



저작자표시-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

식이 패턴과 장내 미생물 불균형의 관련성에
대한 연구

연세대학교 보건대학원
보건학과 역학전공
양진규

식이 패턴과 장내 미생물 불균형의 관련성에 대한 연구

지도교수 지 선 하

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2024년 6월

연세대학교 보건대학원

보건학과 역학전공

양 진 규

양진규의 보건학 석사 학위논문을
인준함

심사위원 _____ 지선하 _____ 인

심사위원 _____ 김지현 _____ 인

심사위원 _____ 정금지 _____ 인

연세대학교 보건대학원

2024년 6월

감사의 말씀

본 논문을 완성하기까지 많은 분들의 도움과 격려가 있었습니다. 이 자리를 빌어 깊은 감사를 드립니다.

먼저, 지도 교수님이신 지선하 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다. 연구 방향을 제시해 주시고, 세심한 지도와 조언을 아끼지 않으셨기에 본 논문을 무사히 마무리할 수 있었습니다. 교수님의 끊임없는 격려와 지원은 저에게 큰 힘이 되었습니다.

다음으로, 정금지 교수님께 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 논문의 디테일한 부분을 꼼꼼히 손봐주시고, 정확한 방향으로 나아갈 수 있도록 세심하게 지도해 주셨습니다. 교수님의 귀중한 조언과 검토가 없었다면, 이 논문은 완성될 수 없었을 것입니다.

또한, 김지현 교수님께도 깊은 감사의 말씀을 드립니다. 장내 미생물 전문가로서 연구 과정 전반에 걸쳐 많은 조언을 해 주시고, 중요한 이론적 토대를 제공해 주셔서 연구의 질을 높일 수 있었습니다. 교수님의 전문적인 지식과 조언은 본 연구에 큰 도움이 되었습니다.

그리고, 백투에텐 힐링센터와 양일권 원장님께도 깊은 감사를 드립니다. 연구 자료를 제공해 주시고, 연구 과정에 필요한 다양한 지원을 아낌없이 제공해 주셔서 연구를 원활하게 진행할 수 있었습니다. 특히, 연구 참여자들에게 편안한 환경을 제공해 주신 덕분에 모든 연구가 성공적으로 마무리될 수 있었습니다.

코로나 시대의 어려움 속에서도 연구를 지속할 수 있었던 것은 많은 분들의 지원 덕분입니다. 이 어려운 시기에 배운 것들은 앞으로의 연구와 생활에 큰 도움이 될 것입니다.

마지막으로, 연구를 위해 시간과 노력을 아끼지 않고 참여해 주신 모든 분

들께도 감사의 인사를 전합니다. 여러분의 성실한 참여와 협조가 없었다면,
이 연구는 성공할 수 없었을 것입니다.

모든 분들의 소중한 도움이 있었기에 이 논문이 완성될 수 있었습니다. 다
시 한 번 진심으로 감사의 말씀을 드립니다.....

2024년 5월
양진규 올림

차 례

국문 요약	v
I. 서론	
1. 연구의 배경 및 필요성	1
2. 연구의 목적	5
II. 문헌고찰	
1. 백투에덴 힐링 프로그램	6
2. 마이크로바이옴(microbiome; 미생물군집)의 정의	9
3. 장내미생물 종류 및 분류 체계	12
4. 장내미생물 불균형(Dysbiosis)	25
5. 연령 관련 미생물과 질환들	34
6. 한식 채식요리	36
7. 백투에덴 한식 채식 건강식사.	39
8. 장내미생물 불균형 회복을 위한 중재	42
9. 미생물 검사를 위한 Real-Time PCR	46
III. 연구방법	
1. 연구의 틀	47
2. 연구자료 및 연구대상, 조사기간	50
3. 연구방법	50

4. 분석방법	56
IV. 연구결과	
1. 대상자의 인구 통계학적 변인들	57
2. 대상자의 생활습관	59
3. 대상자의 건강 및 질병	61
4. 대상자에서 장내미생물의 증감에 대한 사전-사후 t검정 결과	63
V. 고찰	66
VI. 결론	76
참고문헌	77
부록	105
ABSTRACT	108

표 차 례

표 1. 건강한 한국인 성인 300명의 샘플에서 분리된 마이크로바이옴	13
표 2. 본 연구에서 분석한 마이크로바이옴 생물학적 분류 체계	15
표 3. 계절별 변화를 주는 백투에텐 2주간 한식 채식 건강식단의 예	40, 41
표 4. 연구에 사용한 PCR primer	53
표 5. 대상자의 인구 통계학적 변인들	58
표 6. 대상자의 생활습관과 관련한 특성	60
표 7. 대상자의 건강 및 질병	52
표 8. 대상자에서 장내미생물의 증감에 대한 4주 중재 사전-사후 t검정 결과 (N=77)	64

그 립 차 례

그림 1. 다양한 병원 기전과 마이크로바이옴의 연관성	2
그림 2. 마이크로바이옴과 마이크로바이오타의 개념	11
그림 3. 미생물 불균형의 선행 요인, 속성 및 결과	27
그림 4. <i>Bifidobacterium</i>	31
그림 5. <i>Lactobacillus</i>	32
그림 6. <i>Clostridium</i>	33
그림 7. 연구의 틀	48
그림 8. 벡투에텐의 28일 프로그램 일정표	49
그림 9. 장내세균 배양에 대한 표준 곡선	55
그림 10. 4주 중재 사전-사후 균체 수의 증감(CFU/g)	66
그림 11. 4주 중재 사전-사후 장내미생물의 균체수 CFU/g (log10으로 변환한) 증감에 대한 t 검정	67

국문 요약

식이 패턴과 장내 미생물 불균형의 관련성에 대한 연구

배경 현대의 만성질환(예: 심장마비, 뇌졸중, 당뇨병, 암)은 주요 사망 및 장애 원인으로, 많은 의료비용이 소요된다. 마이크로바이옴 연구는 이러한 만성질환의 원인과 생활방식 요인의 상호작용을 평가하는 새로운 분야로 주목받고 있다. 다양한 연구에서 마이크로바이옴의 유익균과 유해균의 불균형(Dysbiosis)이 대사질환, 면역질환, 치매, 우울증 등의 병리 현상에 영향을 미친다고 보고되었다. 이에 한식 위주의 채식 식단이 장내 미생물 불균형을 회복하는데 어떤 관련성이 있는지 알아보고자 한다.

방법 본 연구는 2024년 3월부터 4월까지 백투에텐 힐링센터에 입소한 18세에서 80세 사이의 남녀를 대상으로 하였다. 연구 참여자들은 4주 동안 스트레스 관리, 신선한 공기 호흡, 절제 생활, 휴식, 운동, 채식 위주의 식생활 등의 건강증진 프로그램에 참여했다. 본연구에서는 IBM SPSS VERSION 25.0을 사용하였으며 연구대상자의 인구학적 특성을 파악하기 위해 빈도분석(실수, 백분율)을 이용하였고, 대상자의 장내 미생물 결과를 비교하기 위해 Paired t-test를 시행하였다.

결과 연구결과, 백투에텐 힐링센터에 입소한 참가자들 중에서 77명의 지원자(남성 41.6%, 여성 58.4%)를 연구대상자로 선정했다. 연령은 60대 이상이 81.9%였으며, 건강상태는 '건강하지 않음'이 46.8%로 나타났다. 채식 식사 중재 4주 전-후 장내 미생물 풍부도를 비교한 결과 비피도박테리움이 유의하게

증가되었으며($p=0.005$), 락토바실러스가 유의하게 증가되었다($p=0.037$). 클로스트리디움은 유의하게 감소되었다($p=0.035$).

결론 본 연구는 채식 위주의 식이 패턴이 장내 미생물 균형을 회복하는데 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 결론을 도출했다. 이러한 결과는 장내 미생물 불균형으로 인한 만성질환 예방 및 관리에 있어 식단 조절의 중요성을 시사하며, 향후 장내 미생물 균형 회복을 위한 채식 식단 개발에 기여할 것으로 기대된다.

핵심어 : 마이크로바이옴, 장내 미생물 불균형, 비피도박테리움, 락토바실러스, 클로스트리디움, 박테로이데스, 채식식단, 만성질환.

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

현대 만성질환(예: 심장마비, 뇌졸중, 당뇨병 및 암 등)은 선진국 및 개발도상국에서 사망 및 장애의 주요 원인으로 사회적으로 많은 의료비용을 부담하는 질환으로 알려져 있다(Chew et al., 2023). 최근 마이크로바이옴 연구는 고혈압(Avery et al., 2021), 당뇨병(Sharma S. and Tripathi P. 2019), 비만(Cuevas-Sierra et al., 2019), 암(Song and Chan. 2019) 등 만성 질환의 원인으로 마이크로바이옴과 생활방식 요인의 복잡한 상호작용에 대한 인과성을 평가할 수 있는 새로운 분야로 대두되었다(El-Sayed et al., 2021). 이에 대한 다양한 연구가 국내외적으로 수행되고 있으며, 최근에는 마이크로바이옴의 유익균과 유해균의 불균형(Dysbiosis)이 대사질환, 면역질환뿐만 아니라 치매, 우울증 등의 다양한 병리 현상의 기저 요인으로도 보고되고 있다(그림 1)(Weiss and Hennet 2017; Fan and Pederson, 2021; Hall, Tolonen and Xavier, 2017; Kurilshikov et al., 2021).

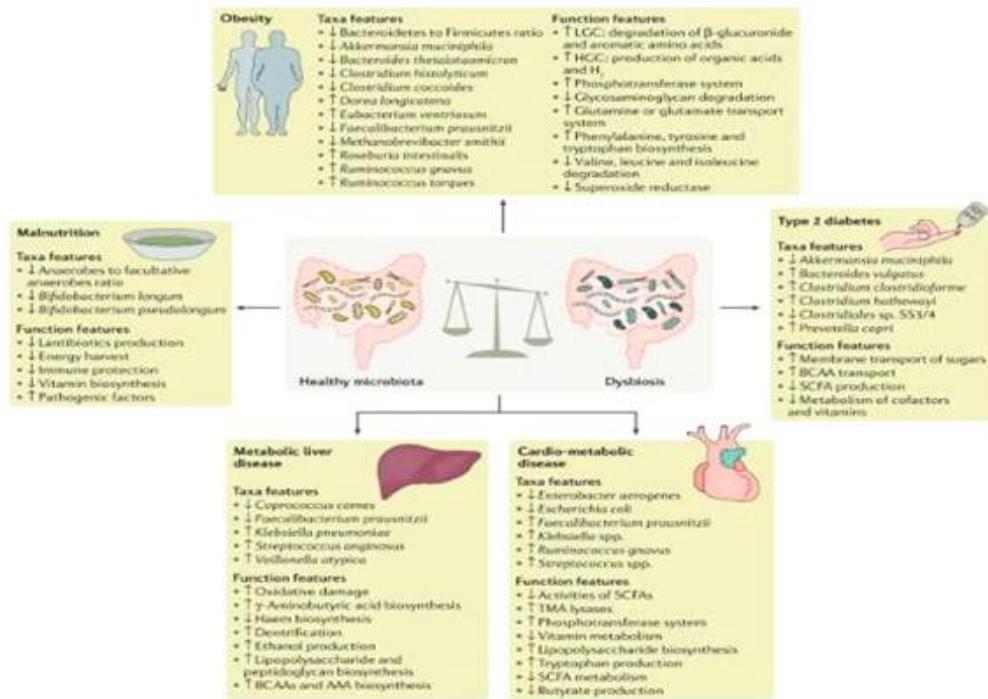


그림 1. 다양한 병인 기전과 마이크로바이옴의 연관성 (Weiss and Hennot 2017; Fan and Pederson, 2021; Hall et al., 2017; Kurilshikov et al., 2021).

특히 채식과 육식(Sun et al., 2023; Martinez, Leone and Chang, 2017; Rosario, Fernades and Trindade, 2016), 트랜스 지방산(Marques et al., 2015), 섬유질 함유식품(Oliver et al., 2021), 설탕식품(Jamar, Ribeiro and Pisani, 2021), 과도한 소금(Wilck et al., 2017), 식품첨가물(Rinninella et al., 2020) 등의 식이 패턴은 마이크로바이옴 조성 변화의 핵심 원인으로 고려되고 있다(Xiao et al., 2022; Yanez et al., 2021). 섬유질이 풍성한 채식 위주의 식단이 마이크로바이옴의 균형을 회복하는데 도움이 되는 것으로 밝혀졌다(Fritsch et al., 2021).

채식은 나라별로 식재료나 요리법에 차이가 있다. 영국의 푸드 컬럼리스트이자 방송인으로 활동하며 여러 국가의 음식문화를 연구해 온 Spieler은 지난 2019년 한국 방문 당시 다른 나라 음식과 구별되는 한식의 특징으로 '발효된 양념장', '다양한 반찬'과 더불어 '채소류 사용이 많다'는 점을 꼽은 바 있다(Spieler, 2019). 서구인들의 채식 요리와 한국인의 채식 요리는 요리법에도 많은 차이가 있다. 한식 채식 요리는 채소와 곡물을 주 원료로 사용해서 생(生)으로, 찌고, 무치고, 볶고, 지지고, 삶고, 끓이고, 발효시키는 등 열전달 매체인 기름 없이 상대적으로 낮은 온도에서 조리하여 차려지는 특징을 갖고 있다(박채린, 2022).

섬유질이 풍부하고, 다양한 식재료, 다양한 요리법, 그리고 발효기법을 사용함으로 미생물 친화적인 한식 채식 식단이 마이크로바이옴에 어떤 영향을 주는지 연구된 논문을 거의 찾아볼 수가 없다. 또한 미생물 불균형의 원인에 대한 연구는 대부분 동물을 대상으로 한 연구들이 많고 사람을 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다. 특히 선행 연구에서 한국인은 다른 국가 인구와 비교하여 독특한 장내 미생물 군집을 나타내고 있으며, 장내 미생물 구성이 숙주의 나이와 밀접한 관련이 있고, 질병을 가진 환자라도 차이가 있다고 보고하였다(Lim et al., 2021). 그러나 한국인 대상으로, 질병을 가진 환자들이 채식

위주의 한식을 섭취하도록 중재 후 마이크로바이옴의 구성에 어떤 변화가 오는지에 대한 연구는 찾아보기가 어렵다.

이에 본 연구에서는 백투에텐 힐링센터에 입소한 만성질환의 발병율이 높은 중년, 노년기의 대상자들에게 섬유질이 풍부한 채식 위주의 한식 식사를 제공 후 마이크로바이옴의 구성에 어떤 영향을 주는지 살펴보고자 한다. 입소 후에 4주 동안 섬유질과 미생물친화적인 발효식품으로 구성된 한식 채식 식단을 중재함으로 전통적인 한식 위주의 식이 패턴 변화가 마이크로바이옴의 균형에 어떤 영향을 주는지를 확인하고자 한다. 또한 만성질환의 원인이 되는 장내미생물 불균형을 회복하기 위한 식이 패턴을 선택하는 데 도움이 될 수 있는 자료를 제공하고자 한다.

2. 연구의 목적

본 연구에서 백투에덴 힐링센터에 입소하여 백투에덴 힐링 프로그램을 참가하는 대상자 중, 본 연구에 동의하는 자들을 대상으로 하였다. 이들의 한식 채식 위주의 식생활습관이 장내 미생물의 구성에 미치는 영향을 분석하고자 한다. 식생활습관의 패턴의 변화가 장내 미생물의 구성에 변화를 줌으로 생활습관과 식생활습관의 패턴을 개선할 수 있도록 4주 동안 한식 채식식사를 제공하였다. 입소 직후에 1차, 4주 동안 한식 채식식사 중재 후 2차 분변을 통한 마이크로바이옴 검사를 실시하여 전과 후를 비교를 함으로 한식 채식 위주의 식생활습관 패턴이 장내 미생물의 구성에 미치는 상호 관련성을 분석하고자 한다.

본 연구에서는 4주 동안 한식 채식식사를 제공한 중재가 분변의 마이크로바이옴 분석을 토대로 장내 미생물 불균형에 영향을 주는 대표적인 몇 종류의 미생물 군체 수의 증감에 어떤 관련성이 있는지 살펴보고자 한다.

이에 대한 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 한식 채식 식사 전후 *Bifidobacterium* 군체 수의 증감을 살펴보고자 한다.

둘째, 한식 채식 식사 전후 *Lactobacillus* 군체 수의 증감을 살펴보고자 한다.

셋째, 한식 채식 식사 전후 *Clostridium* 군체 수의 증감을 살펴보자 한다.

넷째, 한식 채식 식사 전후 *Bacteroides* 군체 수의 증감을 살펴보고자 한다.

II. 문헌고찰

1. 백투에덴 힐링 프로그램

생활습관을 개선함으로 만성퇴행질환을 예방하고 치료하고자 하는 백투에덴 힐링 프로그램은 양일권이 1994년에 개발하여 시작되었다(홍만희, 1996). 백투에덴 힐링 프로그램은 E. G. White이 건강증진 생활양식으로 제시한 깨끗한 공기, 햇빛, 절제, 휴식, 운동, 적당한 식사, 물의 사용, 믿음 등 8가지 생활양식(White, 1982)을 교육하고 실천하도록 지도하면서 면역력과 자연치유력을 증진시켜주는 천연치료를 통합적으로 제공하는 힐링 프로그램이다.

백투에덴 힐링 프로그램은 1주일을 주기로 입소해서 생활습관을 개선함으로 각종 생활습관병을 예방하고 관리하는 프로그램이다(백투에덴 일정표-부록에 첨부).

1) 백투에덴의 8가지 건강 증진행위

양일권은 건강과 행복을 위한 가장 이상적인 환경과 생활습관은 에덴동산의 삶이었다고 가정하고, 그 이상적인 환경과 생활습관에서 멀어지는 삶을 살면서 여러 가지 질병과 불행이 시작되었다고 설명한다. 이제라도 에덴의 환경과 생활로 돌아가면 모든 건강과 행복이 회복될 것이라는 믿음으로 E. G. White이 제시한 8가지 생활습관을 실천하자는 의미에서 프로그램 이름을 "BACK to EDEN Healing Program"이라고 명명하였다(양일권, 2001). 백투에덴(BACK to EDEN)의 두문자어(acronym)로 시작하는 여덟 가지 건강증진행위는 다음과 같다(양일권, 2001).

① Belief(믿음생활)

고장난 제품을 이런저런 사람들이 고치지 못할 때 최종적으로 메이커를 찾아가면 고쳐질 수 있다. 질병으로 고장난 사람이 이런저런 치료자들을 찾아다녀도 치료가 어려울 때 최종적으로 사람을 창조한 메이커를 찾아가면 치료해줄 것이라는 믿음을 갖는 것이 건강증진에 도움이 된다.

② Air(신선한 공기 호흡생활)

오염된 공기가 만병의 원인이다. 산소와 음이온과 피톤치드가 풍부하고 신선한 공기를 호흡하는 것이 건강증진에 도움이 된다.

③ Contenance(절제생활)

술, 담배, 마약 등의 남용이 건강을 해친다. 이러한 중독성 독극물들을 절제하는 생활이 건강증진에 도움이 된다.

④ Keeping the Sabbath(휴식생활)

현대인들은 쉬지 않고 일을 하는 과로로 인해 발생하는 질병들이 많다. 규칙적인 리듬과 함께 평안하게 쉬면서 재충전하는 것이 건강증진에 도움이 된다.

⑤ Exercise(규칙적인 운동생활)

적당히 운동하는 것이 체력, 지력뿐만 아니라 도덕적 능력까지 향상시키면서 건강증진에 도움이 된다.

⑥ Drinking Water(충분한 물 마시기 생활)

우리 몸의 70%를 차지하고 있는 물이 부족할 때 세포의 신진대사가 잘 진

행되지 않는다. 하루에 6~8잔의 생수를 마시고 적당한 온도의 물을 외부적으로 사용하면 건강증진에 도움이 된다.

⑦ Enjoying the Sunshine(적당히 햇빛 쬐기 생활)

햇빛은 체내에 비타민D를 생성하는 중요한 요소가 된다. 또한 햇빛은 소독 작용으로 집안의 청결을 돕고 세로토닌 호르몬을 생성시켜 정신 건강을 좌우한다. 햇빛을 적당히 사용하는 것은 건강증진에 도움이 된다.

⑧ Nutrition(균형진 영양식 식생활)

단순하지만 균형진 영양소를 섭취하는 것이 건강의 지름길이다. 천천히 씹어서 먹고, 폭식, 과식, 간식, 그리고 야식을 금하면 건강증진에 도움이 된다.

2) 백투에덴의 힐링 프로그램

백투에덴 힐링 프로그램은 1주일을 주기로 4주 동안 반복적으로 진행되며, 생활습관을 개선함으로 각종 생활습관병을 예방하고 관리하는 프로그램이다 (백투에덴 일정표-부록에 첨부).

