*Helicobacter pylori*에 대한 probiotic의 유용성

Usefulness of Probiotics against *Helicobacter pylori*

이 선 영
Sun-Young Lee

중앙대학교 식품영양학과
Department of Food and Nutrition, Chung-Ang University

서 론

사람의 위는 강한 산성 때문에 세균이 살지 못하는 것으로 알려졌으나 위 점막을 덮고 있는 점액 층에 *Helicobacter pylori*라는 세균이 살고 있다는 것이 1983년 위내시경 생검 조직에서 처음으로 발견되었다. 이후로 *H. pylori*는 1984년 Marshall and Warren에 의해서 위의 점막 표면에 특이적으로 군락화하는 병원성 미생물로써 논문에 처음으로 소개되었으며 이들은 이 세균의 발견으로 인하여 2005년 의학 및 생리학 분야에서 노벨상을 수상하였다. 현재 *H. pylori*는 세계에서 가장 많이 감염되어 있고, 가장 널리 분포하고 있는 세균으로 알려져 있다. 이것은 위의 점막에 기생하면서 사람에게 만성 활동성 위염을 일으킬 뿐만 아니라, 소화성 궤양, 위선암, 위림프종 등 여러 가지 소화기 질환과 연관이 있으며, 최근에는 위암의 위험도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다.

발견 이후 현재까지 이 균에 대한 예방 및 치료를 위한 방법이 다수의 연구진에 의해 꾸준히 연구되어 왔고 수많은 연구 논문들로 발표되었다. 이 중 하나가 사람의 장내에서 유익한 기능을 가지는 미생물로 알려진 probiotic의 이용이다. Probiotics은 *Lactobacillus, Bifidobacterium*, yeast 등을 포함하는 살아있는 미생물로써 인간 장내 미생물총의 균형을 향상시킴으로 인하여 섭취 시 유용한 효과를 나타낼 수 있는 미생물을 말한다. 현재 probiotics는 특이적인 병원성 상황, 특히 인간 소장, 대장의 감염을 예방하거나 치료로써 유용하게 사용되도록 받아들여지고 있다(Ouwehand *et al.*, 2002). 유익한 probiotic 미생물의 장내 정착화는 장내 미생물의 균형을 최적화 할 뿐만 아니라 유익한 면역적 효과도 가져올 수가 있다. 현재까지의 연구 결과들은 probiotic의 사용이 rotavirus 감염이나, 항생제 관련 설사, 민감한 설사, 염증성 설사, 신생아의 아토피, 만성적 정맥동염(sinusitis) 등의 다양한 증상에 유익한 결과를 가져올 수 있다는 것을 보여주고 있다 (Habermann *et al.*, 2002).

현재 *H. pylori* 감염의 치료를 위하여 다양한 종류의 항생제와 그 이외에 proton pump inhibitor나 H_2-receptor antagonist 등과 같은 치료제가 결합되어 사용되고 있다. 현재

Corresponding author : Sun-Young Lee
Department of Food and Nutrition, Chung-Ang University
Tel: +82-31-670-4587 / Fax: +82-31-676-8741
E-mail: nina6026@hanmail.net

의 치료법은 다수의 환자에게 매우 효과적으로 나타나 있지만, 환자의 순응도를 필요로 하고, 치료제 비용 문제 등의 다양한 문제를 가지고 있다. 또한 현재 큰 문제로 대두되고 있는 병원성 미생물의 항생제에 대한 내성에 관해서도 최근 여러 논문을 통하여 *H. pylori* 또한 이러한 문제를 가지고 있는 것이 밝혀졌다. 특히 우리나라는 항생제의 사용이 다른 국가들에 비하여 빈번한 것으로 알려져 있어 식중독을 발생하는 여러 병원성 미생물의 항생제 내성 문제가 더욱 심각하다고 할 수 있다. 따라서 항생제의 사용을 줄이고, 보다 효과적으로 *H. pylori* 에 대하여 예방 및 치료를 할 수 있는 방법의 개발에 관심이 증가하고 있다.

요즘 대중매체의 광고를 보면 *H. pylori* 균에 관한 이야기를 자주 접할 수 있다. 이 광고에 의하면 probiotic 세균이 포함된 우유 발효 제품인 요구르트를 섭취함으로써 *H. pylori* 균에 대한 예방 및 치료 효과를 가질 수 있다고 설명하고 있다. 그러면 실제로 probiotic의 이용이 *H. pylori* 세균에 대하여 직접적이고 감염된 *H. pylori*의 저해 및 위 점막 정착의 방지 등 예방 및 치료에 대한 효과가 있을 지가 궁금하다. 실제로 probiotic 균주 혹은 probiotic의 대사 산물들이 *H. pylori*에 미치는 효과는 현재까지 여러 논문에 의하여 발표되었다. 따라서 본 고에서는 현재까지의 *H. pylori*의 저해 및 토착화의 방지를 위하여 probiotic를 사용한 연구들의 결과를 중심으로 probiotic이 실제로 *H. pylori*에 대한 저해 효과가 있는지에 대하여 살펴보고자 한다.

