

## 유산균으로 우울증을 치료할 수 있나요?

장 승 호  
원광대학교병원



### AT A GLANCE

최근 각종 광고를 통해 가장 많이 접할 수 있는 상품 중 하나는 바로 유산균이다. 유산균은 미생물 중 장내에 존재하며 인간에게 이로운 역할을 하는 생물을 뜻한다. 유산균은 장내에 주로 서식하기 때문에 소화불량, 변비, 복부 팽만 등의 다양한 소화기 질환에 있어 유용한 것으로 알려져 있고 치료 및 건강관리에 이용되고 있다. 심지어 언론을 통해 “우울증, 유산균으로 극복하세요”라는 카피도 종종 보게 된다.

### 01 서론

유산균이 살고 있는 장에서야 그 쓰임새가 다양한 것은 쉽게 이해할 수 있지만, 장에서 멀리 떨어진 뇌에까지 유산균은 어떻게 영향을 미치는 것인지 의문이 생긴다. 인간의 기분은 뇌에서 만들어내는 것이기 때문이다. 또한 장내 미생물이 기분증상에 영향을 미친다면 반대로 우울이나 불안 등의 정신증상도 장내 미생물에 영향을 미칠 수 있지 않을까? 세상 모든 존재들 사이의 관계는 작용과 반작용의 양방향성을 갖기 마련이기 때문이다. 이러한 닭이 먼저인지 달걀이 먼저인지의 논쟁은 뇌와 위장관 사이에서의 우위를 정하기 위해 지난 수십 년 간 지속되어 왔다. 이 논쟁은 Koloski 등이 12년간 전향적 연구를 통해 뇌와 장의 연결성이 양방향성(bi-direction)을 갖는다는 보고로 일단락된 상태이다.

### 02 본론

소화불량, 가슴쓰림, 설사, 변비 등의 다양한 위장증상은 뇌 기능과 많은 연관이 있다. 우리 속담에 “사촌이 땅을 사면 배가 아프다”는 말이 있다. 실제로 시험을 앞두고 소화가 안 된다든지 직장 상사에게 한 소리 듣고 나면 하루 종일 속이 불편한 경험은 누구라도 해 보았을 것이다. 과거에는 이러한 증상을 가지고 병원에 방문하면 “신경성 증상이나 마음 편하게 지내세요”라는 권유뿐 구체적인 도움은 받기가 어려웠다. 하지만, 뇌와 위장관의 연결성에 대한 다양한 연구들이 보고되면서 뇌와 위장관은 서로 연결(Brain-Gut Axis)되어 있고, 위장관의 신경계(enteric nervous system)는 두 번째 뇌(secondary brain)라고 까지 불리게 되었다.

인간이 살아가면서 심리적 고통을 겪게 되면 시상하부-뇌하수체-부신피질 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)을 통해 Corticotrophine Releasing Factors(CRF)와 Cortisol을 분비한다. 이들 물질들은 혈액을 타고 위장관으로 이동하는데 주로 위장관의 움직임을 변화시킨다. 동물연구에서 CRF를 위장관에 주입하고 위장관의 운동을 평가해보면 그 움직임이 유의할 만큼 증가되는 것을 확인할 수 있다. 이것은 과민성 대장증후군(Irritable Bowel Syndrome)의 질병 모델로 많이 인용되고 있다. 또한 Cortisol은 장내 상피세포에 영향을 주어서 위벽 세포 간 치밀 결합(tight junction)을 파괴하는데 이로 인해 다양한 미생물과 그 대사물들이 혈액을 통해 뇌로 이동한다. Cortisol은 장내 미생물들의 서식 환경에도 영향을 미친다. 그 결과 장내 미생물의 구성 분포가 변화하게 되고 다양한 염증 물질뿐만 아니라 세로토닌, 노르아드레날린 등의 신경전달물질, 그리고 짧은 사슬지방산(Short chain fatty acid, SCFAs) 등의 대사 물질 등을 생산한다. 이들과 기분 장애나 자폐증을 비롯한 다양한 정신증상과의 연관성이 지속적으로 보고되고 있다. 최근 Sampson 등의 연구에 따르면 이들 SCFAs는 claudin-5나 occudin 등의 합성을 통해 혈액 뇌 장벽(blood-brain barrier)의 결합력을 향상 시키는 것으로 알려지기도 하였다.

반대로 장내 미생물은 기분에 영향을 미친다. 선행연구에서는 주로 lactobacillus rhamnusius(JB-1), lactobacillus helveticus, lactobacillus Casei Shirota(LcS) 등의 lactobacillus 종의 장내 미생물들이 불안이나 우울증상 그리고 인지기능을 호전시