2. 마이크로바이옴(microbiome; 미생물 군집)의 정의

미생물 군집 연구 분야는 지난 수십 년 동안 빠르게 발전해 왔으며 과학적, 대중적 관심의 대상이 되었다. 다양한 분야에서 관심이 급속히 증가함에 따라 "마이크로바이옴(미생물 군집)"이라는 용어에 대해 일반적으로 합의된 명확한 정의가 부족했다. 2019년 3월 6일에 Tulln(오스트리아)에서 개최된 MicrobiomeSupport 회의에 국제 전문가 패널들이 모여서 "마이크로바이옴"의 정의에 대해서 의견을 모았다. 이 회의에는 다양한 마이크로바이옴 분야의 리더 약 40명이 모였으며, 워크숍에 수반되는 온라인 설문 조사에는 전 세계 100명 이상의 전문가가 참여해서 "마이크로바이옴(microbiome)"의 대하여 논의했다(Berg et al., 2020).

Berg 등(Berg et al., 2020)은 Microbiome Support 회의에서 논의된 내용들을 바탕으로 "마이크로바이옴(microbiome; 미생물 군집)"을 "마이크로바이오타(microbiota; 미생물총)"와 구별하여 다음과 같이 정의를 내렸다. "마이크로바이옴(microbiome; 미생물 군집)"은 "마이크로바이오타"보다 좀더 확장된 개념으로 뚜렷한 물리화학적 특성을 지닌 합리적으로 잘 정의된 서식지를 차지하는 특징적인 미생물 군집으로 정의된다. 마이크로바이옴은 관련된 미생물을 의미할 뿐만 아니라 특정 생태학적 틈새를 형성하는 활동 무대도 포함한다. "그들의 활동 무대"에는 미생물 구조, 대사산물, 서식지의 환경 조건에 내장된 유물 DNA(Deoxyribo Nucleic Acid) 등이 포함된다. 시간과 규모가 변하기 쉬운 역동적이고 상호작용적인 마이크로 생태계를 형성하는 마이크로바이옴은 진핵생물 숙주를 포함한 거시 생태계까지 포괄적으로 포함된 개념이다. 반면에 "마이크로바이오타(microbiota; 미생물총)"는 원핵생물(박테리아, 고세균), 진핵생물(원생동물, 균류 및 조류) 등 단순히 미생물 집합으로 구성된다. "마이크로바이옴(microbiome;미생물 군집)"은 "마이크로(micro)"와 "바이옴

(biome)"이라는 단어의 합성어이며 고대 그리스어에서 유래되었다. "micro"(μικρος)는 작다는 의미이고, "biome"이라는 용어는 그리스어 bios(βίος, 생명)로 구성되어 있으며 어미 "ome"(그리스어의 영어화)으로 수정되었다. "마이크로바이오타(microbiota;미생물총)는 "micro"와 "biota"라는 고대 그리스에서 유래되었다. "마이크로(μικρος, 작은)"와 "바이오타(βίота)"라는 용어의 조합으로 생태계나 특정 지역에 살아있는 작은 유기체를 의미한다. "마이크로바이옴"과 "마이크로바이오타"의 개념을 도식으로 표기하면 그림 2와 같다(Berg et al., 2020).

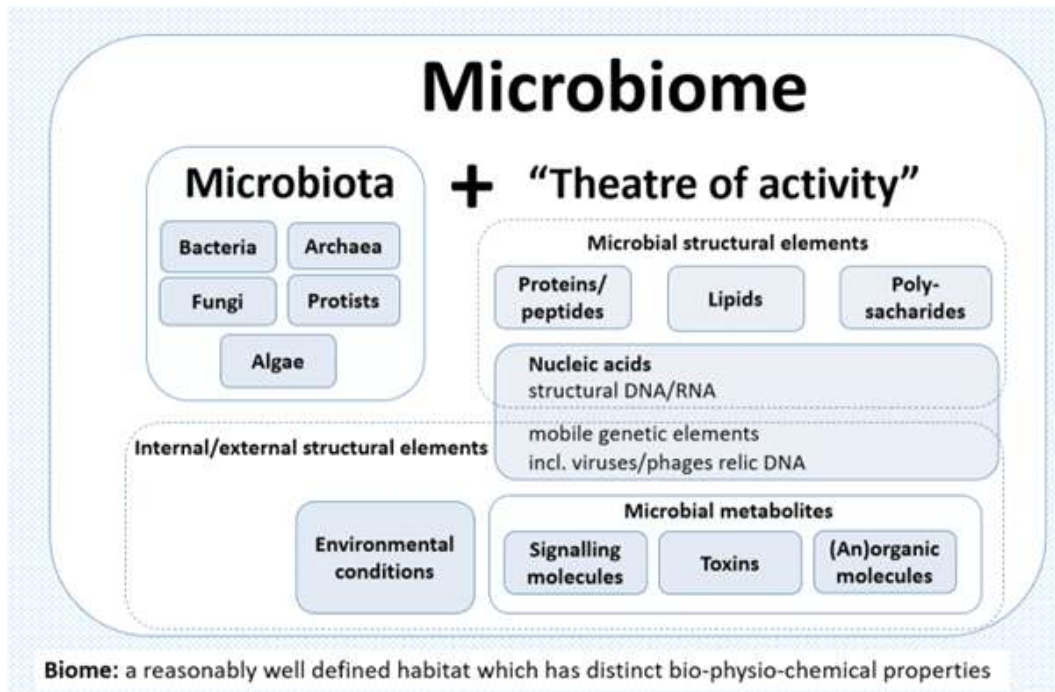


그림 2. 마이크로바이옴과 마이크로바이오타의 개념(Berg et al., 2020).

3. 장내미생물 종류 및 분류 체계

과학기술정보통신부에서 시행한 한국인 장내 마이크로바이옴 बैंक 표준화 및 지원개발사업을 위하여 장내 절대 혐기성 마이크로바이옴 분리, 배양 및 동정 연구 결과를 발표했다(표 1). 건강한 한국인 성인 300명(1차년도 90명, 2차년도 110명, 3차년도 100명)을 대상으로 하여 총 6,065개의 균주를 분리하였다. 분리된 6,065개의 균주를 동정하기 위하여 16S rRNA 유전자를 분석한 결과 8 종류의 Phylum(문), 15종류의 Class(강), 24종류의 Order(목), 42종류의 Family(과)는, 118개 종류의 Genus(속), 323 종류의 Species(종)이 확인되었다(한국생명공학연구원, 2019).

표 1. 건강한 한국인 성인 300명의 샘플에서 분리된 마이크로 바이옴

Backteria	Isolated	Silmilarity $\geq 97\%$	Silmilarity $< 97\%$
Phylum	8	8	4
Class	15	15	8
Order	24	24	10
Family	42	42	16
Genus	118	109	26
Species	323	292	51
Strain	6065	5919 (97.6%)	146 (2.4%)

(한국생명공학연구원, 2019)

건강한 한국인 300명을 대상으로 분리된 박테리아는 *Phylum Actinobacteria*에 속하는 균주가 가장 많은 2,890개(47.7%)였고, *Phylum Firmicutes* 와 *Phylum Bacteroidetes*에 속하는 균주는 각각 1,588개(26.2%), 1,132개(18.7%)였으며, 또한 446개(7.4%)의 균주가 *Phylum Proteobacteria*에 속하는 것으로 확인되었다. *Phylum Actinobacteria*의 속하는 균주가 가장 많은 비중을 차지하였지만, 종의 다양성은 *Phylum Firmicutes*가 210종으로서 *Phylum Actinobacteria*의 44종에 비해 약 5배 정도 높은 것으로 확인되었다. 분리된 323종의 박테리아를 균주 수로 분석을 한 결과 *Collinsella aerofaciens* 이 588개의 균주로서 가장 많이 분리되는 균주인 것을 확인되었다. 많이 분류된 상위 20개의 박테리아를 확인해 본 결과 *Phylum Actinobacteria*에 속하는 박테리아가 9종이었고, *Phylum Bacteroidetes*와 *Phylum Firmicutes*가 각각 4종, *Phylum Proteobacteria* 3종 순으로 확인되었다(한국생명공학연구원, 2019). 한국생명공학연구원에서 발표한 마이크로바이옴 분류체계를 참조하여 본 연구에서 분석한 마이크로바이옴의 분류체계는 표 2와 같다.

표 2. 본 연구에서 분석한 마이크로바이옴 생물학적 분류 체계

Domain (계)	Bacteria			
Phylum (문) 8종류	Firmicutes (Bacillota)		Actinomycetota (Actinobacteria)	Bacteroidetes (Bacteroidota)
Class (강) 15종류	Bacilli	Costridia	Actinomycetia	Bacteroidia
Order (목) 24종류	Lactobacillales	Eubacteriales	Bifidobacteriales	Bacteroidales
Family (과) 42종류	Lactobacillaceae	Lachnospiraceae	Bifidobacteriaceae	Bacteroidaceae
Genus (속) 118종류	Lactobacillus	Clostridium	Bifidobacterium	Bacteroides
Species (종) 323종류	L. delbrueckii 외	C. aceticum 외	B. actinocoloniforme 외	B. acidifaciens 외

(한국생명공학연구원, 2019)

1) *Lactobacillus*

락토바실러스(*Lactobacillus*)는 그람 양성, 호기성 혐기성 균 또는 미호기성, 막대 모양, 비포자 형성 박테리아의 속이다(Makarova et al., 2006; Zheng et al., 2020). 2020년까지 락토바실러스 속은 계통발생학적, 생태학적, 대사적으로 다양한 종 260종 이상으로 구성되었다. 속의 분류학적 개정으로 유산균이 25개 속으로 지정되었다(Jinshui, et al., 2020). 락토바실러스 종은 소화기 계통 및 여성 생식기 계통과 같은 여러 신체 부위에서 인간과 동물의 미생물총의 중요한 구성 요소를 구성한다(Duar et al., 2017). 유럽계 여성의 경우 락토바실러스(*Lactobacillus*) 종은 일반적으로 질 미생물총의 주요 부분을 차지한다(Ma et al., 2012; Fettweis et al., 2014). 락토바실러스는 질과 장내 미생물군에서 생물막을 형성하여(Lin et al., 2018) 혹독한 환경 조건에서도 지속되고 충분한 개체수를 유지할 수 있다(Salas-Jara et al., 2016). 락토바실러스는 병원체의 침입 가능성으로부터 숙주를 보호하고, 결과적으로 숙주는 영양분을 제공하므로 인체와 상리적 관계를 나타낸다(Martin et al., 2013). 락토바실러스(*Lactobacilli*)는 요구르트와 같은 식품에서 발견되는 가장 흔한 프로바이오틱스 중 하나이며, 설사, 질 감염, 습진과 같은 피부 질환을 치료하는 데 도움이 될 수 있어 인간의 웰빙을 유지하기 위한 용도가 다양하다(Inglin, 2017).

*Lactobacillus*는 다른 병원체와도 상호작용을 한다. 예를 들어, *Limosilactobacillus reuteri*(이전 *Lactobacillus reuteri*)는 글리세롤을 사용하여 루테린이라는 항균 물질을 생성함으로써 다양한 박테리아 종의 성장을 억제할 수 있다(Axelsson et al., 1988). 또 다른 예는 *Ligilactobacillus salivarius*(이전 *Lactobacillus salivarius*)는 박테리오신인 살리바리신 B(salvaricin B)의 생산을 통해 많은 병원체와 상호작용을 한다(Brink et al., 1994).

유산균(LAB)과 같은 발효 박테리아는 산소 독성으로부터 자신을 보호하는 과산화수소를 생성한다. 성장 배지에 과산화수소가 축적되고 황색포도상구균과 슈도모나스에 대한 길항 효과가 연구자들에 의해 입증되었다. LAB 배양균은 20세기 초부터 발효식품을 만들기 위한 스타터 배양균으로 사용되어 왔다(Brashears et al., 2005). 유산균을 다른 프로바이오틱스와 함께 투여하면 과민성 대장 증후군(IBS)에 도움이 되지만 효능 정도는 아직 불확실하다. 프로바이오틱스는 장내 미생물군이 비정상적으로 높은 수준의 기회 박테리아를 경험할 때 항상성을 회복시켜 IBS를 치료하는 데 도움이 된다. 또한 궤양을 유발하는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 균에 감염된 경우 유산균을 프로바이오틱스로 투여할 수 있다. 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 암과 연관되어 있으며, 항생제 내성은 현재의 항생제 기반 박멸 치료법의 성공을 방해한다. 프로바이오틱 유산균을 치료와 함께 보조제로 투여할 경우 그 효능은 실질적으로 증가하고 부작용은 감소될 수 있다(Ruggiero, 2014).

위식도역류질환은 담즙산으로 인한 산화 스트레스와 염증 및 DNA 손상을 유발하는 식도 조직의 반응성 산소종 (ROS) 축적과 관련된 일반적인 질환이다. 위식도역류질환의 실험 모델에서 *Lactobacillus* 종(*L. acidophilus*, *L. plantarum* 및 *L. fermentum*)은 담즙 유발 반응성 산소종(ROS)으로 인한 DNA 손상 복구를 촉진했다. 위식도 역류 질환 환자의 경우 바렛 식도 및 식도 선암종으로의 진행을 예방하는 데 도움이 될 수 있는 *Lactobacilli*는 항염증 효과가 있을 수 있다(Bernard et al., 2023). 또한 *Lactobacilli*는 세균성 질염(BV)과 같은 비뇨생식기 및 질 감염을 조절하는 데 사용된다. *Lactobacilli*는 젖산과 과산화수소뿐만 아니라 특정 박테리아의 병원성 성장을 억제하는 박테리오신을 생산한다. 젖산은 질의 pH를 약 4.5 이하로 낮추어 다른 박테리아의 생존을 방해하고, 과산화수소는 정상적인 박테리아 미생물군과 정상적인 질 pH를 회복시킨다. 어린이의 경우 *Lactocaseibacillus rhamnosus*(이전 *L.*

rhamnosus)와 같은 유산균은 이 프로바이오틱 박테리아에 의해 분비되는 항염증 사이토카인으로 인해 피부염으로도 알려진 아토피성 습진의 감소와 관련이 있다(Martin et al., 2013). 또한, 숙성된 우유와 요구르트에 들어 있는 유산균과 다른 프로바이오틱 유기체는 LgA(+) 수치를 높여 사람의 장 점막 면역 발달을 돕는다(Ashraf and Shah, 2008).

일부 유산균(*lactobacilli*)은 충치 사례와 관련이 있다. 젖산은 치아를 부식시킬 수 있으며 타액의 젖산균 수는 수년 동안 우식증 테스트로 사용되어 왔다. 유산균은 특징적으로 기존 우식 병변, 특히 관상 우식 병변의 진행을 유발한다. 그러나 최근 연구에 따르면 프로바이오틱스는 유익한 유산균이 치아 부위에 서식하도록 하여 연쇄구균 병원균이 자리를 잡고 충치를 유발하는 것을 방지할 수 있다고 보고된다. 치은염이나 치주염과 같은 치주질환의 방어에 유익한 특정 유산균에 대한 증거도 있다(Grenier et al., 2009).

이와 같이 많은 선행연구에서 락토바실러스는 인간 숙주에게 유익한 영향을 주는 균으로 밝혀졌다.

2) *Bifidobacterium*

비피도박테리움(*Bifidobacterium*)은 그람 양성, 비운동성, 종종 분지형 혐기성 박테리아의 속이다. 인간을 포함한 포유동물의 질과 입(*B. dentium*)에서 계통이 분리되었지만 위장관(Schell et al., 2022; Myo et al., 2019)에 어디에나 존재한다. 비피도박테리아는 포유동물의 위장관 미생물군을 구성하는 주요 박테리아 속 중 하나이다. 일부 비피더스균은 프로바이오틱스로 사용된다. 1960년대 이전에는 비피도박테리움(*Bifidobacterium*) 종을 총칭하여 락토바실러스 비피두스(*Lactobacillus bifidus*)라고 불렀다.

궤양성 대장염의 기존 치료에 프로바이오틱스로 비피도박테리움을 추가하면

관해율이 향상되고 관해 유지가 개선되는 것으로 나타났다(Ghouri et al., 2014). 비피도박테리아의 다양한 종은 장내 미생물 항상성의 조절, 장 점막에 서식하는 병원균 및 유해 박테리아의 억제, 미생물군 내 발암성 효소 활동의 억제, 비타민 생산, 다양한 식이 화합물의 생체 활성 분자로의 생물 전환, 국소 및 전신 면역 반응의 조절을 포함하여 다양한 건강상의 유익한 효과를 발휘할 수 있다(Mayo et al., 2019). 비피도박테리아는 장 점막 장벽을 개선하고 장내 지질 다당류 수치를 낮춘다(Pinzone et al., 2012).

비피도박테리아는 또한 과민성 대장 증후군 (IBS) 환자의 복통을 개선할 수 있지만 현재까지의 연구에서는 결론이 나지 않았다(Pratt et al., 2019). 자연적으로 발생하는 *Bifidobacterium*는 유아의 그람 음성 병원체의 성장을 억제할 수 있다(Lievin et al., 2000). 인간 유아의 장은 태어날 때까지 상대적으로 무균 상태로 주변 환경과 어머니로부터 박테리아를 흡수한다(Pham et al., 2016). 유아의 장을 구성하는 미생물군은 성인의 장과 다르다. 유아는 약 3세에 미생물군집의 성인 단계에 도달하며, 이때 미생물군집 다양성이 증가하고 안정화되며 유아는 고형식으로 전환된다. 모유를 먹는 아기는 주로 분유를 먹는 아기에 비해 비피도박테리움이 더 일찍 정착된다. 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*)은 유아 장내 미생물군집에서 가장 흔한 박테리아이다(Turroni et al., 2012). 유아의 경우 시간이 지남에 따라 유전형에 더 많은 변동이 있어 성인 비피도박테리움에 비해 안정성이 떨어진다. 3세 미만의 영유아는 마이크로바이옴 박테리아의 다양성이 낮지만, 성인에 비해 개인간 다양성이 더 높다(Matamoros et al., 2013). *B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve*의 비피도박테리움 종 계통에는 모유 올리고당의 일부를 가수분해할 수 있는 유전자가 포함되어 있으며 이러한 유전자는 모유 수유를 받는 유아에서 더 많이 발견된다. 인간에 의해 생산된 글리칸은 *B. bifidum*의 음식과 에너지로 변환된다. 공진화의 예를 보여준다(Turroni et al., 2018).

이와 같이 많은 선행연구에서 비피도박테리움은 인간 숙주에게 유익한 영향을 주는 균으로 밝혀졌다.

3) *Bacteroides*

박테로이데스(*Bacteroides*)는 그람 음성, 절대 혐기성 박테리아의 속이다. 박테로이데스 종은 내생포자를 형성하지 않는 간균이며, 종에 따라 운동성이 있거나 비운동성이 있을 수 있다(Madigan and Martinko, 2005). 장내 박테로이데스 종의 주요 에너지원은 복잡한 숙주 유래 식물 글리칸이다(Martens et al., 2008). 박테로이데스 종의 주요 에너지원은 식물 재료로부터 광범위한 설탕 유도체를 발효시키는 것이다. 이러한 화합물은 인간의 결장에서 흔히 발견되며 잠재적으로 독성이 있다. 그러나 *Bacteroides thetaiotaomicron*과 같은 박테로이데스 종은 이러한 당을 인간에게 유익한 발효 산물로 전환하기도 한다. 이와 같이 박테로이데스 종은 선행연구에서 유익균 편에 서기도 하고 때로는 유해균 편에 서기도 하는 것으로 나타났다.

박테로이데스 종은 일반적으로 상리공생적이며 포유류 위장 미생물군에서 가장 중요한 부분을 차지한다(Dorland, 2007). 잠재적인 병원균이 장에 서식하는 것을 배제하기도 하고 숙주 장에서 복잡한 분자를 단순한 분자로 처리하는데 근본적인 역할을 하면서(Wexler, 2007; Xu and Gordon, 2003) 유익한 효과를 나타내기도 한다(Dorland, 2007). 박테로이데스는 또한 담즙산에서 측쇄를 제거하여 담즙산을 간 순환으로 되돌리는 능력도 있다(Slonczewski and Foster, 2013). 박테로이데스는 숙주 장내 틈새에 서식하는 공생체이며 여러 가지 생리학적 기능을 수행하며, 그 중 일부는 유익할 수 있지만 다른 일부는 해로울 수 있다. 박테로이데스는 담즙염을 가수분해하여 숙주 환경에 적응하는 능력을 가지고 장내 미세 환경 및 탄수화물 대사 조절에 참여한다. 일부 박테로이데스는 설탕 발효 중에 아세테이트와 프로피오네이트를 생산한다. 아

세테이트는 장에서 혈액으로의 독소 이동을 방지할 수 있는 반면, 프로피오네이트는 인간 결장에서 종양 형성을 방지할 수 있다(Wang, 2021). 자폐 스펙트럼 장애(ASD)를 가진 어린이들은 *Bacteroides* 종이 고갈되어 있었고(Zhou et al., 2020), 일본 폐경기 여성의 박테로이데스 수치가 낮은 그룹에서 골다공증 골절 위험이 5.6배 더 높은 것으로 나타났다(Ozaki, 2021). 이와 같이 박테로이데스는 많은 경우에 유익한 결과를 가져왔다. *Bacteroides*의 구성원이 인간의 마른 또는 비만 표현형에 영향을 미친다는 데이터가 있다(Ridaura, 2013). *Bacteroides uniformis*는 비만 완화에 역할을 할 수 있다. 분유를 먹은 유아의 장에서 발견되는 *Bacteroides uniformis*의 양이 적다는 것은 비만 위험이 높은 것과 관련이 있다. *B. uniformis*를 경구 투여하면 생쥐의 비만을 유발할 수 있는 대사 및 면역 기능 장애가 완화될 수 있다. 마찬가지로 *Bacteroides acidifaciens*는 지방 조직의 지방 산화 활성화를 도와 비만을 예방할 수 있다(Gauffin et al., 2012).

