을 비교해 보면 대장내시경이나 관장을 이용한 방법이 성공률 93%로 경구를 통한 이식의 성공률인 76.4% 보다 높다고 알려져 있다(Gough *et al.*, 2011). 평균적으로 FMT 시행에 있어서 성공률은 현재 90% 정도이다(Bakken, 2009; van Nood *et al.*, 2009). 따라서 CDI환자의 경우 80% 이상은 FMT를 시행하기 앞서 항생제 치료를 먼저 받고 있다. 그에 비해 대사증후군이나, 염증성 장질환 환자의 경우에는 FMT와 항생제 치료 중 어느 것을 먼저 하느냐는 각각의 상황에 따라 다르다. 이식 전 환자는 polyethylene glycol 같은 세척액을 사용하여 장을 비워야 하는데 세척액을 이용하여 장을 비우는 것은 정해진 프로토콜이 아니지만 일반적으로 이식 전에 비우는 것이 권장된다.

2. FMT 적용이 가능한 질병

최근 사람의 여러 가지 질병들이 장내 미생물의 구성변화와 관련되어 있다는 연구결과들이 발표됨에 따라 FMT를 적용할 수 있는 질병의 범위가 다양해졌다(Vrieze *et al.*, 2013).

1) *C. difficile* 감염(*C. difficile* Infection, CDI)

*C. difficile*은 그람 양성 혐기성 세균으로 항생제를 투여 받는 환자는 장관의 정상 세균총 구성이 변화하면서 이 균이 증식하게 된다. 특히 CDI 환자들 중 25%는 감염이 재발하고 재발된 환자들은 차후에 다시 재발되는 경우가 많다(Kelly and LaMont, 2008). 또한 *C. difficile*에 의해 분비된 독소 A 및 B에 의해 통증, 발열, 메스꺼움, 설사 등을 유발하기 때문에 CDI를 항생제 유발 설사(antibiotic-associated diarrhea)라고도 한다.

CDI의 표준치료는 항생제를 이용한 치료이며 이것이 실패하였을 경우 FMT와 같은 대안적인 치료를 시도하고 있다(Gough *et al.*, 2011). 먼저 증상이 없는 *C. difficile* 보균자의 경우 치료로 인한 장점이 없으므로 항생제의 치료는 이용되지 않는다. 초기 CDI 환자가 설사를 보일 경우 수액이나 전해질공급을 우선으로 하며 경증-중간단계의 CDI의 경우 주로 경구 metronidazole을 사용하고 중간단계로 진행이 된 환자의 경우 경구 vancomycin을 사용한다. 하지만 CDI의 원인 중 항생제의 사용이 있을 수 있어

원인이 되는 항생제를 안다면 항생제의 공급을 중단하는 것이 중요하다. 또한 주로 사용되는 항생제인 metronidazole과 vancomycin의 경우 넓은 항균범위를 가지지만 이로 인한 장내 세균총의 변화가 재발성 CDI의 원인으로 작용할 수 있기 때문에 이 경우 항생제를 대체할 방법으로 FMT를 고려할 수 있다. 또한 재발이 계속 되는 중증단계의 경우도 FMT를 생각해 볼 수 있다(Gough et al., 2011).

FMT의 경우 환자의 위장관내의 미생물구성을 조절하는데 탁월한 효과가 있으므로, 미생물군락의 조절을 통하여 CDI를 치료하는 것으로 여겨진다. 하지만 단지 FMT를 이용한 위장관내 미생물 재구성만으로 CDI의 치료효과를 나타내는지는 아직 미지수이고 항생제나 다른 CDI의 치료보다 FMT의 치료효과가 더 좋은 것으로 보아 공여자의 변에 포함이 되어있는 담즙산이나 단백질, 박테리오파지 등도 재발성 CDI의 치료효과를 높이는 데 기여할 것으로 생각하고 있다(van Nood et al., 2014). CDI를 겪고 있는 환자들을 대상으로 위장관내 미생물군락을 조사한 결과 Firmicutes와 Bacteroidetes가 감소하였다(Chang et al., 2008). 그리고 CDI 환자를 대상으로 FMT를 시행하고 난 후 환자의 위장관내 미생물을 보면 Bacteroidetes와 Clostridium clusters IV 및 XIVa (Firmicutes)가 공여자의 것과 거의 비슷하게 증가하였다(You et al., 2008; van Nood et al., 2014). 최근 재발성 CDI를 대상으로 한 임상연구 결과에 의하면 vancomycin을 사용한 그룹과 FMT를 사용한 그룹을 비교하면 FMT를 사용한 그룹의 경우 16명의 재발성 CDI 환자 중 15명(94%)에게서 CDI의 증상이 호전되는 것이 보였으나 vancomycin을 사용한 그룹에서는 단지 23-31%가 호전되었다(Zoetendal et al., 2006). 현재 재발성 CDI 환자들을 대상으로 FMT를 이용한 임상연구가 계속 시행되고 있으며 초기단계로서 좋은 결과들을 보여주는 실험결과들이 계속해서 나온다면 CDI의 일차치료로 FMT를 이용할 수 있는 근거가 성립이 되고 항생제나 다른 치료보다 FMT가 우수하다는 것을 충분히 증명할 수 있을 것으로 사료된다.

