

Original Article

호흡기질환에 대한 장내 미생물의 임상 연구 동향

이수원^{1†}, 최진관^{1†}, 양원경^{1,2}, 김승형², 유이란³, 박양춘^{1,2*}

¹대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실, ²대전대학교 동서생명과학연구원, ³한국한의학연구원

Clinical Research Trends of Gut Microbiome for Respiratory Diseases

Su Won Lee^{1†}, Jin Kwan Choi^{1†}, Won Kyung Yang^{1,2}, Seung Hyung Kim², Yee Ran Lyu³,
Yang Chun Park^{1,2}

¹Division of Respiratory Medicine, Dep. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea.

²Institute of Traditional Medicine and Bioscience, Daejeon University, Daejeon, Korea.

³Korean Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea.

Objectives: This study aimed to review the clinical research of the gut microbiome for respiratory diseases to assist the design of trials for respiratory diseases by regulating the gut microbiome with herbal medicine later.

Methods: We searched three international databases (PubMed, CENTRAL and EMBASE) to investigate randomized controlled trials (RCTs) of the gut microbiome for respiratory diseases. The selected trials were analyzed by study design, subject diseases, inclusion/exclusion criteria, sample size, study period, intervention group, control group, outcome measures, and study results.

Results: A total of 25 studies were included and published from 1994 to 2021 mostly in Europe and Asia. Subject diseases were many in the order of respiratory tract infection, cystic fibrosis, allergy, and so on. As outcome measures, the gut microbiome in a fecal sample was analyzed by 16S rRNA sequencing analysis method, and symptom assessment tools related each disease were used. Major intervention drugs were probiotics and the results were mostly improved in the composition and diversity of the gut microbiome.

Conclusion: Clinical studies of the gut microbiome for respiratory diseases have confirmed various effects and this review provides basic data for a well-designed clinical study for respiratory diseases by regulating the gut microbiome with herbal medicine.

Key Words : Respiratory Diseases, Respiratory tract diseases, Gut microbiome, Gut microbiota, Clinical research

서론

과거 장내 세균총(gut microflora)이라 불리던 세

균 집단은 최근 세균의 유전자 분석이 가능해지면서 마이크로바이오타(microbiota)라고 불리게 되었다. 장내 세균은 개별보다는 세균 전체나 생산한 대사물

· Received : 3 May 2021 · Revised : 12 June 2021 · Accepted : 28 July 2021

· Correspondence to : Yang-Chun Park

Korean Internal Medicine, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University

75, Daedeok-daero 176-beongil, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea 35235

Tel : +82-42-470-9126 (clinic), +82-42-470-9145 (office), Fax : +82-42-470-9486, E-mail : omdpyc@dju.kr

† These authors contributed equally to this work

이 숙주와 일정한 관계를 가지며, 이는 사람의 대사 상태나 질병과 관계가 있다. 이러한 의미에서 마이크로바이오타를 구성하는 유전체 및 대사물 전체를 이르러 마이크로바이옴(microbiome)이라는 개념을 사용한다¹⁾. 1990년에 시작된 인간 게놈 프로젝트에서 인간이 단순하게 2만개 유전자 정도 가지고 있다는 것이 밝혀진 이후 체내 수천의 상재균과 최소 2,000만의 독자적 미생물 유전자 및 이들과 신체의 상호작용을 파악해야 인체의 생리, 병리를 이해할 수 있다는 주장하에 인체 미생물상의 유전자 목록을 작성하는 세컨드 게놈 프로젝트가 수행되었다²⁾. 또한, 2007년에 미국 NIH는 8년간의 인간 마이크로바이옴 프로젝트(human microbiome project, HMP)를 진행하였고, 2008년부터 유럽에서 시행되고 중국이 협력한 MetaHIT 프로젝트는 사람의 건강 및 질병과 장내 세균총이 코드화하는 유전자와의 관계를 입증하려 하였다³⁾. 2000년대 후반부터 본격적으로 시작된 마이크로바이옴 연구는 주로 인체 마이크로바이옴의 95%를 차지하는 장내 마이크로바이옴을 대상으로 하였으며, 최근에 이르러 호흡기, 구강, 피부 등에 널리 퍼져 있는 여러 기관의 마이크로바이옴 연구도 진행되고 있다. 특히, 장내 마이크로바이옴은 제 2의 기관이라고 칭해질 만큼 미생물의 유전적 원천이자 면역조절작용과 약물에 대한 반응 및 대사에 중요한 영향을 미친다⁴⁾.

이러한 장내 미생물의 변화가 만성폐질환, 호흡기 감염, 천식 등의 호흡기 질환에 영향을 끼칠 수 있다는 연구들이 보고되고 있는데, 호흡기 질환의 진행 과정 중에 장내 미생물이 변화하거나 또는 그 반대작용으로 보아 체내 점막 조직 사이에 상호작용이 있으며, 이를 장-폐축(gut-lung axis)이라는 개념으로 설명한다⁵⁾. 예를 들어, 제왕절개로 태어난 신생아의 장관에는 *Clostridium difficile* 속이 우세하게 존재하는데, 이후 천식이나 아토피의 발생과 연관되어 있었으며⁶⁾, 출생 이후에 장내 미생물은 식이와 항생제 사용 등에 영향을 받아 변화하는데, 그 다양성이 감소

하였을 때 알레르기 감작률은 증가하였다⁷⁾. 또한, 장내 미생물은 숙주의 면역학적인 방어 기전에도 관여하여 특정 균주의 섭취로 호흡기 감염을 조절할 수 있다는 것도 입증되었다⁸⁾. 이러한 가능성에도 불구하고 장내 미생물의 기도에 미치는 직접적인 영향을 확인하기는 쉽지 않아 기전이나 연관성에 대한 기초 연구가 많은 실정이었으나, 최근 각국에서 다양한 호흡기질환에 대한 임상연구가 시도되고 있다. 그러나, 아직까지 국내에서는 장-폐축에 관한 연구는 전무하고, 호흡기 관련 마이크로바이옴 연구 문헌도 4편에 불과하며, 대부분 건강인과 환자의 상기도 마이크로바이옴 구성 차이를 찾는 초기 단계의 연구에 그치고 있다⁹⁾. 이에 본 연구에서는 국외 학술지에 게재된 논문을 대상으로 호흡기 질환에 장내 미생물을 활용하여 무작위배정시험을 시행한 논문들을 고찰하여 연구 동향을 분석하고자 하며 나아가서 향후 한약제제의 장내미생물 변화를 통한 호흡기질환에의 효과를 평가하는 임상시험의 기초자료로 사용하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 호흡기질환에 대하여 장내 미생물을 활용한 임상 연구 동향을 조사하기 위하여 PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)의 3가지 해외 데이터베이스를 검색원으로 사용하였다. 1994년부터 2021년 3월까지 발표된 논문을 대상으로 중재가 있는 무작위 대조군 연구를 조사하였다. 검색어는 PubMed와 CENTRAL에서는 MeSH Terms를, EMBASE에서는 Emtree의 explode all trees를 사용하여 하위항목을 모두 포함하여 검색하였고, 주요 단어를 Title로 함께 검색하였다. (“respiratory tract diseases”[MeSH Terms] OR (“pulmonary disease chronic obstructive”[Title] OR “asthma”[Title])) AND (“Microbiota”[MeSH Terms] OR “Gastrointestinal

