



Lactobacillus rhamnosus GG의 건강 증진 효과

임광세* · 김주용 · 예현수 · 김창민

매일유업(주) 중앙연구소

Health Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG

Kwang-Sei Lim*, Ju-Yong Kim, Hyun-Soo Yea, and Chang-Min Kim

R&D Center, Maeil Dairies Co., Ltd., Pyeongtaek 451-861, Korea

Abstract: *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG) is one of the most researched probiotic strains in the world. It has been studied extensively in humans and experimental animals for a wide variety of uses. *L. rhamnosus* GG was isolated from an adult human in 1983, and it has a safe history of use in food products since 1990. The strain has most of the characteristics generally proposed for a good probiotic strain, including excellent survival in and transient colonization of the gastrointestinal tract, which is based on its adhesion capacity to intestinal mucus and epithelial cells. Successful recovery of the strain in stool samples has made dose-response studies possible and enabled the evaluation of effective dosing using food products. *L. rhamnosus* GG has also been found to have many beneficial health effects on gastrointestinal infection, antibiotic associated diarrhea, respiratory infection, viral infection and allergy.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus* GG, immunity, gastrointestinal infection, respiratory infection, allergy, irritable bowel disease

서 론

사람의 장관에는 장내미생물로 불리는 고세균(archaea), 효모, 곰팡이와 같은 박테리아가 서식하고 있다. 성인의 장내 미생물의 무게가 약 1.5 kg이고, 인체를 구성하는 세포보다 10배 이상 많은 미생물 세포가 장내에 존재한다는 사실에서 우리는 장관 미생물의 중요성을 짐작할 수 있다. 소화관의 미생물 군총은 9개의 문(phylum)으로 매우 다양하며, 주로 *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*가 우점을 이루고 있다. 장관의 박테리아 수준은 위에서 약 10^4 CFU/g에서 대장의 10^{11} - 10^{12} CFU/g로 장내 기관에 따라 다르게 분포하고 있다.

rRNA sequence에 기초한 분자생태학적 미생물 군집 분석법은 인체 미생물 군총에 대한 연구 가능성을 높였고, 이 분야의 연구를 좀더 명확하게 하였다. 바코드 파이로염기서열결정(barcode pyrosequencing)과 DNA 마이크로어레이를 이용한 계통유전학적 지문 분석(phylogenetic fingerprint-

ing)과 같은 새로운 기술은 비교적 단시간에 많은 수의 시료에 대한 자세한 분석을 가능하게 함으로써, 인체의 미생물 군총 조성을 측정하기 위한 가능성을 넓히고 있다. 정상인의 미생물 군총을 분석하기 위한 시도가 있어 왔으나, 개인에 따른 미생물 군총이 매우 다르기 때문에 어려움이 따르고 있다. 논쟁의 여지는 있지만 장관 미생물은 400-1000의 계통형(phylogroup)으로 추정되고 있으며, 이는 대략적으로 박테리아 종의 수와 일치하는 것으로 보인다(Leser and Molbak, 2009; Palmer *et al.*, 2007; Rajilic-Stojanovic *et al.*, 2007; Zeotendal *et al.*, 2008).

정상 장관 미생물 조성이 완벽하게 밝혀져 있지는 않지만, 장내미생물은 숙주의 건강을 유지하는 몇 가지 중요한 기능을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 미생물에 의한 건강 증진 효과는 장관 미생물과 숙주 사이의 공생 효과(symbiotic)에 기초하고 있으며, 숙주는 미생물에게 안정적인 환경과 영양소를 제공하고, 미생물은 유해 미생물로부터 숙주를 보호하고, 숙주에게 영양학적인 기여를 함으로써 장관의 성숙에 중요한 역할을 한다. 게다가 장관미생물은 면역계의 성숙과 유지에 중요한 역할을 하는 인체의 가장 큰 면역조직으로, 숙주의 미생물 군총은 세포증식과 에너지 이용뿐만 아니라, 건강에 영향을 미치는 대사산물의 형성을 촉진하는 역할을 한다. 장내 미생물 군총의 조성은 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 암, 비만 등의 질병과 관련되

*Corresponding author: Kwang-Sei Lim, R&D Center, Maeil Dairies Co., Ltd., Pyeongtaek 451-861, Korea.

Tel: 82-31-612-3900

E-mail: kwangslim@maeil.com

Received November 1, 2012; Revised December 7, 2012;

Accepted December 27, 2012

어 있는 것으로 보여지며, 숙주의 건강에 있어 미생물의 역할에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다 (Blaut and Clavel, 2007; Leser and Molbak, 2009, Palmer *et al.*, 2007; Zeotendal *et al.*, 2008).

구강, 호흡기, 위장관 감염 등의 감염성 질환은 건강한 사람에게서 흔히 발생할 수 있는 건강 장애이다. 이 질병들은 환자와 그 가족들에게 큰 부담을 안겨주며, 병원비와 근로 손실로 인해 사회에 경제적 부담을 지우게 한다. 어린 아이는 평균 1년에 5-10회의 호흡기 감염에 걸리며, 성인은 1-5회 정도 호흡기 감염에 걸린다. 어린이의 경우, 일반 의원에서 진단되는 감염성 질환의 80%가 급성 호흡기 감염으로 이는 가장 흔히 발생하는 합병증인 이염을 포함한 것이다. 바이러스성 위장염이 그 다음으로 가장 빈번하게 발생하는 질환이며, 보육시설에 다니는 어린이의 감염 가능성이 가장 큰 것으로 알려져 있다. 노인의 경우 약 50%가 호흡기 감염으로 인한 질환이며, 1/3이 위장염으로 알려져 있다.

숙주는 위장관 상피조직에 의해 생성된 물리화학적 장벽에 의해 유해 미생물로부터 보호를 받게 되며, 정상 토착 미생물 균총을 갖고 있는 온전한 장 상피조직은 병원성 세균의 집락 형성을 억제하는 장벽을 만들고, 대사 조절물질을 생성하는 것뿐만 아니라, 영양소의 경쟁적 이용 또는 점막부위 부착에 의해 유해미생물의 집락 형성을 억제시킬 수 있다. 숙주세포 또는 점막표면의 병원성 세균의 부착이 질병의 기본적인 첫 번째 단계이므로, 이들 병원성 미생물의 부착을 저해하는 것이 숙주의 감염 위험을 줄일 수 있는 방법이다.