2) 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Disease, IBD)

유전, 생활습관, 장기간의 항생제 복용 등으로 장내 유익한 세균들이 줄어들고 염증성 면역반응을 유도하는 세균들이 더 많은 비율로 정착되어있는 장내 세균총 이상(dysbiosis)이 일어나면 염증성 장질환이 발생한다는 가설이 있다. 따라서 IBD의 새로운 치료제로서 FMT의 가능성을 검토하는 연구가 활발히 진행되고 있다. IBD를 앓고 있는 사람의 위장관내 미생물을 분리해 보면 건강한 사람에 비해 미생물총의 다양성이 30-50% 정도가 감소해있는 것을 알 수 있다. 이런 현상은 IBD의 2가지 대표적인 질환인 궤양성 대장염이나 크론병 둘 다에서 보이는 현상으로 궤양성 대장염 같은 경우는 *Akkermansia muciniphila*의 감소가 유의성 있게 나타나고 크론병 같은 경우에는 *Faecalibacterium prausnitzii*의 감소가 두드러지게 나타난다(Sokol et al., 2008; Jostins et al., 2012). 따라서 난치병인 IBD는 위장관내 미생물총의 재구성을 통한 치료가 근본적으로 이루어져야 한다는 것이 기본 치료이념으로 자리 잡았고 항생제 치료에도 효과를 보지 못한 경우 미생물총을 주입하는 FMT 치료가 각광을 받게 되었다.

궤양성 대장염을 앓고 있는 10명의 어린이를 대상으로 FMT

를 시행하였는데 시행 이 후 일주일을 지켜본 결과 큰 부작용은 나타나지 않았고 78%의 환자에서 임상적인 효능이 관찰되었으며 33%의 경우 증상이 완화된 관해기(remission)가 나타났다(Kunde et al., 2013). 또 다른 연구에서 크론병의 증상과 궤양성 대장염의 소견이 같이 보이는 IBD를 평균 8년 정도를 앓아 온 3명의 환자들을 대상으로 FMT를 이용한 치료 실험을 하였는데 우선 1-3개월 가량을 매일 공여자의 대변을 가지고 주입치료를 하였고 시행 이후 1-4년간 환자들의 염증상태를 관찰한 결과 조직학적인 염증이 관찰되지 않았다. 따라서 장내 미생물총의 구성 변화를 복구시키는 FMT와 같은 치료법이 IBD 치료에 앞으로 많이 활용될 것으로 사료된다.

3) 과민성 대장증후군(Irritable bowel syndrome)과 만성변비(Chronic constipation)

과민성 대장증후군이 있는 성인은 건강한 성인의 장내 미생물총에 비해 Firmicutes가 증가하고 Bacteroidetes가 감소하였다(Rajilic-Stojanovic et al., 2011). 소아의 경우에는 과민성 장증후군이 있는 소아와 없는 소아의 대장 내 미생물총의 유의성 있는 다양성의 차이는 나타나지 않았지만 Gamma-proteobacteria의 비율이 증가하였는데 특히 *Hemophilus parainfluenza*의 증가가 유의성 있게 나타났다. 특히 과민성 장증후군으로 인한 복통의 빈도가 잦은 소아의 장내 미생물총을 보았을 때 *Alistipes*의 증가도 관찰이 되었다(Saulnier et al., 2011). FMT를 과민성 대장증후군의 치료연구에 적용한 사례에 따르면 만성변비를 가진 과민성 대장증후군 환자 45명에게 FMT를 시행하였고 그 결과 시행 이후 즉각적으로 환자의 60%가 증상의 완화를 보였고 9-19개월 이후 60%가 정상상태로 회복되었다(Vrieze et al., 2013).

4) 당뇨병(Diabetes)

최근 생쥐를 이용한 연구에서 장내 미생물과 선천성 면역계와의 상호작용이 제1형 당뇨의 발병에 있어서 중요한 후생적 원인이자임이 발견되었다(Kriegel et al., 2011). 또한 제1형 당뇨가 있는 어린아이의 장내 미생물총은 건강한 어린이에 비해 다

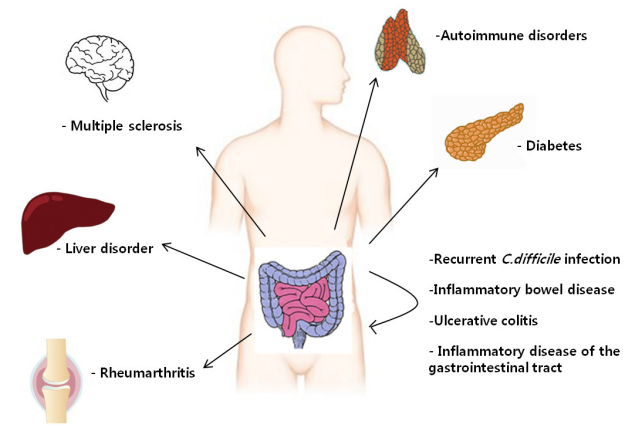


Fig. 2. Application of FMT to human diseases: FMT is applicable to various human diseases in the gastrointestinal tract including inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection.

양성이 감소되어 있다고 알려져 있는데 특히 이 질병의 환자들의 미생물총을 보면 Bacteroidetes/Firmicutes 비가 증가해 있다 (Giongo *et al.*, 2011). 이러한 결과를 바탕으로 FMT의 시행이 베타세포의 인슐린 분비 능력에 미치는 영향을 알아보기 위해 제1형 당뇨병을 진단받은 환자들을 대상으로 무작위 대조 이중 맹검법(randomized controlled double blinded trial)이 진행 중이다 (Vrieze *et al.*, 2013). 또한 FMT가 제2형 당뇨병에서도 치료제로 활용될 수 있는데 체구가 마른 공여자로부터 얻은 장내 미생물을 공급받은 수여자들의 장내미생물 구성과 포도당 대사에 대한 영향을 알아보기 위하여 이전에 치료를 받은 적이 없는 18명의 인슐린 저항성을 가진 남성 피험자를 대상으로 무작위 대조 이중 맹검법이 수행되었다(Vrieze *et al.*, 2012). 그 결과 FMT 시행 후 6주가 지났을 때 수여자들의 인슐린 감수성이 증가되었으며 butyrate를 생산하는 장내 미생물의 수준도 함께 증가되었다. 따라서 장내 미생물은 인슐린 감수성을 증가시키기 위한 새로운 치료적 대안으로써 개발될 수 있을 것으로 여겨진다.

