

영유아의 급성 설사에서 *Lactobacillus reuteri*의 치료 효과

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

엄태훈 · 오은영 · 김영훈 · 이현승 · 장필상 · 김동언 · 김진택 · 이병철

The Therapeutic Effect of *Lactobacillus reuteri* in Acute Diarrhea in Infants and Toddlers

Tae-Hun Eom, M.D., Eun-Young Oh, M.D., Young-Hoon Kim, M.D.
Hyun-Seung Lee, M.D., Pil Sang Jang, M.D., Dong-Un Kim, M.D.
Jin-Tack Kim, M.D. and Byung-Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Certain strains of lactobacilli are known to accelerate recovery from acute diarrhea. *Lactobacillus reuteri* is isolated from human breast milk and a commonly occurring Lactobacillus species with therapeutic potential in acute diarrhea. The purpose of the present study was to investigate the therapeutic effect of *L. reuteri* in acute diarrhea in young children.

Methods : Fifty patients between 6 and 36 months of age hospitalized with acute diarrhea (rotavirus in 40 percent) were randomized into two groups to receive either 10^8 colony-forming units of *L. reuteri* or a matching placebo, twice a day for their length of hospitalization, or for up to 5 days. Antidiarrheal drugs were not prescribed to either group. The clinical outcome of diarrhea was evaluated.

Results : The mean duration of watery diarrhea after initiation of treatment was 2.3 days for the *L. reuteri* group(n=25) vs. 2.9 days for the placebo group(n=25)($P=0.072$). By the second day of treatment, watery diarrhea persisted in 64 percent of patients receiving *L. reuteri*, compared to 84 percent of those receiving placebo($P=0.006$). On the second day, the mean frequency of watery diarrhea was 1.9 in the *L. reuteri* group and 3.4 in the placebo($P=0.046$). Also, vomiting continued to the second day in 16 percent of patients receiving *L. reuteri* and 40 percent of those receiving placebo($P=0.031$).

Conclusion : *L. reuteri* is effective as a therapeutic agent in acute diarrhea in children. (Korean J Pediatr 2005;48:986-990)

Key Words : *Lactobacillus reuteri*, Diarrhea, Children

서 론

영유아의 급성 설사의 기전은 분비성, 삼투성, 염증성, 장관 운동 이상 등이 있으며 이에 대한 치료는 대증요법으로 수액요법과 식이요법이 주류를 이룬다¹⁾. 그러나 프로바이오틱 유산균(probiotics)을 투여하여 급성 위장관염의 진행을 막고 급성 설사를 줄이려는 여러 시도들이 있다. *Lactobacillus GG*는 소아의 급성 설사의 회복을 촉진시키고 급성 로타바이러스 감염의 치료

에도 효과적인 것으로 알려져 있으며²⁻⁴⁾, *L. delbrckii* 아종 *bulgaricus* 등도 급성 로타바이러스 감염의 치료에 사용되고 있다⁴⁾. 최근에는 *Lactobacillus reuteri*가 급성설사 및 로타바이러스 감염에 효과적인 것으로 보고되고 있다^{5, 6)}.

*L. reuteri*는 비교적 최근에 발견된 *Lactobacillus*종으로 일차적으로 인간모유에서 분리되었으며 인간과 동물의 위장관에서 가장 흔히 발견되는 *Lactobacillus*종이다^{7, 8)}. 기존의 유산균은 주로 젖산과 초산같은 유기산에 의하여 유해균을 억제하는데 *L. reuteri*는 젖산과 초산을 생성하는 것 이외에 광범위한 항균범위를 보이면서 항균력이 강한 저분자 항균물질인 Reuterin을 생성한다^{9, 10)}. 식품으로 사용하기 좋은 저분자량의 광범위한 항균물질로 그람 양성, 음성세균, 효모, 진균, 기생충, 바이러스 전반에 대한 항균효과가 있다^{7, 11, 12)}. *L. reuteri*는 대장염 쥐모델에

접수 : 2005년 4월 4일, 승인 : 2005년 6월 21일

책임저자 : 김영훈, 가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 소아과

Correspondence : Young-Hoon Kim, M.D.