프로바이오틱 박테리아는 일반적으로 정상 장 미생물에서 유래하기 때문에 정상 토착 미생물 균총의 일부로 여겨지며, 프로바이오틱스의 점막표면 부착은 병원성 미생물의 접근을 막을 수 있는 가장 주요한 특성이며, 면역 반응 증강, 점막 방어능 강화, 장내 염증 억제 등의 다른 매커니즘들이 존재하고 있다.

위장관 감염과 LGG

프로바이오틱스에 대한 연구의 대부분이 설사와 같은 위장관 감염의 예방과 치료에 대한 것이다. 어린이를 대상으로 한 연구결과가 대부분이며, 설사기간의 단축과 같은 효과가 지속적으로 통계적인 유의차를 보이고 있다. *L. rhamnosus* GG와 같이 잘 알려진 프로바이오틱 유산균이 그 중 하나이다.

위장관 문제가 아닌, 다른 사유로 병원에 입원한 어린이를 대상으로 한 폴란드의 연구에서, 입원기간 동안 무작위로 *L. rhamnosus* GG(6×10^9 CFU, 2회/일)와 위약을 투여하였고(Szajewska *et al.*, 2001), 이 기간 동안 변의 상태 기록과 분변의 로타바이러스 항체 분석(설사 발생시)을 실시

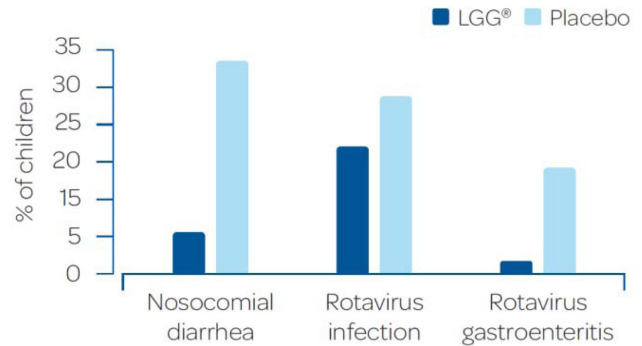


Fig. 1. Efficacy of *L. rhamnosus* GG (10^9 CFU/d) in prevention of nosocomial diarrhea in infants (Szajewska *et al.*, 2001).

하였다(Fig. 1). 연구결과, *L. rhamnosus* GG의 섭취가 위약군(33.3%) 대비 급성설사의 발생을 감소시켰다(6.7%, $p=0.002$). 비록 처리군(20%)과 위약군(27.8%)간 분변 로타바이러스 항체의 유의적인 차이는 없었으나, *L. rhamnosus* GG 그룹(2.2%)의 어린이가 위약군(16.7%)에 비해 로타바이러스성 위장염 발생률이 낮았다($p=0.02$).

페루의 교외지역에 살고 있는 어린이를 대상으로 한 연구 결과에서(Oberhelman *et al.*, 1999) *L. rhamnosus* GG 그룹의 급성설사 발생이 위약군 보다 낮았으며(5.21 vs 6.2 사례/어린이/연, $p=0.028$), 위약군(19)에 비해 *L. rhamnosus* GG 그룹(8)의 아테노바이러스 감염도 낮게 나타났다. 이 실험의 섭취기간은 15개월이었으며, 프로바이오틱스를 장기간 섭취하여도 유의한 효과가 사라지지 않음을 확인할 수 있었다.

급성설사를 하는 어린이에게, 최소 7일간 또는 탈수증상이 개선되고 설사가 멈출 때까지, 하루 2회 경구용 수액제(ORS, $n=185$), 경구용 수액제와 *L. rhamnosus* GG(10^{10} CFU), 경구용 수액제와 *L. rhamnosus* GG(10^{12} CFU)를 섭취하도록 한 연구에서(Basu *et al.*, 2009), *L. rhamnosus* GG를 섭취시킨 두 개의 그룹에서는 설사 기간과 빈도가 효과적으로 감소하였고, 환자의 입원기간도 단축되었다. 684명의 어린이를 대상으로 한 또 다른 연구에서 적은 양의 *L. rhamnosus* GG(10^7 CFU)섭취는 설사 기간과 빈도, 입원기간 모두에서 효과가 나타나지 않았으나(Basu *et al.*, 2007b), 지속적인 설사를 하고 있는 235명의 어린이를 대상으로 한 인도의 연구에서는 10^7 CFU 수준의 *L. rhamnosus* GG 섭취가 유의적으로 설사의 빈도와 기간을 단축시켰음을 확인하였다(Basu *et al.*, 2007a)(Fig. 2).

급성설사로 소아과를 방문한 3-36개월령의 어린이 571명을 대조군(경구용 수액제), 경구용 수액제와 *L. rhamnosus* GG(10^9 CFU); *Saccharomyces boulardii*(10^9 CFU); *Bacillus clausii*(10^9 CFU); *L. delbrueckii* var *bulgaricus*(10^9 CFU), *Streptococcus thermophilus*(10^9 CFU), *L. acidophilus*(10^9 CFU) and *Bifidobacterium bifidum*(10^8 CFU)의 혼합균; 또

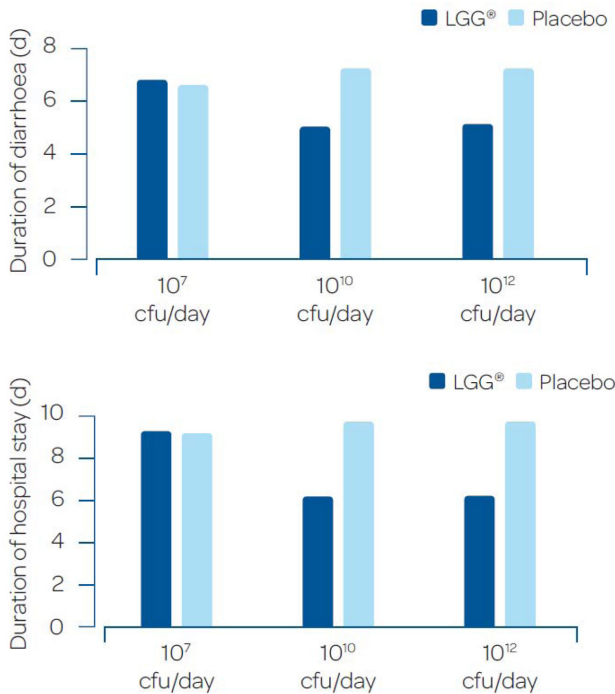


Fig. 2. Effect of the dose of *L. rhamnosus* GG on the duration of acute water diarrhea and hospital stay in children (Basu *et al.*, 2007 and 2009).

