



# 장내 미생물과 염증장질환

은 창수

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 내과

## Intestinal microbiota and inflammatory bowel diseases

Chang Soo Eun, MD

Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

**Background:** The prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) has been rapidly increasing over the past several decades in Korea. IBD appears to be resulted from inappropriate and chronic activation of the mucosal immune system driven by stimuli such as intestinal microbiota and various environmental factors in genetically susceptible individuals.

**Current Concepts:** Recent advances in next-generation sequencing technology have identified alterations in the composition and function of the intestinal microbiota in individuals with IBD. Dysbiosis in patients with IBD is characterized by decreased bacterial diversity combined with an expansion of putative aggressive species and a reduction in protective species. Altered microbial composition and function in IBD correlates with increased immune stimulation, epithelial dysfunction, or enhanced mucosal permeability. Thus, dysbiosis may play an essential role in the pathogenesis of IBD.

**Discussion and Conclusion:** Although it is currently unclear whether dysbiosis is a cause or consequence of intestinal inflammation in IBD, several microbial-based and microbial-targeted therapies have yielded promising early results.

**Key Words:** Gastrointestinal microbiome; Inflammatory bowel diseases; Host microbial interactions

### 서론

인체의 위장관에는 수많은 미생물들이 군집을 이루고 있으며, 정상적으로 존재하는 장내 미생물은 장의 항상성과 기능을 유지하는 데 필수적이고, 이를 위해선 장내 편리공

생균(commensal bacteria)에 대한 면역관용이 유지되어야 한다. 반면에 특정 병원균이 군집을 이루면 인체에 해가 되고 감염질환을 유발할 수 있다. 따라서 인체는 해가 없는 미생물의 감염이나 군집 형성에는 항상성 반응을 하고, 병원균에 대해선 방어기전을 작동하게 된다.

염증장질환은 증상의 호전과 악화를 반복하는 만성 재발성 소화관 질환으로, 모든 소화관을 침범하고 협착, 천공, 누공 등으로 반복 수술을 받게 되는 크론병과 대장만을 침범하여 혈성 설사, 대변절박증 및 복통 등으로 난치 경과를 밟는 궤양대장염을 포함한다. 염증장질환의 병인은 정확히 밝혀지지 않았지만, 유전적인 소인을 가진 사람에서 장내 미생물, 식이 등과 같은 환경적인 변화로 장내 편리공생

Received: June 28, 2021 Accepted: August 22, 2021

Corresponding author: Chang Soo Eun  
E-mail: cseun@hanyang.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

균에 대한 과도한 체내 면역반응이 발생하고 지속되어 나타난다[1,2].

그동안 유전학, 분자미생물학, 면역학, 실험동물 모델, 면역진단학 분야의 많은 연구들과 중개연구 및 임상시험을 통해 염증장질환의 병태생리에서 비정상적인 인체-미생물 상호작용(host-microbial interaction)이 중요한 역할을 한다는 것을 알게 되었다. 이 논문에서는 염증장질환 환자에서 장내 미생물의 조성 및 기능변화, 염증장질환의 병인에서 장내 미생물 불균형의 역할, 그리고, 장내 미생물 기반 또는 장내 미생물 표적 치료에 관하여 정리하였다.

## 염증장질환에서 장내 미생물의 변화

인체는 장내 미생물들이 장관내 잘 생존할 수 있도록 영양분이 풍부한 환경을 제공하는 반면에, 장내 미생물은 단쇄지방산(short chain fatty acid)이나 필수 비타민을 합성함으로써 인체에 이로운 작용을 한다. 이러한 인체와 장내 미생물 간의 상호 유익한 관계를 공생(symbiosis)이라고 한다. 초기 장내 세균 연구는 대변내 존재하는 세균 배양법을 이용하였으나 일부 배양 가능한 세균만 분석함으로써 전체 장내 미생물 군집을 반영하지 못하였던 반면, 모든 장내 세균이 가지고 있는 16S rRNA 유전자 염기서열을 이용한 차세대 시퀀싱 분석법이 도입되면서 전체 장내 미생물 군집을 연구할 수 있게 되었고, 특정 병원균이 아닌 전체 장내 미생물의 불균형이 염증장질환을 포함한 여러 질환의 병태생리와 관련이 있음을 알게 되었다.

