



상부위장관 질환에서 장내 세균의 역할과 Probiotics의 이용

이문영^{1,2,3}, 최석채^{2,4}, 김용성²원광대학교 의과대학 생리학교실¹, 소화기질환연구소², 의학연구소³, 소화기내과학교실⁴

The Role of Gut Microbiota and Use of Probiotics in the Treatment of Upper Gastrointestinal Diseases

Moon Young Lee^{1,2,3}, Suck Chei Choi^{2,4}, Yong Sung Kim²Department of Physiology¹, Digestive Disease Research Institute², Institute of Wonkwang Medical Science³, Department of Gastroenterology⁴, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Gut microbiota have been known to play an essential role in host immunity and metabolism. Dysbiosis is associated with various gastrointestinal (GI) and other diseases such as cancers, metabolic diseases, allergies, and immunological disorders. So far, the role of gut microbiota has been studied mainly in lower GI disease but has recently been reported in upper GI diseases other than *Helicobacter pylori* infection, including Barrett's esophagus, esophageal carcinoma, gastric cancer, functional dyspepsia, and non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal mucosal injury. Probiotics have some beneficial effect on these diseases, but the effects are strain specific. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2019;19:99-105**)

Key Words: Anti-inflammatory agents, non-steroidal; *Helicobacter* infections; Microbiota; Probiotics; Upper gastrointestinal tract

서 론

장내 세균총은 인간의 대사 기능과 면역 기능에 중요한 역할을 하며, 장내 세균총의 이상은 염증성 장질환이나 과민성 장증후군과 같은 소화기 질환 이외에도 비만, 당뇨, 염증 및 대사성 질환, 자가면역 질환, 행동 이상, 동맥경화증 등의 다양한 질환들과 연관된다.¹ 상부위장관 질환 중에서는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염이 위염 및 위암 발생에 관여하는 기전이 잘 알려져 있으며 위 세균총의 이상이 기능성 소화불량증과 연관된다는 연구도 있다.^{2,3} 또한 바렛식도와 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)에 의한 소장 점막 손상 발생 기전에도 장내 세균총이 관여한다(Fig. 1).^{4,5} 이러한 장내 세균총 이상과 연관되는 질환의 치료 방법 중 하나로 프로바이오틱스(probiotics)가 사용될 수 있다. 본고에서는 상부위장관 질환에서 장내 세균총의 역할과 프로바이오틱스의 적용에 대하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. 장내 세균총

인간의 구강부터 대장까지 모든 소화관에 세균이 존재하지만 그 대부분은 대장에 있기 때문에 장내 세균총 연구는 주로 대변을 이용하여 진행되고 있다. 인간의 장내 세균은 체세포수보다 약 10배 많은 것으로 알려져 있으나, 이 숫자는 오래된 논문의 대략적인 계산 결과에 근거하고 있다.⁶ 최근 새로운 계산 방법을 이용한 연구에서 체세포수와 장내 세균수가 1:1에 근접하여 남자의 경우 1.3:1 ($38 \times 10^{12} : 30 \times 10^{12}$), 여자의 경우 2.2:1 ($44 \times 10^{12} : 21 \times 10^{12}$)로 계산되었다.⁷ 최신 기법인 16S rRNA 차세대 염기 분석(next generation sequencing) 방법으로 검출된 장내 세균의 약 80%는 배양이 불가능하거나 아직까지 배양이 되지 않은 균이다.⁸ 인간의 단백질 코딩 유전자는 약 20,000개에 불과하지만 장내 세균총의 단백질 코딩 유전자는 약 100,000개로 인간의 대사 기능 중 많은 부분을 장내 세균총이 담당하는 것으로 생각된다.⁹ 무균 상태의 태아가 산모의 산도를 통하여 출생하는 과정에서 장내 세균의 정착이 시작되는데, 제왕절개를 통하여 태어나는 신생아와 질식 분만으로 태어난 신생아는 장내 세균들이 정착되는 순서가 다르다. 장내 세균총은 약 3세

Received: January 29, 2019 Revised: April 18, 2019 Accepted: April 18, 2019

Corresponding author: Yong Sung Kim
Digestive Disease Research Institute, School of Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea
Tel: +82-63-850-6738, Fax: +82-63-850-6799, E-mail: wms89@hanmail.net
This work was supported by Wonkwang University 2018 (MY Lee).

