

프로바이오틱스의 진실과 허구

장성재

한국원자력의학원

E-mail: sjsjj@kirams.re.kr

요약문

우리 몸 안에 존재하는 수많은 미세하고 작은 존재들이 장의 건강에서부터 건강에 이르기까지 중요한 역할을 수행하고 있다고 말한다면 사람들은 어떻게 생각할까? 미쳤다고 말하는 사람들도 있을 수 있지만, 이는 바로 마이크로바이옴(미생물총; microbiome)에 대한 최근의 연구 결과들이 우리에게 보여주고 있는 사실들이다. 본 동향 리포트에서는 우리가 알고 있는 또는 오해하고 있는 인체 마이크로바이옴 중 하나인 프로바이오틱스의 최신 연구 동향 및 관련 기사를 정리하여 프로바이오틱스의 진실과 허구에 대하여 정리해보았다.

Key Words: 마이크로바이옴, 미생물총, 프로바이오틱스, 자가분변이식, 항생제, 식품 표기 사항, Microbiome, Probiotics, Autologous FMT, Antibiotics, Labels

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1. 프로바이오틱스의 건강 효과
 - 2.2. 프로바이오틱스는 치료제일까?
 - 2.3. 과학적 증거 기반이 필요
 - 2.3.1. 참고 논문 1: 프로바이오틱스 임상 연구 현황
 - 2.3.2. 참고 논문 2: 프로바이오틱스에 대한 찬반 양론
 - 2.3.3. 참고 논문 3, 4: 비교적 잘 디자인한 최신 연구
 - 2.4. 특이성이 핵심
 - 2.5. 휴먼 마이크로바이옴 연구의 최신 동향
3. 결론
4. 맺는 말
5. 참고문헌

1. 서론

우리 몸에는 수십억 개의 세균이 서식하고 있는데, 과학자들은 이를 인체 “**미생물총(휴먼 마이크로바이옴; human microbiome)**”이라고 부른다. 지난 십 수년 동안 비만에서 정신 분열증에 이르기까지 장내 세균과 다양한 질병 및 건강 상태와의 상관성을 연결시키는 연구의 수가 폭발적으로 증가하였고 빠르게 진행되어 왔다. 이들 결과를 토대로 많은 연구 그룹에서 우리 몸속 미생물총의 관리가 건강 유지에 도움 또는 결정적인 역할을 할 수 있다고 제안을 하고 있다. 이미 수많은 회사에서 유익하다고 여겨지는 생균들을 “**프로바이오틱스(probiotics)**”라고 불리는 건강식품으로 캡슐화하여 판매하고 있으며, 수많은 인터넷 쇼핑몰에서 현지 식료품점에 이르기까지 어디에서나 구입할 수 있는 실정이 되었다. 하지만, 이들 프로바이오틱스들이 실제로 우리 몸에서 유효한 작용을 할 수 있을까? 아니면 사실 이것들은 모두 과대광고일까? 본 동향 리포트에서는 우리가 알고 있는 또는 오해하고 있는 프로바이오틱스의 건강 효과에 대한 진실과 허구에 대하여 최신 과학기술논문과 리뷰 논문들을 참고하여 정리해 보았다.

2. 본론

2.1. 프로바이오틱스의 건강 효과

세계보건기구(WHO)는 프로바이오틱스를 “충분한 양으로 섭취했을 때 숙주에게 건강상의 이점을 주는 살아있는 미생물”로 정의했다. 다시 말해, 프로바이오틱스는 우리 몸이 건강을 유지하도록 돕는 살아있는 세균들이다. 예로써 장 건강에 좋은 것으로 알려진 *Lactobacillus* 및 *Bifidobacterium* 등의 균주가 있으며, 우리 몸 안팎에는 수많은 다른 일들을 도와주는 보다 많은 세균들이 존재한다. 세계보건기구의 프로바이오틱스에 대한 정의 이후 프로바이오틱스는 건강을 위해서 반드시 먹어야 하는 건강식품으로 일반인들에게 각인되었다.

하지만, WHO의 정의가 항상 현실과 일치하는 것은 아니다. 종종 프로바이오틱스로 판매되는 제품에는 알려진 또는 입증된 유익한 효과가 없는 경우도 있다. 아마존 등과 같은 다양한 온라인 쇼핑몰에서 판매되는 가짜 프로바이오틱스 제품들이 안전 프로토콜에 따르지 않고 제조 또는 유통되었을 경우 매우 위험할 수 있는데, 2014년에 질병 통제 및 예방 센터(Centers for Disease Control and Prevention)는 미국 코네티컷주에서 영아를 죽음에 이르게 한 감염원이 아이가 섭취한 유산균 보충제의 곰팡이 오염이라고 발표했다 [1, 2]. 또한, 미국 조지타운 대학교(Georgetown University)의 연구팀은 연구 수행일 기준으로 지난 3개월간 생산된 프로바이오틱스 유제품 93종 중 67종의 제품에서 생균 수에 상관없이 표기 사항(label)과 다른 종의 균주 또는 혼합 균주가 검출되었다고 보고했다 [3]. 즉, 유제품의 표기 사항에 적힌 정보가 약물학적 효과에 근거한 것인지를 판단하기에 충분하지 않다는 말이다. 그렇다고 표기 사항이 잘못 표시된 것만으로 소비자에게 유해하다는 의미는 아니지만 프로바이오틱스 유제품의 효능과 안전성에 대한 의문을 제기하기에는 충분하다고 볼 수 있다. 국립암센터 암역학예방연구부 김미경 박사는 최근 시사저널과의 인터뷰에서 “세계적으로 프로바이오틱스가 건강에 유효하다는 연구 결과는 아직 없다. 일부 동물실험에서 긍정적인 결과가 나온 바 있지만, 실제 사람에게 적용한 대부분의 임상 연구 결과 효과가 그다지 없는 것으로 결론이 났다.”고 밝힌 바 있다 [4].

