

위암화 과정에서 발생하는 세균총의 변화

이선영

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

Changes in Gastric Microbiota during Gastric Carcinogenesis

Sun-Young Lee

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

After World War II, the incidence of gastric cancer decreased rapidly in most of the developed countries; however, it remained high in countries where secondary prevention of gastric cancer is practiced without primary prevention (*Helicobacter pylori* eradication). In such countries, changes in gastric microbiota contribute to gastric carcinogenesis, and the composition of gastric microbiota is mainly determined by the status of *H. pylori* infection. In non-infected individuals with no history of *H. pylori* infection, gastric microbiota includes various bacteria, creating ideal microbial diversity. Because it is difficult for most bacteria to proliferate in an acidic environment in stomach, only few bacteria are present in non-infected individuals. Conversely, microbial dysbiosis with *H. pylori* predominance is often observed in infected individuals with unimpaired gastric secretory ability, because other bacteria cannot survive at low intragastric pH. Such microbial dysbiosis may rapidly lead to gastric carcinogenesis, resulting in diffuse-type gastric cancer. It is more frequent in young patients with unimpaired gastric secretory ability than in elderly patients with gastric atrophy and metaplasia. Lastly, bacteria producing carcinogenic N-nitrosamine compounds are often detected in individuals with past or chronic *H. pylori* infection, because of the loss of gastric secretory ability. Such an unideal microbial diversity observed at high intragastric pH may slowly lead to gastric carcinogenesis, in turn resulting in gastric adenoma or intestinal-type gastric cancer. To prevent gastric carcinogenesis, changes in the composition of gastric microbiota should be studied in conjunction with intragastric acidity, which depends on the status of *H. pylori* infection. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:95-102**)

Key Words: Carcinogenesis; *Helicobacter pylori*; Microbiota; Stomach

서론

분자생물학 기법의 발달로 세균의 16S ribosomal RNA (rRNA) 가변 영역(variable region)을 분석할 수 있게 되면서, 인체에는 1,000종류 이상의 장내 세균총(미생물 무리)이 존재한다는 것이 밝혀졌다.^{1,2} 장내 세균총의 변화가 특정 장기에 질환을 유발하는 이유에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았으나, 세균총의 조성이 감염, 압, 당뇨, 비만, 염증성 장질환, 과민성 대장증후군, 식품알레르기, 아토피성 피부염, 기관지천식, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 자폐증, 치매, 우울증 등과 연관이 있다고 보고되었다.³ 세균총 조성의 변화가 T 세포의 면역체계 변화를 유발해서 질환을 유발한다는 주장도 있으나, 세균총이

병의 원인으로 작용했는지 병의 결과로 나타난 것인지는 아직 불명확하다.

위내 세균총의 양은 $10^1 \sim 10^2$ colony forming units (CFU)/g 로, 대장내 세균총의 $10^{11} \sim 10^{12}$ CFU/g에 비해서 월등히 적다.^{4,5} 그러나 소장이나 대장에 비해서 Proteobacteria와 Actinobacteria문(phylum)의 비율이 높으며, 이에 속하는 다양한 세균총이 존재한다.^{6,7} 세균총의 조성이 다양할수록 각 세균이 보유한 분해, 부패, 합성, 발효, 동화 등의 다양한 대사 능력을 지니게 되어 면역력 증강, 원소의 순환, 단쇄슬 지방산(short chain fatty acid) 생성, 영양소의 소화와 흡수, 에너지 생산 등으로 이어진다.^{8,9} 나아가서 다양한 세균총은 특정 균의 증식을 억제함으로써 질병을 예방하고, 상재균으로 존재하면서 미생물의 다양성(microbial diversity)을 보인다.^{1,3,8,9} 반대로 특정 균이 증식해서 조성이 바뀌는 것을 미생물의 불균형(microbial dysbiosis)이라고 하며, 위에서 가장 흔한 것은 *Helicobacter pylori* 감염이다.^{10,11} 제2차 세계대전 이후에 선진국을 중심으로 위암의 유병률은 80% 이상 감소했으나, 우리나라와 일본에서는 위암의 일차 예방인 *H. pylori* 제균 치료보다 이차 예방인 위내시경 검

Received: January 6, 2018 Revised: March 10, 2018 Accepted: March 11, 2018

Corresponding author: Sun-Young Lee

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7747, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: sunyoung@kuh.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-6686>

This study was supported by the Korean National Research Foundation (NRF 2016R1D1A1B02008937).