Copyright © 2019 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

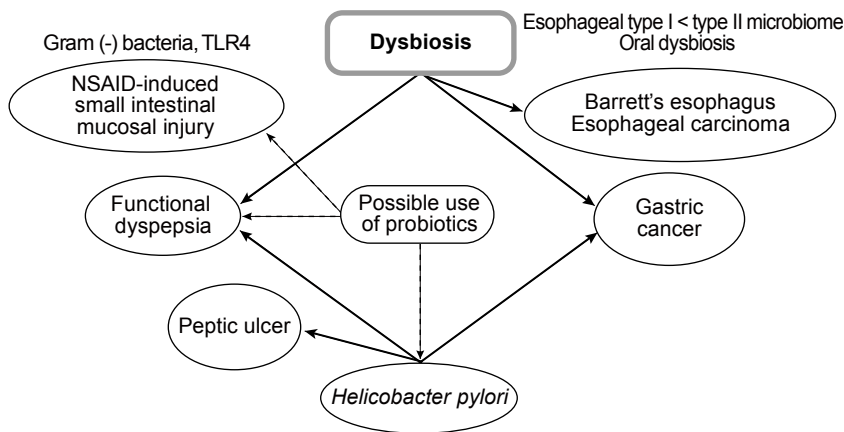


Fig. 1. Upper gastrointestinal tract disease and dysbiosis. TLR, toll-like receptor; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

경에 성인과 유사한 수준으로 발달하게 되어 성인기에는 일정하게 유지되고, 위장관 생리기능 저하가 나타나는 70세 이상의 고령이 되면서 장내 세균총의 조성도 변화되기 시작한다. 장내 세균총의 조성은 음식, 환경, 항생제, 약제 등 여러 요인에 영향을 받아 일시적으로 변할 수 있는데,¹⁰ 만약 이런 변화가 회복되기 어려울 정도로 너무 심하거나 오래 지속되면 장내 세균총의 균형이 깨지게 되어 장내 세균 불균형(dysbiosis)이 발생하게 된다.¹¹

2. 식도 세균총과 식도암

식도는 식도 상재균, 구강에서 넘어온 균 또는 위에서 역류된 균에 노출된다. 역류성 식도염과 Barrett식도와 같이 만성적인 염증에 의하여 식도 점막 손상이 발생한 경우 점막하 조직이 식도 세균총에 영향을 받을 수 있다.⁴ 식도 세균총은 두 균으로 나누어질 수 있는데 I형 세균총은 주로 *Streptococcus*로 구성되며 정상 식도에서 관찰된다. II형 세균총은 *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*와 같은 그람 음성 혐기성 혹은 미호기성(microaerophiles) 균들로 식도염(odds ratio [OR], 15.4)이나 Barrett식도(OR, 16.5)와 같은 비정상 식도와 연관된다.¹² 하루 식도 세균총이 I형에서 II형으로 진행되는 것은 NF-κB 경로를 통하여 염증 반응이 유발되면서 식도염에서 Barrett식도를 거쳐 식도선암이 발생하는 진행 과정에 연관되는 것으로 추정된다.⁴ 구강 세균총과 식도암의 관계를 조사한 중국 연구에서 구강 내 *Tannerella forsythia*의 증가가 식도선암 위험성과 연관되었고 *Porphyromonas gingivalis*의 증가는 식도편평상피세포암 위험성과 연관되었다.¹³ 중국의 다른 연구에서는 구강 내 *Lautropia*, *Bulleidia*, *Catonella*, *Corynebacterium*, *Moryella*, *Peptococcus*

및 *Cardiobacterium*의 감소가 식도편평상피세포암 발생과 연관되었다.¹⁴ 이란 연구에서는 식도염 환자나 건강인에 비하여 식도편평상피세포암 환자의 위 세균총에 *Clostridiales*과 *Erysipelotrichales*가 많았다.¹⁵ 또한 식도편평상피암 조직에서 *Streptococcus* 및 *Prevotella*가 증가하는 것은 나쁜 예후 인자와 연관되었다.¹⁶