Tel : 031)820-3000 Fax : 031)820-3104

E-mail : pedkyh@catholic.ac.kr

서 치료 효과가 있었으며¹³⁾, 입원한 환아가 섭취하였을 때 안전한 것으로 밝혀졌다⁵⁾. 그러나 한국에는 아직 유아 설사나 로타바이러스 감염에 대한 *L. reuteri*의 효과에 대한 보고가 전혀 없는 실정이다.

저자들은 *L. reuteri*가 한국 영유아의 급성설사에 대한 치료에 효과가 있는지 효과를 관찰하여 *L. reuteri*가 임상적으로 영유아의 급성설사에 사용될 수 있을 지를 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

가톨릭의대 의정부성모병원에 2002년 3월부터 2003년 6월까지 설사를 주소로 입원한 환아를 대상으로 무작위로 50명을 선출하며 이중맹검으로 시험을 진행하였다. 대상 환자의 연령은 6-36개월 사이로서 설사기간이 7일 이내의 급성설사 환자이며 입원 전 24시간 내에 1회 이상의 설사를 한 환아를 대상으로 하였다. 대상 선정 기준은 6-36개월로서 급성 설사로 입원하고 정상적으로 매일 유제품(생우유, 요구르트, 조제분유 등)을 먹는 과거력이 있으며 동의를 쓸 수 있는 부모나 보호자가 있는 경우에 한하였다. 대상 배제 기준은 면역 억제 요법을 받고 있거나 면역 결핍 질환자이거나, 우유에 대한 알레르기 병력이 있거나, 중증 질환자이거나, 최근에 검사 대상이 되는 균주를 섭취한 적이 있거나, 동의를 쓰지 않은 부모나 보호자가 있는 경우에 배제하였다.

2. 방법

입원시 체중을 측정하였으며 탈수 정도는 임상적 진찰을 하여 평가하였다. 체중 감소는 개개인의 성장 곡선에 따른 예상 체중과 관찰 체중의 차이로 계산하였다. 수분 부족은 임상증상으로 판단하며 칼로리 섭취 부족에 의한 체중 감소를 반영하기 위하여 적어도 3일 동안 설사가 계속되는 경우에는 하루에 0.5-1%의 체중 감소를 계산하였다. 말초 혈액 검사, 혈액 화학 검사 및 소변 검사는 입원 당시 채취한 혈액이나 소변으로 하였다. 입원 후 처치는 기준이 되는 치료 방법에 따랐는데 우선 경구용 수액과 수액으로 처치하며 지사제는 사용하지 않았다. 환아는 두 군으로 나누어 무작위로 배치하였다. *L. reuteri*군(n=25)은 *L. reuteri* 10⁸ CFU를 하루에 2회 주며 위약군은 위약을 2회 주었다. 위약은 무지방 건조 우유 분말을 사용하였다. *L. reuteri* 균주와 위약은 롯데 중앙연구소에서 제조하고 질을 평가하였다. *L. reuteri* 균주와 위약의 복용 기간은 5일이며 5일 이내에 증세가 좋아져 퇴원한 경우에는 입원기간 동안만 복용하였다. *L. reuteri*군의 18명이 5일 이내에 증세가 좋아져 퇴원하였는데 이들의 평균 치료기간은 2.9일이었으며 위약군은 12명이 5일 이내에 증세가 좋아져 퇴원하였는데 이들의 평균 치료기간은 3.6일이었다. 변의 횟수와 질, 구토의 횟수를 기록하였다. 설사의 기준은 하루 체중 당 10 g 이상의 대변량을 보일 때로 하였으며 변은

