

배뇨장애와 마이크로바이옴

이 광 우

순천향의대 순천향대학교부천병원



AT A GLANCE

급속히 발달하고 있는 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS)에 힘입어 '소변은 무균상태이다'라는 정설이 무너졌고, 최근에 비뇨기계 질환에서 요로 마이크로바이옴의 역할에 대한 관심과 연구가 많아지고 있다.

| 서론

마이크로바이옴(microbiome)은 인체에 서식하는 "미생물(microbe)"과 "생태계(biome)"를 합친 말로 우리 몸에 사는 미생물과 그 유전정보를 말한다.

인간의 몸에는 인간의 세포보다 적게는 1.3배 많게는 10배에 가까운 숫자의 미생물이 살고 있다고 믿어진다. 인간의 몸속 세포에서 평균적으로 단 10%만이 인간 세포라고 할 수 있고, 나머지 90%에 해당하는 절대 다수의 세포는 세균이다. 따라서 미생물을 빼놓고 인간의 유전자를 논할 수 없을 정도이기에 '제2의 게놈'이라 부르기도 한다.

인체 내에 존재하는 미생물은 주로 세균(bacteria)이며 바이러스(viruses), 곰팡이(fungi), 원생동물(protozoa)까지 다양하게 존재한다. 인체 마이크로바이옴은 소화기, 호흡기, 구강, 피부, 생식기 등 모든 신체 부위에 다양한 종류와 구성으로 존재하며 비교적 균형을 이루며 안정적인 군집을 유지한다. 하지만 음식물 섭취, 생활방식, 위생상태, 약물복용, 스트레스 등 외부적 요인에 따라 변화하며 위와 같은 외부적 요인들에 의한 인체 마이크로바이옴의 불균형

(Dysbiosis)은 다양한 질병의 위험성을 높이게 된다.

과학자들은 어떤 미생물이 어떤 질병과 관련이 있으며, 어떤 물질대사에 관여하는지 등에 대해 연구하고 있으며, 미생물이 건강에 적잖은 영향을 미친다는 보고들이 속속 나오면서 마이크로바이옴은 각광 받는 최신 연구 분야로 떠올랐다. 마이크로바이옴이 하나의 지도처럼 완성되면 혈액, 소변, 대변, 조직 등의 샘플에서 유전자를 추출하고 그 유전자를 분석함으로써 질병마다 다르게 나타나는 마이크로바이옴의 분포를 통해 질병을 예측하거나 진단과 치료를 할 수 있을 것이다.

미생물의 동정은 16S rRNA의 종 특이성을 이용하여 하는데, 이를 위해서는 먼저 미생물을 순수 분리한 뒤 대량 배양하여 배양된 균체의 16S rRNA를 통해 확인한다. 하지만 자연계에 존재하는 미생물 중에 배지에서 순수 배양이 가능한 미생물의 종류는 매우 제한적이었고, 이러한 한계를 극복하기 위해 배양에 의존하지 않고 미생물을 연구하려는 시도들 중에서 최근 급속히 발달하고 있는 차세대염기서열분석에 힘입어 특정 미생물 군집 내에 존재하는 유전자들의 전체 염기서열에 대한 정보를 얻는 것이 가능해졌다.

미국국립보건원(NIH)은 인체 마이크로바이옴을 특성화하고 인간의 건강 및 질병에서의 역할을 분석하고자 2007년도에 인체 마이크로바이옴 프로젝트(Human Microbiome Project, HMP)를 시작하였다. 처음엔 인체의 5부위(위장관, 코, 입, 피부 및 질)에서 진행되었으며 요로계는 포함되지 않았다. 그 이유는 전통적으로 요도 상부의 요로계는 무균상태라고 생각했기 때문이다. 그러나 건강한 요로계에도 마이크로바이옴이 존재하고 비뇨기계 질환에서 변화된다는 증거들이 보고되면서 요로 마이크로바이옴의 역할에 대한 관심이 높아지고 있다.

여기서는 요실금과 과민성방광에서 요로 마이크로바이옴의 역할에 대해 최신 논문을 통해 알아보려고 한다.

1 본론

절박성요실금은 주로 여성과 노인에서 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미치는 질환으로 과민성방광 또는 신경성 배뇨근 과반사의 동반 증상일 수 있다. 진단을 위해서는 요로감염을 배제해야한다고 여겨졌지만, 최근 요로 마이크로바이옴과의 관련성에 대한 연구들이 보고되고 있다.

건강한 대조군과 절박성요실금 여성환자의 요로 마이크로바이옴에 대한 연구는 두 군간에 소변내 세균구성(bacterial composition)의 의미있는 차이를 보이며 증상의 정도와 치료에도 영향을 미친다고 보고하고 있다.

