

5

The Microbiome in COPD

이세희

차의과학대학, 분당차병원 호흡기-알레르기 내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major progressive inflammatory lung diseases with notable individual heterogeneity and worldwide morbidity. There is convincing evidence that describe the contribution of the microbiome to COPD. Both respiratory microbiome and gut microbiome considered to have role in COPD progression and development. Previous studies were largely cross-sectional, describing the composition of microbiome. Recently, longitudinal studies which illuminate underlying the mechanism about how the microbiome interact host are published. This review provides an overview of previous literature on microbiome in COPD and a discussion of the future perspectives.

Corresponding author: Se Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea, 13496

Tel: +82-10-3007-0401, Fax: +82-31-780-5205, E-mail: shlee0401@cha.ac.kr

1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 주요 질환이다.(1) 일반적으로 20-25%의 흡연자에서 COPD가 발생하는 것으로 알려져 있으며, 호흡기 증상과 지속적인 폐쇄성 기류장애라는 공통된 특성이 있지만 이질적인 특성(heterogeneity)을 보여 임상 양상 및 예후는 다양하게 나타난다.(2) 특히 급성 악화는 불량한 예후와 밀접하게 연관되어 있고, 의료비 상승과도 연관된 반면 악화 발생 시 시행하는 치료법은 여전히 제한되어 있다. 안정 상태의 COPD 환자의 치료는 흡입 기관지 확장제가 근간을 이루며 증상 및 폐기능 호전, 악화 예방에 중점을 두지만 일부 환자에서는 이러한 치료가 효과가 없거나 질환 자체의 진행을 막지 못한다. 다양한 임상 경과를 이해하고, 새로운 치료법을 모색하기 위해서는 COPD의 병태생리에 대한 심도 있는 이해가 필요한 실정이다.

대용량 탐색기술(high-throughput sequencing)이 발달함에 따라 기존에 배양이 어려웠던 미생물도 분석 가능해지면서 여러 만성 질환들에서 마이크로바이옴과 숙주와의 복잡한 상호작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.(3) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)에서도 많은 연구가 진행되어 질환의 진행과 환자 개개인의 이질성을 이해하는 데 도움을 주고 있다. 특히 특정 마이크로바이옴이 잦은 악화나 입원을 보이는 고위험군과 밀접한 연관관계가 있음이 알려져 있고, 장내 미생물의 역할도 주목을 받고 있다. 복잡한 기전을 이해하기 위해 대사체분석

(metabolomics)을 포함한 다중오믹스(multiomics) 연구들이 새로운 분석 기법을 접목하여 진행되고 있다.(4) 본 종설에서는 기존 문헌들을 통해 알려진 COPD에서 호흡기계 마이크로바이옴과 장 마이크로바이옴의 역할을 소개하고자 한다. 이를 바탕으로 진행되고 있는 치료적 적용 시도들을 소개하고, 앞으로의 연구 방향 및 임상적 적용에 대해 논의하고자 한다.

2. 호흡기계 마이크로바이옴

호흡기계 마이크로바이옴을 이해하는 데 있어서는 몇 가지 고려해야 할 부분들이 있다. 상기도 및 하기도 위치에 따라 특이적인 니치(niche)가 형성되기 때문에 어느 부위에서 어떠한 방법으로 샘플을 얻었는지를 확인해야 한다. 일반적으로 하기도는 상기도에 비해 미생물 밀도(density)가 적기 때문에 low-biomass sample을 다룰 때는 특히 표준화된 샘플링 방법과 처치를 따르도록 권고된다. 또한 외부 환경, 치료에 따라서도 민감하게 변화할 수 있기 때문에 인과 관계를 명확하기 위해서는 반복적인 샘플링이 필수적이다.

