

Probiotics와 영아와 소아의 식품 알레르기

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과학교실
박 기 영

The Role of Probiotics in Infants and Children with Food Allergy

Kie Young Park, M.D.

Department of Pediatrics, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

According to the hygiene hypothesis, westernized and urbanized life style leads to the increase of allergic disease. This hypothesis supports the use of probiotic therapy for the prevention or treatment of food allergy. The probiotics which contains potentially beneficial microorganism have been used for the treatment of some gastrointestinal disorders and atopic disease as dietary supplements. Many results of studies support the immunologic bases of probiotics therapy. The most important mechanism is that probiotics suppress Th2-skewed immunity as the stimulation of regulatory T cell. The difficulties of diagnosis of food allergy, variable symptoms, many kinds of microorganism, diet style and non-standardized study designs are attributed to the variety and controversy of the effectiveness of probiotics in food allergy with infant and children. More studies is needed to confirm the efficacy of probiotics in infant and children with food allergy. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 127~135]

Key Words: Probiotics, Food Allergy, Infant, Children

서 론

최근 probiotics가 과민성 대장증후군, 감염성 장 질환, 만성 염증성 장질환 등의 임상에서 널리 이용되면서 의료인과 일반인들 사이에 관심이 증가되고 있다. 특히 치료나 예방이 어려운 아토피 질환에 probiotics가 면역학적 차원에서 증상을 개선시킨다는 연구 결과들이 나오면서 식품 알레르기의 치료 전략으로 probiotics가 많은 기대를 받게 되었다. 이는 ‘생활이 서구화 되고 위생환경이 개선되어 초기 소아 감염이 줄면서 오히려

알레르기 질환의 발생이 늘어났다’는 위생가설(hygiene hypothesis)^{1~4)}과 맥락이 닿는 것으로 생애 초기 적절한 미생물에 대한 노출은 면역조절체계를 통해 알레르기 면역반응을 억제하는 방향으로 작용하여 경구 관용(oral tolerance)^{1,3,5,6)}을 유도한다는 이론적 배경을 두고 있다.

이에 본 증설에서는 probiotics의 면역 작용기전에 대해 알아보고, 최근의 연구 결과들을 토대로 probiotics가 소아의 식품 알레르기에 치료 효과가 있는지 살펴보고자 한다.

위생가설과 장관 세균총

사회가 서구화 또는 도시화가 진행될수록 알레르기 질환의 유병률은 증가하는 것으로 알려져 있다. 이는 유익한 미생물 전달자로서의 역할을 담당하는 가족 구성원 수의 감소, 위생 환경의 개선, 생활 방식의 변화, 예방접종, 의료 행위나 환경을 통한 더 빈번해진 항생물질들과의 접촉이 생애 초기 미생물에 대한 노출의 기회를 감소시키는 것과 관련이 있다고 생각된다. 이를 위생가설(hygiene hypothesis)이라고 한다. 생애의 초기, 특히 출생 후 수개월내에 경험하는 미생물에 대한 노출은 여러 가지 경로로 면역체계를 조절하여 알레르기 면역반응을 억제하는 방향으로 작용함으로써 경구관용(oral tolerance)을 유도한다.

출생과 더불어 인간의 장에서는 세균의 집락화가 이루어지는 데 생후 첫 1주 내에 *Enterococcus*, *E. coli*, *Clostridia*, *Yeast*, *Staphylococcus*, *Streptococci*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* 등이 출현한다. 이후 모유 수유아의 경우는 *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*)이 우세해 진다. 반면 분유 수유아는 *Enterobacteria*가 가장 우세하고 *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Streptococci*, *Clostridia*, *Bifidobacterium*과 같이 성인의 세균총과 유사한 구성을 보이다가 역시 생후 1개월경에는 모유 수유아와 마찬가지로 *Bifidobacterium*이 가장 우세해 진다. 하지만 이 경우에도 대변에서의 *Bifidobacterium*은 모유 수유아의 10% 정도에 불과하다^{2,7,8}. 이후 1세경부터는 수유에 따른 차이가 없어지며 2~4세에 이르러 성인과 같은 장내 세균총 구성을 보인다. 이때 분변 1g에 약 $10^{11} \sim 10^{12}$ 개 정도의 세균이 집락을 형성한다⁹. 이러한 장관 내 정상 세균총은 생애 초기부터 위장관 상피에서 미생물 환경을 유지하고 비면역학적으로 병원균에 대한 방어력을 증진시키고 면역체계의 발달과 조절을 담당하여 장내 미생물 환경의 항상성을 유지할 수 있게 한다.

