국내외 프로바이오틱스 제품 개발 현황

Trends in probiotics product

성영제[1], 박명수[1,*]
Yeong-Je Seong[1], Myeong Soo Park[1,*]

[1]㈜비피도
[1]BIFIDO Co., Ltd

Abstract

Ever since the definition "live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host"and guidelines of probiotics by the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the WHO were announced, the research and product development using probiotics has been hugely successful. As a result, probiotics products become an important part of the functional food market. Recently, thanks to rapidly growing microbiome research, more diverse roles and health benefits of probiotics are being elucidated. Based on those results, pharmabiotics using probiotics are anticipated. In addition, in order to be internationally competitive and distributed, efforts should be made for certification such as GRAS/NDI notification through quality control that meets global standards. In this paper, we reviewed several aspects of probiotics concerning recently amended definition of probiotics, the regulation of probiotics, the strain specificity of efficacy, the association with microbiome research, and the market trends.

key words: probiotics, products, microbiome, pharmabiotics, *Bifidobacterium*.

서론

프로바이오틱스(probiotics)라는 용어는 antibiotics의 반대되는 개념으로 1954년 부터 사용되었다(Vergin, 1954). 그 후 다양한 주체에 따라 다양한 표현으로 정의되다가 2001년과 2002년 Food and Agriculture Or-

*Corresponding author: Myeong Soo Park,
Research Center, BIFIDO Co., Ltd, (688-1 Sangoan-ri) 23-16 Nonggongdanji-gil, Hongcheon-eup, Hongcheon-gun, Gangwon-do 25117, Korea
Tel: 82-33-435-4962
Fax: 82-33-435-4963
E-mail: bifidopark@bifido.com
Received August 14, 2019; revised September 16, 2019; accepted September 16, 2019

표 1. 프로바이오틱스의 범위에 대한 consensus panel의 권장 사항(Hill 등, 2014)

미세한 문법적 수정을 통해 "적정량 섭취 시, 숙주의 건강상의 이점을 주는 살아있는 미생물"이라는 기존의 FAO/WHO의 프로바이오틱스에 대한 정의를 유지; 전문가 협의와 FAO/WHO 가이드라인 사이의 불일치한 부분들이 해소됨.
적절하게 통제된 연구를 통해 건강상의 유익을 주는 것으로 밝혀진 미생물종을 프로바이오틱스 정의를 위한 논의의 틀에 포함.
"프로바이오틱스 함유"이외의 특정한 효능에 대한 주장은 추가로 입증을 해야 함.
전통 발효식품에 관련된 생균으로 건강에 이점을 주는 증거가 없는 경우는 프로바이오틱스 틀에서 제외.
정의되지 않는 분변 미생물 균총 이식은 프로바이오틱스의 틀에서 제외.
안전성 및 효능에 대한 적절한 증거가 있는 인체 유래의 규명된 공생균 및 혼합균은 프로바이오틱스에 포함.

표 2. [건강기능식품의 기준 및 규격]의 프로바이오틱스 인정사항

<table>
<tr><th>기능성 원료</th><th>인정사항</th></tr>
<tr><td>프로바이오틱스
(고시형 원료)</td><td>○ 원재료 : 다음의 미생물 또는 이를 혼합한 균과 균 또는 배양체를 배양시키기 위한 배지 및 보호제
<table><tr><th>속(Genus)</th><th>종 류</th></tr><tr><td>Lactobacillus</td><td>L. acidophilus, L. casei, L. gasseri,
L. delbrueckii ssp. bulgaricus, L. helveticus,
L. fermentum, L. paracasei, L. plantarum,
L. reuteri, L. rhamnosus, L. salivarius</td></tr><tr><td>Lactococcus</td><td>Lc. lactis</td></tr><tr><td>Enterococcus</td><td>E. faecium, E. faecalis</td></tr><tr><td>Streptococcus</td><td>S. thermophilus</td></tr><tr><td>Bifidobacterium</td><td>B. bifidum, B. breve, B. longum,
B. animalis ssp. lactis</td></tr></table>○ 제조방법 : 원료 미생물을 배양·건조하여 제조하여야 함
○ 기능성분(또는 지표성분)의 함량 : 생균을 100,000,000 CFU/g 이상 함유하고 있어야 함
○ 규격
1) 성상 : 고유의 색택과 향미를 가지며 이미·이취가 없어야 함
2) 프로바이오틱스 수 : 표시량 이상
3) 대장균군 : 음성
○ 최종제품의 요건
- 기능성 내용 : 유산균 증식 및 유해균 억제·배변활동 원활에 도움을 줄 수 있음
- 일일섭취량 : 100,000,000 – 10,000,000,000 CFU</td></tr>
</table>

ganization of the United nations (FAO)와 World Health Organization (WHO)의 전문가그룹에 의해 "적절한 양을 섭취했을 때 숙주(사람)의 건강에 이로운 작용을 하는 생균(live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host)"으로 정의되어 전체적인 공감을 얻어 사용되어왔다. 2013년 10월 23일 ISAPP(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics)는 전문가그룹 회의(Hill 등, 2014)를 통하여 조금 더 명확한 프로바이오틱스의 범위를 제안하였다. 이들은 잘 설계된 연구에서 건강 유익성과 안전성이 밝혀진 미생물 종 및 혼합물을 프로바이오틱스로 포함했다. 반면에, '프로바이오틱스를 포함한다'이상의 특별한 기능성을 주장하려면 추가적인 실험적 증명이 필요하며, 효능에 대한 증거가 뒷받침되지 않는 전통 발효식품과 분변 이식은 프로바이오틱스에서 제외할 것을 권장하고 있다(표1).