는 *Enterococcus faecium* SF68(10^7 CFU)로 분류하여 연구를 진행하였다(Canani *et al.*, 2007). 경구용 수액제 만을 투여한 그룹(115.0시간)에 비해 *L. rhamnosus* GG(78.5시간)와 4개 균을 혼합한 그룹(70.0시간)의 중간값이 유의적으로 짧게 나타났다($p < 0.001$). 프로바이오틱스를 섭취한 후 1일차에서 *L. rhamnosus* GG와 혼합균 그룹의 배변 회수가 유의적으로 감소했으나($p < 0.001$), 타 처리구는 영향을 미치지 못했다.

이탈리아의 연구(Guarino *et al.*, 1997)와 유럽의 멀티센터 연구(Guandalini *et al.*, 2001)에서는 *L. rhamnosus* GG가 로타바이러스 감염과 원인이 밝혀지지 않은 설사에 유의적인 효과가 있음이 밝혀졌다. 이와 비슷하게 러시아의 Petroskoi에서 수행된 연구에서 환자 중 27%만이 로타바이러스성 설사였음에도 *L. rhamnosus* GG 그룹의 차이가 유의적으로 나타났는데, 알려진 박테리아에 의한 설사가 다섯 건이었고, 절반은 병인을 알 수 없는 것이었다(Shornikova *et al.*, 1997).

위의 연구결과를 종합해 보면, *L. rhamnosus* GG가 로타바이러스 뿐만 아니라 병인을 알 수 없는 감염에 대해서도 효과적인 것으로 보여진다. LGG 유산균이 어린이의 급성 설사 기간을 단축시킨다는 연구결과들이 메타분석을 포함하여 지속적으로 나타나고 있다(Szajewska *et al.*, 2007). 988명의 환자가 포함된 여덟 건의 무작위 대조군 연구에서, *L. rhamnosus* GG의 섭취가 급성설사 기간을 유의적으로

감소시켰다.

L. rhamnosus GG의 투여가 여행자의 급성설사에 미치는 효과에 대한 연구에서, Oksanen 등(1990)은 설사 위험이 높은 여행지를 방문하는 여행자 820명을 대상으로 *L. rhamnosus* GG(2×10^9 CFU/일) 또는 위약을 섭취하도록 하였는데, 프로바이오틱 투여군(24%)이 위약군(40%)에 비해 두 여행지 중에서 한 곳에서만 급성설사의 발생이 감소되었음을 보여주었다($p = 0.04$, 1주 여행). 그러나 전체적으로는 유의차가 나타나지는 않았다. 여행자 설사에 대한 또 다른 연구에서, 여행지에 따라서 설사의 위험도가 다르게 나타났으며(Hilton *et al.*, 1997), 245명의 성인 참가자를 무작위로 실험군(*L. rhamnosus* GG 2×10^9 CFU/일) 또는 위약군로 나누었을 때, *L. rhamnosus* GG 그룹(3.9%)의 급성 설사 발생이 위약군(7.4%)보다 낮게 나타났다($p = 0.05$).

항생제 설사와 LGG

항생제의 투여는 숙주와 미생물 군총 사이의 생태학적인 교란을 일으킨다(Sullivan *et al.*, 2001). 또한, 항생제는 결장의 단쇄 지방산 생성을 지연시켜 미생물 대사를 방해한다. 프로바이오틱스는 위장관 미생물 군총의 균형을 유지하고 재건하는데 적절한 역할을 수행하며, 잘 균형 잡힌 미생물 군총은 내성 박테리아의 발생을 억제한다.

캡슐형태로 된 *L. rhamnosus* GG가 어린이의 항생제 부작용을 감소시킨다는 것이 증명되었다. 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구에서, 일반 급성 감염 188명에게 흔히 사용되는 항생제 치료를 하였다(Vanderhoof *et al.*, 1999). 환자 중 절반은 1-2개의 *L. rhamnosus* GG 캡슐(1×10^{10} CFU)을 하루에 한번, 다른 쪽은 위약 캡슐을 섭취(체중 12 kg 미만은 캡슐 1개, 그 이상은 2개)하도록 하였다. 위약군에 비해서 *L. rhamnosus* GG 그룹의 설사와 배변이 유의적으로 개선되었으며, 변의 굳기가 더 단단해졌고, 복부통증도 위약군에 비해 낮게 나타났다. *L. rhamnosus* GG에 의한 부작용은 나타나지 않았다(Fig. 3).

급성 호흡기 감염으로 경구 항생제를 처방 받은 어린이를 대상으로 핀란드에서 이루어진 연구에서(Arvola *et al.*,

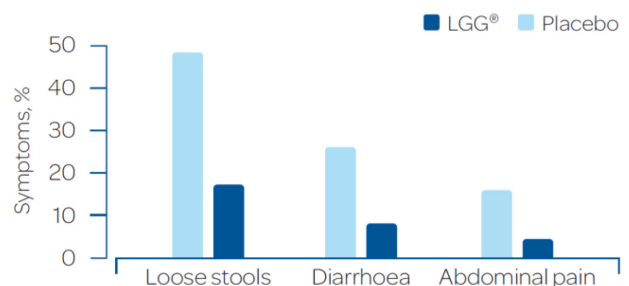


Fig. 3. Effect of *L. rhamnosus* GG on intestinal symptoms caused by antibiotics in children (Vanderhoof *et al.*, 1999).

1999), 어린이들은 무작위로 실험군(2×10^{10} CFU, 2회/일, $n=61$)과 위약군($n=58$)으로 나누어졌으며, 설사가 발생했을 경우에는 분변의 아데노바이러스, 로타바이러스, 칼리시바이러스, 아스트로바이러스 뿐만 아니라 살모넬라, 시겔라, 여시니아, 캄필로박터, 클로스트리듐 디피실리균, 황색포도상구균, 효모를 분석하였다. 2주간의 항생제 치료 기간에 설사 발생은 *L. rhamnosus* GG 그룹에서 5%, 위약군에서 16%로 나타났다($p=0.05$).

성인 지원자를 대상으로 소규모의 연구에서, *L. rhamnosus* GG는 erythromycin에 의해 발생된 설사와 복부통증을 유의적으로 감소시켰다(Siitonen *et al.*, 1999).

