

# 프로바이오틱스의 진면목(1)

저자 김성철  
영남대학교 임상약학대학  
겸임교수  
약학정보원 학술자문위원

## 개요

인간의 위장관에는 숙주세포, 영양소, 미생물로 이루어진 복잡하고 다양한 생태계(ecosystem)가 존재한다. 장관에서 배양 가능한 미생물의 종류는 500종 이상이며, 위, 십이지장, 공장에는 미생물의 수가  $10^5$ CFU/g으로 증가한다. 장내 세균의 수는  $10^{14}$ 개 정도로 인체 유핵세포의 10배에 이른다. 장내 세균의 전체 개놈 크기는 인간 개놈의 50-100배에 다다를 것으로 추정된다. 이러한 미생물들은 다른 미생물, 장 상피세포, 점막면역체계같은 주위 환경과 끊임없이 상호 작용을 한다.

장내 세균은 인체에 잠재적으로 해로운 것과 인체에 이로운 것으로 나눌 수 있다. 인체에 이로운 대표적인 장내 세균은 bifidobacteria와 lactobacilli이며 프로바이오틱스로 많이 사용되면서 최근 연구가 많이 진행되고 있다. 프로바이오틱스는 적정량을 섭취했을 때 숙주의 건강에 도움이 되는 살아있는 미생물로 정의되며, 독성이 없이 비교적 안전하다. (프로바이오틱스의 작용기전: 서울대병원소아과 고재성)

전 세계 프로바이오틱스의 시장은 2011년 279억달러 수준에서 2018년 449억달러의 성장이 예측되며, 우리나라의 프로바이오틱스 시장규모는 2011년 400억원대에서 2015년 2000억원으로 무섭게 성장하고 있다. 또한 6.8%의 높은 연평균 성장률을 달성할 것으로 예상되고 있다.(한국의약통신 2016.01.13.) 2015년의 건강관련 키워드 중 단연 최상위를 차지한 것이 프로바이오틱스이다. 그 정확한 의미는 잘 모르지만 대장엔, 특히 소아의 설사 변비에 좋다고 알려져 있다. 본 호에서는 프로바이오틱스의 의미와 임상적 유효성에 알아보고 프로바이오틱스의 새로운 적응증에 대하여 알아본다.

## 키워드

프로바이오틱스, 변비, 설사, 질염, 항생제, 제2의 뇌, 프로바이오틱스의 작용 기전

### 1. 장은 제2의 뇌

인간의 뇌는 사고와 행동을 결정하는 두뇌와 피곤할 때 단 것을 먹고 싶어지는 것 등의 생각은 두뇌가 아닌 제2의 뇌라고 불리는 장에 위치한 신경계 시스템(Enteric Nervous System)에 의한 것이라고 알려지고 있다. (Michael Gershon at Columbia-Presbyterian Medical Center, New York.)

장신경계는 식도에서 항문까지 연결되어 있으며 길이는 9m 가량이며 약 5억 개에 달하는 뉴런으로 이루어져 있다.

장벽에 있는 내장 신경계는 두뇌의 명령을 받아 소화를 조절하는 조직을 포함하고 있지만, 장 신경계는 환경 변화에 따라 두뇌와 별개로 개별 행동에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다.