국내는 식약처의 '2017년 건강기능식품 상시적 재평가 결과보고서'(식약처, 2017)에서 이 보고서의 내용을 반영하여 '엄격히 선별된 생균(live strains of strictly selected microorganisms)'이라는 수식어를 추가하였으나, 출처로 밝힌 2002년 FAO-WHO 보고서에는 그와 같은 표현은 찾아볼 수가 없다. 다만 Nicoleta-Maricica Maftei의 보고에서도 이와 동일한 표현이 발견되었다(Maftei, 2019).

본론

1. 국내 프로바이오틱스의 관리 기준

국내에서 프로바이오틱스는 건강기능식품으로 분류되며 '건강기능식품에 관한 법률'로 관리되고 있다. 기능성을 가진 원료는 식품의약품안전처장(이하 식약처장)이 고시(고시된 원료)하거나 별도로 인정한 원료(개별인정된 원료)로 구분되는데, 2019년 현재 국내에서 프로바이오틱스로 사용이 가능한 고시형 균주 및 프로바이오틱스의 기준규격은 표2와 같다. 현재 고시형으로 사용되는 프로바이오틱스의 효능은 '유산균 증식 및 유해균 억제, 배변 활동 원활에 도움을 줄 수 있음'으로 한정하고 있다. 프로바이오틱스 중 개별인정형으로 등록된 균주의 기능성 내용은 다음과 같다. 장면역을 조절하여 장 건강에 도움(드시모네), 유산균 증식을 통한 여성의 질 건강에 도움(유한양행, UREX), 피부 보습 및 자외선에 의한 피부 손상으로부터 피부건강 유지를 보조함(프로바이오틱스 HY7714) 등이 있으며 건강기능식품의 생리활성기능 2등급으로 분류된다. 그 외에도 프로바이오틱스의 효능으로 ATP의 면역 과민반응에 의한 피부 상태 개선, 체지방 감소에 도움을 줄 수 있음 등의 기능도 등록되어 있다. 하지만, 해당 원료는 인체적용시험이 아직은 미흡하여 생리활성기능 3등급으로 분류되었다(표3).

식약처에서는 일부 개정 고시된 「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2018 73호)」에 따라 신규 프로바이오틱스를 개별인정형으로 등록하기 위해서는 기능성에 대한 근거자료 외에도 전장 유전체(최소 100X 이상의 read수) 분석자료, 기능성을 나타내는 특정 유전자배열 제출 권고, 균주 확인을 위한 시험방법 자료 등을 요구하고 있다. 또한, 안전성 확인을 위하여 WHO/FAO 가이드라인을 근거로 섭취 경험이 있는 프로바이오틱스 원료 신청에 한하여 안전성 자료(항생제 내성/인체적용시험에서 부작용 관찰자료/용혈작용여부/대사적 특성을 평가한 자료-D형 젖산 생산, 담즙산염의 탈 접합 여부 등/독성 생산 여부)의 제출을 요구하고 있으며, 섭취 경험이 없는 원재료에서 분리된 유산균의 경우 단회, 반복, 유전독성시험 자료를 요구하고 있다.

2. 국외 프로바이오틱스의 관리 기준

미국에서 프로바이오틱스는 주로 건강보조식품으로 판매되고 있으며, 사용 목적에 따라 의약품으

표 3. 프로바이오틱스 개별인정원료(식약처, 식품안전나라 홈페이지)

등록일	인정번호	원료명	기능성내용
2013.07.05	제2009-28호 (2009.04.07)	프로바이오틱스(드시모네)	유익한 유산균 증식, 유해균 억제, 배변활동 원활 장면역을 조절하여 장건강에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2013.09.26	제2013-17호 (2013.07.03)	*Lactobacillus sakei* Probio65	면역과민반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2014.02.19	제2014-5호 (2014.02.04)	*Lactobacillus gasseri* BNR17	체지방 감소에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2014.04.28	제2014-16호 (2014.04.23)	프로바이오틱스 ATP	면역과민반응에 의한 피부상태개선에 도움을 줄 수 있으나 관련 인체적용시험이 미흡함 (생리활성기능 3등급)
2014.07.14	제2014-27호 (2014.07.03)	UREX 프로바이오틱스	유산균 증식을 통한 여성 질 건강에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2015.01.26	제2015-1호 (2015.01.05)	*Lactobacillus plantarum* HY7714	피부 보습에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2015.01.26	제2015-2호 (2015.01.05)	*Lactobacillus plantarum* HY7714	자외선에 의한 피부손상으로부터 피부 건강 유지에 도움을 줄 수 있음 (생리활성기능 2등급)
2018.01.05	제2017-6호 (2017.12.29)	*Lactobacillus gasseri* BNR17	체지방 감소에 도움을 줄 수 있음(생리활성기능)
2018.12.14	제2018-12호 (2018.11.22)	*Lactobacillus rhamnosus* IDCC3201 열처리배양건조물	면역과민반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 줄 수 있음(생리활성기능)
2019.05.09	제2019-4호 (2019.04.05)	*Lactobacillus* 복합물 HY7601 + KY1032	체지방 감소에 도움을 줄 수 있음