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

진이 활성화되어 위암이 여전히 많다.¹²⁻¹⁴ 이에 본론에서는 *H. pylori* 감염 여부에 따른 위내 세균총의 구성과 위암화 과정 중에 발생하는 세균총의 변화에 대해서 알아보하고자 한다.

본 론

1. *H. pylori*에 감염된 적이 없는 사람의 위내 세균총

사람의 세균총은 분만 경로, 음식물, 약물, 감염, 위장관의 연동 운동, 노화 현상 등의 다양한 요인에 의해서 결정된다.^{1,3}

Table 1. Gastric Microbiota Found in a Human Stomach (in Alphabetical Order)

Phylum	Genus reported in gastric cancer patients	Genus often reported in normal subjects
Acidobacteria		<i>Acidobacter</i> , <i>Solibacter</i> , etc.
Actinobacteria	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bifidobacterium</i> • <i>Corynebacterium</i>^a • <i>Micrococcus</i> • <i>Propionibacterium</i>^a • <i>Slackia</i> 	<i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Dermacoccus</i> , <i>Geodermatophilus</i> , <i>Microbacter</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Rothia</i> , etc.
Arthropoda	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Spodoptera</i>^a 	<i>Planococcus</i> , etc.
Bacteroidetes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alloprevotella</i> • <i>Bacteroides</i> • <i>Prevotella</i> 	<i>Alloprevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Cloacibacterium</i> , <i>Cyclobacter</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Hymenobacter</i> , <i>Pectobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Sediminibacterium</i> , <i>Sphingobacter</i> , etc.
Cyanobacteria		<i>Leptolyngbya</i> , <i>Oceanitalea</i> , etc.
Deinococcus-Thermus	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Deinococcus</i> 	<i>Deinococcus</i> , <i>Thermus</i> , etc.
Firmicutes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus</i> • <i>Catonella</i> • <i>Clostridium</i> • <i>Dialister</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>Eubacterium</i> • <i>Gemella</i> • <i>Lachnospira</i> • <i>Lactobacillus</i> • <i>Parvimonas</i> • <i>Peptococcus</i> • <i>Peptostreptococcus</i> • <i>Staphylococcus</i>^a • <i>Streptococcus</i>^a • <i>Veillonella</i> 	<i>Aerococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Carnobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Flectobacillus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Paenibacillus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , etc.
Fusobacteria	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fusobacterium</i> • <i>Leptotrichia</i> 	<i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , etc.
Nitrospirae	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nitrospira</i> 	
Proteobacteria	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Burkholderia</i> • <i>Campylobacter</i>^a • <i>Escherichia</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Helicobacter</i>^a • <i>Klebsiella</i> • <i>Neisseria</i> • <i>Proteus</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Shigella</i> • <i>Stenotrophomonas</i> • <i>Sulfurospirillum</i>^a 	<i>Acetobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Aurantimonas</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Brevundimonas</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Caulobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Coronobacter</i> , <i>Dechloromonas</i> , <i>Enhydrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Hydrogenophilus</i> , <i>Lautropia</i> , <i>Massilia</i> , <i>Methylobacter</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Nevskia</i> , <i>Pantoea</i> , <i>Paracoccus</i> , <i>Phyllobacterium</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Ralstonia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Sphingomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Tetracoccus</i> , <i>Trabulsilla</i> , <i>Variovorax</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Xanthomonas</i> , <i>Yersinia</i> , etc.
Spirochaetes		<i>Brachyspira</i> , <i>Spirochaeta</i> , <i>Treponema</i> , etc.

^aOften found with *H. pylori*.^{17,26}

대부분이 후천적인 요인이어서 인종 등의 유전학적 요인보다는 지역별 풍습 등의 환경적 요인에 좌우될 것으로 추정된다. 자연 분만으로 태어나면 대장의 상재균인 *Bacteroides*, *Escherichia*, *Pectobacterium*, *Prevotella*, *Shigella*속(genus)이 우세한 세균총이 형성되고, 제왕절개로 태어나면 피부 상재균인 *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*속이 우세한 세균총이 형성된다.¹⁰ 또한 모유 수유 시에는 *Bifidobacterium*속이 증가하고, 분유 수유 시에는 *Enterobacter*속이 증가한다.^{6,7,10} 그러나 이들 중 낮은 위내 pH에서 생존할 수 있는 것은 위산에 강한 *Lactobacillus*, *Vibrio*, *Yersinia*속이나 요소분해효소(urease)를 생성할 수 있는 *Actinomyces*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* 속에 불과하다.^{2,4,5} 위내 세균총은 대장에 비해서 Bacteroidetes와 Firmicutes문의 비율이 낮으며, 대부분은 Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria문에 속한다(Table 1).