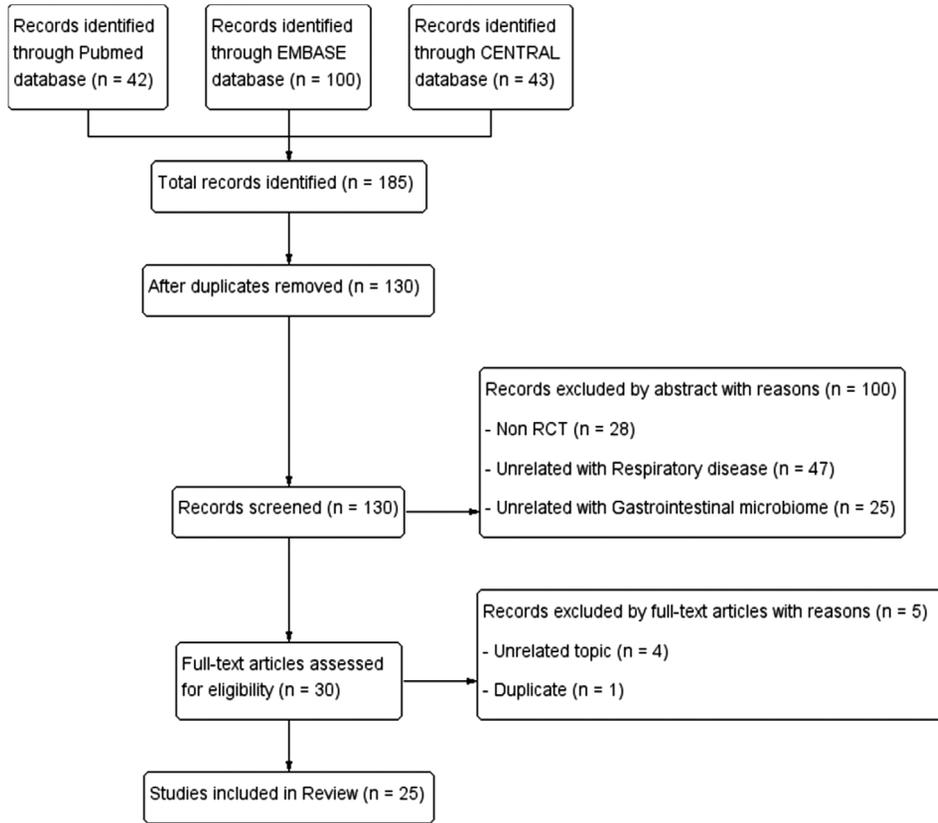


Fig. 1. Flow chart of study selection process.

Microbiome”[MeSH Terms] OR (“gut microbiota” [Title] OR “gut flora”[Title])) Filters: randomized controlled trial: humans. [검색 일시] 2021년 04월 03일

2. 연구 방법

두 명의 연구자(LEE, CHOI)가 독립적으로 제목 및 초록과 원문을 바탕으로 포함 기준에 맞지 않는 문헌을 배제하였고, 의견이 불일치한 경우 제 3의 연구자(PARK)에게 자문을 구하여 최종 포함여부를 결정하였다. 본 연구에서는 최종 선정된 25편의 문헌들을 통하여 연구개요 및 특성, 연구 대상 질환, 대상자 수 및 특성, 증재 종류 및 기간, 평가 변수 및 연구

결과 등에 대하여 정보를 분석하고 고찰하였다.

결 과

1. 연구개요 및 특성

검색 결과 총 185의 논문이 검색되었으며 먼저 중복되는 논문 55편을 배제하였고, 1차적으로 제목 및 초록을 검토하여 무작위 배정 임상시험이 아닌 논문 28편, 호흡기 질환과 관련되지 않는 논문 47편, 장내 미생물과 관련이 없는 논문 25편을 배제하여 30편의 논문을 선별하였다. 원문을 바탕으로 2차 검토하여 장내 미생물이 main topic이 아닌 논문 4편, 중복되는 논문 1편을 제외하여 최종적으로 25편의 논문을

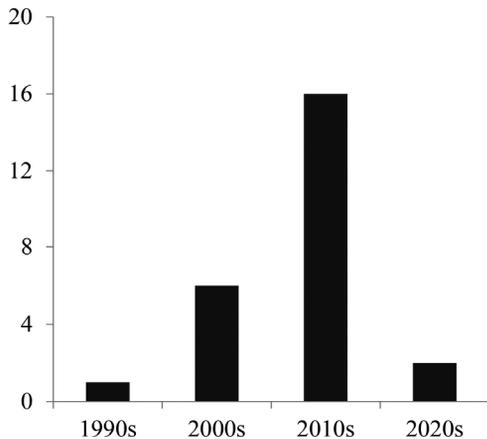


Fig. 2. Number of articles by chronological sequence.

연구대상으로 선정하였다. (Fig. 1)

호흡기질환에 대한 장내 미생물을 활용한 무작위 배정 임상시험의 연도별 분포를 보면 1990년대가 1편, 2000년대가 6편, 2010년대가 16편, 2020년대 현재 2편으로 2000년대 이후로 연구가 활발하게 이루어지는 추세이고, 기존의 동물실험에서만 국한되는 것이 아니라 무작위 배정 임상시험도 점차 증가하고 있는 것을 알 수 있었다. 이는 2000년대부터 인간 마이크로바이옴 프로젝트를 시작으로 2010년대 중반부터 현재까지 포스트게놈 다부처 유전체사업의 일환으로 마이크로바이옴과 숙주의 상호작용 연구 및 인간의 질환에 대한 연구가 전 세계적으로 진행되고 있음을 반영하고 있다. (Fig. 2) 연구들이 시행된 지역은 대부분 이탈리아, 스웨덴 등의 유럽으로 12편이었으며, 이 외 일본 5편, 중국 3편, 이란, 오스트레일리아, 말레이시아, 영국, 미국 각각 1편씩의 분포를 보였다. (Table 1)

2. 연구 대상 질환

본 연구에서 조사된 호흡기 관련 대상 질환은 건강인을 대상으로 연구 기간 동안 호흡기 감염 질환을 관찰하거나 이미 상기도 감염이나 기관지염에 이환

된 환자를 연구한 논문이 6편, 낭성 섬유증이 4편, 알레르기가 4편, 백신 접종 이후 감염 질환을 관찰한 연구가 3편, 폐렴이 3편, 천식이 3편, 만성폐쇄성폐질환(COPD)이 2편으로 감염 질환을 연구한 논문이 가장 많았다. (Fig. 3) 크게는 호흡기 감염과 관련된 급성 질환이 12편, 만성 폐질환이 9편, 알레르기 질환이 4편이었다. 호흡기 감염은 위장관 증상을 동반하면서 장내 면역 손상 기전과 연관되며, 만성폐질환 또한 기도 미생물이 변형될 뿐만 아니라 장내 미생물의 구성의 변화도 있음이 밝혀지고 있다⁵⁾.

3. 연구 대상자 수 및 특성

연구 대상자 수는 평균 75.8 ± 64.5 명으로 최소 17명에서 최대 259명까지 다양하였다. 100명 이상의 연구는 대부분 소아를 대상으로 한 호흡기 감염 질환 이었고, 그 이하 규모에서는 다양하게 분포하여 어떠한 경향성을 보이지는 않았다. 대상자의 연령에 대해서는, 소아를 대상으로 한 경우가 12편, 성인을 대상으로 한 경우가 12편, 소아와 성인 모두를 대상으로 한 경우가 1편이 해당되었다. 구체적으로 보면, 소아는 3세 미만이 7편, 6세 미만이 2편, 16세 미만이 3편으로 분포되어 있으며, 3세 미만의 영아가 가장 많았다. 성인에서는 대부분 18세 이상이 기준 연령이었고, 50-60세 이상의 고령을 대상으로 한 연구는 4편 있었다. 연령대에 따른 질환별 분포를 살펴보면, 먼저 소아에서는 호흡기 감염이 6편, 낭성 섬유증 2편, 천식 2편, 알레르기 2편이 해당되었다. 이는 소아일 때의 식이 생활 및 항생제 사용에 따라 장내 미생물의 다양성에 영향을 미쳐서 천식, 낭성 섬유증 등의 질환과 연결되며, 이후 전신 면역 기능에도 작용한다는 기존 연구에 영향을 받은 것으로 보인다¹⁰⁾. 고령에서는 백신 접종 이후 호흡기 감염이 2편, 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 경우가 2편 있었는데, 질환의 역학적인 특성을 고려하여 연령 상한 범위를 넓힌 것으로 생각된다. (Table 1)