염증장질환 환자에서 장내 미생물 조성의 다양한 변화가 보고되었는데, 대상 검체의 종류와 위치, 질병의 활성도, 분석방법, 약제, 식이, 연령, 흡연 등 여러 인자들의 차이 때문에 연구 간에 상당한 결과 차이를 보인다[3]. 대부분의 연구에서 일관되게 보고하는 염증장질환의 특징적인 장내 미생물 변화는 장내 세균 다양성의 감소와 함께 인체에 해로운 염증작용을 하는 유해균(*Proteobacteria*, *Fusobacterium* sp., *Ruminococcus gnavus* 등)의 상대 조성은 증가되어 있는 반면에 방어작용을 하는 유익균(*Lachnospiraceae*,

*Bifidobacterium* sp., *Roseburia*, *Sutterella* 등)의 상대 조성은 감소되어 있다는 것이다[4-6]. 이러한 장내 미생물 불균형은 치료를 받기 전인 질병의 초기부터 나타난다[7]. 또한 염증장질환과 관련된 장내 미생물 불균형의 일부 특징들이 유전 및 환경 요인들을 공유하는 친족들에서 질병이 이환되지 않은 시기에 나타나기도 하는데, 이들은 정상인에 비해 염증장질환의 발병 위험도가 높다[8,9].

염증장질환에서 장내 미생물의 역할을 규명하기 위한 접근방법으로 전반적인 장내 미생물 조성의 불균형에 대한 연구 외에 병원성을 가지는 특정 미생물에 대한 연구들이 진행되었다. 염증장질환 환자와 정상인 간에 의미 있는 차이를 보이는 여러 특정 세균들에 대한 연구결과가 발표되었으나, 연구 간에 일관성이 없고 전향 코호트 연구에서 동일 세균에 대한 재현성을 입증하지 못해 아직 특정 미생물의 명확한 역할에 대해선 논란이 있다. 그러나 adherent-invasive *Escherichia coli*나 *Fusobacterium varium*과 같은 특정 세균들은 여러 연구를 통해 염증장질환에서 병원성 역할을 하는 것으로 밝혀졌다[10-12].

한편, 장내 미생물 중 세균 이외에 바이러스나 진균 조성의 불균형도 염증장질환과 관련이 있다. 염증장질환 환자에서 장내 바이러스의 다양성이 증가되고, 세균용해바이러스(bacteriophage)와 같은 특정 바이러스의 상대 조성이 증가되었으며, 진균과 원시세균(archaea) 조성의 불균형도 보고된다[13,14]. 아직까지 염증장질환과 연관된 바이러스와 진균에 관한 연구결과는 매우 부족한 실정으로, 앞으로 질병의 병인과 임상 적용에서 이들 미생물의 역할에 대한 많은 연구가 필요하다.

장내 미생물 불균형이 질병의 원인인지 염증에 따른 결과인지 밝히는 것이 중요한데, 질병의 치료, 진단 및 예후 결정, 그리고 치료 반응을 예측하는 데 장내 미생물 불균형 평가가 도움이 될 수 있기 때문이다. 장내 미생물 불균형이 염증장질환의 원인임을 뒷받침하는 증거로는 (1) 마우스 장염 모델에서 장염이 심한 마우스의 대변(장내 미생물)을 받은 마우스에서 장염이 없는 정상 마우스의 대변을 받은 마우스보다 심한 장염이 발생한다. (2) 궤양대장염 환자의 일부에서 대변미생물무리이식(fecal microbiota transplantation)