Probiotics

Lilly와 Stillwall¹⁰이 1965년 처음으로 '다른 미생물의 증식을 자극할 수 있는 물질을 분비하는 미생물'로

probiotics를 정의한 이후 많은 정의가 내려졌지만 이후 많은 이견들이 있어왔다. 2001년 국제연합 식량농업기구(Food and Agriculture Organization of United Nation: FAO)에서는 probiotics를 '적절한 양을 복용함으로써 숙주의 건강에 이로운 효과를 주는 살아있는 미생물(live microorganism administered in adequate amounts which confer a beneficial health effect on the host)'로 정의하였다¹¹. 이는 살아있는 미생물만을 한정한 것으로 살아있는 미생물과 동일한 의학적 효과를 나타내는 죽은 미생물이나 그 구성 성분은 배제되어 있어 개정이 필요하다는 의견들이 있다¹². 2002년 Isolauri 등¹은 대상을 살아있거나 불활성화된 특정 세균의 배양체로 정의함으로써 죽은 미생물이나 그 구성 성분도 probiotics의 일종으로 보아야한다고 주장하였다. 보편적으로 probiotics는 인간의 장내 정상 세균총에서 대상 균주를 얻는다. 흔히 쓰이는 probiotics의 종류에는 *Lactobacillus*나 *Bifidobacterium*으로 대표되는 세균류와 *Saccharomyces*와 같은 일부 진균류가 포함된다. 발효유에 흔히 쓰이는 *Streptococcus thermophilus*나 *Lactobacillus bulgaricus*는 위산과 담즙에 취약하여 장내 도달률이 낮아 이를 probiotics로 인정하지 않기도 한다¹².

일반적으로 probiotics는 위산과 담즙 등에도 안전하게 장내 목표기관에 전달되어 정착하고 활성화되어 유익한 작용을 하여야한다¹³. 미생물이 probiotics로 간주되기 위한 조건은 표와 같다(Table 1).

면역학적 치료 효과를 기대할 수 있는 probiotics의 최소 용량은 $10^6 \sim 10^{10}$ CFU까지 다양하다¹⁴. 캐나다의 Natural Health Products Directorate (NHPD)에서는 매일 5×10^6 CFU 이상 5연속일 이상 복용해야 한다고 규정하고 있다¹².

Probiotics와 면역기전

Probiotics가 생애 초기에 알레르기 항원으로부터의 노출을 차단하고 알레르기 반응을 억제하는 등의 면역 조절 능력이 있을 것이라고 추정되는 임상적 배경은 표와 같다(Table 2)⁶. Probiotics가 면역에 관여하는 기전은 아직 불확실한 부분도 있지만 최근까지 활발히 연구되고 있다. 최근까지 알려진 기전을 중심으로 그림으로 요약하였다(Fig. 1).

Table 1. Defining Criteria of Probiotics

1. Human origin
2. Non-pathogenic in nature
3. Be resistant to destruction by technical processing*
4. Stability in gastric acid and bile
5. Adhesion to target epithelial tissue
6. Be able to colonize the gastrointestinal tract, if even for a short time*
7. Production of antimicrobial substances
8. Ability to modulate the immune system
9. Ability to influence human metabolic activities (i.e. vitamin production*)

Dunne C, O'Mahony L, Murphy E. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):386S-92S.³⁸⁾
 *Teitelbaum JE. Indigenous flora. In: Willie R, Hyams JS, editors, *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co, 2006:35-50.³⁹⁾

1. 장점막 방어벽

Probiotics는 혈관재생, 항산화기전, 효소작용 등을 통하여 장 점막 방어벽을 보호 유지하고 점막 생성을 증가시킨다. 장 점막의 tight junction과 방어벽을 유지함으로써 장 점막의 투과성을 감소시켜 알레르기 항원의 침투를 억제한다¹⁶⁾. 또한 직접적으로 장세포의 국소 염증을 감소시킨다.

