Helicobacter pylori 제균 치료는 위 미생물무리의 다양성을 회복시킨다

김용성

원광대학교 의과대학 산본병원 내과학교실

Helicobacter pylori Eradication Restores the Diversity of Gastric Microbiota

Yong Sung Kim

Department of Internal Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital, Gunpo, Korea

Article: Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis (Sci Rep 2017;7:44935)

요약: 배양검사에 의존하여 미생물을 연구하던 과거에 비해 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing)과 같은 새로운 연구 기법이 발달하면서 장내 미생물무리에 대한 연구가 폭발적으로 늘어나고 있으나 위 미생물무리에 대한 연구는 많지 않다. *Helicobacter pylori*는 위암의 위험인자로 만성 위염과 장상피화생의 경과를 거쳐 위암을 유발하는 것으로 알려져 있지만 *H. pylori* 이외의 세균들의 역할에 대해서는 거의 연구된 바가 없다. 최근 Li 등¹은 위암 발생 과정의 여러 조직학적 단계에서의 위 미생물무리를 조사하고 *H. pylori* 제균이 이에 미치는 효과를 보고하였다.

이 연구에서는 *H. pylori* 감염이 없는 정상인, *H. pylori* 감염이 있는 위염, 장상피화생, 위암 환자들을 대상으로 전정부와 체부에서 조직을 얻은 후 Illumina MiSeq sequencer (Illumina, San Diego, CA, USA)를 이용해 16S rDNA를 조사하여 위 미생물무리의 차이를 조사하였다. 연구 결과 *Proteobacteria*가 *H. pylori* 감염 여부에 관계없이 위 미생물무리의 가장 주된 문(phylum)이었다. 속(genus) 수준에서의 분포를 비교해 보면 *H. pylori* 감염이 있는 환자의 경우 *H. pylori*가 주된 균이었고, *H. pylori* 감염이 없는 경우 *Haemophilus*, *Serratia*, *Neisseria* 및 *Stenotrophomonas*와 같은 다른 *Proteobacteria*가 주로 위 미생물무리를 이루고 있었다. 같은 환자에서 위의 전정부와 체

부에 따른 차이나 암조직과 주변 정상조직 사이의 미생물무리의 차이는 없었다. 위 미생물무리의 구성을 비교해 보았을 때 *H. pylori* 유무에 따라 유의하게 구분되었지만, 위암 환자의 경우 *H. pylori* 유무에 관계없이 정상, 위염, 장상피화생군들과는 다른 독립적인 특성을 보였다. 위 미생물무리의 다양성 측면에서는 위염, 장상피화생, 위암군 모두 정상인에 비해 유의하게 감소해 있었다. 암이 없는 정상, 위염, 장상피화생군들에서는 *H. pylori*의 양과 다양성 사이의 음의 상관관계가 강하게 관찰되었지만, 위암군에서는 이런 음의 상관관계가 약하여 *H. pylori*가 비슷한 정도로 감염되어 있는 다른 군의 환자에 비해서 다양성이 더 낮았다. 11명의 *H. pylori* 감염이 있는 위염 및 장상피화생 환자들을 대상으로 제균 치료를 시행한 후 검사했을 때 *H. pylori*가 아닌 다른 *Proteobacteria*들의 상대적 양이 4.55%에서 51.70%로 증가하였고, 다른 주된 문인 *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*의 상대적 양이 증가하여 위 미생물무리의 다양성이 정상인과 같은 수준으로 회복되는 것을 확인할 수 있었다.

해설: 수년 전부터 새로운 검사방법이 개발되면서 장내 미생물무리의 복잡성과 다양한 역할들이 알려지게 되었다. 그러나 대부분의 연구가 대장의 미생물무리에 대해 이루어져 왔으며 식도나 위와 같은 근위부에 존재하는 미생물무리에 대한 정보는 충분하지 않다. 대장의 경우 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes*가 많고 *Proteobacteria*가 차지하는 비율이 매우 적다.² 이와 달리 위에서는 주로 *Proteobacteria*로 미생물무리가 구성되어 있음을 Li 등¹의 연구에서 확인할 수 있었다. 최근 중국과 멕시코의

Received: October 29, 2017 Revised: November 1, 2017 Accepted: November 1, 2017

Corresponding author: Yong Sung Kim

Department of Internal Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital, 327 Sanbon-ro, Gunpo 15865, Korea

Tel: +82-31-390-2973, Fax: +82-31-390-2244, E-mail: wms89@hanmail.net

Copyright © 2017 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.

위암 환자들을 대상으로 한 연구에서도 같은 결과를 보고하였다.³ 건강한 장내 미생물무리라는 것이 어떤 상태인지 아직 분명히 정의되지 않았지만, 일반적으로는 어느 한 종의 균에 달려 있지 않고, 미생물무리의 다양성(diversity), 풍부함(richness) 및 장 내세균들이 가지는 대사기능이 많을수록 건강하다고 여겨진다. Li 등¹의 연구에서 *H. pylori* 감염이 있는 경우 감염이 없는 정상인과 위 미생물무리의 구성이 다른 것, 그리고 위암 환자의 경우 독립적인 조성의 특징을 가진다는 것을 보여주었다. 또 정상인에 비해 위염, 장상피화생 및 위암 모두 위 미생물무리의 다양성과 풍부함이 감소되어 있다는 점은 위암의 발생과정에서 *H. pylori*의 역할과 함께 위 미생물무리의 비정상적인 상태가 연관되어 있을 가능성을 제시해준다. 일부 동물실험에서도 이런 결과를 보여주었는데 *H. pylori* 단독 감염에 비해 *H. pylori* 감염과 함께 위 미생물무리의 이상이 동반된 경우 염증반응이 더 심하고 암발생이 증가하였다.^{4,5} 특히 이번 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료에 의해 다양성이 회복되는 것이 확인되었다. 이것은 위 미생물무리의 건강성 회복의 측면에서 *H. pylori* 제균 치료의 또 다른 역할을 시사해주고 있다. 향후 사람을 대상으로 한 연구에서 이 주제에 대한 추가적인 연구가 이루어져 위암 발생과정에서 위 미생물무리 건강성의 역할이 더 규명된다면 위암의 새로운 치료적 방향을 제시해줄 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. 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.
2. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146:1449-1458.
3. Yu G, Torres J, Hu N, et al. Molecular characterization of the human stomach microbiota in gastric cancer patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:302.
4. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140:210-220.
5. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, et al. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014;63:54-63.