2. *H. pylori*에 감염되어 있는 사람의 위내 세균총

H. pylori 감염 상태는 크게 1) 위점막 분비능이 항진된 활동성 감염 상태와 2) 위점막 분비능이 저하된 만성 감염 상태로 나눌 수 있으며, 위내시경 소견과 혈청 펩시노젠(pepsinogen) 수치로 구분할 수 있다.^{11,15} 활동성 감염 시에는 펩시노젠 I, II 수치가 모두 증가하고, *H. pylori*가 위내 세균총의 72~99%를 차지한다.^{16,17} 반면에 만성 감염 시에는 위축성 및 화생성 변화가 일어나면서 펩시노젠 I 수치와 I/II 비가 감소한다. 위축성 위염이 진행될수록 위내 pH는 상승하므로 *H. pylori*의 비율은

서서히 줄어들고, 위산에 취약한 non-*H. pylori* Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Spirochaetes, Acidobacteria문은 점차 늘어난다(Fig. 1). 그러나 위점막에 부착하지 못하고 위액에 섞여서 스쳐지나가는 균도 있으므로, 위내 세균총을 분석하기 위해서는 위액이 아닌 위점막을 채취해야 한다.¹⁸

3. *H. pylori*에 감염된 적이 있는 사람의 위내 세균총

과거 감염자의 대부분은 *H. pylori* 재균 치료에 성공한 경우지만, 일부는 위축성 및 화생성 변화가 심해서 *H. pylori*가 저절로 소멸된 경우이다. 자가 소멸된 사람들은 위산 분비능이 이미 손상된 과거 감염자들과 유사해서 혈청 펩시노젠 수치는 낮고 위내 pH는 높으며, 위내 세균총은 상재균이 아닌 다양한 균들로 구성된다.^{19,20} 즉 장상피화생이 심해질수록 위내 세균총의 조성이 대장이나 소장균과 유사해져서, Proteobacteria와 Actinobacteria문은 감소하고 Bacteroidetes와 Firmicutes문은 증가한다. 이렇게 다양한 세균총이 존재하는 위내 환경에서 *H. pylori*가 사라진 후에도 위점막의 분비능이 회복되지 못하면, 장상피화생 상태에서 선종이나 이시성(metachronous) 장형 선암이 발생할 위험성이 높다.^{21,22} 반면에 위축성 및 화생성 위염이 진행되지 않은 단계에서 재균 치료에 성공하면 위점막의 분비능이 회복되므로, 다시 미감염 시의 낮은 위내 pH 환경이 조성되어 미생물의 다양성을 유지한다.