2.2. 프로바이오틱스는 치료제일까?

프로바이오틱스 관련 제품의 광고를 접한 대부분의 소비자들은 프로바이오틱스를 치료제와 같은 약물로 오인하곤 하는데, 결론부터 말하자면 프로바이오틱스는 치료제가 아니다. 현재까지 프로바이오틱스는 단지 건강보조식품에 지나지 않는다. 프로바이오틱스 제조업체가 광고한 의학적 효능에 대한 주장에도 불구하고 국내외 규제기관들은 이들 제조업체에 제약회사와 동일한 규격 또는 표준을 적용하지는 않는다. 신약이 약국 및 병원에 도착하기 전에 엄격한 검증 및 안전성 테스트를 거치는 반면, 알다시피 프로바이오틱스는 임상적 안전성 및 효과에 대한 아무런 검증이 없이 많은 진열대를 거쳐 소비자에게 공급된다.

식이 보충제 등 건강보조식품의 안전성을 연구하는 미국 메사추세츠주 소머빌에 있는 케임브리지 건강연합(Cambridge Health Alliance)에 소속된 일반 전문의인 피터 코헨(Pieter A. Cohen) 박사는 2018년 12월 JAMA Internal Medicine에 기고한 글을 통해서 “프로바이오틱스는 새로운 약물과 동일하게 취급해야 하며, 과거에 빵을 발효시키는 데 무언가가 사용되었다고 해서 갑자기 생균의 형태나 고용량으로 직접 이들을 섭취하는 것이 건강에 도움을 준다는 것을 의미하지는 않는다.”고 경고했다 [5]. 특히, 코헨 박사는 대부분의 프로바이오틱스의 성분 표시를 “생균제”로 바꾸는 것이 좋다고 강력하게 주장했으며, 이들 제품들이 WHO의 프로바이오틱스 정의에서와 같은 인체에 유익하다는 필수조건을 충족시키지 못하는 이유를 설명했다. 또한 코헨 박사는 프로바이오틱스에 대한 과대광고가 그들에게 영감을 준 과학을 넘어서 너무 앞서가고 있다는 사실에 대해서도 경고했다.

이에 대하여 영양보조식품무역협회(Council for Responsible Nutrition; CRN) 과학 및 규제업무 담당 부회장인 웡(Andrea Wong) 박사는 코헨 박사가 프로바이오틱스의 위험성을 너무 확대 해석하고 있다며, 당연히 건강상 주의가 필요한 사람들은 프로바이오틱스 복용 전에 의사 또는 의료전문가가 상담을 해야만 한다고 반박했다 [6]. 또한, 그는 코헨 박사의 비판에도 불구하고 미국 내 소비자들 중 65%가 프로바이오틱스가 건강에 긍정적인 영향을 미친다고 믿고 있으며, 72%가 프로바이오틱스에 대하여 아몬드와 유사한 정도의 신뢰도를 가진 식품이며, 특히 45~54세의 성인들은 78% 정도 프로바이오틱스에 대해 긍정적인 인상을 가지고 있다는 설문조사 결과를 제시했다. 하지만, 산업계 측에서도 코헨 박사의 의견에 동의하는 부분도 있었는데, 웡 박사는 프로바이오틱스 균주 별로 서로 다른 이점을 가지며, 이를 투명하게 성분 표시에 기입함으로써 소비자들에게 정확한 정보를 제공하는 것이 매우 중요하다고 강조했다.

최근 미국 FDA (Food and Drug Administration)는 살아있는 미생물의 양을 성분에 표기할 때 기업들이 CFUs (colony-forming units)라는 단위를 사용하도록 강제할 수 있는 지침 초안을 발표했다. FDA의 지침 초안에 따르면 프로바이오틱스 제품은 CFU 이외에도 기존 식품 또는 다른 건강보조식품에서 일반적으로 적용하고 있는 용량 단위도 표기해야 한다고 한다.