을 받으면 증상이 호전된다. (3) 수술 후 재발한 염증장질환 환자에서 항생제와 특정 프로바이오틱스 제형이 효과가 있다는 연구결과가 포함된다. 반면에 장내 미생물 불균형이 장염에 대한 장내 미생물 군집의 반응임을 뒷받침하는 증거로는 (1) 급성 장염에서도 염증장질환과 유사한 장내 미생물 불균형이 나타난다. (2) 질병의 활성도가 직접적으로 장내 미생물 조성의 변화를 유발한다. (3) 대변과 점막조직내 장내 미생물 변화가 질병 활성도와 연관이 있으며, 염증이 있는 부위와 염증이 없는 부위의 장내 미생물 조성이 다르다는 연구결과가 포함된다[15,16].

정상인에서 장내 미생물 조성은 시간에 따른 차이가 없는 반면에 염증장질환 환자들에서 장내 미생물 군집은 불안정하여, 활동기와 비활동기 간에 장내 미생물 조성의 차이를 보인다. 염증장질환 환자들에서 관해기에도 장내 미생물 불균형을 보이며, 복용하는 약제 역시 장내 미생물 조성에 영향을 미친다. 동일한 환자에서도 염증 부위와 염증이 없는 부위간에 장내 미생물 조성의 차이가 있다. 장내 미생물 불균형을 분석할 때 검체가 무엇인지도 중요한데, 대변과 장점막조직간에 미생물 조성은 확연히 차이가 난다[17,18]. 대변내 장내 미생물 조성이 점막조직내 조성을 반영하지 못하고, 점막조직내 미생물 군집과 장상피세포 및 면역세포간의 밀접한 접촉이 질병의 병인에 핵심적인 역할을 함을 고려할 때 염증장질환에서 대변내 미생물보다는 점막 연관 미생물 분석이 더 중요할 것으로 보인다.

## 염증장질환에서 장내 미생물의 기능적인 변화

염증장질환에서 나타나는 장내 미생물 조성의 불균형이 질병의 병인에 어떠한 역할을 하는지 알기 위해선 장내 미생물 불균형에 따른 장내 미생물의 작용 변화를 분석하는 것이 매우 중요하며, 이에 DNA 수준에서 장내 미생물 작용을 분석하는 metagenomics, RNA 수준에서 분석하는 metatranscriptomics, 단백질 발현 정도로 장내 미생물 작용을 분석하는 metaproteomics, 그리고 장내 미생물의 대사산물을 분석하는 metabolomics가 포함된다[19].

염증장질환 환자들에서 butyrate를 합성하는 세균은 감소되어 있는 반면에 황산염을 환원시키는 세균은 증가되어서 장에 유익한 역할을 하는 butyrate 합성은 감소되고 장상피세포 손상과 장염을 유발하는 황화수소는 증가되어 있다. 식이 섬유(복합 탄수화물)가 장내 세균에 의해 분해되어 만들어지는 butyrate, propionate, acetate와 같은 단쇄지방산은 인체 내에서 에너지 대사, 상피세포 증식, 위장관 운동 등에 중요하고, 무엇보다 조절 T세포의 증식과 분화를 촉진시켜 장내 미생물과 인체 면역계의 상호작용에서 핵심적인 역할을 하는데, 염증장질환 환자들에서 단쇄지방산 합성 및 작용이 의미 있게 감소되어 있다[20].

ทริป토판(tryptophan)이라는 아미노산에서 만들어지는 인돌(indole)과 대사체들은 장상피세포에서 병원성 *E. coli*의 부착을 억제하고, 장점막벽을 강화시키며, 뮤신(mucin) 합성을 증가시킴으로써 장 항상성 유지에 중요한 역할을 하는데, 염증장질환에서 트립토판 대사에 관여하는 장내 미생물 및 트립토판 대사체들이 감소되어 있다[21].

염증장질환 환자들에서 효율적인 담즙염 대사와 이차 담즙산 합성이 이루어지지 못해, 장내 항염증 작용을 하는 이차 담즙산은 감소되고, 친염증 작용을 하는 conjugated 담즙산과 sulfated 담즙산은 증가되어 있는데, 이는 장내 미생물 불균형으로 효율적인 담즙 대사에 관여하는 장내 세균들이 감소되어 있기 때문이다[22].