2. 국소 면역기전

세균의 lipopolysaccharides, peptidoglycan, 핵산 등이 면역 세포와 장 점막에 있는 Toll-Like receptors (TLRs)와 같은 인식 수용체들에 인식됨으로써 숙주는 병원균과 정상 세균을 구분한다. TLRs를 통해 인식된 probiotics는 직접 수지상세포(dendritic cell)를 활성화하거나, 장세포에서 TNF (Tumor necrosis factor)-β, prostaglandin E₂의 분비를 통해 수지상세포를 활성화함으로써 Th1 분화를 유도하기도 하고^{15~17)}, 항염 효과를 보이는 TLR9를 활성화함으로써 알레르기 발생 기전인 Th2 반응을 감소시키기도 한다.

Probiotics는 regulatory T-cell (Treg(s))을 유도함으로써 장세포와 T세포 모두에서 TGF(Transforming growth factor)-β생산을 증가시킨다¹⁸⁾. 장세포에서 생산된

Table 2. Basis for Using Probiotics in Allergic Disease

1. Epidemiologic links between less exposure to microbes and allergic disease, and protective effects of higher microbial burden.
2. Intestinal microbionics are the largest source of microbial exposure through early immune development.
3. Intestinal microbionics appear to be essential for development of oral tolerance.
4. Changing patterns of microbionics with progressive westernization and links with allergic disease.
5. Differences in perinatal colonization in children who go on to develop allergic disease.
6. Perinatal administration of probiotics associated with anti-inflammatory and immunoregulatory effects on immune function.
7. Presymptomatic immune dys-regulation evident in infants and newborns who later develop allergic disease, suggesting that allergy prevention should be initiated early.
8. Initial studies with probiotics suggested promise in the prevention and early treatment of allergic disease.

Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:255-62.⁶⁾

TGF-β는 특히 소아기에 흔히 결핍되는 IgA의 생성을 촉발시키는 역할을 하고¹⁹⁾ 수지상세포와 Tregs의 활성을 촉진시킨다. T세포에서 생산된 TGF-β와 IL-10은 경구 관용을 유도하는 Th3 반응을 증가시킨다. 또한 Th3에서 생산된 TGF-β는 Th1과 Th2를 모두 억제하고²⁰⁾, Th3를 촉진하는 양성 되먹임 과정을 통해 경구관용을 유도한다.

국소 Ig A는 장관내 임파 조직의 B 세포를 활성화시켜 알레르기 항원과 장내 병원균의 부하를 감소시킨다.

3. 전신 면역기전

Probiotics의 전신 면역은 국소 면역에 비해 그 기전이 상세히 알려져 있지 않다. Probiotics는 순환 단핵구를 증가시키고, 전신적 Th1를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 또한 호흡기계를 비롯하여 전신적으로 IgA의 분비를 촉진하고, 골수의 CD34⁺ stem cell을 유도하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