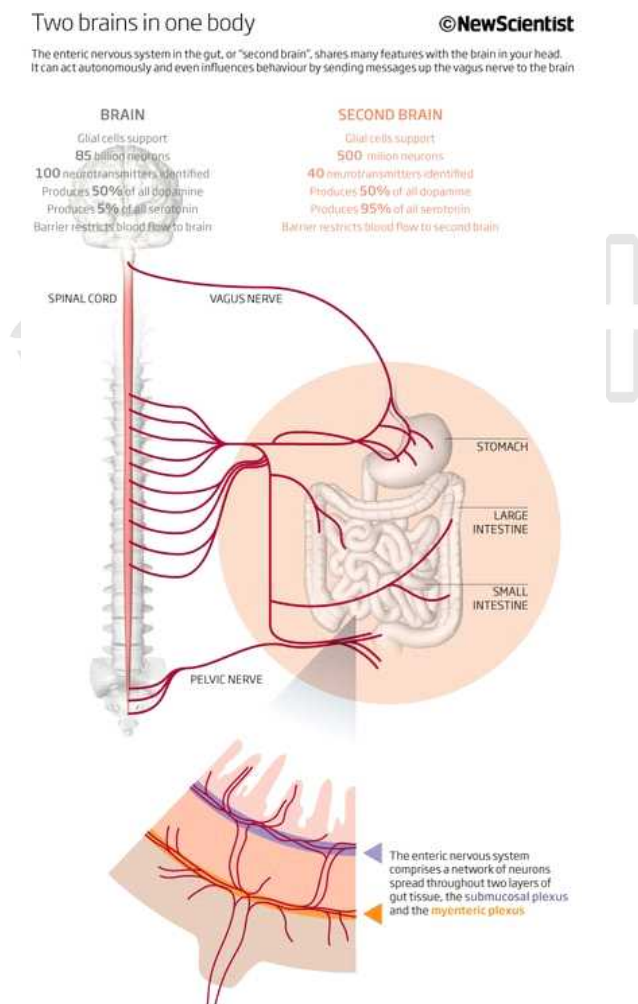
20세기에 들어와서 복잡한 소화 과정을 모니터링하는 이 전용 신경망은 위에 들어온 음식물을 근육 수축으로 장까지 나르고 장내에 pH값을 화학 성분에 따라 유지하는 효과를 나타냄이 밝혀졌다. 또한 약 5억 개에 달하는 뉴런은 식사와 함께 운반될 우려가 있는 병원체가 장을 통과하는 것을 감지해 장벽에 있는 면역세포가 히스타민을 포함한 각종 면역 물질을 분비시키게 한다. 병원균을 배출하기 위해 설사나 구토를 선택하는

것도 뇌가 아니라 장 신경계 시스템이 결정하는 것이다. (*American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol 283, p G1217)

장 신경계는 뇌와 같은 양(50%)의 도파민을 생성하는 다양한 신경과 신경교세포 등으로 이뤄져 있다. 또한 뇌와 비슷한 수준인 40종에 달하는 신경 전달 물질을 합성하고 체내에 있는 세로토닌 중 95%는 항상 장 신경계에 집중되어 있다. (*Cell*, vol 135, p 825).

도파민은 기쁨이나 의욕과 관련한 신경 전달 물질이지만 장내에서 근육 수축을 조절하는 신경 사이에서 신호를 주는 분자로 활동하고, 세로토닌은 우울증과 수면, 체온 조절이나 행복한 기분과 관련된 물질로써, 장내에서 합성된 세로토닌은 간이나 폐가 손상을 받으면 혈액으로 이송되어 생리 활성을 발휘한다.

최근 연구에 의하면 과민성 대장증후군(IBS)으로 빈번한 설사와 변비가 반복되는 사람들은 우울증과 관련이 있으며, 이런 환자의 100명중 87명(87%)은 장신경계의 퇴행성 변화로 장에 존재하는 뉴런의 파괴 또는 사멸의 결과임이 밝혀졌다. (*Journal of Neurogastroenterology and Motility*, vol 18, p 78).



<http://neurosciencestuff.tumblr.com/post/38271759345/gut-instincts-the-secrets-of-your-second-brain>

최근 연구에 의하면 파킨슨병은 뇌의 도파민을 생산하는 세포 손상에 의해 발생하는 것으로 알려져 있지만 독일 프랑크푸르트대학 연구팀에 따르면 파킨슨병에 관여하는 것으로 알려진 루이소체라는 단백질군이 장내의 도파민을 생산하는 뉴런에 나타난다는 점을 지적하고 있다. 파킨슨병으로 사망한 사람의 루이소체 현황을 조사한 결과, 원인은 대장을 경유하여 바이러스 등과 함께 신경을 통해 뇌에 침투한 것으로 판단됐다고 한다.

그러므로 장의 건강이 신체의 건강을 좌우한다고 하여도 과언이 아니다. 즉, 장이 건강하면 면역 능력이 향상되고 정신 건강도 개선됨이 밝혀졌다.

## 2. 프로바이오틱스의 정의

프로바이오틱스란 우호적인(friendly), 호혜적인(beneficial) 또는 좋은(good)의 의미인 Pro와 생체 물질의 의미인 biotics가 결합된 것으로서 위장관계의 건강과 균형에 기여하는 생물체(organism)이다. 프로바이오틱스란 "For Life"를 뜻하며 항생제(Antibiotics)의 "Against Life"와는 반대 의미를 가지며, 장내 미생물 균형에 도움을 주는 미생물이나 물질을 의미한다. 즉 장관의 건강 상태를 유지할 뿐만 아니라 각종 질병과의 싸움을 도와주는 유익한 존재이다. 건강한 하부 장관이란 E.coli 또는 Salmonella와 같은 질병을 일으키는 세균의 군집 형성을 억제하는 유익균이 적어도 85% 정도 존재하는 것을 의미한다. 이것의 의미는 건강한 장관에는 적어도 15% 정도의 유해균도 공존한다는 의미이다. 즉 유익균과 유해균의 비율이 85:15의 비율을 유지하면 건강한 상태임의 나타낸다. 정장제라 함은 장관내의 유익균과 유해균의 비율을 85:15로 유지시켜주는 약물이다.