3. 위 세균총과 위암

위는 낮은 산도와 다양한 소화 효소가 존재하는 환경 때문에 과거에는 균이 생존하기 어려운 곳으로 여겨졌으나 *H. pylori*가 발견되면서 균이 존재할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 아직까지 대변을 이용한 대장 세균총 연구에 비하여 위 세균총에 대한 연구들은 많지 않다. 위 세균총은 구강이나 식도 그리고 소장과는 다른 조성을 가지고 있다. 위 세균총의 조성에는 *H. pylori* 유무가 가장 결정적인 요인으로 작용하며, *H. pylori*가 없는 경우에는 다양한 균들이 위 내에 존재한다. 북미 원주민을 대상으로 한 연구에서는 *H. pylori*가 음성인 경우 *Actinobacteria*와 *Firmicutes*가 더 우세하였고, *H. pylori*가 양성인 경우 non-*H. pylori* *Proteobacteria*와 *Acidobacteria*가 우세하였다.¹⁷ 그러나 *H. pylori* 감염 유무가 위 세균총에 영향을 주지 않는다는 연구도 있다.¹⁸ *H. pylori* 유무에 관계없이 *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* 및 *Fusobacteria*가 위 내에 존재하는 주요 문(phylum)이다.^{17,18} 하위 수준에서는 검사 방법과 대상에 따라 다양한 균들의 존재를 확인할 수 있는데,¹⁹ 예를 들면 소화불량증 환자를 대상으로 한 속(genus) 수준 연구에서는 *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* 및 *Staphylococcus*가 주된 균주였다.²⁰ 위암 발생에 *H. pylori*가 가장 중요한 요인이라는 것은 의심할 바 없으나 만성 위염, 장상피화생, 위암에서 각각 위

세균총이 서로 다르다는 것이 국내 및 외국의 환자에서 보고되었다.²¹⁻²³ 국내 환자들을 대상으로 한 연구에서는 위암 환자의 위에서 위염이나 장상피화생 환자에 비하여 *Bacillus* 강(class)과 *Streptococcaceae* 과(family)가 증가하였다.²² 포르투갈 위암 환자에서는 위염 환자에 비하여 *H. pylori*가 감소하면서 상대적으로 *Phyllobacterium*, *Achromobacter* 속이나 *Xanthomonadaceae* 및 *Enterobacteriaceae* 과가 포함된 *Proteobacteria* 문이 증가되었다.²¹ 또 위암에서는 정상이나 위염에 비하여 위 세균총 불균형이 심하였고²¹⁻²³ 메타게놈 기능 분석에서도 질산염 환원효소(nitrate reductase)와 아질산염 환원효소(nitrite reductase) 기능이 증가되어 있었다.²¹ 위암 환자에서 *H. pylori* 이외에 증가한 다른 균들이 발암 과정에 어떤 역할을 하는지 아직 밝혀지지 않았기 때문에 향후 기전 연구가 더 이루어져야 한다.

4. *H. pylori* 제균에서 프로바이오틱스의 역할

*H. pylori*는 위축성 위염, 소화성 궤양과 같은 양성 질환 및 위암이나 변연부 B 세포 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue type)과 같은 악성 질환의 원인이 될 수 있다. 그러므로 이와 연관된 질환들의 치료 및 예방을 위하여 *H. pylori* 제균 치료가 매우 중요하다. 국내에서는 양성자펌프억제제, amoxicillin, clarithromycin을 같이 사용하는 삼제요법이 1차 치료로 사용되고 있지만 제균율이 점차적으로 감소하는 것이 문제가 되고 있다.²⁴ 이러한 제균 실패의 주요 원인은 항생제 내성이기 때문에 *H. pylori* 제균율을 향상시키기 위하여 강력한 위산 억제제의 사용, 순차 치료, 동시 치료, 새로운 항생제의 사용 등의 전략이 시도되고 있다. 이러한 노력의 일환으로 프로바이오틱스를 제균 치료와 함께 사용해 왔으며, 그 기전은 *H. pylori*에 대한 직접 억제 효과, 점막 방어 강화 효과, 면역 반응 조절 효과, IgA 분비 등과 함께 항생제 사용과 연관된 부작용을 감소시켜 약제 복용 순응도를 높이는 것 등으로 생각된다.^{25,26} 프로바이오틱스 단독 투여는 *H. pylori* 활성을 낮출 수는 있으나 제균을 시키지는 못하기 때문에 표준 삼제요법을 기본으로 하고 추가로 프로바이오틱스를 투여하게 되는데, 이런 프로바이오틱스 추가 투여가 제균율을 향상시키는지 꾸준히 연구되고 있다.²⁷ 최근 3년 동안 발표된 7개의 메타분석 모두 제균 치료 요법에 프로바이오틱스를 추가하는 경우 제균율을 개선시켰다고 보고하였다(relative risk [RR], 1.12~1.85) (Table 1).^{25,28-38} 프로바이오틱스 추가 투여의 중요한 효과는 항생제와 연관된 부작용을 감소(RR, 0.40~0.45)시켜 약제 복용 순응도를 높일 수 있다는 것인데, 특히 설사 증상은 대부분의 연구에서 감소되었다(RR, 0.3~0.54). 한 메타분석에서는 표준 삼제요법에 프로