Pearce 등은 60명의 절박성요실금 환자와 58명의 대조군을 대상으로 카테터를 이용하여 얻은 소변검체를 분석하였는데, 대조군에 비해 절박성요실금 환자군에서 높은 Gardnerella와 낮은 Lactobacillus의 구성을 특징으로 보였으며, 향상된 정량적 소변 배양 검사(enhanced quantitative urine culture, EQUUC)를 이용한 배양검사서 9개의 속(genus)(Actinobaculum, Actinomyces, Aerococcus, Arthrobacter, Corynebacterium, Gardnerella, Oligella, Staphylococcus, and Streptococcus)이 절박성요실금 환자의 소변에서 보다 자주 배양되었다. Lactobacillus는 두군 모두에서 검출되었는데, 흥미롭게도 종(species) 수준에서는 차이를 보여,

Lactobacillus gasseri가 절박성요실금 환자에서 더 자주 배양되었고, Lactobacillus crispatus는 대조군에서 흔하게 검출되었다. 다른 연구에서는 미생물의 다양성(microbial diversity)이 낮은 환자에서 절박성요실금 증상의 정도가 더 높았다고 하였다.

Thomas-White 등은 체질량지수(BMI)가 높은 환자에서 요로 마이크로바이옴의 다양성이 많았으며 절박성요실금 증상이 증가되었고, 다양성의 증가는 호르몬을 복용하지 않는 폐경여성에서 Lactobacillus의 낮은 빈도와 관련이 있다고 보고하였다. 하지만 복잡성요실금 환자에서는 요로 마이크로바이옴과 복잡성요실금 증상과는 상관관계가 없다고 하였다.

절박성요실금 환자에서 보이는 이러한 높은 다양성은 항콜린제 치료에 대한 반응과 상관관계가 있어서 절박성요실금에 대한 경구약제의 치료반응을 요로 마이크로바이옴으로 치료전에 예측할 수 있다. Thomas-White 등은 74명의 절박성요실금 환자와 60명의 대조군을 대상으로 약물치료(solifenacin) 전, 후에 카테터를 이용하여 얻은 소변검체를 분석하였는데 요로 마이크로바이옴의 다양성과 풍부도가 높을수록 solifenacin에 잘 반응하지 않고, 더 많은 용량이 필요했다고 보고하였다.

Fok 등은 요실금/골반장기탈출증 수술을 받은 126명의 여성환자에서 Atopobium vaginae와 Finegoldia magna가 수술전 과민성방광 증상 설문지를 통한 배뇨증상 정도와 관련이 있어 과민성방광 증상에 영향을 미치는 인자로 생각된다고 하였다.

Wu 등은 30명의 과민성방광 환자와 25명의 대조군을 대상으로 카테터를 이용하여 얻은 소변검체를 분석하였는데, 정상 대조군에 비해 과민성방광 환자에서 요로 마이크로바이옴의 다양성이 더 낮았으며 우울증이 있는 과민성방광 환자에서 세균의 다양성과 풍부도의 감소가 더 심하다고 하였다. 또한 과민성방광 환자에서 불안이나 우울증의 동반유무에 따라 일부 세균 속(bacterial genera)의 차이가 보이며, 이것은 뇌-방광-마이크로바이옴 축(brain-bladder-microbiome axis)이 존재한다는 소견이라고 하였다.

I 결론

장내 마이크로바이옴에 대한 연구는 이미 많이 진행되어 장질환뿐만 아니라 비만, 당뇨, 자폐증, 아토피, 암 등 다양한 질환과 관련이 있다는 연구결과가 보고되고 있는 반면, 요로 마이크로바이옴에 대한 연구는 걸음마 단계라고 할 수 있다. 요로계는 무균환경이 아니며, 복잡하고 뚜렷한 마이크로바이옴이 있다는 사실로 이제까지 미생물학적 병인이 없는 것으로 여겨졌던 비뇨기계 질환들을 새로운 시선으로 보게 되었다.

추가적인 많은 연구들을 통하여 요로 마이크로바이옴의 특성을 규명하고 인간의 건강과 질병에 어떻게 관여하는지를 이해할 수 있는 데이터베이스가 완성되면 비뇨기계 질환에 대한 진단, 치료, 예후, 예방에 있어서 마이크로바이옴은 많은 중요한 역할을 할 것이다. **UR@world**

References

1. Antunes-Lopes T, Vale L, Coelho AM, et al. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):361-369.
2. Fok CS, Gao X, Lin H, et al. Urinary symptoms are associated with certain urinary microbes in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J* 2018;29:1765-1771.
3. Karstens L, Asquith M, Davin S, et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity? *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:78.
4. Magistro G, Stief CG. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus* 2019;5:36-38.
5. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio* 2014;5:e01283-14.
6. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J* 2016;27:723-733.
7. Thomas-White KJ, Kliethermes S, Rickey L, et al. Evaluation of the urinary microbiota of women with uncomplicated stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:55.
8. Wu P, Chen Y, Zhao J, et al. Urinary microbiome and psychological factors in women with overactive bladder. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:488.