4. *H. pylori*가 위암화 과정에 미치는 영향

위산 분비능이 손상되지 않은 *H. pylori* 감염자의 위내 세균총의 대부분은 *H. pylori*이므로, 위점막의 세균 밀도는 높고 조

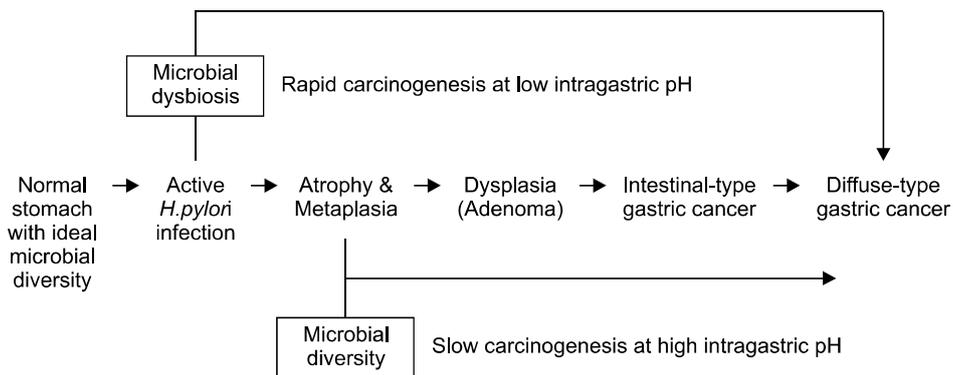


Fig. 1. Changes in gastric microbiota observed in gastric carcinogenesis. The ideal microbial diversity is affected by active *Helicobacter pylori* infection. At low intragastric pH, relative *H. pylori* abundance gives rise to microbial dysbiosis, because there is no microbiota producing large quantities of urease to survive in an acidic environment in stomach, apart from *H. pylori*. This rapid carcinogenesis pathway may result in diffuse-type gastric cancer with normal surrounding gastric mucosa. Conversely, the slow carcinogenesis pathway may result in intestinal-type gastric cancer with atrophic or metaplastic surrounding gastric mucosa. Unideal microbial diversity, comprising bacteria that produce carcinogenic N-nitroso compounds, is often observed in hypochlorhydric conditions induced by chronic *H. pylori* infection.

작분류단위(operational taxonomic unit, OTU)는 낮다.²³⁻²⁶ 활동성 감염 상태에서 빠른 속도로 진행되는 미만형 위암은 젊은 여성에서 흔하며, 병변이 흰색으로 탈색되어 주변의 붉은 색 정상 위점막과 구분된다.²⁷ 빠른 속도로 암이 진행하기에 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)이 드물고, 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 검사에서 관찰될 가능성도 적다.²⁸

한편, 만성이나 과거 감염자에서 발생한 위암은 *H. pylori* 음성 위암이 아니라 *H. pylori*가 사라진 후의 위암이므로, *H. pylori* 양성 위암에 비해서 위내 세균총의 조성이 다양하고 OTU가 높다.^{24,25} 이미 위축성 및 화생성 변화가 진행된 위암 환자에서는 장형 위암과 미만형 위암이 모두 진단될 수 있다.¹⁵ 후자의 경우, 장형 위암이 미만형 위암으로 진행된 것이므로 일부는 혼합형(Lauren's mixed-type)으로 진단되기도 하며, 천천히 진행하므로 만성 위염 시 관찰되는 다양한 위내 세균총이 발견된다.^{16,19,24} *H. pylori*가 사라진 후에도 위암화 과정을 촉진시키는 아질산염(nitrite) 생성 균들은 계속 증식해서 미생물의 다양성을 이룬다.²⁰ 나아가서 당 대사에 관여하는 균들까지 많아지면 당 흡수(glucose uptake)도 증가하며, 만성 감염 상태에서의 장형 위암은 MSI와 PET 검사에서 양성으로 나올 확률이 미만형 위암에 비해서 높다.^{28,29}

5. *H. pylori*가 아닌 위내 세균총이 위암화 과정에 미치는 영향

1) Proteobacteria

위암 환자에서 *H. pylori* 다음으로 흔한 Proteobacteria문은 non-*H. pylori Helicobacter* (NHPH)로서, 대부분은 *H. pylori*와 함께 진단되거나 *H. pylori*가 사라진 후에 진단된다.³⁰ NHPH의 유병률은 약 0.2~6.2%로 보고되며, 애완동물과의 접촉이나 육류 섭취 등의 경로를 통해서 감염된다.³¹ NHPH 중 *Helicobacter suis* (*Helicobacter heilmannii* type 1), *H. heilmannii* (*H. heilmannii* type 2), *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter bovis*, *Helicobacter salomonis*는 위암뿐만 아니라 위의 말트림프종, 결절성 위염, 위궤양 환자의 위에서도 보고되며, 이들을 통칭해서 *H. heilmannii*-like organism (HHLO)이라고 부른다.³² HHLO 이외에 위암 환자에서 보고된 NHPH로는 *Helicobacter cinaedi*와 *Helicobacter mustelae*가 있다.^{33,34} NHPH는 *H. pylori*보다 길이가 3배 길고 편모가 많아서 Giemsa 염색 시 흔히 양성으로 보고되지만, *H. pylori*처럼 많은 양의 요소분해효소를 생성하지 못해서 *Campylobacter*-like organism (CLO) 검사나 요소호기검사(urea breath test)에서는 흔히 음성으로 보고된다.³⁵ 따라서 CLO 검사나 요소호기검사에서는 음성이지만, Giemsa 염색에서만 양성으로 나오면

NHPH 감염을 의심할 수 있다.