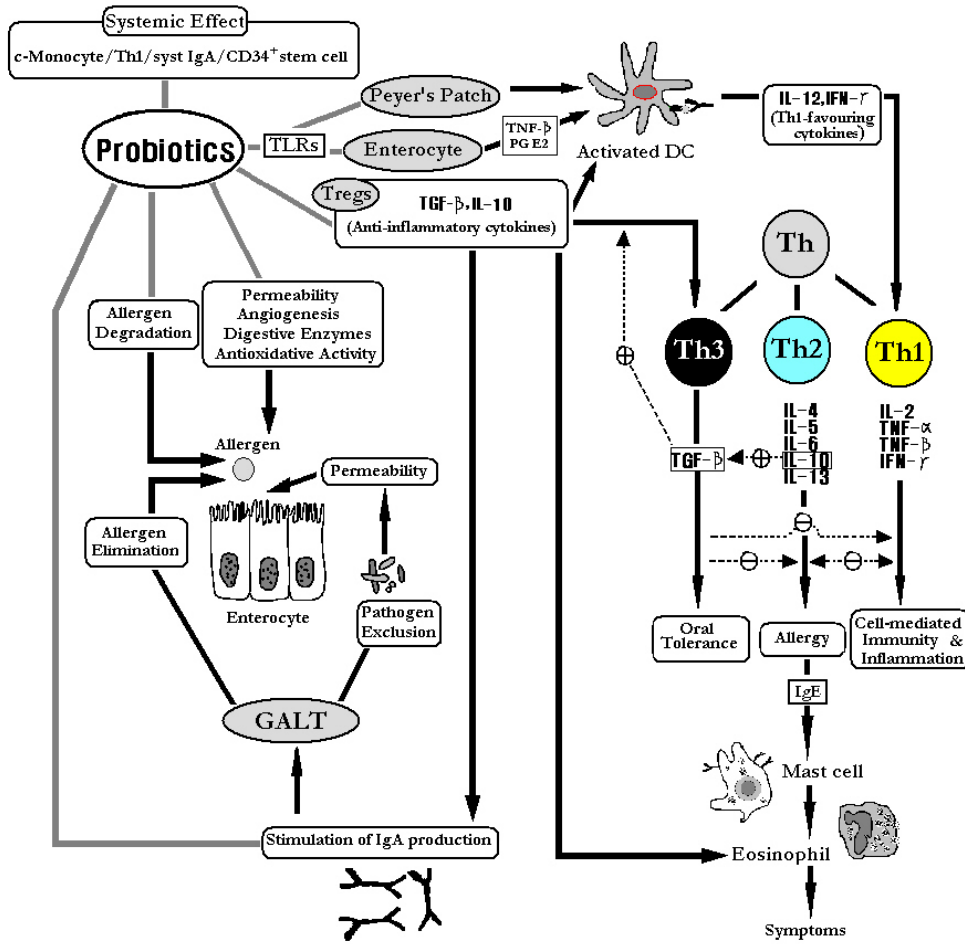


Fig. 1. The immunologic pathways affected by probiotics. DC: Dendritic Cell, Ig: Immunoglobulin, IL: Interleukin, IFN: Interferon, TGF: Transforming Growth Factor, TNF: Tumor Necrosis Factor, TNF- α , TNF- β , IFN- γ , Tregs: Regulatory T-cell, Th: T-helper cell, GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue, TLRs: Toll-like receptors.

식품 알레르기와 Probiotics

식품 알레르기는 식품 항원에 대한 면역 매개 부작용으로 정의된다²⁰. 적어도 인구의 25% 정도는 식품에 대해 과민성을 경험하며²¹, 일반적으로 식품 알레르기의 유병률은 1~2% 정도이다. 하지만 소아에서의 식품 알레르기의 유병률은 4~8% 정도로 일반 인구보다 높으며 점차 증가하는 추세를 보이고 있다^{3,22,23}.

식품 알레르기는 다른 알레르기 질환보다 잠재적으로 심각한 반응을 일으킬 수 있음에도 불구하고 회피 요법 외에는 확실한 효과를 보이는 치료는 아직 없다. 회피 요법은 알레르기 항원으로부터의 식 재료의 오염, 식품성분 표시의 미흡으로 인해 우발적으로 노출되었을 때에는 아나필락시스와 같은 위험한 상황을 초래할

수도 있고 환아와 그 가족에게 영양 불균형을 초래할 수도 있다²². 식품 알레르기의 발생이 지속적으로 증가함에 따라 새로운 치료 전략이 절실히 필요하다. 따라서 최근에는 humanized monoclonal anti-IgE, peptide immunotherapy, mutated allergen protein immunotherapy, plasmid DNA-based immunotherapy 등과 같은 면역 치료²⁴와 long chain polyunsaturated fatty acid (PUFA)나 비타민 A, 비타민 C와 같은 항산화제를 이용한 영양 치료²⁰도 시도되고 있다.