*Helicobacter pylori*의 항생제 치료에 의해 발생하는 위장관 통증에 대한 *L. rhamnosus* GG의 효과 연구에서(Armuzzi *et al.*, 2001a, 2001b), 증상이 없는 *H. pylori* 양성 지원자 120명을 무작위로 pantoprazole, clarithromycin과 tinidazole을 일주일간 투여하고, 2주간 *L. rhamnosus* GG(6×10^9 CFU/sachet)를 동일한 식이요법으로 진행하였다(Armuzzi *et al.*, 2001b). 복부팽만, 설사, 맛에 대한 장애가 치료기간 동안의 가장 흔한 부작용인데, *L. rhamnosus* GG 그룹에서는 이 부작용이 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다. 비슷한 패턴이 후속기간(follow-up period)에서도 관찰되었다. 전반적인 치료의 평가에서도 *L. rhamnosus* GG를 섭취한 그룹의 호전 경향에 유의성이 있었다($p=0.03$).

또 다른 이중 맹검 대조군 실험에서, 60명의 증상이 없는 *H. pylori* 양성 지원자 60명을 무작위로, 1주 동안의 치료기간 후에 *L. rhamnosus* GG(6×10^9 CFU) 또는 위약을 2주간 섭취하도록 한 실험에서(Armuzzi *et al.*, 2001a), 위약군에 비해 실험군의 부작용이 유의적으로 감소되는 것을 확인하였고, 전반적인 치료의 평가에서도 *L. rhamnosus* GG 그룹의 호전 경향이 유의성을 나타냈다($p=0.04$). 치료의 성공에 대한 유의적인 차이는 없었으나 *L. rhamnosus* GG의 섭취가 항생제에 대한 부작용을 개선하는데 도움을 주는 것으로 나타났다. 이와 매우 유사한 연구에서도(Cremonini *et al.*, 2002) 항생제에 의한 설사(AAD; Antibiotic associated diarrhea)에 *L. rhamnosus* GG의 섭취가 유익한 효과가 있

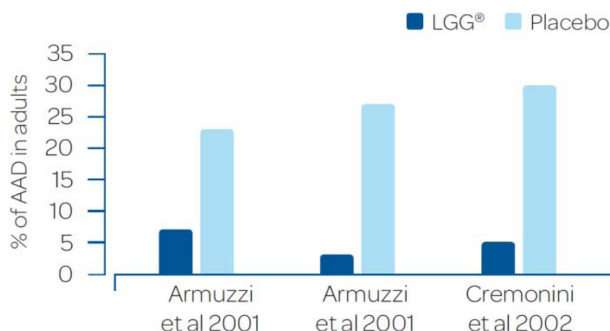


Fig. 4. Effect of *L. rhamnosus* GG in prevention of antibiotic associated diarrhea (AAD) in adults.

는 것으로 나타났다(Fig. 4).

*H. pylori*에 감염된 83명의 어린이를 대상으로 실시한 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구에서(Szajewska *et al.*, 2009), *H. pylori* 제균율에는 두 그룹 간의 유의적인 차이가 없었으나, 치료와 관련된 설사 위험이 위약군(20%)에 비해 *L. rhamnosus* GG 처리군(6%)이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

광범위 항생제는, 특히 면역시스템이 손상된 환자의 경우, 장내 *Lactobacillus*에 의해 생성되는 D형 젖산에 의한 산독증(acidosis)으로 심각한 문제를 발생시킬 수 있다. 그러나 *L. rhamnosus* GG는 L형 젖산을 생성하기 때문에 이와 같은 사례에 성공적으로 이용될 수 있다(Gavazzi *et al.*, 2001).

비록 *L. rhamnosus* GG가 대부분의 항생제에 민감하지만 대다수의 피험자에게서 치료기간 동안 생존하는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 항생제를 투여 시간과 LGG 유산균 섭취 간의 시간차에 의해 장에서 생존이 가능했던 것으로 판단된다.

호흡기 감염과 LGG

프로바이오틱스의 호흡기 감염과 일반 감기에 대한 예방 효과에 대한 증거들이 증가하고 있다. 핀란드 헬싱키 소재 18개 어린이집, 513명의 건강한 어린이에 대한 연구(Hatakka *et al.*, 2001)에서 무작위로 일반 우유와 *L. rhamnosus* GG를 강화한 우유($1-2 \times 10^8$ CFU/일)를 7개월 동안 일주일에 5일간 섭취하도록 하였다. *L. rhamnosus* GG를 섭취한 그룹은 이염과 같은 합병증을 동반한 호흡기 감염이 낮았을 뿐만 아니라(위약군 대비 17%) 항생제 사용도 줄일 수 있었다(위약군 대비 19%)(Fig. 5).

크로아티아의 또 다른 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구(Hojak *et al.*, 2009)에서, 위약군($n=142$) 대비 100 mL의 *L. rhamnosus* GG(10^9 CFU)를 섭취한 그룹($n=139$)의 호흡기 감염이 유의적으로 낮았다(43.2% vs 67.6%, $p<0.001$)(Fig. 6). 폴란드의 742명 입원 환아를 대상으로 한 무작위 이중

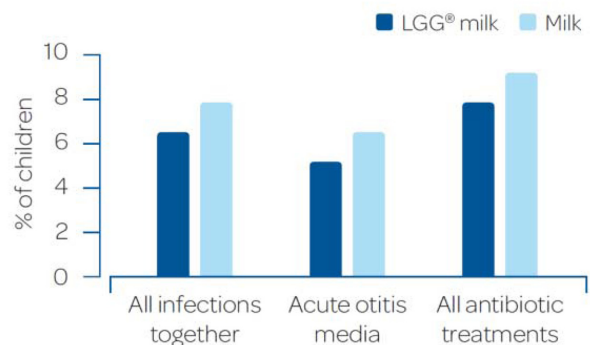


Fig. 5. Effect of *L. rhamnosus* GG milk on infections, acute otitis media and antibiotic treatments in daycare children (Hatakka *et al.*, 2001).