5) 다발성경화증(Multiple Sclerosis)

호주에서 다발성경화증을 지닌 3명의 환자에게 FMT를 적용한 사례가 있다. 이 3명의 환자는 모두 중증근육약화와 함께 만성 변비증상을 가지고 있었는데 이 증상의 치료를 위해서 FMT를 시행한 결과 모든 환자에서 주요 신경학적 병증의 호전이 보고되었다(Bakken *et al.*, 2011). 다발성 경화증은 악화와 완화가 반복하면서 나타나는데, FMT 시행 이후 환자들은 상당한 기간 동안 관해기가 지속되었다. 연구자들은 장내에 있는 병원균이 다발성 경화증의 증상을 유발하였고 FMT의 시행이 병원균을 박멸한 것으로 보고 있다. FMT를 통한 신경학적 병증의 호전은 소화기계 감염과 신경계 질병 사이의 관계를 뒷받침하게 하며 이러한 질병들의 치료방법 연구에 있어서 새로운 방향을 제시한다.

6) 만성피로증후군(Chronic fatigue syndrome)

만성피로증후군 환자 60명을 대상으로 FMT의 치료적 효과를 알아보기 위해서 FMT 시행 이후 2-15년 동안 수면박탈(sleep deprivation), 무기력(lethargy), 피로(fatigue)와 같은 만성피로증후군 증상을 조사하였더니 환자의 70%에서 임상적 증상의 개선이 관찰되었다(Borody *et al.*, 2012).

7) 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증[Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura, ITP]

면역성 또는 특발성 혈소판 감소성 자반증은 자가면역질환으로 자가항체나 기타의 면역기전에 의해 혈소판이 비장 등에서 파괴되어 만성적인 혈소판 감소로 인해 출혈 경향이 증가되는 질병이다(George, 2010). 최근의 연구결과에서 IBD (15년)와 ITP (4년)를 모두 지니고 있던 여성환자에게 몇 달 동안 FMT를 시행한 결과, 혈소판 수가 정상화되었다(George, 2010).

8) 비알콜성 지방간 질환(Non-alcoholic fatty liver disease) 과 비알콜성 지방간염(Non-alcoholic steatohepatitis)

비알콜성 지방간 질환과 뒤이어 일어나는 비알콜성 지방간염

은 장내미생물에서 유도된 lipopolysaccharides와 같은 박테리아 내독소에 의해 매개된다고 여겨지는데, 이는 비만인 사람들의 장에서 상대적으로 많이 관찰된다(Marchesi, 2010). 현재 비알콜성 지방간 질환과 비알콜성 지방간염의 퇴행(regression)에 대한 FMT의 영향을 알아내기 위하여 무작위 대조 맹검법이 진행 중이다(Vrieze *et al.*, 2013).

9) 비만(Obesity)

한 명은 정상체중이고 다른 한 명은 비만인 쌍둥이들의 위장관 세균을 채취해 위장관 세균이 없는 무균쥐에게 이식한 결과 비만인 사람의 위장관 세균을 이식 받은 쥐의 체중이 신속하게 증가하였다(Ley *et al.*, 2006b). 또 다른 연구결과에서 야생쥐에게 체중증가를 일으키는 고지방 고단백 식사를 제공하면 Firmicutes가 증가하고 Bacteroidetes가 감소하는 미생물총으로 변화하였고, Leptin 호르몬이 결핍되어 비만이 생기는 ob/ob 생쥐의 장내 미생물총을 정상 쥐의 장내 미생물총과 비교 시, Firmicutes는 증가하였지만 Bacteroidetes는 감소한다는 결과를 확인하였다(Turnbaugh *et al.*, 2008). 또한 비만쥐에서 얻은 세균총을 정상 쥐에게 이식했을 때 정상쥐의 비만이 증가함도 확인하였고 전체 Firmicutes/Bacteroidetes의 비율은 더 큰 값을 나타내었다. 동물 뿐 아니라 사람을 대상으로 한 실험에서도 비만인 사람의 위장관 내 미생물총을 보았을 때 체중이 평균인 사람에 비해 Firmicutes/Bacteroidetes 비가 증가된 것을 관찰할 수 있었다(Ley *et al.*, 2006b). 또한 18명의 대사증후군환자에게 자신 또는 저체중인 사람의 변을 이용하여 FMT를 실시하였을 때 저체중인 사람의 변을 이식받은 9명은 트리글리세리드의 수치가 눈에 띄게 감소하였고 인슐린 민감도가 자신의 변을 이용하여 FMT를 실시한 대조군 보다 증가하였다(Aroniadis and Brandt, 2013). 이렇듯 비만인 사람과 정상체중을 유지하는 사람들 사이에는 위장관내 미생물총의 차이가 있음이 밝혀 졌고 비만과 장내 미생물총 사이에는 연관이 있으며 비만의 예방과 치료에도 미생물총과 관련된 치료가 응용될 수 있을 것이라고 생각된다.

10) 알레르기반응(Allergic disease)

최근 소장에서 발생하는 유전성 자가면역 알레르기 질환인 만성소화장애증(셀리악병) 환자들의 장내미생물 구성이 변화되어 있다는 연구결과가 발표되었지만 이러한 질병을 지닌 환자에게 FMT를 시행한 사례나 연구자료는 지금까지 없다(Nistal *et al.*, 2012). 또한 인지기능 이상을 나타내는 병인 간성뇌증 환자의 경우도 장내미생물의 다양성과 구성이 변화되어 있는 것이 관찰되어 FMT를 적용할 수 있다고 여겨지지만 아직 lactulose 또는 항생제 치료와 비교하여 FMT가 인지기능에 대해 어떤 상세한 영향을 가지는지를 알아보기 위한 임상시험은 현재 진행되고 있지 않다(Bajaj *et al.*, 2012).