로도 분류되기도 한다. 프로바이오틱스가 식품 첨가물로써 식품에 첨가되거나 제조공정 과정에서 사용되는 경우 시판 전에 FDA 승인(주로 안전성 관련)을 받아야 한다. 1994년 10월 15일 이전에 미국 내에서 식이보충제로 판매된 적이 없는 새로운 원료는 신규 식이 원료 인증(New Dietary Ingredient, NDI) 과정에 의하여 검토 및 승인되어야 한다. 즉, 시판 75일 전에 FDA에 통지하여야 하며, FDA는 접수 후 90일간, 접수 사실 자체와 제출된 정보를 기밀로 취급하며, 접수 후 90일 이후에는 모든 자료를 대중에 공개한다. 단, 기업 비밀에 해당하는 정보는 제외된다.

안전원료인증제도(Generally Recognized as Safe, GRAS)는 1957년 이전에 미국 내에서 사용된 적이 없는 물질을 식품의 원료로 사용하고자 하면, ① 일반적으로 안전하다고 인정되는 Generally Recognized As Safe(GRAS)에 등재되거나, ② GRAS 자가 확인(self-affirmation) 방법을 통하여 전문가에게 해당 물질의 일반적 안전성을 확인받거나, ③ FDA에 해당 물질이 GRAS임을 확인하도록 요청하여 FDA로부터 확인을 받거나, ④ 식품 첨가물 사용허가 신청 절차를 거쳐 해당 물질의 안전성에 관

그림 1. 국내 최초로 GRAS 및 NDI 인증을 받은 *B. bifidum* BGN4 와 *B. longum* BORI

표 4. 국외 프로바이오틱스 안전 사용을 위한 관련 지침 및 권고 현황 (한국보건의료연구원, 2016)

	미국	FAO 및 WHO	호주	유럽연합	캐나다
분류	▪ 식품(건강보조식품) ▪ 의약품	▪ 식품	▪ 대체의약(complementary medicine)	▪ 식품보충제 (food supplement)	▪ 식품(food) ▪ 천연건강기능제품 (Natural Health Product): 치료목적 사용
담당 부처	▪ FDA (Food and Drug Administration)	-	▪ TGA (Therapeutic Goods Adminstration)	▪ EFSA(European Food Safety Authority) 및 회원국별 규제 기관	▪ Health Canada
관리 현황	▪ 식품: 시판 전 승인받지 않아도 되나, 제조사가 식품의 안전성 및 evidence에 기반한 claim을 해야 함 ▪ 의약품: 의약품 규정에 따라 시판 전 승인 필요	▪ 효과 메커니즘을 확인할 수 있는 실험실 연구 및 인간대상 임상시험 권장 ▪ 최소한의 안전성 평가 실시	▪ ARTG Search에서 'probiotic' 검색어 입력 시 제품목록 검색이 가능, 나열 가능한 의약품 정보가 공개 ▪ 대체의약 자문위원회 회의록을 통하여 프로바이오틱스의 질(quality), 라벨(label)에 대한 논의	▪ NHCR의 사전 승인 필요 ▪ 식품안전규제에 의거한 새로운 식품 신청절차에 따라 평가 ▪ 신청 시 제출서류: 식품의 범주 및 특성, 준수된 기준에 따른 연구결과, 건강강조표시와 관련된 시험연구, 건강강조표시에 포함될 문구 등	▪ 식품 라벨 및 광고: 프로바이오틱스로서 허용되는 건강강조표시(health claims)를 명확히 하고, 안전성, 품질(안정성) 및 라벨링에 대한 기준 제시 ▪ 천연건강기능제품: 라이센스 신청 (Product License Application, PLA)에 관한 지원 및 모노그래프를 통하여 라벨 가이드 등의 정보를 제공

한 FDA의 사전 허가를 받아야 한다. 2019년 현재, GRAS 인증을 받은 프로바이오틱스는 *Lactobacillus*의 경우 20여 건, *Bifidobacterium*의 경우 12건이 등록되어 있으며, 국내에서는 유일하게 *B. bifidum* BGN4와 *B. longum* BORI 균주가 NDI 및 GRAS 인증을 획득하였다(그림1). 이는 세계적으로 균주의 안전성을 인정받음과 동시에 글로벌 시장 진출을 위한 매우 중요한 발판을 마련했다는 의미이다.

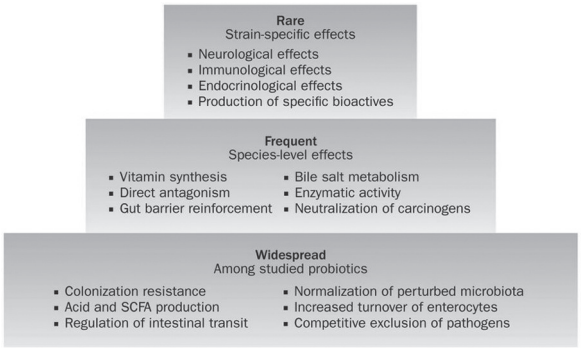


그림 2. 프로바이오틱스에서 메커니즘의 가능성 분포 (Hill 등, 2014)