Helicobacter pylori

*H. pylori*는 그람 음성균으로 미호기성(microaerophilic)이며 배양이 까다롭고, 위에 군락을 형성하는 과정에서 위 점막에 침투하는 과정 없이 위 점막에 만성적인 염증을 일으키는 세균이다. 위의 강한 산성 환경에서 생존할 수 있도록 *H. pylori*는 다량의 urease를 생산하여 urea로부터 완충작용을 가지는 ammonia를 발생시킨다. *H. pylori*의 전파는 아직까지는 분명히 밝혀지진 않고 있으나, 개발 도상 국가의 경우 일반적으로 어린시절에 이 균에 노출되는 것으로 알려져 있고, 치료과정이 없는 경우 일생 동안 지속적으로 감염되어 있는 것으로 확인되었다(Taylor *et al.*, 1995; Marshall and Windsor, 2005). *H. pylori*는 전세계 인구의 약 50% 이상이 가지고 있는 가장 우세한 병원성 미생물의 일종이며 낮은 사회적, 경제적 수준 및 열악한 위생조건이 주요 위험 요인으로 인식되고 있다. 이 것은 감염에 의한 발병률은 낮으나 선진국의 경우 약 30-40%의 성인에게서, 개발도상국의 경우 약 80-90%의 성인들에게서 이 균의 감염이 확인되었다. 특히 개발도상국의 경우 10살 미만의 대부분 어린이가 이미 보균자인 것으로 조사되고 있다(Taylor *et al.*, 1995; Marshall and Windsor, 2005). 하지만 이러한 높은 감염율에도 불구하고 대부분 무증상으로 남아있기 때문에 현재 감염자에게 효과적인 치료가 이루어지지 않고 있다.

*H. pylori*에 감염된 경우, 감염된 인구의 약 10-15%가 위궤양이나 위종양과 림프종과 같은 위장 증상을 가지고 있다(Perez-Perez *et al.*, 2004). 이 균에 의해 발병될 수 있는 심각한 질병의 결정 인자로는 숙주의 유전적 배경, 몇 개 종의 특이한 병원성 인자의 존재 등을 포함한다(Taylor *et al.*, 1995; Marshall and Windsor, 2005; Perez-Perez *et al.*, 2004). 현재 감염된 환자에게 가능한 치료법으로는 여러 가지 항생제(예: amoxicillin, clarythromicin, metronidazol)의 처리와 그 외 proton-pump inhibitor (예: omeprazol, lanzoprazol, pentoprazol)나 H_2-recoptor antagonists(예: ranitidine) 등이 항생제와 함께 복합적으로 사용되고 있다(Taylor *et al.*, 1995). 그러나 이러한 처방이 약 90% 이상의 긍정적인 치료 효과를 보이고 있다고 하더라도 감염 균주의 항생제 내성 및 구토, 설사, 복부통증, 식용감퇴 등의 치료 부작용에 대한 환자의 수용능력 문제로 *H. pylori*에 감염된 모든 환자를 효과적으로 치료할 수 있는 것은 아니며 치료에 쓰이는 높은 비용으로 인하여 *H. pylori*에 쉽게 노출되고 감염되는 저 소득층 가정에서는 제한적인 치료가 되고 있다. 게다가 어린이의 경우 성인보다 치료 후에 재발확률이 높고 항생제에 대한 순응도가 낮아 치료의 어려움이 있다. 따라서, 이러한 문제점으로 인하여 *H. pylori*의 원인으로 발병한 환자들에게 이 균의 위 점막 내 감염을 감소시키고 예방할 수 있는 보다 안전하고 보다 저렴한 대안적인 치료 방법과 치료의 부작용을 줄일

수 있는 부가적인 처리 방법들에 관한 관심이 증가되고 있다. 그것의 하나로 *H. pylori* 균의 예방 및 치료에 대한 probiotic의 이용 가능성이 대두되었으며, 현재까지 다량의 연구가 이것에 관한 연구 결과를 보여주고 있다.

Probiotics의 *H. pylori*에 대한 저해효과 관련연구

위에서 설명하였듯이 probiotic 균주 혹은 이것들이 생산하는 여러 가지 대사 산물에 의한 *H. pylori* 균주의 저해 및 위 점막 정착과정의 저해 효과가 현재까지 다수의 연구를 통하여 조사되었다. 이 부분에서는 이러한 연구 결과들을 in vitro, in vivo 그리고 임상연구로 나뉘어 살펴보고자 한다.