이처럼 염증장질환에서 장내 미생물 불균형에 따른 비정상적인 대사체 변화를 분석하는 것은 질병의 병태생리 기전을 이해하는 데 중요할 것이며, 앞으로 이에 대한 많은 연구가 필요하다.

## 염증장질환에서 장내 미생물 불균형의 역할

현재까지 대규모 유전자 연관 연구들을 통해 염증장질환 연관 유전자들이 240개 이상 보고되었는데, 이들의 생리적 기능을 살펴보면, 상당수는 획득면역(*IL23R*, *IL12B*, *JAK2*, *STAT3*), 장내 세균의 인지과 처리(*NOD2*, *TLR4*, *TLR9*), 자가소화작용(autophagy) (*ATG16L*, *IRGM*, *ATG5*, *NOD2*),

그리고 장점막 방어벽(*ECM1*, *CDH1*, *LAMBI*) 등 장내 미생물에 대한 면역반응과 관련이 있다[23,24]. 이는 질병 연관 유전자들의 변이로 장내 세균을 제대로 처리하지 못하거나 장점막 방어벽의 손상이 유발되면, 장내 편리공생균에 대한 면역관용이 붕괴되고 과도한 면역반응이 발생하여 만성 장염을 초래할 수 있음을 시사한다. 또한, 연관 유전자 변이 마우스에선 장염이 발생하기 전 단계부터 장내 미생물 불균형이 관찰되었고, *NOD2*와 *ATG16L* 유전자 변이 마우스에서 바이러스 감염과 같은 환경 요인들이 유도되면 복합적인 상호작용을 통해 만성 장염이 발생함을 보고하였다[25,26].

장내 세균 항원에 대한 병원성 면역반응을 유발하는 기전으로 크게 네 가지 가설이 제시되는데, 이들 기전에 의해 장점막 면역시스템에 세균 항원의 노출이 증가하고 장내 세균에 대한 인체의 과도한 면역반응이 초래된다.

첫 번째 기전은 병원성 세균이 장염을 유발한다는 것으로, 질병 연관 유전자 변이로 세포내 세균 제거나 항균 펩타이드 분비에 장애가 있는 경우엔 병원균에 의한 기회감염으로 관해기의 장염을 활성화시키거나 장염을 유발할 수 있다. 그러나 현재는 병원균이 염증장질환의 주된 원인은 아니며, 장내 편리공생균 중 조건이나 환경에 따라 병원성을 유발할 수 있는 균주(pathobiont)가 중요한 역할을 한다고 생각한다[27].

두 번째 기전은 장내 미생물 조성의 불균형이 장내 대사 산물의 변화를 초래하여 장점막 투과성을 증가시키고 병원성 면역반응을 유발한다는 것이다. 염증장질환 환자에서는 방어기능을 담당하는 유익균은 감소하는 반면, 장염을 악화시키는 유해균은 증가하는데, 단쇄지방산을 합성하는 *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Eubacterium rectale* 등의 상대 조성이 의미 있게 감소하고, 이에 따른 단쇄지방산 감소 및 면역조절 장애가 보고되었다. 또한, 황화수소의 합성을 증가시켜 장점막 투과성을 증가시키는 황산염 환원 세균인 *Desulfovibrio piger*의 빈도는 증가하였다[28-30].

세 번째 기전은 인체의 장점막 방어기능, 세포내 세균 제거, 그리고 항균 펩타이드 분비의 장애가 발생함으로써 장내 세균을 제대로 억제하지 못하고, 세균 항원의 노출이 증가하여 병원성 면역반응이 초래된다는 것이다. 궤양대장염 발

생 초기부터 장점막 투과성 증가가 나타나고, 일부 환자들에선 점막 투과성 관련 유전자 변이가 발견된다. 또한 크론병 환자들에선 항균 펩타이드 합성과 분비에 관여하는 파네틸(*paneth*) 세포 결합과 함께 세포내 세균 제거를 조절하는 유전자 변이가 발견된다[31,32].