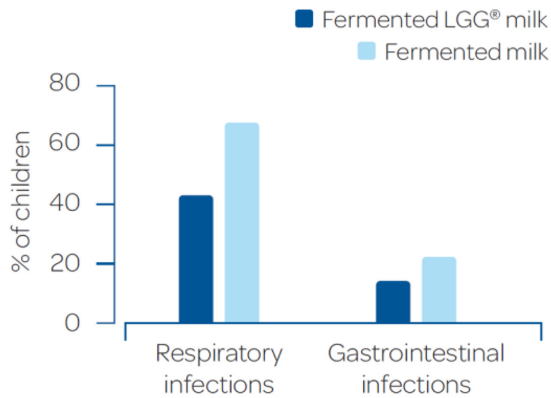


Fig. 6. Effect of *L. rhamnosus* GG fermented milk on infections in daycare children (Hojsak *et al.*, 2009).

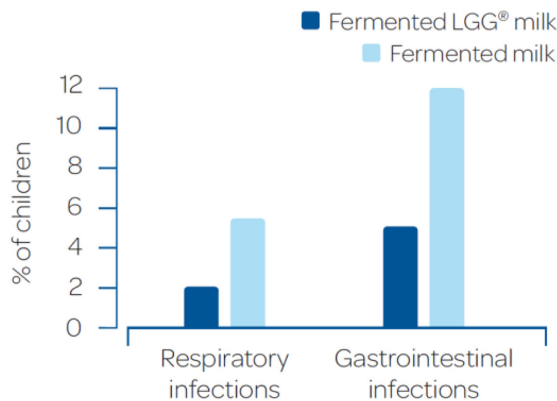


Fig. 7. Effect of *L. rhamnosus* GG fermented milk on infections in hospitalized children (Hojsak *et al.*, 2010).

맹검 위약 대조 연구에서(Hojak *et al.*, 2010), 대상자들은 100 mL의 *L. rhamnosus* GG 유산균이 들어 있는 발효유 (10^9 CFU)나 일반 발효유(위약)를 섭취하도록 하였는데, 위약군에 비해 장관 감염, 호흡기 감염 위험이 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(Fig. 7).

119명의 마라톤 훈련자들에게, 훈련 3개월과 이후 4주간, *L. rhamnosus* GG 유산균이 함유된 유음료와 일반 유음료를 마시도록 한 연구에서(Kokkonen *et al.*, 2007), 상기도 감염과 위장 감염에서 유의적인 차이는 없었으나, 마라톤 후 2주 동안 발생한 위장장애 증상의 기간은 유의적으로 더 짧은 것으로 나타났다(1 vs 2.3 일, $p=0.046$). 어린이에 있어서는 *L. rhamnosus* GG 유산균의 호흡기 감염 감소에 대한 효과가 있는 것으로 보여지나, 성인의 경우는 좀더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

바이러스 감염과 LGG

로타바이러스성 설사의 연구에서 자연 감염과 관련된 *L. rhamnosus* GG 유산균의 항체생성 증강 효과가 연구되었

다(Kaila *et al.*, 1995; Kaila *et al.*, 1992; Majamaa *et al.*, 1995). 이 연구들은 급성설사와 탈수로 인해 내원한 어린이를 대상으로 진행되었는데, 무작위로 *L. rhamnosus* GG 그룹과 위약 그룹으로 분류 되었으며, 입원기간 동안 *L. rhamnosus* GG와 위약은 발효유(Kaila *et al.*, 1992) 또는 분말(Kaila *et al.*, 1995; Majamaa *et al.*, 1995)로 제공되었다. 혈액 샘플은 투여 시작, 8일 후, 입원 3-4주 후에 채취되었다. 입원기간 동안 *L. rhamnosus* GG 그룹의 설사 기간이 유의적으로 단축되었으며, 모든 연구에서 감염증 급성단계의 총 immunoglobulin 분비 세포의 수가 유의적으로 증가하였다. 위약군에 비해서 *L. rhamnosus* GG 그룹의 어린이들의 혈액 샘플에서 로타바이러스 항원에 대한 B 림프구 생성 IgA 항체가 유의적으로 높게 생성되는 것이 관찰되었다. 항원 특이적 IgA 생성 세포의 증가는 급성단계가 아닌 감염 3주 후에 발견되었는데, 이는 림프구의 성숙에 시간이 필요하다는 것을 의미한다. 두 건의 연구에서 로타바이러스 특이적 IgA 반응 정도가 혈청에서 또한 증가하는 것을 확인하였다(Kaila *et al.*, 1995; Majamaa *et al.*, 1995). 이 결과는 항원 특이적 반응이 로타바이러스성 설사의 회복을 돕기에는 너무 느리다는 것을 의미하지만, 비특이적 immunoglobulin 반응이 질병의 증후와 위험을 감소시키는 주요한 매커니즘이 될 수 있다는 것을 말한다. 이는 Szajewska 등의 연구(2001)에서 주목되었는데, *L. rhamnosus* GG 그룹과 위약 그룹 모두에서 많은 수의 어린이에게 로타바이러스 감염이 발생하였으나, 로타바이러스로 인한 위장염은 *L. rhamnosus* GG 그룹에서 유의적으로 낮게 발생하였다(16.7% vs 2.2%, $p=0.02$).

백신 항체 반응과 LGG

L. rhamnosus GG가 백신 접종 후, 백신 특이적 항체를 증가시킬 수 있다는 여러 가지 징후가 있다. 경구 로타바이러스 백신과 함께 5일간 *L. rhamnosus* GG 분말 또는 위약을 투여하는 실험이 유아를 대상으로 실시되었다(Isolauri *et al.*, 1995). 위약군에 비해 IgM 계열의 로타바이러스 특이적 항체 분비 세포 반응의 빈도가 유의적으로 높았으며(79% vs 29%, $p=0.02$), 백신 특이적 IgM 분비세포의 수준이 위약군에 비해 유의적으로 높았다($p=0.02$). 백신 처리와 함께 *L. rhamnosus* GG를 제공한 그룹의 혈청 IgA와 IgG 항체가 높은 경향을 나타내었다($p=0.10$).

폴리오바이러스 백신접종 기간 전후 *L. rhamnosus* GG가 함유되어 있는 발효유를 섭취한 성인의 사례에서, 경구 백신에 대한 항체 형성이 증강되는 것이 확인되었다(de Verse *et al.*, 2005). 경구 *Salmonella* Typhi 백신과 함께 *L. rhamnosus* GG 분말 또는 위약을 무작위로 섭취하도록 한 연구에서(He *et al.*, 2000), 모든 피험자는 백신에 잘 반응하였으나 그룹간 IgA, IgG, IgM 분비 세포의 유의적인 차이는

관찰되지 않았다. *L. rhamnosus* GG 처리구의 IgA 계열의 백신 특이적 항체 분비 세포의 수가 증가하는 경향을 보였으나, 통계학적으로 유의적인 차이는 없었으며 체액성 반응은 관찰되지 않았다.