초기에 시행된 마이크로바이옴 연구들은 단면 연구(Cross-sectional studies)들로 건강인과 비교하거나 안정 상태 COPD와 급성악화를 동반한 경우를 비교하여 분석이 이루어졌다. 이후로 전향적 연구 및 기존에 COPD 코호트를 활용한 다중오믹스 연구 결과들이 발표되고 있다.

1) Stable COPD

폐는 외부 환경에 노출되어 있기 때문에 호흡기계 마이크로바이옴은 생태학적으로 동적인(dynamic) 상태로 상기도로부터의 흡입과 같은 미생물의 유입, 면역 반응에 의한 제거, 국소 미생물 증식에 영향을 받는다.(5) 건강인에서는 Firmicutes 및 Bacteroidetes 문(phylum)이 우세하며 Proteobacteria, Actinobacteria가 그 다음을 이룬다. 속(genera) 수준에서는 Prevotella, Veillonella, Streptococcus가 흔하게 관찰된다.(6) 건강인에서는 미생물의 유입과 유출이 균형을 이루고 있는 반면 병적인 상태에서는 구조적 이상과 주위 미세 환경의 변화 (예, 점막의 pH 변화, 산소농도, 온도, 혈액 및 영양분 공급, 국소 염증 상태)에 따라 마이크로바이옴의 변화가 초래된다. 이러한 변화들은 질환의 중증도, 악화, 표현형 및 내재형(endotype) 과도 연관성을 보인다.(7)

COPD 환자와 건강인의 미생물 다양성(diversity)과 상대적 풍부도(relative abundance)는 뚜렷하게 다르다.(8, 9) 안정 상태 COPD에서 건강인에 비해 객담 마이크로바이옴은 낮은 알파-다양성과 높은 균 양(load)을 보였고, 기도 폐쇄가 심할수록 다양성은 감소하는 경향을 공통적으로 보였다.(9-11) 객담 뿐만 아니라 BAL 검체에서도 일관된 경향이 관찰되었다.(10, 11) 다양성의 감소는 일반적으로 Proteobacteria에 속하는 Pseudomonas spp. 또는 Haemophilus spp.가 과증식하여 정상 상재균의 감소에 기인하는 것으로 생각된다.(12) 안정상태 환자에서 객담의 균 양의 증가는 기도 염증에 관여하는 마커들인 myeloperoxidase, IL-8, leukotriene B₄, leukocyte elastase 과 유의미한 상관관계를 보여주었다.(13)

2) Acute exacerbation

COPD에서 마이크로바이옴의 동적인 변화(dynamic change)를 뚜렷하게 보여주는 경우는 급성 악화가 발생했을 때이다. 공통적으로 특정 유해균의 상대적 풍부도가 증가하며 미생물 다양성이 감소되는 양상을 보인다. Haemophilus 또는 Moraxella spp.에 해당하는 균들이 대표적인 주요 원인균으로 급성 악화시에 증가하며 특정 바이오마커들과 연관성을 확인할 수 있다. Huang 등은 안정 상태와 비교하여 급성 악화 때 Proteobacteria에 속하는 균이 증가하는 것을 확인하였고, 스테로이드 사용은 Proteobacteria 풍부도(abundance) 증가와 연관, 항생

제 사용은 풍부도 감소와 연관되었다.(14) 급성 악화시에 *Moraxella catarrhalis* 군 양의 변화는 객담의 TNF- α 와 IL-6 상승과 연관되었다.(15) 87명의 COPD 환자의 객담을 안정 상태, 악화 상태, 치료 후 2주, 회복기에 분석한 연구에서도 악화시에 공통적으로 *Moraxella*, *Haemophilus* 증가를 확인할 수 있었다.(16) 악화 표현형에 따라 그룹 분석을 시행한 결과 세균 감염이 확인된 악화군(bacterial subgroup)은 호산구성 악화군(eosinophilic subgroup)과 비교했을 때 서로 다른 미생물학적 조성이 뚜렷하게 보여 Firmicutes군의 감소와 Proteobacteria의 증가가 도드라지게 관찰되었다. 즉, 악화 뿐만 아니라 악화 표현형에 따라서도 마이크로바이옴이 동적으로 변화함을 보여 주었다. 다른 연구에서도 세균 감염 연관 악화에서 미생물 조성의 변화는 바이러스에 기인하거나 호산구가 증가한 표현형에서 발생한 악화와 다른 양상을 보여 주었다.(11)