2.3. 과학적 증거 기반이 필요

프로바이오틱스의 건강 효과에 대한 근거가 되는 현재까지의 연구 결과에 관해서는 이들이 산업적으로 매우 유망하며 건강 및 특정 질병에 효과가 있다는 것도 있지만, 모순된 부분들도 보이는 등 결과가 혼재되어 있는 상태이다. 본 동향 보고서에서는 최근에 발표된 저명한 과학기술논문 내용을 토대로 프로바이오틱스의 건강 효과에 대한 과학적 증거들을 살펴보도록 하겠다.

표 1. 프로바이오틱스 섭취 효과와 관련한 메타분석 연구 대상 질환 및 주요 결과.

질병	주요 결과
대사질환	
2형 당뇨병	포도당 및 당화 헤모글로빈 감소
이상지질혈증	총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 감소
고혈압	혈압 개선, 특히 기전 혈압이 높은 경우
과체중 및 비만	체중 변화에 따라서 서로 다른 효과
장관계 질환	
<i>H. pylori</i>	세균 사멸 속도의 급격한 향상
만성 염증성 장질환	항암 관해유도법 유지 시 발생하는 궤양성 장염에 효과
과민성 대장증후군	관련 증상의 고통 및 심각도 경감
변비	대장통과시간, 배변 횟수, 대변 형태 향상
항생제-관련성 설사	설사 예방
항암치료 관련 설사	특히 2단계 설사 예방
<i>C. difficile</i> 관련 설사	64% 위험도 감소
알러지성 질환	
음식 아토피질환과 과민성	유아 습진 감소와 아토피성 질환 개선
알러지성 비염	QOL과 비염 증상 개선
호흡기 감염증	
호흡기 감염증	호흡기 감염증 발생률 감소
인공호흡기-관련성 폐렴	증거 부족
간 질환	
비알코올성 지방간(NAFLD#)	아미노산 전이효소 수준 감소, 인슐린 저항성 개선
뇌병증	간경화 환자의 간성 뇌병증 감소
기타 질환	
급성 췌장염	효과 없음
세균성 질염	증거 없음
요로감염증	증거 없음
치주염	만성 치주염의 비수술적 치주치료 보조요법으로 사용
우울증	우울증 스코어 감소
조산아	세균성 및 진균성 패혈증 감소
외상후 스트레스 환자	병원내 감염 및 인공호흡기-관련성 폐렴 발생률, 집중 치료기간 감소

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

2.3.1. 참고 논문 1: 프로바이오틱스 임상 연구 현황

2017년 이탈리아 팔비아 의과대학 연구팀이 Gut Microbes 저널에 발표한 프로바이오틱스 관련 연구들을 종합적으로 분석한 메타분석¹ 결과를 보면 질병을 대사질환, 장관계 질환, 알러지성 질환, 호흡기 감염증, 간 질환, 기타 질환으로 분류하여 프로바이오틱스 관련 임상 시험들을 효능에 따라서 리뷰했다 [7]. 연구팀은 결론적으로 특정 형태의 설사 및 호흡기 감염의 예방에서만 프로바이오틱스의 효과가 "증거 기반"임을 발견했다 (표 1).

2.3.2. 참고 논문 2: 프로바이오틱스에 대한 찬반 양론

2019년 5월에 Nature Medicine에 게재된 이스라엘 와이즈만 연구소, 텔아비브 소우라스키병원과 독일 암센터 암-미생물총 연구단의 국제 공동 연구진의 최신 연구 보고서에 따르면 프로바이오틱스가 치료 효과를 나타내는 조건 목록에 염증성 장 질환 및 과민성 대장증후군이 포함되어 있었지만, 호흡기 감염을 예방한다는 개념에 대한 언급은 피했다고 한다 [8]. 프로바이오틱스가 우울증을 완화하거나 피부염을 예방하는 것과 같은 다른 건강 주장에 대해서도 확실한 근거가 없는 상태이다. 이들 프로바이오틱스의 건강 효과에 대한 주장을 평가하려고 시도한 다양한 연구 결과는 모순된 결과를 보여주었고, 프로바이오틱스가 인체에 미치는 영향에 대한 공정한 평가를 어렵게 만들었다. 그리고 각 논문에서 사용한 방법론적인 문제 또한 연구 결과를 왜곡하거나 해석을 방해할 수 있다.

2.3.3. 참고 논문 3, 4: 비교적 잘 디자인한 모델 및 임상 연구

2018년에 Cell 지에 발표한 연구 논문은 비교적 잘 짜여진 동물 모델과 임상 연구를 기반으로 프로바이오틱스 복용 시의 변화를 보여주고 있어 소개하고자 한다 [9, 10]. 이스라엘 와이즈먼 연구소와 텔아비브 소우라스키병원, 텔아비브 의과대학의 공동 연구팀은 유산균 음료 및 보충제의 성능에 의문을 가지고 연구를 시작했다. 특히 대부분의 프로바이오틱스 연구에서는 복용균과 대조균의 분변 샘플을 사용하여 프로바이오틱스의 인체 미생물총에 미치는 영향을 테스트하는데, 연구팀은 분변만이 아닌 내시경을 통해서 장내 미생물총의 변화를 세부적으로 조사했다 (표 2 참조).