그러나 박테로이데스는 인간 숙주에게 환경에 따라 유해한 작용을 한다는 많은 연구결과들도 있다. *Bacteroides. Fragilis*와 같은 일부 종은 기회 감염성 인간 병원체로서 농양 형성을 통해 복막강 감염, 위장 수술 및 맹장염을 일으키고 식균작용을 억제하며 베타락탐 항생제를 비활성화 하면서(Ryan and Ray, 2004) 해로운 결과를 가져오기도 한다. 위장관 파열이나 장 수술로 인해 박테로이데스가 장 밖으로 이동할 수 있는 경우, 박테로이데스는 인체의 여러 부위를 감염시킬 수 있다. 박테로이데스는 후각 및 삼차 뇌 신경을 통해 혈액 뇌 장벽을 침투하여 중추 신경계에 들어갈 수 있으며 수막염 및 뇌 농양을 일으킬 수도 있다(Zafar and Saier, 2021). 박테로이데스는 목과 폐의 농양에서도 분리되었다. 일부 박테로이데스 종은 크론병, 맹장염 및 염증성 장질환과 관련이 있다.

4) *Clostridium*

클로스트리디움(*Clostridium*)은 혐기성 그람 양성 박테리아의 속이다. *Clostridium* 종은 토양과 인간을 포함한 동물의 장관에 서식한다(Maczulak, 2011). 처음에는 형태학적, 생리학적 특성을 토대로 박테리아를 *Clostridium* 속으로 분류했다. 그러나 *Clostridium* 종에 대한 심층적인 연구를 통해 이들 종간의 이질성은 점점 더 주목할만해졌다. 20년 전, 연구자들은 16S rRNA 유전자 서열의 계통발생 분석의 강점에 대한 새로운 분류학적 배열 기준을 제시했다(Momose et al., 2009).

2022년 10월 현재 *Clostridium*에는 164개의 종이 포함되어 있다(Page Genus, 2022). 전통적으로 정의된 속은 해당 유형의 종과 밀접하게 관련되지 않은 많은 유기체를 포함되어 있다. 이 문제는 원래 Collins 1994의 rRNA 계통발생에 의해 자세히 설명되었으며, 이는 전통적인 속을 20개의 클러스터로 분할했으며 클러스터 I에는 전통적인 유형의 종들과 그와 가까운 종들이 포함되어 있다. 수년에 걸쳐 이로 인해 *Clostridium*을 클러스터 I로 제한하려는 궁극적인 목표와 함께 많은 새로운 속이 분리되었다(Collins et al., 1994). 현재는 추가적으로 *Clostridium* 클러스터 XIVa 및 *Clostridium* 클러스터 IV(Oh, 2021) 등으로 재분류되어 있다.

전통적으로 *Clostridium*은 유해균으로 여겨졌었다. 대부분의 혐기성 감염은 *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* 및 *Clostridium botulinum*과 같은 *Clostridium*에 의해 유발되었다(Guo et al., 2020). *Clostridium perfringens*는 4가지 독소를 생산하는 능력에 따라 A형부터 E형까지 분류됩니다. 4가지 유형 독소 외에 추가적으로 장독소 및 괴사성 장염 B 유사 독소도 생성한다(Li, et al., 2013). 이들 독소는 신경독성, 용혈성 및 장독성 활성과 같은 다양한 생물학적 활성을 갖고 있다. 일반적으로 *Clostridium perfringens*

감염은 괴사성 장염, 가스 괴저 장독소혈증, 가스 괴저 등을 유발할 수 있으며 높은 사망률을 보인다(Li et al., 2013). *Clostridium difficile* 감염은 항생제 치료 후에 자주 발생한다(Markey et al., 2018; Soko et al., 2018; Zackular and Skaar, 2018). 항생제는 장내 공생 박테리아의 일부를 제거할 수 있으며, 미생물총과 장내 면역 체계 사이의 불균형으로 인해 기회주의적인 *Clostridium difficile*이 미친 듯이 번식한다(Guo et al., 2020). *Clostridium difficile*은 독소를 통해 소화 시스템, 특히 결장을 손상시킨다. *Clostridium difficile*은 두 종류의 독소, 즉 독소 A와 B를 생성하며 둘 다 장독소를 가지고 있다. 그리고 독소 B에도 세포독소가 있다. 이들은 설사를 동반한 대장염을 유발할 수 있다(Anjuwon-Foster et al., 2018). *Clostridium butyricum*, *Clostridium tertium* 및 *Clostridium paraputrificum*은 미숙아 신생아의 괴사성 장염과 관련이 있다고 제안되었다(Azcarate-Peril et al., 2011; Kiu et al., 2017). *Clostridium butyricum* type E는 또한 보툴리눔 유사 독소 분비를 통해 장 독소혈증 보툴리누스 중독을 일으키는 것으로 밝혀졌다(Fenicia et al., 1999). 게다가 *Clostridium cadaveris*는 균혈증을 유발할 수 있다(Schade et al., 2006). 그리고 *Clostridium chauvoei*는 반추동물의 검은다리를 유발할 수 있다(Pires et al., 2017). *Clostridium sordellii*는 의료 낙태 후 예외적으로 드문 경우에 치명적인 감염을 일으킬 수 있다(Meites, Zane and Gould, 2010).

최근의 심층적인 연구결과 *Clostridium* 클러스터 XIVa 및 IV에 속하는 종들은 인간 숙주에게 항염증 효과를 발휘하고, 특히 낙산염을 통해 장 건강을 유지할 수 있다는 사실이 밝혀졌다(Guo et al., 2020). Umesaki와 그의 동료들은 *Clostridium* 클러스터 XIVa 및 IV에 속하는 *Clostridium* 종의 46개 계통의 정의된 혼합물이 대장의 상피내 림프구 프로필을 수정할 수 있음을 발견했다(Atarashi et al., 2013). 또 다른 연구에서는 *Clostridium* 속의 클러스터 IV와 XIVa가 결장에서 점막 Treg 세포 축적을 촉진하고 46개의 *Clostridium*

균주 의 각테일이 결장에서 형질전환 성장 인자- β 를 풍부하게 할 수 있다고 제안했다(Atarashi et al., 2011). 마찬가지로 *Clostridium*의 클러스터 IV, XIVa 및 XVIII에 속하는 17개 균주는 Treg 세포의 확장 및 분화를 유도했으며 이들의 경구 투여는 생쥐의 대장염 및 알레르기성 설사를 약화시킬 수 있었다(Atarashi et al., 2013).

Clostridium butyricum MIYAIRI 588 균주(CBM 588)는 *Clostridium difficile* 예방을 위해 일본, 한국, 중국에서 판매되고 있는데, 이는 후자의 성장을 방해하는 능력이 보고되었기 때문이다(Woo et al., 2011). CBM 588)을 투여하면 항생제 치료를 받는 결장 조직에서 항염증 지질 대사산물인 프로텍틴 D1을 상향조절한다는 사실을 보여주었다. 추가로, CBM 588-유도 프로텍틴 D1은 IL-10-생성 CD4 + 세포를 명백히 상향조절하여 항생제-유발 장 염증을 조절했다(Ariyoshi et al., 2020). 비병원성 *Clostridium* 계통은 암과 같은 질병 치료에 도움이 될 수 있다. 연구에 따르면 *Clostridium*은 암세포를 선택적으로 표적으로 삼을 수 있다. 일부 계통은 고형 종양 내로 들어가 복제될 수 있다. 따라서 *Clostridium*은 치료 단백질을 종양에 전달하는 데 사용될 수 있다. *Clostridium*의 이러한 사용은 다양한 전임상 모델에서 입증되었다(Mengesha et al., 2009).

4. 장내미생물 불균형(Dysbiosis)

건강한 사람은 다양한 유형의 미생물을 가지고 있는 반면, 건강이 좋지 않은 사람이나 노인은 질병을 유발하는 미생물의 종류가 적고 이들의 비율이 높은 경우가 많다. 따라서 나이가 들수록 "노화 미생물군집"은 소화기 건강과 흡수(Camilleri et al., 2000; Kleessen et al., 1997), 면역 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 다양한 구성 변화를 겪을 수 있다(Franceschi et al., 2000). 미생물 불균형은 신체 내부 또는 내부의 미생물 불균형 또는 부적응을 설명하는 용어로, 건강이나 질병을 촉진하는 박테리아의 손실 또는 증가로 정의될 수 있다(Petersen and Round, 2014; Wilkins, Monga and Miller, 2019). 불균형이 아닌 건강한 미생물군집은 중요한 보호적 기능(즉, 병원체 대체, 영양분 경쟁, 항균제 생산), 구조적 기능(즉, 장벽 강화, 면역글로불린 A 유도, 면역 체계 발달), 대사적 기능(즉, 비오틴 및 엽산의 합성, 비소화성 식이 제품의 발효, 에너지 절약, 이온 흡착 및 장 상피 세포 분화 및 증식 조절)등을 부여하여 건강을 촉진하기 위해 숙주와 공생 방식으로 작동한다. 반대로, 불균형적, 혹은 부적응적 미생물은 소화기계 장의 질병(Xavier and Podolsky, 2007; Buffie et al., 2015; Zhou and Zhi, 2016)뿐만 아니라 심혈관계(Tang et al., 2013; Koeth et al., 2013), 면역계(Amsterdam and Ostrov, 2018; Franceschi et al., 2018), 신경계(Allen et al., 2017; Haran et al., 2019) 및 호흡기계(Bazett, Bergeron and Haston, 2016; Hoen et al., 2015) 등 다른 몇 곳의 장기 시스템의 질병과도 연관되어 있다.

Prez N. B(Perez, Dorsen and Squires, 2020) 등은 미생물 불균형의 개념이 미생물군집 과학의 상태와 함께 진화하고 있으며, 장내 미생물 불균형에 대한 여러 연구결과들을 통합적으로 분석한 결과 그 정의를 다음과 같이 내렸다. 장내 미생물군집의 불균형은 생물학적 환경의 변화에 의해 촉발되고 생물학적

조절 장애로 나타나 추가적인 생물학적 환경 붕괴, 질병 발병 및/또는 광범위한 증상을 초래하는 공생 장내 미생물 군집의 균형, 다양성 및 기능이 붕괴되는 것이다. 미생물 불균형의 개념을 선행 요인들, 결과들, 그리고 속성들이 포함되어 있다. 미생물 불균형의 선행 요인들에는 기술, 스트레스, 식사의 질, 의료 중재, 그리고 환경적 요인들이 있다. 미생물 불균형의 결과들로는 염증과 면역반응, 내분비 조절장애, 질병 그리고 증상들이 나타날 수 있다. 미생물 균형의 속성으로는 분열, 불균형, 다양성 감소, 그리고 기능 장애 등이 있다(그림 3).

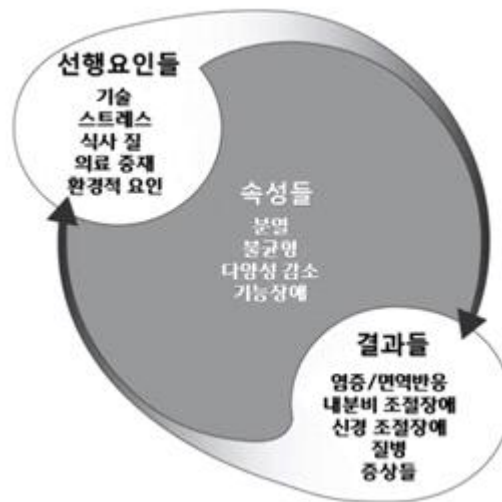


그림 3. 미생물 불균형의 선행 요인, 속성 및 결과(Perez, Dorsen and Squires, 2020).

장내미생물 불균형은 염증성 장 질환(Prosberg et al., 2016), 항생제 관련 설사(McFarland et al., 2016), 과민성 대장 증후군(Bennet, Ohman and Simren, 2015) 및 괴사성 장염(NEC)과 같은 감염성 및 염증성 질환의 발생을 유발하거나 이에 기여할 수 있다 (Pammi et al., 2017). 또한, 세균불균형과 제2형 당뇨병(Sircana et al., 2018), 천식(Durack, Boushey and Lynch, 2016), 비알코올성 지방간 질환(Boursier et al., 2016), 대장암(Tilg et al., 2018), 신경 질환(Tremlett et al., 2017) 및 심혈관 질환(Lezutekong, Nikhanj and Oudit, 2018)을 비롯한 기타 비감염성 질환과의 연관성에 대한 증거가 문헌에서 늘어나고 있다.

미생물군 파괴로 인한 장관의 일부 감염성 질환에서는 특정 박테리아, 특히 잠재적으로 병원성이 있는 *Clostridium* 종이 원인 물질로 간주되어 있다. 예를 들어, *Clostridium difficile*은 항생제 사용과 관련된 설사 및 대장염의 주요 원인 중 하나로 설명되며, 검출 빈도는 13%~28%이다(Rupnik, Wilcox and Gerding, 2009). *Clostridium difficile* 감염 환자의 사망률은 30%를 초과할 수 있으며, 특히 초기 치료 후 6개월 이내에 감염이 재발된 환자의 경우 더욱 그렇다(Olsen et al., 2015). 괴사성 장염은 아이에게 가장 흔하고 심각한 장 질환이며, 출생 시 체중이 1kg 미만인 어린이의 경우 발병률이 12%에 달할 수 있으며(Shah et al., 2012), 사망률은 20~50%에 이른다(Fitzgibbons et al., 2009). 최근 연구에서는 *Clostridium butyricum*을 괴사성 장염의 중요한 원인으로 지적하고 있다(Cassir et al., 2015; Sato et al., 2018; Schonherr-Hellec et al., 2018).

*Clostridium perfringens*는 인간과 동물 모두에게 감염을 유발한다(Uzal et al., 2014). *Clostridium perfringens*는 독성 유형에 따라 외상으로 인한 가스 괴저 등 근육 괴사를 동반한 조직 감염 외에도 식중독, 괴사성 장염 등 다른 장 질환을 유발할 수도 있다(Uzal et al., 2014). 인간의 경우 항생제 관련 설

사(AAD)의 경우 유병률이 낮은 *Clostridium perfringens*도 보고되었다(Asha, Tompkins and Wilcox, 2006). 일부 연구에서는 프로바이오틱스로 항생제 관련 설사(Hempel et al., 2012; Lau and Chamberlain, 2016) 및 괴사성 장염(AlFaleh and Anabrees, 2014; Underwood, 2017)을 완화시키는 것으로 나타났다. 특히 비피도박 테리움(*Bifidobacterium*)과 락토바실러스(*Lactobacillus*) 종 사이에서 뚜렷한 프로바이오틱스 균주의 효능은 이러한 병리학적 상태에서 환자의 건강에 긍정적인 영향을 미칠 수 있는 공통 특성을 가질 수 있음을 시사한다(Hill et al., 2014; Sanders et al., 2018).

Monteiro 등(Monteiro et al., 2019)은 *Clostridium butyricum*, *Clostridium difficile* 및 *Clostridium perfringens*에 대해 항균 활성을 갖는 *Bifidobacterium* 및 *Lactobacillus*의 임상 및 참조 균주에 대한 in vitro 스크리닝을 수행하는 연구를 했다. 그 결과 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*의 서로 다른 임상 및 참고 균주가 *Clostridium butyricum*, *Clostridium difficile* 및 *Clostridium perfringens*에 대해 서로 다른 수준의 항균 효능을 나타냄을 확인하였다. 이러한 연구결과를 바탕으로 장내미생물 불균형에 관계된 마이크로바이옴 중에 유익균의 대표로 가장 수적으로 우위에 있으면서 현재까지 인체의 유효성이 가장 많이 알려진 비피도박테리움(*Bifidobacterium*)(그림 4)과 락토바실러스(*Lactobacillus*)(그림 5)를, 유해균의 대표로는 인체의 유효성이 가장 널리 알려진 클로스트리디움(*Clostridium*)(그림 6)을 Real-Time PCR 장비를 사용하여 정량분석을 했다. 본 연구에서는 정량 비피도박테리움과 락토바실러스 유익균이 증가하고, 클로스트리디움 유해균이 감소하는 것을 장내불균형의 회복으로 보겠다.

락토바실러스는 대표적인 유익균으로서 주로 소장엔 존재하며 면역과 항균 물질 형성, 콜레스테롤 감소, 항산화 효과 등의 효과가 있다(Slattery, Cotter and O'Toole, 2019). 반면 비피도박테리움은 주로 대장에서 존재하며 대장균

증식 억제, 장 운동 및 배변활동 강화 등에 효능을 가지고 있으며 최근에는 피부질환과 같은 알레르기발병의 완화에도 도움을 준다고 알려져 있다 (Perdigon et al., 2002; Lievin et al, 2000). 클로스트리디움은 항생제 관련 대장염(Klein, 2002), 괴사성 장염(Cassir et al., 2015; Sato et al., 2018; Schonherr-Hellec et al., 2018) 등의 원인이 되는 것으로 밝혀지고 있다.

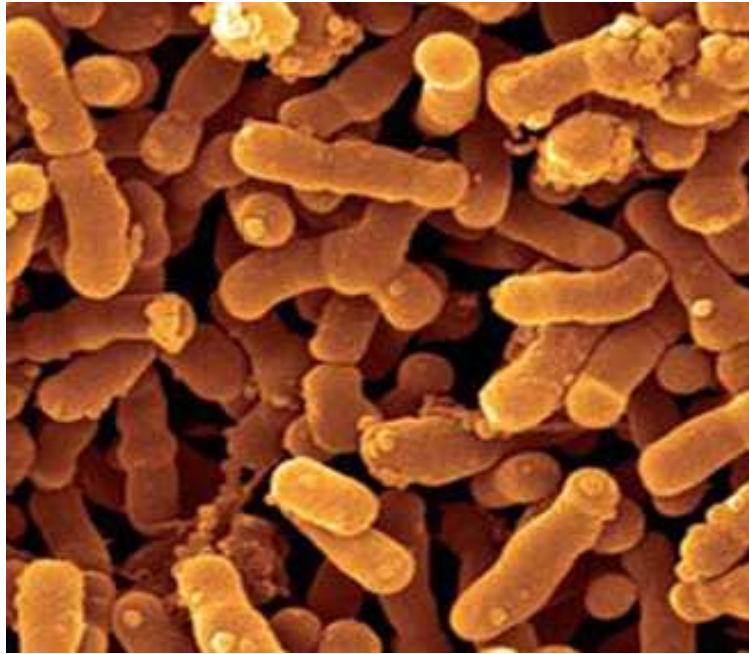


그림 4. *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium Breive*)(김경순, 2017).

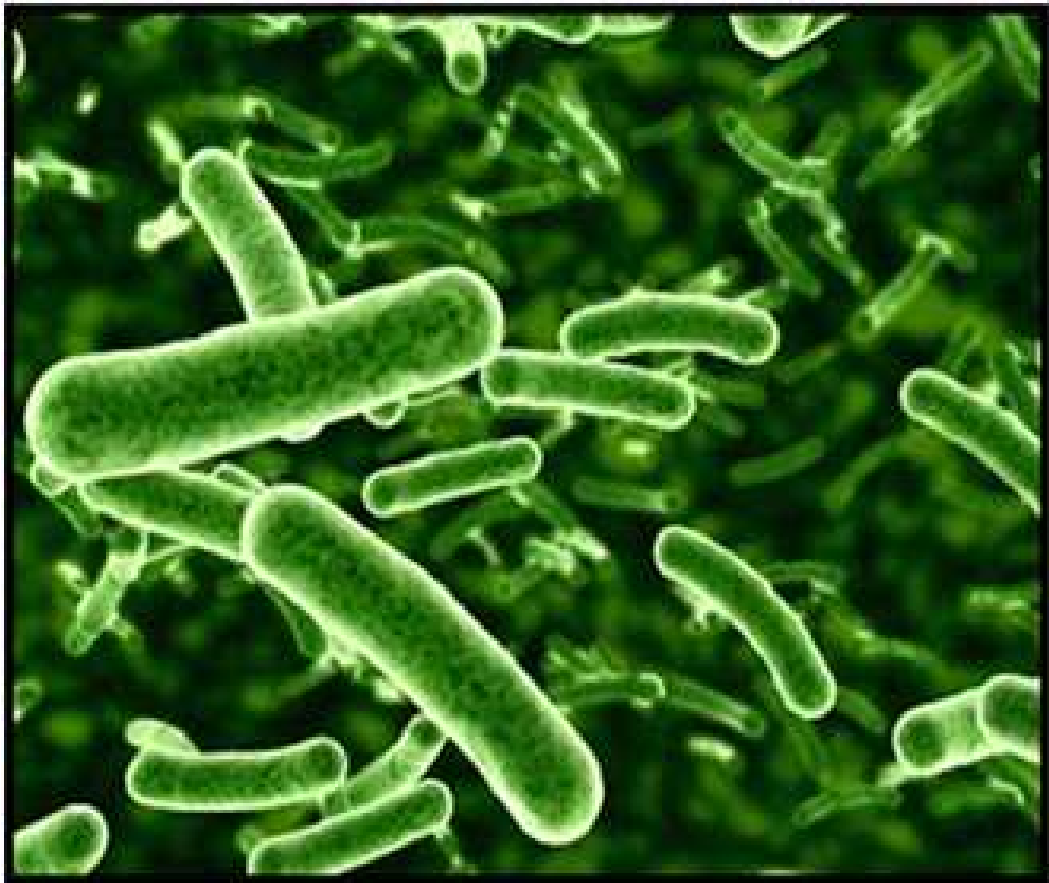


그림 5. *Lactobacillus* (*Lactobacillus plantarum*)(김경순, 2017).