점막 투과도와 LGG

만성 비스테로이드성의 항염제는 위장관 점막을 파괴하며 궤양을 유발한다. 발효유 음료의 indometacin(관절염진경통 치료제) 유발성 점막 투과도의 변화 억제에 대한 연구가 진행되었다(Gotteland *et al.*, 2001). *L. rhamnosus* GG, *L. helveticus*, *L. acidophilus*(각 10^7 CFU/g 이상) 생균 또는 살균된 발효유음료를 16명의 건강한 성인을 대상으로 1) 기본(basal), 2) indometacin 치료, 3) indometacin 치료 후 5일간 생균이 포함된 발효유음료, 4) indometacin 치료 후 5일간 살균된 발효유음료를 섭취하도록 하였다. Indometacin은 위와 장의 투과도를 유의적으로 증가시켰다. 생균의 섭취가 indometacin에 의한 비정상적인 위 투과도를 유의적으로 감소시키는 것이 확인되었으나 장관에서는 효과가 없었으며, 살균 발효음료는 전혀 효과가 없었다.

3-5세의 말리위 어린이에 대한 연구(Galpin *et al.*, 2005)와 작은 창자 증후군을 갖고 있는 어린이(n=21)에 대한 연구에서(Senotongo *et al.*, 2008), *L. rhamnosus* GG는 장관 투과도에 영향을 미치지 못하는 것으로 측정되었으나, 크론병을 앓고 있는 어린이(n=4)의 경우, 6개월 간 매일 *L. rhamnosus* GG의 섭취가 장관의 투과도를 유의적으로 감소시키는 것이 관찰되었다(Gupta *et al.*, 2000).

알레르기(Allergy)와 LGG

아토피 질병이 서구의 국가에서 증가하고 있는 추세이며, 이러한 질환이 어린 시절의 가장 주요한 만성 질병을 차지하고 있다. 아토피 질병을 일으키는 요인은 피부 상피와 위 점막의 비정상적인 방어기능과 환경적인 항원에 대한 비정상적인 면역반응의 조절이다(Isolaure *et al.*, 2008). 최근 알레르기 질병과 관련된 면역반응과 위점막 기능장애에 대한 프로바이오틱스의 관련성이 연구되고 있다.

우유에 알레르기가 있고 아토피성 습진을 가진 어린이에 대한 무작위 위약 대조 연구에서, 유성분이 제거된 *L. rhamnosus* GG 식이가 증상을 유의적으로 빠르게 감소시켰다(Majamaa and Isolaure, 1997). 분변 중의 사이토카인 측정을 통하여 장의 염증 정도를 측정하였는데, TNF- α 가 위약군에 비해 *L. rhamnosus* GG 그룹에서 유의적으로 빠르게 감소하였다. 이는 빠른 염증회복을 의미한다. 또 다른 임상 연구에서 아토피성 습진이 있는, 모유 수유만을 하는 유아에게 *L. rhamnosus* GG 또는 bifidobacteria를 유청단백질과 함께 액상으로 섭취시켰는데, 2개월 후 위약군에 비해 프

로바이오틱 그룹에서 아토피성 습진이 유의적으로 개선되었다(Isolaure *et al.*, 2000). 게다가 소변의 염증성 호산구 단백질 X가 감소하였고, 혈청의 항염증성 transforming growth factor(TGF)- β 가 증가하였다. 이는 염증의 빠른 회복을 의미한다. 아토피성 피부염으로 고생하고 있는 유아에 대한 또 다른 연구에서 *L. rhamnosus* GG는 효과를 나타내지 않았다(Brouwer *et al.*, 2006; Folster-Holst *et al.*, 2006; Gruber *et al.* 2007).

식품에 알레르기를 가지고 있는 유아에 대해서 프로바이오틱 박테리아가 아토피성 습진과 피부염 증상을 개선할 수 있는지에 대한 연구에서(Viljanen *et al.*, 2005c), 250명의 유아에게 무작위 이중 맹검의 방법으로 *L. rhamnosus* GG, 4가지 프로바이오틱스의 혼합(*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* 99, *Propionibacterium shermanii* spp. *freudenreichii* JS) 또는 위약을 4주간 제공하였다. 전체 그룹에서 평균 SCORAD(severity scoring of atopic dermatitis) 점수가 기준점 32.5에 비해 65% 감소하였으나 처리구간의 유의적인 차이는 없었다. IgE에 민감한 유아의 경우 *L. rhamnosus* GG 그룹에서 SCORAD 점수가 위약군에 비해 낮았다(-26.1 vs -19.85, $p=0.036$). *L. rhamnosus* GG의 투여가 IgE에 민감한 유아의 아토피성 습진과 피부염을 완화시킬 수 있다는 결론을 얻었으나, IgE에 민감하지 않은 유아에게는 효과가 없었다. 같은 연구에서 치료 후, 분변의 IgA 수준이 위약군에 비해 프로바이오틱 그룹에서 높은 경향을 보였고($p=0.064$), 분변 항트립신은 *L. rhamnosus* GG 그룹에서 감소하였으나, 다른 처리구에서는 이와 같은 경향을 나타내지 않았다. 이는 *L. rhamnosus* GG가 아토피성 습진과 피부염, CMA가 있는 유아의 장염증을 완화시킬 수 있음을 의미한다(Viljanen *et al.*, 2005a). 프로바이오틱스는 또한 시스템적인 면역 반응을 다르게 조절하였다. *L. rhamnosus* GG는 cow's milk allergy(CMA)가 있는 유아의 PBMC의 interferon(INF)- γ 생성을 증가시켰고, IgE와 관련된 피부염에서는 Th1 면역조절 신호를 제공하였으나, 혼합군의 경우는 IL-4의 분비를 증가시켰다(Pohjavouri *et al.*, 2004). IgE 관련 아토피성 습진과 피부염이 있는 유아에서 *L. rhamnosus* GG는 위약군에 비해 CRP의 수준을 높였다($p=0.021$)(Viljanen *et al.*, 2005b). 부수적으로 IL-6의 수준은 *L. rhamnosus* GG를 포함하는 치료에서 증가하였으나($p=0.03$), 위약군과 혼합군에서는 나타나지 않았다. 그러나 혼합군의 사용이 혈장 IL-10 수준을 증가시켰다. 이는 프로바이오틱스에 의해 유도된 낮은 수준의 염증이 프로바이오틱스의 아토피성 습진과 피부염, CMA에 대한 임상적인 효과로 설명될 수 있음을 의미한다. 이후의 분석에서 프로바이오틱 박테리아를 섭취한 유아의 혈장 CRP($p=0.008$), 총 IgA($p=0.016$) 총 IgE($p=0.047$), IL-10($p=0.002$) 수준이 위약군에 비해 높게 나타났다(Marschan *et al.*, 2008). 6개월령의 유아에서 혈장 CRP