연구 결과에 따르면 분변에서 발견되는 균주와 장내에 있는 균주 사이에서 큰 차이가 있었다. 즉, 연구진이 처음에 생각했던 것처럼 분변 균주의 변화가 미생물총의 변화로까지 연결되지는 않았다. 또한, 프로바이오틱스의 작동 방식과 위치는 개인의 미생물총과 유전학적 특성에 따라 차이가 있다는 사실을 확인했다. 또한, 항생제를 복용했을 경우에 프로바이오틱스를

¹ 전체적인 경향을 결정하기 위해 많은 독립적인 연구 자료의 분석에 근거에 둔 연구

복용하는 사람들의 미생물총이 aFMT (autologous fecal microbiome transplantation; 자가분변이식)를 받은 사람들보다 정상으로 회복하는 데 더 오래 걸렸으나, 프로바이오틱스 그룹에서 유익한 세균들이 궁극적으로 증가하여 장내 균형이 좋아지는 것으로 확인되었다고 보고했다.

위 연구들은 결론적으로 모든 사람에게 단일한 제형의 프로바이오틱스가 효과적이지는 않을 수 있으며, 대상자별로 사용되는 미생물의 종류나 수가 개인화되어야 할 필요가 있다고 언급했다. 즉, 프로바이오틱스의 섭취가 대부분의 일반인들에게 유용하지 않을 수 있다는 것을 의미한다는 사실을 밝혀낸 것이다. 또한 연구팀은 항생제를 복용한 후에 프로바이오틱스를 복용하는 것은 건강에 해로울 수 있으며, 장 건강에 심각한 손상을 줄 수 있다고도 언급했다. 즉, 연구 결과에 따르면 프로바이오틱스에 대한 유죄 평결이 약간 조기에 제기될 수 있는 연구의 몇 가지 문제점들이 발견되었다는 사실은 시사하는 바가 크다.

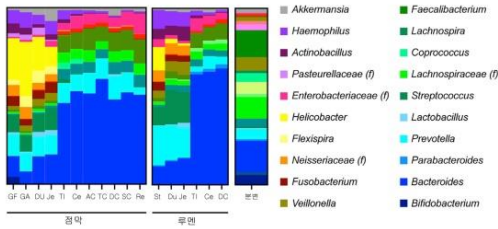
물론 위 두 연구는 모두 프로바이오틱스의 성능, 효과 또는 안전성을 조사하지 않았기 때문에 제한점을 가진다. 연구팀은 프로바이오틱스가 우리 자신의 내장 기관과 어떻게 상호 작용하는지에 초점을 맞추었고, 프로바이오틱스 복용으로 인한 잠재적 이점을 확인하지는 못했다. 이들 연구 내용은 또한 국제프로바이오틱스협회(the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics; ISAPP)와 같은 협회에 의해 독립적으로 검토되었다. 특히, 리뷰를 통해 알아낸 흥미로운 발견은 저자들이 현재 상업적인 개인용 영양제를 홍보하는 회사와 관련이 있음을 밝히지 않았다는 것인데, 이러한 사실은 관심의 상충과 결과적으로 프로바이오틱스에 대한 편견을 나타낼 수 있다. 또한, 항생제 시험에서 항생제 복용 전 대상자들의 초기 샘플을 획득하지 않았기 때문에 aFMT 또는 프로바이오틱스가 실제로 장내 세균을 진짜 정상 상태로 되돌려 놓았는 지에 대한 여부는 단언하기가 어렵다. 더불어, 이 연구는 참가자 수가 적기 때문에 큰 결론을 도출하거나 이들 결과를 일반화할 수는 없다는 제한점도 가진다. 실제로 수천 명의 참가자를 대상으로 한 시험에서는 실제로 프로바이오틱스의 이점을 보여준 바 있다. 연구팀은 잘 알려지지 않은 프로바이오틱스 브랜드만을 사용하여 테스트했으며, 광범위하게 연구된 균주를 사용하지는 않았다는 점도 제한점이 될 수 있다.

2.4. 특이성이 핵심

위에서 언급한 다양한 우려에도 불구하고, 위에서 언급한 프로바이오틱스 제품의 표기 사항에 대해 조사·연구한 바 있는 조지타운 대학교의 외과의 머렌스타인(Daniel Merenstein) 박사는 프로바이오틱스를 매일 복용한다고 말했다. 그는 "프로바이오틱스는 과민성 대장증후군에 효과가 있으며, 나는 항상 여행할 때 장내 미생물총을 확인한다."고 말했다. 또한, "모든 사람이 프로바이오틱스를 복용할 필요는 없다고 생각하지만, 많은 사람들이 프로바이오틱스를 복용하면 잠재적인 효과를 얻을 수 있다고 생각한다."고 말했다. 프로바이오틱스 전문가인 머렌스타인 박사의 경우 자신에게 필요한 유산균 제품에 대해서 정확히 알고 있지만, 비전문가인 대부분의 일반 소비자는 그렇지 않다.