바이오틱스 복합 균주를 같이 사용한 경우 *H. pylori* 제균 성공에 대한 number needed to treat는 10.2였고, 항생제 연관 부작용을 약 14% 정도 감소시켰다.³² 현재까지의 연구들을 종합해보면 다양한 종류의 단일 혹은 복합 균주 프로바이오틱스가 동양 및 서양의 연구 모두에서 제균율을 증가시키고 항생제 연관 설사를 감소시켰지만 그 효과는 크지 않았다.²⁵

5. 기능성 소화불량증에서 위 세균총의 이상과 프로바이오틱스의 역할

기능성 소화불량증의 발생 기전으로 내장 과민성, 위배출 장애, 위조절 장애 등이 알려져 있다. 최근 기능성 위장관 질환에서 장내 세균의 역할이 강조되면서 기능성 소화불량증 환자의 위 세균총 변화를 관찰한 소규모 연구들이 시행되었다. 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 terminal restriction fragment length polymorphism을 이용한 연구에서 *Bifidobacterium* 증가, *Prevotella* 감소, *Clostridium* IX, XI, XVIII 증가와 같은 위 세균총 이상이 관찰되었고,³ 차세대 염기 분석 방법을 이용한 연구에서는 Bacteroidetes 증가, Proteobacteria 감소, Acidobacteria 감소가 관찰되었다. 속 수준에서는 *Bacteroides* 증가와 *Edaphobacter* 감소가 관찰되었고 종(species) 수준에서는 *Bacteriodes dorei* 및 *Escherichia coli/shigella* 증가 그리고 *Edaphobacter aggregans* 감소가 관찰되었다. 흥미롭게도 이러한 위 세균총의 이상은 *Lactobacillus gasseri* OLL2716 요거트를 투여하였을 때 정상인과 비슷하게 회복되었다.³⁹ 최근 기능성 소화불량 증상을 프로바이오틱스가 호전시킬 수 있는지에 대하여 소규모 연구가 발표되었다. *H. pylori* 감염이 없는 기능성 소화불량증 환자에게 *Lactobacillus gasseri* OLL2716 요거트를 투여하면 12주째에 유의하게 위약보다 증상 호전을 이 높았다. 식후 팽만감, 조기 포만감 등 식후 불편 증후군(postprandial distress syndrome) 증상을 호전시켰으나 상복부 통증과 속쓰림은 차이가 없었다.^{40,41} *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 발효유를 4주간 복용한 두 연구에서는 소화불량, 위산과 연관된 증상, 식후 불편감과 상복부 통증이 호전되었을 뿐만 아니라 정신적인 증상도 같이 호전되었다.^{42,43} 중미 지역에서 수행된 연구에서 *Bacillus coagulans* 프로바이오틱스를 환자에게 투여하면 위장관 증상 점수의 총점과 복통 점수가 호전되었다.⁴⁴ 그러나 *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347와 *Bacillus coagulans* 연구는 대상 환자군이 Rome 기준을 만족하지 못하고 소화불량 증상을 일시적으로 가진 환자들이었다는 제한점이 있었다. 이탈리아의 연구에서는 기능성 소화불량증 환자에게 올리브유와 함께 *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG 및 *Saccharomyces boulardii*가