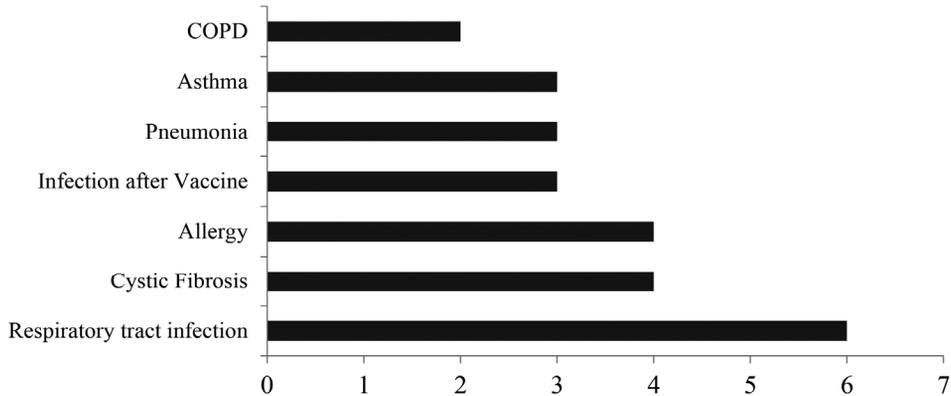


Fig. 3. Number of articles by disease classification

4. 중재 종류 및 기간

중재는 모두 약물이었으며, 종류는 프로바이오틱스(Probiotics)가 12편, 프리바이오틱스(Prebiotics)가 4편, 신바이오틱스(synbiotics)가 3편, 항생제(Antibiotics)가 3편, 한약제제 2편, 비타민D가 1편이었다. 대조군은 모두 위약을 사용하였고, 2편^{11, 12)}의 연구에서만 시험약과 다른 종류의 항생제를 사용하였다. 약물을 구체적으로 살펴보면, 프로바이오틱스(Probiotics)에는 주로 비피더스균(*Bifidobacterium*)과 젯산간균(*Lactobacillus*)이 쓰이는데, *Bifidobacterium*만 사용된 경우가 2편^{13,14)}이 있고, *Lactobacillus* 하위 종류 중에서 *L. paracasei*가 2편^{15,16)}, *L. rhamnosus*가 3편¹⁷⁻¹⁹⁾, *L. reuteri*가 1편²⁰⁾, *L. rhamnosus*와 *L. gasseri*의 조합이 2편^{21,22)}이 있었으며, *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*의 조합인 경우가 1편²³⁾, *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*에 *Streptococcus*를 더한 조합인 경우가 1편²⁴⁾이 있었다. 프리바이오틱스(Prebiotics)의 경우에는 oligofructose와 inulin의 조합이 1편²⁵⁾, galactooligosaccharides와 lcfucto-oligosaccharides 조합이 1편²⁶⁾, galacto-oligosaccharide와 bifidogenic growth stimulator를 함유한 조합이 2편^{27,28)} 있었다. 또한, 신바이오틱스(synbiotics)를 활용한 경우에는 *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, galactooligosaccharides

의 조합이 1편²⁹⁾, inulin 단독 또는 inulin에 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*이 함께 들어있는 멀티 프로바이오틱스를 투여한 경우가 1편³⁰⁾, fructo-oligosaccharides과 *Bifidobacterium*가 1편³¹⁾이 있었다. 또한, 항생제(Antibiotics)의 경우에는 서로 다른 치료법이 장내 미생물에 미치는 영향을 비교하였는데, Loracarbef 또는 Amoxicillin을 투여 후 비교한 연구가 1편¹¹⁾, 오직 ceftriaxone 주사만 사용한 경우와 ceftriaxone 주사를 단기간 사용 후 이어서 경구로 loracarbef 사용한 경우를 비교한 연구가 1편¹²⁾, Azithromycin와 위약을 비교한 경우가 1편³²⁾이었다. 이 외에 Vitamin D3를 사용한 경우 1편³³⁾, 한약제제 중에서는 Jianpi Huatan Tongfu granule 1편³⁴⁾, Caoshi silkworm granules (CCSGs) 1편³⁵⁾이 해당되었다.

중재 기간은 1개월 미만인 경우가 5편, 1개월 이상에서 6개월 미만인 경우가 14편, 6개월 이상인 경우가 6편으로 대부분 1개월 이상의 약물 복용 기간을 가졌다. 중재 종류에 따른 기간을 살펴보면, 우선 1개월 미만의 5편 중 3편^{11,12,32)}은 항생제를 중재군으로 두었으므로 각각 3일, 7일, 10일의 비교적 짧은 복용기간을 가졌으며, 대신 1개월 또는 4년 후까지의 follow up(F/U) 기간을 두었다. 중재군이 항생제 이

Table 1. Characteristics of the Studies Included in the Review

First author (Year)	Article title	Region	Subject condition	Sample size	Age range
Floor M (1994)	Effect of loracarbef and amoxicillin on the oropharyngeal and intestinal microflora of patients with bronchitis	Netherlands	Bronchitis	80	>18 years
Vogel F (2001)	Effect of step-down therapy of ceftriaxone plus loracarbef versus parenteral therapy of ceftriaxone on the intestinal microflora in patients with community-acquired pneumonia	Sweden	Community-acquired pneumonia	24	>18 years
Brunser O (2006)	Effect of a milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment	Switzerland	Bronchitis	140	1-2 years
Arslanoglu S (2007)	Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life	Germany	Healthy infants (parental history)	259	<6 months
West CE (2008)	Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines	Sweden	Healthy infants (vaccines)	179	4 months
Kubota A (2009)	Lactobacillus strains stabilize intestinal microbiota in Japanese cedar pollinosis patients	Japan	Japanese cedar pollinosis	29	20-57 years
Ouwehand AC (2009)	Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season	Finland	Birch pollen allergy	47	Children
Bruzzese E (2014)	Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with Lactobacillus GG: a randomised clinical trial	Italy	Cystic Fibrosis	22	2-9 years
del Campo R (2014)	Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a Lactobacillus reuteri probiotic preparation: A double blind prospective study	Spain	Cystic Fibrosis	30	>4 years
Nagafuchi S (2015)	Effects of a formula containing two types of prebiotics, bifidogenic growth stimulator and galacto-oligosaccharide, and fermented milk products on intestinal microbiota and antibody response to influenza vaccine in elderly patients: A randomized controlled trial	Japan	Healthy adult (influenza vaccine)	24	>60 years
Akatsu H (2016)	Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition	Japan	Healthy adult (influenza vaccine)	23	Elderly
Corsello G (2017)	Preventive effect of cow's milk fermented with lactobacillus paracasei CBA L74 on common infectious diseases in children: A multicenter randomized controlled trial	Italy	Healthy children (common infectious diseases)	126	12-48 months
Harata G (2017)	Probiotics modulate gut microbiota and health status in Japanese cedar pollinosis patients during the pollen season	Japan	Japanese cedar pollinosis	25	>18 years
Bruzzese E (2018)	Lack of efficacy of Lactobacillus GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial	Italy	Cystic Fibrosis	95	2-16 years

Table 1. Characteristics of the Studies Included in the Review (Continued)

First author (Year)	Article title	Region	Subject condition	Sample size	Age range
Candy DCA (2018)	A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants	UK	Cow's milk allergy	71	<13 months
Durack J (2018)	Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation	USA	High risk for asthma	25	New born
Kanhere M (2018)	Bolus Weekly Vitamin D3 Supplementation Impacts Gut and Airway Microbiota in Adults With Cystic Fibrosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial	Georgia	Cystic Fibrosis	41	≥18 years
Lau ASY (2018)	Bifidobacterium longum BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children	Malaysia	Healthy children (upper respiratory illnesses)	219	2-6 years
Shimizu K (2018)	Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial	Japan	Ventilator-associated pneumonia	72	>16 years
Wei S (2018)	Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Denmark	Asthma-like symptoms	72	12-36 months
Li KL (2019)	Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection	China	Recurrent respiratory tract infection (RRTI)	120	<11 years
Mahmoodpoor A (2019)	Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial	Iran	Ventilator-Associated Pneumonia	100	>18 years
McLoughlin R (2019)	Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial	Australia	Asthma	17	>18 years
Hu Y (2020)	Effects of compound Caoshi silkworm granules on stable COPD patients and their relationship with gut microbiota: A randomized controlled trial	China	COPD	40	40-80 years
Yong W (2020)	Jianpi Huatan Tongfu granule alleviates inflammation and improves intestinal flora in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	China	COPD	60	50-80 years

외에는 대부분 프리바이오틱스 및 프로바이오틱스 또는 그 둘을 조합한 신바이오틱스이므로 장내에 정착이 쉽지 않으므로 장기간 복용하면서 관찰하는 연구가 많은 것으로 사료된다. 특히, 6개월 이상의 복용기간을 가지는 6개의 논문 중 4편^{14,15,19,26)}은 신생아 때부터 복용하여 장내 미생물의 변화, 호흡기 감염이나 천식 이환 여부를 관찰하였으며, 2편^{18,20)}은 선천적 유전적 돌연변이로 생기는 낭성 섬유증 환자의