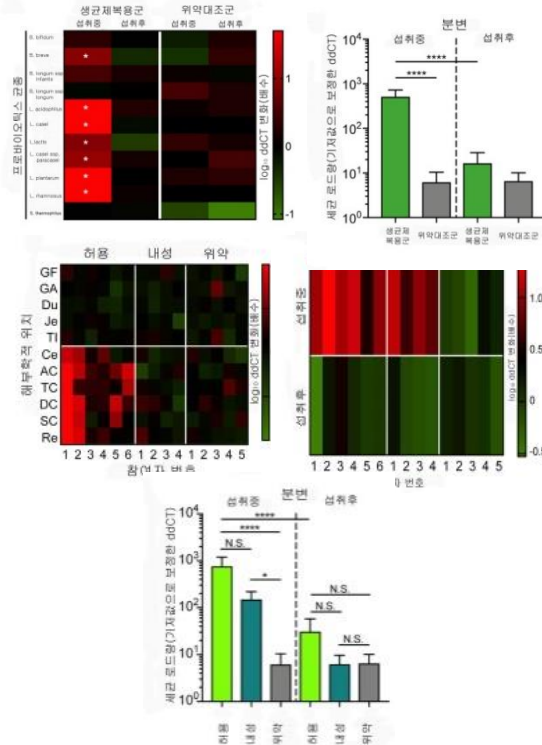
표 2. 참고논문 3, 4의 내용 정리 비교표.

	연구 1	연구 2											
출처	Zmora N, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell, 2018; 174: 1388-1405.	Suez J, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell, 2018; 174: 1406-1423.											
참가자 (명)	음성대조군 (10) <table border="1"> <tr> <th colspan="2">생균제복용군 (14)</th> <th rowspan="2">위약처리군 (5)</th> </tr> <tr> <td>probiotic arm (10)</td> <td>validation arm (4)</td> </tr> </table>	생균제복용군 (14)		위약처리군 (5)	probiotic arm (10)	validation arm (4)	음성대조군 (25) <table border="1"> <tr> <th colspan="3">항생제 처리군 (21)</th> </tr> <tr> <td>생균제복용군 (8)</td> <td>분변이식군 (6)</td> <td>자발적재구성군 (7)</td> </tr> </table>	항생제 처리군 (21)			생균제복용군 (8)	분변이식군 (6)	자발적재구성군 (7)
생균제복용군 (14)		위약처리군 (5)											
probiotic arm (10)	validation arm (4)												
항생제 처리군 (21)													
생균제복용군 (8)	분변이식군 (6)	자발적재구성군 (7)											
스케줄													
내시경	음성대조군 중재 3주 후 1회	생균제복용군 probiotic arm 중재 전 1회, 중재 3주 후 1회 validation arm 중재 3주 후 1회	음성대조군 1회	항생제 처리군 2회 (중재 시작 전, 중재 3주 후)									
결과	<p>1. 대부분 마이크로바이옴 연구에서 분변을 이용하는 경우가 많은데, 연구 결과 장내의 다양한 조직과 분변의 마이크로바이옴은 차이를 보임.</p> <p><(상) 내시경 샘플링 포인트, (하) 16S rRNA 정량PCR을 이용한 점막 세균량></p> <p>2. 분변의 마이크로바이옴은 장내 마이크로바이옴의 조성과 기능을 평가하기에는 제한점을 가진 지표임.</p>	<p>1. 항생제를 복용했을 경우 프로바이오틱스를 복용하는 사람들의 미생물총이 aFMT (autologous fecal microbiome transplantation)를 받은 사람들보다 정상으로 회복하는데 더 오래 걸렸다는 것을 발견함.</p> <p><(상) 항생제 처리 5개월 후 세 그룹간 분변 중 프로바이오틱스 변화, (하) 항생제 처리 후 세 그룹간 UGI와 LGI 내 프로바이오틱스의 총량 변화></p>											



<내시경 시료와 분변에서 관찰되는 10개 균종의 상대량>

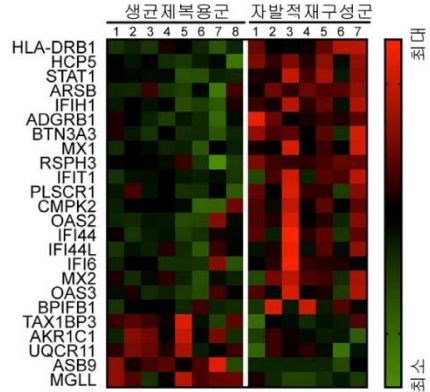
3. 장내 마이크로바이옴 조성에는 개인별 차이가 크며, 생균제 복용 후 프로바이오틱스의 변화는 없음.