Table 1. Summary of the Meta-analyses Published from 2016 on the Effect of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Author	Year	Number of included studies	Comparison	Probiotics strain ^a	RR (95% CI) for eradication rate	RR (95% CI) for side effects
Fang et al. ²⁸	2019	5	Triple therapy with <i>Lactobacillus</i> vs. triple therapy with placebo or not	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus GG</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>	1.19 (1.07, 1.33)	Diarrhea 0.30 (0.10, 0.85)
Wen et al. ²⁹	2017	17	Triple therapy with probiotics vs. triple therapy with placebo	<i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	1.16 (1.07, 1.26)	Overall 0.40 (0.34, 0.48)
Feng et al. ³⁰	2017	29	Triple therapy with probiotics vs. triple therapy with placebo	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Lactobacillus salinarum</i> , <i>Lactobacillus sporogenes</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. mesentericus</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i>	ITT 1.19 (1.13, 1.25) PP 1.19 (1.13, 1.25)	Overall 0.49 (0.38, 0.65)
Lau et al. ³¹	2016	30	Triple therapy with probiotics vs. triple therapy with placebo	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salinarum</i> , <i>L. sporogenes</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bacillus clausii</i> , <i>Streptococcus faecium</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>S. boulardii</i> , Kefir	ITT 1.14 (1.11, 1.18) PP 1.12 (1.09, 1.15)	Nausea 0.61 (0.52, 0.71) Vomiting 0.72 (0.53, 0.99) Diarrhea 0.55 (0.39, 0.77) Epigastric pain 0.81 (0.72, 0.91)
Lü et al. ²⁵	2016	13	Any regimen with probiotics vs. any regimen with placebo	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> HY2177, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> HY2743, <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716, <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. reuteri</i> ATCC5750, <i>B. lactis</i> Bb12, <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. longum</i> HY8001, <i>S. faecium</i> , <i>S. thermophilus</i>	ITT 1.15 (1.10, 1.20)	Overall 0.71 (0.54, 0.94) Nausea & vomiting 0.58 (0.35, 0.95) Diarrhea 0.51 (0.31, 0.84) Constipation 0.47 (0.28, 0.80)
McFarland et al. ³²	2016	19	Any regimen with multi-strain probiotics vs. any regimen with placebo or not	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> HY2177, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>L. casei</i> HY2743, <i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> R011, <i>L. salinarum</i> , <i>L. sporogenes</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12, <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> HY8001, <i>E. Faecalis</i>	ITT 1.12 (1.08, 1.17)	Overall 0.45 (0.30, 0.65)
Lu et al. ³³	2016	21	Triple therapy with probiotics vs. triple therapy with placebo	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. GG</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. clausii</i> , <i>S. faecium</i> , <i>P. freudenreichii</i>	Not statistically significant	Nausea 0.36 (0.21, 0.62) Diarrhea 0.33 (0.19, 0.57) Bloating 0.5 (0.3, 0.83)
			Triple therapy with probiotics vs. triple therapy alone		ITT 1.84 (1.51, 2.25) PP 1.85 (1.47, 2.31)	Nausea 0.43 (0.27, 0.7) Vomiting 0.3 (0.11, 0.86) Diarrhea 0.43 (0.21, 0.89) Constipation 0.28 (0.13, 0.64)

RR, relative risk; CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; PP, per-protocol.

^aUsed as single strain or multi-strain probiotics in each study.

포함된 프로바이오틱스를 7일간 투여한 경우 올리브유 단독 투여나 올리브유와 항산화제를 같이 투여한 경우에 비하여 유의하게 오심, 상복부 통증, 식후 팽만, 트림 등의 증상이 호전되었다.⁴⁵