천식 환자를 포함한 악화 연구에서 객담에서 분석한 염증 형태에 따라 환자들이 특징적인 군(cluster)으로 분류될 수 있음을 보여주었고, 군에 따라 마이크로바이옴 조성이 다른 것을 보여주었다.(17) 모든 군에 천식 또는 COPD 환자가 특정 비율로 분포되어 있었다. Cluster 1은 친염증성 마커(proinflammatory marker, e.g. IL-1 β)가 증가한 군으로 호중구성 염증, 세균감염이 동반되며 Proteobacteria와 Proteobacteria/Firmicutes 비율(P:F)이 증가하는 특징을 보였다. Cluster 2는 혈액과 객담에서 호산구를 특징으로 하는 군으로 type 2 mediator (e.g. IL-5, IL-13)가 증가하며 Bacteroidetes의 비율이 증가, P:F는 일정한 미생물학적 특징을 보였다. Cluster 3는 바이러스 감염과 연관되며 type 1 mediator (e.g. CXCL10)가 증가하고, P:F는 감소하는 특징을 보인다. 최근에 발표된 510명의 COPD 코호트 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서도 환자의 내재형(endotype)에 따라 기도의 마이크로바이옴 조성이 다를 것을 보여주었다.(18) 환자들은 객담 양상에 따라 neutrophilic ($\geq 61\%$ neutrophils and $< 3\%$ eosinophils), eosinophilic (eosinophils $\geq 3\%$, neutrophils $< 61\%$) 등으로 분류되었다. neutrophilic COPD는 *Haemophilus*가 우세한 군과 *Haemophilus*가 아닌 군이 우세한 군(non-*Haemophilus* predominant subgroup)으로 세분화될 수 있었으며, *Haemophilus* 우세한 군은 경우 악화 발생과 무관하게 일정한 마이크로바이옴 조성양상을 보이며 객담 IL-1 β , TNF- α 이 상승을 특징으로 보였다. 반면 neutrophilic non-*Haemophilus* predominant 군의 경우 균형 잡힌 세균 조성을 가져 *Veilonella*, *Prevotella* 등 정상 구강내 상재균이 관찰되었고, IL-17A 상승과 연관되었다. 다만 이러한 균형은 악화시에 더 큰 변화(shift)를 보여주어서 급성 악화 때 *Haemophilus* predominant neutrophilic 또는 Eosinophilic phenotype으로 변화하는 양상을 보여줬다. Eosinophilic COPD의 경우 type 2 mediator가 상승되면서 기도 미생물의 특징으로는 *Campylobacter*, *Granulicatella*, *Gemellaceae*가 높은 비율로 관찰되었다. 바이오마커와 함께 마이크로바이옴은 환자의 이질적인 악화를 이해하고, 이를 기반으로 조기에 항생제 또는 스테로이드를 선택적으로 환자에 맞게 사용도록 결정하는 것을 도와줄 수 있을 것으로 기대 된다.

