

I Microbiome in COPD

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Microbiome is involved in the pathogenesis of COPD. Smoking related changes in normal flora and increased in inflammation by pathogens can be possible mechanisms. Diversity of microbiome is decreased according to COPD severity. Inhaled and systemic corticosteroid can change microbiome in COPD. The composition of microbiome can be changed during acute exacerbation.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Microbiome

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2285-9601, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

1. 서론

COPD는 담배 또는 독성 가스 흡입 등에 의해 만성적으로 폐에 염증이 생겨 궁극적으로는 비가역적인 기도폐쇄가 발생하는 질환이다. COPD의 병인에 있어 흡연이 매우 중요한 역할을 차지한다. 이에 비해 세균감염의 역할은 잘 알려져 있지 않는 편이다. 하지만 급성 악화 시 세균이 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있고, 최근 highly sensitive한 genomic technique의 발달로 인하여 microbiome의 COPD에서 역할이 점점 규명되고 있다.

2. COPD Pathogenesis에서 Microbiome의 역할

COPD의 발병 기전에 있어 현재까지 microbiome과 관련된 연구는 거의 없다. 하지만 몇몇 expert의 의견에 의하면 microbiome이 COPD에서 disease progression에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다.

대표적인 예가 Sze 등¹이 발표한 가설이 되겠다. 흡연은 구강 microbiome을 변화시키는 것으로 되어 있다. 흡연을 하게 되면 기도의 mucociliary clearance가 저하되게 되는데, 이런 작용에 의해 비정상적인 구강 microbiome이 폐 내로 흡입되게 된다. 이렇게 해서 폐 내에 비정상적인 microbiome이 상주를 하게 되면, 이로 인해 염증반응이 항진될 수 있다. 이런 비정상적인 microbiome이 장기간 폐에 상주하면서 염증반응을 지속적으로 유도하게 되고, 결국 COPD disease progression을 유발할 수 있다. 또 한 가지 다른 병인으로 장내 microbiome의 변화를 들 수 있다. 흡연에 의해 변화된 비정상적인 구강 microbiome이 장내 microbiome 변화를 유도할 수 있고, 흡연 자체에 의해서도 직접적인 장내 microbiome의 변화가 발생할 수 있다. 이렇게 해서 변화된 장내 microbiome은 전신 면역체계에 영향을 주게 되고, 기도 및 폐 microbiome에 대한 면역세포의 방어작용이 저하되게 된다. 이는 비정상적인 폐 내 microbiome이 생존할 수 있는 환경을 만들게 된다. 궁극적으로 비정상적인 폐 내 microbiome은 폐 염증반응을 항진시키고 remodeling을 유도하여 COPD disease progression을 야기하게 된다(Figure 1).

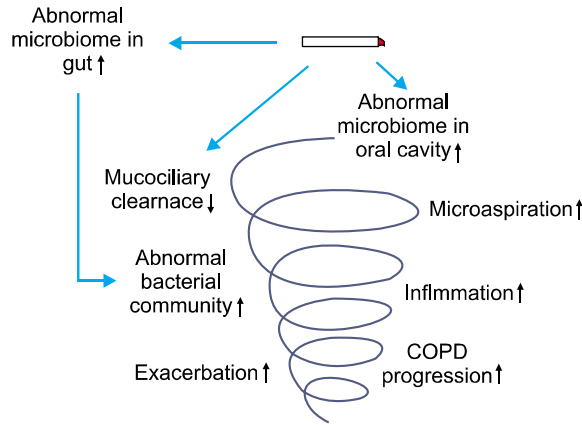


Figure 1. Role of microbiome in the pathogenesis of COPD.

이런 가설을 뒷받침할 만한 흥미로운 연구가 있다². *Lactobacillus* 중 일부는 glycerol dehydratase (GD1) gene을 가지고 있다. GD1은 glycerol을 reuterin으로 변환시키는 역할을 하는데, reuterin은 broad-spectrum antibiotic의 작용을 가지고 있다. 연구자들은 COPD 중증도에 따른 *lactobacillus* prevalence 및 GD1 양성 정도를 조사하였다. COPD 중증도 별 *lactobacillus* prevalence에 차이가 없었으나, 흥미롭게도 GD1 gene이 COPD 중증도에 따라 감소함을 알 수 있었다. 또한 GD1 감소와 비례하여 폐 조직에서 염증 소견이 증가되는 것이 관찰되었다. 따라서 이는 GD1 양성 *lactobacillus* 감소가 reuterin을 감소시키고, 이에 의한 항생제 효과 감소가 비정상적인 microbiome의 증가를 유발하며, 결국 유의한 폐 염증을 야기하여, 궁극적으로는 COPD disease progression을 야기함을 잘 보여주는 연구라 하겠다.

3. COPD Disease Severity와 Microbiome

Garcia-Nuñez 등³은 COPD 중증도에 따른 microbiome 차이를 연구하였다. COPD 중증도가 심해질수록 다음과 같은 변화가 관찰되었다. 1) Resident flora의 감소, 2) potentially pathogenic microorganisms (PPMs)의 증가, 3) microbiome의 diversity 감소, 특히 연구자들은 FEV₁ (%) 값과 diversity를 반영하는 지표인 Shannon index ($\rho = 0.528$; $p = 0.029$), Chao1 index ($\rho = 0.530$; $p = 0.028$) 간 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.