물 설사, 묽은 변, 정상 변으로 분류하였다. 말초 혈액 검사, 혈액 화학 검사, 소변 검사, 변 검사 및 로타바이러스 항원 검사는 의정부성모병원 진단검사의학과에서 시행하였다. 효과 평가는 변의 횟수와 질, 구토의 횟수를 기록하여 변화를 기록하였으며 변은 물 설사, 묽은 변, 정상 변으로 분류하였다. 통계분석은 student' t-test로 하며 유의수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

*L. reuteri*군과 위약군의 임상적 특징은 Table 1에 나타내었다. 설사의 원인 질환에 대한 검사로서 세균이 배양된 예는 없었으며 로타바이러스 항원 양성은 *L. reuteri*군에서 11명이었으며 위약군에서 9명으로 원인 질환에 따른 두 군간의 차이는 없었다. 평균 연령은 *L. reuteri*군 18.7±6.8개월, 위약군 18.7±8.5개월이었으며, 탈수 정도는 *L. reuteri*군 3.6±2.6%, 위약군 3.5±2.4%이었으며 입원 전 설사 기간은 *L. reuteri*군 3.6±0.8일, 위약군 3.7±1.0일로 두 군간의 통계학적 차이는 없었다.

설사 후 수양성 설사의 평균 기간은 *L. reuteri*군에서 2.3±1.5일이었으며 위약군에서는 2.9±1.3일로 *L. reuteri*군에서 짧았으나 통계적 차이가 없었다(P=0.072). 평균 입원 기간은 *L. reuteri*군에서 3.8±1.5일이었으며 위약군에서는 4.4±1.0일로 통계적 차이가 있었다(P=0.04)(Table 2). 치료 2병일째 수양성 설사는 *L. reuteri*군에서 64%이었으며 위약군에서 84%로 통계학적 차이가 있었다(P=0.006). 치료 3병일째 수양성 설사는 *L. reuteri*군에서 36%이었으며 위약군에서 60%로 통계학적 차이가 있었다(P=0.014)(Table 3). 치료 2병일째 평균 수양성 설사 횟수는 *L. reuteri*군에서 1.9±2.0회이었으며 위약군에서 3.4±3.1회로 통계학적 차이가 있었다(P=0.046). 치료 3병일째 수양성 설사 횟수는 *L. reuteri*군에서 0.8±1.1회이었으며 위약군에서 2.1

Table 1. Clinical Characteristics on Admission of Patients

	<i>L. reuteri</i> n=25	Placebo n=25	P value*
Age(mo)	18.7±6.8	18.7±8.5	0.49
Dehydration(%)	3.6±2.6	3.5±2.4	0.38
Duration of diarrhea(days)	3.6±0.8	3.7±1.0	0.38
Serum Na ⁺ (mmol/L)	139±2	138±3	0.43

*Student's t test

Table 2. Clinical Outcome of Patients

	<i>L. reuteri</i> n=25	Placebo n=25	P value*
Duration of diarrhea in hospital(days)	2.3±1.5	2.9±1.3	0.072
Duration of admission (days)	3.8±1.5	4.4±1.0	0.040

*Student's t test

Table 3. Number and Percent(%) of Patients with Watery Diarrhea

Days of therapy	All patients (n=50)(%)	<i>L. reuteri</i> (n=25)(%)	Placebo (n=25)(%)	<i>P</i> value*
0	50(100)	25(100)	25(100)	—
1	47(94)	23(92)	24(96)	0.307
2	37(74)	16(64)	21(84)	0.006
3	24(48)	9(36)	15(60)	0.014
4	13(26)	5(20)	8(32)	0.198
5	7(14)	3(12)	4(16)	0.585

*Student's t test

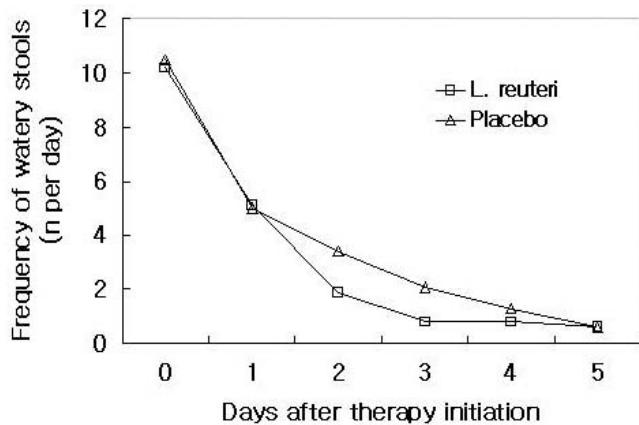


Fig. 1. Frequency of watery stools per 24-h period in patients receiving reuteri and placebo.