3) Mortality

마이크로바이옴의 다양성을 유지하는 것이 COPD 생존에도 중요하게 작용될 수 있다. 미생물 다양성의 감소가 사망 증가와 연관됨을 시사하는 연구들이 발표되었다. 중증 급성악화로 입원한 환자를 1년 추적한 연구에서 객담의 미생물 다양성이 높은 군은 낮은 군에 비해 양호한 생존을 보여주었다.(19) 특히 객담에 *Veilonella*의 존재는 생존에 긍정적인 영향을 미쳤고, *Veilonella* 부재와 *Staphylococcus* 존재가 같이 동반된 경우 1년 사망이 85배 증가하는 것을 보여주었다. 안정상태의 297명의 COPD 환자를 중간값 4년 추적한 연구에서도 미생물 다양성이 낮은 군에서는 악화 빈도와 사망이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.(20) 안정 상태에서 Proteobacteria 문이 우세한 미생물 불균형군은 기존 연구들과 일치하게 심한 기도 폐쇄 정도, 빈번한 악화, 낮은 혈중 호산구, 낮은 폐기능과 연관되었을 뿐만 아니라 Firmicutes 우세군 또는 균형 잡힌 군에 비해 사망 위험도가 유의미하게 높았다. 인과성

(causality)에 대한 연구가 더 필요하겠지만 특정 마이크로바이옴과 미생물 다양성 감소는 COPD의 내재형을 이해하게 해주고 불량한 예후를 상당 부분 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

4) Emerging research area

세균 외에 호흡기 생태계에서 바이러스와 곰팡이도 중요한 역할을 하므로 이를 대상으로 한 연구들도 주목을 받고 있다. 사람에서 호흡기계 바이러스 감염은 빈번하게 일어난다. Paramyxoviruses (human RSV), picornavirus (rhinoviruses A and C), orthomyxoviruses (influenza A, B, and C)들이 만성 호흡기 질환에서 흔하게 관찰되는 바이러스들이다. COPD 환자에서 rhinovirus의 감염은 객담의 Proteobacteria 풍부도 특히 Haemophilus의 증가를 초래하고, 기도 neutrophilia를 동반한다.(8) 차세대 염기서열분석법을 활용하여 급성 악화 COPD 환자의 nasal swab을 분석한 결과 기존 문헌과 비슷하게 26% 환자에서 바이러스가 확인되었다.(21) 전체 바이롬(virome)을 분석한 결과 특정 바이러스의 존재는 낮은 박테리오파지(bacteriophage) 풍부도를 보여 급성 악화 때 바이롬의 불균형이 박테리옴(bacteriome)에도 영향을 미칠 수 있음을 시사했다.

건강인에서 폐의 마이코바이옴(mycobiome)은 환경에 존재하는 진균들이 주를 이루며 Ascomycota (e.g. Aspergillus, Cladosporium, Eremothecium, and Vanderwaltozyma)와 Microsporidia (e.g. Systemostroma)가 대표적으로 알려져 있다. 300여명을 대상으로 한 COPD 코호트 연구에서 건강인과는 달리 Aspergillus, Cladosporium, Mycosphaerella, Cryptococcus, Wickerhamomyces 등 특징적인 마이코바이옴이 확인되었다.(22) 해당 연구에서 연간 3번 이상의 빈번한 악화를 경험하는 군과 경험하지 않는 군으로 나누어 네트워크 분석(Co-occurrence network analysis)을 실시한 결과 빈번한 악화를 경험하는 군의 경우 특정 마이코바이옴(e.g. Wickerhamomyces, Aspergillus, Cryptococcus, Curvularia, Loddermyces 등)이 주된 노드(node)로 작용하며 다양한 상호 작용을 보였다. 전체 COPD 환자를 대상으로 군집분석(unsupervised hierarchical clustering)을 시행했을 때 Cluster 1은 Saccharomyces가 우세한 군으로 높은 CAT 점수를 보였고, Cluster 2는 Aspergillus, Curvularia, Penicillium이 우세한 군으로 높은 사망, 빈번한 악화를 보였다. 악화 때 마이코바이옴의 다양성 감소는 높은 2년 사망과 연관되었다. 해당 연구는 마이코바이옴 또한 COPD 환자의 예후와 표현형을 설명하는데 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하였다.