일반적으로 Proteobacteria 문은 위암 환자에서 증가하지만, *Bergeriella denitrificans*와 *Epsilonproteobacteria*중(species, sp.), *Haemophilus parainfluenzae*를 제외한 *Haemophilus* sp.와 *Neisseria mucosae*를 제외한 *Neisseria* sp.는 오히려 감소한다(Table 2). 위암 환자에서 자주 발견되는 Proteobacteria문으로는 NHPH, *Burkholderia*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Sulfurospirillum*, *Campylobacter*속이 있으며, 그 중에는 발암성 질산니트로질소화합물(N-nitroso compound, NOC)을 생성하는 균도 있다.^{17,36,37} 반면에 *Campylobacter*나 *Helicobacter*속은 질산염(nitrate)의 대사에 관여하지만, 발암성 NOC는 생성하지 않는다. 따라서 같은 위암 환자라도 위내 세균총에 발암성 NOC를 생성하는 *Escherichia coli*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *N. mucosae*, *Proteus morgana*, *Pseudomonas aeruginosa*가 많은 환자는 *H. pylori*나 NHPH에 감염된 환자보다 NOC 농도가 높게 측정되며, 위내 세균총에서 생성된 NOC는 흡연 등으로 외부에서 유입된 NOC보다 발암성이 높다.^{38,39}

2) Bacteroidetes

위암 환자에서 보고된 Bacteroidetes문으로는 *Alloprevotella*, *Bacteroides*, *Prevotella*속 등이 있으며, 대부분이 그람 음성균에 해당한다.^{36,37} 위암 환자에서는 NOC를 생성하는 *Bacteroides fragilis*가 흔하며, *H. pylori*에 감염된 후에 *Bacteroides*속까지 감염되어야 위암이 발생한다는 동물실험 연구결과도 있다.⁴⁰ 반면에 위내 세균총의 조성이 위암과 무관하다는 동물실험 결과도 있다.⁴¹ 하지만 동물의 세균총은 단조로워서 복잡한 인체의 세균총을 대변하지 못하기에 임상에 적용하는 데 한계가 있다.

3) Firmicutes

위암 환자에서 보고된 Firmicutes문으로는 *Bacillus*, *Catonella*, *Clostridium*, *Dialister*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Gemella*, *Lachnospira*, *Lactobacillus*, *Parvimonas*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*속 등이 있으며, 대부분은 그람 양성균에 해당한다.⁴²⁻⁴⁵ 발암성 NOC를 생성하는 *Clostridium colicanis*, *Lactobacillus coleohominis*, *Veillonella parvula*, *Enterococcus* sp., *Peptococcus* sp.은 위축성 및 화생성 변화가 심해질수록 증가한다.⁴⁶

Firmicutes문 중에서 *Lactobacillus*와 *Streptococcus*속에 해당하는 일부 균은 유익균으로 알려져 있다.⁵ *Lactobacillus*속은 젖산(lactic acid)을 분비해서 위점막의 표면층을 산화시킴으로써 *H. pylori*, *Clostridium difficile*, *E. coli* 등의 유해균이 증식하는 것을 방해하지만, 위축성 및 화생성 변화가 진행되면서 점차 감소한다. 한편, *Streptococcus*속 중 *Streptococcus sinensis*는 일반적으로 위암 환자에서 감소하지만, *Streptococ-*

Table 2. Species Reported in Gastric Cancer Patients in the Absence of *H. pylori* (in Alphabetical Order)

Phylum	Increased in gastric cancer	Decreased in gastric cancer
Actinobacteria	<i>Rhodococcus</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp.
Bacteroidetes	<i>Bacteroides fragilis</i> ^a <i>Prevotella</i> sp. (except <i>P. pallens</i>)	<i>Porphyromonas</i> sp. <i>Prevotella pallens</i>
Firmicutes	<i>Bacillus</i> sp. <i>Clostridium colicanis</i> ^a <i>Enterococcus</i> sp. ^a <i>Lactobacillus coleohominis</i> ^a <i>Peptococcus</i> sp. ^a <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Streptococcus oralis</i> <i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> <i>Streptococcus parasanguinis</i> <i>Veillonella parvula</i> ^a	<i>Bulleidia</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Streptococcus sinensis</i>
Fusobacteria	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Leptotrichia</i> sp.	
Proteobacteria	<i>Achromobacter</i> sp. <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Campylobacter hyointestinalis</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>Escherichia coli</i> ^a <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^a <i>Helicobacter bizzozeronii</i> <i>Helicobacter bovis</i> <i>Helicobacter cinaedi</i> <i>Helicobacter heilmannii</i> <i>Helicobacter mustelae</i> <i>Helicobacter salomonis</i> <i>Helicobacter suis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^a <i>Neisseria mucosa</i> ^a <i>Phyllobacterium</i> sp. <i>Proteus morgani</i> ^a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	<i>Bergeriella denitrificans</i> <i>Epsilonproteobacteria</i> <i>Haemophilus</i> sp. (except <i>H. parainfluenzae</i>) <i>Neisseria</i> sp. (except <i>N. mucosa</i>)

sp., species.