앞에서 살펴본 바와 같이 probiotics 역시 생애 초기에 다양한 면역기전들을 통해 장관 내에서 알레르기 항원으로부터의 노출을 차단하고 알레르기 반응을 억제한다고 알려져 있다. 실제 다수의 연구자들은 probiotics가 영아와 소아의 아토피 피부 질환을 감소시킨다는 연구 결과를 내놓고 있다. Kalliomaki 등은 아토피 질환이

Table 3. Overview of Studies for Effectiveness of Probiotics in Allergic Disease

Investigators	Study Protocol		Probiotics	Duration of treatment		Out comes
	No.*	Type of patients		Prenatal	Postnatal	
Allergic Diseases						
Kalliomaki M, Isolauri E. 2001 ²⁵⁾	132 (64/68)	Any 1st degree relative with allergic disease	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG : 1X10 ¹⁰ CFU daily	(2~4 wks before delivery)	6 months	1. Reduction of AD 2. Non response of another allergic disease 3. Effect on colonization
Rautava S, Isolauri E. 2002 ²⁶⁾	62 (30/32)	Pregnant and breast feeding women from atopic families	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG : 2X10 ¹⁰ CFU daily	(4 wks before delivery)	3 months	Protection against atopic eczema during the first 2 years of life
Taylor A, Prescott SL. 2006 ⁴⁰⁾	118 (58/60)	High risk of allergic disease based on maternal allergy	<i>Lactobacillus acidophilus</i> : 3X10 ⁹ CFU daily	—	6 months	Non alteration of early innate immune response
Taylor A, Prescott SL. 2007 ²⁹⁾	189 (89/88)	Mother with skin prick test + AD	<i>Lactobacillus acidophilus</i> : 3X10 ⁹ CFU daily	—	6 months	Non reduction of the risk of AD
Abrahamsson TR, Oldaeus G. 2007 ²⁸⁾	188	Any 1st degree relative with allergic disease	<i>Lactobacillus reuteri</i> : 1X10 ⁸ CFU daily	(GA 36 wks)	12 months	Preventive effect of probiotics on infant eczema was not confirmed
Kukkonen K, Kuitunen M. 2007 ⁴¹⁾	925 (461/464)	One or both parents with allergic disease	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG : 1X10 ¹⁰ CFU daily + <i>Bifidobacterium breve</i> : 4X10 ⁹ CFU daily	(2~4 wks before delivery)	6 months	Reduction of atopic eczema by age 2yr
Food Allergy						
Majamaa H, Isolauri E. 1997 ³⁰⁾	27 (13/14)	Infant Food atopic eczema with cow's milk allergy	Hydolyzed whey formula containing <i>Lactobacillus</i> GG : 5X10 ⁸ /g	—	1 months	Improvement of SCORAD score in <i>Lactobacillus</i> GG group
Brouwer ML, Duiverman EJ. 2006 ³⁶⁾	50 (33/17)	Infants(below 5mon of age) with cow's milk allergy	Hydolyzed whey formula containing <i>Lactobacillus</i> GG (Lactobacillus rhamnosus) : 3X10 ⁸ /g	—	3 months	No clinical or immunological effect in cow's milk allergy infant with atopic dermatitis
Rautava S, Isolauri E. 2006 ³⁴⁾	72 (32/40)	Infants with early artificial feeding	1X10 ¹⁰ CFU daily + <i>Bifidobacterium lactis</i> : 1 X10 ¹⁰ CFU daily	—	12 months	Increased protective cow's milk specific Ig A response
Szajewska H, Grzybowska-Chlebwczyk U. 2007 ³⁹⁾	26 (11/15)	Breast fed infants(below 6mon of age) with rectal bleeding	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG : 6X10 ⁹ CFU daily	—	4 weeks	No evidence of the use of LGG as an adjunct to maternal cow's milk restriction in breast fed infants with rectal bleeding

SCORAD = SCORE of Atopic Dermatitis, AD = Atopic Dermatitis, *No. = Number of population (case group/control group).