생균제는 항생제와 비교하여 일반적인 생존 환경 하에서 성장촉진 효과가 약간 뒤지는 것으로 보이나 항생제가 갖는 잔류나 내성균 등의 문제가 없고, 특히 감염성 질환에 항생제를 사용하여 질병을 치료하고 난 후에 장내에 바람직한 세균총의 균형을 이루기 위해 생균제의 투여가 절대 필요하다. 식약처에서 인정한 프로바이오틱스의 기능은 “유산균 증식 및 유해균 억제·배변 활동 원활, 체지방 감소, 여성의 질 건강, 면역과민 반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 줄 수 있음”이며 지표는 생균수이고 1일 섭취량은 프로바이오틱스로서  $10^8 \sim 10^{10}$ CFU이다.

## 3. 프로바이오틱스의 종류

파스티르(1857)가 유산균을 처음 발견한 데 이어, 메치니코프(Elie Metchnikoff 1905)가 불가리아 장수촌에서 *Lactobacillus bulgaricus*를 분리하고, “발효유에 의한 장수설”을 발표하면서 유산균 음료가 각광을 받게 되었다. Orla-Jensen(1916)은 치즈와 사탕무에서 각각 *Lactobacillus casei*와 *Lactobacillus fermentum*을 분리하였고, Kandler(1982)는 대부분의 장내 유해세균을 억제하는 *Lactobacillus reuteri*를 분리하였다. 그 후 각국에서는 자기 민족에게 맞는 고유 형태의 유산균 및 유산균 발효유를 개발하여 오늘에 이른다.

프로바이오틱스는 그 모양에 따라 간균(bacillus)과 구균(coccus)으로 대별된다.

식약처에서 유산균 균주(고시형)로 인정한 것은 19종이 있다.

Lactobacillus 11종, Bifidus 4종, Lactococcus 1종, Enterococcus 2종, Streptococcus 1종이 있다.

구 분	균 종
Lactobacillus	acidophilus/casei/gasseri/delbrueckii ssp/bulgaricus/helveticus/fermentum/paracasei/platarum/reuteri/rhamnosus/sarivarius
Lactococcus	clatis
Enterococcus	faecium/faecalis
Streptococcus	thermophilus
Bifidobacterium	Bifidum/breve/longum/anim

(출처 : 식약처)

## 1) 각 균주의 인정 기능성

### (1) *Lactobacillus*

위장 내 소화액과 담즙산에 안정하며 주로 소장에서 활동하며, 소장 내 균총의 비율을 정상화시키는 역할을 한다.

#### □ *Lactobacillus bulgaricus*

우유 발효용으로, 장내에 정착하지 않고 통과한다. Salminen(1998)이 규정한 프로바이오틱스 유산균에 속하지 않는다. 불가리아의 장수촌에서 메치니코프가 처음 분리하였다.

#### □ *Lactobacillus thermophilus*

고온에서 잘 자라며 열에 매우 강한 균종이다. 요구르트의 제조 시 산을 신속히 합성한다.

#### □ *Lactobacillus casei*

Casei는 치즈를 의미한다. 내산성이 강한 유산균으로써 정장작용 및 소화작용을 돕는다. 항암효과와 면역 강화 기능이 우수하다. Orla-Jensen이 치즈에서 분리하였기 때문에 이러한 이름이 붙게 되었다.

#### □ *Lactobacillus rhamnosers*

장의 정착성이 높다. GG균을 포함하며, 여러 특성이 카제이균과 유사하다.

#### □ *Lactobacillus plantarum*

김치의 유산발효를 주도하는 균이다. 장내 내생균은 아니지만, 항암효능과 면역강화 기능이 뛰어나다.

#### □ *Lactobacillus acidophilus*

내생균으로 특히 소장에 잘 정착하는 내산성 프로바이오틱스이다. 혈중 콜레스테롤의 감소와 면역강화 및 변비를 개선하는 기능이 있다. 비타민 B군의 합성 능력을 가지고 있으며, 장내 정착이 가능하고 증식이 왕성한 미생물이다.