3.1. In vitro 연구

Probiotic 균주 및 대사 산물의 *H. pylori*에 관한 저해 효과가 다양한 연구진에 의하여 in vitro 상에서 연구되었다. 이중에서 다양한 종류의 *Lactobacilli*에 관한 연구가 가장 많이 이루어졌으며, *H. pylori*에 대하여 저해 효과를 보이는 *Lactobacilli* 종으로는 *Lactobacillus acidophilus*: CRL 639, Lactisyn, various dairy starters, LB, NAS, DDS-1; *L. casei* dairy starter; *L. johnsonii* La1; *L. salivarius* WB 1004 등을 들 수 있다(Hamilton-Miller, 2003). *Lactobacilli*는 상대적으로 다량의 젖당을 분해하여 젖산 및 다양한 종류의 항균성 물질을 생산하는 것으로 알려져 있는데, 이 중에서 *L. acidophilus* CRL 639 and LB, *L. johnsonii* La1 등의 세균은 젖산 외의 다른 물질이 *H. pylori*에 대하여 항균성을 나타내는 것으로 확인되었으며(Bhatia *et al.*, 1989, Midolo *et al.*, 1995, Aiba *et al.*, 1998), Silva *et al.* (1987)는 *L. acidophilus* GG의 *H. pylori*에 대한 항균성이 이것에 의해 생산되는 microcin의 효과에 의한 것으로 보고하였다. *H. pylori* 균에 대한 항균성 이외에도 *L. johnsonii* La1은 이것이 배양된 상등액이 *H. pylori*의 위에서 생존에 필요한 urease의 활성을 저해하는 효과가 있다고 보고하였다(Michetti *et al.*, 1999). 또한 이러한 효과는 실험실 배지 상태에서뿐만 아니라 *H. pylori*가 HT-29 조직 세포에 결합했을 시에도 비슷한 효과를 나타내는 것으로 관찰되었다(Michetti *et al.*, 1999). 이러한 연구 결과로부터 probiotic 균주, 특히 여러 *Lactobacilli* 종의 세균이 *H. pylori*에 대하여 항균성을 나타내는 것을 알 수 있고 이러한 항균 효과는 probiotic 균체를 이용할 때뿐만 아니라 이것들을 배양하는 경우 생성되는 대사산물에 의하여도 나타나는 것을 확인할 수 있다.

3.2. In vivo 연구

In vitro 상에서 확인된 여러 종의 *Lactobacilli* 균의 *H. pylori*에 대한 저해 효과는 동물 실험을 통해서 실제로 *H. pylori*가 위장 점막에 정착하는 과정이나 이미 토착화 된 경우에 이러한 항미생물의 효과가 있는지 관찰되었다. Kabir *et al.* (1997)는 무균(germ-free) 쥐를 이용하여 *Lactobacilli*를 위장 점막에 부착시킨 뒤 *H. pylori* 균을 주입한 경우 *H. pylori*가 위장 점막에 정착하지 않는 것을 관찰하였다. 이러한 비슷한 연구 결과가 *L. salivarius* WB 1004를 이용하였을 시에도 관찰되었으며, 같은 연구로부터 무균 동물을 *H. pylori*에 노출시켜 감염시킨 뒤에도 *L. salivarus*의 경구 섭취가 대조군에 비하여 위 점막에 부착된 *H. pylori*의 수를 약 1% 정도 감소시키는 것이 확인되었다(Aiba *et al.*, 1998; Koga and Aiba, 1999). 이러한 항균 및 위 점막에 부착하는 과정에의 저해 효과는 균체가 아닌 배양액을 통해서도 관찰되었다. Coconnier *et al.* (1998)은 *Helicobacter felis*로 감염된 쥐를 이용하여 *L. acidophilus* LB 배양 상등액을 처리한 결과 *H. pylori* 균의 토착화와 병원성이 감소되는 것을 확인하였으며, 또한 감염된 조직의 urease 활성에도 저해하는 효과가 있음을 확인하였다. 위 논문에서 저자는 이 같은 항균 및 저해 효과는 위의 in vivo 결과에서와 마찬가지로 젖산 뿐만 아니라 젖산 외의 다른 항균성 물질에 의해서 나타난다고 결론 내고 있다(Coconnier *et al.*, 1998). 이 같은 동물을 이용한 여러 연구 결과로부터 분명하게 *Lactobacillus* 같은 probiotic 균체 및 배양액의 사용이 *H. pylori* 감염을 예방하고 치료하는데 효과가 있음을 알 수 있다. 하지만 설명되어진 것들은 살아있는 미

Tabel 1. Clinical trials using probiotics alone in the treatment of *Helicobacter pylori* colonization (adapted from Gotteland *et al.*, 2006)