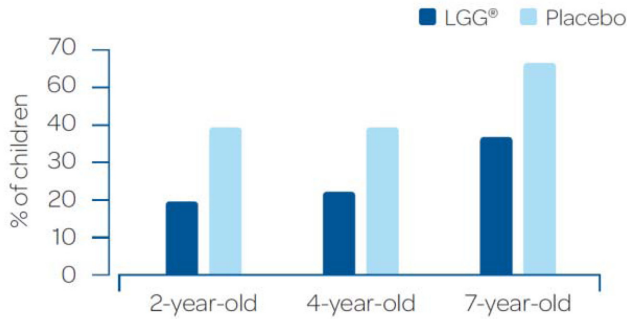


Fig. 8. Proportion of 2-, 4-, 7-year old children with atopic eczema (%) in a follow-up study with *L. rhamnosus* GG (Kalliomaki *et al.*, 2001, 2003, 2007).

수준의 증가는 습진의 위험 감소와 관련되어 있고(odds ratio(OR) 0.41, 95% CI, 0.17-0.99, $p=0.046$), 2세 어린이의 알레르기 질병 위험의 감소와도 관련되어 있었다(OR 0.38, 95% CI 0.16-0.87, $p=0.023$).

프로바이오틱 박테리아를 이용하여 유아의 초기의 장내 미생물 조절을 통하여 알레르기 질병을 예방할 수 있는지에 대한 연구에서, 알레르기 위험이 매우 높은 159명의 임신부를 무작위로 선정하여 *L. rhamnosus* GG(10^{10} CFU)와 위약을 출산 예정일 2-4주 전에 매일 복용하도록 하였고(Kalliomaki *et al.*, 2001), 출산 후 6개월간 모유수유를 하는 산모 또는 유아에게 유산균을 섭취하도록 하였다. 2년 후의 어린이의 아토피성 습진 발병을 조사한 결과 *L. rhamnosus* GG 그룹이 23%, 위약군이 46%로 나타났다. 이 연구결과는 4년, 7년의 추적 검사에서도 확인되었다(Kalliomaki *et al.*, 2001; Kalliomaki *et al.*, 2004; Kalliomaki *et al.*, 2007)(Fig. 8).

염증성 장 질환 (Inflammatory Bowel Diseases; IBD)

크론병, 궤양성 대장염, 회장낭염(pouchitis)와 같은 병인이 알려지지 않은 만성 장질환이 존재하고 있는데, 이들은 염증성 장질환(IBD)으로 매우 다양한 형태를 가지지만 발병 매커니즘과 임상적 진행에 있어 몇 가지 유사성을 가지고 있다(Strober *et al.*, 2007). 염증성 장질환은 관장 박테리아의 공격적인 면역 반응에 의해 발생하고, Th1 타입 사이토카인 패턴에 의해 특징된다.

비활동성 궤양성 대장염 환자 187명을 대상으로 1년 동안 *L. rhamnosus* GG를 무작위로 시험한 결과, *L. rhamnosus* GG가 궤양성 대장염 환자의 증상완화 유지에 mesalazine과 같은 정도의 효과를 보였다(Zocco *et al.*, 2006). *L. rhamnosus* GG는 궤양성 대장염의 증상완화에 효과가 있을 것으로 보여지지만 좀더 많은 임상연구가 필요하다.

이외에도 복부 불편감, 구강 건강, 류마티스성 관절염, 낭

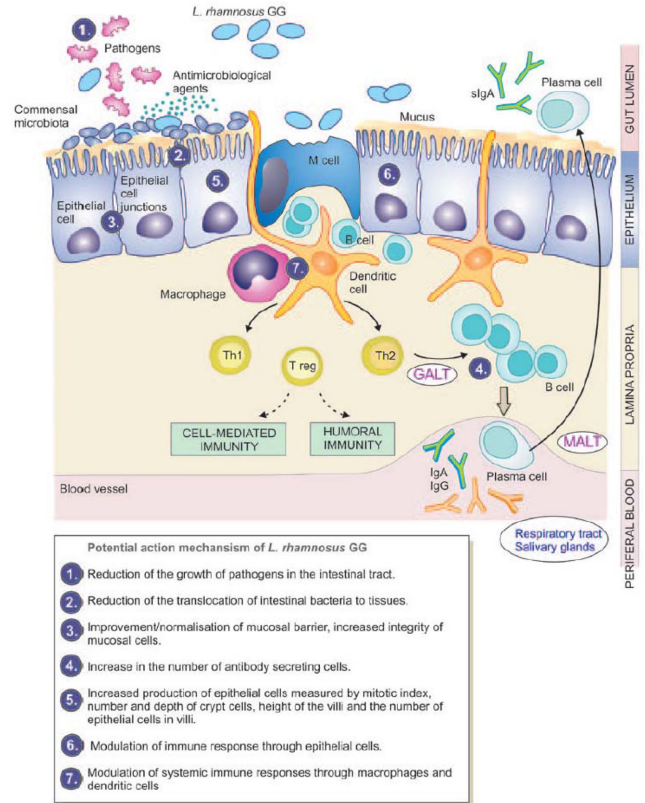


Fig. 9. Key elements of the intestinal barrier function and potential action mechanism of *L. rhamnosus* GG.