의 유년기부터의 복용이 질환에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하였다. (Table 2,3,4)

5. 평가 변수 및 연구결과

평가변수는 연구마다 다양한 호흡기 질환을 다르게 설정하고 있어 각 질환의 증상 평가나 특정 생체 지표 등에서 일부 다를 수 있으나 장내 미생물의 변화와 질환의 상관성을 관찰한 공통점이 있으므로 장

Table 2. Summary of the Studies related to Acute disease (infections)

First author (Year)	Subject condition	Sample size	Age range	Intervention group	Control group	Total duration	Inclusion/exclusion criteria	Outcome measures	Results
Floor M (1994) ⁽¹⁾	Bronchitis	80	>18 years	Loracarbef (7 days)	Amoxicillin (7 days)	28 days	1) > 18 years with either acute bronchitis or an acute exacerbation of chronic bronchitis 2) No hypersensitivity to cephalosporins or penicillins; antimicrobial therapy within 4 wk	1) Oropharyngeal & faecal specimens 2) Symptoms of infection	1) Minor changes with no resistant Gram-negative bacteria 2) No difference
Brunser O (2006) ⁽²⁾	Bronchitis	140	1-2 years	Formula with prebiotics (oligofructose and inulin)	Placebo	3 weeks	1) Born at term with diagnosis of acute bronchitis and after amoxicillin treatment 2) No antibiotic use in the preceding 4 wk, allergy to antibiotics	1) Fecal sample 2) Tolerance and gastrointestinal symptoms	1&2) Increase in Bifidobacteria without inducing gastro-intestinal symptoms
Li KL (2019) ⁽³⁾	Recurrent respiratory tract infection (RRTI)	120	<11 years	Bifidobacterium terravaccine tablets	Placebo	2 months	1) <11 years of age with clinical diagnosis of RRTI 2) No history of other diseases and no history of using antibiotics and probiotics	1) Stool specimens 2) Annual frequency of different acute RTI and use of antibiotic	1) Increase in Bifidobacteria and Lactobacilli 2) Decrease
Arslanoglu S (2007) ⁽⁴⁾	Healthy infants (parental history)	259	<6 months	Prebiotics supplemented with scGOS/lcFOS (segalactooligosaccharides/lactulose oligosaccharides)	Placebo-supplemented	6 months	1) Healthy term infants with a parental history of atopic eczema, allergic rhinitis, or asthma in either mother or father 2) Gestational age between 37 and 42 wk, birth weight appropriate, and start of formula feeding within the first 2 wk of life	1) Infectious episodes, number of infections requiring antibiotics, and incidence of infections 2) Fecal sample	1) Decrease 2) Increase in Bifidobacteria
West CE (2008) ⁽⁵⁾	Healthy infants (vaccines)	179	4 months	Cereals supplemented with Lactobacillus F19 (LF19)	Same cereals without LF19	Age from 4 month to 13 month	1) Healthy, term infants with DTaP (diphtheria and tetanus toxoid and acellular pertussis), polio and Hib-conjugate vaccines 2) No atopic manifestation or medication that could have affected the gut microbiota, i.e., antibiotics, or prior probiotic intake	1) Days with infections 2) Antibiotic prescriptions 3) Antibody concentrations 4) Fecal sample	1) No difference 2) Decrease 3) Increase in the capacity to raise immune responses to protein antigens, with more pronounced effects in infants breastfed <6 months 4) Increase in LF19
Nagafuchi S (2015) ⁽⁷⁾	Healthy adult (influenza vaccine)	24	>60 years	Formula containing prebiotics (bifidogenic growth stimulator and galacto-oligosaccharide) and fermented milk products	Standard formula	14 weeks	1) Elderly patients (> 60 years old) on enteral nutrition hospitalize 2) No diabetes, severe infection, autoimmune disease, hepatic failure, gastrointestinal disorders, and so on	1) Fecal sample 2) Antibody titers	1) Increase in Bifidobacterium 2) Enhanced antibody titers against A/H1N1 were maintained for a longer period

Table 2. Summary of the Studies related to Acute disease (infections) (Continued)

First author (Year)	Subject condition	Sample size	Age range	Intervention group	Control group	Total duration	Inclusion/exclusion criteria	Outcome measures	Results
Akatsu H (2016) ²⁸⁾	Healthy adult (influenza vaccine)	23	Elderly	Formula with prebiotics (galacto-oligosaccharide and bifidogenic growth stimulator)	Standard formula	10 weeks	1) Elderly patients on enteral nutrition PEG 2) No gastrointestinal disorders, such as irritable bowel syndrome and inflammatory bowel syndrome, or patients with immune diseases and diabetics	1) Fecal sample 2) Antibody titers	1) Increase in Bifidobacterium, Bacteroides 2) Enhanced titers of H1N1, H3N2 and B antigen maintained
Corsello G (2017) ⁶⁾	Healthy children (common infectious diseases)	126	12-48 month	Milk fermented with L. paracasei CBA L74	Placebo	3 months	1) Healthy children aged 12-48 months 2) No infectious diseases or other disease (concomitant chronic infections, autoimmune diseases, and so on), and use of antibiotics or pre/pro/synbiotics or immune stimulating products in the 2 weeks before the enrolment	1) Number of experienced ≥ 1 of CID 2) Fecal biomarkers of innate and acquired immunity	1) Decrease 2) Increase in loge α -defensin, loge β -defensin, logeLL-37, and logesIgA
Lau ASY (2018) ¹⁴⁾	Healthy children (upper respiratory illnesses)	219	2-6 years	Bifidobacterium longum BB536	Placebo	10 months	1) Healthy children aged 2-6 years 2) No type-1 diabetes, HIV/AIDS, glucose-6-phosphate dehydrogenase	1) Times of respiratory illnesses, duration of sore throat, fever, runny nose, cough 2) Fecal sample	1) Decrease 2) Increase in Faecalibacterium which is associated with anti-inflammatory and immuno-modulatory properties
Vogel F (2001) ¹²⁾	Community-acquired pneumonia	24	>18 years	Step-down therapy (ceftriaxone intravenously for 2 days, followed by oral loracarbef for 8 days)	Only ceftriaxone intravenous/ oral (10 days)	28 days	1) Newly hospitalized patients with community-acquired pneumonia 2) No antibiotic treatment within 6 days before enrolment	1) Stool specimen 2) Respiratory findings	1) Decrease on ecological impact of ceftriaxone on the intestinal microflora and the duration of hospitalization 2) No significant
Shimizu K (2018) ²⁹⁾	Ventilator-associated pneumonia	72	>16 years	Synbiotics (Bifidobacterium breve strain Yakult, Lactobacillus casei strain Shirota, and galactooligosaccharides)	Placebo	Until oral intake was initiated	1) >16 years old and were placed on a ventilator within 3 days after admission to the ICU, and who were diagnosed as having sepsis 2) No other probiotics or expected to be discharged or transferred out of the ICU within 3 days after admission	1) Infectious complications including enteritis, ventilator-associated pneumonia (VAP) 2) Fecal sample	1) Decrease 2) Increase in Bifidobacterium and Lactobacillus
Mahmoodpo or A (2019) ³⁰⁾	Ventilator-Associated Pneumonia	100	>18 years	Probiotic (Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus spp)	Placebo	14 days	1) all critically ill patients >18 years old who were admitted to the ICU and had been undergoing mechanical ventilation for >48 hours. 2) No previous history of pneumonia, pregnancy, immunosuppression, recent gastroesophageal or intestinal injury, and so on	VAP occurrence, ICU and hospital length of stay, duration of mechanical ventilation	Decrease