있는 산모에게 1×10¹⁰ CFU의 *Lactobacillus* GG를 분만 전 2~4주간 투여 하고, 출생한 영아에게 6개월간 지속 투여시 아토피 피부염의 발생이 줄어든다고 보고하였다²⁵⁾. Rautava 등은 probiotics를 복용한 산모의 모유에

서는 TGF-β의 농도가 높게 유지되어 수유아들의 아토피 피부염의 발생을 감소시킨다고 하였다²⁶⁾. Sashihara 등도 heat-killed *Lactobacillus* strain 20종을 쥐에게 투여한 결과 생균에서와 마찬가지로 IL-12가 증가됨을 알아내

Table 4. Cochrane Review for Comparison of Probiotics versus no Probiotics in Allergic Disease

	Type of allergic disease	Type of patients	Investigators	Subtotal RelativeRisk(fixed) 95% CI	
Allergic diseases					
All infants and all children	All allergic disease	Infants	Kukkonen, 2006	0.90 [0.75, 1.08]	
	Asthm	Infants	Abrahamsson, 2007 / Taylor, 2006	0.83 [0.38, 1.80]	
		Childhood	Kalliomaki, 2001	3.06 [0.33, 28.46]	
	Eczema	Infants	Abrahamsson, 2007 / Kalliomaki, 2001 / Kukkonen, 2006 / Rautava, 2002 / Taylor, 2006	0.82 [0.70, 0.95]	
		Childhood	Kalliomaki, 2001	0.57 [0.33, 0.97]	
	Allergic rhinitis	Infants	Abrahamsson, 2007	0.24 [0.03, 2.15]	
		Childhood	Kalliomaki, 2001	2.04 [0.75, 5.56]	
	Urticaria	Infants	Abrahamsson, 2007	2.94 [0.31, 27.73]	
	Food Allergy				
		Food hypersensitivity (gastrointestinal symptoms)	Infants	Abrahamsson, 2007 / Rautava, 2002	1.04 [0.27, 4.03]
Food allergy		Infants	Taylor, 2006	1.54 [0.70, 3.37]	
Cow's milk protein hypersensitivity		Infants	Kalliomaki, 2001 / Rautava, 2002 / Rautava, 2006	1.49 [0.75, 2.96]	
		Childhood	Kalliomaki, 2001	1.02 [0.15, 6.97]	
Cow's milk protein allergy		Infants	Rautava, 2006	0.41 [0.02, 9.84]	
Allergic diseases					
Infants or children at high risk of allergy or food hypersensitivity	Eczema	Infants	Abrahamsson, 2007 / Kukkonen, 2006 / Taylor, 2006	0.81 [0.63, 1.04]	
	Food allergy				
	Cow's milk protein hypersensitivity	Infants	Kalliomaki, 2001 / Rautava, 2002	1.96 [0.93, 4.14]	
		Childhood	Kalliomaki, 2001	1.02 [0.15, 6.97]	

CI=confidence interval. Modified from Osborn DA, SinnJK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD006475.²³⁾

고 peptidoglycan이 IL-12의 생성에 관여한다고 하였다²⁷⁾. 반면 Abrahamsson 등은 아토피 질환이 있는 산모에게 1×10^8 CFU의 *Lactobacillus GG*를 임신 36주부터 투여하고, 출생 후에도 영아에게 12개월 간 지속 투여하였으나 아토피 피부염의 발생이 감소한다는 증거를 찾을 수 없었다고 하였다²⁸⁾. Taylor 등도 아토피 피부염으로 진단된 산모의 신생아에게 3×10^9 CFU의 *Lactobacillus acidophilus*를 출생 시부터 6개월간 투여하고 생후 6개월과 12개월에 피부 단자검사로 아토피 피부염의 발생을 추적하였으나 대조군과 차이가 없었다고 보고하였