#### □ *Lactobacillus polyfermenticus*

비교적 최근에 분리·동정된 균이다. 장내에서는 endospore를 형성하여 장까지 도달하는 등 여러 면에서 효능이 뛰어나 의료용으로 부각되고 있다. 일명 비스판균(bispan strain)으로도 불린다.

#### □ *Lactobacillus Reuteri*

학명은 *Lactobacillus reuteri*이며, *L. acidophilus*, *Bifidus* sp.와 더불어 인체에 공생하는 3대 유산균의 하나이다. 이들의 공통점은 모두 위·소장·대장·질 등에 잘 정착한다는 점이다. *L. acidophilus*보다 내산성이 우수하며, 항균물질(reuterin)을 합성하여 거의 모든 유해 세균의 생육을 강력히 억제한다. 유아의 설사에 개선 효과가 뛰어나고 면역력을 강화하므로, 유아용 프로바이오틱스로 많이 이용한다. 또한 최근 임상에서 여성 질 내 세균총의 균형을 유지해주기 때문에 여성 질염에 효과가 있는 것으로 보고되어있다.

### (2) *Bifidus* sp.

그람양성의 편성혐기성 세균이다. 인체 내에 400여 종이 있으며, 그 숫자(1014cfu/g 이상)는 장내 세균의 30~40%(건조분 기준)를 차지한다. 모유를 섭취하는 유아의 장내 균총 중 10~20%를 점유하고 있다. 일본을 중심으로 많은 연구가 진척된 프로바이오틱스의 일종이다.

증식인자로 올리고당을 이용한 연구가 많이 보고되어 있다. 변비와 설사를 치유하는 효능을 비롯하여 면역증강·항종양·혈중 콜레스테롤 감소·유당 불내증 등의 기능이 있다.

### (3) *Streptococcus* sp.

*Streptococcus thermophilus*가 대표적인 균종이다.

(4) *Enterococcus faecalis*

*Enterococcus*는 면역력을 활성화하는 힘이 강하고 백혈구의 NK세포가 암세포를 죽이는 기능을 높인다.

특히, 살아있는 균이 아니라 열처리를 하여 죽은 균은 백혈구가 암세포를 공격하는 것을 활성화 시키는데 강력한 힘을 발휘한다.

또한 *Enterococcus*는 피부병을 개선하거나 감염에 대한 저항력을 강하게 한다고 알려져 있다.(BRM 자료)

4. 프로바이오틱스의 작용기전

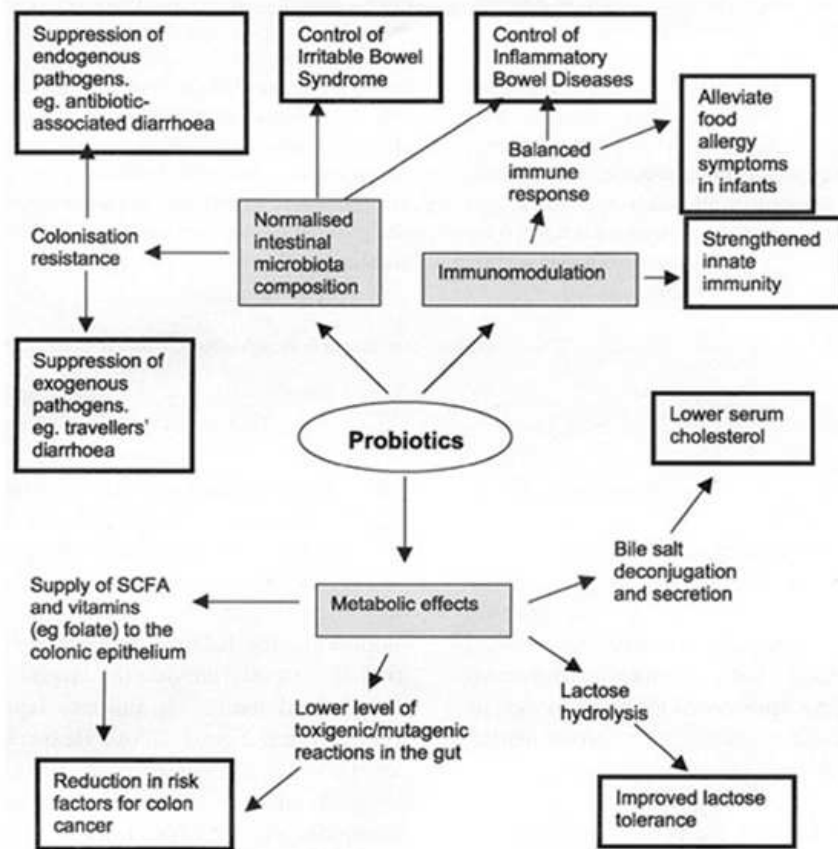
많은 *in vivo* 및 *in vitro* 실험결과 프로바이오틱스는 병원성 또는 기회성 미생물에 대해 다음과 같은 기전으로 유해균의 생육을 억제하거나 살균작용을 한다(de Ross & Katan 2000, Wright & Salminen 1999, Fuller 1991).