Table 3. Summary of the Studies related to Chronic disease

First author (Year)	Subject condition	Sample size	Age range	Intervention group	Control group	Test duration	Inclusion/exclusion criteria	Outcome measures	Results
Bruzzese E (2014) ⁽¹⁷⁾	Cystic Fibrosis	22	2-9 years	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	Placebo	1 month	1) Clinically stable children with CF 2) No acute intestinal or extraintestinal diseases and had not taken antibiotics for at least two wk	Stool sample	Decrease in measuring fecal calprotectin (CLP) and partially restored intestinal microbiota.
del Campo R (2014) ⁽²⁰⁾	Cystic Fibrosis	30	>4 years	Group A (6 months of probiotic followed by 6 months of placebo) Group B (6 months of placebo followed by 6 months of probiotic)	Group B (6 months of placebo followed by 6 months of probiotic)	12 months	1) CF patients older than 4 years 2) No terminal stage of the disease, acute pulmonary exacerbation acute exacerbation of the lung infection, and/or immune deficient condition	1) Fecal sample 2) Gastrointestinal health (GIQLI)	1) Decrease in γ -Proteobacteria phylum and increase in Firmicutes 2) Improved
Bruzzese E (2018) ⁽¹⁸⁾	Cystic Fibrosis	95	2-16 years	LGG	Placebo	12 months	1) Children aged between 2 and 16 years with a confirmed diagnosis of CF and genotype F508del/F508del or F508del/other mutation 2) No colonisation of the respiratory tract with Burkholderia cepacia, steroid therapy within 1 month, parenteral or oral antibiotics therapy within 2 wk, regular consumption of azithromycin, and regular assumption of probiotics	Number of experienced at least one exacerbation or hospitalization, total number of exacerbations, hospitalisations, pulmonary function, and nutritional status	no significant
Kanhere M (2018) ⁽³³⁾	Cystic Fibrosis	41	≥ 18 years	50,000 IU of oral vitamin D3	Placebo	12 weeks	1) Patients with CF who were ≥ 18 years of age without contraindication to oral high-dose vitamin D 2) No immunosuppressants, disorders associated with hypercalcaemia	1) Fecal sample 2) Lung function	1) Decrease in γ -Proteobacteria, Veillonella, Erysipelotrichaceae and Increase in Lactococcus 2) No significant
Durack J (2018) ⁽¹⁹⁾	High risk for asthma	25	New born	LGG (6 months)	Placebo (6 months)	12 months	New borns at HR for asthma, born to at least one biological parent with asthma	Stool sample	Enrichment of a microbiota diversity (Shannon diversity) But, lost at 12 months of age. 6 months after cessation of supplementation
Wei S (2018) ⁽³²⁾	Asthma-like symptoms	72	12-36 month	Azithromycin oral solution (3 days)	Placebo	(F/U) 14day, 4 years	1) Aged 12-36 months diagnosed with recurrent asthma-like symptoms 2) No macrolide allergy, heart, liver, neurological, kidney disease and or one or more clinical signs of pneumonia.	1) Episode duration 2) Fecal sample	1) Decrease 2) Reduction of microbiota diversity (shifted the Actinobacteria phylum) after 14 days, but no difference after 4 years

Table 3. Summary of the Studies related to Chronic disease (Continued)

First author (Year)	Subject condition	Sample size	Age range	Intervention group	Control group	Test duration	Inclusion/exclusion criteria	Outcome measures	Results
McLoughlin R (2019) ³⁰⁾	Asthma	17	>18 years	Soluble fibre supplementation (inulin or inulin + multi-strain probiotic)	Placebo	7 days	1) Adults with doctor-diagnosed, stable asthma 2) No other respiratory conditions, current smoking, diagnosed bowel or intestinal disorders, current use of nutritional fibre or probiotic supplements	1) Plasma SCFA 2) Sputum sample 3) Fecal sample 4) Asthma control(ACQ6)	1) No difference 2) Decrease in sputum eosinophils, inflammatory gene expression 3) Abundance of individual bacterial operational taxonomic units (Shannon diversity) 4) Improved
Hu Y (2020) ³⁵⁾	COPD	40	40-80 years	Routine treatment + Compound Caoshi silkworm granules (CCSGs)	Routine treatment	3 months	1) COPD grades II and III, history of 2 or more exacerbations at least 2 years earlier 2) No confirmed heart, kidney, or liver disease or history of major lung diseases (eg, asthma, lung transplantation, cancer, or pneumonectomy) and so on	1) Stool sample 2) SGRQ 3) PFT	1) Abundance of gut microbiota in patients with the top 10 SGRQ differed from the lowest 10 SGRQ scores (Shannon diversity) 2) Improved 3) No difference
Yong W (2020) ³⁴⁾	COPD	60	50-80 years	Western medicine + Jiampi Huatan Tongfu granule	Western medical treatment	10 days	1) Aged 50 to 80 years with acute exacerbation of COPD 2) No other serious lung diseases; cancer; severe heart disease, cerebrovascular disease, or neardeath status; infectious diarrhea	1) Inflammatory index in blood sample 2) Symptoms 3) Fecal sample	1) Improved 2) Improved 3) Increase in operational taxonomic units (Shannon diversity)

Table 4. Summary of the Studies related to Allergy

First author (Year)	Subject condition	Sample size	Age range	Intervention group	Control group	Test duration	Inclusion/exclusion criteria	Outcome measures	Results
Kubota A (2009) ⁽²¹⁾	Japanese cedar pollinosis	29	20-57 years	Fermented milk with LGG and <i>L. gasseri</i> TMC0356	Placebo	10 weeks	1) Mild symptoms of JCPs, and were positive for IgE against JCP 2) No allergic to milk or had received specific immunotherapy previously	Fecal bacteria communities	Increase in fecal lactobacilli counts
Onwehand AC (2009) ⁽²³⁾	Birch pollen allergy	47	Children	Lactobacillus acidophilus NCFM™ and Bifidobacterium lactis BI-04	Placebo	4 months	1) Symptoms of allergic rhinitis confined to the birch pollen season 2) No asthma, habitual use of probiotics and/or prebiotics and recent use of antibiotics	1) Fecal sample 2) Infiltration of eosinophils in the nasal mucosa, Fecal IgA 3) Eye symptom, runny nose	1) Increase in Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus 2) Decrease 3) Decrease tendency
Harata G (2017) ⁽²²⁾	Japanese cedar pollinosis	25	>18 years	LGG-TMC0356-fermented milk	Placebo	10 weeks	1) Mild symptoms of JCP and tested positive for IgE against JCP 2) No milk allergies or perennial allergic rhinitis, or who were receiving specific immunotherapy or any drug treatment	Fecal sample & blood sample	Decrease in Bacteroidetes/Firmicutes ratio with beneficial effects on blood lipid levels
Candy DCA (2018) ⁽³¹⁾	Cow's milk allergy	71	<13 months	Amino-acid-based formula(AAF) with synbiotics (fructo-oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V)	AAF without synbiotics	8 weeks	1) Clinical history or strong suspicion of an allergic reaction to cow's milk protein 2) No functional gastrointestinal symptoms, (auto)immune and gluten-sensitive enteropathy	Fecal sample	Increase bifidobacteria and Decrease in Eubacterium rectale/Clostridium coccoides(ER/CC)

내 미생물의 분석은 임상 증상만 평가변수로 삼은 2편^{18,24)}의 연구 이외의 모든 연구에서 시행되었다. 장내 미생물의 분석은 모두 분변 샘플(Fecal sample)을 사용하며 분석 방법은 대변의 호기 배양과 혐기 배양으로 colony 형성을 보는 고전적 분석법인 분리 배양법 또는 배양 불능균도 평가 가능한 16S 리보솜 RNA 유전자 분석법(16S rRNA sequencing)이 사용되었는데, 1994년부터 2007년까지의 초기 4편^{11,12,25,26)}에서는 분리 배양법이 사용되었고, 이후 2008년부터 2020년도 논문까지는 모두 16S 리보솜 RNA 유전자 분석법(16S rRNA sequencing)이 사용되었다. 대부분의 연구에서는 16S rRNA sequencing 중에서도 특이적 프라이머를 가장 우세한 균종에 사용한 반정량 실시간 PCR법을 시행하여 평가하였고, 몇몇에서는 다양한 세균총을 수치로 파악하여 유전자 분석 시스템으로 자동 분석을 조합한 T-RFLP법(Terminal restriction fragment length polymorphism)도 활용하였다.

