

6

The gut-lung microbiome axis in chronic airway disease

손경희

경희대학교 의과대학 호흡기알레르기내과

The gut microbiota plays a crucial role in the development, training, and maintenance of the immune system and in homeostasis. Alterations in the diversity and composition of the gut microbiome, known as dysbiosis, can significantly affect immune responses and disrupt the integrity of the mucosal barrier in the airways. As a result, gut dysbiosis can have a profound impact on the development and progression of chronic airway diseases. Recent research suggests that this relationship between the gut and lungs, coined the gut-lung axis, may be a key for the treatment of chronic airway disease through targeted manipulation of the gut microbiota. Although our understanding of this connection is still evolving, emerging evidence highlights the potential therapeutic benefits of modulating the gut microbiota in the context of lung diseases. This review focuses on recently discovered interactions between the gut microbiota and the lungs and their influence on asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We also hypothesize that the gut microbiome could be an important therapeutic target for asthma and COPD.

Key words: gut-lung axis, microbiome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Kyoung-Hee Sohn, MD, Ph.D.

Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, Republic of Korea.

Tel: +82-2-958-8199, Fax: +82-2-958-1848, E-mail: handkh@khu.ac.kr

1. 서론

천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 대표적인 비감염성만성질환(non-communicable disease)으로 고령화 및 기후 변화로 인해 보건학적 부담이 증가하고 있다. 하지만 천식 및 COPD의 다양한 표현형 및 내재형으로 인해, 진단 기술과 다양한 항체치료의 발달에도 불구하고 여전히 과소 혹은 과대 진단되어 왔다¹.

최근 high-throughput sequencing에 발달에 따라 기도질환에서 폐와 장내 microbiome에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 특히, 장은 정상적인 성인에서 약 1.5kg 무게의 최소 500 종류의 미생물을 보유하고, 체내 마

이크로바이옴의 70%가 분포하고 있어 하나의 거대한 면역기관으로 체내 전신 면역계를 훈련 및 조절하여 다양한 염증질환의 발생과 악화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다². 만성기도질환에서도 장내 미생물이 발생 및 악화에 영향을 주는 상관성 연구결과들이 축적되면서, ‘장-폐 연결축(gut-lung axis)’에 대한 개념이 확산되고 있다³. 장-폐 연결축이란 장내 미생물과 기도내 미생물 간 양방향성 상호작용 및 이로 인한 면역반응의 변화를 의미한다. 기존 장내 마이크로바이옴과 천식 관련성은 대부분 영유아 시기에서 규명되어 왔고 성인에 있어서 만성 기도질환 위험에 어떠한 영향을 미치는지 아직 잘 알려져 있지 않다. 최근 대두되고 있는 “Epithelial barrier hypothesis(상피 장벽가설)”에 따르면⁴, 장과 폐는 모두 외부물질에 반응하는 점막 면역 체계로 반복되는 감염,식이습관, 흡연, 항생제 사용 등은 소위 “leaky gut”을 통해 정상 상재균의 변화 및 감염에 대한 감수성을 감소시키는 것이 알려져 있다⁵. 본 종설에서는 장내 마이크로바이옴과 천식과 COPD의 병인론과의 관련성을 고찰하고, 바이오마커 및 치료적 타겟으로 가능성을 살펴보고자 한다.

2. 천식과 장내 마이크로바이옴

천식에 있어서 장-폐축의 축적된 근거는 초기 1~2세 이내 결정적 시기(critical period)에 형성된 장관내 세균 군집이 추후 면역반응을 조절하고 촉진하는데 명백한 역할을 한다는 것이다⁶. 따라서 영아기 장관내 정상적인 세균 군집이 외부 요인에 의해 - 예: 항생제 노출, 제왕절개 분만, 분유수유, 거주환경 등- 방해될 때 장기적인 천식 및 알레르기질환 발생과 연관되어 있었다^{7,8}.