±2.5회로 통계학적 차이가 있었다($P=0.021$)(Fig. 1). 치료 2병 일째 구토는 *L. reuteri*군에서 16%이었으며 위약군에서 40%로 통계학적 차이가 있었다($P=0.031$). 치료 3병일째 구토는 *L. reuteri*군에서 4%이었으며 위약군에서 20%로 통계학적 차이가 있었다($P=0.046$)(Table 4).

고 찰

*L. reuteri*는 1985년 Sven Lindgren과 Walter Dobrogosz¹⁴가 유해균에 대한 항균력을 발견하면서 프로바이오틱 유산균으로서 관심의 대상이 되었으며 이 균이 어머니 모유에서 발견됨에 따라 인체의 면역력을 향상시키고 장기능의 유지에 중요한 유산균으로 알려지게 되었다. 장내 유산균은 토착(indigenous)균과 단기 체류(transient)균으로 나누어지는데 토착균은 장관에 흡착하여 지속적으로 생존하면서 건강 지향 효과가 있는 반면 단기 체류균은 장관을 그냥 통과하거나 일시적으로 정착하는 유산균이다. 일반적으로 *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium*이 토착균으로 평가받고 있다¹⁵. 토착균은 위장관 질환에 대한 방어 작용을 하는 것으로 보고되고 있으며 설사를 줄이는데도 효과적인 것으로 알려져 있다^{16, 17}. 급성 설사 기간 동안 장내 세균의 변화가 나타나는데 이들 토착균이 감소한다¹⁷⁻¹⁹. 여

Table 4. Number and Percent(%) of Patients with Vomiting

Days of therapy	All patients (n=50)(%)	<i>L. reuteri</i> (n=25)(%)	Placebo (n=25)(%)	<i>P</i> value*
0	40(80)	19(76)	21(84)	0.275
1	20(40)	8(32)	12(48)	0.109
2	14(28)	4(16)	10(40)	0.031
3	6(12)	11(4)	5(20)	0.046
4	1(2)	0(0)	1(4)	0.307

*Student's t test

러 연구에 의하면 설사를 줄이는데 있어서 이들 토착균의 균형이 중요한 의미가 있다. 토착균 중 *L. acidophilus*와 *Bifidobacterium* 속은 연구된 지 오래되었고 제품화된 경우가 많았으나 *L. reuteri*에 대한 연구는 최근 10년 사이에 연구가 급진전되었다²⁰.

*L. reuteri*는 Reuterin이라고 하는 살균효과가 있는 항균물질을 분비한다. Reuterin은 저분자의 광범위한 항균물질로 단백질이 아니므로 단백질 분해 효소에 의하여 분해되지 않으며 pH의 영향을 받지 않는다^{9, 10}. Reuterin은 그람양성, 그람 음성, 효모, 곰팡이, 기생충까지 사멸시키는 것으로 알려져 있다^{7, 11, 12}. 특히 임상에서는 유아설사를 일으키는 로타바이러스를 억제하여 영유아의 설사를 완화시켜주고 장내 다른 유익한 유산균 수를 증가시켜 준다. Reuterin의 구조명은 β -hydroxypropionaldehyde로 DNA 합성시 첫 단계인 ribonucleotides를 deoxyribonucleotides로 환원시키는 ribonucleotide reductase의 활성을 방해한다. 이로 인하여 DNA 합성을 방해하여 유해 세균의 복제 및 성장을 억제한다^{7, 11}.