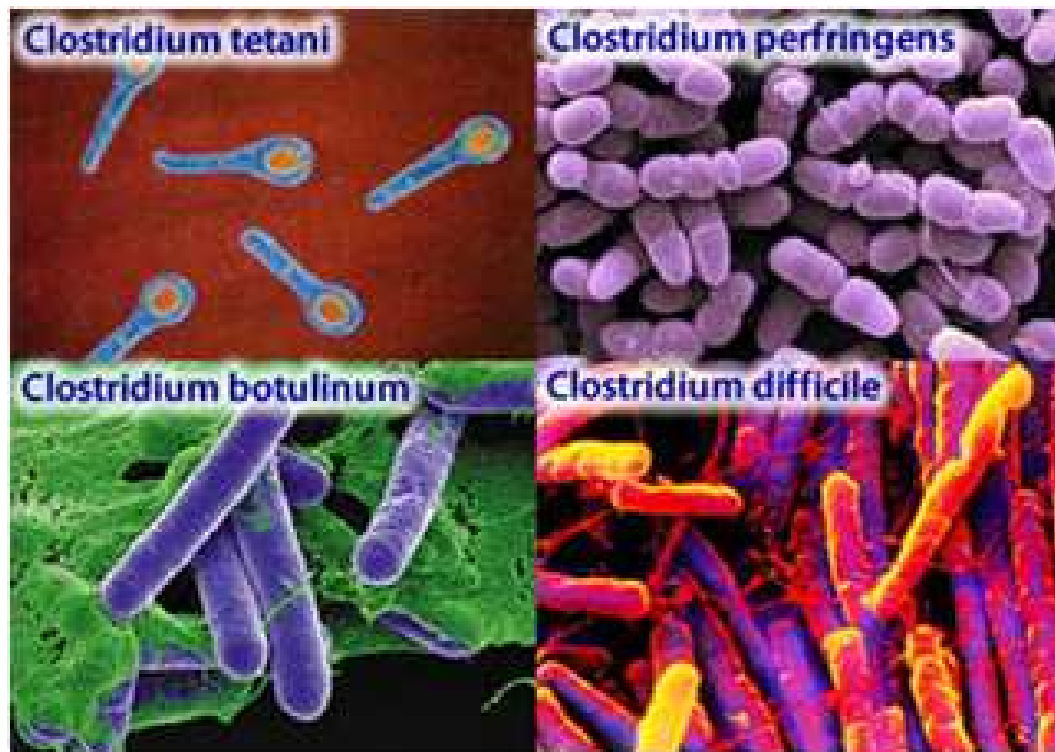


그림 6. *Clostridium*(김경순, 2017).

5. 연령 관련 미생물과 질환들

장내 미생물군의 다양성과 풍부함은 생애 동안 변화한다. 초기 생애의 미생물군의 역동적인 특성은 잘 알려져 있지만, 다양성의 미묘한 변화는 중년기(인간의 경우 약 40세)까지 지속되며, 이 시기 이후에는 상대적인 안정 기간이 있다(Cuesta-Zuluaga et al., 2019; Yatsunenko et al., 2012). 이러한 안정성은 원핵 및 진핵 공생체의 노화 측면에서 노화가 진행되는 동안 생리학적으로 상실된다(Simon et al., 2019; Benjamin, 1947; O'Toole and Jeffery, 2015). 장내 미생물 안정성의 손실은 박테리아 종의 다양성 감소와 유익한 박테리아의 파괴를 특징으로 하는 미생물 불균형 상태로 이어진다. 미생물 불균형은 장 투과성을 증가시키고, 정상적인 영양소 흡수와 식품 대사 및 면역 체계의 조절을 억제할 수 있다(Srivastava et al., 2021). 미생물 불균형은 노화를 포함한 다양한 조건의 생리병리학에 영향을 미칠 수 있다. 이 증거는 숙주 노화와 미생물 기능 상실이 일대일 상관 관계가 있음을 시사한다(Boyajian et al., 2021). 노화로 인해 유발되는 미생물군집의 많은 변화는 인간의 건강에 불리하다. 노화로 인해 미생물의 다양성은 감소되고, 특정 미생물들의 증감 현상이 발견된다. 노화가 진행될수록 *Firmicutes*와 *Bifidobacteria*는 감소되고, *Bacteroidetes*와 *Enterobacteriaceae*는 증가되는 것이 관찰되었다(O'Toole and Jeffery, 2015; Bosco and Noti, 2021; Xu, Zhu and Qiu, 2019; Jeffery, Lynch and O'Toole, 2016). 이러한 미생물 변화는 노화 과정의 두 가지 특징인 낮은 등급의 염증과 면역노화를 유발한다. 염증으로 알려진 지속적인 염증 상태는 이환율과 사망률에 대한 중요한 위험 요소이다. 만성 감염, 활동 부족, 내장 비만, 영양 및 심리적 스트레스는 장내 미생물 불균형과 함께 염증을 시작하고 지속시킬 수 있는 요인이다(Furman et al., 2019).

미생물군은 식단에서 숙주에게 영양 신호를 전달한다(Shanahan et al.,

2017). 이는 영양결핍과 비만뿐만 아니라 노인의 허약함과 같은 다른 질환에도 명백한 치료적 의미를 갖는다(Ghosh et al., 2020). 다이어트는 미생물군집을 수정하기 위한 가장 안전하고 아마도 가장 효과적인 전략일 것이다. 노쇠의 진행을 지연시키기 위해 다이어트를 사용할 때 효과가 있을 수 있다(Gehrig et al., 2019). 장내 미생물군집이 노화 관련 염증에 핵심적인 역할을 할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 실제로, 몇몇 연구에서는 노인들이 장내 미생물총의 변화된 구성을 나타내는 것으로 나타났으며, 초기 증거에서는 이러한 세균 불균형이 여러 주요 순환 염증성 분석물질의 존재와 연관되어 있음을 나타낸다(Buford, 2017). 노화관련 장내미생물 불균형으로 인해 발생하기 쉬운 질병들로는 낭포성 섬유증(Bruzzese et al., 2014), 염증성 장 질환(과민성대장 증후군, 크론병, 대장암)(Frank et al., 2007; Dubinsky et al., 2006; O'keefe et al., 2009), 신경질환(파킨슨병, 알츠하이머병 및 다발성 경화증)(Sampson et al., 2016; Wang and Jin, 2016; Berer et al., 2011), 대사질환(비만, 당뇨병)(Barlow, Yu and Mathur, 2015; Komaroff, 2017), 근골격계 질환(노쇠, 골다공증, 류마티스 관절염 및 통풍)(Jackson et al., 2016; Britton et al., 2014; Scher et al., 2013; Vieira et al., 2015) 등이 있다.

6. 한식 채식요리

한식 채식요리의 특징은 첫째, 식물을 기반으로 한 식재료와 요리법이 다양하다는 것이 특징이다. 생채, 숙채 등 산과 들에서 나는 채소류뿐만 아니라 나무에 붙어있는 잎, 열매 등 다양한 식재료를 사용한다. 생채를 익히거나 건조시켰다가 먹는 숙채(熟菜) 문화는 독소 제거 및 영양소 흡수율을 제고시키고 채소의 부피를 줄여주어 총 식이섬유 섭취량을 배가시킬 수 있어 장점이 크다. 바다에서 채취할 수 있는 톳, 미역, 다시마, 김에 이르기까지 해조류도 한식에서는 많이 사용하고 있다. 곡류, 씨앗과 열매 등을 다양하게 사용한다. 이와 같이 한식은 다양한 재료와 요리법을 사용해서 준비되기 때문에 그것을 먹고 자라는 마이크로바이옴의 구성에도 영향을 줄 수 있다(박채린, 2022).

둘째로, 채식 식단에서 부족할 수 있는 단백질을 보완할 수 있는 다양한 콩을 활용한 다양한 콩요리법을 갖고 있다는 것이 특징이다. 콩나물, 두부, 콩자반, 콩밥, 콩죽, 콩비지, 두유, 고추장, 간장, 된장, 청국장 등 다양한 콩재료에 사용되는 대두콩은 WHO에서 단백질의 질을 평가하는 Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score PDCAAS(단백질 소화율 보정 아미노 산 점수)가 거의 100%에 가까운 최고 품질을 가진 양질의 단백질이다(Boye, Wijesinha-Bettoni and Burlingame, 2012). 또한 콩을 삶고, 볶고, 발효시키는 등 다양한 요리법을 갖고 있다는 것이 특징이다.

셋째로, 한식의 채식 요리는 불의 사용을 최소화하는 것이 특징이다. 다양한 식물기반 재료를 활용하되 찌거나 삶아 무치고, 버무리고, 고운을 쓰지 않고 졸이거나 지지기 때문에 비타민과 효소의 기능이 유지될 수 있다는 장점이 있다. 심지어 불을 사용하지 않고 미생물을 활용한 발효음식이 맛의 바탕이 된다. 불 대신 미생물의 활동을 이용해 음식물의 풍미와 영양 조성을 바꾸는 발효를 바탕으로 한 한식 채식은 미생물의 불균형을 회복하는 최고의 음식이 될

수 있다. 발효는 불이 아닌 미생물이 하는 조리이기 때문에 원재료에 부족하거나 없는 기능성 물질의 추가될 수 있다, 소화가 용이하다는 점에서 식품적 가치가 높다는 것은 많은 연구를 통해 확인되고 있다(Wikim, 2022).

마지막으로, 저장용 밑반찬 요리를 신속히 상을 차를 수 있다는 것이 특징이다. 식물성 단백질인 콩을 발효시킨 고추장, 된장, 간장에 박아서 만든 자반과 장아찌를 통틀어 '밑반찬'이라고 부르는데 한번 만들어 두기만 하면 바로 먹을 수 있다는 점에서 최근 주목을 받고 있는 '슬로우 패스트푸드(Slow making fast eating)'에 딱 맞는 음식이다(Haengbogigadeukanjip, 2021).

이렇게 반만년 동안 채식 위주의 식생활을 살아온 한민족의 음식인 한식을 바탕으로 백투에덴 채식요리가 개발되었다. 보건복지부에서 2020년도에 발표한 한국인 영양소 섭취기준(보건복지부, 2020)에서는 19~80세까지 성인의 에너지 적정 섭취 비율은 탄수화물 55~65%, 단백질 7~20%, 지방 15~30%였다. 1일 에너지 필요 추정량은 남자의 경우 1900~2600kcal였고, 여자의 경우에는 1500~2000kcal였다. 다량 영양소 1일 섭취량은 탄수화물 권장 섭취량은 남자와 여자 130g, 식이섬유 충분 섭취량은 남자와 여자 25~30g, 지방 충분 섭취량은 남자 6~15g/여자 4~12g, 단백질 권장 섭취량은 남자 60~65g/여자 50~55g이었다. 백투에덴 채식식단에서도 위와 동일한 영양소별 식단 비율을 제공하고 있다.

백투에덴 채식 식단의 구성이 영양학적으로 적절한 것인지에 대해서 예전의 영양학적 연구 결과들을 근거로 우려하는 사람들이 있다. 그러나 영양에 대해 세계에서 가장 권위 있는 단체 중의 하나인 미국 영양사협회에서 공식적으로 발표한 연구결과에서 다음과 같이 발표했다. "완전 채식 또는 완전 채식을 포함하여 적절하게 계획된 채식은 건강에 좋고 영양학적으로 적절하며 특정 질병의 예방 및 치료에 건강상의 이점을 제공할 수 있다는 것이 미국 영양학 협회의 입장이다. 잘 계획된 채식은 임신, 수유, 유아기, 아동기, 청소년기를 포

함한 생애주기의 모든 단계에 있는 개인과 운동선수에게 적합하다. 채식주의 식단은 육류(가금 류 포함), 해산물 또는 이러한 식품이 포함된 제품을 포함하지 않는 식단으로 정의된다. 우리는 단백질, 오메가-3 지방산, 철, 아연, 요오드, 칼슘, 비타민 D 및 B-12를 포함한 채식주의자를 위한 주요 영양소와 관련된 최신 데이터를 검토했다. 채식은 이러한 모든 영양소에 대한 현재 권장 사항을 충족할 수 있다. 증거 기반 검토에 따르면 채식은 임신 중에 영양학적으로 적절할 수 있으며 산모 및 유아를 위해서도 긍정적인 건강 결과를 가져올 수 있는 것으로 나타났다. 증거 기반 검토 결과에 따르면 채식은 허혈성 심장 질환으로 인한 사망 위험이 낮아지는 것으로 나타났다. 또한 채식주의자는 비채식주의자에 비해 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 수치가 낮고 혈압이 낮으며 고혈압 및 제2형 당뇨병 발병률이 낮은 것으로 나타났다. 게다가 채식주의자는 체질량지수가 낮고 전반적인 암 발생률도 낮은 경향이 있다. 만성 질환의 위험을 줄일 수 있는 채식의 특징에는 포화 지방과 콜레스테롤 섭취를 낮추고 과일, 채소, 통곡물, 견과류, 콩 제품, 섬유질 및 식물성 화학 물질을 많이 섭취하는 것이 포함된다.”(Craig and Mangels, 2009).

완전 채식을 할 때 결핍되기 쉬운 영양소 중에서 가장 우려되는 영양소는 동물성 식품에만 존재하는 것으로 알고 있었던 비타민 B₁₂였다. 그러나 최근에 발표된 박은영 등(Park, Jeong and Chun, 2021)에 의하면 김구이에 비타민 B₁₂ 함량은 29.79μg/100g 정도 높은 함량을 나타냈다. 광충실 등(광충실 등, 2008)에 의하면 비타민 B₁₂가 마른 김 100g당 66.76μg, 파래 100g당 84.74μg 등 각종 해 조류에 풍성하게 함유되어 있고, 재래식 된장 100g당 4.57μg, 청국장 100g당 2.05μg, 김치 100g당 0.03μg 등 각종 발효식품에 함유되어 있기 때문에 한식 채식자들은 비타민 B₁₂의 결핍을 염려할 필요가 없다고 했다. 이와 같이 채식주의자들이 균형있게 식단을 짜서 먹으면 각종 영양소의 결핍은 염려하지 않아도 된다는 사실이 밝혀졌다.

7. 백투에덴 한식 채식 건강식사

백투에덴 힐링센터에서 제공하는 백투에덴 한식 채식건강식은 장내 미생물 중에서 유익균이 좋아하는 섬유질이 풍부한 채식 위주의 한식 식단으로 구성되었다. 유해균이 좋아하는 육식(Sun et al., 2023; Kristina et al., 2017), 설탕(Jamar, Ribeiro and Pisani, 2021), 과다한 소금(Wilck et al., 2017), 트랜스 지방(Marques et al., 2015), 그리고 식품첨가물(Rinninella et al., 2020)을 사용하지 않는 방법으로 요리한 음식이다. 과일과 채소(Marques et al., 2016), 섬유질이 풍부한 식재료(Oliver et al., 2021) 등으로 요리한 채식위주의 음식이다. 또한 5대 영양소가 균형있게 함유되어 있는 식단이다. 탄수화물이 풍부한 통곡물, 단백질이 풍부한 콩류, 지방질이 풍부한 견과류, 비타민이 풍부한 과일과 채소류, 미네랄이 풍부한 해조류 등 채식 위주의 식단으로 구성되었다.

백투에덴 채식 건강식단 메뉴는 계절별로 변화를 주면서 2주간 주기로 반복되어 직접 요리되어 대상자들에게 공급된다(표 3).

표 3. 계절별 변화를 주는 백투에덴 2주간 한식 채식 건강식단의 예

1 주	아침	점심	저녁
월	수수-현미밥 시금치 무침 깻잎(양념장:가루간장+ 부추) 두부구이 상추, 오이와 갈반조 쌈장 토마토	현미 잡곡 볶음밥 전감자와 김치 야채 걸절이와 캐슈넛소스 곤드레 나물무침 파래자반 무침(올리브유+햄프씨드) 참외	찐 고구마 굴 오이김치
화	율무-현미밥 미역무침 연근조림 숙주나물 무침 생야채(상추, 빨강 파프리카, 파인애플+피스타치오 소스) 렌틸 콩조림	콩국수(국물:대두콩/ 호두/ 아몬드, 고명:호박채볶음/ 당근채 볶음) 삶은 감자 녹두전(숙주+고사리+썩갓) 김치 마카다미아+말린 크랜베리 포도 방울토마토	녹두죽 삶은감자 포도
수	콩,율무-검정 현미밥 열무김치 잡채(목이버섯, 양파, 당근) 김구이/ 생고구마 샐러드, 들깨볶음 감자, 피망볶음	비빔밥(고사리, 도라지, 당근, 양파) 양념장(가루간장+쪽파다짐) 두부전골(토마토캔닝+들깨 가루) 김치/ 돌파래자반 수박찐 고구마 굴 오이김치	복은곡식 현미설기 딸기 셰이크 (냉동딸기+꿀)
목	기장-현미밥 근대무침 김무침/ 김치 아보가도 샐러드 두부회 치커리걸절이	도토리 묵국수 현미떡볶이(두부) 애채샐러드+키위소스 김치/ 브라질 너트 견과 수박	오곡 와플 브라질넛+콩 두유 사과
금	땅콩-현미밥 두부야채전골 숙주나물 미나리생채 물다시마 오리/콜라비+캐슈넛, 마요네즈	쌈밥(상추, 썩갓, 다시마, 양배추) 소스: 집 고추장과 압착 참기름 김치 토마토/참외 현미 + 아마씨+ 고구마와플 아몬드 조림	메밀국수 김치 파파야
토	밀, 녹두-현미밥 콩비지찌게 가지나물 익힌 야채볶음 청포묵(김) 상추걸절이/ 피칸	현미 떡국(김가루, 아마란스 야채 샐러드 + 콩 + 토핑가 김치 수박 감자전 (기름없이)	통밀식빵 사과 잼(사과 끓임) 자몽
일	대추-검정 현미밥 감자조림 고사리나물 샐러드(적채, 양배추) 강낭콩조림 취누아리(해조류)	열무온면(열무김치) 야채샐러드 방울토마토 현미찰쌀 약식 (대추, 율란, 갓, 계피가루) 두부전골 (버섯+양파+들깨)	현미누룽지 볶은곡식 구운 피칸 오렌지

2 주	아침	점심	저녁
월	수수-현미밥 시금치 무침 깻잎(양념장:가루간장+ 부추) 두부구이 상추, 오이와 갈반조 쌈장 토마토	현미 잡곡 볶음밥 찐감자와 김치 야채 길절이와 캐슈넛소스 곤드레 나물무침 파래자반 무침(올리브유+햄프씨드) 참외	전 고구마 굴 오이김치
화	율무-현미밥 미역무침 연근조림 숙주나물 무침 생야채(상추, 빨강 파프리카, 파인애플+피스타치오 소스) 렌틸 콩조림	콩국수(국물:대두콩/ 호두/ 아몬드, 고명:호박채볶음/ 당근채 볶음) 삶은 감자 녹두전(숙주+고사리+쪽갓) 김치 마카다미아+말린 크렌베리 포도 방울토마토	녹두죽 삶은감자 포도
수	콩,율무-검정 현미밥 열무김치 잡채(목이버섯, 양파, 당근) 김구이/ 생고구마 샐러디, 들깨볶음 감자, 피망볶음	비빔밥(고사리, 도라지, 당근, 양파) 양념장(가루간장+쪽파다짐) 두부전골(토마토캔닝+들깨 가루) 김치/ 돌파래자반 수박찐 고구마 굴 오이김치	복은곡식 현미설기 딸기 쉐이크 (냉동딸기+꿀)
목	기장-현미밥 근대무침 김무침/ 김치 아보가도 샐러드 두부회 치커리길절이	도토리 묵국수 현미떡볶이(두부) 애채샐러드+키위소스 김치/ 브라질 넛 견과 수박	오곡 와플 브라질넛+콩 두유 사과
금	땅콩-현미밥 두부야채전골 숙주나물 미나리생채 물다시마 오리/콜라비+캐슈넛, 마요네즈	쌈밥(상추, 쪽갓, 다시마, 양배추) 소스: 집 고추장과 압착 참기름 김치 토마토/참외 현미 + 아마씨 + 고구마와플 아몬드 조림	메밀국수 김치 파파야
토	밀, 녹두-현미밥 콩비지찌게 가지나물 익힌 야채볶음 청포묵(김) 상추길절이/ 피칸	현미 떡국(김가루, 아마란스 야채 샐러드 + 콩 + 모링가 김치 수박 감자전 (기름없이)	통밀식빵 사과 잼(사과 끓임) 자몽
일	대추-검정 현미밥 감자조림 고사리나물 샐러드(적채, 양배추) 강낭콩조림 취누아리(해조류)	열무온면(열무김치) 야채샐러드 방울토마토 현미참쌀 약식 (대추, 율란, 잣, 계피가루) 두부전골 (버섯+양파+들깨)	현미누룽지 볶은곡식 구운 피칸 오렌지

8. 장내미생물 불균형 회복을 위한 중재

1) 항생제를 멀리하라

항생제는 특정 토착 분류군의 구성원을 확장 및 축소하면서 박테리아 다양성을 감소시킨다. 항생제 치료는 내성 박테리아를 선택하고 수평적 내성유전자 전달의 기회를 증가시켜 내성균을 강화시키고, 자연적으로 존재하던 유익균의 고갈을 통해 병원성 유기체의 침입을 가능하게 한다(Modi, Collins and Relman, 2014).