Study design[a]	Subjects (n)	Probiotic	Results	References
R. DB, P	Asymptomatic adults (20)	*L. johnsonii* La1 culture supernatant + omeprazole	^{13}C-UBT results: ↓	Michetti *et al.* (1999)
R. DB, P	Asymptomatic adults (236)	*L. johnsonii* La1, *L. paracasei* ST11, 1.8 × 10^9/day for 4 weeks	^{13}C-UBT results: ↓	Cruchet *et al.* (2003)
	Asymptomatic adults (12)	*L. johnsonii* La1, 8 × 10^8 every 2 h during 14 h for 2 weeks	^{13}C-UBT results: ↓	Gotteland and Cruchet (2003)
R. DB, P	Asymptomatic adults (50)	*L johnsonii* La1 acidified milk for 3 and 16 weeks	Gastritis Gastric density of *H. pylori* Gastric mucus layer	Pantoflickova *et al.* (2003)
P	Dyspeptic adults (70)	AB-yogurt with *L. acidophilus* LA5 + *B. lactis* Bb12, 10^{10}/day for 4 weeks	^{13}C-UBT results: ↓	Wang *et al.* (2004)
R	Asymptomatic adults (254)	*S. boulardii* (500 mg/day) + inulin (10g/day) *L. acidophilus* LB (heat inactivated), 10^{10}/day for 8 weeks	Eradication of 12% with Sb, 6.5% with LB	Gotteland *et al.* (2005)
O	Asymptomatic adults (27)	Yogurt with *L. casei* 03, *L. acidophilus* 2412, *L. acidophilus* ACD1 + starter strains, 175 mL/day for 30 days	No effect	Wendakoon *et al.* (2002)
R, P	Asymptomatic adults (14)	*L. casei* Shirota, 1.95 × 10^{10} for 3 weeks	No clear effect	Cats *et al.* (2003)
P	Asymptomatic adults (31)	*L. gasseri* OOL 2716, 2.2 × 10^9/day for 8 weeks	^{13}C-UBT results: ↓ Pepsinogen1/2: ↓	Sakamoto *et al.* (2001)
O	Symptomatic adults (12)	*L. gasseri* OOL 2716 for 8 weeks	^{13}C-UBT results: no effect *H. pylori* stool antigen: ↓ Pesinogen1/2″ ↓	Shimizu *et al.* (2002)

[a]DB, double-blind; R, randomized; P, placebo-controlled; O, open.

생물 균체의 이용과 균체를 제외한 배양액을 이용하는 것으로 서로 다른 방법이며 따라서 *H. pylori*를 저해하는데 다른 메커니즘을 가지고 있을 것으로 추정된다.

3.3. 임상 연구

In vivo와 in vitro 연구를 통해서 probiotic의 이용이 *H. pylori*에 대하여 저해하는 효과가 있음이 확인되었으며, 이러한 연구 결과를 토대로 다수의 임상 연구가 수행되었다. 이러한 임상 실험에 대한 결과가 2006년 16개의 임상연구가 정리된 리뷰 논문으로 발표되었다(Gottenland *et al.*, 2006). Table 1과 2는 이 리뷰논문에 정리되어 있는 임상연구 결과를 보여주고 있다. 이러한 임상 연구는 probiotic을 단독으로 처리한 경우(Table 1)와 기존 치료에 이용되고 있는 항생제와 부가적으로 함께 치료에 사용된 경우(Table 2)로 나뉠 수 있다. Probiotic을 단독 치료로써 사용한 10개의 연구는 각각 다른 종류의 probiotic 균주를 사용하였으며, 살아있는 균체를 이용하거나 배양 상등액을 이용하는 등 다른 형태의 시료를 실험에 응용하였다. 하지만 전체적으로 몇몇 연구 결과를 제외하고는 probiotic 균체 및 배양액을 이용한 치료가 긍정적인 효과를 나타내고 있음을 볼 수 있다(Table 1). 특히 probiotic 균체 및 배양 상등액을 기존의 치료에 이용되고 있는 항생제와 공동으로 사용한 경우 probiotic의 사용이 치료의 효과를 증진 시키거나 혹은 항생제 사용에 의하여 발생하는 여러 가지 부작용을 줄이는데 효과가 있음이 관찰되었다(Table 2). 따라서 probiotic의

Table 2. Clinical trials using probiotics in association with antibiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* colonization (adapted from Gotteland *et al.*, 2006)

Study design[a]	Subjects (*n*)	Eradication therapy	Probiotic	Results[a]	References
R. O.	Dyspeptic adults (120)	Rabeprazole, clarithromycin, amoxicillin	*L. acidophilus* LB for 10 days	E.R.: ↑ A.E.: no effect	Canducci *et al.* (2000)
R. O.	Asymptomatic adults (120)	Pantoprazole, clarithromycin, tinidazole	*L. rhamnosus* GG, 1.2 × 1010/day for 10 days	E.R.: no effect A.E.: ↓	Armuzzi *et al.* (2001)
R. O.	Dyspeptic subjects (160)	Lansoprazole, clarithromycin, amoxicillin	*L. acidophilus* LA5 + *B. lactis* Bb 12, 1.2 × 1010/day for 4 weeks	E.R.: ↑	Sheu *et al.* (2002)
DB, P, R	Asymptomatic adults (85)	Rabeprazole, clarithromycin, tinidazole	*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *Lactobacillus* LA5 + *B. lactis* Bb12 for 2 weeks	E.R.: no effect A.E.: ↓	Cremonini *et al.* (2002)
DB, P, R	Asymptomatic adults (52)	Clarithromycin	*L. johnsonii* LA1 acidified milk, 180 mL/day for 3 weeks	E.R.: no effect Lower gastric density of Hp Lower gastric inflammation	Felley *et al.* (2001)
R	Dyspeptic patients with resistant *H. pylori* infection (70)	Esomeprazole or pantroprazole, ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and tinidazole	*L. casei* DG, 1.6 × 1010/day for 10 days	E.R.: no effect A.E.: ↓	Tursi *et al.* (2004)

[a]DB, double-blind; R, randomized; P, placebo-controlled; O, open; E.R., eradication rate, A.E., adverse effects.