현재까지 마이크로바이옴 연구 대부분은 알레르기 및 천식을 가진 영유아들이 건강한 대조군에 비해 유익한 혹은 유해한 장내 세균의 상대적 구성과 분포에 변화가 있음을 시사한다. 하지만 성인천식의 표현형 및 내재형에 따른 장내 세균 데이터는 부족하며, 특히 전향적 종단연구는 전무한 실정이다.

성인 천식 환자에서 장과 폐의 마이크로바이옴 변화에 대한 연구결과는 table 1에 정리하였다. 하부기도 미생물군은 연구 결과마다 서로 상이하며, 시료 수집 방법 및 수집 위치의 차이, 흡입 및 경구 스테로이드, 항생제 사용의 차이, 식이 등이 교란 변수로 작용할 것으로 예상된다. 최근 연구 결과는 특정 마이크로바이옴의 “과다” 또는 “부족”보다는 상호 마이크로바이옴 작용이 더 중요하다는 점이 강조된다^{9,10}. 표현형별로 장내 마이크로바이옴을 분석한 결과를 살펴보면, 호산구성 천식 환자에서 장내 세균중 *Clostridia*, *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*는 감소하고 *Prevotella*가 증가하였고, 이는 담즙산과 lipopolysaccharide 대사와 관계 있음을 보고하였다¹¹. 치료를 변경 후 평균 37.9일 이후 장내 세균을 추적 관찰하였을 때도 다양성과 구성에서 통계적 유의성은 없었다. 다른 연구에서는 성인 천식 125명을 대상으로 장내 마이크로바이옴을 클러스터링 하였을 때 총 세 개의 장유형(enterotype)이 관찰되었고, Type 2 염증이 우세한 T2-high 천식에서는 *Prevotella*가 T2-low asthma에서는 *Clostridium*과 *Romboutsia*가 우세함을 보고하였다¹².

3. COPD와 장내 마이크로바이옴

COPD의 가장 강력한 위험인자는 흡연으로, 흡연이 하기도 미생물군에 영향을 끼칠 것으로 직관적으로 예상되었으나, 최근 연구는 이 가설을 완전히 지지하지는 않는다. 건강한 비흡연자와 흡연자 사이에 구강내 미생물군은 다르나, 기관지 폐포세척액의 차이는 발견하지 못했다¹³. 또한 COPD의 중증도별로 기도내 미생물군을 비교했을 때, 흡연정도, COPD 중증도 또는 흡입 경구 스테로이드 사용과 관련된 특정 미생물군의 차이는 없었다¹⁴. 국내 연구에서 흡연자는 장내 Bacteroidetes가 더 풍부하고 Firmicutes와 Proteobacteria가 덜 풍부한 것으로 나타났다

¹⁵. 또한 COPD 중증도별 장내미생물을 분석하였을 때 중증도별로는 통계적으로 유의하지 않았으나, 호산구와 폐 기능으로 보았을 때 *Bacteroides*와 연관성을 보였다. COPD 환자와 건강한 대조군의 대변 미생물 군집과 대사체를 조사했을 때, *Streptococcus* sp000187445, *Streptococcus vestibularis* species 및 *Lachnospiraceae* genus는 폐 기능 저하와 연관 있었으며 COPD 관련 대사체인 N-아세틸글루탐산과 N-카르바모일글루탐산과 상호작용하는 것을 검증데이터세트(validation set)로 재현성을 확인하였다¹⁶.

국내 연구진은 폐기종 마우스 모델에서 고섬유질 식이, 고섬유질 식이 마우스의 분변이식술(fecal material transplantation), 경구 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acids, SCFA) 투여한 세 가지 경우 모두 기관지의 폐포파괴를 감소시키고 세포사멸을 완화시킴을 보고하여, 장내 미생물의 조절로 COPD 질병 경과를 호전 시키는 기작을 제시하였다¹⁷.