중국의 경우, 영유아 프로바이오틱스 시장은 2017년에 약 3조 1400억원 규모인데, 중국 당국의 최종 심사를 통과해야만 중국 영유아 프로바이오틱스 원료 및 제품에 사용할 수 있다. 이 심사에는 FDA의 GRAS 인증을 필수로 요구하고 있으며, 현재까지 12개 균주만 독점적으로 사용되고 있는 특수한 시장이다. 미국 GRAS 인증은 중국 시장에 진출할 수 있는 자격이 부여된 셈이다. 유럽연합에서 프로바이오틱스 및 식품 첨가물은 Food Products Directive and Regulation (regulation 178/2002/EC; directive 2000/13/EU)에 따라 관리된다. 프로바이오틱스에 대한 건강 기능성은 European Food Safety Authority (EFSA)의 승인을 받아야 한다. EFSA는 안전성 평가가 필요하지 않은 22가지 미생물 목록을 발표했다. 유럽에서 프로바이오틱스 건강 기능성은 EFSA에서 평가를 한다. 지금까지는 유일하게 Winclove사의 vitamin B12 고생산 균인 *Propionibacterium freudenreichii* W200이 vitamin B12 관련 8가지 건강 기능성을 인정받았다(Winclove Probiotics, 2017). 호주에서는 프로바이오틱스는 대체의약으로 분류되며 Therapeutic Goods Administration(TGA)에서 담당하고 있다. 캐나다에서 프로바이오틱스는 식품에 첨가된 생균(주로 *Lactobacilli*와 *Bifidobacteria*)을 식품 의약품 규약의 식품 규정에 따른 식품 성분으로 분류한다. 전통적인 생균은 시판 전 Health Canada의 안전성 검토를 거칠 필요가 없다. 하지만, 식품으로 안전하게 사용한 이력이 없거나 유전적으로 변형이 된 새로운 식품의 경우는 식품 및 의약품 규정 파트B의 28조에 따라 새로운 식품의 안전성을 입증해야 한다(표4).

표 5. *Bifidobacterium*의 대장상피세포(Caco–2 cell)와 부착능력 비교(Kim 등, 2003)

Bifidobacterium strains	Adherent bacteria*
BGN-4	500
E2-18	168
E-15	132
JS-9	84
RD-54	67
SI	61
SH-2	47
RD-60	42
B. bifidum ATCC 2952	35
CN-2	30
SJ-32	26
KJ	24
HJ-30	23
B. animalis ATCC 2552	22
SH-5	17
B. adolescentis ATCC 15703	19
B. infantis ATCC 15697	15
B. longum ATCC 15707	11
M-6	10
MS-1	10

*Mean numbers of adhering bifidobacteria per 50 Caco-2 cells.

3. 프로바이오틱스의 균주 특이적 효능 검증

2002년에 발표된 FAO와 WHO의 프로바이오틱스 제품 가이드라인은 프로바이오틱스의 효능이 균주 특이적(strain specific)이기 때문에, 균주(strain)의 정확한 동정이 그 균주의 효능과의 연관성 및 정확한 추적과 역학연구에 있어서 매우 중요하다고 명시하였다. 특히 신경학적인 효과, 면역조절 효과, 내분비학적인 효과, 특정 생리활성 물질의 생산 등은 동일한 속(genus)과 종(species)의 균주라도 프로바이오틱스의 효능에서는 매우 큰 차이를 나타내기 때문이다(그림2).

예로써, 아래 표5에 제시된 다양한 비피더스 균주

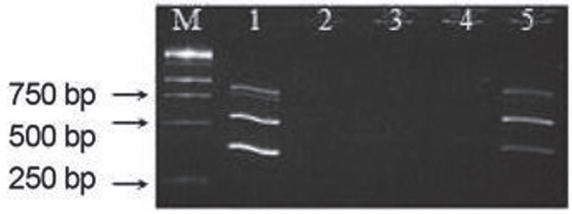


그림 3. 상용화된 제품을 투여한 쥐의 변에서 *B. bifidum* BGN4의 균주 특이적 검출 (Youn 등, 2017)

의 대장상피세포(Caco-2 cell)에 대한 부착능력 비교에서 BGN4 균주는 *B. bifidum*으로 동일한 속, 종에 속하는 *B. bifidum* ATCC2952에 비하여 약 15배 높은 부착능력의 차이를 보였다(표5). 이러한 현상은 매우 일반적인 것으로 동일한 속, 종의 균이라도 반드시 프로바이오틱스 효능은 비교평가가 포함되는 선발 과정을 거쳐야 함을 의미한다. 이와 같은 이유로 같은 속, 종의 다른 균주를 활용한 연구들이 재현성이 나타나지 않는 중요한 원인이 되었다. 따라서 프로바이오틱스 제품에 사용되는 균주는 특정한 균주명(strain명)을 명시하여야 하며 그 균주를 활용했을 때에만 연구의 재현성이 보장된다.