질환별로 나누어 결과를 살펴보면, Table 2의 호흡기 감염 질환에서는 먼저 증재균이 항생제인 경우^{11,12)} 다른 항생제와의 비교이므로 감염 증상의 경과에 차이는 없었으나 대조군의 항생제보다 장내 미생물의 구성에 유해한 영향을 적게 미치는 것을 확인하였다. 프리바이오틱스 또는 프로바이오틱스를 증재약물로 위약과 비교한 연구^{13,14,16,24-26,29)}에서는 모두 증재 기간 동안 감염 횟수, 항생제 치료가 필요한 감염 횟수, 감염 합병증 여부, 증상의 지속 기간 등의 평가에서 유의한 감소를 보였고, 장내 미생물의 구성에서는 *Bifidobacterium* 또는 *Lactobacillus*의 증가를 보였으며 항염증과 면역조절과 관련된 biomarker가 상승하기도 하였다. 추가로 백신 접종 이후의 감염 질환 3편^{15,27,28)}에서는 *Bifidobacterium* 증가와 함께 해당 백신의 항체 역가가 상승하여 유지됨을 확인할 수 있었다.

Table 3의 만성폐질환에서는, 남성 섬유증의 4편 중 1편¹⁸⁾은 분변 샘플을 확인하지 않았고, 악화 횟수

나 폐기능 검사와 같은 질환을 평가한 항목에서도 유의한 변화는 없었다. 나머지 3편^{17,20,33)}에서는 프로바이오틱스 또는 비타민을 증재 약물로 사용하였는데, 남성 섬유증 환자에서 보통 증가하여 있으면서 여러 병원균들을 포함하여 감염에 중요한 *γ-Proteobacteria*가 장내 미생물의 구성에서 모두 대조군보다 감소하여 장내 미생물 환경의 안정에 일조하였다. 천식의 경우, 프로바이오틱스나 신바이오틱스를 복용하게 한 연구들^{19,30,32)}에서는 장내 미생물을 메타게놈분석한 결과 저하되었던 장내 미생물의 다양성이 개선되는 것을 확인할 수 있었고, 그 중 유전적으로 천식의 위험이 높은 신생아들을 대상으로 생후 6개월간 프로바이오틱스를 복용하게 한 연구¹⁹⁾에서는 장내 미생물의 다양성이 건강한 신생아와 비슷한 정도로 개선되었을 뿐만 아니라 항염증 작용이 있는 lipid androgenic steroids나 Fatty acids, T reg cell도 유의하게 증가됨을 확인할 수 있었으나 복용 중지하고 6개월 후 F/U하였을 때는 위약 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 반복되는 천식 유사 증상이 있는 12-36개월의 영아를 대상으로 항생제의 단기간 및 장기간의 효과를 관찰한 연구³²⁾에서는 치료 후 14일에는 장내 미생물의 다양성이 일부 감소되었으나, 4년 후 F/U하였을 때는 위약군과 변화가 없으므로 유년기의 항생제가 장기간까지 영향을 끼치지 않는음을 알 수 있었다. 만성폐쇄성폐질환(COPD)를 대상으로 한 2편^{34,35)}은 한약 제제를 사용한 논문들이었다. COPD 급성 악화 환자를 대상으로 Jianpi Huatan Tongfu granules를 10일간 투여한 연구³⁴⁾에서는, 기존 치료에 시험약을 투여한 통합치료군에서 대조군에 비하여 염증 지표들인 CRP, IL-6, IL-8, TNF- α 가 유의하게 감소하였으며 동맥혈 속의 PaO₂는 증가하고, PaCO₂는 감소하였다. 장내 미생물의 구성에서도 통합치료군이 대조군에 비하여 미생물의 유전자 서열 유사성으로 분류한 운영분류단위(operational taxonomic units, OTUs)가 건강인의 것과 공통되는 것이 많았다. 또한 COPD 안정기 환

자를 대상으로 compound Caoshi silkworm granules 를 3달간 투여한 연구³⁵⁾에서는, 시험약의 투여 없이 기존 치료만 받은 대조군에 비하여 COPD의 증상 및 삶의 질을 나타내는 SGRQ 설문지의 점수가 유의하게 개선되었다. 그리고 추가 분석에서 SGRQ가 개선된 상위 그룹과 하위그룹을 비교한 결과, 장내 미생물의 다양성을 판단하는 Shannon diversity index가 상위 그룹에서 더 많이 회복되는 것으로 나타나 장내 미생물이 증상 개선에 영향을 끼칠 수 있음을 확인하였다.

Table 4에서 알레르기 질환을 대상으로 시행한 4편^{21-23,31)} 모두 프로바이오틱스 또는 신바이오틱스를 최소 2개월에서 최대 4개월 정도까지 복용하게 하였는데, 장내 미생물의 구성에 있어 *Bacteroidetes/Firmicutes* ratio나 *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*(ER/CC) ratio가 위약군과 비교하였을 때 건강한 사람에게서 나타나는 비율과 비슷하게 나타났다. 증상에 있어서는 알레르기로 인한 비염에서 코 점막의 호산구나 대변 IgA가 감소하는 등의 변화가 있었으나 눈이나 코의 신체 증상이 유의하게 변하지는 않았다.

고 찰

인체의 유전자 구성이 인간 게놈 프로젝트에 의해 밝혀졌으나 개개인의 질병 발생을 설명하기에는 개체 간의 유전자의 차이가 매우 작으므로 인체의 미생물에 대한 관심은 높아졌고, 미생물의 유전자 및 대사 특성을 포함하는 마이크로바이옴(microbiome)의 개념이 등장하였다. 마이크로바이옴에 대한 연구는 2007년 미국에서 인간 마이크로바이옴 프로젝트(HMP) 이후 본격적으로 시작되었으며 2012년 이후로는 기존의 미국이나 유럽연합 주도 외에 한국, 프랑스, 일본 등 개별 국가에서 연구들이 시작되었고, 장내 마이크로바이옴 중심이었던 연구 대상도 호흡기, 피부, 생식기 등으로 연구 대상이 확대되었다³⁶⁾. 장내 마이크로바이옴은 과거의 세균 배양법에서 최

근 16S rRNA metagenome sequencing 등의 분자생물학적 기법이 발전하면서 배양불능균을 포함한 총체적 분석이 가능해졌고, 그 결과 전 생애 동안의 장내 미생물 구성을 추적하여 연령에 따른 우세균이 다르다는 것과 식사, 유전적 배경, 인종 등에 영향을 받는다는 사실이 밝혀졌다³⁾. 또한, 장내 미생물은 체내에서 영양분 흡수, 면역계 조절, 약물의 대사작용 조절, 감염성 질환 예방 등의 역할을 하고 있어서 비만, 당뇨 및 대사 질환, 염증성 장 질환, 인지 장애, 심혈관계 질환 등의 예방 및 발생에 관여한다는 것이 보고되었다. 최근 장내 미생물에서의 불균형(dysbiosis)이 장관 면역계 뿐만 아니라 폐와 같이 원위부의 기관에도 영향을 미친다는 것이 밝혀졌고, 기전이 명확하게 이해된 것은 아니나 장내 미생물의 종류 및 대사물의 구성 변화가 호흡기 질환의 발생과 면역 반응 및 염증의 변화와 연결되는 것으로 나타난다³⁷⁾. 이러한 장과 폐의 관계를 장-폐축(gut-lung axis)이라 하며, 면역 반응 및 염증 조절에 관여하므로 장내 미생물과 대사물을 조절하여 호흡기 질환에 치료로 활용할 수 있는 단초가 될 것으로 생각된다.