최근 핀란드에서 대규모 코호트 성인 연구로 15년간 장내 마이크로바이옴을 전향적 추적 관찰한 결과, 천식 발병에는 *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Blautia*, *Roseburia* 증가가, COPD 발병에는 *Faecalicatena*, *Oscillibacter*, *Lawsonibacter*, *Flavonifractor*, *Streptomyces* 증가와 *Lachnospira*, *ER4*, *KLE1615*, *Eubacterium_F*, *Coprococcus* 감소가 연관 있었다. 특히 COPD 환자군에서 천식 환자군에 비해 장내 마이크로바이옴이 발생 예측률이 높았으며 (AUC 0.780 vs AUC 0.593), 남성과 고령에서 예측률이 더욱 높았다¹⁸. 이는 흡연, 연령, 성별, BMI와 같은 교란 변수와 독립적으로 COPD 발생 이전에 장내 마이크로바이옴 변화가 선행되었음을 시사한다.

4. 고찰 및 추후 연구 방향

최근 마이크로바이옴 연구 결과들은 장내 미생물 군집이 천식과 COPD의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 보고하였다. 하지만 동물실험과 인간연구에서 장내 미생물 군집체를 조절하면서 만성 기도질환의 예방 및 치료 효과가 있다는 것을 보여주었으나, 이러한 미생물 조절이 병태생리학적으로 기여하는 원인인지 혹은 일종의 방관자효과(bystander effect) 인지 명확히 규명하지 못하였다. 장내 마이크로바이옴이 면역체계를 어떻게 영향을 끼치는지 여러 가설이 있는데, 대표적으로 대장 상피 세포 성장 및 장벽 기능 유지에 주요한 에너지원인 SCFA, 그 중에서도 부티르산(butyrate)에 대한 연구 결과가 가장 지지를 받고 있다. SCFA의 일종인 butyrate와 propionate, acetate는 M2 대식세포(M2 macrophage), 조절 T 세포(T regulatory cell), 기억면역 T 세포(memory CD8+ T cell)의 G-protein-coupled receptor (GPCR) signaling pathway에 관여하며¹⁹, 특히 butyrate와 propionate는 GPCR을 통해 수지상세포와 대식세포를 면역조절한다²⁰. Propionate, acetate는 소장과 대장에서 모두 발견되지만, butyrate는 대장에서만 발견되며, 천식 마우스 모델에서 butyrate를 경구 투약하였을 때 기도염증을 완화시키고 조절 T 세포 전사체인 FoxP3/CD25도 대조군에 비해 많이 발현되었다²¹. Acetate는 *Bifidobacterium*, *Eubacteria*, *Clostridia*에서 propionate는 *Lachnospiraceae*, *Bacteroides*, *Clostridia*, *Propionibacteria*, *Veillonella*에서 butyrate는 *Clostridia*, *Ruminococci*, *Fusobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii*에서 생성되어 마이크로바이옴과 대사 경로가 각기 다름이 알려져 있다²². 그 외에도 공생균 대사물(lipokine (12,13-diHOME), p-Cresol sulfate, γ -Tocopherol, tryptophan), 생체 아민(catecholamine, serotonin, histamine), 선천성 림프구 세포(innate lymphoid cells)과의 상호작용 등이 가설로 제시되고 있다²³.

현재 만성 기도 질환에서 장내 미생물을 조절해서 치료하고자 하는 방향은 장내 미생물 불균형을 정상 상재균으로 되돌리고, 정상 상재균의 대사물질 생산을 증가시키거나 병원성 마이크로바이옴을 감소시키는 것을 목표로 하고 있다. 다만 기도질환의 치료제로 개발되기 위해서는 장내 세균의 조절이 장 점막에 장기적으로 생착하는지 여부, 점막 면역 시스템에 영향을 주는 과정, 식이, 생성되는 대사물질, 항생제 사용 여부, 대변이식 등 다양한 요소가

고려되어야 한다. 장내 미생물의 조성은 동적인 특성으로 인해 최근 이슈가 되고 있는 정밀의학관점에서 개개인마다 치료 방법이 달라야 할 것으로 예상된다. 안전한 균주 배양 환경, 분리 및 추출된 균주의 수율과 생존력, 감염의 문제는 앞으로 마이크로바이옴 치료 분야에서 해결해야할 도전 과제이다. 장내 미생물군과 대사산물이 기도로 전달되는 정확한 면역학적 경로 기작 규명을 통해 천식과 COPD와 같은 만성기도질환 분야에서 맞춤형 신약이 개발되길 기대한다.