- 생균제는 면역계를 자극하여 장 질환을 억제한다(Cunningham-Rundles *et al.* 2000).
- 장내에서 병원성 장내세균과 영양소에 대해 경쟁적으로 이용한다(M. Kennedy *et al.* 1988).
- 병원성 미생물이 장 점막에 부착하는 것을 억제한다. 결합 부위를 미리 선점하여 병원균의 접근을 봉쇄한다(Conway *et al.* 1987). 또한 병원균의 장 상피세포로의 침투도 억제한다.
- 항균물질을 생산하여 장 건강을 증진한다. 생균제는 항균성 박테리오신(D. Carminati *et al.* 1989, S. Anand *et al.* 1985), 유기산, 저급 지방산, 과산화수소 등을 합성하여 병원균을 죽이거나 병원균에 의한 독소생산을 억제하고, 독소 수용체를 분해한다 (Castagliuolo *et al.* 1999).

(표-1) Mechanisms of Action of Probiotics Agents

Inhibit growth of pathogenic enteric bacteria	Block epithelial attachment or invasion by pathogens	Improve epithelial and mucosal barrier function	Alter host immune response
<ul style="list-style-type: none"> <li>○Decrease luminal pH</li> <li>○Secrete bactericidal proteins</li> <li>○Stimulate defensin production by epithelial and Paneth cells</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○Block epithelial binding by inducing of MUC 2</li> <li>○Stimulate mucus production to alter biofilm</li> <li>○Inhibit epithelial invasion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○Produce short-chain fatty acids, including butyrate</li> <li>○Enhance mucus production</li> <li>○Increase barrier integrity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○Induce IL-10, TGF-β expression and secretion</li> <li>○Stimulate secretory IgA production</li> <li>○Decrease TNF-α, IFN-γ expression</li> <li>○Activate regulatory T cells</li> </ul>





Proposed health benefits stemming from probiotic consumption.

(그림-1) 프로바이오틱스의 작용  
*International Journal of Food Microbiology* 78(2002) 99-117

### 5. 프로바이오틱스의 구비 조건

- 의료용 프로바이오틱스는 다음 조건에 부합해야 경제성이 있다.
- 첫째는 효능성이다. 프로바이오틱스가 요구하는 모든 기능을 골고루 갖추어야 한다. 유해균의 억제력, 혈중 콜레스테롤의 감소 능력, 유해균의 장 정착 저해능력, 면역 활성의 증강, 항암효과 등이 높을수록 바람직하다.
  - 둘째는 안전성이다. 사람이나 동물들이 직접 먹는 것이므로 안전성은 아무리 강조해도 부족함이 없다. 따라서 균주개발 시 동물실험을 통해서 철저히 안전성을 검토해야 한다.
  - 셋째는 외부 충격에 견뎌야 한다. 제품화 과정에서 식용균은 동결건조 시 사멸하지 않고 잔존해야 한다.
  - 넷째로 대장과 직장에 도달할 수 있는 능력이 구비되어야 한다. 위장에서는 위산이 분비되고, 담낭에서는 담즙이 분비된다. 소장에서 분비하는 각종 소화효소의 작용을 견디고 생존해야 한다. 천연적으로 이러한 특성을 모두 갖춘 유산균을 발견하기 매우 어렵다. 따라서 유전자 조작을 하거나, 미생물 세포를 다른 보호막으로 감싸 주어야 한다.
  - 다섯째로 사용목적에 따라 균주를 분리하는 것이 효율적이다. 식용균은 인분에서, 사료용은 동물의 분뇨에서 분리할 때 장내 정착성이 높다. 따라서 의료용 프로바이오틱스는 다음과 같은 조건을 갖추어야 한다(Tanaka 1990).
- 숙주세포에 존재하는 균주일수록 바람직하다.
  - 상부 소화관 내를 거의 사멸하지 않고 통과할 수 있어야 한다.

