

VI 기도 질환과 영양, 그리고 마이크로바이옴

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Diet may be as important or even more important than medication in medicine. However, physicians often neglect its role and do not consider it as the part of treatment. Microbiota is now considered as an important regulator of our health, and it is closely related with food, which act as prebiotics. In this review, we will overview their potential role in the treatment of COPD and asthma. In asthma, the methods which can increase microbiota diversity are known to prevent asthma. For example, breast feeding, vaginal delivery and early exposure to farm milk can decrease asthma incidence. Meanwhile, obesogenic diet such as take out or fizzy drink can increase asthma incidence. Recent study showed that high fiber diet can attenuate asthma in animal model. In COPD, prudent diet and high fiber diet has some beneficial effect in epidemiologic studies.

Key Words: Food, COPD, Asthma, Prebiotics, Microbiome

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

우리는 진료 현장에서 환자에게 무엇을 먹어야 하는지 또 무엇을 먹지 말아야 하는지 항상 질문을 받게 된다. 주된 대답은 ‘다 잘 드세요’, ‘너무 많이 먹거나 적게 들지 마시고 적절히 운동하세요’, ‘음식은 좋지만, 다른 검증되지 않은 약제 등은 하지 마세요’ 등으로 적절히 대답하지만, 한 편으로 이 분야에 대해 어느 정도 과학적으로 검증했고, 이해하고 있는지를 생각해 보면 매우 간과하고 있는 부분임을 알게 된다. 우리는 진료에서 약에 집중을 하고, 그것을 처방하는 것을 주된 진료 과정이라 생각하지만, 약은 먹지 않아도 음식은 먹지 않고 살 수 없으며, 생활 습관은 단순히 약으로 교정할 수 없을 정도로 끊임없이 건강에 영향을 미친다. 이런 점들을 고려할 때 음식과 영양, 그리고 생활 습관에 대해 고민하고 생각하는 것은 약을 처방하는 것을 뛰어넘어 훨씬 중요할 수 있는 부분이다.

본 리뷰에서는 현재까지의 연구 결과와 실제 우리 진료 현장에 활용할 수 있는 부분을 다루어 보고자 한다. 그리고 음식과 장내 미생물과의 관련성에 대해 다루면서 그것을 이용하여 우리 의료에 어떻게 응용될 수 있을지도 고민해보고자 한다.

1. 장내 미생물 호흡기 질환, 그리고 음식과의 연관성

음식 이야기를 하면서 장내 미생물 이야기를 하면 조금 다른 이야기로 들릴지도 모르겠다. 그런데, 미생물은 우리 소화효소로 분해하거나 분해하지 못하는 많은 영양분을 소화하고 그에 따른 대사물들을 내면서 우리 장기 곳곳에 영향을 주고 있다. 그 예로서 neurotransmitter, Branched chain amino acids, Short chain fatty acid,

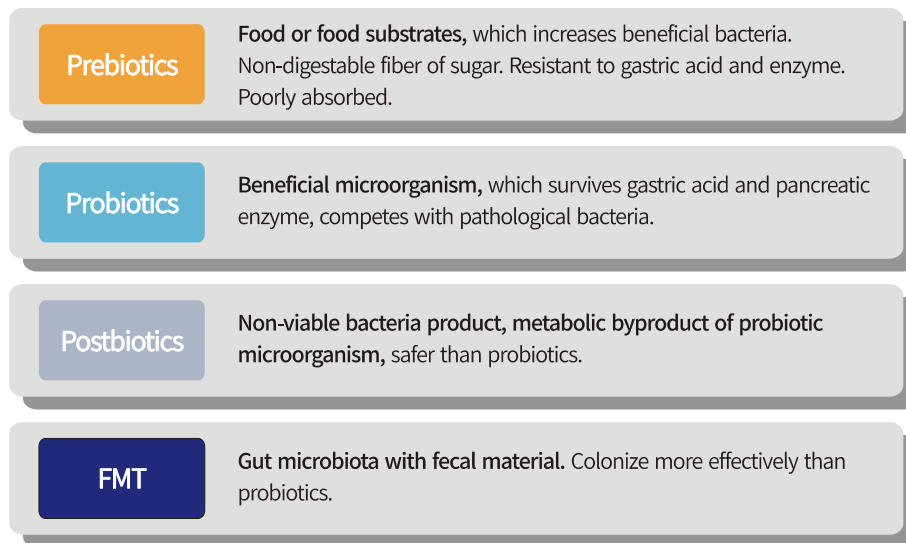


Figure 1. Four methods to manipulate gut microbiota. Food has the important role as prebiotics.

phospholipid metabolism products, TG, fatty acid 외에 vitamin도 미생물에서 나온다¹. 따라서 이런 미생물총 microbiota를 변화시켜 질환을 치료하는 데에 사용하려는 노력들이 있으며, 분변 이식을 통한 위막성 대장염 (pseudomembranous colitis), 죽상경화증, 우울, 암, 비만, 자가면역성 췌장염 등에 활용된다². Microbiome을 변화시키는 4가지 방법이 있는데, 하나는 prebiotics, probiotics, postbiotics, FMT를 들 수 있다. Prebiotics는 음식을 통해서 이득이 되는 미생물을 많이 증식시키는 방법이고, probiotics는 미생물 자체를 주는 방법이며, postbiotics는 미생물의 대사물을, FMT는 분변을 직접 이식하는 방법이다(Figure 1). 음식은 prebiotics로 작용을 하며, 장내 미생물은 장내에 100조 마리 이상이 존재하며, 무게로만 2 kg에 달하므로, 음식에 영향을 받아 다양한 작용을 하게 된다.