2) 육식을 멀리하라

고기와 치즈와 같은 동물성 식품만으로 구성된 고지방 식단이 인간 참가자의 장내 미생물 군집 구조를 극적으로 즉각적으로 변화시켰다는 것을 보여주었다. 인간에게 지방에서 69.5% kcal, 단백질에서 30.1% kcal, 섬유질로 거의 0g으로 구성된 동물성 식단을 제공한 결과 식단 시작 후 48시간 만에 미생물 구조가 변경된 것으로 나타났다. 동물성 식단은 단쇄지방산(SCFA) 수치를 크게 감소시켰다(David et al., 2014).

3) 채식을 하라

습관적으로 단백질과 동물성 지방을 많이 섭취하면 *Bacteroides*가 풍부해진다. 반면에, 탄수화물이 많이 함유된 채식식단은 *Prevotella*가 풍부해졌다(Kaoutari et al., 2003). TMAO의 혈장 농도 증가는 심혈관 부작용 위험 증가와 관련이 있다(Ueyama et al., 2020). 붉은 고기의 섭취는 L-carnitine의 농도와 TMAO 농도의 증가를 유도했다. 그러나 완전 채식주의자와 채식주의자는 TMAO 생산 능력이 감소한 것으로 나타났다(Oh et al., 2014). 식이섬유 섭취

의 변화는 영양소의 직접적 흡수뿐만 아니라 미생물 군집 및 관련 대사의 변화를 통해 간접적으로 인간의 건강에 영향을 미친다. 2주 동안 고섬유질 식단은 비피도박테리움 및 락토바실러스와 같은 유익균으로 알려진 섬유 분해 미생물의 증가를 포함하여 연구 참가자의 장내 미생물군을 변경했다(Oliver et al., 2021).

4) 설탕을 멀리하라

자당이 풍부한 식단과 과당이 풍부한 식단이 장내 미생물군집에 다양한 방식으로 영향을 미치는 것으로 나타났다(Rosas-Villegas et al., 2017; Volynets et al., 2017)). 자당 유발 미생물불균형은 *Clostridia*의 증식과 *Lactobacillus*의 현저한 감소가 특징이다(Rosas-Villegas et al., 2017; Yin et al., 2018). 다양한 동물종과 인간에서, 만성적인 과도한 과당 섭취는 점액 두께의 감소 및 내독소 전위의 감소와 함께 십이지장의 밀착 단백질의 손실을 촉진한다. 이는 회장과 결장에서 항미생물 펩타이드인 디펜신의 생성을 감소시키고 전신 염증을 유발한다(Jin et al., 2014; Kavanagh et al., 2013; Volynets et al., 2017). 단순당의 과잉 섭취가 장내 미생물에 영향을 미치고 LPS의 세포주위 수송을 증가시켜 만성 염증 상태를 유발하지만, 자당은 체중 변화 및 대사 매개변수 변경과 더 관련이 있는 것으로 보이는 반면, 과당은 장내 장벽을 더욱 손상시키고 무증상 염증을 유발한다. 이러한 결과는 고지방식이와 결합할 때 더욱 두드러진다(Volynets et al., 2017)

5) 소금을 줄여라

쥐를 대상으로 실험한 결과 고염도 섭취는 대변 미생물군집을 변화시키고 *Lactobacillus* 유산균을 고갈시켰다. *Lactobacillus* 고갈은 고염도식 시작 후 1

일에 검출 가능할 정도로 빠른 발병을 보였으며, 고염도식을 하는 동안 낮은 수준으로 유지되었으며 14일에 가장 낮았다(Wilck et al., 2017). 인간 대상 실험에서 NaCl을 1일 6g 정도의 고염도 섭취를 14일 동안 했을 때, 초기에 존재했던 10종류의 *Lactobacillus* 개체군 중에서 9종류 개체군이 상실될 정도로 고갈시켰다. 또한 혈압을 높이고 자가면역질환과 염증성 질환을 증가시키는 Th17 세포의 증가를 유도했다(Wilck et al., 2017).

6) 식품첨가물을 멀리하라

쥐 실험에서 사카린, 수크랄로스 및 아스파탐 섭취는 *Bacteroides* 및 *Clostridiales*의 증가와 관련이 있는 것으로 나타났다(Ruiz et al., 2017). 쥐의 저용량 아스파탐 섭취가 *Clostridium Leptum* 및 *Enterobacteriaceae*를 포함한 총 유해균을 증가시키는 것으로 나타났다(Palmnas et al., 2014). 인간의 경우 아스파탐과 아세설팜 K의 섭취는 박테리아 다양성이 감소한 것으로 나타났다(Frankenfeld et al., 2015). 또한 인간 및 동물 연구에 대한 체계적 검토에 따르면 아세설팜 K, 아스파탐, 사카린, 수크랄로스, 시클라메이트 및 네오탐을 포함한 인공 감미료의 섭취는 장내 미생물 불균형과 관련이 있다(Cao et al., 2020). 식품의 미백제로 사용되는 이산화티타늄을 먹인 쥐에서 *Lactobacillus* 와 *Bifidobacterium*이 크게 감소했다(Mu et al., 2019). 안식향산나트륨, 아질산나트륨, 소르빈산칼륨 등은 항염증 미생물인 *Lactobacillus paracasei*가 전염증성 박테리아인 *Enterococcus faecalis*에 비해 현저히 감소한 것을 발견했다(Hrncirova et al., 2019)

7) 스트레스를 멀리하라

실험실의 연구에 따르면 스트레스 요인 노출 또는 신경내분비 호르몬에 대

한 노출이 미생물군에 심각한 영향을 미칠 수 있음이 입증되었다(Bailey et al., 2010; Knowles, Nelson and Palombo, 2008). 스트레스 요인 노출은 미생물군집 구조를 변화시키고(129) 박테리아 전이를 유도한다(Bailey, Engler and Sheridan, 2006). 스트레스 요인에 대한 노출은 장내 미생물군에 큰 영향을 미쳤는데, 미생물의 다양성과 풍부함이 감소되었고 락토바실러스 속의 박테리아의 상대적 풍부함을 감소시키는 경향이 있었다(Bailey et al., 2011). 스트레스 요인 노출이 인간과 인간이 아닌 영장류에서 배출되는 *Lactobacillus* 속의 유산균의 수를 억제한다(Bailey, Lubach and Coe, 2004; Knowles, Nelson and Palombo, 2008). *Lactobacillus* 속의 많은 구성원은 숙주 염증 반응을 억제할 수 있으며(Jones and Versalovic, 2009; Lin et al., 2008) 박테리아 전이를 예방할 수 있다(Zareie et al., 2006). 스트레스 요인에 의해 유발된 교감신경계 활동은 장 분비 및 운동성에 큰 영향을 미치며(Lomax, Sharkey and Furness, 2010), 이는 결국 미생물총의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 스트레스로 인한 교감신경계 유래 카테콜아민, 특히 노르에피네프린은 *Clostridium*을 포함한 많은 장내세균의 성장을 자극하는 능력을 가지고 있다(Freestone et al., 2000; Lyte, 2004). 프로바이오틱스의 사용은 스트레스의 해로운 영향을 개선하는 것으로 보인다(Garcia-Rodenas et al., 2006; Desbonnet et al., 2010; Distrutti et al., 2013).

9. 미생물 검사를 위한 Real-Time PCR

장내세균에 대한 분석은 고전적인 현미경(microscope)식 관찰을 하게 되면 장내미생물의 존재여부는 확인이 가능하나 어떠한 종(species)이 얼마나 존재하는지 확인하는 데에는 한계가 있었다.

분자생물학적 접근을 위해서 가장 많이 수행되고 연구되고 있는 방법은 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)이며 원리는 검출하고자 하는 DNA를 증폭시킴으로서 원하는 부위가 발현이 되었는지를 보게 된다. 일반 PCR 방법은 실험이 진행되고 난 후, 결과에 대한 관찰이 진행되지만 Real-Time PCR 방법은 PCR의 증폭산물을 실시간으로 모니터링하고 결과에 대한 해석이 가능하다는 장점이 있다. 또한 DNA에 대한 정량이 가능하기 때문에 최근 유전자 발현해석 연구 분야에서 많이 진행되고 있는 분석기법이다(Klein, 2002; Rieu and Powers, 2009; Huggett et al., 2005; Radonic et al., 2004). 이에 본 연구에서는 장내미생물의 DNA를 Real-Time PCR을 이용하여 증폭 확인함으로써 종의 구분 및 정량적인 분석을 하였다.

Ⅲ. 연구방법

1. 연구의 틀

본 연구에서는 백투에덴 힐링센터의 힐링 프로그램에 입소한 참가자들 중에서 연구에 참여하기를 동의하는 한국인을 대상으로 한국 음식의 식이 패턴이 장내 미생물의 구성에 미치는 영향을 분석하기 위함이다. 생활습관과 식이 패턴이 장내 미생물의 구성에 변화를 줌으로 생리 대사에 어떤 영향을 미치는지 교육하면서 생활습관과 식이 패턴을 개선할 수 있도록 백투에덴 힐링센터에서 4주 동안 숙식을 하면서 한식 채식 식사를 제공한다.

입소 첫날에 연구 대상자들의 일반적인 특성과 생활습관에 대한 설문지를 받고, 장내 미생물 검사를 위한 1차 분변 채취를 한다. 4주 동안 장내 미생물 중에서 유익균을 증가시키고 유해균을 감소시키는데 도움이 되도록 백투에덴 힐링 프로그램에 참여하여 한식 채식 식사와 신바이오틱스 섭취, 운동, 산림욕, 찜질, 뜸 등의 중재를 제공한다. 4주 중재 후에 2차 장내 미생물 검사를 위한 분변 채취를 한다. 자료를 분석하여 평상시 그룹별 식이 패턴에 따른 1차 장내 미생물 구성의 차이, 전체 참가자들의 4주 중재 전후의 장내 미생물 구성의 변화, 그리고 그룹별 식이 패턴에 따른 4주 장내 미생물 구성의 변화에 차이가 있는지 살펴보려고 한다. 연구의 틀은 그림 7, 8과 같다.

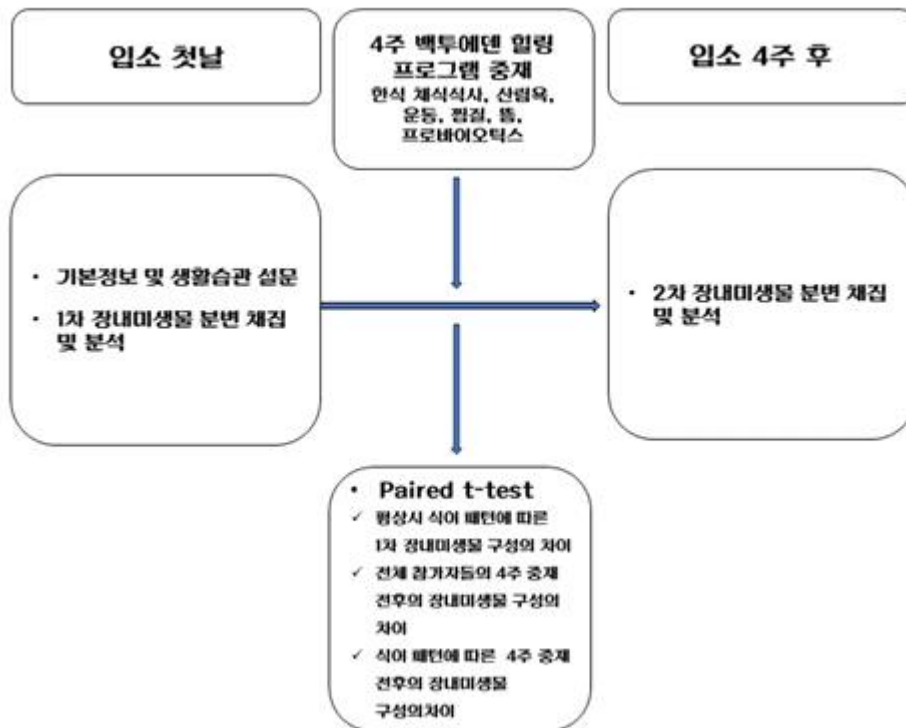


그림 7. 연구의 틀.

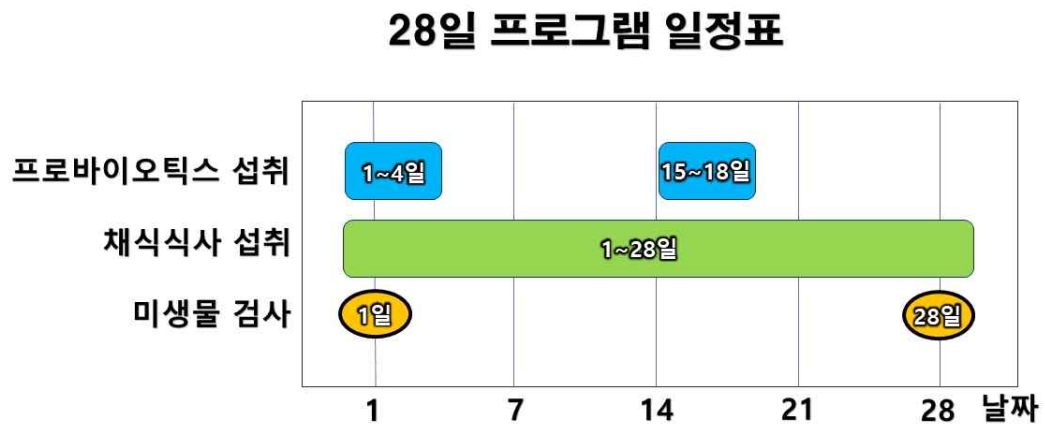


그림 8. 백투에덴의 28일 프로그램 일정표.

2. 연구자료 및 연구대상 및 조사기간

본 연구는 2024년 3월부터 4월까지 백투에덴 힐링센터에 입소한 18세에서 80세의 대상자 중 연구에 참여하기를 동의한 자들을 포함하였다. 연구에 참여한 자들은 4주 동안 스트레스 관리 및 해소, 신선한 공기 호흡하기(숲에서 풍겨나는 산소와 피톤치드 풍부한 공기, 계곡 물에서 생성되는 음이온 공기), 절제 생활(술, 담배, 과식), 휴식생활, 운동, 신선한 물 마시기, 일광욕, 채식 위주의 식생활 등의 건강을 증진하는 프로그램에 참여하여 교육을 받고 실천하였다.

간병인이나 보호자의 도움이 있어야 거동이 가능한 자, 감염성 질병을 가진 자, 외국인, 병원치료 중인 중증환자, 중환자 등은 제외하였다. 단, 고혈압, 심장병, 2형 당뇨병, 비만, 자가면역질환, 암과 같은 만성질환을 가지고 있는 경우에도 간병인이나 보호자의 도움 없이 스스로 건강증진 프로그램의 사항들을 실천할 수 있는 자는 포함하였다.

3. 연구방법

1) 설문지 수집 및 방법

연구 참여자들은 입소 첫날에 일반적 특성 설문지(최종학력, 나이, 결혼여부, 직업, 월 가구 소득, 건강상태), 생활습관 설문지(흡연습관, 음주습관, 운동습관, 식생활습관, 커피 마시기 습관 등), 건강상태 설문지(질병, 가족력, 건강검진 이력, 의약품 복용 여부 등)에 관한 설문지를 작성하였다.

2) 장내 미생물 검사를 위한 분변채취 방법

입소 첫날과 프로그램 종료하는 4주 후에 장내 미생물 검사를 위한 분변 시료를 채집하였다. 장내미생물 전문분석 기관인 한국의과학연구원 프로토콜에 따라 연구원에서 보내온 분변 채집 키트를 각각의 연구대상자들에게 첫날 두 세트씩 분배하였다. 연구대상자 각자가 화장실에서 분변 채집 키트에 내장된 면봉을 활용해서 세 곳의 다른 위치에 있는 분변을 찍어 1g정도의 양을 분변 키트 용기 안에 넣고 변질되지 않도록 처리된 보존액에 잘 섞이도록 흔들어 주었다. 키트 안에 분변 키트 용기를 박스에 함께 넣고 밀봉했다. 채집된 분변 키트 박스는 24시간 내로 한국의과학연구원(대전 중구 대흥로 28번길6, 한국의과학연구원 빌딩)으로 우송했다. 한국의과학연구원 분석센터는 2022년 10월 KOLAS로부터 국제공인시험기관(KOLAS 인정번호-KT1056)으로 인정받았다. 2주 후에 한국의과학연구원에서 분석한 장내미생물 검사 결과를 이메일로 백투에텐 힐링센터로 보내온 검사결과를 연구대상자에게 이용하여 설명하였다. 검사결과는 연구자가 엑셀로 코딩해서 정리하고, 익명화된 대상자 코드를 활용해 데이터 열람 및 분석을 진행하였다.

3) PCR primer와 표준곡선

분변 내의 장내세균 genomic DNA의 추출과정은 다음과 같다(김경순, 2017). 분변시료를 원심분리(12000 rpm, 15분)하여 침전시키고 600의 STES buffer[500 mM NaCl, 200 mM Tris-Cl(pH8.0), 10 mM EDTA, 1% SDS]에 현탁 시킨 후 100℃ water bath에 10분간 반응시켰다. 여기에 동량의 phenol을 가하여 20분간 천천히 교반 시키고, 이를 원심 분리하여 상등액을 취하는 과정을 2회 반복하였다. 상등액과 동량의 chloroform을 가하여 10분간 천천히 교반한 후 원심분리하여 상등액을 얻었다. 상등액의 2배 부피의 ethanol을 첨가하고, 완전히 섞은 뒤 12000 rpm에서 15분 동안 원심 분리하여 DNA를 침전시켰다. 침전된 DNA를 70% ethanol로 세척 후 건조시키고 100 μ l의 멸균

증류수에 녹여 분변 내의 genomic DNA을 얻었다.

이렇게 얻어진 total genomic DNA를 Real-Time PCR의 template DNA로 사용하기 위해 spectrophotometer를 이용하여 DNA를 정량하고 20ug으로 희석하여 MicroAmp Fast Optical 96-well reaction plate에 template DNA(20 ng) $2\mu\text{l}$, primer $1.8\mu\text{l}$, power SYBR-Green Master Mix $12.5\mu\text{l}$ 을 넣은 후 final volume이 $25\mu\text{l}$ 이 되도록 핵산해리수(nuclease free water)를 첨가하였다. Real-Time PCR 반응은 95°C 에서 15초, 60°C 에서 1분의 조건으로 40회 반복하였다(김경순, 2017). 장내세균분석을 위해 후보 균주로 선정된 11종에 대해 같은 속에 해당하는 3개의 그룹에 대한 염기서열을 alignment하여 conserved region을 바탕으로 forward primer와 reverse들을 제작하였으며 각 primer의 sequence는 표 4와 같다(김경순, 2017).

표 4. 연구에 사용한 PCR primer(김경순, 2017)

Microorganism	primer	Sequence(5' -3')	Tm(℃)
Lactobacillus	Foward	TGGAACAGRTGCTAATACCG	53.6
	Reverse	GTCCATTGTGGAAGATTCCC	53.4
Bifidobacillus	Foward	CTCCTGGAAACGGGTGG	55.6
	Reverse	GGTGTTCCTCCCGATATCTAC	52.2
Clostridium	Foward	TTGAGCGATTTACTTCGGT	52.5
	Reverse	CCATCCTGTACTGGCTCAC	55.1

1010 CFU부터 101 CFU에 대하여 단계적으로 희석하여 얻은 Real-Time PCR의 결과를 이용하여 각각의 Ct 값과 장내세균 CFU 간에 표준곡선을 도출하였다. 이 때의 R^2 값은 0.998로 나타났다(그림 9). 본 표준곡선의 결과를 통해 장내세균분석 시에 나온 Real-Time PCR의 Ct값을 CFU로 치환하여 장내환경에 존재하는 다양한 세균에 대한 균체값을 확인할 수 있었다. Ct 값은 세포 수에 대해 표시되었다. 10배 연속 희석된 균주 배양의 선형회귀계수(R^2)는 0.998이다(김경순, 2017).