유아기에 아토피 피부염이 발생하는 영아는 건강한 영아에 비해 장내 미생물총의 다양성이 감소되어 있는데 이런 영아들의 위장관내 미생물총을 보면 생후 1개월에 Bacteroidetes와 Bacteroides의 다양성이 감소하고 생후 12개월에 Proteobacteria의 다양성이 감소하는 경향이 나타났다(Abrahamsson *et al.*, 2012). 이로 보아

자가면역성 아토피 피부염과 위장관내 미생물총의 연관성을 가진다고 유추할 수 있고 앞으로의 FMT 적용 가능성도 고려할 수 있다.

알레르기 반응에 포함되는 천식 또한 장내 세균의 불균형이 면역반응 시스템에 영향을 미치게 되는데, 이러한 천식환자에게 2달간 Probiotics를 처리하였을 때 증상의 완화가 있었다는 실험적 결과를 확인할 수 있었다(Taymount, 2010). 이러한 사실로부터 FMT가 천식치료에 적용이 가능하다고 유추할 수 있다.

3. 국내의 FMT 사례

국내의 경우 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실에서 FMT를 국내 최초로 두 환자에게 적용시킨 사례가 있다. 첫 번째 환자의 경우 *C. difficile*이 동정되지 않은 위막성 대장염 환자인데 항생제에 전혀 반응을 보이지 않는 환자로 판단되어 FMT를하기로 결정이 되었다. 이 증례에서는 150 g의 대변을 주입하였는데 보통 FMT에서 주입되는 대변의 양은 20-100 g 사이로 다양하게 이루어지나 더 많은 양의 대변을 주입한다고 하여 성공률이 증가하는 것은 아니다. 하지만 이 증례에서는 환자의 상태가 위중한 경우로 가능한 많은 양의 대변을 주입해 주었다. 두 번째 환자의 경우는 난치성, 재발성 *C. difficile* 감염으로 입증된 환자로 항생제 치료가 없으므로 FMT를 시행하기로 결정된 환자이다. 이 환자에게는 100 g의 대변이 주입되었다. 두 환자 모두 대장의 염증이 심해 경구를 통한 주입 방법을 선택하였다. 그 결과 첫 번째 환자의 경우 이식 이틀 차에 설사가 멈추었다. 이후 7일째 구불결장경 검사를 시행한 결과 위막과 출혈이 있었던 부위가 완전히 호전된 소견을 보였다. 4개월을 관찰한 결과 설사가 재발하지 않는 것을 확인하였다. 두 번째 환자의 경우 이식 전 하루에 5-6회 정도의 설사를 하고 있었는데 이식 후 이틀 차에 설사가 멈추었다. 구불결장경 검사를 시행한 결과 7일차에 출혈, 부종 및 위막이 완전히 호전된 것이 관찰되었다. 이후 대변검사에서도 *C. difficile*이 동정되지 않았다. 따라서 CDI가 치료되었고 재발 소견은 보이지 않았다. 이렇게 두 환자 모두 FMT를 이용한 치료에서 다른 부작용 없이 증상의 호전이 나타났다(Surawicz and Alexander, 2011).

4. FMT의 부작용

FMT의 부작용에 대한 연구는 아직 없지만 많은 사례연구를 통해 일부 부작용이 보고되고 있는데 경미하고 일시적인 설사, 변비, 배 뭉침과 트림 등이 있다. 또한 이런 경미한 부작용뿐만 아니라 말초신경병증이나 Sjogren's syndrome, 류마티스 관절염 같은 자가면역질환의 부작용을 호소한 환자가 77명의 환자 중 4명이 발생하였다는 결과도 있다(Freeman, 2013). 이렇듯 드러나는 부작용 외에도 잠재적인 위험은 존재한다. 예를 들어 공여자의 pathogen이 수여자에게 그대로 전달이 되거나 인간 면역결핍 바이러스(HIV)나 간염과 같은 감염질환을 옮길 가능성도 있다. 뿐만 아니라 이식 후 수여자 소장의 박테리아 과증식 등의 위험이 잠재적으로 존재한다(Lo Vecchio and Cohen, 2014). 이렇듯 FMT의 부작용은 FMT를 시행하는 과정 그 자체에 문제가

있거나 공여자의 변에 있던 문제가 수여자에게 옮김으로써 발생되는 것들이 대부분이다(van Nood et al., 2014). 따라서 FMT를 시행한 뒤에도 공여자와 수여자 모두를 꾸준히 관리할 필요가 있으며 공여자 선택 시 여러 가지 위험 요소를 제거하는 부분에 중점을 두는 것이 FMT의 심각한 부작용을 없애는데 중요하게 작용할 것이다. 또한 FMT시행 시 많이 이용되고 있는 대장내시경의 경우 천공이나 출혈이 생길 위험이 다른 경로에 비해서 높다. 따라서 이런 부작용을 막기 위해 여러 번의 시술을 통해 숙련된 전공의에게 시술을 받는 것이 부작용을 방지하기 위한 방법이며 십이지장 튜브를 이용할 시에는 환자 개개의 장관의 막힘 정도에 따라 구도가 일어날 수 있음을 알고 환자 개개인의 상태 체크가 중요하게 이루어져야 한다(Lo Vecchio and Cohen, 2014).

5. 현재 개발중인 FMT 관련 치료제

인간의 몸 속에는 수십억 마리의 미생물이 살고 있다. 이러한 미생물과 질병 사이에 존재하는 상호작용을 이용한 신약개발이 활발히 진행 중에 있다. Probiotics는 주로 박테리아와 효모의 산물을 포함하며 또한 그 이외의 많은 종류의 미생물종이 속한다. 이는 섭취된 음식물의 일부를 이용하여 숙주인 사람에게 이로운 물질을 생성한다(Kelly et al., 2012). 이러한 Probiotics는 장내 미생물의 면역활성과 물질대사의 조절을 통하여 긍정적인 효과를 나타내지만 FMT는 손상된 장내미생물을 교체하거나 복구하는 과정을 통하여 장내미생물을 안정화 하는 방법으로 치료제의 역할을 수행한다(Borody and Khoruts, 2011).