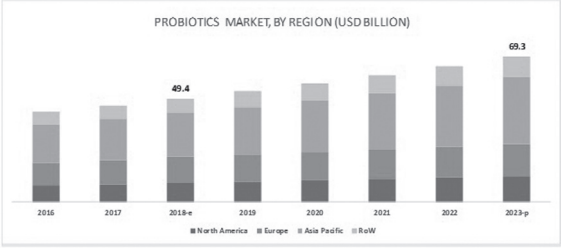
또한, 프로바이오틱스 제품 내에서 특정 균주의 확인기술은 제품관리뿐 아니라, 해당 균주를 포함하는 제품의 섭취 후 인체 내에서의 해당 균주의 추적을 위해서도 반드시 필요하다. 최근에는 선발된 균주의 전장 유전체(whole genome) 분석이 쉬워졌기 때문에 비교 유전체 기술을 이용한 균주 특이적 프라이머의 디자인과 이를 이용한 PCR을 통하여 특정 균주의 정량적·정성적 분석이 가능해졌다. 예를 들면, PCR을 이용하여 프로바이오틱스 제품을 섭취한 쥐의 변에서 *B. bifidum* BGN4를 선택적으로 검출할 수 있다(그림3). 이러한 경향을 반영하여 최근의 연구보고서에서는 연구에 활용된 주요 균주를 명확히 명시하는 추세를 보인다(표6).

4. 프로바이오틱스 시장 동향

미국 시장조사업체 마켓앤마켓에 따르면 전 세계

표 6. 국내 프로바이오틱스(Probiotics) 연구논문, 특허에 3회 이상 활용된 주요 종 혹은 균주 목록(진과 정, 2018)

균주	논문 수	균주	논문 수
Bacillus licheniformis	3	*Lactobacillus paracasei*	3
Bacillus subtilis	6	*Lactobacillus plantarum*	20
Bifidobacterium bifidum BGN4	4	*Lactobacillus plantarum* CJLP133	3
Bifidobacterium breve	5	*Lactobacillus plantarum* HY7714	3
Bifidobacterium lactis	5	*Lactobacillus plantarum* KY1032	6
Bifidobacterium longum	7	*Lactobacillus plantarum* L67	4
Bifidobacterium longum B6	3	*Lactobacillus plantarum* NR74	3
Enterococcus faecium	4	*Lactobacillus reuteri*	6
Lactobacillus acidophilus	19	*Lactobacillus rhamnosus*	14
Lactobacillus acidophilus AD031	3	*Lactobacillus rhamnosus* BFE 5264	3
Lactobacillus casei	7	*Lactobacillus rhamnosus* GG	8
Lactobacillus curvatus HY7601	5	*Lactococcus lactis* BFE920	4
Lactobacillus gasseri BNR17	3	*Saccharomyces cerevisiae*	4
Lactobacillus mucosae LM1	3	*Streptococcus thermophilus*	9



Source: Secondary Literature, Expert Interviews, and MarketsandMarkets Analysis

그림 4. 글로벌 프로바이오틱스 시장 규모 2016–2023 (Markets and Markets, 2019)

프로바이오틱스 시장 규모는 2018년도 기준 494억 달러(약 58조원)다. 2023년까지 연평균 7%씩 성장해 693억달러(약 82조원)로 확대될 전망이다(그림4). 다른 회사인 Mordor Intelligence의 북미 프로바이오틱스 시장은 2024년까지 예측 기간(2019–2024) 동안 연평균 6.3% 성장한 141억 2천만 달러에 이를 것으로 예상했다. 중국은 2018년에 아시아 태평양 시장의 프로바이오틱스 판매액의 절반을 차지하는 규모이며, 2025년까지 현재 80억 달러에서 150억 달러로 증가될 것이라고 Lumina Intelligence에서 예상했다. 국내 프로바이오틱스 시장은 성장속도는 매우 빠르지만 전 세계 시장의 1% 미만으로 경제 규모에 비해 낮은 비율로 아직 성장 여력이 있다고 판단된다. 식품의약품안전처에 따르면 국내 프로바이오틱스 시장은 2011년 405억원에서 2017년 2174억원으로 6년 동안 5배 이상 성장했다. 추가로 업계에서는 프로바이오틱스 치료제 개발이 활성화되면 시장이 장기간 성장을 지속할 것으로 보고 있다.

글로벌 기업으로 자체 프로바이오틱스 균주를 확보 및 이를 생산하여 제공하는 업체는 CHR. Hansen Holdings A/S (덴마크), Danone (프랑스), Nestle S.A. (스위스) 등의 유럽 회사와 일본의 Yakult Honsha Co. Ltd., Morinaga Milk, 미국의 E. I. DuPont de Nemours가 있다. 이 회사들은 종합식품회사의 성격을 띠는 대기업들로 글로벌 프로바이오틱스 시장의 대부분을 차지하고 있다. 중소규모의 프로바이오틱스 전문회사로는 BioGaia AB (스웨덴), Probi AB (스웨덴), Nebraska Cultures Inc. (미국), Probiotics International Ltd (영국) 등이 독자적인 균주를 확보하고 프로바이오틱스 시장에 참여하고 있다.

국내 기업으로 자체 프로바이오틱스 균주를 확보하고 있는 기업으로는 ㈜비피도, ㈜셀바이오텍, 일동바이오사이언스㈜, 종근당건강㈜ 등이 있으며 최근에는 마이크로바이옴 분야에서도 프로바이오틱스 균주 개발을 추진하고 있는 기업들이 나타나고 있다(이투데이, 2019).