네 번째 기전은 인체의 면역조절 기능에 장애가 초래되어 세균 항원 노출이 증가하고 병원성 면역반응이 증가한다는 것으로, 장상피세포와 점막고유층 면역세포들 간의 세밀하게 조정된 항상성 기전 중 어느 하나라도 결함이 발생하면 만성 장염을 유발할 수 있다.

요약해 보면, 정상적으로는 인체의 유전 인자와 환경 요인이 장내 미생물 조성에 중요한 영향을 미치고, 핵심적인 장내 유익균은 조절 T세포를 포함한 점막면역계의 관용을 잘 조절하고 있다. 즉, 유전적인 소인, 환경 요인, 정상 편리공생균, 면역계의 긴밀한 상호작용으로 정상적인 장 항상성이 잘 유지되고 있는데, 이들의 균형이 다양한 원인에 의해 붕괴되면 과도한 병원성 면역반응이 유발될 수 있다. 장내 미생물 조성의 불균형이 발생하면 병원성을 유발하는 유해균들이 관여하여 장점막면역계 활성화, 장 점막 손상에 따른 장상피 투과성 증가, 이로 인한 미생물 항원 노출 및 다양한 장내 미생물 침입으로 장 점막 면역반응을 유발하고 지속시킴으로써 염증장질환이 발생할 수 있다[33-35].

## 장내 미생물 기반 또는 장내 미생물 표적 치료

현재의 염증장질환 치료는 항염증 및 면역억제 기전을 통해 장의 염증을 조절하는 데 목표를 두고 있다. 생물학제제가 개발됨에 따라 염증장질환 치료는 획기적인 발전을 이루어 많은 환자들에서 빠른 관해와 삶의 질 향상을 가져오게 되었다. 그러나 상당 수의 환자들은 여전히 치료에 반응하지 않고, 현재 사용 중인 강력한 면역억제제는 고가이며, 감염과 종양 발생 같은 심각한 부작용을 초래할 수 있다[36,37].

장내 미생물 불균형이 염증장질환 발생의 원인인지는 명확하지 않지만, 질병의 병인에 중요한 역할을 하므로, 장내 미생물 불균형을 조절함으로써 염증장질환을 치료하고자 하

는 많은 연구들이 진행되어 왔다. 그러나 항생제, 프리바이오틱스, 프로바이오틱스와 같은 지금까지의 장내 미생물 표적 치료들은 임상에서 일관되지 못하고, 만족스러운 결과를 보여주지 못하였다[38].

항생제는 크론병의 항문 주위 병변, 농양 및 누공 같은 합병증 치료에 일부 효과를 보이고, 수술 후 재발 방지에 도움이 된다는 연구결과가 발표되었으나 장기 치료 효과는 불분명하고, 항생제 내성을 유도할 수 있으며, 장내 세균 다양성을 감소시켜 다른 형태의 장내 미생물 불균형을 초래할 수 있다는 문제점을 가지고 있다.

프리바이오틱스는 흡수되지 않는 식품 성분으로, 장내 미생물에 의해 대사되어 장내 유익균의 조성과 기능을 향상시킨다. Inulin, fructo-oligosaccharide, galacto-oligosaccharide, lactulose가 대표적이며, 이들은 단쇄지방산 합성을 증가시켜서 장벽기능 향상, 면역반응 조절, 병원균 침입 방지를 유도할 수 있다. 그러나 임상연구에서는 염증장질환 치료에서 일관된 치료 효과를 보여주지 못하였다.