따라서 최근에 대사장애를 지닌 환자들의 장내 미생물을 연구하여 대사장애와 미생물 간의 상호작용을 본격적으로 이해함으로써 신약개발의 토대를 마련하고자 하는 노력이 거대제약회사인 화이자(Pfizer)와 세컨드지놈(Second genome)의 공동 연구로 진행되고 있으며, 세컨드지놈은 또 다른 거대제약회사인 안센과의 공동연구를 통해 궤양성 대장염 환자들의 장내미생물 구성을 연구 중인데, 이를 통해 약물표적을 확인하고 신약개발을 할 것이다.

또한 장내 미생물이 생산하는 분자가 면역계나 신경계에 영향을 미칠 수 있는 점에 착안한 신약개발이 진행되고 있는데 인간과 유사한 면역계를 지니도록 형질변형한 쥐에게 *Prevotella histicola*라는 위장관 세균을 투입하여 다발성경화와 류머티스 관절염에 의한 염증이 억제되는 것을 관찰하였다(Luckey, 2012). 이를 적용한, 위장관 염증을 억제하는 미생물이 포함된 알약을 전임상시험 진행 중이다. 또한 당뇨병환자들의 인슐린 흡수를 돕는 '좋은' 장내미생물을 선별할 수 있게 도와주는 2개의 작은 분자 또한 현재 임상시험 진행 중이다. 또한 보스턴 소재의 또 다른 biotechnology firm인 베단타 바이오사이언시스(Vedanta Biosciences)는 위장관 염증을 억제하는 미생물이 포함된 알약을 개발하였고 이 또한 전임상시험을 진행하고 있다(Reardon, 2014).

또한, 시알산과 유사한 화합물을 이용하여 항생제 매개 병원균으로 인한 질병을 예방하기 위한 새로운 치료법에 접근 중이다(Reardon, 2014). 장내 미생물은 인체에서 병원성 세균의 침입에 대응하는 우호적 공생 세균이다. 하지만 항생제 투여는 병

원성 세균뿐만 아니라 이러한 우호적인 공생 세균에도 작용하여 장내 미생물의 균형을 파괴한다. 따라서 항생제 투여 후 위장관 내에서 *Salmonella typhimurium*나 *C. difficile*과 같은 병원성 미생물들이 어떤 기전으로 증식하는지 알아보기 위한 연구가 진행되었고 그 결과 시알산의 축적이 관찰되었다(Ng *et al.*, 2013). 이때 장에 축적된 시알산은 항생제 사용으로 인해 우호적 세균의 수가 감소되었을 때 병원성 세균들의 위장관내 증식에 도움을 준다. 따라서 시알산과 유사한 화합물을 이용하여 antibiotic-associated pathogen으로 인한 질병을 예방하기 위한 새로운 치료적 접근을 진행 중이다.

또한 장내 미생물을 질병의 진단도구 개발에 이용할 수 있다. 장내미생물 구성을 이용하여 염증과 간질환을 진단할 수 있는 도구와 대변 미생물 변화를 감지하여 염증성 장질환을 진단할 수 있는 도구를 개발 중이다. 프랑스 파리에 본사를 둔 엔테롬(Enterome)은 위장관 세균 투입이나 미생물이 생산하는 분자를 이용한 치료법을 통한 신약개발을 진행하고 있다(Reardon, 2014).

FMT를 시행할 때 관장이 가장 효과적이라고 알려져 있다. 하지만 점차 관장만큼의 효과를 낼 수 있는 또 다른 FMT 시행방법이 연구되고 있다. 캡슐과 같은 알약형태의 경우 내부에 들어있는 물질을 유추해 내기 어렵기 때문에 사람의 분변이 들어 있는 캡슐이라도 쉽게 섭취가능하다. 시료의 동결건조는 장내미생물을 효과적으로 이식할 수 있는 방법으로 이를 통한 *C. difficile* 감염의 치료도 더욱 효과적이라는 연구결과를 확인할 수 있었다(Feltman, 2014; Walsh, 2014). 20명의 *C. difficile* 감염환자에게 동결건조 방법으로 제조된 알약을 통하여 FMT를 수행하였을 때 회복하였다는 결과를 얻음으로써 장내미생물 균형의 재설정에도 크게 영향을 미칠 것이라는 결론을 내렸다(Belluck, 2014). 또한 캡슐을 이용한 방법은 관장이나 항생제를 이용한 치료비용의 약 1/6 정도로 치료비 절감효과도 가진다고 알려져 있다(Feltman, 2014). *C. difficile* 감염환자에게 캡슐을 이용한 FMT를 시행하였을 때 환자 16명 중 13명이 첫 번째 FMT에서 회복하였으며 두번째 시도에서 나머지 2명이 더욱 회복되어 전체 94%의 회복이라는 결과를 통해 현재 이용되는 항생제 치료법보다 저렴하면서 효과적인 치료법이라고 생각된다(Kaplan, 2014).

이처럼 FMT는 장내 미생물의 구성 변화와 관련된 질병에 적용할 수 있는 새로운 치료방법으로 많은 연구가 수행되고 있으며, 질병과 관련된 특정한 세균들의 분자적 기전을 규명함으로써 이를 구체적인 질병의 치료약이나 진단 도구의 개발에도 응용할 수 있다. 장내 미생물은 인체에서 여러 가지 중요한 기능을 수행하고 다양한 질병의 발생과 관계되어 있는 'vital organ'이라고 할 수 있으며 미래 신약개발의 보고가 될 것이다.