<(상좌) 프로바이오틱스 섭취 중지 19일 및 한달 후 분변 중 대조군과 프로바이오틱스 섭취군의 프로바이오틱스의 변화 차이, (상우) 프로바이오틱스 섭취 전 후 분변 내 프로바이오틱스 변화, (중) 참여자별 내시경 시료 점막 내 11종 프로바이오틱스의 차이, (하) 섭취 전후의 참가자별 실험군에 따른 프로바이오틱스 변화 차이>

4. 섭취한 프로바이오틱스는 개인별 차이가 매우 크고 일시적으로 장내에 균집을 형성함.

2. 프로바이오틱스 그룹에서 유익한 세균들은 궁극적으로 증가하여 장내 균형이 좋아지는 것으로 확인됨.



<항생제 처리 3주 후 십이지장 내 프로바이오틱스 섭취 및 자발적 재구성에 따른 유전자 발현 변화>

- # 생균제: Supherb Bio-25 (Israel; *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. casei subsp. paracasei*, *L. plantarum*, *B. longum subsp. infantis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum subsp. Longum*, *L. lactis*, *S. thermophilus* 총 11종 구성, 250억 균수) 28일간 매일 복용
- # 항생제: ciprofloxacin 500 mg, metronidazole 500 mg (7일간 매일)
- # 분변이식(autologous fecal microbiome transplantation): 150 mL의 액화분변을 이식
- # 그림: 출처 Cell 2018, 174, 1388-1405; Cell 2018, 174, 1406-1423

의학 전문가들은 프로바이오틱스가 특정 질병을 치료하기 위해 판매되어야 하며 프로바이오틱스가 모든 질병에 적용 가능한 만능이 아니라는 점에 동의한다. 과학자들은 건강상의 이점을 얻기 위해 체내의 미생물총을 조절함으로써 많은 건강상의 효과를 볼 수 있는 가능성이 생각하고 있지만, 아직은 보다 많은 연구가 이루어져야 한다고도 생각하고 있다. 코헨 박사는 "프로바이오틱스 및 생균제의 잇점이 위험성보다 훨씬 크다는 증거가 지금보다 강력해질 때에야 내 환자들에게 내가 처방하는 모든 종류의 약물과 마찬가지로 추천할 것이다."라고 말했다.

2.5. 휴먼 마이크로바이옴 연구의 최신 동향

종양 조직 내부에 세균이 존재한다는 것은 20세기 초반에 처음 발견되었다. 또한 일부 세균은 종양의 성장을 촉진하는 것으로도 잘 알려져 있고, 최근 연구에 따르면 좋은 장내 세균들이 암치료에 도움을 줄 수 있다는 보고들도 있다 [11-14]. 다만 대부분의 사람들은 이런 얘기를 들었을 때 세균이 세포 사이에 존재하고 있다고, 그럴 수도 있지라며 머리 속으로 상상만 하고 있었을 것이다.

이스라엘 바이즈먼 연구소 레비드 스트라우스먼(Ravid Straussman) 교수의 연구팀이 2020년 5월 29일에 Science 지에 발표한 논문에서는 종양 조직에 존재하는 세균의 대부분은 세포 내에 기생하며 각각의 암 특유의 세균총을 형성하고 있음을 보여주었으며, "The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria (인간의 종양 마이크로바이옴은 암의 종류에 특이적인 세포 내 세균들로 구성된다)"이란 제목으로 발표했다. 또한, 논문 표지에 인체 기관 7곳에서 관찰된 세균총의 형광염색 사진을 게재했다 [15].

이 연구에서는 우선 1,526개의 많고 다양한 종양 조직을 모아 거기에서 정제한 DNA에 존재하는 세균 리보솜의 검출과 병행하여 세균 특이적 성분인 LPS와 리포테이코익산(lipoteichoic acid)을 항체 염색으로 검출하고, 먼저 각각의 암 조직에 어느 정도의 세균이 군집을 형성하고 있는지, 세균은 어디에 살고 있는지를 조사했다. 연구팀은 다양한 접근법을 통해 세균의 양이 유방암, 골수암, 췌장암, 교모세포종 순으로 많다는 것을 확인했다. 하지만, 유방암과 다른 암 사이에는 세균의 조성구성과 양에서 큰 차이를 보였으며, 같은 암이라도 유형에 따라서 세균의 조성에서 차이를 보였다. 놀라운 사실은 *in situ*에서 세균의 16S rRNA를 염색하는 동시에 LPS와 리포테이코익산을 염색할 경우 모든 암 조직의 세포 내에 세균들이 존재했다는 것이다. 연구팀은 관찰된 세균 세포막 성분인 리포테이코익산은 암 조직에 침윤한 대식세포 내에 존재하는 포식된 세균의 막 성분이 검출된 것으로 생각하였으나, 16S rRNA는 암세포 및 혈액세포에만 존재하며, 다른 세포에는 존재하지 않았다. 암세포 내에 세균의 16S rRNA가 감지되는데, 막 성분의 리포테이코익산이 존재하지 않는다고 말하는 것은 이들 세균은 세포벽이 없는 L-form으로 존재한다는 것을 의미하며, 연구팀은 이를 전자현미경으로 확인했다.