*L. reuteri*의 영유아 설사에 대한 치료 효과를 보면 핀란드에서는 로타바이러스나 기타 바이러스에 의한 유아설사를 앓고 있는 66명의 6-36개월 영유아를 대상으로 한 실험에서 3일만에 위약군과 비교하여 통계학적으로 유의있게 설사 및 구토가 완화된 것을 확인할 수 있었다⁵. 또한 멕시코에서는 *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*을 12-36개월된 243명의 유아에게 투여하여 유아 설사에 예방효과가 있었다²¹. 우리의 연구에서도 *L. reuteri*의 섭취는 로타바이러스 감염과 같은 급성 설사의 기간을 짧게 하고 멈추게 하였다. *L. reuteri* 치료의 효과는 치료시작 24시간 이내에 관찰되었는데 이후 대부분의 환아에서 수양성 설사가 줄었다. 치료 2병일째 *L. reuteri*군에서 36%에서 수양성 설사가 없었던 반면 위약군에서 16%만이 수양성 설사가 없어서 통계학적으로 유의 있는 임상적 차이가 있었다. 다만 본 연구가 입원을 요하거나 탈수 교정이 필요한 영유아를 대상으로 하였고 보호자의 동의가 이루어진 후에 진행되었기 때문에 *L. reuteri* 투여가 늦어졌음을 감안한다면 *L. reuteri*를 조기에 투여할 경우 더 효과적인 것으로 판단된다.

영유아에서 설사를 일으키는 바이러스는 로타바이러스, 에스트로바이러스, 아데노바이러스, 칼리시바이러스 등이 있으나, 이중 로타바이러스는 선진국과 후진국을 막론하고 영유아 설사의

가장 흔한 원인 바이러스로 알려져 있다²²⁾. 국내에서도 설사환자에 있어서 가장 흔한 원인 바이러스이며 계절적으로 춥고 건조한 늦가을에서 초겨울에 많이 발생한다고 하였으나 최근에 11, 12월에 발생하기 시작하여 그 다음 해의 봄까지 유행하는 변화를 보여주고 있다²³⁾. Shornikova 등⁶⁾에 따르면 로타바이러스에 감염된 유아 환자에게 *L. reuteri*를 2일간 투입한 경우 설사를 지속하는 환자가 48%로 줄어들어 위약을 투입한 경우의 80%보다 월등한 효과가 있음이 밝혀졌다. 본 연구에서도 50명 중 20명(40%)이 로타바이러스에 의한 장염이었다. 그러나 로타바이러스 장염에 대한 *L. reuteri*의 효과는 표본크기가 작아 더 광범위한 확인절차가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과는 *L. reuteri*가 로타바이러스 장염을 포함한 영유아 설사에 치료 효과가 있다는 것을 시사하는 것으로 *L. reuteri*가 급성 바이러스성 설사에서 치료제로서의 유용성에 대해서는 더욱 광범위한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : *Lactobacilli*의 일부 균주는 급성 설사의 회복을 도와준다. *Lactobacillus reuteri*는 인간에서 비롯된 균주로 위장관 내에 자연적으로 집락형성을 한다. 특히 유아설사를 일으키는 로타바이러스를 억제하여 영유아 설사를 완화시켜주고 장내 다른 유익한 유산균 수를 증가시켜준다는 보고가 있다. 본 연구에서는 경구로 *L. reuteri*를 투여하였을 때 급성 설사에서 치료적 효과가 있는지 여부를 확인하고자 하였다.

방법 : 급성 설사로 입원한 6개월에서 36개월 사이의 영유아 50명(40% 로타바이러스)을 대상으로 하였다. 환아들을 각 25명씩 무작위로 10^8 colony-forming unit(CFU)를 투여하는 *L. reuteri*군과 위약을 투여하는 위약군으로 나누어 하루에 2회 *L. reuteri*나 위약을 입원 기간 동안 혹은 최대한 5일간 투여하였다. 임상적인 평가로 입원 후 수양성 설사 기간, 입원 기간, 수양성 설사 일수 및 횟수, 구토 일수 등을 조사하였다.