사용은 단독으로 사용되거나 기존의 항생제와 공동으로 사용되는 두 가지 모든 경우에서 *H. pylori* 감염의 치료에 대한 긍정적인 결과를 나타냄을 알 수 있다. 하지만 각각의 연구에서 사용한 probiotic의 균의 종류가 다르고, 실험에 응용된 시료의 형태(살아있는 균체, 배양 상등액, 발효유 등) 등 여러 가지가 차이가 있어서 *H. pylori* 감염의 예방 및 치료에 이용될 수 있는 가장 적당한 probiotic의 응용법에는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Probiotics의 *H. pylori*에 대한 저해 메커니즘

Probiotic은 장관에서 유해세균을 억제하고 장내세균을 정상화 함으로써 여러가지 건강에 유익한 효과를 나타낸다는 것은 이미 알려진 사실이다. Probiotic의 이 같은 효과는 장내 유해세균과의 영양소에 대한 경쟁, 자리에 대한 경쟁, 젖산 및 기타 다른 저해물질 (hydrogen peroxide, short-chain fatty acids, bacteriocin-like substances)의 생성, 면역기능의 활성화 등으로부터 기인하는 것으로 알려져 있다. 그러면 probiotic의 위 점막에서 생존하는 *H. pylori*에 대한 저해 효과도 이러한 원리에 의해 발생되는지가 의문스럽다. 현재까지 probiotic의 *H. pylori*에 대한 저해 효과에 대하여 정확한 기작이 밝혀지지는 않았지만 이미 알려진 저해 기작인 장에서 유해세균을 억제하는 것과 유사성을 가지지 않을까 사료된다. 몇 가지 가능한 저해 기작은 다음과 같다.

4.1. 유기산(organic acid)와 항균성 peptide (bacteriocin)에 의한 효과

Probiotic에 의해서 생산되는 유기산(organic acids 또는 short chain fatty acids)과 항균성 peptide인 bacteriocin 이 두 가지 물질이 *H. pylori* 균의 저해 효과와 관련이 있는 것으로 보인다. 실제로 균체를 열로 살균한 균 배양액이 *H. pylori* 균에 대하여 비슷한 항균 효과가 있는 것으로 여러 연구를 통해 확인됨으로써 probiotic의 대산 산물이 *H. pylori*에 대

한 저해 효과와 직접적으로 관련이 있는 것을 알 수 있다. Probiotic의 당 대사과정에서 생산되는 유기산(예: formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, lactic acid)은 배양액의 pH를 감소시키고, 여러 병원성 미생물에 대하여 항균성을 지닌다. Midolo *et al.* (1995)는 acetic acid와 lactic acid의 농도와 관련하여 *H. pylori* 생육저해에 대한 효과를 조사한 결과, *Lactobacillus, Bifidobacterium, Pediococcus*가 생산하는 lactic acid의 양이 *H. pylori*에 대한 저해 효과와 상관성을 가짐을 관찰하였다. 또한 최근 아시아에서 유래한 전통적인 요구르트의 *H. pylori*에 대한 저해효과에 관한 연구를 보면 yeasts (*Kluyveromyces lactis, Issatchenkia orientalis*)와 *Lactobacilli*(*L. crispatus, L. kefiri*)가 *H. pylori*에 대하여 저해 효과를 나타내며, 이 같은 효과는 probiotic 균주에 의해서 생산된 lactic acid와 formic acid 등 유기산의 항균 효과와 직접적인 관계 있는 것을 확인하였다(Oh *et al.*, 2002). Bacteriocin은 probiotic에 의해서 합성되는 항미생물성을 가지며 작고, 열내성을 가지는 peptide 물질이며, *H. pylori*에 저해 효과를 나타내는 잠재적 원인 물질로 예상된다. *H. pylori*에 대한 항균성을 가지는 bacteriocin은 주로 *Lactobacillus* 종과 관련하여 다수 연구되었다. 하지만 *Enterococcus faecium, Bacillus subtilis, Bifidobacterium* 등의 다른 probiotic 종들도 *H. pylori*에 대하여 저해 효과를 가지고, 열에 내성이 있는 peptide 물질을 생산할 수 있는 것으로 확인되었다(Tsai *et al.*, 2004; Pinchuk *et al.*, 2001; Collado *et al.*, 2005). 이 같은 연구의 예로 Kim *et al.* (2003)은 젖산균이 생산하는 7가지의 bacteriocin이 *H. pylori*에 대하여 항균성을 지니는 것을 확인하였으며, Lorca *et al.* (2001)는 *L. acidophilus* CRL 639가 24시간 후에 생산하는 단백질 물질이 실험에 사용한 모든 *H. pylori* 균에 대하여 저해효과를 가지는 것을 관찰하였다. 이같은 *H. pylori*에 대하여 저해효과를 가지는 유기산이나 bacteriocin은 *H. pylori*의 성장을 저해하거나 그것의 urease 활성을 저해시키는 효과도 있음이 다른 연구를 통해 관찰되었다(Michetti *et al.*, 1999; Coconnier *et al.*, 1998).