프로바이오틱스는 장내 미생물의 불균형을 개선하여 인체에 이득을 주는 살아 있는 세균이다. 가장 흔히 사용되는 균종은 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*으로 염증장질환에는 제한된 효과만을 보이며, 8개 세균 복합체인 VSL#3와 *E. coli* Nissle은 궤양대장염의 관해 유지에 일부 효과를 보였으나 크론병 치료에는 효과가 없었다. 프로바이오틱스가 염증장질환에 일관된 효과를 보이지 못하는 것은 환자들마다 장내 미생물 불균형의 양상이 상이하여 한 개 또는 복합체 균주가 개개인의 환자들에서 부족한 유익균을 대체할 수 없고, 대부분의 프로바이오틱스 균주들은 환자들의 장내에 정착하지 못하여 장기간 복용하여도 제한된 시간에만 생존할 수 있기 때문이다. 또한 적절한 치료 효과를 얻기 위한 치료 시기와 적합한 투여 방법에 대한 연구가 필요하다 [39,40].

대변미생물무리이식은 정상 공여자의 대변(장내 미생물)을 환자의 장내에 주입하여 환자의 장내 미생물 불균형을 정상적으로 바꾸고자 하는 치료법이다. 현재 재발성 및 난치성 *Clostridioides difficile* 장염 환자에서 표준치료로 확립되어 있으나, 염증장질환 환자에 대한 치료 효과는 아직 논란이

있다. 현재까지 궤양대장염 환자들을 대상으로 4개의 무작위대조연구가 발표되었으며, 대변미생물무리이식을 받은 군에선 대조군에 비해 궤양대장염 환자들의 관해 유도에 의미 있는 치료 효과를 보였다. 특히 최근 연구에선 여러 명의 공여자 대변을 혼합하여 주당 5회씩 6주간 집중 치료하였을 때 치료 효과가 우수하였으며, 대변미생물무리이식으로 관해에 도달한 환자들에선 장내 미생물 다양성, *Eubacterium hallii*와 *Roseburia inulivorans* 균주들의 상대 조성, 단쇄지방산 합성과 이차 담즙산 농도가 증가하였다. 앞으로 적절한 대변 미생물무리이식 프로토콜 및 장내 미생물 정착과정, 공여자와 환자 선택 기준, 장내 미생물 시퀀싱 결과에 따른 공여자와 환자의 매칭 등에 대한 많은 연구가 필요하다[41-43]. 또한 대변미생물무리이식 후 다제 내성균 감염에 의한 사망 2예가 보고된 바 있어 밝혀지지 않은 감염원 전파와 같은 심각한 부작용에 대한 주의가 필요하다.

전체 대변미생물무리이식보다는 특정 장내 유익균 또는 대사체로 구성된 다양한 복합체 치료가 더 안전하고 효과적일 가능성이 있는데, 이러한 치료방법은 이론적으로 환자개개인의 장내 미생물과 대사산물 불균형에 대한 분석 결과를 바탕으로, 이에 대한 개선을 목표로 하는 맞춤형 치료가 가능하다는 획기적인 장점을 가지고 있다. 현재 연구중인 유익균 복합체로는 *F. prausnitzii* (interleukin-10을 분비하는 조절 T세포를 활성화시킴), *Clostridium* spp. (IV와 XIVa 계열의 17종과 *Clostridium butyricum*), *Bacteroides* spp. (*B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *B. fragilis*) 그리고 11종의 유익균 복합체인 GUT-108 등이 포함된다[44,45]. 그 외, 미생물 기반 치료방법으로 유전자 조작 기술, 약물, 유전자 변형 박테리아 등을 이용하여 특정 유해균을 표적으로 하거나 장내 유해균 작용을 억제하고자 하는 다양한 치료법들이 활발히 연구 중이다.

## 결론

분자생태학적인 분석법이 발전하면서 염증장질환에서 장내 미생물의 조성구성과 대사작용의 변화가 뚜렷함을 알게 되었

다. 장내 미생물은 계속해서 항원 자극을 함으로써 유전적인 소인이 있는 사람에서 병원성 면역반응을 유발한다. 점막장벽기능이나 세포내 세균 제거의 유전적인 결함이 초래되면 많은 양의 미생물 항원 자극이 발생하고, 인체의 면역 조절에 유전적인 결함이 생기면 미생물 항원에 대한 비정상적인 과도한 T세포 활성화와 함께 점막면역계의 면역관용이 소실된다.