6. 법률적인 측면에서의 FMT

질병과 관련된 이로운 미생물종의 분리는 새로운 치료법으로 연구되고 있다(Lawley *et al.*, 2012). 2013년 미국 FDA에서는 사람 분변의 실험적 약물로서의 관리를 발표하였다(McIntosh, 2014; Smith *et al.*, 2014). 이후 American Gastroenterological Association, the American College of Gastroenterology, the

American Society for Gastrointestinal Endoscopy, the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition에서 규제를 요구하였고 FDA의 Center for Biologics Evaluation and Research에서 FMT는 질병의 치료와 예방에 이용되기 때문에 생물학적 약제로 정의하였다. 또한 신체구조나 기능에 영향을 미치는 목적의 물질인 경우 약물로 규정한다는 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act의 기준에 의해서도 약물로서의 규정이 성립되었다. 하지만 FDA에서 FMT를 치료용으로 허용하지 않았기 때문에 CDI의 치료와 같은 목적을 위해서는 Investigational New Drug application을 필요로 한다는 강화법을 시행하였다(Research, 2013). 현재 최근 미국과 유럽에서 사용물질의 성질과 구성성분비가 법률 적용 요소로 논의되고 있지만 실질적인 법률로써의 확립은 아직까지 이루어지지 않은 상황이다(Megerlin *et al.*, 2014).

결론

재발성이나 무증상 CDI의 경우 기존의 항생제 치료로 완치가 힘들다. CDI를 단지 metronidazole이나 vancomycin 같은 항생제요법을 통해 치료를 하는 경우 장내 미생물총의 파괴가 심화되어 CDI를 오히려 악화시키고 재발성 CDI로 이어질 수도 있다. 따라서 이런 이유로 FMT의 개발과 연구가 이루어졌다. 지금까지 발표된 자료를 종합해 보면 재발성 CDI의 FMT를 통한 치료 호전률은 94% 정도로 매우 높다. 또한 성공률에 비해 심각한 부작용은 나타나지 않았다는 것이 가장 큰 장점 중 하나이다. CDI뿐 아니라 자가면역성질환, 과민성 장증후군, 염증성 장질환 같은 지금까지 고질병으로 여겨졌던 질병들도 FMT를 이용하여 증상의 호전이 가능하고 완치가 가능하다는 것이 밝혀졌다. FMT를 이용한 치료는 아직 초임기단계이지만 잠재적으로 무궁무진한 치료가능성을 담고 있고 재발성 CDI에서처럼 다양한 질병에도 일차치료방법으로 이용이 될 수 있도록 다양한 연구를 통해 근거를 확립하고 있다. CDI로 인해 FMT를 시행 받았던 환자들 중 97% 정도의 환자들은 증세 호전과 앞으로 FMT를 받을 의사가 있음을 밝혔고 50% 정도의 환자들은 FMT를 first line therapy로 하고 싶다는 의사를 밝혔다(Brandt *et al.*, 2012). 뿐만 아니라 FMT가 장내 미생물의 구성을 변화시키고 미생물의 변화와 관련된 질병을 호전시키는 만큼 특정 장내 미생물들의 분자적 기전을 규명하여 특정 질병에 적용시킬 수 있는 치료약도 개발 중에 있다. 우호적인 장내 미생물은 인체에서 병원성 세균의 침입에 대응하는 면역계와 관련된 우호적인 공생 세균으로 단지 항생제를 투여하여 무분별적 미생물총의 파괴보다는 FMT를 이용한 치료효과와 유사하게 특정미생물을 약으로 개발해 투여해 주거나 미생물이 생산하는 분자를 이용하여 면역계를 이용하는 약을 개발하고 응용하는 것이 중요하다. 하지만 아직까지 FMT나 신약들을 위의 다양한 질병들의 일반적인 표준치료법으로 이용하기에는 확립된 증거가 부족하다. 그러므로 지금까지 FMT 치료를 받은 환자들을 대상으로 더 오랜 기간 관찰을 하여 면역성질환이나 기타 심각한 부작용이 없는지를 지켜보는 것이 앞으로 해야 할 중요한 부분이다.

적요

장내 미생물은 사람의 장에 거주하는 미생물 집단으로 자신들의 효소를 이용해 사람에게 직접적인 에너지원이 되는 대사산물을 만들기도 하고 병원성 미생물의 침입에 대응하기도 하며 소화관의 구조와 기능유지 및 면역계의 발달에 영향을 미치는 등의 중요한 기능을 수행한다. 최근 다양한 분석기술을 통해 사람의 장에 있는 다종 및 다수의 미생물의 구성을 관찰하였고 그 결과 특정 질병을 지닌 사람의 장내 미생물 구성은 건강한 사람의 일반적인 구성과 다르다는 것을 확인하였다. 이러한 발견을 바탕으로 건강한 사람의 대변에 있는 장내 미생물을 질병을 지닌 수여자에게 이식하는 fecal microbiota transplantation (FMT) 기술이 각광을 받기 시작하였다. FMT는 장내 미생물의 구성변화로 인해 나타나는 여러 질병에 치료제로 적용할 수 있는데 특히 재발률이 높은 *Clostridium difficile* 감염에서 활발한 연구가 이루어지고 있다. 이 논문은 지금까지 밝혀진 장내 미생물과 관련된 질병들의 종류와 실제 질병에 FMT를 적용한 사례 등을 정리하고 장내 미생물을 이용하여 현재 연구개발 중인 치료제나 진단도구의 예를 기술함으로써 장내 미생물의 사람의 건강증진과 질병치료를 위한 차세대 생물학적 치료제로서의 가능성을 고찰하고자 한다.