5. 프로바이오틱스 적용 범위의 확대

프로바이오틱스는 기본적으로 장관련 건강(즉, 장내균총의 균형 유지, 식품 알레르기 저감화, 장내 유해 세균의 억제, 면역기능 조절, 혈중콜레스테롤 저감화, 소화효소의 생산으로 소화력 증진, 대장암 위험 저하 등)에 도움을 주는 것으로 알려져 정장작용을 기본으로 하는 제품을 중심으로 개발이 되어왔다(Wilkins와 Sequoia, 2017).

최근에는 프로바이오틱스의 다양한 기능성을 활용한 제품의 개발이 이루어지고 있다. 유가공품, 이유식, 시리얼, 식사대용품, 영양음료용 분말 등의 일반 식품에도 프로바이오틱스의 활용이 증가하고 있으며, 구강 건강용 제품, 여성의 질 건강용 제품, 화장품, 알코올음료 등에도 응용되고 있다. 또한, 전통적으로 프로바이오틱스로 사용되던 *Lactobacillus* spp.나 *Bifidobacterium* spp. 외에도 *Bacillus*, *Enterococci*, *Weissella* spp 등의 그람 양성균 및 *Escherichia coli* Nissle 1917, *Akkermansia muciniphila* 등의 그람 음성균, *Saccharomyces boulardii* 등의 효모도 프로바이오틱스로서 활용성을 탐색하고 있다. 하지만 *A. muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* 등 신규 프로바이오틱스 후보로 관심을 받는 균주들은 오랜 기간 섭취한 경험이 없고, 이에 대한 충분한 안전성 검증이 이루어지지 않았기 때문에 프로바이오틱스로 허가를 받기에는 상당

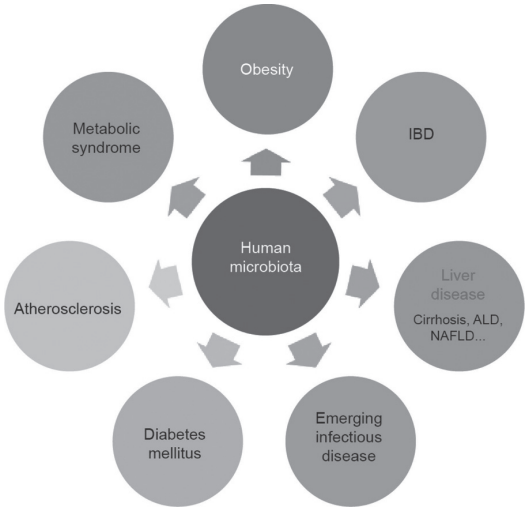


그림 5. 인체 마이크로바이옴과 전신 질환의 밀접한 관련성 (Wang 등, 2016)

한 추가연구 및 시일이 걸릴 것으로 예상한다.

6. 프로바이오틱스와 마이크로바이옴

이러한 변화의 근간에는 마이크로바이옴 연구가 큰 역할을 하고 있다. 인체에 상존하는 미생물군 및 그들의 유전정보를 통틀어 마이크로바이옴(microbiome)으로 지칭되고 있는데, 마이크로바이옴이 인체에서 발병하는 질병의 90% 이상과 연관이 있다는 점이 밝혀지고 있으며, 그 작용 메커니즘이 점차 규명되고 있어 향후 치료제로서의 개발이 활발하게 진행되고 있다.

최근 연구에서 정상인과 환자의 마이크로바이옴 변화 및 불균형(dysbiosis)이 질환과 상관관계가 있는 것이 확인되었다(그림5). 즉, 정상인과 환자의 마이크로바이옴 분석하고 통계적으로 유의미한 차이가 있는 균주의 발견 및 이에 해당하는 균주를 개발하고, 이를 이용하여 환자의 마이크로바이옴을 정상인으로 것으로 회복시켜 질병을 치료하고자 하는 개발이 활발하게 진행되고 있다. 최근에 이와 같은 치료방법을 파마바이오틱스(pharmabiotics)라 지칭하고 있다. 파마바이오틱스의 타깃 질환은 장 뿐만 아니라 장과는 멀리 떨어진 뇌, 관절, 신장, 대사증후군, 당뇨, 자폐증 등 전신 질환과 관련성이 있다는 내용은 매우 흥미롭다(Luczynski 등, 2016).

최근 ㈜비피도는 가톨릭대학교와의 공동연구를 통하여 류마티스관절염이 심화됨에 따라 환자의 장내 균총 중 *Bifidobacterium*의 비중이 줄어들고 있음