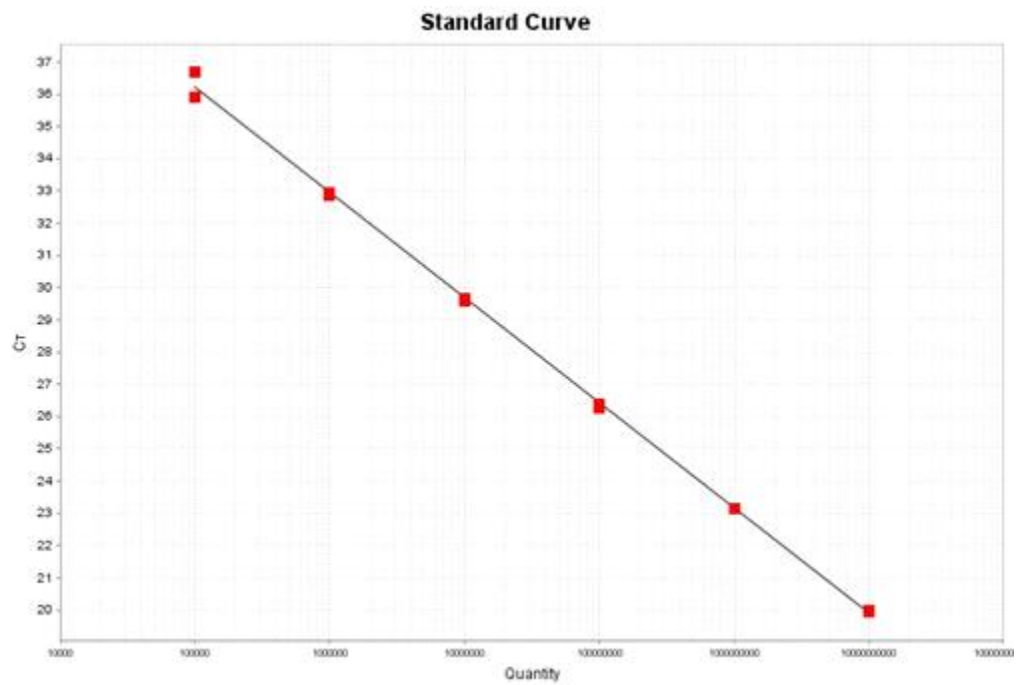


그림 9. 장내 세균 배양에 대한 표준 곡선(김경순, 2017).

4. 분석방법

본 연구는 IBM SPSS VERSION 25.0을 사용하였으며 연구대상자의 인구학적 특성을 파악하기 위해 빈도분석(실수, 백분율)을 이용하였고, 대상자의 장내 미생물 결과를 비교하기 위해 Paired t-test를 시행하였다.

IV. 연구결과

1. 대상자의 인구 통계학적 변인들

대상자의 통계학적 변인들은 남성이 41.6%이고 여성이 58.4%였다. 나이는 30대 이하 2.6%, 40대 1.3%, 50대 14.3%, 60대 28.6%, 70대 41.6%, 80대 이상 11.7%이다. 최종학력은 초등학교 이하 9.1%, 중학교 9.1%, 고등학교 35.1%, 대학교 27.3%, 대학원 이상 19.5%였다. 결혼 여부는 미혼 9.1%, 기혼 88.3%, 기타 2.6%였다. 직업은 전문직, 엔지니어, 관리자가 26%였으며, 사무직 2.6%, 영업직 6.5%, 서비스직 18.2%, 농사업 종사자 9.1%, 제조 및 운송산업이거나 생산직 근로자 3.9%, 기타 33.8%였다. 소득수준은 150만원 미만 24.7%, 150~249만원 19.5%, 250~349만원 10.4%, 350~449만원 18.2%, 450~549만 7.8%, 550만원 이상 19.5%였다. 건강상태는 건강하다 15.6%, 보통이다 37.7%, 건강하지 않다 46.8%였다(표 5).

표 5. 대상자의 인구 통계학적 변인들

변수		전체=77명	%
성별	남성	32	41.6
	여성	45	58.4
나이	30대 이하	2	2.6
	40대	1	1.3
	50대	11	14.3
	60대	22	28.6
	70대	32	41.6
	80대 이상	9	11.7
학력	초등학교 이하	7	9.1
	중학교	7	9.1
	고등학교	27	35.1
	대학교	21	27.3
	대학원 이상	15	19.5
결혼여부	미혼	7	9.1
	기혼	68	88.3
	기타	2	2.6
직업	전문직, 엔지니어, 관리자	20	26
	사무직	2	2.6
	영업직	5	6.5
	서비스직	15	18.2
	농산업 종사자	7	9.1
	제조 및 운송 산업, 생산직 근로자	3	3.9
	기타	26	33.8
소득수준	150만원 미만	19	24.7
	150~249만원	15	19.5
	250~349만원	8	10.4
	350~449만원	14	18.2
	450~549만원	6	7.8
	550만원 이상	15	19.5

2. 대상자의 생활습관

생활습관 중에서 흡연 여부는 피운다 2.6%, 과거에 피운적 있음 24.7%, 과거에도 피운적 없음 72.7%였다. 음주 여부는 마신다 9.1%, 과거에 마신적 있음 26%, 과거에도 마신적 없음 64.9%였다. 커피 마시는 여부는 마신다 33.8%, 안마신다 66.2%였다. 운동 여부는 한다 75.3%, 하지 않는다 24.7%였다. 운동 종류는 조깅 4.9%, 스트레칭 3.3%, 걷기 80.3%, 등산 4.9%, 헬스 3.3%, 골프 1.6%, 그리고 기타 1.6%였다(표 6).

표 6. 대상자의 생활습관과 관련한 특성

변수		전 체=77명	%
흡연 여부	유	2	2.6
	무(과거에 피운 적 있음)	19	24.7
	무(과거에 피운 적 없음)	56	72.7
음주 여부	유	7	9.1
	무(과거에 마신 적 있음)	20	26
	무(과거에 마신 적 없음)	50	64.9
커피 여부	예	26	33.8
	아니오	51	66.2
운동 여부	예	58	75.3
	아니오	19	24.7
운동 종류	조깅	3	4.9
	스트레칭	2	3.3
	걷기	49	80.3
	등산	3	4.9
	헬스	2	3.3
	골프	1	1.6
	기타	1	1.6

3. 대상자의 건강상태 및 질병

대상자의 건강상태에 대한 자기 기입 응답은 건강하다고 대답한 사람이 15.6%, 보통이 37.7%, 건강하지 않음이 46.8%였다. 전체 대상자 중 질병을 보유하고 있는 대상자는 58명으로 72.3%에 해당하였다. 유병질환은 암 18.2%, 순환기질환 10.4%, 당뇨병 6.5%, 심장병 2.6%, 뇌졸중 2.6%, 황반변성 2.6%, 간질환 2.6%, 통풍 3.9%, 신장질환 5.2%, 관절염 2.6%, 아토피질환 2.6%, 불면증 2.6%, 척추질환 3.9%, 전립선질환 3.9%, 폐질환 2.6%, 그리고 파킨슨질환 2.6%였다(표 7).

표 7. 대상자의 건강상태 및 유병상태

변수		전체=77명	%
주관적 건강상태	건강함	12	15.6
	보통	29	37.7
	건강하지 않음	36	46.8
질병	암	14	18.2
	순환기질환	8	10.4
	당뇨병	5	6.5
	심장병	2	2.6
	뇌졸중	2	2.6
	황반변성	2	2.6
	간질환	2	2.6
	통풍	3	3.9
	신장질환	4	5.2
	관절염	2	2.6
	아토피질환	2	2.6
	불면증	2	2.6
	척추질환	3	3.9
	전립선질환	3	3.9
	폐질환	2	2.6
	파킨슨질환	2	2.6

4. 대상자에서 장내미생물의 증감에 대한 사전-사후 t검정 결과

대상자가 4주 채식 위주의 한식 식사 중재에 들어가는 첫날 장내 미생물 검사를 한 결과와 중재가 마치는 4주 후에 검사한 결과 대응표본 t 검정을 해서 비교했다(표 8). 장내 미생물 항상성의 조절, 장 점막에 서식하는 병원균 및 유해 박테리아의 억제, 미생물군 내 발암성 효소 활동의 억제 등 다양한 건강상의 유익한 효과를 발휘하는 것(Mayo et al., 2019)으로 알려진 비피도박테리움은 4주 중재 전후를 비교한 결과 115억 CFU/g 정도 유의하게 증가되었다. g당 CFU를 상용로그(log10)로 치환한 평균 수치도 0.29 정도 유의하게 증가되었다(표 8).

락토바실러스는 4주 중재 전후 비교결과는 평균 931,818,181 CFU/1g 정도 증가되었다($p=0.085$). g당 CFU를 상용로그(log10)로 치환한 평균 수치는 0.17 정도 통계적으로 유의하게 증가했다($p=0.037$)(표 8).

클로스트리디움은 4주 중재 후에 평균 7,049,116,883(1g당 CFU) 정도 감소되었다($p=0.184$). g당 CFU를 상용로그(log10)로 치환한 평균 수치는 0.39 정도 통계적으로 유의하게 감소했다($p=0.001$)(표 8).

박테로이데스는 4,290,909,091 정도 증가되었지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.778$)(표 8).

표 8. 대상자에서 장내미생물의 증감에 대한 4주 중재 사전-사후 t검정
결과 (N=77)

변인	사후-사전 평균	표준편차(SD)	t	p-value
Bifidobacterium 1g당 CFU	11,589,900,000	34,861,800,000	2.91	0.005
Bifidobacterium 1g당 CFU (log10)	0.29	0.97	2.59	0.011
Lactobacillus 1g당 CFU	931,818,181	4,690,770,256	1.74	0.085
Lactobacillus 1g당 CFU (log10)	0.17	0.72	2.12	0.037
Clostridium 1g당 CFU	-7,049,116,883	-46,163,500,000	-1.34	0.184
Clostridium 1g당 CFU (log10)	-0.39	1.42	-3.41	0.035
Bacteroides 1g당 CFU	4,290,909,091	133,140,000,000	0.283	0.778
Bacteroides 1g당 CFU (log10)	0.03	0.76	0.366	0.715

대상자에서 4주 중재 사전-사후 장내미생물의 균체수(CFU/g) 증감(그림 10)과 CFU/g(log10으로 변환한) 증감(그림 11)에 대한 Paired-t test 결과는 아래의 도표와 같다.

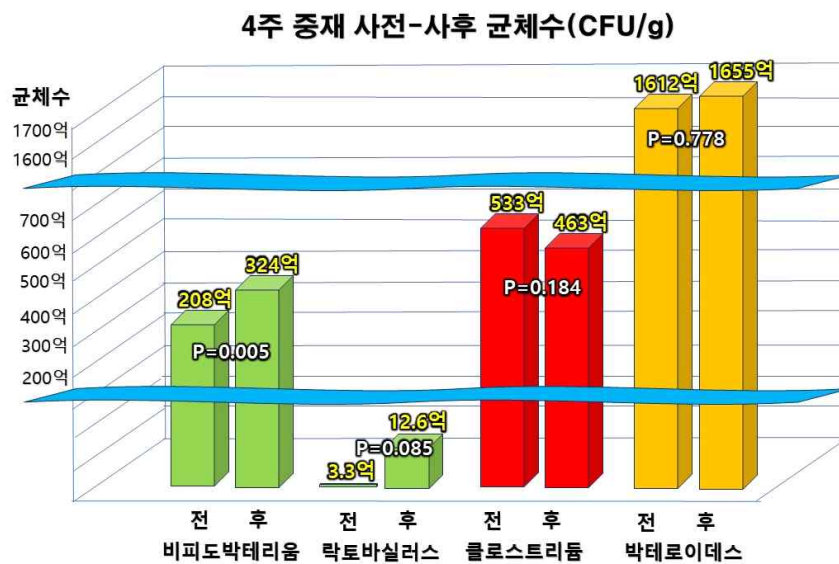


그림 10. 4주 중재 사전-사후 균체수의 증감(CFU/g).

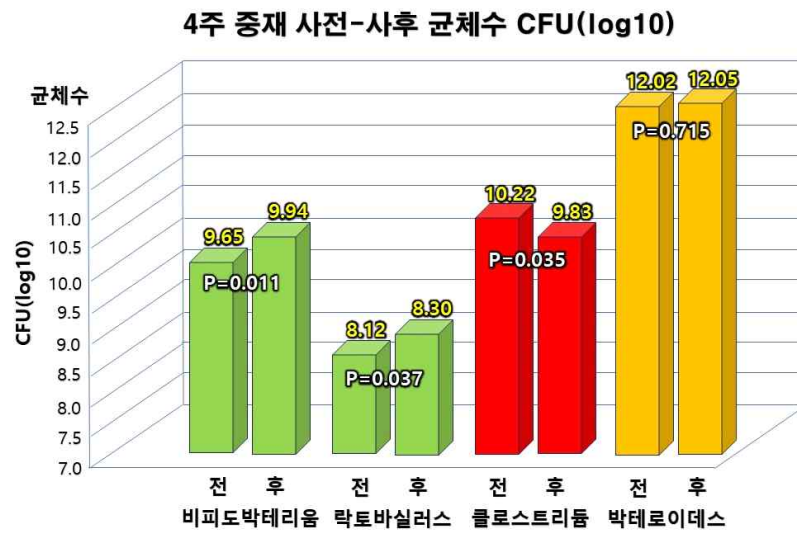


그림 11. 4주 중재 사전-사후 장내미생물의 균체수 CFU/g (log10으로 변환한) 증감에 대한 t 검정.

V. 고 찰

1. *Bifidobacterium* 균체 수의 증감

*Bifidobacterium*의 다양한 종은 궤양성 대장염 개선효과(Ghouri et al., 2014), 장내 미생물 항상성의 조절, 장 점막에 서식하는 병원균 및 유해 박테리아의 억제, 미생물군 내 발암성 효소 활동의 억제, 비타민 생산, 다양한 식이 화합물의 생체 활성 분자로의 생물 전환, 국소 및 전신 면역 반응의 조절을 포함하여 다양한 건강상의 유익한 효과(Mayo et al., 2019), 장 점막 장벽을 개선하고 장내 지질 다당류 수치를 낮추는 효과(Pinzone et al., 2012) 등 인간 숙주에게 일반적으로 유익한 작용을 하는 것으로 확인되었다.

본 연구에서는 채식 위주의 식사를 4주 중재하기 전과 후를 비교하여 *Bifidobacterium*이 1g당 CFU가 11,589,900,000 정도 유의하게 증가하였다(표 8, 1g당 CFU $p=0.005$, 1g 당 CFU log10 $p=0.011$). 이는 채식주의자들은 잡식성 식단을 따르는 자들보다 식물성 식품에 풍부한 폴리페놀로 인하여 *Bifidobacterium*이 더 풍부했고(Tomova et al., 2019), 또한 섬유질, 콩과 식물, 야채, 과일 및 견과류 섭취 등 채식 위주의 식단으로 알려진 지중해식 식단 준수율이 높은 개인에게 비피도박테리움 애니멀리스(*Bifidobacterium animalis*)가 더 풍부했으며(Roses et al., 2021), 식물성 식품에 있는 폴리페놀 또는 자연적으로 발생하는 식물 대사물질(Pandey and Rizvi, 2009)은 비피도박테리움의 풍부함을 증가시킨(Singh et al., 2002) 결과들이 보고되어 본 연구의 결과와 일치했다.

그러나 대부분의 연구결과와는 다르게 채식 그룹의 *Bifidobacterium* ($P=0.002$)의 총 수가 더 낮게 나온 연구결과도 있었다(Zimmer et al., 2012. 또

한 채식은 나이가 들수록 *Bifidobacterium*이 감소했다($p < 0.01$) (Matijasic, 2014)는 결과와 다르게, 본 연구에서는 노령층이었음에도 불구하고 증가하는 결과가 나왔다. 이는 다른 연구결과들은 단면 연구였지만 본 연구는 4주 중재 전-후 비교 연구결과였기 때문에 노인층일지라도 미생물 균형을 회복하는데 도움이 되는 채식 위주의 식생활습관을 실천하는 것이 중요하다는 것을 시사한다.

2. *Lactobacillus* 군체 수의 증감

락토바실러스(*Lactobacillus*)는 항염증 효과(Bernard et al., 2023), 아토피성 습진의 감소 효과(Martin et al., 2013), 장 점막 면역 발달 효과(Ashraf and Shah, 2008), 치은염이나 치주염과 같은 치주 질환의 방어 효과(Grenier et al., 2009), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 박멸 치료 시 항생제의 내성 완화(Ruggiero, 2014) 등 다양하게 인간 숙주에게 유익한 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 락토바실러스는 병원체의 침입 가능성으로부터 숙주를 보호한다(Martin et al., 2013). 설사, 질 감염, 습진과 같은 피부 질환을 치료하는 데 도움이 되는 프로바이오틱스로 사용되고 있다(Inglin, 2017).

이와 같이 인간 숙주에게 다양하게 유익한 효과를 주고 있는 락토바실러스가 본 연구에서는 채식 위주의 식사를 4주 중재하기 전과 후를 비교하여 평균 1g당 약 930,000,000 CFU 정도 유의하게 증가했다(표 8, 1g당 CFU $p=0.085$, g당 CFU $\log_{10}$ $p=0.037$). 이는 섬유질이 풍부한 채식 위주의 식사는 락토바실러스를 증가시켜 항병원성, 항염증 효과와 심혈관 보호 효과를 제공한다는 연구결과와 일치한다(Tomova, 2019). 또한 완두콩 식물성 단백질을 섭취하는 개인은 유익한 락토바실러스가 증가하였고(Singh et al., 2002), 식물성 식품에

있는 폴리페놀 또는 자연적으로 발생하는 식물 대사물질(Pandey and Rizvi, 2009)은 락토바실러스의 풍부함을 증가킴으로(Singh et al., 2002) 본 연구의 결과와 일치했다.

3. *Clostridium* 균체 수의 증감

대부분의 혐기성 감염은 *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* 및 *Clostridium botulinum*과 같은 *Clostridium*에 의해 유발되었다(Guo et al., 2020). 괴사성 장염을 유발하는 *Clostridium perfringens*(Li et al., 2013), 항생제 사용으로 인해 번식하여 설사를 동반한 대장염을 유발하는 *Clostridium difficile* (Anjuwon-Foster et al., 2018), 신생아 괴사성 장염을 유발하는 *Clostridium butyricum* 및 *Clostridium paraputrificum*(Azcarate-Peril et al., 2011; Kiu et al., 2017), 균혈증을 유발하는 *Clostridium cadaveris*(Schade et al., 2006), 반추동물의 검은다리를 유발하는 *Clostridium chauvoei*(Pires et al., 2017) 등 *Clostridium*은 전통적으로 유해균으로 여겨졌었다.

그러나 최근의 심층적인 연구결과 *Clostridium* 클러스터 XIVa 및 IV에 속하는 종들의 항염증 효과(Guo, et al., 2020), 대장의 상피내 림프구 강화 효과(Atarashi et al., 2013), 결장에서 점막 Treg 세포 축적을 촉진하는 효과(Atarashi et al., 2011)가 밝혀졌다. *Clostridium*의 클러스터 IV, XIVa 및 XVIII에 속하는 종들의 Treg 세포의 확장 및 분화를 유도함으로써 대장염 및 알레르기성 설사를 악화시킬 수 있었다 사실이 밝혀졌다(Atarashi, et al., 2013). 또한 *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 균주(CBM 588)의 항생제 유발 *Clostridium difficile*의 염증을 조절하는 효과(Ariyoshi, et al., 2020) 등의 *Clostridium* 일부 종들의 인간 숙주에게 유익한 결과를 가져온다는 사실이

확인되었다.

본 연구에서는 클로스트리디움이 채식 위주의 식사를 4주 중재하기 전과 후를 비교하여 1g당 약 7,000,000,000 CFU 정도 유의하게 감소되었다(표 8, 1g당 CFU $p=0.184$, 1g당 CFU $\log_{10}$ $p=0.035$). 이는 여러 선행 연구에서 채식 식단은 *Clostridium*을 감소시킨다(Tomova, 2019; Liszt et al., 2009; Singh et al., 2002)는 결과는 본 연구와 일치했다. 그러나 유익한 균으로 알려진 *Clostridium* 클러스터 XIVa는 채식주의자 여성의 장내 미생물총의 주요 구성 요소라는 연구결과와는 반대로 채식주의자에게서 더 낮은 비율로 발견된 경우도 있다(Hayash et al., 2002).

4. *Bacteroides* 균체 수의 증감

박테로이데스의 탄수화물 대사산물인 아세테이트는 장에서 혈액으로의 독소 이동을 방지할 수 있는 반면, 프로피오네이트는 인간 결장에서 종양 형성을 방지할 수 있다(Wang, 2021). *Bacteroides* 종의 부족은 자폐 스펙트럼 장애(ASD)와 관련성이 있고(Zhou et al., 2020), 또한 골다공증 골절의 위험과 관련이 있다(Ozaki, 2021). *Bacteroides uniformis*와 *Bacteroides acidifaciens*는 비만의 위험을 낮추어주는 유익한 작용을 한다(Gauffin et al., 2012). 그러나 박테로이데스는 인간 숙주에게 환경에 따라 유해한 작용을 한다는 많은 연구 결과들도 있다. 복막장 감염, 위장 수술 및 맹장염을 일으킬 수도 있고(Ryan and Ray, 2004), 후각 및 삼차 뇌 신경을 통해 혈액 뇌 장벽을 침투하여 중추 신경계에 들어갈 수 있으며 수막염 및 뇌 농양을 일으킬 수도 있다(Zafar and Saier, 2021). 일부 박테로이데스 종은 크론병, 맹장염 및 염증성 장질환과 관련이 있다. 이와 같이 박테로이데스 종은 선행연구에서 유익균 편에 서

기도 하고 때로는 유해균 편에 서기도 하는 것으로 나타났다. 잠재적인 병원균이 장에 서식하는 것을 배제하기도 하고 숙주 장에서 복잡한 분자를 단순한 분자로 처리하는 데 근본적인 역할을 하면서(Wexler, 2007; Xu and Gordon, 2003) 유익한 효과를 나타내기도 한다(Dorland, 2007).