4.2. Probiotic 생균에 의한 저해 효과

유기산이나 항균성 peptide 물질에 의해서 *H. pylori* 저해효과를 나타낼 수가 있다 하더라도 여러 연구에서 균체를 이용하였을 때 *H. pylori*의 위 점막에 감염을 예방하거나, 항생제의 보조 치료제로써 이용되었을 때 치료 효과가 향상되는 것을 설명할 수 없다. 따라서 probiotic 생균이 *H. pylori*에 대하여 직접적인 저해 작용이 있는 것으로 추정된다. 하지만 *Lactobacilli*와 같은 probiotic이 강한 산성 환경의 위에서 살아남을 수 있을지는 몰라도 이들이 장에서처럼 유해균과 영양소에 대한 경쟁 및 기타 저해 효과를 가지는 대산 산물을 생산할 수 있을 정도로 충분히 자랄 수 있을 것으로는 보이지 않는다. 따라서 probiotic 균체를 이용하였을 시의 예방 및 저해 효과는 *H. pylori*와 위 점막 내 정착할 수 있는 자리에 대한 경쟁에 의한 것이 아닐까 사료된다(Hamilton-Miller, 2003). 즉 *H. pylori*이 감염되지 않은 경우 probiotic이 위 점막에 이미 정착하여 *H. pylori* 균의 정착을 방해하며, 이미 *H. pylori*가 위 점막에 감염되어 있는 경우 이들과 자리를 바꿈으로써 *H. pylori*의 감염을 줄이고 염증을 예방하는 효과를 보이는 것으로 생각된다. 실제로 probiotic이 포함된 요구르트를 섭취 시 대조군에 비하여 급성 위염 부분을 보호하는 역할이 있는 것으로 확인되었다(Pinchuk *et al.*, 2001).

4.3. 다른 가능한 probiotic에 의해 기인되는 보호 효과의 기작

위에서 설명한 두 가지 요인만으로는 probiotic를 항생제와 같이 사용한 경우 치료의 효과를 증진시키고, 항생제에 의한 여러 가지 부작용을 감소시키는 것으로 나타난 임상 연구의 결과를 설명하기에는 부족하다. Probiotic이 항생제와 같이 사용된 경우 항생제 사용으로 인한 부작용을 감소시키는 효과는 probiotic의 사용이 어떤 식으로든 항생제의 흡수를 조절하고 항생제로부터 위 점막을 보호하는 역할을 하기 때문이라고 생각되어진다. 실제로 실험실 모델과 동물 실험, 임상 연구에서 probiotic이 소장의 방어벽을 안정화 하는 기능을 갖는 것으로 나타났으며(Salminen *et al.*, 1996), 또

한 다른 연구로부터 probiotic인 LGG를 섭취한 건강한 실험 대상이 위염을 유발하는 non-steroidal 항염증성 약의 급성 투약에 의해 기인하는 침투성 변화에 대하여 위 점막이 보호되는 효과가 있는 것으로 관찰되었다 (Gotteland *et al.*, 2001). 하지만 열로 사멸된 LGG의 경우 이 같은 보호 효과를 가지지 않는 것으로 관찰되어 probiotic 균체가 위 점막에 경계막을 형성함으로써 보호 효과를 나타내는 것으로 보인다. 이 외에도 여러 가지 인자들이 이 같은 보호 효과를 설명하기 위해서 사용될 수 있다. 이것은 위 점액의 활성, 미생물의 생육 억제, 지역적인 면역 반응의 촉진, 그리고 항산화성 물질의 분비 등을 포함한다. 이 같은 모든 인자들이 probiotic의 섭취에 의해서 조절될 수 있으며, 염증을 유발할 수 있는 치료제와 관련되어 위의 상태를 변화시킬 수 있다고 보인다.