2. 천식과 영양 그리고 Microbiome

Hygiene hypothesis는 오랫동안 논란이 되어왔던 천식의 병인론이다. 흙이나 위생이 좋지 않은 환경에서 다양한 항원에 노출된 사람들이 면역 관용이 생겨 아토피나 천식이 덜 생기며, 상대적으로 위생적인 환경에서 자란 사람은 이런 노출이 적어 천식이 더 생길 수 있다는 이론이다. 이런 이론이 적용될 수 있는 것은 출생 시부터 적용된다. 유아기의 microbiome 형성은 여러 경로가 관여하는데 모유수유, 질식 분만을 한 경우가 분유를 먹거나, 제왕절개를 한 경우에 비해 다양한 microbiome을 갖게 되는 것으로 알려져 있다^{3,4}. 이 외에도 출생 직후 항생제를 쓰게 되면 microbiome 형성에 지장을 주게 된다⁵. 이런 것은 결국 이후의 천식 등 알리지 질환에 영향을 미쳐 제왕절개를 하게 되는 경우 천식이 증가하는 것으로 알려져 있다⁶. 미생물의 다양성은 아토피 질환에 영향을 미치며, 미생물의 다양성이 부족하면 IgE, Prick test, 호산구 수치 등에 영향을 미치며, 알리지 비염도 증가하게 된다⁷. 유아기에 Gut microbiome의 다양성과 아토피와 관련이 있어 다양성이 감소할수록 아토피 질환도 따라 증가하게 된다⁸.

따라서 이런 다양성을 높일 수 있는 음식 영양이 중요한데 모유 수유는 그런 점에서 중요한 역할을 한다. 전체 수유 중 모유 수유의 비율이 높을수록 천식의 빈도는 감소한다⁹. 또, 농장의 멸균되지 않은 우유에 1세 이전에 노출되면 microbiome이 다양해지며 천식과 아토피의 감소로 이어졌다¹⁰.

비만은 천식의 조절에 영향을 미친다. BMI가 증가하면 천식의 위험이 증가하며 천식의 치료 반응이 떨어지고¹¹, 체중 증가가 일어나면 천식의 위험이 증가한다¹². 따라서 살이 찌는 식단(obesogenic diet)은 천식에 안

Table 1. Classification of dietary fiber according to fermentation

Viscous, highly fermentable	Beta glucan, pectin
Non-viscous readily fermentable	Inulin, maltodextrin, polydextrose, resistant starch, soluble corn fiber
Non fermentable	Cellulose, psyllium

좋은 영향을 미칠 것으로 생각할 수 있다. 실제 햄버거 take out, 탄산음료 등을 많이 먹는 사람이 천명음, 아토피 등이 증가하고¹³, 서양식 음식을 먹게 되면 천식 악화가 증가한다¹⁴.

최근의 천식 동물 모델에서 저섬유식을 하는 경우 천식 모델이 악화되고, IL5, IL17A, IL13 등의 천식 관여 염증 사이토카인이 증가하며, 반면 고섬유식을 하게 되면 이런 변화가 호전되었다. 이렇게 섬유소가 항염증 작용을 하는 데에는 발효 가능한 섬유소(fermentable fiber)가 미생물에 의해 분해되어 생기는 Short chain fatty acid (SCFA)에 의해 항염증 작용이 일어나는 것으로 간주되며, 실제 SCFA만 투여하여도 비슷한 효과를 얻을 수 있다¹⁵. Fermentable fiber와 non-fermentable fiber의 종류는 Table 1과 같다.

이렇게 미생물의 분해 물질이 천식을 완화시키는 것이 알려지면서 천식에 대해 probiotics를 투여하는 연구가 많이 이루어졌으나, 아직도 효과에 대해서는 불확실한 상태이다.

3. COPD와 영양, microbiome

COPD는 천식과 달리 과체중이 상대적으로 생존율이 높다¹⁶. 따라서 체중 변화를 목표로 한 영양공급이 영양 결핍된 사람들을 위주로 도움이 되는 것으로 알려져 있다^{17,18}. 분별력 있는 식사(prudent diet, 과일, 야채, 생선 기름, whole meal 시리얼)는 좋은 폐기능과 연관이 있다. COPD 환자에서 vitamin D가 떨어져 있는데, COPD 환자에서 폐기능은 vitamin D와 역의 상관관계가 있다. 실제 vitamin D가 떨어져 있는 COPD 환자에서 보충을 하면 악화를 줄이는 데에 도움이 된다¹⁹. Fiber를 많이 섭취한 군이 COPD가 새롭게 진단되는 경우가 적은 것으로 역학 데이터에서 밝혀졌다.

4. 요약 및 제언

약물치료가 현실적으로 진료의 근간이기는 하지만 영양 및 음식도 결코 간과될 수 없는 부분이다. 천식에서 유아기의 모유수유가 질환의 위험을 줄이는 것으로 알려졌고, obesogenic diet를 피하고, 섬유소 및 과일 섭취 등이 도움이 될 수 있다. COPD에서는 체중 증가를 목표로 한 식단 및 prudent diet (과일, 야채, 생선기름) 등이 도움이 될 수 있으며, vitamin D가 떨어진 환자에게는 보충을 하는 것이 급성 악화 예방에 도움이 될 수 있다.

References

- Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 2012;16:559-64.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260-70.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63:559-66.
- Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals

- the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5811-20.
6. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
 7. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.e1-5.
 8. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
 9. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
 10. Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:766-73.e4.
 11. Carpaij OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:42-9.
 12. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2045-50.
 13. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Fast foods - are they a risk factor for asthma? *Allergy* 2005;60:1537-41.
 14. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J* 2009;33:33-41.
 15. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
 16. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e43892.
 17. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-96.
 18. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
 19. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Cooper C, et al. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD. *Eur Respir J* 2010;36:277-84.