대사체 분석을 접목한 중개연구(translational research)들도 주목을 받고 있다. SIROMICS 코호트에서 경증의 COPD 환자 및 흡연력 있는 건강인 137명을 대상으로 마이크로바이옴과 BAL의 대사체 분석을 같이 시행하여 여러 임상 지표들을 비교하였다.(23) 특정 군과 대사체가 양 또는 음의 상관 관계를 보여주었고, 폐기능, 증상, 악화 등과도 연관되는 것을 확인할 수 있었다. 예를 들어 몇몇 Prevotella 들은 adenosine, 5'-methylthioadenosine, sialic acid, tyrosine, glutathione 과 연관되며 더 나은 폐기능, COPD 부재, 낮은 CAT 점수와 연관되었다. 마이크로바이옴이 대사체들을 통해 COPD의 병태생리에 직간접적으로 영향을 미칠 것으로 생각되며, 그 기전과 실제 임상적인 적용에 관한 후속 연구 결과들이 기대되고 있다.

3. 장 마이크로바이옴

호흡기계 마이크로바이옴 외에 장 마이크로바이옴의 역할의 중요성도 대두되고 있다. 장내 미생물은 숙주의 면역 및 대사 상태를 형성하는데 주요한 역할을 한다. 연구들에 따르면 국소적인 면역 작용을 넘어 폐, 간, 뇌 등 다른 주요 장기에도 영향을 미칠 수 있음이 제시되고 있다.(3) 장과 폐의 미생물은 혈관 또는 림프계를 통해 이동 가능한 대사체 또는 면역세포들에 영향을 주어 그 효과를 나타낸다. 이러한 장 미생물과 폐 사이의 상호작용을 장-폐 축

(gut-lung axis)이라 부른다.(24, 25) 이러한 상호작용은 건강 또는 질환 상태에 영향을 주고받는 것으로 생각된다. 급성 호흡기 바이러스 감염에서 장 미생물이 숙주의 면역 반응에 관여하는 것이 한 예시라 할 수 있다.(26)

COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 장 마이크로바이옴과 장-폐 축의 역할을 추론해 볼 수 있다. Sprooten 등은 COPD 급성악화시에 위장관의 투과도가 증가하는 것을 보였는데 점막의 장벽 기능 저하가 병원균이나 그 부산물 등의 위해 물질이 전신 순환에 들어가 악화에 관여할 가능성을 제시하였다.(27) 호흡기계 마이크로바이옴에서도 관찰되었던 미생물 불균형(Dysbiosis)이 장 마이크로바이옴 연구에서도 확인되었다. 건강한 대조군에 비해 안정 상태 COPD 환자들의 장내 미생물과 대사체 조성은 유의미하게 다르게 관찰되었다.(28) 환자들의 분변을 분석한 결과 Streptococcus 속에 해당하는 균과 Lachnospiraceae 과(family)에 속하는 균들은 COPD 환자에서 많이 관찰될 뿐만 아니라 저하된 폐기능과도 연관됨이 확인되었다. 대사체 분석에서도 정상인과 구별되는 특징적인 지질, Xenobiotic, 아미노산 연관 대사체를 확인할 수 있었다. 건강인과 COPD 환자의 분변을 분석한 다른 연구에서 건강인은 Bacteroides가 우세한 장유형(enterotype)의 비율이 많았고, COPD 군에서는 Prevotella 우세한 장유형이 많았으며 낮은 단쇄 지방산(short chain fatty acid, SCFA) 농도를 보여주었다.(29) 흥미롭게도 해당 환자에서 채취한 분변을 쥐 모델에 이식했을 때 폐에 염증 반응이 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 흡연에 노출시켰을 때 stage III/IV 환자의 분변을 이식한 그룹이 폐기능 저하, 폐기종성 손상, 기도의 리모델링, 점액분비가 건강인의 분변을 이식한 그룹에 비해 뚜렷하게 관찰되었다. 현재까지 연구들은 장-폐 축 내에서의 상호작용이 COPD 병태생리에서 주요한 역할을 할 가능성을 제시하며, 그 기전으로는 NLRP3 inflammasome response, 대사체를 통한 epigenetic modification (e.g. histone deacetylase 활성 변화, microRNAs, DNA methylation 등)이 제시되고 있다.(30, 31)