6. NSAID에 의한 소장 점막손상 기전에서 장내 세균총의 역할

대장이나 위에 비하여 소장은 접근이 매우 어렵기 때문에 인간을 대상으로 한 소장 세균총 연구는 회장조루술 환자에서 시행된 것 외에 거의 없다. 비교적 안정적인 대장 세균총에 비하여 소장 세균총은 음식 섭취에 따라 짧은 시간 내에 조성이 바뀔 수 있다. 인간 대상 연구에서는 소장에서 *Streptococcus*와 *Veillonella*가 비교적 일관되게 관찰되며 *Clostridium*, *Escherichia* 및 *Turicibacter*는 다양한 빈도로 존재한다.⁴⁶ 직접 장을 적출하여 세균총을 조사할 수 있는 생쥐(mice) 연구에서는 소장에 주로 *Lactobacillaceae*가 존재하는 것이 확인되었다.⁴⁷ 소장 내 세균총은 음식으로 섭취된 당당류를 대사시켜 단쇄지방산을 생산하고 다양한 면역 반응을 일으키는 역할을 하는 것으로 보인다.⁴⁶

NSAID는 *H. pylori*와 함께 소화성 궤양의 가장 중요한 원인 중 하나인데, 위와 십이지장 외에도 소장 점막 손상을 일으켜 복통이나 출혈의 원인이 되기도 한다. NSAID 투여로 소장 점막 손상이 일어나는 과정에 장내 세균이 연관된다는 것은 오래 전부터 알려졌다. 약 40년 전에 시행된 연구에서 정상 장내 세균총을 가진 쥐에 비하여 무균쥐에서는 indomethacin 투여 후에도 소장 점막 손상이 경미했으며, 특히 수컷 무균쥐에서는 점막 손상이 발생하지 않았다.⁴⁸ 후속 연구에서 무균쥐에 *Escherichia coli*나 *Eubacterium*을 이식하고 NSAID를 투여하면 소장 점막 손상이 발생하지만 항생제를 같이 투여하면 발생하지 않았고, *Bifidobacterium*이나 *Lactobacillus*를 이식하는 경우에도 NSAID 유발 소장 점막 손상이 발생하지 않았다.⁴⁹ 이렇게 NSAID 유발 소장 점막 손상 발생 과정에 특정 장내 세균이 연관된다는 결과는 소장 점막 손상의 경우 위 점막 손상과는 다른 기전이 작용한다는 것을 시사한다. 즉 NSAID가 prostaglandin을 감소시켜 소장 점막의 방어 기능과 투과도에 이상이 생기면 장내 세균이나 lipopolysaccharide와 같은 염증 유발 물질의 점막 침투가 발생하고, 이로 인하여 점막하에서 tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β 증가와 같은 염증 반응이 일어나 소장 점막세포를 손상시키는 것으로 추정되고 있다.⁵ Toll-like receptor 4나 myeloid differentiation primary-response 88 결손 생쥐(knock out mice)에서는 NSAID에 의한 소장 점막 손상이 약하게 나타나기 때문에 NSAID 유발 소장

점막 손상 과정은 toll-like receptor 4에 의존적인 것으로 생각된다.⁵⁰ NSAID 유발 소장 점막 손상에 대한 프로바이오틱스의 효과를 확인한 연구는 매우 적는데, *Lactobacillus casei* 균주는 동물 실험에서 점막 손상을 줄였을뿐만 아니라 인간 대상 연구에서도 소장 캡슐내시경에서 점막 손상 점수를 낮추었다.^{51,52} 또한 복합 균주인 VSL#3 복용은 복용하지 않은 대조군에 비하여 NSAID 투여 후 대변 calprotectin 양을 더 낮추었다.⁵³

결론

아직까지 대장 질환이나 대사 질환에 비하여 상부위장관 질환에서는 장내 세균총의 역할이 잘 밝혀지지 않았다. Barrett's 식도선암, 위암과 기능성 소화불량증에서는 일부 역할을 하는 것으로 보이고 NSAID에 의한 소장 점막 손상 발생 기전에는 증추적인 역할을 한다. 상부위장관 질환의 치료적인 측면에서 프로바이오틱스 사용은 아직 그 효과가 불분명하다. 가장 흔히 사용되는 경우는 *H. pylori* 제균 요법에 프로바이오틱스를 추가하는 것으로, 설사와 같은 항생제 연관 부작용을 감소시켜 복약 순응도를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 기능성 소화불량증이나 NSAID에 의한 소장 점막 손상에서도 프로바이오틱스가 유용할 수 있다는 증거들이 제시되었으나 아직 연구가 부족한 편이다. 또한 프로바이오틱스의 효과는 균주 특이적이기 때문에 특정 균주에 대한 연구 결과를 모든 프로바이오틱스에 동일하게 적용할 수는 없다. 향후 상부위장관 질환에서 세균총의 역할이 더 밝혀지고 strain 수준에서 프로바이오틱스의 작용 기전이 밝혀지면 상부위장관 질환의 장내 세균 기반 치료 방법으로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Moon Young Lee <https://orcid.org/0000-0003-4956-9241>