- 하부 소화관에서 증식할 수 있어야 한다.
- 장내에서 유용한 효능을 잘 발휘해야 한다.
- 식품 첨가 시 가공 조건에서 생존해야 한다.
- 안전성이 보장되어야 한다.
- 부작용이 없어야 한다.
- 생산한 항균물질에 대한 내성이 없어야 하며, 항균범위가 넓어야 한다.
- 섭취 또는 음용하기 쉬워야 한다.
- 제조원가가 저렴해야 한다.
- 보관 시 품질이 안정적이어야 한다.

## 결론

유산균은 제2의 뇌로 불리는 장내의 유익균과 유해균의 비율을 조정하여 신체 전반적인 건강 상태를 유지시켜주는 제제이다. 식약처에서 약효와 기능을 인정한 유산균을 중심으로 그 작용 기전과 유용성에 대하여 살펴 보았다. 특히 최근 여성 질염과 충치 예방 및 아토피 피부염에 그 기능을 인정받아서 프로바이오틱스의 치료 영역은 더욱 넓어졌다고 할 수 있다. 단 프로바이오틱스의 종류와 기능에 대하여 확실히 인지하여 약국에서 환자들이 선택을 잘 할 수 있도록 하여야 할 것이다.

## 약사 Point

1. 프로바이오틱스의 종류와 작용 기전에 대하여 숙지하여야 한다.
2. 프로바이오틱스를 복용하여야 할 환자를 정확히 선별하여야 한다.
3. 인터넷 등 SNS에서 흘러 다니는 근거 없는 자료에 현혹되지 않도록 복약지도를 철저히 하여야 한다.
4. 프로바이오틱스의 소장 및 대장의 위치에 따른 주요 유산균의 특성을 이해하여야 한다. 즉 소장에서부터 대장에 이르기까지 BELBIC(Bifidus→Enterobacoccus→Lactobacillus→Bifidus→Clostridium)을 이해하여야 한다.
5. 소아의 면역성 질환(아토피피부염 등)에 프로바이오틱스의 적극적인 추천이 매우 유용하다.

## ■ 참고문헌 ■

- 1) Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1996;4:430-5.
- 2) Sullivan A, Nord CE. 프로바이오틱스 and gastrointestinal diseases. J Intern Med 2005;257:78-92.
- 3) Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea : a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:54-60.
- 4) Fedorak RN, Madsen K. 프로바이오틱스 and prebiotics in gastrointestinal disorders. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:146-55.
- 5) Gill HS, Guarner. 프로바이오틱스 and human health : a clinical perspective. Postgrad Med J 2004;80:516-26.

- 6) Yolken RH, Ojeh C, Khatri IA, Sajjan U, Forstner JF. Intestinal mucins inhibit rotavirus replication in an oligosaccharide-dependent manner. *J Infect Dis* 1994;169:1002-6.
- 7) Cadieux P, Burton J, Gardiner G, Braunstein I, Bruce AW, Kang CY, et al. Lactobacillus strains and vaginal ecology. *JAMA* 2002;287:1940-1.
- 8) Mack DR, Lebel S. Role of 프로바이오틱스 in the modulation of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:22-6.
- 9) Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with 프로바이오틱스 bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000;78:67-73.
- 17) Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish infants. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
- 18) Rook GAW, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005;54:317-20.
- 19) *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2202-22.
- 20) 프로바이오틱스의 기술 동향 : 식품기술 제17권 제3호(2004. 9)
- 21) *Korean Journal of Pediatrics* Vol. 48, No. 7, 2005(서울대 의대 소아고학교실 고재성)
- 22) GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial : the journal *Clinical Nutrition* June 2010 Volume 29, Issue 3, Pages 312-316
- 23) Kristin Wickens et al : A differential effect of 2 프로바이오틱스 in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial : The journal of allergy and Immunology, October 2008 Volume 122, Issue 4, Pages 788-794
- 24) Benedict Staab et al : The influence of a 프로바이오틱스 milk drink on the development of gingivitis: a pilot study The journal of Periodontology : 12 August 2009
- 25) 오초롱-조홍범 : *Korean Journal of Microbiology* (2012) Vol. 48, No. 4, pp. 309-313
- 26) Ji Sun Hwang, Sin-Hyeog Im : 프로바이오틱스 as an Immune Modulator for Allergic Disorders : *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2012;22:325-335
- 27) 프로바이오틱스의 모든 것 : 김성철 강의 자료 (2014)