4. 치료적 적용 가능성

마이크로바이옴에 대한 이해를 바탕으로 COPD에 대한 치료적 접근도 제시되고 있다. 기존에 전통적으로 사용하던 항생제와 스테로이드는 여러 연구들에서 마이크로바이옴에 영향을 미치는 것이 확인되었다.(11, 14) 장기간의 azithromycin 복용의 긍정적인 면역 조절 효과도 일부분은 마이크로바이옴의 변화와 이와 연관되는 대사체 및 사이토카인 변화에 기인하는 것으로 추측된다.(32)

식단(Diet)은 장내 미생물이 형성한 다양한 대사체들 또한 숙주의 면역 반응에 직간접적으로 중요하게 역할을 미치며 장 마이크로바이옴을 조절할 수 있는 주요 요인이다. 식단이 마이크로바이옴과 그 대사체 형성에 중요한 역할을 한다는 것은 신생아에서 유아기로 진행되는 대상자의 분변을 연구한 결과를 통해 엿볼 수 있다.(33) 생애 첫 2년간 장내 미생물을 추적한 결과 초기에는 Enterobacteriales 가 우세한 장 유형으로 단쇄 지방산 중 succinate가 증가되어 있고, acetate가 낮은 양상을 보였다. 이후 장내 미생물은 Bifidobacteriales 우세한 장유형으로 변화하여 lactate, acetate 증가소견을 보이다가 모유 수유 중단에 따라 Clostridiales 장유형을 보이며 일반적으로 성인 분변에서 주요하게 관찰되는 단쇄 지방산인 butyrate, propionate, acetate가 증가하는 양상을 보여주었다. COPD에서 특히 고섬유질 식단(High fiber diet)이 주목받고 있다. 이미 여러 역학 연구에서 고섬유질 식단은 COPD 예방에 긍정적인 효과가 있음이 제시되었고(34, 35), 건강인을 대상으로 한 연구에서 낮은 식이 섬유 섭취는 새로운 기류 제한과 연관되었다.(36) 고섬유질 식단은 장내 미생물이 이용할 수 있는 대표적인 프리바이오틱스(Prebiotics)로 유익한 효과는 미생물 불균형을 조절하고, 단쇄 지방산이나 다른 대사체를 포함하는 포스트바이오틱스(Postbiotics)를 통해 숙주의 면역을 조절함으로써 나타나는 것으로 생각된다.(25, 37) 그 중 단쇄 지방산은 innate lymphoid cell, helper T cell, cytotoxic T cell, B cell 에 다양하게 작용하여 면역 조절에 중요하게 작용

함이 잘 알려져 있다.(38) 이러한 연구들을 바탕으로 한 동물 실험 모델에서 고 섬유질 식단의 긍정적인 효과가 보고되었다. 쥐를 이용한 폐기종 모델에서 고섬유 식단은 흡연에 의한 폐기종성 변화를 유의미하게 약화시키고, 친염 증성 매개체들의 감소를 보여주었다.(39, 40) 다른 실험 모델에서는 프로바이오틱스(probiotics)인 *Lactobacillus rhamnosus*와 *Bifidobacterium breve* 를 보충하는 것이 흡연에 의한 기도 염증과 폐 손상을 감소시킬 수 있음을 보여주었다.(41) 역학 연구 및 동물 실험모델의 긍정적인 결과를 바탕으로 실제 임상시험에서 식단, 프로바이오틱스, 포스트바이오틱스의 COPD의 예방 또는 치료 효과에 대한 규명이 필요하다.