다²⁹⁾. 또한 앞에서 살펴 본 Kalliomaki 등²⁵⁾의 연구에도 몇 가지 반론이 있다. 대조군의 아토피 피부염을 진단 하는데 있어 SCORAD (SCORE of Atopic Dermatitis)에 비해 낮은 기준을 적용함으로써 유병률이 지나치게 높고, 치료군의 아토피 피부염 유병률도 일반적인 유병률과 통계적으로 차이가 없어 이를 두고 probiotics가 아토피 피부염의 발생을 줄인다고 보기에는 어렵다는 점이다²⁴⁾.

우유 알레르기를 포함한 식품 알레르기에 대한 probiotics의 효과에 대해서도 아토피 피부염에서처럼 의

견들이 나뉘어진다. Majamaa H 등³⁰⁾은 우유 알레르기에 의한 아토피 피부염이 있는 영아에게 *Lactobacillus GG*가 포함된 가수 분해 유청단백 분유를 1개월간 먹인 결과 TNF- α 의 감소와 함께 SCORAD가 개선되었다고 보고하였고, 우유 알레르기를 가진 소아^{31,32)}와 성인³³⁾을 대상으로 한 연구에서도 유사한 결과를 찾아볼 수 있다. Rautava 등은 조기 분유 수유를 시작한 영아에게 *Lactobacillus GG*와 *Bifidobacterium lactis* 혼합제를 1년간 투여한 후 우유에 대한 방어력을 가지는 특이 Ig A 반응이 증가되었음을 관찰하였다³⁴⁾. Pohjavuori 등은 우유 알레르기를 가진 영아에서 *Lactobacillus GG*가 IFN- γ 의 생성을 증가시켜 Th1 반응을 촉진함으로써 알레르기 반응을 감소시킨다고 하였다³⁵⁾. 하지만 Brouwer 등³⁶⁾은 우유 알레르기에 의한 아토피 피부염을 가진 생후 5개월 미만 영아에게 *Lactobacillus GG*를 3개월간 투여하였으나 cytokine의 개선이나 SCORAD에 의한 증상의 개선이 없었다고 하였고, Szajewska 등³⁷⁾도 직장 출혈을 보이는 생후 6개월 미만의 모유 수유아에 대한 연구에서 *Lactobacillus GG*가 우유 알레르기를 감소시킨다는 증거를 찾을 수 없었다고 하였다.

각 연구들의 결과가 다르게 나오는 것은 probiotics의 균주, 용량, 생존력, 복용기간, 투여방법, 개개인의 정상 세균총의 차이, 알레르기 진단 방법의 차이, 항생제 투여 여부, 장내 전반적인 미생물 부하 정도, 식이 방식, TLR과 같은 미생물 인지 기전의 다양성, 집락화의 감수성, 순응도, 알레르기에 대한 개개인의 유전 성향의 차이 등에 기인한다고 생각된다⁶⁾.

2008년 The Cochrane Collaboration²³⁾에서는 메타분석을 통해 영아, 소아 모두에서 probiotics가 식품 및 우유 알레르기의 발생을 감소시키지 못한다고 결론 내렸다. 식품 알레르기 고위험 집단을 대상으로 한 연구에서도 같은 결과를 보였다(Table 4). 또한 아토피 피부염을 제외한 천식, 알레르기성 비염, 두드러기등과 같은 다른 알레르기 질환에서도 probiotics의 알레르기 억제가 통계적으로 유의하지 않았지만 아토피 피부염의 경우만은 통계적으로 유의한 결과를 보여주었다.