Suck Chei Choi <https://orcid.org/0000-0003-1338-3306>

Yong Sung Kim <https://orcid.org/0000-0001-8836-4818>

REFERENCES

1. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in

- health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369–2379.
2. Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018;67:1024–1032.
 3. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol* 2016;3:e000109. eCollection 2016.
 4. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res* 2012;18:2138–2144.
 5. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion* 2017;95:22–28.
 6. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164:337–340.
 7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.
 8. Lagier JC, Armougom F, Million M, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1185–1193.
 9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804–810.
 10. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. *Cell* 2018;175:962–972.e10.
 11. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:630–638.
 12. Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009;137:588–597.
 13. Peters BA, Wu J, Pei Z, et al. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res* 2017;77:6777–6787.
 14. Chen X, Winckler B, Lu M, et al. Oral microbiota and risk for esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of China. *PLoS One* 2015;10:e0143603.
 15. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A, et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Sci Rep* 2015;5:8820.
 16. Liu Y, Lin Z, Lin Y, et al. *Streptococcus* and *Prevotella* are associated with the prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *J Med Microbiol* 2018;67:1058–1068.
 17. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J* 2011;5:574–579.
 18. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:732–737.
 19. Kim EJ, Baik GH. Review on gastric mucosal microbiota profiling differences in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:390–393.
 20. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A, Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol* 2013;65:763–772.
 21. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67:226–236.
 22. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407–416.
 23. Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935.
 24. Park JS, Park JE, Oh BS, et al. Trend in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in West Gyeonggi-do, Korea: a single center experience. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:232–238.
 25. Lu M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0163743.
 26. Kim JW. The effects of probiotics on the treatment of *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2016;16:129–133.
 27. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1077–1086.
 28. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019;178:7–16.
 29. Wen J, Peng P, Chen P, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:96409–96418.
 30. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1199–1208.
 31. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2016;9:275–289. eCollection 2016.
 32. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2016;4:546–561.
 33. Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection com-

- pared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:23522.
34. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:6530-6543. eCollection 2015.
 35. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4345-4357.
 36. Lv Z, Wang B, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:707-716.
 37. Zhu R, Chen K, Zheng YY, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:18013-18021.
 38. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
 39. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000144.
 40. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, et al. The ameliorating effect of lactobacillus gasseri OLL2716 on functional dyspepsia in *Helicobacter pylori*-uninfected individuals: a randomized controlled study. *Digestion* 2017;96:92-102.
 41. Takagi A, Yanagi H, Ozawa H, et al. Effects of lactobacillus gasseri OLL2716 on *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia: a multi-center randomized double-blind controlled trial. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:7490452.
 42. Urita Y, Goto M, Watanabe T, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microbiota Food Health* 2015;34:37-44.
 43. Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, et al. *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2018;101:4830-4841.
 44. Kalman DS, Schwartz HI, Alvarez P, Feldman S, Pezzullo JC, Krieger DR. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group dual site trial to evaluate the effects of a *Bacillus coagulans*-based product on functional intestinal gas symptoms. *BMC Gastroenterol* 2009;9:85.
 45. Ianiro G, Pizzoferrato M, Franceschi F, Tarullo A, Luisi T, Gasbarrini G. Effect of an extra-virgin olive oil enriched with probiotics or antioxidants on functional dyspepsia: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2085-2090.
 46. El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr Opin Biotechnol* 2015;32:14-20.
 47. Gu S, Chen D, Zhang JN, et al. Bacterial community mapping of the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One* 2013;8:e74957.
 48. Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977;14:333-341.
 49. Uejima M, Kinouchi T, Kataoka K, Hiraoka I, Ohnishi Y. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Microbiol Immunol* 1996;40:553-560.
 50. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008;57:181-187.
 51. Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G506-G513.
 52. Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011;46:894-905.
 53. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:209-214.