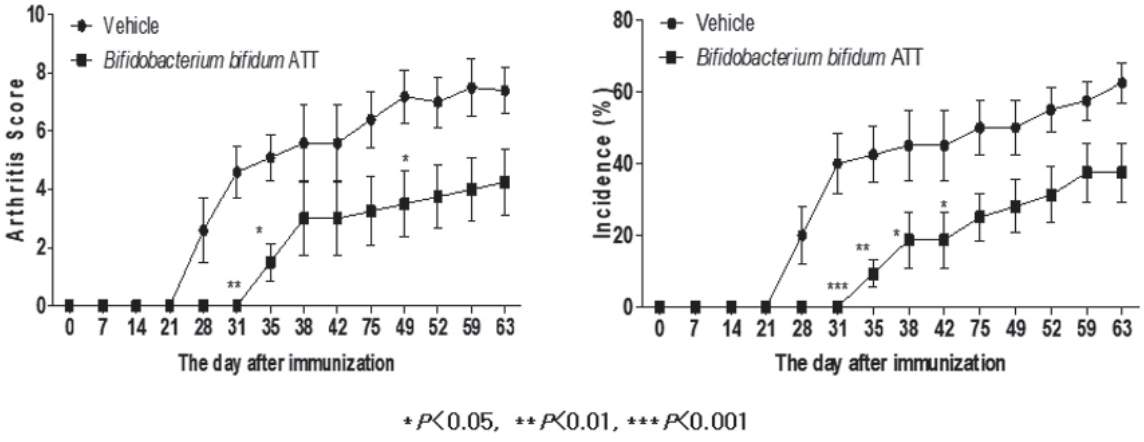


그림 6. 류마티스관절염 동물모델에서 *B. bifidum* ATT 투여에 따른 류마티스관절염 수치 및 발병률 개선 효과(정윤주, 2019)

을 밝혔으며, 류마티스관절염과 관련된 바이오마커인 면역세포 및 이들이 생산하는 사이토카인을 기준으로 면역조절 활성이 우수한 *B. bifidum* ATT 균주를 개발하였다. 이 균주를 류마티스관절염 질환 모델에 경구 투여한 결과 염증 수치가 유의적으로 감소하고, 질병의 발현이 유의적으로 지연되는 결과를 얻어 해당 균주를 류마티스관절염 치료용 파마바이오틱스로 개발을 진행하고 있다(그림6).

7. 의약품 원료로서의 프로바이오틱스

프로바이오틱스와 관련되어 의약품으로 허가된 제품은 건강보험에서는 '정장생균제'로 표기되어 처방되고 있다. 2011년 10월부터 항생제 치료(급성감염성설사나 설사를 유발하는 치료)를 받고 있는 6세 미만 유아의 항생제 관련 설사·괴사성 장염 치료 시에만 요양 급여가 인정되고 있으며 그 외에는 비급여에 해당한다. 현재 대한약전외 의약품기준에는 유산균 의약품으로 *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus sporogenes*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus* Toa, *Bacillus polyfermenticus* NSP, *Saccharomyces boulardii*, *Aspergillus oryzae NK*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588, *Clostridium butyricum* TO-A 등이 등재되어 있다. 이들 중 건강기능식품의 프로바이오틱스로 사용이 가능한 균주는 *E. faecalis*, *E. faecium*, *L. acidophilus*, *L. bifidus* 등인데 이 중에 *Lactobacillus bifidus*라는 명칭은 *Bifidobacterium* 속에 대한 1960년대 이전의 분류체계인데 이를 여전히 사용하고 있다. 2014년 한명주 등이 진행한 '유산균 제제 기준 규격 개선 연구'에서는 이를 개선하여 *Lactobacillus bifidus*를 현대의 분류체계에 맞는 *Bifidobacterium* 속으로 재분류할 것을 제안하였다(식품의약품안전처, 2014). 이를 토대로 2016년도 식품의약품안전평가원에서 배포된 "유산균제제 품질확보를 위한 규격설정 가이드라인"에서는 *B. bifidum* 만을 예시로 하여 혼선을 초래하였다. 이것을 해결하기 위하여 *L. bifidus*는 *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidium*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. breve* 등 다양한 종을 포함하는 것으로의 개선이 필요하다. *E. faecalis*와 *E. faecium*은 고농도 배양이 쉽고 안정성이 우수하여 프로바이오틱스 및 설사 예방제, 정장제 등으로 많이 이용됐으나, 다양한 항생제에 대한 내성과 내성 유전자의 전이에 따른 다약제내성균의 출현에 대한 원인균으로 지목받아왔다. 이에 따라 2018년 9월에 식품의약품안전처는 고시 제2018-67호에 *E. faecalis*, *E. faecium*는 항생제 내성 유전자 및 독성 유전자가 없는 경우에 한하여 프로바이오틱스 원재료로 사용하도록 관리하고 있다.

표 7. 프로바이오틱스 임상 연구에서 잠재적인 위험이 있다고 FDA에 제안된 개체군 (Doron 와 Snydman, 2015)

Immunosuppressed	anti-rejection medication after stem cell or solid organ transplant, injectable immunosuppressive drugs for autoimmune disease, or corticosteroids (greater than ½ mg per kg body weight or prednisone or its equivalent); chemotherapy or radiation
Structural heart disease	Valve abnormality or replacement, history of endocarditis
Inpatient	
Pregnant	
Potential for translocation of probiotic across bowel wall	Presence of an active bowel leak, acute abdomen, active intestinal disease including colitis, or significant bowel dysfunction; presence of neutropenia or anticipation of neutropenia after chemotherapy; radiation therapy

Abbreviation: FDA, Food and Drug Administration.