^aN-nitroso compound producing bacteria.^{37,38}

cus oralis, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus pseudopneumoniae*, *Streptococcus parasanguinis* 등은 *H. pylori* 가 없는 위암 환자에서 증가한다.⁴² 그 이유는 *H. pylori*가 없는 위암 환자 대부분이 실제로 미감염 상태가 아닌 과거 감염 상태이기 때문으로 추정된다. 즉, 위축성 및 화생성 변화로 위내 pH가 상승되어 미생물의 다양성이 형성되기 때문에 *Streptococcus*속 중 일부는 계속해서 살아남는 것으로 추정된다.

4) Actinobacteria

Actinobacteria문의 대부분은 *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Slackia*속에 해당하는 상재균으로, 위축성 및 화생성 변화가 진행되면서 *Corynebacterium*과 *Propionibacterium*속은 감소한다.^{42,44} 반면에 *H. pylori* 활동성 감

염이 있는 위암 환자에서는 *Corynebacterium*과 *Propionibacterium*속이 *H. pylori*와 함께 진단되는 경우가 많다.^{17,26} 그러나 *H. pylori*에 비해 위내 세균총에서 차지하는 비율이 낮아서, 단독적으로 위암을 유발하지는 못할 것으로 추정된다.

5) Fusobacteria 외 기타

위암 환자에서 보고된 Fusobacteria문으로는 *Fusobacterium*과 *Leptotrichia*속이 있다.²⁹ *Fusobacterium*속 중에는 당, 젖산, 단쇄슬 지방산 등을 생성해서 위암화 과정을 억제하는 유익균도 있지만, 위암 환자에서는 유익균보다 발암성 NOC를 생성하는 *Fusobacterium nucleatum*이 흔하다.⁴⁶

이외에도 Arthropoda문의 *Spodoptera*속과 Deinococcus-Thermus문의 *Deinococcus*속이 위암 환자에서 보고되었지만,

*H. pylori*에 비해서 차지하는 비율이 적어서 위암화 과정에는 직접적으로 관여하지 않을 것으로 추정된다.^{17,26}

6. 위내 세균총 연구의 한계와 전망

많은 연구가 진행되고 있지만, 위내 세균총 연구가 비용 대비 효율성(cost-effectiveness)이 낮고, 임상적으로 크게 유용하지 않을 것으로 추정되는 이유는 다음과 같다. 첫째, 위에는 세균 뿐만 아니라 바이러스나 곰팡이, 기생충과 같은 미생물도 존재하며 그 중에는 엡스테인바 바이러스(Epstein-Barr virus), 칸디다(*Candida*), 아니사키스(*Anisakis*)처럼 위암과의 연관성이 보고된 미생물도 있다.⁴⁷⁻⁴⁹ 그러나 아직까지 세균 외 다른 미생물종까지 종합해서 분석한 연구는 없으며, 이는 주로 업체를 통해서 진행되는 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing analysis)의 한계점으로 생각된다. 지금처럼 분석결과가 고가에 상업적으로 거래되는 한, 임상에 실질적인 도움이 되는 연구결과를 도출하기는 어려울 것으로 예상된다.

둘째, 16S rRNA 분석법이 널리 알려지면서 연구자 간의 실험기법의 차이는 줄었으나, 기저 질환이나 약물의 영향력까지 일관성 있게 통제된 위내 세균총 연구는 드물다. 항생제나 위산 억제제뿐만 아니라 항우울제(*Bacteroides* 감소), 변비약(*Clostridium* 감소, *Bacteroides* 증가), 지질강하제(*Bacillus* 증가, *Ruminococcus* 증가), 당뇨약(*Bacillus* 증가), 항혈소판제(균의 다양성 증가) 등의 약물도 세균총에 영향을 미친다.⁵⁰ 예를 들면, 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI) 복용 시 위산이 억제되어 위내 pH가 3.8을 초과하면 NOC를 생성하는 균들이 1,000배까지 증가할 수 있지만, 대부분이 병인성이 낮은 *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* 속이라서 PPI 복용만으로는 위암이 발생하지 않는다.^{37,51-53} 또한 자가면역성 위축성 위염이 있으면 위내 pH가 상승하지만, 위점막 손상이 심하지 않아서 위내 상재균이 보존된다.⁵⁴ 하지만 어느 정도의 약물 복용력과 기저 질환이 세균총의 구성에 영향을 주는지 알 수 없기에, 대부분의 세균총 연구에는 연구자조차 인지하지 못한 선택적 비뚤림(selection bias)이 있을 것으로 추정된다. 나아가서 무수히 많은 위내 세균총의 구성을 각각의 약물과 질환 별로 분석해서 인과 관계를 밝히기는 어려울 것으로 추정된다.