아직까지 장내 미생물의 조성 및 대사작용의 변화가 염증장질환의 원인인지 분명히 밝혀져 있지 않지만, 장내 미생물 불균형을 조절함으로써 염증장질환을 치료하고자 하는 많은 연구들이 진행 중이며, 대변미생물무리이식과 특정 장내 유익균 복합체 치료는 긍정적인 치료 결과를 보고하였다.

향후 정상인과 염증장질환 환자에서 세균, 바이러스 및 진균의 조성 변화뿐만 아니라 이들의 대사작용과 대사산물의 변화 및 작용에 대한 많은 연구가 필요하다. 또한 장내 미생물 조성 및 기능변화, 인체 유전자다형성과 유전자 발현, 그리고, 선천면역 및 적응면역계와의 상호작용에 대한 통합적인 고찰이 필요하며, 이를 통해 염증장질환의 병인에서 인체-미생물 상호작용을 이해할 수 있을 것으로 기대한다.

**찾아보기말:** 위장미생물무리; 염증장질환; 인체미생물상호작용

## ORCID

Chang Soo Eun, <https://orcid.org/0000-0001-6533-9644>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- Mizoguchi E, Low D, Ezaki Y, Okada T. Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models. *Intest Res* 2020;18:151-167.
- Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res* 2020;18:379-401.
- Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015;37:47-55.
- Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, Xu ZZ, Morton J, Garg N, Jansson JK, Dorrestein PC, Knight R. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature* 2016;535:94-103.
- Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. Microbiome survey of the inflamed and noninflamed gut at different compartments within the gastrointestinal tract of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:817-825.
- Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett* 2014;588:4223-4233.
- Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otley AR, Griffiths AM, Lee D, Bittinger K, Bailey A, Friedman ES, Hoffmann C, Albenberg L, Sinha R, Compher C, Gilroy E, Nessel L, Grant A, Chehoud C, Li H, Wu GD, Bushman FD. Inflammation, Antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2015;18:489-500.
- Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejon A, Borrue N, Casellas F, Guarner F, Antolin M. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:151-161.
- Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P, Vermeire S. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631-637.
- Somineni HK, Kugathasan S. The microbiome in patients with inflammatory diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:243-255.
- Petersen AM, Nielsen EM, Litrup E, Brynskov J, Mirsepasi H, Krogfelt KA. A phylogenetic group of *Escherichia coli* associated with active left-sided inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2009;9:171.
- Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:79-83.
- Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160:447-460.
- Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017;66:1039-1048.
- Butto LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: cause or consequence. *Int J Med Microbiol* 2016;306:302-309.
- Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease

- versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010;139:1816-1819.
17. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011;11:7.
  18. Zoetendal EG, von Wright A, Vilpponen-Salmela T, Ben-Amor K, Akkermans AD, de Vos WM. Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:3401-3407.
  19. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, McIver LJ, Sauk JS, Wilson RG, Stevens BW, Scott JM, Pierce K, Deik AA, Bullock K, Imhann F, Porter JA, Zhernakova A, Fu J, Weersma RK, Wijmenga C, Clish CB, Vlamakis H, Huttenhower C, Xavier RJ. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2019;4:293-305.
  20. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:223-237.
  21. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:228-233.
  22. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouilleres O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013;62:531-539.
  23. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, Jostins L, Rice DL, Gutierrez-Achury J, Ji SG, Heap G, Nimmo ER, Edwards C, Henderson P, Mowat C, Sanderson J, Satsangi J, Simmons A, Wilson DC, Tremelling M, Hart A, Mathew CG, Newman WG, Parkes M, Lees CW, Uhlig H, Hawkey C, Prescott NJ, Ahmad T, Mansfield JC, Anderson CA, Barrett JC. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:256-261.
  24. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60:1739-1753.
  25. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu TC, Ng AC, Storer CE, Head RD, Xavier R, Stappenbeck TS, Virgin HW. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene *Atg16L1* phenotypes in intestine. *Cell* 2010;141:1135-1145.
  26. Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Bock J, Martinez-Naves E, Glickman JN, Tschurtschenthaler M, Hartwig J, Hosomi S, Flak MB, Cusick JL, Kohno K, Iwakaki T, Billmann-Born S, Raine T, Bharti R, Lucius R, Kweon MN, Marciniak SJ, Choi A, Hagen SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Kaser A, Blumberg RS. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013;503:272-276.
  27. Jochum L, Stecher B. Label or concept: what is a pathobiont? *Trends Microbiol* 2020;28:789-792.
  28. Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2019;10:2754.
  29. Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes LK, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol* 2012;79:685-696.
  30. Loubinoux J, Bronowicki JP, Pereira IA, Mougengel JL, Faou AE. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. *FEMS Microbiol Ecol* 2002;40:107-112.
  31. Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, Anderson NH, Noble CL, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Satsangi J. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1114-1123.
  32. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18129-18134.
  33. King SJ, McCole DF. Epithelial-microbial diplomacy: escalating border tensions drive inflammation in inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2019;17:177-191.
  34. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2017;152:327-339.
  35. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146:1489-1499.
  36. Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2019;17:36-44.
  37. Park SH, Park JC, Lukas M, Kolar M, Loftus EV. Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2020;18:34-44.
  38. Oka A, Sartor RB. Microbial-based and microbial-targeted therapies for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2020;65:757-788.
  39. Mishima Y, Sartor RB. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 2020;55:4-14.
  40. Jamwal A, Sharma K, Chauhan R, Bansal S, Goel G. Evaluation of commercial probiotic lactic cultures against biofilm formation by *Cronobacter sakazakii*. *Intest Res*

2019;17:192-201.

41. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, Paramsothy R, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Lin E, Borody TJ, Wilkins MR, Colombel JF, Mitchell HM, Kaakoush NO. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019;156:1440-1454.e2.
42. Sood A, Mahajan R, Juyal G, Midha V, Grewal CS, Mehta V, Singh A, Joshi MC, Narang V, Kaur K, Sidhu H. Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis. *Intest Res* 2019;17:78-86.
43. Mahajan R, Midha V, Singh A, Mehta V, Gupta Y, Kaur K, Sudhakar R, Singh Pannu A, Singh D, Sood A. Incidental benefits after fecal microbiota transplant for ulcerative colitis. *Intest Res* 2020;18:337-340.
44. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2019;156:2174-2189.
45. van der Lelie D, Oka A, Taghavi S, Umeno J, Fan TJ, Merrell KE, Watson SD, Ouellette L, Liu B, Awoniyi M, Lai Y, Chi L, Lu K, Henry CS, Sartor RB. Rationally designed bacterial consortia to treat chronic immune-mediated colitis and

restore intestinal homeostasis. *Nat Commun* 2021;12:3105.

## Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 염증장질환의 발병, 경과 및 치료에 있어서 장내 미생물의 역할에 대하여 정리한 논문이다. 염증장질환 환자에서 관찰되는 장내 미생물의 다양성 감소, 장내 미생물 불균형, 장내 미생물의 기능적인 변화를 소개하고 있다. 점막장벽 기능이나 세포 내 세균 제거의 유전적 결함이 있는 사람에게 장내 미생물 변화가 인체-미생물 상호작용을 통하여 지속적인 병원성 면역반응을 일으켜 염증장질환을 유발할 수 있음을 제시하고 있다. 또한 장내 미생물 불균형을 조절함으로써 염증장질환을 치료하고자 하는 장내 미생물 표적 치료의 임상 결과와 최근 많은 관심을 받는 대변 이식과 특정 장내 유익균-대사체 복합 치료의 결과를 소개하고 있다. 이 논문은 염증장질환과 장내 미생물의 관계를 깊이 있게 이해하고 적용할 수 있는 좋은 정보를 제공할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]