5. 기대와 한계점들

마이크로바이옴 연구와 동반된 다중오믹스 연구들은 각각의 COPD 환자들이 보이는 개별적인 특성을 이해하는 데 도움을 줄 것으로 기대된다. 고유한 내재 표현형(endophenotype)을 이해하고, 치료 가능한 특성(treatable traits)으로 활용하여 환자의 예후와 치료에 대한 반응을 예측하는 데 활용될 수 있다. 호흡기 및 장 마이크로바이옴은 여러 방법들을 통해 조절할 수 있고, 실제로 전임상 단계에서 긍정적인 연구 결과들이 보고되고 있다. 따라서 새로운 치료법으로 응용될 가능성이 풍부하다. 또한 이러한 특성을 잘 규명하면 위험군을 인식하여 COPD 발병을 감소시키는 예방적인 방법으로도 활용될 수 있으리라 기대된다.

하지만 아직까지는 몇 가지 한계들이 있다. 첫째, 우선 명확한 미생물학적 또는 생태학적 목표가 필요하다. 어떠한 군 또는 군집을 목표로 해야 하는지를 규명해야 하며, 마이크로바이옴끼리의 상호작용과 숙주와 마이크로바이옴 사이의 상호작용이 예측 가능한 범위 내에 있어야 하며, 신뢰할 만한 수준의 데이터가 필요하다. 환자들이 가지는 고유한 특성과 동일한 환자에서도 시간, 환경에 따라 다르게 나타날 수 있는 이질적인 특성을 넘어 치료적 적응까지 활용될 수 있는 목표가 필요하다. 둘째, 마이크로바이옴을 조절할 수 있는 여러 중재요법들 중에 어떠한 방법이 제일 효과적인지에 대한 비교 연구가 필요하다. 예를 들어 항생제, 식단, 프로바이오틱스, 분변 이식(FMT) 등 다양한 방법들 중 어떠한 방법이 안전하고, 비용 효과적인지에 대한 비교 연구가 필요하다. 마찬가지로 효과를 정의하기 위해서 목표로 하는 미생물학적 결과(endpoint)에 대한 논의도 필요하다. 또한 이러한 중재 요법을 과연 어떠한 시기에 시행하는 것이 효과적인지에 대한 연구도 필요하다. 셋째, 마이크로바이옴과 다중오믹스 연구는 데이터가 복잡하고, 고차원 데이터(High dimensional data)의 특성을 가지기 때문에 결과를 해석하고 이해하기에는 통상적인 임상 데이터들에 비해 이해하기가 어렵다는 단점이 있다. 이를 극복하기 위해 머신 러닝 기반의 알고리즘을 활용한 분석 기법과 네트워크 분석들이 연구에서 활용되고 있지만 분석과 결과 해석에 많은 시간과 비용이 필요하기 때문에 일선의 진료 현장에서 적용되기 위해서는 과정의 간략화와 능률적인 방법을 강구하기 위한 노력도 필요하다.

6. 결론

호흡기계 및 장 마이크로바이옴은 COPD의 병태 생리에 관여한다. 마이크로바이옴 분석은 COPD 질환의 이질성을 이해하게 해주며 환자들을 특정 내재표현형(endophenotype)으로 분류하여 예후를 판단하는데 활용될 수 있다. 복잡한 기전과 상호작용에 대한 이해가 깊어지면 치료 가능한 특성으로 활용되어 새로운 치료법으로 활용될 가능성이 충분하다. 다만 인과성이 더 명확히 규명되어야 하며 진료 현장에서 활용되기 위해서는 현실적인 여러 한계들을 극복해야 한다. 후속 연구들을 통해 마이크로바이옴과 이와 연관된 중재 연구들이 COPD 치료의 새로운 장을

이끌어 나가길 기대해 본다.