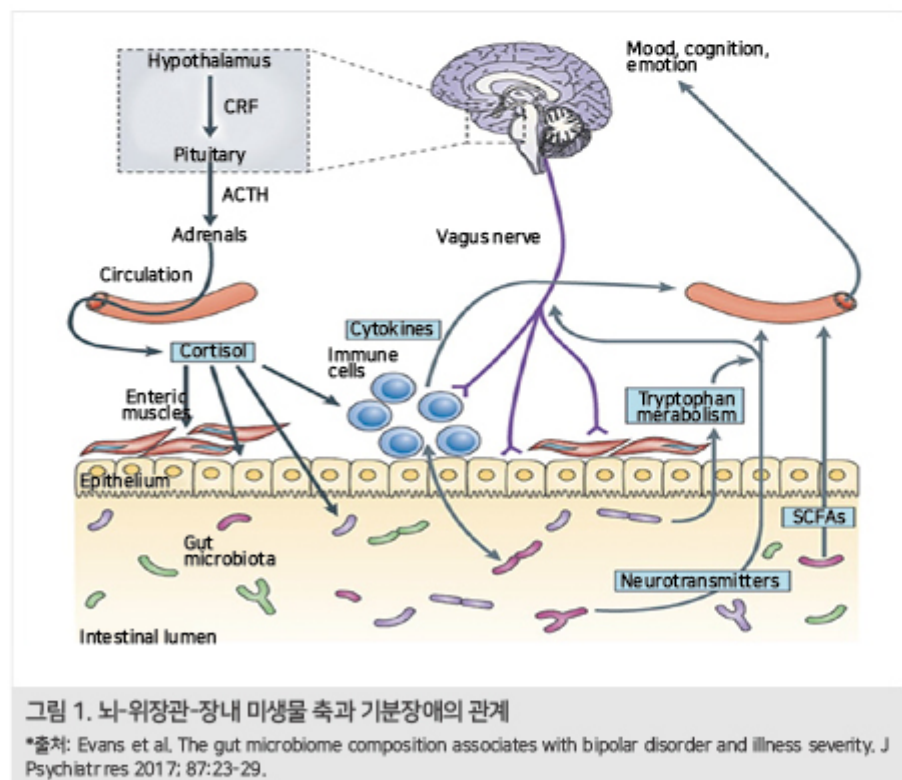


표 1. 신경전달물질의 합성과 연관되는 것으로 알려진 장내 미생물

Genus	Neurochemical
Lactobacillus, Bifidobacterium	GABA
Escherichia, Bacillus, Saccharomyces	Norepinephrine
Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus	Serotonin
Bacillus, Serratia	Dopamine
Lactobacillus	Acetylcholine

Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compound: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011;33:574-581.

키는 것으로 보고되었다. 어떠한 원인에 의해 장내에서 미생물들의 구성이 변하게 되면 장내 환경의 항상성이 파괴되고 그 결과 다양한 염증성 면역물질(proinflammatory cytokine)이 분비된다. 이들 물질은 신경다발을 통해 뇌에 전달되는데 미주신경(vagus nerve)이 대표적이다. 현재까지 알려진 바로는 *Alistipes*나 *Klebsiella* 등은 염증성 면역반응과 관련되고 *oscillibacter*는 *bacteria acid*, *Clostridium*은 뷰티르산 합성, *streptococcus*나 *prevotella*는 5-HT의 합성, *lactobacillus*와 *bifidobacterium*은 뇌의 가소성과 연관되며 GABA를 생성하는 것으로 알려져 있다.

양극성장애와 장내 미생물 사이의 관계는 염증(inflammation)이라는 매개를 통해 이해되고 있다. Damage-associated molecular patterns(DAMPs), microglial activation, HPA axis activation 그리고 유전적 소인 등은 다양한 염증반응을 통해 양극성 장애를 초래하는 것으로 이해되고 있다. Evans 등이 115명의 양극성장애 환자와 64명의 정상인을 대상으로 장내 미생물을 비교한 연구에서는 Firmicutes 중에서 집단 간에 유의한 차이가 있었고 Firmicutes는 기능적 분석에서도 양극성 장애 환자의 삶의 질, 불안, 우울감, 조증 증상과도 매우 높은 수준의 상관성을 보였다. Ismail 등의 연구에서는 61명의 양극성장애 환자를 대상으로 대표적인 염증 물질인 고감도 C 반응단백(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)를 비교하였을 때 HsCRP 농도는 Firmicutes의 분포와 유의한 상관관계를 보였다. 덴마크에서는 100만명을 대상으로 항생제 처방과 조현병 및 기분장애의 연관성을 비교한 코호트 연구를 시행했는데 항생제 사용 군에서 조현병과 기분장애의 HRR이 1.64이상으로 높게 올라갔고 이것은 사용 빈도가 증가할수록 그 증가 폭이 더 컸다. 특히 기분장애에서 조현병에 비해 더 큰 차이를 보였다.

## 03

## 결론

하지만 아직까지 장내 미생물과 기분장애에 대한 연구는 대부분 전임상 단계에 머물러 있다. 따라서 동물 연구를 통한 다양한 결과들을 인간 대상 연구들에 적극적으로 접목이 요구된다. 특히 정신치료 및 정신약물에 대한 효과가 제한적으로 더 이상 치료 효과를 기대하기 힘든 치료 저항성 우울증(treatment resistance depression)이나 치료 저항성 정신증(treatment resistance psychosis) 등에 장내 미생물을 기반으로 한 치료적 접근은 치료 효과 및 환자의 삶의 질을 개선하는데 있어 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. **Mind Up**

## 04

## Reference

1. Rhee et al. Mayer, E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314.
2. Carabotti et al. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28; 203-209.
3. Tsigos et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53: 865-871.
4. Kohler et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:97-105.
5. Koloski et al. The brain gut pathway in functional gastrointestinal disorders in bidirectional: a 12-year prospective population based study. *Gut* 2012;61(9):1284-1290.