Table 1. Lung and gut microbiota in asthma and COPD using the microbiome sequencing methods

	Endotypes	Site	Changes	Microbiota*
Asthma	T2-high asthma	Lung	Increased	<i>Haemophilus</i> <i>Moraxella</i> <i>Klebsiella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Selenomonas</i>
			Decreased	<i>Streptococcus</i> <i>Gemella</i> , <i>Porphyromonas</i>
	T2-low asthma	Lung	Increased	<i>Tropheryma</i> <i>whipplei</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i>
			Decreased	<i>Lactobacillales</i> (order)
		Gut	Increased	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Megasphaera</i> <i>Clostridium</i> <i>Romboutia</i>
			Decreased	<i>Clostridium</i> <i>Lachnospiraceae</i> (family) <i>Oscillospiraceae</i> (family) <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Akkermansia</i> <i>Roseburia</i> <i>Morganella</i>
COPD		Lung	Increased	<i>Haemophilus</i> <i>Moraxella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Gemella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Granulicatella</i>
			Decreased	<i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>
		Gut	Increased	<i>Streptococcus</i> <i>Faecalicatena</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Lawsonibacter</i> , <i>Flavonifractor</i> <i>Streptomyces</i>
			Decreased	<i>Lachnospira</i> <i>Eubacterium</i> <i>Coproccoccus</i>

* The microbiota data were presented based on genus-level classification, and there may have been conflicting results between studies based on confounding factors, such as ethnicity, sample site, medication, and exacerbation status.

References

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science*. 2012;336(6086):1268-73.
3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal immunology*. 2019;12(4):843-50.
4. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(11):739-51.
5. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(1):55-63.
6. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
7. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5):948-55. e3.
8. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1218-24.
9. Kim YC, Choi S, Sohn KH, Bang JY, Kim Y, Jung JW, et al. *Selenomonas*: A marker of asthma severity with the potential therapeutic effect. *Allergy*. 2022;77(1):317-20.
10. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, DeSantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):372-81. e3.
11. Gu BH, Choi JP, Park T, Kim AS, Jung HY, Choi DY, et al. Adult asthma with symptomatic eosinophilic inflammation is accompanied by alteration in gut microbiome. *Allergy*. 2023.
12. Sohn KH, Choi S, Jung JW, Choi JH, Cho SH, Yi H, et al. Different inflammatory features of asthma according to gut microbiome enterotype. *Allergy*. 2023.
13. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(10):1067-75.
14. Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, Freeman C, Madapoosi S, Alexis NE, et al. Lung microbiota associations with clinical features of COPD in the SPIROMICS cohort. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021;7(1):14.
15. Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee E-J, Chang Y, Ryu S, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *Journal of clinical*

- medicine. 2018;7(9):282.
16. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature communications*. 2020;11(1):5886.
 17. Jang YO, Lee SH, Choi JJ, Kim D-H, Choi J-M, Kang M-J, et al. Fecal microbial transplantation and a high fiber diet attenuates emphysema development by suppressing inflammation and apoptosis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(7):1128-39.
 18. Liu Y, Teo SM, Meric G, Tang HH, Zhu Q, Sanders JG, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(4):943-52.
 19. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(9):553-65.
 20. van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends in Microbiology*. 2021;29(8):700-12.
 21. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799-809.
 22. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28:9-17.
 23. Huang YJ, Porsche C, Kozik AJ, Lynch SV. Microbiome-immune interactions in allergy and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(9):2244-51.