References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
2. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;207(7):819–37.
3. VanEvery H, Franzosa EA, Nguyen LH, Huttenhower C. Microbiome epidemiology and association studies in human health. *Nature Reviews Genetics*. 2023;24(2):109–24.
4. Reinke SN, Chaleckis R, Wheelock CE. Metabolomics in pulmonary medicine – extracting the most from your data. *European Respiratory Journal*. 2022;2200102.
5. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691–702.
6. Dickson Robert P, Erb-Downward John R, Freeman Christine M, McCloskey L, Falkowski Nicole R, Huffnagle Gary B, et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. *mBio*. 2017;8(1):e02287–16.
7. Yi X, Gao J, Wang Z. The human lung microbiome—A hidden link between microbes and human health and diseases. *iMeta*. 2022;1(3):e33.
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(10):1224–31.
9. 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(4):438–45.
10. Garcia-Núñez 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(12):4217–23.
11. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018;73(5):422–30.
12. Galiana A, Aguirre E, Rodriguez JC, Mira A, Santibañez M, Candela I, et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1787–90.
13. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000;109(4):288–95.
14. 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(8):2813–23.
15. Barker BL, Haldar K, Patel H, Pavord ID, Barer MR, Brightling CE, et al. Association between

- pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations. *Chest*. 2015;147(1):46-55.
16. 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(4):1082-92.
 17. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, Desai D, Bafadhel M, Haldar K, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2027-36.e12.
 18. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1488-502.
 19. Leitaio Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, Tam S, Yang J, Hollander Z, et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1205-13.
 20. Dicker A, Lonergan M, Keir H, Fong C, Tan B, Cassidy A, et al. Lung microbiome dysbiosis is associated with mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):OA3581.
 21. van Rijn AL, van Boheemen S, Sidorov I, Carbo EC, Pappas N, Mei H, et al. The respiratory virome and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223952.
 22. Tiew PY, Dicker AJ, Keir HR, Poh ME, Pang SL, Aogáin MM, et al. A high-risk airway mycobiome is associated with frequent exacerbation and mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2021;57(3):2002050.
 23. Madapoosi SS, Cruickshank-Quinn C, Opron K, Erb-Downward JR, Begley LA, Li G, et al. Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):427-39.
 24. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
 25. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110-30.
 26. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*. 2021;14(2):296-304.
 27. Sprooten RTM, Lenaerts K, Braeken DCW, Grimbergen I, Rutten EP, Wouters EFM, et al. Increased Small Intestinal Permeability during Severe Acute Exacerbations of COPD. *Respiration*. 2018;95(5):334-42.
 28. 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.
 29. Li N, Dai Z, Wang Z, Deng Z, Zhang J, Pu J, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2021;22(1):274.
 30. Qu L, Cheng Q, Wang Y, Mu H, Zhang Y. COPD and Gut-Lung Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence COPD and Related Therapeutics. *Front Microbiol*. 2022;13:868086.
 31. Zhang L, Valizadeh H, Alipourfard I, Bidares R, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M. Epigenetic

- Modifications and Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Update Review. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;17(3):333-42.
32. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017;72(1):13-22.
 33. Tsukuda N, Yahagi K, Hara T, Watanabe Y, Matsumoto H, Mori H, et al. Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life. *The ISME Journal*. 2021;15(9):2574-90.
 34. Kan H, Stevens J, Heiss G, Rose KM, London SJ. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(5):570-8.
 35. Varraso R, Willett WC, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2010;171(7):776-84.
 36. Jung YJ, Lee SH, Chang JH, Lee HS, Kang EH, Lee SW. The Impact of Changes in the Intake of Fiber and Antioxidants on the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrients*. 2021;13(2).
 37. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-15.
 38. Kim CH. Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1161-71.
 39. 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.
 40. Jang YO, Kim O-H, Kim SJ, Lee SH, Yun S, Lim SE, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7008.
 41. Aimbire F, Carvalho JL, Fialho AK, Miranda M, Albertini R, Keller A. Role of probiotics *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhmanosus* on lung inflammation and airway remodeling in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA2452.



폐쇄성폐질환 연구원
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)