폐 조직을 가지고 시행한 microbiome 연구에서, Sze 등⁴은 10개의 operational taxonomic units가 고도중증 COPD 환자와 정상인을 구분할 수 있음을 보고하였다. 그 중 대표적인 균주로 *Haemophilus influenzae*가 있다. 또한 폐기종의 심한 정도와 microbiome의 diversity (Shannon index) 감소가 유의한 상관관계를 보였다.

위 두가지 연구 결과를 고려해 보았을 때, COPD 중증도가 심해짐에 따라 microbiome의 diversity가 감소되고, 비정상적인 microbiome (PPMs)가 증가되면서 폐의 염증반응이 심해짐을 유추해 볼 수 있다.

4. COPD 치료 약제와 Microbiome

COPD 치료 약제 중의 하나인 inhaled corticosteroid (ICS)가 폐렴을 유발할 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 이런 사실과 관련하여 ICS가 COPD 환자에서 lung microbiome의 변화를 줄 수 있음을 예측해 볼 수 있다. Pragman 등⁵은 22명의 COPD 환자를 대상으로 기관지내시경을 시행하여 기관지폐포세척액에서 microbiome 분포 차이를 조사하였다. Microbiome 군집이 ICS 사용 여부에 따라 구분이 됨이 발견되었다.

ICS 뿐만 아니라 systemic steroid 역시 microbiome에 영향을 줄 수 있다. Huang 등⁶의 연구에 따르면 급성악화 시 항생제 없이 systemic steroid로만 치료한 경우 Proteobacteria의 증가가 관찰되었다. Wang 등⁷의 연구에서도 역시 급성악화 시 항생제 없이 steroid로만 치료했을 경우 Proteobacteria 증가 소견이 관찰되었다.

Proteobacteria는 COPD에 있어 PPMs에 해당된다. 따라서 ICS 및 systemic steroid 사용이 COPD 환자의 lung microbiome에 좋지 않은 영향을 미칠 수도 있을 것이다. 이에 대한 향후 추가 연구가 필요 시행되어야 할 것이다.

5. COPD 악화 전후 Microbiome

COPD 급성악화 전후로 microbiome의 변화를 관찰한 연구들이 있다. Molyneaux 등⁸은 상기도감염증의 주요 원인이 되는 rhinovirus를 이용하여 COPD 환자에게 악화를 유도하였다. 흥미롭게도 정상대조군과 비교하여 COPD 환자 군에서 rhinovirus 감염 후 10~15일 후 유의한 microbiome의 증가가 관찰되었다. 그 중에서도 Proteobacteria, 특히 Haemophilus influenza가 증가되었다. 실제 임상에서 바이러스 감염 후 1~2주 정도 후에 급성악화로 내원하는 환자를 종종 볼 수 있는데, 본 연구에서 그 기전을 microbiome과 관련하여 명확하게 보여 주었다는 데 큰 의의가 있겠다. 또한 단순 상기도감염이 아닌 COPD 급성악화 시 항생제 사용의 rationale을 제공하는 중요한 연구라고 하겠다. Huang 등⁶은 COPD 급성악화 코호트를 이용하여, 평상시 및 급성악화 전후로 객담을 수집하였다. Microbiome 분석 결과 안정 시에 비해 급성악화 시 Proteobacteria의 유의한 증가가 관찰되었고, 악화에서 회복 후 Proteobacteria가 감소됨이 관찰되었다. 최근 유럽의 다기관 코호트 연구⁷에서도 유사한 결과가 보고되었다. COPD 환자를 대상으로 안정 시, 악화, 악화치료 2주 뒤, 치료 6주 뒤 검체를 수집하여 분석을 시행한 결과, 악화 시일 때 안정 시에 비해 Proteobacteria (Haemophilus)가 증가됨이 관찰되었다. 역시 악화에서 회복 시 Proteobacteria의 감소가 관찰되었다.

6. 결론

COPD 병인과 관련 normal flora가 PPMs으로 바뀌면서 질환 발병에 영향을 미칠 수 있는 것으로 유추되고 있다. 또한 PPMs로 인한 inflammation이 COPD disease progression을 유발할 것으로 사료된다. 안정 시와 급성악화 시 microbiome의 차이가 분명하고, 급성악화 시 Proteobacteria의 유의한 증가가 관찰 되는 점으로 보아, microbiome이 급성악화에 있어 매우 중요한 인자임을 짐작해 볼 수 있다. 향후 COPD 발병, 진행, 악화와 관련된 microbiome 연구가 더 시행되어야 할 것으로 생각한다. 또한 궁극적으로 질환발생 예방, 진행 예방, 악화 예방 목적으로 microbiome을 사용해 볼 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:229-38.
2. Sze MA, Utokaparch S, Elliott WM, Hogg JC, Hegele RG. Loss of GD1-positive Lactobacillus correlates with inflammation in human lungs with COPD. *BMJ Open* 2015;5:e006677.
3. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:4217-23.
4. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45.
5. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012;7:e47305.
6. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:2813-23.
7. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47:1082-92.
8. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224-31.