감사의 말

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

- Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H.E., Andersson, A.F., Björkstén, B., Engstrand, L., and Jenmalm, M.C. 2012. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**, 434-440.
- Aroniadis, O.C. and Brandt, L.J. 2013. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **29**, 79-84.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., and et al. 2011. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* **331**, 337-341.
- Bajaj, J.S., Ridlon, J.M., Hylemon, P.B., Thacker, L.R., Heuman, D.M., Smith, S., Sikaroodi, M., and Gillevet, P.M. 2012. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* **302**, G168-175.
- Bakken, J.S. 2009. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* **15**, 285-289.
- Bakken, J.S., Borody, T., Brandt, L.J., Brill, J.V., Demarco, D.C., Franzos, M.A., Kelly, C., Khoruts, A., Louie, T., Martinelli, L.P., and et al. 2011. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 1044-1049.
- Belluck, P. 2014. A promising pill, not so hard to swallow. *The New York Times*, Vol. October 12, p. A21.
- Berggren, A.M., Nyman, E.M., Lundquist, I., and Björck, I.M. 1996. Influence of orally and rectally administered propionate on cholesterol and glucose metabolism in obese rats. *Br. J. Nutr.* **76**, 287-294.
- Borody, T., Nowak, A., Torres, M., Campbell, J., Finlayson, S., and Leis, S. 2012. Bacteriotherapy in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): a retrospective review. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, S591-S592.
- Borody, T.J. and Khoruts, A. 2011. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 88-96.
- Brandt, L.J., Aroniadis, O.C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., Stollman, N., Rohlke, F., and Surawicz, C. 2012. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1079-1087.
- Chang, J.Y., Antonopoulos, D.A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W.T., Schmidt, T.M., and Young, V.B. 2008. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Infect. Dis.* **197**, 435-438.
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., and Relman, D.A. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **308**, 1635-1638.
- Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G.S., and Kauvar, A.J. 1958. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* **44**, 854-859.
- Falk, P.G., Hooper, L.V., Midtvedt, T., and Gordon, J.I. 1998. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **62**, 1157-1170.
- Feltman, R. 2014. Good news: You can take your fecal transplants orally. *The Washington Post*.
- Frankel, W.L., Zhang, W., Singh, A., Klurfeld, D.M., Don, S., Sakata, T., Modlin, I., and Rombeau, J.L. 1994. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology* **106**, 375-380.
- Freeman, H.J. 2013. Long-term follow-up of patients with malignant pedunculated colon polyps after colonoscopic polypectomy. *Can. J. Gastroenterol.* **27**, 20-24.
- George, J.N. 2010. Management of immune thrombocytopenia--something old, something new. *The New Engl. J. Med.* **363**, 1959-1961.
- Gibson, G.R. 2004. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clinical Nutrition Supplements* **1**, 25-31.
- Giongo, A., Gano, K.A., Crabb, D.B., Mukherjee, N., Novelo, L.L., Casella, G., Drew, J.C., Ilonen, J., Knip, M., Hyoty, H., and et al. 2011. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* **5**, 82-91.
- Gough, E., Shaikh, H., and Manges, A.R. 2011. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* **53**, 994-1002.
- Guarner, F. and Malagelada, J.R. 2003. Gut flora in health and disease. *Lancet* **361**, 512-519.
- Guo, B., Harstall, C., Louie, T., Veldhuyzen van Zanten, S., and Dieleman, L.A. 2012. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **35**, 865-875.
- Hamer, H.M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F.J., and Brummer, R.J. 2008. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **27**, 104-119.
- Hapfelmeier, S., Lawson, M.A., Slack, E., Kirundi, J.K., Stoel, M., Heikenwalder, M., Cahenzli, J., Velykoredko, Y., Balmer, M.L.,