결 론

식품 알레르기의 유병률은 점차 증가하고 있으나, 아

직 추천되는 마땅한 치료는 없다. Probiotics는 장내 미생물 환경에 긍정적인 영향을 주고 여러 면역 단계에 작용하여 알레르기 반응을 감소시키는 경우 관용을 유도하는 것으로 알려져 있어 알레르기 치료로서 이론적으로 타당한 근거를 가지고 있는 것은 사실이다. Probiotics는 소아의 아토피 피부염의 치료에는 일부 효과를 인정받고 있지만, 소아의 식품 알레르기에 대한 임상 연구들에서는 아직 일치된 연구 결과를 보여 주지 못하고 있다. 이는 균주의 종류, 용량, 투여 기간, 발현 증상의 다양성, 다양한 생활 방식, 진단의 모호함 등에 기인한다. 이에 대한 더 많은 연구 노력이 필요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M, Kirjavainen P, Salminen S. Role of probiotics in food hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:263-71.
- 2) Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr* 2005;52:77-113.
- 3) Bischoff S, Crowe SE. Food allergy and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:156-61.
- 4) Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- 5) Weiner HL, van Rees EP. Mucosal tolerance. *Immunol Lett* 1999;69:3-4.
- 6) Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:255-62.
- 7) Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996;4:430-5.
- 8) Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijin N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-7.
- 9) Benno Y, Suzuki K, Suzuki K, Narisawa K, Bruce WR, Mitsuoka T. The fecal microflora of nine rural healthy Japanese and eight urban healthy Canadians. *Microbiol Immunol* 1986;30:521-32.
- 10) Lilly D, Stillwell E. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147:747-8.
- 11) FAO/WHO. Paper presented at: Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional Properties of probiotics in food including powder milk

- and live lactic acid bacteria. 2001; Cordoba, Argentina.
- 12) Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal disease in children: hard and not-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-75.
 - 13) Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:725-40.
 - 14) Lee YK, Salminen S. The coming age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995;6:241-5.
 - 15) Newberry RD, McDonough JS, Stenson WF, Lorenz RG. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response. *J Immunol* 2001;166:4465-72.
 - 16) Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53:1602-9.
 - 17) Bell SJ, Rigby R, English N, Mann SD, Knight SC, Kamm MA, et al. Migration and maturation of human colonic dendritic cells. *J Immunol* 2001;166:4958-67.
 - 18) Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an Ig E production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159:1739-45.
 - 19) Isolauri E, Suomalainen H, Kaila M, Jalonen T, Soppi E, Virtanen E, et al. Local immune response in patients with cow milk allergy: follow-up of patients retaining allergy or becoming tolerant. *J Pediatr* 1992;120:9-15.
 - 20) Laitinen K, Isolauri E. Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1305-11.
 - 21) Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 2):S540-7.
 - 22) Nowak-Węgrzyn A. Future approaches to food allergy. *Pediatr* 2003;111:1672-80.
 - 23) Osborn DA, SinnJK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD006475.
 - 24) Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Food allergy therapy. *Immunol allergy Clin N Am* 2004;24:705-25.
 - 25) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1976-9.
 - 26) Rautava S, Kalliomaki M, Isorauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.
 - 27) Sashihara T, Sueki N, Ikegami S. Probiotics for allergic disease. *J Dairy Sci*. 2006;89:2846-55.
 - 28) Abrahamsson TR, Jakosson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenhalm MC, Oldaeus G, et al. Probiotics in prevention of Ig E-associated eczema: a double blind randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1174-80.
 - 29) Taylor A, Dunstan J, Prescott SL. Probiotics supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):184-91.
 - 30) Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
 - 31) Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
 - 32) Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004;145:612-6.
 - 33) Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1474-9.
 - 34) Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of Ig A responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006;60:221-4.
 - 35) Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 131-6.
 - 36) Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
 - 37) Szajewska H, Gawronska A, Wos H, Banaszkiwicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lack of effect of *Lactobacillus* GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a

- pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:247-51.
- 38) Dunne C, O'Mahony L, Murphy E, Thorton G, Morrissev D, O'Halloran S, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):386S-92S.
- 39) Teitelbaum JE. Indigenous flora. In: Willie R, Hyams JS, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co, 2006:35-50.
- 40) Taylor A, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL. Evaluation of the effects of probiotic supplementation from the neonatal period on innate immune development in infancy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1218-26.
- 41) Kukkonen K, Savilahti E, Hahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Kuitunen M, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):192-8.
-