포성 섬유증 등에 대한 *L. rhamnosus* GG 유산균의 다양한 연구가 진행되어 왔으며, 현재에도 LGG 유산균의 새로운 기능성에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

요 약

L. rhamnosus GG 유산균은 1983년 건강한 성인의 장관에서 분리된 이래 인체의 수많은 건강효과에 관한 연구들이 진행되었다. 전세계의 연구자들이 이 프로바이오틱 유산균에 관심을 갖게 되었고, 인체에 대한 다양한 임상시험과 흥미로운 연구들이 진행되었다. 지난 20여 년간 프로바이오틱 시장이 급격히 성장했음에도 불구하고, *L. rhamnosus* GG는 아직도 세계에서 가장 연구가 많이 진행된 유산균이다. 비록 *in vitro*와 실험적 연구들을 인체와 직접적으로 관련시킬 수는 없지만, 위의 연구들을 통해 *L. rhamnosus* GG가 장관에서 병원성 미생물을 억제하고, 이들이 혈관이나 세포조직으로 침투하는 것을 억제하며, 시스템적인 또는 국소적인 면역반응을 증강시키고, 감염 억제와 감염으로부터의 회복을 빠르게 하는 등의 역할을 하고 있음을 알 수 있다.

감사의 글

This paper is based on the recent review of LGG

Summatim edited by Kekkonen R, Kumpu M, Myllyluoma E, Saxelin M, Valio Ltd., 2009.

참고문헌

- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, and Gasbarrini A (2001a) The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* **15**, 163-169.
- Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Santarelli L, Cammarota G, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, and Gasbarrini V (2001b) Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: A pilot study. *Digest.* **63**, 1-7.
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Mau-nula L, and Isolauri E (1999) Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* **104**, e64.
- Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, and Chandra PK (2007a) Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* **41**, 756-760.
- Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, and Chandra PK (2007b) Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in acute watery diarrhoea of Indian children: A randomised controlled trial. *J. Pediatr. Child Health* **43**, 837-842.
- Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, and Chandra PK (2009) Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in indian children: A randomized controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* **43**, 208-213.
- Blaut M and Clavel T (2007) Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J Nutr.* **137**, 751S-755S.
- Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, Kauffman HF, and Duiverman EJ (2006) No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: A randomized placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* **36**, 899-906.
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, Albano F, Passariello A, De Marco G, Manguso F, and Guarino A (2007) Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* **335**, 340-345.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Cammarota G, Gasbarrini G, and Gasbarrini A (2002) Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: A parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 2744-2749.
- de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, and Schrezenmeir J (2005) Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur. J. Nutr.* **44**, 406-413.
- Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, Von Ruden U, Schrezenmeir J, Christophers E, and Weichenthal M (2006) Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* **155**, 1256-1261.
- Galpin L, Manary MJ, Fleming K, Ou CN, Ashorn P, and Shulman RJ (2005) Effect of *Lactobacillus* GG on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**, 1040-1045.
- Gavazzi C, Stacchiotti S, Cavalletti R, and Lodi R (2001) Confusion after antibiotics. *Lancet* **357**, 1410.
- Gotteland M, Cruchet S, and Verbeke S (2001) Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **15**, 11-17.
- Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, and Niggemann B (2007) Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* **62**, 1270-1276.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, and Weizman Z (2000) *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **30**, 54-60.
- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, and Di Benedetto L (1997) Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **25**, 516-519.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, and Guandalini S (2000) Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **31**, 453-457.
- Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, Saxelin M, and Korpela R (2001) Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: Double blind, randomised trial. *BMJ* **322**, 1327-1329.
- He F, Tuomola E, Arvilommi H, and Salminen S (2000) Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **29**, 47-52.
- Hilton E, Kolakowski P, Singer C, and Smith M (1997) Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *J. Travel Med.* **4**, 41-43.
- Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, and Kolacek S (2010) *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatr.* **125**, e1171-1177.
- Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, Szajewska H, Misak Z, and Kolacek S (2009) *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* **29**, 312-316.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, and Salminen S (2000) Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 1604-1610.

- Isolaure E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, and Vesikari T (1995) Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* **13**, 310-312.
- Isolaure E, Kalliomaki M, Laitinen K, and Salminen S (2008) Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: A novel target in allergic disease. *Curr. Pharm. Des.* **14**, 1368-1375.
- Kaila M, Isolaure E, Saxelin M, Arvilommi H, and Vesikari T (1995) Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch. Dis. Child.* **72**, 51-53.
- Kaila M, Isolaure E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, and Arvilommi H (1992) Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr. Res.* **32**, 141-144.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, and Isolaure E (2001) Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **357**, 1076-1079.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, and Isolaure E (2003) Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **361**, 1869-1871.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, and Isolaure E (2007) Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **119**, 1019-1021.
- Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, and Korpela R (2007) The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* **17**, 352-363.
- Leser TD and Molbak L (2009) Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ. Microbiol.* **11**, 2194-2206.
- Majamaa H, Isolaure E, Saxelin M, and Vesikari T (1995) Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **20**, 333-338.
- Majamaa H and Isolaure E (1997) Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**, 179-185.
- Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, Korpela R, Savilahti E, and Vaarala O (2008) Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin. Exp. Allergy* **38**, 611-618.
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, Lescano AG, Meza R, and Madico G (1999) A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* **134**, 15-20.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihanola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L, Nikkari S, Oksanen T, Porsti I, Salminen E, Siitonen S, Stuckey H, Toppila A, and Vapaatalo H (1990) Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus* GG. *Ann. Med.* **22**, 53-56.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, and Brown PO (2007) Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* **5**, e177.
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, and Savilahti E (2004) *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **114**, 131-136.
- Rajilic-Stojanovic M, Smidt H, and de Vos WM (2007) Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ. Microbiol.* **9**, 2125-2136.
- Sentongo TA, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Lyer K, and Zheng X (2008) Intestinal permeability and effects of *Lactobacillus rhamnosus* therapy in children with short bowel syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **46**, 41-47.
- Shornikova AV, Isolaure E, Burkanova L, Lukovnikova S, and Vesikari T (1997) A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* **86**, 460-465.
- Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R, and Kirkkola AL (1990) Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann. Med.* **22**, 57-59.
- Strober W, Fuss I, and Mannon P (2007) The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* **117**, 514-521.
- Sullivan A, Edlund C, and Nord CE (2001) Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.* **1**, 101-114.
- Szajewska H, Albrecht P, and Topczewska-Cabane (2009) A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **48**, 431-436.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, and Mikolajczyk W (2001) Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.* **138**, 361-365.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, and Gieruszczak-Bialek D (2007) Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **25**, 871-881.
- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, and Young RJ (1999) *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* **135**, 564-568.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, and Savilahti E (2005a) Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* **16**, 65-71.
- Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, Vaarala O, and Savilahti E (2005b) Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 1254-1259.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, and Kuitunen M (2005c) Probiot-

ics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* **60**, 494-500.

Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, and Gasbarrini A (2006) Efficacy of *Lac-*

tobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**, 1567-1574.

Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, and de Vos WM (2008) High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* **57**, 1605-1615.