- Endt, K., and *et al.* 2010. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* **328**, 1705–1709.
- Haverson, K., Rehakova, Z., Sinkora, J., Sver, L., and Bailey, M. 2007. Immune development in jejunal mucosa after colonization with selected commensal gut bacteria: a study in germ-free pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **119**, 243–253.
- Hill, D.A. and Artis, D. 2010. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.* **28**, 623–667.
- Hooper, L.V. and Gordon, J.I. 2001. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* **292**, 1115–1118.
- Ismail, N.A., Ragab, S.H., ElBaky, A.A., Shoeib, A.R., Alhosary, Y., and Fekry, D. 2010. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota of obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch. Med. Sci.* **7**, 501–507.
- Ivanov, II, Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E.L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K.C., Santee, C.A., Lynch, S.V., and *et al.* 2009. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* **139**, 485–498.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R.K., Duerr, R.H., McGovern, D.P., Hui, K.Y., Lee, J.C., Schumm, L.P., Sharma, Y., Anderson, C.A., and *et al.* 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* **491**, 119–124.
- Kaplan, K. 2014. Study: Frozen poop pills may make fecal transplants simpler and safer *los angeles times*, Vol. Oct 11.
- Kelly, C.P. and LaMont, J.T. 2008. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *New Engl. J. Med.* **359**, 1932–1940.
- Kelly, D., Delday, M.L., and Mulder, I. 2012. Microbes and microbial effector molecules in treatment of inflammatory disorders. *Immunol. Rev.* **245**, 27–44.
- Kriegel, M.A., Sefik, E., Hill, J.A., Wu, H.J., Benoist, C., and Mathis, D. 2011. Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 11548–11553.
- Kunde, S., Pham, A., Bonczyk, S., Crumb, T., Duba, M., Conrad, H. Jr., Cloney, D., and Kugathasan, S. 2013. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **56**, 597–601.
- Lawley, T.D., Clare, S., Walker, A.W., Stares, M.D., Connor, T.R., Raisen, C., Goulding, D., Rad, R., Schreiber, F., and Brandt, C. 2012. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog.* **8**, e1002995.
- Lay, C., Rigottier-Gois, L., Holmström, K., Rajilic, M., Vaughan, E.E., de Vos, W.M., Collins, M.D., Thiel, R., Namsolleck, P., and Blaut, M. 2005. Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 4153–4155.
- Ley, R.E., Peterson, D.A., and Gordon, J.I. 2006a. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* **124**, 837–848.
- Ley, R.E., Tumbaugh, P.J., Klein, S., and Gordon, J.I. 2006b. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* **444**, 1022–1023.
- Lo Vecchio, A. and Cohen, M.B. 2014. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: benefits and barriers. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **30**, 47–53.
- Luckey, D., Marietta, E., Luthra, H.S., Patel, R., Murray, J.A., Mangalam, A. and Taneja, V. 2012. Commensal gut-derived bacteria as therapy for systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheumatism* **64**, Suppl 10:1636.
- Macpherson, A.J. and Harris, N.L. 2004. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 478–485.
- Marchesi, J.R. 2010. Prokaryotic and eukaryotic diversity of the human gut. *Adv. Appl. Microbiol.* **72**, 43–62.
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimaraes, V., Sokol, H., Dore, J., Corthier, G., and Furet, J. 2009. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* **9**, 123.
- Mazmanian, S.K., Liu, C.H., Tzianabos, A.O., and Kasper, D.L. 2005. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* **122**, 107–118.
- McIntosh, J. 2014. FDA struggles to regulate fecal transplants. *CBS News/AP/* June 26, 2014, 5:35 PM.
- Megerlin, F., Fouassier, E., Lopert, R., and Bourlioux, P. 2014. Faecal microbiota transplantation: A sui generis biological drug, not a tissue. *Ann. Pharm. Fr.* **72**, 217–220.
- Ng, K.M., Ferreyra, J.A., Higginbottom, S.K., Lynch, J.B., Kashyap, P.C., Gopinath, S., Naidu, N., Choudhury, B., Weimer, B.C., Monack, D.M., and *et al.* 2013. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* **502**, 96–99.
- Nistal, E., Caminero, A., Herran, A.R., Arias, L., Vivas, S., de Morales, J.M., Calleja, S., de Miera, L.E., Arroyo, P., and Casqueiro, J. 2012. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 649–656.
- Palmer, C., Bik, E.M., DiGiulio, D.B., Relman, D.A., and Brown, P.O. 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* **5**, e177.
- Prakash, S., Rodes, L., Coussa-Charley, M., and Tomaro-Duchesneau, C. 2011. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* **5**, 71–86.
- Rajilic-Stojanovic, M., Biagi, E., Heilig, H.G., Kajander, K., Kekkonen, R.A., Tims, S., and de Vos, W.M. 2011. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**, 1792–1801.
- Reardon, S. 2014. Microbiome therapy gains market traction. *Nature* **509**, 269–270.
- Research, C.f.B.E.a. 2013. Guidance for industry: Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. *Food and Drug Administration*, 1–4.
- Roberfroid, M.B., Boret, F., Bouley, C., and Cummings, J.H. 1995. Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr. Rev.* **53**, 127–130.
- Round, J.L. and Mazmanian, S.K. 2009. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 313–323.
- Saulnier, D.M., Riehle, K., Mistretta, T.A., Diaz, M.A., Mandal, D., Raza, S., Weidler, E.M., Qin, X., Coarfa, C., Milosavljevic, A., and *et al.* 2011. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**, 1782–1791.
- Singh, R., Nieuwdorp, M., Berge, I., Bemelman, F., and Geerlings, S. 2014. The potential beneficial role of faecal microbiota

- transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* doi: 10.1111/1469-0691.12799.
- Smith, M.B., Kelly, C., and Alm, E.J.** 2014. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature* **506**, 290–291.
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermudez-Humaran, L.G., Gratadoux, J.J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.P., Corthier, G., and *et al.*** 2008. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 16731–16736.
- Sprinz, H., Kundel, D.W., Dammin, G.J., Horowitz, R.E., Schneider, H., and Formal, S.B.** 1961. The response of the germfree guinea pig to oral bacterial challenge with *Escherichia coli* and *Shigella flexneri*. *Am. J. Pathol.* **39**, 681–695.
- Stappenbeck, T.S., Hooper, L.V., and Gordon, J.I.** 2002. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 15451–15455.
- Sullivan, A., Edlund, C., and Nord, C.E.** 2001. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.* **1**, 101–114.
- Surawicz, C.M. and Alexander, J.** 2011. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 330–339.
- Taymount.** 2010. Probiotics can help behaviour, ADD and Asthma. *Taymount FMT Clinic* Wednesday, 18 August 1.
- Thomas, F., Hehemann, J.H., Rebuffet, E., Czjzek, M., and Michel, G.** 2011. Environmental and gut bacteroidetes: the food connection. *Front. Microbiol.* **30**, 93.
- Tumbaugh, P.J., Backhed, F., Fulton, L., and Gordon, J.I.** 2008. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* **3**, 213–223.
- van Nood, E., Speelman, P., Kuijper, E.J., and Keller, J.J.** 2009. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill.* **14**, pii=19316.
- van Nood, E., Speelman, P., Nieuwdorp, M., and Keller, J.** 2014. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **30**, 34–39.
- Vrieze, A., de Groot, P.F., Kootte, R.S., Knaapen, M., van Nood, E., and Nieuwdorp, M.** 2013. Fecal transplant: a safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **27**, 127–137.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojarvi, J., Kootte, R.S., Bartelsman, J.F., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., and *et al.*** 2012. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* **143**, 913–916.
- Walsh, N.** 2014. Frozen or Powdered: Fecal Transplant Works in C. Diff. *Med Page Today.*
- Wong, J.M., de Souza, R., Kendall, C.W., Emam, A., and Jenkins, D.J.** 2006. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.* **40**, 235–243.
- You, D.M., Franzos, M.A., and Holman, R.P.** 2008. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann. Intern. Med.* **148**, 632–633.
- Zoetendal, E.G., Vaughan, E.E., and de Vos, W.M.** 2006. A microbial world within us. *Mol. Microbiol.* **59**, 1639–1650.