더욱 놀라운 것은 이들 세균이 한 종류가 아니라 일종의 살아있는 군집을 형성하고 있다는 점으로 유방암에는 175 종류의 세균이 존재하고 있었다. 또한 연구팀은 세균만을 이용할 수 있는 D-알라닌이 암세포 내부에 있었기 때문에 세포 내에서 세포벽은 없는 세균이 살고 있음을 확인했다. 그 다음으로 단일세포 수준의 염기서열을 결정하고, 각각의 암에서 어떤 세균들이 증식하고 있는지를 살펴보았을 때 각각의 암에 특징적인 세균 세트가 유지되고 있다는 것을 확인했다. 이러한 사실들은 이들 세균들과 암이 공생 등 일종의 상호작용의 가능성을 시사하는 것이다. 세균이 가진

대사 경로와 암의 관계를 연구한 것들을 살펴보면 현재까지 골육종은 뼈의 콜라겐을 분해하는 효소를 가진 세균, 흡연자의 폐암 내에 담배의 유해 물질을 분해하는 효소를 가진 세균 등이 알려져 있다. 이외에도 세균이 면역세포 내에 존재한다는 것은 당연한 자연면역을 유도한다는 뜻이므로 이들 세균은 아마도 암의 진전에 관여할 수도 있을 것으로 생각된다. 또한, 세균총을 숙주세포 내의 마이크로바이옴으로 본다는 것으로 이는 새로운 암 치료 표적을 발견할 수도 있다는 것을 시사하는 것이다. 그러나, 세포벽이 없는 L-form 세균들이 암세포 내에 이렇게 많이 존재한다는 사실에서 인체 내에서 세균의 무시무시한 적응력을 다시 한번 놀라지 않을 수 없었다.

표 3. 프로바이오틱스 분야의 문제점 및 극복 전략.

제한점	현황	극복 전략
개념	· 프로바이오틱스를 종종 균질한 것으로 간주	· 임상 및 기계학 연구의 균주-수준 분해력 · 분석 시 개별 균주별 평가
스펙트럼	· 균주 선택이 몇몇 종에 국한	· 최신 미생물총 연구로부터 제안된 건강 효과를 가진 새로운 후보 미생물
연구 접근법 연구 방법	· 시행착오 기반 · 때때로 샘플 사이즈 부적절 · 엔드포인트 간접적, 관계없음 또는 주관적으로 정의 · 부정적 결과 미보고	· 작용기작 기반 · 전력분석 기반 샘플 사이즈 · 높은 유효성과 신뢰성을 가진 엔드포인트 · 플라시보 효과에 대한 설명 · 부정적 결과 및 부작용에 대한 보고
시료	· 대상 사이트에서 원격으로 효과 평가(대변)	· 내시경 샘플링을 통한 영향 평가
모델 신뢰도	· 프로바이오틱스-미생물총, 프로바이오틱스-숙주 점막 상호작용에 대한 <i>in vitro</i> 모델 없음 · 인체 프로바이오틱스와 상응하지 않은 <i>in vivo</i> 모델	· 임상시험을 위주로 진행, 임상시험 결과의 검증과 작용 기작의 연구에 <i>in vitro</i> 와 <i>in vivo</i> 모델 활용
계층화 및 개별(인)화	· 한번에 모든 치료 적용	· 식이조절 포함한 숙주와 미생물총에 기반한 정밀치료
안전성	· 안전성 특히 장기 복용에 대한 부족한 보고	· 특히 질환과 면역 부전 환자에 대한 의무적 품질관리를 통한 장기복용 안전성
동기부여	· 상업적 관점에 의함 · 식이보조제로 규제받기 때문에 효능 검증 의무 없음	· 의학적 관점 · 약물처럼 규제, 의학 규제기관에서 효능에 대한 정밀조사

연구팀은 논문에서 “종양 세포 내의 세균이 암 발생의 원인 역할을 하는지 또는 반대로 그저 종양세포 내에 세균이 감염된 결과인지 등은 밝히지 못했다. 하지만, 조직이 다를 때는 물론, 같은 조직에 발생한 암이더라도 유형에 따라 미생물의 대사가 다르며 이것이 종양의 임상적 특성과 연관된다는 사실은 확인했다”고 밝혔다. 연구팀은 “종양의 미생물총의 조절이 종양 면역을 비롯한 면역치료에도 영향을 미치는 만큼 새로운 암 치료법 개발에 도움이 될 것”이라고도 강조했다.

3. 결론

전 세계 프로바이오틱스 전체 시장 규모는 2016년에 366억 달러로 연평균 7.8% 성장하여 2022년에는 579억 달러에 이를 것으로 전망되며, 2016년 기준 프로바이오틱스 관련 식음료 부문은 266억 달러, 건강보조식품 부문은 65억 달러를 차지했다 [16]. 또한, 그 성장세는 앞으로도 꺾이지 않을 전망이다.