6. 결 론

현재까지 probiotic이나 이것의 배양액 및 발효유 섭취가 *H. pylori*의 위 점막 내 감염에 관하여 예방 및 치료에 유익한 효과가 있음이 다수의 연구를 통하여 확인되었다. In vitro 실험에서 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium* 등과 같은 특정 probiotic의 사용은 *H. pylori*에 대하여 저해 효과를 가지며, 이것은 이들이 생산하는 유기산이나 항균성 peptide 등과 같이 항균성을 가지는 대사산물에 인한 것으로 보인다. 또한 이 같은 probiotic의 사용은 in vivo 실험을 통해서 *H. pylori*가 위 점막에 정착하거나, 이미 존재하는 *H. pylori* 균을 저해하는데도 효과가 있음이 확인되었다. 이러한 결과로부터 probiotic 균주는 *H. pylori*에 의한 질병의 치료 및 예방에 사용될 수 있는 가

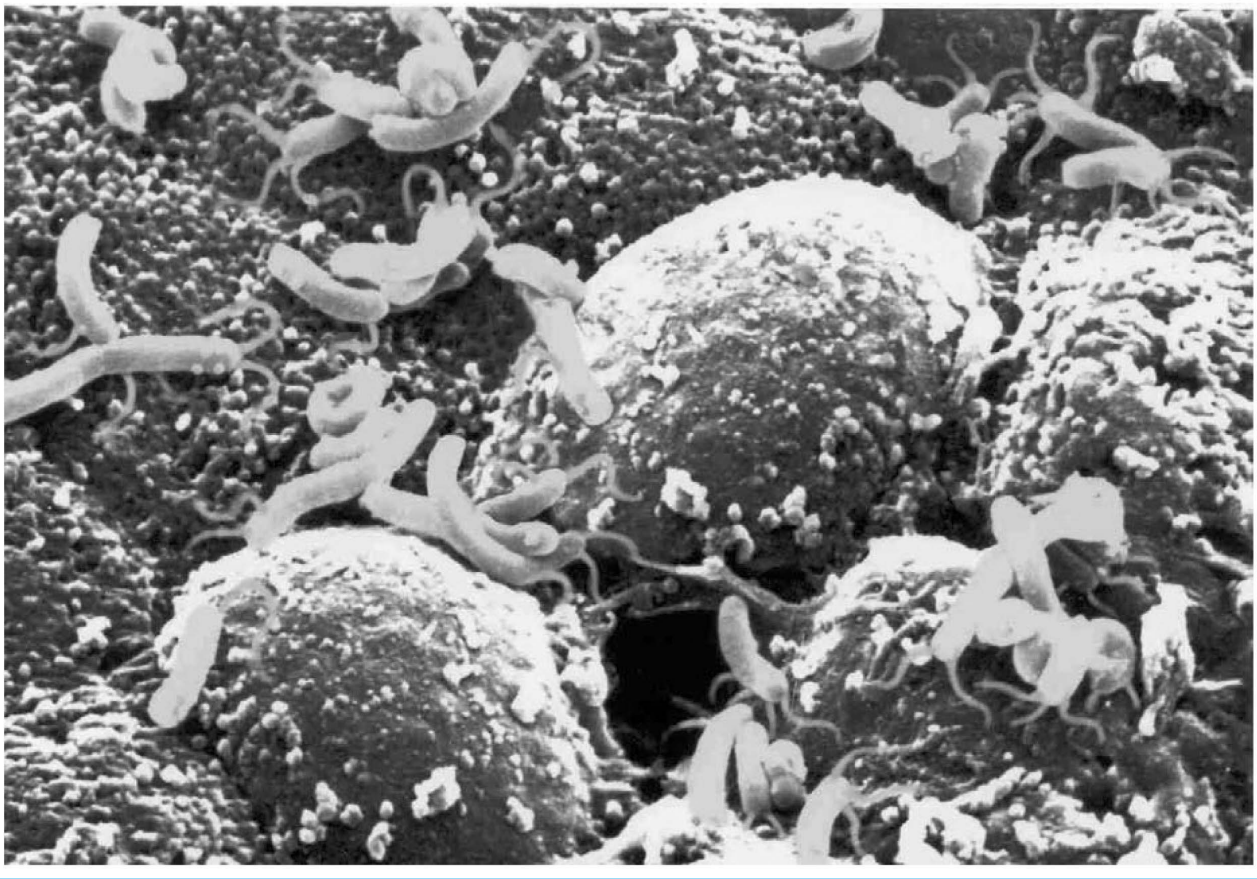

Fig. 1. Electron microscopy photograph of *Helicobacter pylori* (source: http://www.medizin-aspekte.de/0402/magen/magen_studie.htm).