셋째, 점막을 직접 감염시킨 세균총에 대한 분석이 중요함에도 불구하고, 여전히 많은 연구들이 분비물이나 배설물의 세균총 분석에 집중되어 있다. 또한 동물의 세균총은 사람의 세균총에 비해 단순해서 동물실험결과를 임상에 적용하기 어려움에도 불구하고,^{40,41} 많은 동물실험연구 결과물이 마치 질병에 대한 해결책을 제시한 것처럼 환상적으로 포장되어 발표되고 있다. 이러한 문제점들을 해결하지 못하면 세균총 연구는 게놈

(genome) 연구처럼 임상에 도움이 될만한 실질적인 답을 제시하지 못한 채, 임상진료에는 무용지물인 연구분야로 자리매김할 가능성도 있다.

결론

그동안 위내 세균총에 대한 많은 연구가 진행되었으나, *H. pylori*처럼 위암화 과정에 깊게 관여하는 균은 아직 발견되지 않았다. 위암화 과정 중에 관찰되는 대부분의 위내 세균총의 변화는 *H. pylori* 감염에 의한 이차적인 변화로, 기저질환이나 복용약물에 영향을 받는다. *H. pylori*에 감염된 적이 없거나 활동성 감염이 있는 상태에서는 위내 세균총내 Proteobacteria와 Actinobacteria문의 비율이 Bacteroidetes와 Firmicutes문의 비율보다 높지만, 위축성 및 화생성 변화로 인해 위점막이 손상된 만성 감염자나 과거 감염자에서는 그 비율이 역전된다. 따라서 활동성 감염 상태에서 발생한 미만형 위암 환자의 위내 세균총은 대부분이 *H. pylori*로 구성되지만, 위산 분비능이 손상된 장형 위암 환자의 위내 세균총은 발암성 물질을 생성하는 균을 포함한 다양한 세균총으로 구성된다. 즉, 위암화 과정에서 관찰되는 세균총의 변화는 위내 pH에 의해 결정되므로 장형 위암과 미만형 위암 환자의 위내 세균총은 상이하다. 발암성 물질을 생성하는 균들조차 *H. pylori* 감염에 의한 손상으로 인해 위내 pH가 상승해야만 증식할 수 있으며, NHPH나 *Campylobacter*속이 *H. pylori* 없이 단독적으로 위암을 유발하는 경우는 드물다. 그러나 아직 바이러스나 곰팡이를 포함한 다른 미생물종까지 종합해서 분석한 위내 세균총 연구는 없으므로, *H. pylori* 이외의 미생물총이 위암화 과정에 미치는 영향력에 대해서는 판단하기 어렵다.

REFERENCES

1. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
2. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:732-737.
3. Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl Res* 2017;179:139-154.
4. Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:298-312.
5. Hunt RH, Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:121-141.
6. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune

- responses. *Nat Immunol* 2011;12:5-9.
7. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
 8. Kim JM. Roles of enteric microbial composition and metabolism in health and diseases. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:191-205.
 9. Spiljar M, Merkle D, Trajkovski M. The immune system bridges the gut microbiota with systemic energy homeostasis: focus on TLRs, mucosal barrier, and SCFAs. *Front Immunol* 2017;8:1353.
 10. Yasmin F, Tun HM, Konya TB, et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr* 2017;5:200.
 11. Lee SP, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS. Link between serum pepsinogen concentrations and upper gastrointestinal endoscopic findings. *J Korean Med Sci* 2017;32:796-802.
 12. Carneiro F. Stomach cancer. In: Steward B, Wild CP, eds. *World cancer report*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014:383-391.
 13. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-548.
 14. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014;59:1698-1709.
 15. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2016;31:835-844.
 16. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19:407-416.
 17. Jo HJ, Kim J, Kim N, et al. Analysis of gastric microbiota by pyrosequencing: minor role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2016;21:364-374.
 18. Sung J, Kim N, Kim J, et al. Comparison of gastric microbiota between gastric juice and mucosa by next generation sequencing method. *J Cancer Prev* 2016;21:60-65.
 19. He C, Yang Z, Lu N. Imbalance of gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Helicobacter* 2016;21:337-348.
 20. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:4202.
 21. Choi HS, Lee SY, Kim JH, et al. Combining the serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm. *J Dig Dis* 2014;15:293-298.
 22. Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935.
 23. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J* 2011;5:574-579.
 24. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67:226-236.
 25. Wang L, Zhou J, Xin Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:261-266.
 26. Thorell K, Bengtsson-Palme J, Liu OH, et al. In vivo analysis of the viable microbiota and *Helicobacter pylori* transcriptome in gastric infection and early stages of carcinogenesis. *Infect Immun* 2017;85:e00031-17. doi: 10.1128/IAI.00031-17.
 27. Lee HH, Lee SY, Yoon HY, et al. Change of mucosal color in early gastric cancer. *J Dig Dis* 2012;13:510-516.
 28. Chung HW, Lee SY, Han HS, et al. Gastric cancers with microsatellite instability exhibit high fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography. *Gastric Cancer* 2013;16:185-192.
 29. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:15957.
 30. Nakamura M, Takahashi T, Matsui H, et al. About another intra-gastric *Helicobacter* bacteria HHLO, *H. heilmannii*, *H. suis* - history of discovery, characteristic, diagnosis, treatment. *Jap J Helicobacter Res* 2013;15:45-52.
 31. Okiyama Y, Matsuzawa K, Hidaka E, Sano K, Akamatsu T, Ota H. *Helicobacter heilmannii* infection: clinical, endoscopic and histopathological features in Japanese patients. *Pathol Int* 2005;55:398-404.
 32. Baele M, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Ducatelle R, Haesebrouck F. Non-*Helicobacter pylori* helicobacters detected in the stomach of humans comprise several naturally occurring *Helicobacter* species in animals. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;55:306-313.
 33. Han HS, Lee KY, Lim SD, Kim WS, Hwang TS. Molecular identification of *Helicobacter* DNA in human gastric adenocarcinoma tissues using *Helicobacter* species-specific 16S rRNA PCR amplification and pyrosequencing analysis. *Oncol Lett* 2010;1:555-558.
 34. Seo TH, Lee SY, Uchida T, et al. The origin of non-*H. pylori*-related positive Giemsa staining in human gastric biopsy specimens: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43:23-27.
 35. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008;57:814-819.
 36. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006;27:1497-1501.

37. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food Chem Toxicol* 2012;50:3646-3665.
38. Kobayashi J. Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: a review. *Nitric Oxide* 2018;73:66-73.
39. Peng X, Zhou L, Gong Y, et al. Non-pylori *Helicobacters* (NHPHs) induce shifts in gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Front Microbiol* 2017;8:1038.
40. Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008;68:3540-3548.
41. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, et al. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014;63:54-63.
42. Sohn SH, Kim N, Jo HJ, et al. Analysis of gastric body microbiota by pyrosequencing: possible role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *J Cancer Prev* 2017;22:115-125.
43. Seo I, Jha BK, Suh SI, Suh MH, Baek WK. Microbial profile of the stomach: comparison between normal mucosa and cancer tissue in the same patient. *J Bacteriol Virol* 2014;44:162-169.
44. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009;58:509-516.
45. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A, Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol* 2013;65:763-772.
46. Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, et al. Increased abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan. *Sci Rep* 2018;8:158.
47. Wu WK, Yu J, Chan MT, To KF, Cheng AS. Combinatorial epigenetic deregulation by *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections in gastric tumourigenesis. *J Pathol* 2016;239:245-249.
48. Vogelaar IP, Ligtenberg MJ, van der Post RS, et al. Recurrent candidiasis and early-onset gastric cancer in a patient with a genetically defined partial MYD88 defect. *Fam Cancer* 2016;15:289-296.
49. Garcia-Perez JC, Rodríguez-Perez R, Ballester A, et al. Previous exposure to the fish parasite anisakis as a potential risk factor for gastric or colon adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1699.
50. Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study. *J Clin Biochem Nutr* 2018;62:100-105.
51. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes* 2017;8:351-358.
52. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* 2016;65:749-756.
53. Tsuda A, Suda W, Morita H, et al. Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e89.
54. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006653.