이에 본 연구는 장내 미생물을 활용한 호흡기 질환에 초점을 맞추었고, 국내의 연구는 전무한 실정기에 국외 학술지에 게재된 논문을 대상으로 무작위 배정시험을 시행한 논문들을 고찰하였다. 최종 선별된 25편의 논문들은 1994년부터 2020년까지의 분포를 가지면서 2010년대 이후 본격적으로 증가하는 추세를 보였으며, 대상 질환은 호흡기 감염 질환이 가장 많았으며 그 외 폐와 소화기 질환에 영향을 미치는 낭성 섬유증, 면역 반응과 관련된 알레르기 및 천식 등이 있었다. 이는 장내 미생물이 폐 점막 면역에도 관여하며 염증에 대한 숙주의 방어 반응을 강화한다는 연구 결과와 맥락을 같이 한다³⁸⁾. 연령은 소아와 성인을 대상으로 한 경우가 1:1의 비율로 유사하면서 특히 소아에서는 3세 미만의 영아에 대한 감염 질환에 대한 연구가 많았는데, 이는 소아일 때의 미생물의 구성이 면역 시스템의 성숙 및 호흡기·알레르

기 질환의 발병에 미치는 영향을 관찰하고자 함으로 보인다. 평가 변수는 기본적으로 분변 샘플(Fecal sample)을 16S rRNA sequencing으로 분석하여 질환별로 우세한 균을 위약군 또는 건강인의 샘플과 비교한 경우가 많았으며 미생물의 전체적인 다양성을 Shannon diversity index 등으로 비교한 경우도 있었다. 추가로 각 질환의 증상을 평가하는 설문지 등의 척도나 혈액 샘플(blood sample) 또는 객담 샘플(sputum sample) 등에서 나타나는 생체 지표(biomarker)를 비교하기도 하였다. 중재 약물과 그에 따른 연구의 결과를 살펴보면, 호흡기 감염 질환 중 항생제를 사용한 연구에서는 항생제가 장내 미생물의 다양성을 감소시키면서 내성을 증가시키기 때문에 대조군보다 장내 미생물의 항생성에 영향을 적게 미치는 것을 관찰하였다. 가장 다용된 중재 약물은 프로바이오틱스로, 이는 비피더스균(*Bifidobacterium*)과 젖산간균(*Lactobacillus*)의 각각 하위 종류들의 여러 조합으로 구성되며 숙주 내에서 유익한 영향을 주는 균이다. 다음으로는 이러한 유익균의 성장을 촉진하거나 활성화시키는 환경을 조성하는 프리바이오틱스와 이 두 가지를 합성한 신바이오틱스가 많이 사용되었다. 프로바이오틱스는 유익균을 증식시키고 유해균은 장 상피세포에의 부착 저해 등을 통하여 억제하여 정상 세균총을 유지하면서 점막 면역 기전을 제어하고, 장 상피 세포의 사이토카인 생산을 유도하여 면역 담당 세포를 제어하는 등의 장점을 가진다고 알려져 있다. 이러한 유산균 관련 중재 연구에서는 알레르기가 생기거나 감염시에 감소되는 유익균인 *Bifidobacterium*나 *Lactobacillus*의 증가를 확인하였고, 건강인에서도 백신 접종 이후의 감염의 발생을 감소시켰으며 항체 역가를 상승시키고 유지하게 하였다. 또한, 남성 섬유증의 환자에서는 통상적으로 증가되어 있는 γ -*Proteobacteria*가 감소하였으며 천식이나 알레르기 질환의 악화 요인인 장내 미생물의 다양성 감소가 개선되어 특정 균의 구성 비율이 건강인과 비슷한 수준으로 나타났다. 한약제제를 투여한

만성폐쇄성폐질환(COPD)에서는 증상 개선과 함께 그 정도가 장내 미생물의 다양성 정도와 일치함을 보여주었다.

중재 약물의 대부분은 프로바이오틱스였으나 이러한 치료의 문제점은 장관 정착성으로, 보통 장내 상주 세균에 비하여 숙주 친화성이 낮아 경쟁적으로 배제되거나 다른 균과의 상호작용에서 정착 지지에 관여하는 균이 부족하면 정착할 수 없다는 것이다³⁾. 전자의 경우 프로바이오틱스 정착을 방해하는 상주 세균을 항생제로 배제한 후 투여한 유익균을 높이려는 시도가 있으나 항생제 투여가 장내 미생물 내의 새로운 교란을 일으킬 수 있어 주의가 필요하고, 후자의 경우 표적 균과 지지 균을 동시에 투여하면 되나 효과적인 균의 조합을 발견하기 쉽지 않다. 본 연구 중에서도 프로바이오틱스의 복용 기간 동안에는 유효했던 효과가 복용 중지 후에는 소실됨을 확인한 논문¹⁹⁾이 있었다. 이렇게 외부 투여 균을 안정적으로 유지하기 어려우므로 내부의 유익한 상주 세균을 선택적으로 증식시키려는 방법이 프리바이오틱스의 투여인데, 식이섬유나 올리고당(oligosaccharide)과 이눌린(inulin)으로 구성되어 있는 탄수화물 등이 해당하며 상주 세균을 증가시켜 병원성 세균에 저항하게 만드는 것이 이론적으로는 합당하나 아직 임상 연구가 부족한 실정이다.

기존 연구에 의하면, 한약은 장내 미생물과 그 분비물의 구성을 변화시켜 그로 인한 생리적 변화 및 치료 효과를 유도한다³⁹⁾. 대체적인 원리는 한약이 대부분 polysaccharides, flavonoids 등을 다량 함유하고 있어 프로바이오틱스 역할을 하기 때문에 장내 미생물 중 유익균의 성장은 촉진하고, 유해균의 성장은 장내 상피세포 유착을 저해하여 억제한다는 것이다. 이어서 *Bifidobacterium*이 한약의 polysaccharides를 acetic acid, butyric acid 등 단쇄지방산(SCFA) 대사로 변환시키면 단쇄지방산은 대장의 에너지원으로 사용되고 항염증, 혈당 억제, 지질 합성 억제 등의 역할을 하게 된다⁴⁰⁾. 현재 한약의 장내 미생물 조절

효과는 비만, 당뇨, 대사증후군 등의 질환에 적용한 실험 연구에서 장내 미생물의 구성 및 증상에 대한 호전을 확인되었고, 이를 바탕으로 임상 연구 또한 진행중이다⁴¹⁾. 이러한 한약의 조절 효과에 더하여 한약이 흡수율이 높지 않아 소장을 쉽게 통과하여 대장에 축적되어 장내 미생물과의 접촉이 쉽다는 점⁴²⁾을 고려하였을 때 앞서 말한 프로바이오틱스의 장관정착성 문제를 보완하는 보다 지속적인 효과를 나타내는 중재 약물로서 활용할 수 있을 것이라 생각된다. 다만, 한약과 장내 미생물은 상호 작용하는 관계로 한약은 장내 미생물에 의해 흡수 가능한 활성 소분자로 분해되어 인체에 약리학적 영향을 미치는 데, 치료 효과를 배가시키기도 하고 독성도 감소시키는 장점이 있으나 개인의 장내 환경에 따라 효과가 달라질 수 있다는 점도 고려해야 한다³⁹⁾. 예를 들어, 기도 바이러스 감염에 대하여 여러 한약 처방들의 분자 수준에서의 메커니즘을 파악한 연구에서도 한약재 사이의 상호 작용뿐만 아니라 식이에 따른 장내 미생물의 변화 및 장내 미생물에 의한 한약재의 약동학의 변화가 가능함을 지적하였다⁴³⁾. 그렇지만 추후 이러한 연구들이 활발하게 진행되어 한약에 대한 활성 분자 수준의 고차원적인 메커니즘을 파악하게 된다면 오히려 임상 적용 범위를 넓힐 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구의 한계점은 대상 질환이나 중재 약물이 통일되지 못하여 분석 결과가 일정한 결론으로 도출되지 못하였다는 점과 장내 미생물을 활용한 연구로 국한하여 최근 연구되고 있는 기도, 인두, 폐 등의 호흡기 마이크로바이옴만을 이용한 호흡기 질환은 포함하지 못하였다는 점이다. 무균성으로 생각되던 폐 등의 호흡기에서 상재균들이 발견되었고, 이는 기도 마이크로바이옴의 다양성 감소가 천식과 알레르기에 영향을 미친다거나 COPD 환자에 흡인된 세균이 폐 내에 포착되면 지속적으로 면역반응에 기여한다는 등의 연구들로 이어지고 있다⁴⁴⁾. 아직 연구가 기초 단계에 머물러 있기는 하나 향후 마이크로바이옴 중 특정 균의 역할 규명을 통하여 이를 임상에 활용하기

까지 장내 미생물과의 상호작용과 함께 주목해야 할 것이다.