본 연구에서 *Bacteroides*는 4주 채식 식단 중재 전-후 비교하여 1g당 약 4,290,000,000 CFU 정도 증가되었지만 유의하지는 않았다(표 8, 1g 당 CFU $p=0.778$, 1g당 CFU $\log_{10}$ $p=0.715$). 선행 연구들에서는 채식 식단을 섭취하는 자들이 잡식자들 보다 박테로이데스가 더 많았다(Tomova et al., 2019; Matijasic, 2014; Liszt, et al., 2009)는 결과들도 있었고, 더 낮았다(Zimmer et al., 2012; Dahl et al., 2020; Singh et al., 2002)는 결과도 있어서 일관되지 않았다.

식물성 식단과 동물성 식단에서 박테리아 풍부도를 분류하는 데 있어 이러한 불일치는 드문 일이 아니다. 식이 요법에 대한 일부 박테리아 문의 이러한 불일치는 다양한 미생물 프로파일링 방법론, 다양한 숙주 유전학, 체질량 지수, 레드 와인 및 아스파탐 소비와 같은 다양한 이유로 인하여 발생할 수 있다(Singh et al., 2002; Moschen et al., 2012). 따라서 식물성 식단과 잡식성 식단으로 인한 효과를 확실히 분리하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

5. 채식 식단과 프로바이오틱스의 장내 미생물 증감에 미치는 영향

본 연구에서 채식 식단과 프로바이오틱스 섭취의 장내 미생물 증감에 대한 교란 요인을 최소한으로 조정하기 위하여, 대상자가 프로그램에 입소하여 첫 번째 분변을 채집한 후에 5일 정도의 프로바이오틱스를 포함한 효소식을 했

다. 이 후 한식 위주의 백투에덴 채식 식단을 섭취하도록 했다. 두번째 분변을 채집하기 전 적어도 10일 이전에 프로바이오틱스 섭취를 멈추도록 하였다. 프로바이오틱스가 발효유에 제공될 때 투여량의 23.5%(± 10.4%) 정도까지 장내에서 생존하고(Pochart et al., 1992), 회장 배출의 반감기는 160분(Bezkorovainy, 2001), 일반적으로 섭취한 프로바이오틱스는 3일 이내 다 배출된다는 사실과, 발효유에 포함된 *Lactobacillus GG*를 지원자들에게 먹었을 때 투여를 중단한 후 대상자의 67%가 7일 이내에 섭취한 프로바이오틱스가 대변에서 사라졌다(Goldin et al., 1992)는 연구결과를 감안할 때 본 연구에 참여한 자들의 미생물 변화의 상당량은 채식 위주 식단의 영향일 수 있다고 사료된다.

6. 연구의 한계점 및 제안

본 연구에는 아래와 같은 몇 가지 한계점이 있다.

첫째, 사전-사후 연구인데 대조군이 없었기 때문에 채식 위주의 한식 식단 외의 다른 변수의 영향을 통제할 수 없었다는 한계가 있다. 즉, 프로바이오틱스를 섭취한 효과인지, 섬유질이 풍부한 채식의 효과인지 구별하기가 어렵다는 것이 한계점이다. 그러나 일반적으로 건강을 증진하고 질병을 예방하거나 치료를 목적으로 식생활을 개선하고자 하는 그룹의 사람들은 채식 위주의 식단과 함께 프로바이오틱스를 같이 섭취하는 경우가 많기 때문에 두 방법을 동시에 적용한 효과도 의의가 있다고 하겠다. 하지만 좀 더 정확한 채식 식단의 효과를 측정하기 위하여 두 방법을 분리하고 대조군을 설정하여 연구할 필요성을 제안한다.

둘째, 대상자가 일반 건강한 사람들이 아니고 각종 만성질환을 가진 사람들

의 참가율이 46.8%로 높았고(표 7), 평균 연령이 60대 이상이 81.9%로 높은 편이었기(표 5) 때문에 연구결과를 일반화하기에는 한계가 있다. 그러나 만성 질환을 가진 노령층들은 동일한 식생활습관 개선 중재를 통해서 장내 미생물 불균형을 회복하는 것이 젊고 건강한 대상자들보다 더 어렵기 때문에 의미가 있는 결과일 수 있겠다. 젊고 건강한 그룹을 대상으로 채식 식단의 장내 미생물 균형 회복을 위하여 연구할 필요성이 있다고 제안한다.

셋째, 대상자가 한식 채식 식단의 중재에 들어가기 전 식사 패턴별 장내미생물의 사전-사후 변화를 분석하지 못했기 때문에 어떤 타입의 식생 패턴을 가진 그룹이 더 많은 장내미생물 균형 회복에 효과적이었는지를 확인할 수 없었다. 차후에 식품섭취빈도설문지를 받아 사전 식사 패턴별 장내미생물 균형 회복의 효과에 대해서 연구할 것을 제안한다. 특별히 건강에 좋은 식물성 식이 지수(hPDI)는 *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium longum* 및 *Lactobacillus acidophilus*와 양의 상관관계가 있었고, *Clostridioides difficile*과는 역의 상관관계가 있었다($P < .05$). 건강에 해로운 식물성 식이 지수(uPDI)는 *Bacteroides pseudocatenulatum*, *Bacteroides longum* 및 *Lactobacillus acidophilus*와 역의 상관관계가 있었고 *Clostridium difficile*($P < .05$)과는 양의 상관관계가 있었다(Aljuraiban et al., 2023)라는 연구결과를 볼 때 모든 식물성 식단이 영양학적으로 동등한 것은 아니라는 것을 알 수 있다. 단순히 육식과 채식으로 구분해서 분석할 때 교란요인을 통제하기 위해서 식품섭취빈도설문지(FFQ)를 건강에 좋은 식물성 식이 지수(hPDI), 건강에 해로운 식물성 식이 지수(uPDI)로 구분하여 개발하여 좀 더 세분화된 건강 채식의 장내 미생물에 미치는 영향에 대하여 연구할 것을 제안한다.

마지막으로, 4주간의 비교적 짧은 기간 안에 적은 수의 대상자를 대상으로 장내 미생물의 증감에 대한 효과를 분석하기에는 안정적인 유의성을 확보하는데 어려움이 있다. 채식 위주의 생활습관을 교육하고 장기적으로 실천할 때

장내 미생물의 변화를 확인하기 위해서 더 많은 대상자를 확보하여 코호트를 구성하고 추적함으로써 채식 식단이 장내미생물의 생태에 어떤 영향을 주는지 더 확고한 인과관계를 확인하는 연구를 제안한다.

VI. 결 론

본 연구에서는 식이 패턴이 장내 미생물 불균형에 어떤 관련성이 있는지 알아 보았다. 잡식 패턴의 식사를 하는 대상자를 모집하여 4주 동안 한식 백투에덴 채식 식단을 제공하는 중재를 하고 전-후 분변을 채집하여 장내미생물에 어떤 영향을 주는지 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

백투에덴 힐링센터에 입소한 참가자들 중에서 채식 식사 중재 4주 전-후 장내 미생물 풍부도를 비교한 결과 비피도박테리움의 유의하게 증가되었으며 ($p=0.005$), 락토바실러스가 유의하게 증가되었다($p=0.037$). 클로스트리디움은 유의하게 감소되었다($p=0.035$). 본 연구는 채식 위주의 식이 패턴이 장내 미생물 균형을 회복하는데 긍정적인 영향을 미칠 수 있다는 결론을 도출했다. 이러한 결과는 장내 미생물 불균형으로 인한 만성질환 예방 및 관리에 있어 식단 조절의 중요성을 시사하며, 향후 장내 미생물 균형 회복을 위한 채식 식단 개발에 기여할 것으로 기대된다.

참고문헌

- AlFaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid. Based Child Health*. 2014;9:584-671.
- Allen AP, Dinan TG, Clarke G, et al. A psychology of the human brain-gut-microbiome axis. *Soc Personal Psychol Compass*. 2017;11:e12309.
- Amsterdam D, Ostrov BE. The impact of the microbiome on immunosenescence. *Immunol Invest*. 2018;47:801-11.
- Anjuwon-Foster BR, Tamayo R. Phase variation of *Clostridium difficile* virulence factors. *Gut Microbes*. 2018;9:76-83.
- Anukam KC, Reid G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observation. *Commun Curr Res Educ Top Trends Appl Microbiol*. 2007 Feb.
- Ariyoshi T, Hagihara M, Eguchi S, Fukuda A, Iwasaki K, Oka K, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588-induced protectin D1 has an anti-inflammatory effect on antibiotic-induced intestinal disorder. *Front Microbiol*. 2020;11:587725.
- Arruda SPM, da Silva AA, Kac G, Goldani MZ, Bettiol H, Barbieri MA. Socioeconomic and demographic factors are associated with dietary patterns in a cohort of young Brazilian adults. *BMC Public Health*. 2014;14(1):654-66.

- Asha N., Tompkins D., Wilcox M. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44:2785-91.
- Ashraf S, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(7):938-56.
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013;500:232-6.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011;331:337-41.
- Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, Rosshart SP, Forslund SK and Muller DN. The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. *Circulation Research.* 2021 Apr 2;128(7):934-50.
- Axelsson LT, Chung TC, Dobrogosz WJ, Lindgren SE. Production of a Broad Spectrum Antimicrobial Substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Dis.* 1988 Apr;2(2):131-6.
- Azcarate-Peril MA, Foster DM, Cadenas MB, Stone MR, Jacobi SK, Stauffer SH, et al. Acute necrotizing enterocolitis of preterm piglets is characterized by dysbiosis of ileal mucosa-associated bacteria. *Gut Microbes.* 2011;2:234-43.
- Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for

- Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011 Mar;25(3): 397-407.
- Bailey MT, Dowd SE, Parry NM, et al. Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infect. Immun.* 2010;78:1509-19.
- Bailey MT, Engler H, Sheridan JF. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J. Neuroimmunol.* 2006;171:29-37.
- Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004;38:414-21.
- Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):787-97.
- Bazett M, Bergeron ME, Haston CK. Streptomycin treatment alters the intestinal microbiome, pulmonary T cell profile, and airway hyperresponsiveness in a cystic fibrosis mouse model. *Sci Rep.* 2016;6:19189.
- Benjamin H. Biologic Versus Chronologic Age. *J Gerontol.* 1947;2:217-27.
- Bennet SM, Ohman and L Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver.* 2015;9:318-31.
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011;479(7374): 538-41.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old

- concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Jun 30;8(1):103.
- Bernard JN, Chinnaiyan V, Almeda J, Catala-Valentin A, Andl CD. *Lactobacillus* sp. Facilitate the Repair of DNA Damage Caused by Bile-Induced Reactive Oxygen Species in Experimental Models of Gastroesophageal Reflux Disease. *Antioxidants*. 2023;12:1314.
- Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2 Suppl):399S-405S.
- Bosco N, Noti M. The Aging Gut Microbiome and Its Impact on Host Immunity. *Genes Immun*. 2021;22:289-303.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63:764-75.
- Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, et al. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. 2021;13:4550.
- Boye J, Wijesinha-Bettoni R, Burlingame B. Protein quality evaluation twenty years after the introduction of the protein digestibility corrected amino acid score method. *Br J Nutr*. 2012 Aug;108 Suppl 2:S183-211.
- Brashears MM, Amezcua A, Jaroni D. Lactic acid bacteria and their uses in animal feeding to improve food safety. *Adv Food Nutr Res*. 2005;50:1-31.
- Brink B, Minekus M, van der Vossen JMBM, Leer RJ, Huis in't Veld JHJ.

- Antimicrobial activity of lactobacilli: preliminary characterization and optimization of production of acidocin B, a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* M46. *J Appl Microbiol.* 1994 Aug;77(2):140–8.
- Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J Cell Physiol.* 2014;229(11): 1822–30.
- Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus* GG: a randomised clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(2):e87796.
- Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517:205–8.
- Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome.* 2017;5:80.
- Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, et al. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1142–50.
- Cao Y, Liu H, Qin N, et al. Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends Food Sci. Technol.* 2020;99:295–310.
- Cassir N, Benamar S, Khalil JB, Croce O, Saint-Faust M, Jacquot A, Million M, Azza S, Armstrong N, Henry M. *Clostridium butyricum* strains and dysbiosis linked to necrotizing enterocolitis in preterm

- neonates. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:1107–15.
- Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023 Mar 7;35(3):414–28.
- Collins, M.D., Lawson, P.A., Willems, A., Cordoba, J.J., Fernandez-Garayzabal, J., Garcia, P., Cai, J., Hippe, H., and Farrow, J.A. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1994;44(4): 812–26.
- Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009 Jul;109(7):1266–82.
- Cuesta-Zuluaga J, Kelley S.T., Chen Y., Escobar J.S., Mueller N.T., Ley R.E., McDonald D., Huang S., Swafford A.D., Knight R., et al. Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *mSystems*. 2019;4:e00261–19.
- Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17–S30.
- Dahl WJ, Mendoza DR, Lambert JM. Diet, nutrients and the microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;171:237–63.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*[Internet]. 2014. [cited 2016September26]; 505:559–63.

- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium* infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170:1179–88.
- Distrutti E, Cipriani S, Mencarelli A, et al. Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PLoSOne*. 2013;8:e63893.
- Doherty GM, ed. *Inflammation, Infection, & Antimicrobial Therapy. Current Diagnosis and Treatment: Surgery*, McGraw–Hill; 2005.
- Dorland WA, ed. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 30th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003.
- Duar RM, Lin XB, Zheng J, Martino ME, Grenier T, Perez–Munoz ME, Leulier F, Ganzle M, Walter J. Lifestyles in transition: evolution and natural history of the genus *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 Aug;41(Supp_1):S27–S48.
- Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, et al. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):360–7.
- Durack J., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:52.
- El–Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jul;28(28):36967–83.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55–71.

- Fenicia L, Franciosa G, Pourshaban M, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1381-7.
- Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, Strauss JF, Jefferson KK, Buck GA. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014 Oct;160(Pt 10):2272-82.
- Fitzgibbons S.C., Ching Y., Yu D., Carpenter J., Kenny M., Weldon C., Lillehei C., Valim C., Horbar J.D., Jaksic T. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg*. 2009;44:1072-1075.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:576-90.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-5.
- Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, et al. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann. Epidemiol*. 2015;25:736-42.

- Freestone PP, Lyte M, Neal CP, et al. The mammalian neuroendocrine hormone norepinephrine supplies iron for bacterial growth in the presence of transferrin or lactoferrin. *J. Bacteriol.* 2000;182:6091-8.
- Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;19(6):1189-99.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic Inflammation in the Etiology of Disease across the Life Span. *Nat. Med.* 2019;25:1822-32.
- Garcia-Rodenas CL, Bergonzelli GE, Nutton S, et al. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:16-24.
- Gauffin CP, Santacruz A, Moya A, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLOS ONE.* 2012 Jul 26;7(7):e41079.
- Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science.* 2019;365:eaau4732.
- Ghadeer SA, Aljazairy EA, Alsahli AS, Sabico S, Al-Musharaf S. Plant-based dietary index in relation to gut microbiota in Arab women. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 22;102(38):e35-262.
- Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020;69:1218-28.

- Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014 Dec 9;7:473-87.
- Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1992;37:121-8.
- Grenier D, et al. Probiotics for Oral Health: Myth or Reality? *Prof Issues*. 2009 Oct;75(8):585-90.
- Haengbogigadeukanjip. K FOOD: The Secret of Korean Food 3. Design house, Seoul, Korea, 2021.pp138-40.
- Hall A, Tolonen A, Xavier R. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017 Nov;18(11):690-9.
- Haran JP, Bhattarai SK, Foley SE, et al. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway. *mBio*. 2019;10:e00632-19.
- Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Fecal microbial diversity in a strict vegetarian as determined by molecular analysis and cultivation. *Microbiol Immunol*. 2002;46:819-31.
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-69.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, et al. Expert consensus

- document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11:506-14.
- Hoen AG, Li J, Moulton LA, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2015;167:138-47.
- Hoffman B. Williams Gynecology. New York: McGraw-Hill Medical. 2012;2:65.
- Hrncirova L, Hudcovic T, Sukova E, et al. Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia Microbiol.* 2019;64:497-508.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
- Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci.* 2016;59(10):1006-23.
- Huggett J, Dheda K, Bustin S, et al. Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun.* 2005;6(4):279-84.
- Inglis R. Combined Phenotypic-Genotypic Analyses of the Genus *Lactobacillus* and Selection of Cultures for Biopreservation of Fermented Food. ETHZ research collection. 2017.
- Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med.* 2016;8(1):8.
- Jamar G, Ribeiro DA, Pisani LP. High-fat or high-sugar diets as trigger inflammation in the microbiota-gut-brain axis. *Crit Rev Food Sci*

- Nutr. 2021;61(5):836854.
- Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and Temporal Stability of the Gut Microbiota in Older Persons. *ISME J.* 2016;10:170–82.
- Jelen P. Foods, 2. Food Technology. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* Wiley. 2007;7:1–38.
- Jin R, Willment A, Patel SS, et al. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. *International Journal of Hepatology.* 2014;560620.
- Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC. Microbiol.* 2009;9:35.
- Kant AK. Dietary patterns: biomarkers and chronic disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(2):199–206.
- Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2003;11:497–504.
- Kavanagh K, Wylie AT, Tucker KL, et al. Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;98(2):349–57.
- Kiu R, Brown J, Bedwell H, Leclaire C, Caim S, Pickard D, et al. *Clostridium perfringens* strains and exploratory caecal microbiome investigation reveals key factors linked to poultry necrotic enteritis. *Animal Microbiome.* 2019;1(1):12.
- Kiu R, Caim S, Alcon-Giner C, Belteki G, Clarke P, Pickard D, et al. Preterm infant-associated *Clostridium tertium*, *Clostridium*

- cadaveris, and *Clostridium paraputrificum* strains: genomic and evolutionary insights. *Genome Biol Evol.* 2017;9:2707–14.
- Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1397–402.
- Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends Mol Med.* 2002;8(6):257–60.
- Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol. Psychol.* 2008;77:132–7.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19:576–85.
- Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA.* 2017;317(4):355–6.
- Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet.* 2021 Feb;53(2):156–65.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016;9:27.
- Lezutekong JN, Nikhanj A, Oudit GY. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in cardiovascular disease. *Clin Sci.* 2018;132:901–904.

- Li J, Adams V, Bannam TL, Miyamoto K, Garcia JP, Uzal FA, et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013;77:208-33.
- Lievin, V., Peiffer, I., Hudault, S., Rochat, F., Brassart, D., Neeser, J. R., and Servin, A. L. *Bifidobacterium* strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut*. 2000;47(5):646-52.
- Lim MY, Hong S, Bang SJ, Chung WH, Shin JH, Kim JH, Nam YD. Gut Microbiome Structure and Association with Host Factors in a Korean Population. *mSystems*. 2021 Aug 31;6(4):e0017921.
- Lin XB, Wang T, Stothard P, Corander J, Wang J, Baines JF, Knowles SCL, Baltrunaite L, Tasseva G, Schmaltz R, Tollenaar S. The evolution of ecological facilitation within mixed-species biofilms in the mouse gastrointestinal tract. *The ISME J*. 2018 Nov;12(11):2770-84.
- Lin YP, Thibodeaux CH, Pena JA, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2008;14:1068-83.
- Liszt K, Zwielehner J, Handschur M, Hippe B, Thaler R, Haslberger AG. Characterization of bacteria, clostridia and *Bacteroides* in faeces of vegetarians using qPCR and PCR-DGGE fingerprinting. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(4):253-7.
- Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol. Motil*. 2010;22:7-18.

- Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol.* 2004;12:14-20.
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012 Sep 20;66(1):371-89
- Mackay IM. Real-time PCR in the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(3):190-212.
- Maczulak A. Clostridium. In: *Encyclopedia of Microbiology. Facts on File*, 2011. pp. 168-73.
- Maczulak A. Stain. In: *Encyclopedia of Microbiology. Facts on File*, 2011. pp. 726-9.
- Madigan M, Martinko J, eds. *Brock Biology of Microorganisms*. 11th ed. Prentice Hall. 2005.
- Makarova K, Slesarev A, Wolf Y, Sorokin A, Mirkin B, Koonin E, et al. Comparative genomics of the lactic acid bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Oct;103(42):15611-6.
- Markey L, Shaban L, Green ER, Lemon KP, Meccas J, Kumamoto CA. Pre-colonization with the commensal fungus *Candida albicans* reduces murine susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes.* 2018;9:497-509.
- Marques TM, Wall R, O'Sullivan O, et al. Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *Br J Nutr.* 2015 Mar 14;113(5):728-38.
- Martens EC, Chiang HC, Gordon JI. Mucosal glycan foraging enhances fitness and transmission of a saccharolytic human gut bacterial

- symbiont. *Cell Host Microbe*. 2008;4(5):447-57.
- Martin R, Miquel S, Ulmer J, Kechaou N, Langella P, Bermudez-Humaran LG. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. *Microb Cell Fact*. 2013 Jul;12(71):71.
- Martinez KB, Leone V, Chang EB. Western diets, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):130-42.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013 Apr;21(4):167-73.
- Matijasic BB, Obermajer T, Lipoglavsek L, Grabnar I, Avgustin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*. 2014;53(4):1051-64.
- Mayo B, van Sinderen D, eds. *Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects*. Caister Academic Press. 2010.
- McFarland L.V., Ozen M., Dinleyici E.C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3078-104.
- Meites E, Zane S and Gould C. Fatal *Clostridium sordellii* infections after medical abortions. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Sept;363(14):1382-3.
- Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014 Oct;124(10):4212-8.
- Momose Y, Maruyama A, Iwasaki T, Miyamoto Y, Itoh K. 16S rRNA gene sequence-based analysis of clostridia related to conversion of

- germfree mice to the normal state. *J Appl Microbiol.* 2009;107:2088–97.
- Monteiro, C.R.A.V., do Carmo, M.S., Melo, B.O., et al. (2019). In Vitro Antimicrobial Activity and Probiotic Potential of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* against Species of *Clostridium*. *Nutrients*,11(2),448.
- Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Dietary factors: major regulators of the gut's microbiota. *Gut Liver.* 2012;6:411–6.
- Mu W, Wang Y, Huang C, et al. Effect of Long-Term Intake of Dietary Titanium Dioxide Nanoparticles on Intestine Inflammation in Mice. *J. Agric. Food Chem.* 2019;67:9382–9.
- Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014;41:478–92.
- O'Keefe SJ, Ou J, Aufreiter S, et al. Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk. *J Nutr.* 2009;139(11):2044–8.
- Oliver A, Chase AB, Weihe C, et al. High-Fiber, Whole-food dietary Intervention Alters the Human gut microbiome but not fecal short-chain fatty acids. *mSystems.* 2021 Mar 16;6(2):e00115–21.
- Olsen M.A., Yan Y., Reske K.A., Zilberberg M.D., Dubberke E.R. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21:164–70.
- O'Toole PW, Jeffery IB. Gut Microbiota and Aging. *Science.* 2015;350:1214–5.
- Ozaki D, Kubota R, Maeno T, Abdelhakim M, Hitosugi N. Association

- between gut microbiota, bone metabolism, and fracture risk in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int.* 2021 Jan;32(1):145-56.
- Page Genus: Clostridium. LPSN - List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen. Retrieved 2022-10-03.
- Palmnas MS, Cowan TE, Bomhof MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS ONE.* 2014;9:e109841.
- Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V., Gregory K.E., Kroll J.S., McMurtry V., Ferris M.J., et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5:31.
- Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2:270-8.
- Park EY, Jeong B, Chun J. Contents of vitamin B9(folate) and B12(cobalamins) in commonly consumed seafood menus in Korea. *J Nutr Health.* 2021 Apr;54(2):211-23.
- Perdigon G, Galdeano CM, Valdez JC, and Medici M. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *European journal of clinical nutrition.* 2002;56:S21-S26.
- Perez NB, Dorsen C, Squires A. Dysbiosis of the Gut Microbiome: A Concept Analysis. *Journal of Holistic Nursing.* 2020 Jun;38(2):223-32.

- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16:1024–33.
- Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut. *Environ Microbiol.* 2016 Jul;18(7):2246–58.
- Pingting G, Zhang K, Ma X, He P. Clostridium species as probiotics: potentials and challenges. *J Anim Sci Biotechnol.* 2020 Feb 20;11:24.
- Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *Int J Microbiol.* 2012;2012:694629.
- Pires PS, Santos RL, da Paixao TA, de Oliveira Bernardes LC, de Macedo AA, Goncalves LA, et al. Intracellular survival of Clostridium chauvoei in bovine macrophages. *Vet Microbiol.* 2017;199:1–7.
- Pochart P, Marteau P, Bouhnik Y, Goderel I, Bourlioux P, Rambaud JC. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:78–80.
- Pratt C, Campbell MD. The Effect of Bifidobacterium on Reducing Symptomatic Abdominal Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Nov 18;12(3):834–9.
- Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1407–15.

- Radonic A, Thulke S, Mackay IM, et al. Guideline to reference gene selection for quantitative real-time PCR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313(4):856-62.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 Sep;341(6150):
- Rieu I, Powers SJ. Real-time quantitative RT-PCR: design, calculations, and statistics. *The Plant Cell*. 2009;21(4):1031-3.
- Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track, *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 27;17(23):8816.
- Rosario VA, Fernades R, de M Trindade EBS. Vegetarian diets and gut microbiota: important shifts in markers of metabolism and cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 2016 Jul;74(7):444-54.
- Rosas-Villegas A, Sanchez-Tapia M, Avila-Nava A, et al. Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*. 2017;9(4):393.
- Roses C, Cuevas-Sierra A, Quintana S, Riezu-Boj JI, JA, Milagro FI, et al. Gut microbiota bacterial species associated with Mediterranean diet-related food groups in a Northern Spanish population. *Nutrients*. 2021;13(2):636.
- Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov;5(4):384-91.
- Ruiz PA, Moron B, Becker HM, et al. Titanium dioxide nanoparticles

- exacerbate DSS-induced colitis: Role of the NLRP3 inflammasome. *Gut*. 2017;66:1216–24.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:526.
- Ryan KJ, Ray CG, eds. *Sherris Medical Microbiology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2004.
- Salas-Jara MJ, Ilabaca A, Vega M, Garcia A. Biofilm Forming *Lactobacillus*: New Challenges for the Development of Probiotics. *Microorganisms*. 2016 Sep;4(3):35.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469–80.
- Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. Shared mechanisms among probiotic taxa: Implications for general probiotic claims. *Curr Opin Biotechnol* 2018;49:207–16.
- Sato Y, Kujirai D, Emoto K, Yagami T, Yamada T, Izumi M, Ano M, Kase K, Kobayashi K. Necrotizing enterocolitis associated with *Clostridium butyricum* in a Japanese man. *Acute Med Surg* 2018;5:194–198.
- Schade RP, Van Rijn M, Timmers HJ, Dofferhoff AS, Klaassen CH, Meis JF. *Clostridium cadaveris* bacteraemia: two cases and review. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:59–62.
- Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC, Desiere F, Bork P, Delley M, Pridmore RD, Arigoni

- F. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Oct;99(22):14422-7.
- Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
- Schönherr-Hellec S, Klein GL, Delannoy J, Ferraris L, Roze JC, Butel MJ, Aires J. Clostridial strain-specific characteristics associated with necrotizing enterocolitis. *Appl Environ Microbiol* 2018;84:e02428-17.
- Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, Alexander B, Narendran V, Schibler KR. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol* 2012;32:552-8.
- Shanahan F, Van Sinderen D, O'Toole PW, et al. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut*. 2017;66:1709-17.
- Sharma S. and Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go?. *J Nutr Biochem*.. 2019 Jan;63:101-8.
- Simon J-C, Marchesi JR, Mougél C, et al. Host-Microbiota Interactions: From Holobiont Theory to Analysis. *Microbiome*. 2019;7:5.
- Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15:73.
- Sircana A, Framarin L, Leone N, Berrutti M, Castellino F, Parente R, De Michieli F, Paschetta E, Musso G. Altered gut microbiota in type 2

- diabetes: Just a coincidence? *Curr Diab Rep.* 2018;18:98.
- Slattery C, Cotter PD, and O'Toole PW. (2019). Analysis of Health Benefits Conferred by *Lactobacillus* Species from Kefir. *Nutrients*, 11(6), 1252.
- Slonczewski JL, Foster JW. *Microbiology: An Evolving Science*. 3rd ed. W. W. Norton and Company. 2013 Oct 23: 749.
- Soko H, Jegou S, McQuitty C, Straub M, Leducq V, Landman C, et al. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9:55–60.
- Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(2):275–89.
- Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(11):6459–65.
- Spieler M. Presentation Source Book–2019 International Humanities Symposium on Korean Traditional Foods. Korea. 2019.
- Srivastava S, Singh A, Sandeep K, et al. Epigenetic Regulation of Gut Microbial Dysbiosis. *Indian J Microbiol.* 2021;61:125–9.
- Sun C, Li A, Xu C, et al. Comparative Analysis of Fecal Microbiota in Vegetarians and Omnivores. *Nutrients*. 2023 May 18;15(10):2358.
- Tadashi A, Mao H, Shuhei E, Aiki F, Kenta I, Kentaro O, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588-induced protectin D1 has an anti-inflammatory effect on antibiotic-induced intestinal disorder.

- Front Microbiol. 2020;11:587725.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368:1575-84.
- Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell* 2018;33:954-64.
- Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Hana K, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr.* 2019;6:47.
- Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol* 2017;81:369-82.
- Turroni F, Milani C, Duranti S, Ferrario C, Lugli GA, Mancabelli L, van Sinderen D, Ventura M. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Jan;75(1):103-18.
- Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, Kerr C, Hourihane J, Murray D, Fuligni F, Gueimonde M, Margolles A, De Bellis G, O'Toole PW, van Sinderen D, Marchesi JR, Ventura M. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLOS ONE.* 2012 May 11;7(5):e36957.
- Ueyama J, Oda M, Hirayama M, et al. Freeze-drying enables homogeneous and stable sample preparation for determination of fecal short-chain fatty acids. *Anal Biochem.* 2020;589:113508.
- Underwood MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis. *Semin*

- Perinatol 2017;41:41-51.
- Uzal FA, Freedman JC, Shrestha A, Theoret JR, Garcia J, Awad MM, Adams V, Moore RJ, Rood JI, McClane BA. Towards an understanding of the role of *Clostridium perfringens* toxins in human and animal disease. *Future Microbiol* 2014;9:361-77.
- Vieira AT, Macia L, Galvao I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(6):1646-56.
- Volynets V, Louis S, Pretz D, et al. Intestinal barrier function and the gut microbiome are differentially affected in mice fed a Western-style diet or drinking water supplemented with fructose. *Journal of Nutrition*. 2017;147:770-80.
- Wang C, Zhao J, Zhang H, Lee YK, Zhai Q, Chen W. Roles of intestinal bacteroides in human health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021 Nov 30;61(21):3518-36.
- Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Aug;74(16):2959-77.
- Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):593-621.
- White EG. 치료봉사. 시조사, 1982: 127
- WIKIM. All about kimchi. Contents Hada, Seoul, Korea, 2022. pp 12-51.
- Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates Th17 axis and disease. *Nature*. 2017 Nov 30;551(7682):585-9.
- Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining dysbiosis for a cluster of

- chronic diseases. *Sci Rep.* 2019;9:12918.
- Woo TDH, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 11):1617–25.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427–34.
- Xiao C, Wang JT, Su C, Miao Z, et al. Associations of dietary diversity with the gut microbiome, fecal metabolites, and host metabolism: results from 2 prospective Chinese cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2022 Oct 6;116(4):1049–58.
- Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging Progression of Human Gut Microbiota. *BMC Microbiol.* 2019;19:236.
- Xu J, Gordon JL. Honorary symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(18):10452–9.
- Yanez F, Soler Z, Olierio M, et al. Integrating Dietary Data into Microbiome Studies: A Step Forward for Nutri-Metaomics. *Nutrients.* 2021 Aug 27;13(9):2978.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography. *Nature.* 2012;486:222–27.
- Yin X, Heeney DD, Srisengfa YT, et al. Sucrose metabolism alters *Lactobacillus plantarum* survival and interactions with the microbiota in the digestive tract. *FEMS Microbiology Ecology.* 2018;94.
- Zackular JP, Skaar EP. The role of zinc and nutritional immunity in

- Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9:469–76.
- Zadeh A, Kimiagar S, Mehrabi Y, Azadbakht L. Major dietary patterns and chronic disease risk. *Iran J Diabetes Lipid Disord*. 2005;5(1):1–9.
- Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*. 2006;55:1553–60.
- Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, O'Toole PW, Pot B, Vandamme P, Walter J, Watanabe K. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782–858.
- Zhou D, Mao X, Liu Q, Guo M, Zhuang Y, Liu Z, Chen K, Chen J, Xu R, Tang J, Qin L, Gu B, Liu K, Su C, Zhang F, Xia Y, Hu Z, Liu X. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder. *Gut Microbes* 2020;11(5):1246–67.
- Zhou Y, Zhi F. Lower level of *Bacteroides* in the gut microbiota is associated with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:5828959.
- Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(1):53–60.
- 곽충실, 황진용, 와다나베 후미오, 박상철. 한국의 장류, 김치 및 식용 해조류를 중심으로 하는 일부 상용 식품의 B12 함량 분석 연구. *한국영양학*

회지, 2008;41(5):439-47.

국민건강영양조사 제4기. Development of a Food Frequency Questionnaire for the Korea National Health and Nutrition Examination Survey: Data from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). 2007-2009.

김경순. 실시간 중합효소 연쇄반응을 이용한 장내세균의 정량분석. [석사학위 논문]: 한밭대학교 산업대학원 응용화학생명공학과; 2017.

박채린. 베지테리언 음식으로서 한식의 가치와 개념 정립을 위한 제언-채식주의 운동의 역사적 전개과정을 중심으로. 한국식생활문화학회지. 2022;37(6):467-76.

보건복지부. 2020 한국인 영양소 섭취기준. 세종특별자치시. 2020.

양일권. 만성퇴행성질환자를 대상으로 한 백투에덴 건강증진프로그램의 건강 증진효과에 대한 분석. [석사학위 논문]: 연세대학 보건대학원; 2001.

한국생명공학연구원. 한국인 장내 마이크로바이옴 बैंक 표준화 및 지원개발 최종보고서. 2019.

홍만희. 광능내 뉴스타트 수련원의 설립배경과 운영에 관한 일 연구. [석사학위 논문]: 삼육대학교 신학대학원; 1996.

부 록

부록 1. 백투에덴 힐링 프로그램 일정표

날짜 시간	일	월	화	수	목	금	토
6:00	입소 및 등록	기상 및 세면					
6:30		<6:30> 신체 검사	스트레칭 제조<7:00>			<6:30> 신체검사	금강송 산책 명상
7:00-7:30							
7:30-9:00		☐아침식사			☐아침식사		
9:00-10:00		설악산 걷기 운동	마음 빗장 풀기	건강요리법	죄책감 풀기	오색 약수터 걷기운동	피골 계곡 걷기 운동
10:00							
10:00-10:30		설악산 힐링투어	걷기치료 (산책 & 스트레칭) 일광욕 & 음이온 호흡 (피골 굴짜기)	외용치 해변산책 및 온천족욕공원	걷기치료 (산책 & 스트레칭) 일광욕 & 음이온 호흡 (피골 굴짜기)	오색 주전골 힐링투어	<10:00> 참가자 체험담 발표 및 말씀치료 (양일권 박사)
10:00-12:30							
12:30-1:30							
12:30-1:30		☐점심식사			☐점심식사		
1:30-4:00		쑥뜸 치료 (2:00-2:40 / 2:40-3:20) 그래핀 찜질 치료 (2:40-3:20 / 3:20-4:00)					천연계 명상
3:00							
4:00-5:30		피골 산책					
5:30-6:30		☐저녁식사			☐저녁식사		
6:30-7:00		자유 시간					
7:00		오리엔테이션 & 소개 (양일권 박사)					
7:00-8:00	휴식 & 취침준비	저녁 강의 (민음요법, 오토파지, 호흡요법, 뜸요법, 찜질요법, 장내미생물 균형회복)					한 주일 뒤를 보고 앞을 보기
8:00-10:00	취침						
10:00							

부록 2. 백투에덴장 건강기능 식품 원료 원산지 증명서

no	원료명	원산지	비고
1	차전자피식이섬유	인도	
2	가르시니? 보지아추출물	인도	
3	난소화성말토덱스트린	외국산(세르비아, 러시아, 헝가리 등)	
4	밀기울	국내산	
5	식물혼합발효분말	국내산	
6	콜레우스포스콜리추출물	중국	
7	파인애플추출분말	인도	
8	결명자추출물분말	국내산	
9	서양자두농축분말	미국	
10	녹차추출물분말	중국	
11	프로바이오틱스	유산균혼합분말- 국내산 식물성 크림혼합분말[물엿-옥수수: 외국산], 팜유: 말레이시아, 정제 소금(국내산)]	

(주) 두 루 원 

부록 3. 백투에덴 장 건강기능식품 참고용 시험성적서

페이지(1) / (총 1)

제 D2022112055 호 문서확인 LPS-ZB2L-8J8P				참고용 시험성적서																						
본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.																										
제품명		백투에덴장		제조일자 (유통기한, 품질유지 기한 또는 소비기한)	2022-11-11																					
의뢰인	업체명	(주)두루원		성명	임병배																					
	주소	충북 음성군 삼성면 덕호로 566																								
제조번호				검수년월일	2022-11-17																					
시험목적		참고용		검수번호	D2022112055																					
귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다. 시험·검사 완료일: 2022-11-28 시험·검사 책임자: 이현영 시험관련 총 책임자: 김천희 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">시험 항목</th> <th style="width: 40%;">시험 결과</th> <th style="width: 20%;">시험·검사원</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>열량(Kcal/100g)</td> <td>237.66 Kcal/100g</td> <td>김혜윤</td> </tr> <tr> <td>탄수화물(%)</td> <td>82.22 % (식이섬유 64.87 % 함유)</td> <td>김혜윤</td> </tr> <tr> <td>조단백질(%)</td> <td>5.49 %</td> <td>이지연</td> </tr> <tr> <td>조지방(%)</td> <td>1.84 %</td> <td>장재인</td> </tr> <tr> <td>나트륨(mg/100g)</td> <td>139.19 mg/100g</td> <td>강지원</td> </tr> <tr> <td>식이섬유(%)</td> <td>64.87 %</td> <td>이지연</td> </tr> </tbody> </table> ※ 이 시험 결과는 의뢰자가 제시한 시료 및 시료명에만 한정됩니다. ※ 본 성적서는 참고용 성적서입니다. 시험 결과는 시험 목적 이외의 광고 및 홍보, 자가품질검사용 등에 사용할 수 없습니다. ※ 법적 효력이 없으며, 정부기관 제출용으로도 사용할 수 없습니다. ※ 본 성적서는 KS Q ISO/IEC 17025 및 KOLAS 인정과 관련이 없습니다. ※ 지면이 부족한 경우 시험 및 결과란은 별지로 작성 가능합니다. 2022 년 11 월 28 일 한국기능식품연구원  (사)한국건강기능식품협회 부설 한국기능식품연구원 http://www.kchsi.re.kr 전화번호 (031)628-0400~1						시험 항목	시험 결과	시험·검사원	열량(Kcal/100g)	237.66 Kcal/100g	김혜윤	탄수화물(%)	82.22 % (식이섬유 64.87 % 함유)	김혜윤	조단백질(%)	5.49 %	이지연	조지방(%)	1.84 %	장재인	나트륨(mg/100g)	139.19 mg/100g	강지원	식이섬유(%)	64.87 %	이지연
시험 항목	시험 결과	시험·검사원																								
열량(Kcal/100g)	237.66 Kcal/100g	김혜윤																								
탄수화물(%)	82.22 % (식이섬유 64.87 % 함유)	김혜윤																								
조단백질(%)	5.49 %	이지연																								
조지방(%)	1.84 %	장재인																								
나트륨(mg/100g)	139.19 mg/100g	강지원																								
식이섬유(%)	64.87 %	이지연																								



KHSI



ABSTRACT

The Relationship Between Dietary Patterns and Gut Microbial Imbalance

Jin Gyu, Yang

Graduate School of Public Health

Yonsei University

(Directed by Professor Sun Ha Jee, MPH, Ph.D.)

Background: Chronic diseases in modern times (e.g., heart attack, stroke, diabetes, cancer) are major causes of death and disability, leading to significant medical costs. Microbiome research is gaining attention as a new field that evaluates the interaction between the causes of these chronic diseases and lifestyle factors. Various studies have reported that an imbalance of beneficial and harmful bacteria in the microbiome (dysbiosis) affects pathological phenomena such as metabolic diseases, immune diseases, dementia, and depression. This study aims to experiment with the relevance of a vegetarian diet centered on Korean food in restoring gut microbial imbalance.

Methods: This study targeted men and women aged 18 to 80 who entered the Back to Eden Healing Center from March to April 2024. Participants engaged in a health promotion program for four weeks, which included stress management, fresh air breathing, temperate living, rest, exercise, and a predominantly vegetarian

diet. Data were collected using questionnaires on general characteristics, lifestyle habits, and health status, and analyzed using IBM SPSS Version 25.0.

Results: The study selected 77 volunteers (41.6% male, 58.4% female) from participants at the Back to Eden Healing Center as the experimental group. Of these, 81.9% were aged 60 or older, and 46.8% reported being in poor health. A comparison of gut microbial abundance before and after the four-week vegetarian diet intervention showed a significant increase in *Bifidobacterium*, beneficial to the host ($p=0.005$), and a significant increase in *Lactobacillus* (log CFU/g, $p=0.037$). *Clostridium*, which has many species that negatively affect the host, significantly decreased (log CFU/g, $p=0.035$). *Bacteroides*, which can be beneficial or harmful depending on the situation, increased but was not significant.

Conclusion: This study concluded that a predominantly vegetarian diet positively impacts restoring the balance of gut microbiota. These results suggest the importance of dietary control in preventing and managing chronic diseases caused by gut microbial imbalance and are expected to contribute to the development of vegetarian diets for restoring gut microbial balance in the future.

Key words : Microbiome, Gut microbial imbalance, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, Vegetarian diet, Chronic disease