결과 : 설사 후 수양성 설사의 평균 기간은 *L. reuteri*군에서 2.3일이었으며 위약군에서 2.9일로 *L. reuteri*군에서 짧았으나 통계적 차이가 없었다($P=0.072$). 치료 2병일째 수양성 설사는 *L. reuteri*군에서 64%이었으며 위약군에서 84%로 통계학적 차이가 있었다($P=0.006$). 치료 2병일째 평균 수양성 설사횟수는 *L. reuteri*군에서 1.9회이었으며 위약군에서 3.4회로 통계학적 차이가 있었다($P=0.046$). 치료 2병일째 구토는 *L. reuteri*군에서 16%이었으며 위약군에서 40%로 통계학적 차이가 있었다($P=0.031$).

결론 : 이상의 결과는 *Lactobacillus reuteri*가 영유아 설사에 치료효과가 있다는 것을 시사한다.

References

- 1) Jung JA. Etiology and management of acute diarrhea in children. Korean J Pediatr 2004;47 suppl 3:609-18.
- 2) Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanaukee P, Koivula T. A human Lactobacillus strain(Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics 1991;88:90-7.
- 3) Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain. Pediatr Res 1992;32:141-4.
- 4) Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:333-8.
- 5) Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:399-404.
- 6) Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1103-7.
- 7) Axelsson L, Chung TC, Dobrogosz WJ, Lindgren SE. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by Lactobacillus reuteri. Microbial Ecol Health Dis 1989;2:131-6.
- 8) Casas IA, Edens FW, Dobrogosz WJ. Lactobacillus reuteri: an effective probiotic for poultry and other animals. In Salminen S, von Wright A. editors. Lactic acid bacteria. 2nd ed. New York: Marcell Dekker Inc, 1998:457-518.
- 9) Talarico TL, Dobrogosz WJ. Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by Lactobacillus reuteri. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:674-9.
- 10) Ragout A, Sineriz F, Diekmann H, de Valdez GF. Shifts in the fermentation balance of Lactobacillus reuteri in the presence of glycerol. Biotechnol Lett 1996;18:1105-8.
- 11) Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by Lactobacillus reuteri. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1854-8.
- 12) Chung TC, Axelsson L, Lindgren SE, Dobrogosz WJ. In vitro studies on reuterin synthesis by Lactobacillus reuteri. Microb Ecol Health Dis 1989;2:137-44.
- 13) Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Willen R, Andersson R, Molin G, et al. The effect of exogenous administration of Lactobacillus reuteri R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat. Scand J Gastroenterol 1993;28: 155-62.
- 14) Mikelsaar M, Mandar R, Sepp E, Annuk H. Human lactic acid microflora and its role in the welfare of the host. In: Salminen S, von Wright A, editors. Lactic acid bacteria. 3rd ed. New York. Marcel Dekker Inc, 2004:453-506.
- 15) Ray B. Fundamental food microbiology. 3rd ed. Oakdale: CRC Press, 2003:209-24.
- 16) Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut 1991;32:439-42.
- 17) Salminen S, Deighton M. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. Dig Dis 1992;10:227-38.

- 18) Tazume S, Ozawa A, Yamamoto T, Takahashi Y, Takeshi K, Saidi SM, et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea. Clin Infect Dis 1993;16 suppl 2:77-82.
- 19) Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy 1995;41 suppl 1:5-15.
- 20) Klein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. Int J Food Microbiol 1998;41:103-25.
- 21) Ruiz-Palacios G, Lourdes-Guerrero M, Hilty M, Dohnalek M, Newton P Calva T, et al. feeding of a probiotic for prevention of community acquired diarrhea in young Mexican children. Ped Res 1996;39:1894.
- 22) Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co. 2004:1081-3.
- 23) Ma SH. Diagnosis and managements of viral gastroenteritis in children. J Korean Pediatr Soc 2003;46 suppl 1:133-52.