한의학에서는 폐(肺)와 대장(大腸)은 표리 관계로서 경락상으로 수태음폐경과 수양명대장경의 유주에서 기시부와 중지부에서 연계되어 있으며, 폐는 대기를 흡수하여 공급하고 불필요한 노폐물을 배출시키며 대장을 통하여 조박을 배변시키는 연결되는 기능으로 조절 활동을 하여 금생수의 관계를 나타내므로 향후 앞서 말한 장-폐축을 활용한 연구를 위한 기초 시험 수행 시 한약의 선정 및 기전 규명 등에 응용할 수 있을 것이다⁴⁵⁾.

본 연구와 기존 연구들을 통하여 다양한 중재 약물들이 변화시킨 장내 미생물 및 대사물이 폐의 면역 반응 등에 주요한 영향을 미쳐서 여러 호흡기 질환의 치료적 접근이 가능함을 알 수 있었다. 향후 구체적인 중재 약물의 성분과 그에 따라 목표로 하는 장내 미생물을 특정하는 연구가 필요하고, 호흡기 질환에 대하여 한약의 장내 미생물 변화를 관찰하는 등의 기초 연구가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2019년도 한국연구재단의 지원(과제번호: NRF2019R1A2C1087201)을 받아 수행되었음.

참고문헌

1. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 70(suppl_1):S38-S44.
2. Relman DA, Falkow S, (2001). The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends in microbiology*, 9(5): 206-8.
3. Kim YS, Choi YG. (2016). Microbiome change medicine. *Microbiome medicine*, ed. Medbook.

4. O'Hara AM, Shanahan F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7): 688-93.
5. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. (2015). The gut-lung axis in respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(Supplement 2):S150-S6.
6. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(5):948-55. e3.
7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. (2011). Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3): 646-52. e5.
8. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. (2011). Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(13):5354-9.
9. Choi S, Cho S-H, Yi H. (2016). Human microbiome studies in Korea. *Allergy Asthma Respir Dis*, 4(5):311-20.
10. Russell SL, Gold MJ, Willing BP, Thorson L, McNagny KM, Finlay BB. (2013). Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut microbes*, 4(2):158-64.
11. Floor M, Van Akkeren F, Rozenberg-Arskai M, Visser M, Kolsters A, Beumer H, et al. (1994). Effect of loracarbef and amoxicillin on the oropharyngeal and intestinal microflora of patients with bronchitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 26(2):191-7.
12. Vogel F, Ochs HR, Wettich K, Kalich S, Nilsson-Ehle I, Odenholt I, et al. (2001). Effect of step-down therapy of ceftriaxone plus loracarbef versus parenteral therapy of ceftriaxone on the intestinal microflora in patients with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(7):376-9.
13. Li KL, Wang BZ, Li ZP, Li YL, Liang JJ. (2019). Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World journal of pediatrics*, 15(3):255-61.
14. Lau ASY, Yanagisawa N, Hor YY, Lew LC, Ong JS, Chuah LO, et al. (2018). *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Beneficial Microbes*, 9(1):61-70.
15. West CE, Gothefors L, Granström M, Käyhty H, Hammarström MLKC, Hernell O. (2008). Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines. *Pediatric Allergy and Immunology*, 19(1):53-60.
16. Corsello G, Carta M, Marinello R, Picca M, De Marco G, Micillo M, et al. (2017). Preventive effect of cow's milk fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on common infectious diseases in children: A multicenter randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(7).
17. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. (2014). Disrupted

- intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus* GG: a randomised clinical trial. *PLoS One*, 9(2):e87796.
18. Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, Scotto R, Giannattasio A, Bruzzese D, et al. (2018). Lack of efficacy of *Lactobacillus* GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial. *Journal of cystic fibrosis*, 17(3):375-82.
 19. Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, et al. (2018). Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nature communications*, 9(1):707.
 20. del Campo R, Garriga M, Pérez-Aragón A, Gualarte P, Lamas A, Máiz L, et al. (2014). Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: A double blind prospective study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(6):716-22.
 21. Kubota A, He F, Kawase M, Harata G, Hiramatsu M, Salminen S, et al. (2009). *Lactobacillus* strains stabilize intestinal microbiota in Japanese cedar pollinosis patients. *Microbiology and Immunology*, 53(4):198-205.
 22. Harata G, Kumar H, He F, Miyazawa K, Yoda K, Kawase M, et al. (2017). Probiotics modulate gut microbiota and health status in Japanese cedar pollinosis patients during the pollen season. *European Journal of Nutrition*, 56(7):2245-53.
 23. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. (2009). Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World Journal of Gastroenterology*, 15(26):3261-8.
 24. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S. (2019). Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(1):156-62.
 25. Brunser O, Gotteland M, Cruchet S, Figueroa G, Garrido D, Steenhout P. (2006). Effect of a milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatric Research*, 59(3):451-6.
 26. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. (2007). Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *Journal of Nutrition*, 137(11):2420-4.
 27. Nagafuchi S, Yamaji T, Kawashima A, Saito Y, Takahashi T, Yamamoto T, et al. (2015). Effects of a formula containing two types of prebiotics, bifidogenic growth stimulator and galacto-oligosaccharide, and fermented milk products on intestinal microbiota and antibody response to influenza vaccine in elderly patients: A randomized controlled trial. *Pharmaceuticals*, 8(2):351-65.
 28. Akatsu H, Nagafuchi S, Kurihara R, Okuda K, Kanetsaka T, Ogawa N, et al. (2016). Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. *Geriatrics and Gerontology International*,

- 16(2):205-13.
29. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S, et al. (2018). Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*, 22(1):239.
 30. McLoughlin R, Berthon BS, Rogers GB, Baines KJ, Leong LEX, Gibson PG, et al. (2019). Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine*, 46:473-85.
 31. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. (2018). A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatric Research*, 83(3):677-86.
 32. Wei S, Mortensen MS, Stokholm J, Breyer AD, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. (2018). Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 38:265-72.
 33. Kanhere M, He J, Chassaing B, Ziegler TR, Alvarez JA, Ivie EA, et al. (2018). Bolus Weekly Vitamin D3 Supplementation Impacts Gut and Airway Microbiota in Adults With Cystic Fibrosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(2):564-74.
 34. Yong W, Zhang L, Chen Y, Li J, Liu Y, Zhang Z. (2020). Jianpi Huatan Tongfu granule alleviates inflammation and improves intestinal flora in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of International Medical Research*, 48(4).
 35. Hu Y, Shi Q, Ying S, Zhu D, Chen H, Yang X, et al. (2020). Effects of compound Caoshi silkworm granules on stable COPD patients and their relationship with gut microbiota: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 99(22):e20511.
 36. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. (2009). The NIH human microbiome project. *Genome research*, 19(12):2317-23.
 37. Zhang D, Li S, Wang N, Tan H-Y, Zhang Z, Feng Y. (2020). The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Frontiers in microbiology*, 11.
 38. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S, (2020). The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *Journal of Immunology Research*, 2020:2340670.
 39. An X, Bao Q, Di S, Zhao Y, Zhao S, Zhang H, et al. (2019). The interaction between the gut Microbiota and herbal medicines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118:109252.
 40. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vila AV, Vösa U, et al. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature genetics*, 51(4):600-5.
 41. Ahn HL, Song JH, Lee HL. (2020). A Review of the Experimental Studies on the Modulatory Effect Herbal Medicine on Gut Microbiota. *Journal of Pediatrics of Korean Medicine*, 34(4):43-58.
 42. Feng W, Ao H, Peng C. (2018). Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Herbal Medicines.

Frontiers in Pharmacology, 9(1354).

43. Eng YS, Lee CH, Lee WC, Huang CC, Chang JS. (2019). Unraveling the molecular mechanism of traditional chinese medicine: formulas against acute airway viral infections as examples. *Molecules*, 24(19):3505
44. Kim BK, Rhee CK, Jung JY, Kang HR, Cho SH. (2016). Current status of microbiome research in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy Asthma Respir Dis*, 4(5):321-7.
45. Lee KW, Hong MC, Kim WH. (1982). A Literature Study on Correlation between Lung

and Large Intestine. *Journal of Korean Medicine*, 3(2):28-32.

ORCID

이수원 <https://orcid.org/0000-0003-2473-8686>
최진관 <https://orcid.org/0000-0002-1788-7483>
양원경 <https://orcid.org/0000-0002-4493-9787>
김승형 <https://orcid.org/0000-0002-4598-1733>
유이란 <https://orcid.org/0000-0002-9823-0618>
박양춘 <https://orcid.org/0000-0002-5645-869X>