프로바이오틱스의 건강 효과가 유용하다고 입증된 경우에도 그 혜택이 모든 사람에서 공통된 것이 아닐 수도 있다. 위에서 언급한 2018년 Cell 지에 보고된 논문에서는 세포 수준의 연구를 통해 사람들의 개인적인 차이에 의해 프로바이오틱스에 다르게 반응한다는 것을 보여주었는데, 어떤 사람들은 그들이 보유한 미생물총이 새로운 프로바이오틱스에 적응할 수 있었지만, 또 다른 사람들에게서는 그렇지 않았다. 이는 사람의 장내 생태계 시스템이 매우 복잡하다는 것을 상기 시켜 주는 것이다.

앞서 언급한 다양한 연구에는 참여하지는 않았지만, 미국 캠브리지 건강연합의 코헨 박사는 “우리가 연구하고 있는 프로바이오틱스에 대한 가장 큰 오해 중 하나가 바로 우리 체내 미생물의 생태계가 매우 복잡한데도 불구하고 한두 가지 균주의 프로바이오틱스를 섭취했다고 건강에 유익한 영향을 줄 수 있다는 생각이다. 우리는 이미 우리 몸 속에 존재하는 엄청나게 복잡한 생태계를 가진 많은 다양한 균종에 대해 생각하고 심도있게 연구를 진행하고 있는 중 이다.”라고 언급한 바 있다. 한 번쯤 생각해 볼만한 제언이 아닐까?

4. 맺는 말

최근에는 유익균을 아무리 많이 섭취해봤자 장 내에 정착하지 못한다는 연구 보고로 인해 본래 자신이 보유하고 있는 미생물총을 건강하게 유지하거나 보다 건강하게 만드는 방법을 찾는 연구들도 상당 수 진행 중이다. 인체 미생물총은 엄청나게 복잡하여 일부는 현재 사람의 새로운 내장 기관으로까지 간주되기 때문에 이들 미생물총이 프로바이오틱스와 어떻게 상호작용 하는지를 연구하는 것은 매우 흥미로운 일이다. 하지만, 우리가 수많은 자원과 노력을 투자하여 연구한 결론들 중에서 어떤 것은 필요한 것이고 또는 어떤 것은 불필요할까? 우리 주위에는 엄청난 수와 종류의 프로바이오틱스가 존재하고 있으며, 아직 우리가 확인하지 못한 많은 중요한 진실이 감춰져 있을 수도 있다. 무엇이 사실인지 아니면 거짓인지 보다 과학적인 사고를 통해 밝혀나가야 하지 않을까? 표 3에 현재 프로바이오틱스 분야 연구의 문제점 및 극복 전략을 관련 논문에서 인용하여 정리해 놓았으니 앞서 말한 질문에 대한 답의 근거로 참고하길 바란다.

5. 참고문헌

- [1] CDC USA, Fatal Gastrointestinal Mucormycosis in an Infant Following Use of Contaminated ABC Dophilus Powder From Solgar Inc. Fungal Diseases, CDC 24/7, 2014.
- [2] Notes from the Field: Fatal Gastrointestinal Mucormycosis in a Premature Infant Associated with a Contaminated Dietary Supplement – Connecticut, 2014. MMWR. 2015, 64(6), 155-156.
- [3] Daniel Merenstein, et al. More Information Needed on Probiotic Supplement Product Labels. J. Gen. Intern. Med. 2019, 34(12), 2735-2737.
- [4] 기사 인용, “프로바이오틱스(유산균), 먹으나 마나” 2019년 3월 13일, 시사저널 1534호
- [5] Pieter A. Cohen. Probiotic Safety - No Guarantees. JAMA Intern. Med. 2018, 178(12), 1577-1578.
- [6] 해외 기사, https://www.nutraceuticalsworld.com/contents/view_online-exclusives/2018-09-26/harvard-researcher-questions-probiotic-benefits/
- [7] Mariangela Rondanelli, et al. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses, Gut Microbes 2017, 8(6), 521-543.
- [8] Jotham Suez, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nature Med. 2019, 25, 716-729.
- [9] Niv Zmora, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. Cell 2018, 174, 1388-1405.
- [10] Jotham Suez, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. Cell 2018, 174, 1406-1423.
- [11] Kostic et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. Cell Host Microbe. 2013 Aug 14;14(2):207-215.
- [12] Gopalakrishnan et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018, 359, 97-103
- [13] Matson et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science 2018, 359, 104-108.
- [14] Helmkink et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. Nat. Med. 2019, 25, 377-388.
- [15] Nejman et al., The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science 2020, 368, 973-980.
- [16] 김지현. 마이크로바이옴과 헬스케어 혁신: 프로바이오틱스 산업 전망. Bio Economy Report, 2019년 6월, Issue 17, 한국바이오협회/한국바이오경제연구센터.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

장성재(2020). 프로바이오틱스의 진실과 허구. BRIC View 2020-T29

Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3577> (Aug. 25, 2020)

Email: member@ibric.org