능성이 확인되었고, 실제로 여러 임상 연구로부터 probiotic 및 배양액을 단독으로 사용하거나 기존의 항생제 치료법에 보조 치료제로써 사용하는 경우에 긍정적인 효과를 가짐을 확인할 수 있다. 이러한 연구 결과들로부터 probiotic은 *H. pylori* 감염을 예방하고 *H. pylori* 감염에 의한 위염 등의 장애를 치료하기 위한 보조 치료제로써 사용이 가능할 것으로 사료된다. 하지만 현재까지 연구들이 긍정적인 결과를 보여주고 있다고 하더라도 현재까지의 행해진 연구들이 여러 가지 다른 probiotic을 사용하였고, 사용되는 시료의 형태와 양 및 처리 기간, 환자의 종류 등이 매우 상의하여 실제로 *H. pylori*에 감염되거나 그로 인한 증상이 나타난 환자에게 적절한 치료 방법으로 이용되기 위해서는 보다 많은 임상 실험을 포함한 연구들이 행해져야 할 것으로 사료된다. 특히 항생제와 같이 사용되는 경우 어떤 종류의 결합이 가장 최적의 효과를 나타낼 수 있는지에 대하여도 구체적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Aiba Y. Suzuki N, Kabir AMA, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic nurine model. Am J Gastroenterol. 1998. **93:** 2097-2101.
2. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V *et al*. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. Digestion. 2001. **63:** 1-7.
3. Bhatia SJ, Kochar N, Abrham P, Nair NG, Mehta AP. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. J Clin Microbiol. 1989. **27:** 2328-2330.
4. Canducii F, Armuzzi A, Cremonini F *et al*. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. Aliment Pharmacol Ther. 2000. **14:** 16251629.
5. Cats A, Kuipers EJ, Boschaert MA, Pot RG, Vandenbrouche-Grauls CM, Custers JG. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2003. **17:** 429-435.
6. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. Appl Environ Microbiol. 1998. **64:** 4573-4580.
7. Collado MC, Gonzaez A, Gonzalez R, Hernandez M, Feeus MA, Sanz Y, Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter* pylori. Int J Antimicrob Agents. 2005. **25:** 385-391.
8. Cremonini F, Di Caro S, Covino M *et al*. Effect of different probioric preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2002. **97:** 2744-2949.
9. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. Nutrition. 2003. **19:** 716-721.
10. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL *et al*. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001. **13:** 25-29.
11. Gotteland M, Crucher S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. Aliment Pharmacol Ther. 2001. **15:** 11-17.
12. Gotteland M, Cruchet S. Suppressive effect of frequent ingestion of *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in asymptomatic volunteers. J Antimicrob Chermother. 2003. **51:** 1317-1319.
13. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* in children colonized by *Helicobacter pylori*. Acta Paediatr. 2005. **94:** 1747-1751.
14. Habermann W. Zimmermann K., Skarabis H. Kunze R, Rusch V. Reduction of acute relapses in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis during treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* bacteria of human origin-a medical probiotic). Arzneimittel Forschung. 2002. **52:** 622-627.
15. Humilton-Miller JMT. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. Int J Antimicrob Agents. 2203. **22:** 360-366.
16. Kabir AMA, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. Gut. 1997. **41:** 49-55.
17. Kim TS, Hur JW, Yu MA *et al*. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. J Food Prot. 2003. **66:** 3-12.
18. Koga Y, Aiba Y. Probiotics in *Helicobacter pylori* infections. J Antimicrob Chemother. 1999. **44:** 35.
19. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. Curr Microbiol. 2001. **42:** 39-44.
20. Marshall BJ, Windsor HM, The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and

prevention. Med Clin North Am. 20005. **89:** 313-344.
21. Michetii P, Dorta G, Wiesei PH, *et al*. Effects of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La-1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. Digestion. 1999. **60:** 203-209.
22. Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. J Appl Bacteriol. 1995. **79:** 475-479.
23. Oh Y, Osato MS, Han X, Bennett G, Hong WK. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. J Appl Microbiol. 2002. **93:** 1083-1088.
24. Ouwehand AC, Salminen S., Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. Ant leeuwenhock. 2002. **82:** 279-289.
25. Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G *et al*. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 2003. **18:** 805-813.
26. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brener H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2004. **9:** 1-6.
27 Pinchuck IV, Bressollier P, Verneuil B *et al*. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due secretion of antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2001. **45:** 3156-3161.
28. Sakamto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. J Antimicrob Chemother. 2001. **47:** 709-710.
29. Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. Antonie Van Leeuuenhock. 1996. **70:** 347-358.
30. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY *et al*. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2002. **16:** 1669-1675.
31. Shimizu T, Haruna H, Hisada K, Yamashiro Y. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in children. J Antimcirobial Chemother. 2002. **50:** 617-618.
32. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. Antimicrob Agents Chemother. 1987. **31:** 1231-1233.
33. Taylor DN, Parsonnet J. The epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Base MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RI., eds. Infections of the Gastrointestinal Tact. New Yourk: Raven Press. 1995. pp. 551-564.
34. Tsai CC, Huang LF, Ling CC, Tsen HY. Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* infection in vitro by a strain of *Enterococcus faecium* TM 39. Int J Food Microbiol. 2004. **96:** 1-12.
35. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. Med Sci Monit. 2004. **10:** 662-666.
36. Wang KJ, Li SL, Liu CS *et al*. Effects of ingesting *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. Am J Clin Nutr. 2004. **80:** 737-741.
37. Wendakoon CN, Thomson ABR, Ozimek L. Lack of therapeuric effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori*. Digestion. 2002. **65:** 16-20.