8. 프로바이오틱스 부작용

프로바이오틱스는 대체로 매우 안전한 균으로 여겨지고 있으나, 일부 부작용 및 위해효과가 보고된 바가 있다. 보고된 부작용으로는 과다 복용으로 인한 장 속 가스 발생 및 설사, 이로 인한 복통 등이

있으며, 알레르기 발생으로 인한 피부 홍반 및 소양증 등이 보고되고 있다. 위해효과로는 중심정맥카테터 사용 환자 및 면역억제 환자 등에서 패혈증, 진균혈증 및 균혈증 등이 보고되고 있으며, 구조적 심장질환자에 있어 심장내막염 등이 보고되었다(Doron 와 Snydman, 2015). 그 밖의 프로바이오틱스가 기저 질환이 있는 성인 및 소아에서 장허혈을 일으켜 소장 등에서 염증반응 및 관련 합병증을 유도한다는 보고가 있다(Honeycutt 등, 2007; Jain 등, 2004; Oláh 등, 2007). 이에 따라 미국 FDA에서는 장기이식 환자, 항암치료 환자 등 면역억제 환자와 판막 기형 또는 교체 환자를 포함하여 심장 내막염 이력이 있는 구조적 심장질환이 있는 환자, 대장염이 있거나 발생이 예상되는 환자 등을 고위험군으로 분류, 섭취에 대한 주의를 요구하고 있다(표7).

요약

2002년 FAO와 WHO에 의하여 "적절한 양을 섭취했을 때 숙주(사람)의 건강에 이로운 작용을 하는 생균"으로 정의된 이래 프로바이오틱스는 연구적인 측면뿐 아니라 제품화를 통한 시장의 지속적인 성장을 거듭하여 기능성 식품의 매우 중요한 부분을 차지하고 있다. 최근에는 마이크로바이옴 연구에 힘입어 프로바이오틱스가 장 건강뿐 아니라 전신의 건강과 관련되어 다양한 역할이 밝혀지고 있으므로 더욱 다양한 형태 및 기능을 갖는 제품의 개발이 기대되고 있다. 아울러 국제적으로 경쟁력을 가지고 유통되기 위해서는 글로벌 기준에 맞는 품질관리를 통한 인증 등에 대한 노력이 필요하다. 본 논문에서는 프로바이오틱스의 새로운 정의, 프로바이오틱스의 국내외 관리기준, 효능의 균주 특이성, 마이크로바이옴과의 연관성, 시장 동향에 대하여 살펴보았다.

참고문헌

de Simone C. The unregulated probiotic market. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 17: 809-817 (2018)

Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin. Infect. Dis. 60(Suppl. 2): S129-34 (2015)

FAO/WHO Expert Consultation. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food (2001)

FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food (2002)

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. 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. 14: 506-514 (2014)

Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM 3rd, McNeal-Trice K, Honeycutt AL, Christy CG, Mistry K, Harris BD, Meliones JN, Kocis KC. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. Pediatr. Crit. Care. Med. 8: 452-458 (2007)

Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. Clin. Nutr. 23: 467-475 (2004)

Kim IH, Park MS, Ji GE. Characterization of adhesion of *Bifidobacterium* sp. BGN4 to human enterocyte-like Caco-2 cells. J. Microbiol. Biotechnol. 13: 276-281 (2003)

Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. Int. J. Neuropsychopharmacol. 19 (2016)

Maftei NM. Probiotic, Prebiotic and Synbiotic Products in Human Health. In: Frontiers and New Trends in the Science of Fermented Food and Beverages. Solís-Oviedo RL(ed). IntechOpen, London, United Kingdom (2019)

Markets and Markets. Probiotics Market by Application (Functional Food & Beverages [Dairy Products, Non-dairy Beverages, Infant Formula, Cereals], Dietary Supplements, Feed), Ingredient (Bacteria, Yeast), Form (Dry, Liquid), End User, and Region - Global Forecast to 2023 (2019)

Oláh A, Belágyi T, PótóL, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. Hepato-gastroenterol. 54: 590-594 (2007)

Vergin F. Antibiotics and probiotics. Hippokrates. 25: 116-119 (1954)

Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, Chen Y, Li L. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients

with non-alcoholic fatty liver disease. Sci. Rep. 6: 32002 (2016)
Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. Am. Fam. Physician. 96: 170-178 (2017)
Winclove Probiotics. https://www.wincloveprobiotics.com/sites/default/files/headerpics/winclove_press_release_first_eu_probiotic_health_claim_0.pdf. Accessed Mar. 14, 2017.
Youn SY, Ji GE, Han YR, Park MS. Development of Strain-Specific Primers for Identification of Bifidobacterium bifidum BGN4. J. Microbiol. Biotechnol. 27: 909-915 (2017)
식품의약품안전처. 유산균 제제 기준규격 개선 연구 (2014)
식품의약품안전처. 2017년 건강기능식품 상시적 재평가 결과보고서 (2017)
식품의약품안전처. 식품안전나라 홈페이지 건강기능식품 원료별정보. https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do. Accessed May. 9, 2019.
이투데이. 제약바이오업계도 프로바이오틱스 시장 선점 경쟁 뜨겁다. Available from: http://www.etoday.co.kr/news/section/newsview.php?idxno=1746633#csidx72ed444ff0a04bc8dcd39bea96bda7f. Accessed Apr. 18, 2019.
정윤주. Analysis of intestinal microbiome in rheumatoid arthritis patients and evaluation of RA inhibitory effect and safety of Bifidobacterium bifidum ATT. PhD thesis, Seoul National University, Seoul, Korea (2019)
진태은, 정동수. KOBIC Technical Reports-국내 프로바이오틱스 (Probiotics) 연구논문, 특허 그리고 시장 (2018)
한국보건의료연구원. 프로바이오틱스의 안전한 사용을 위한 연구 (2016)