



## Kefir가 Human Rotavirus의 세포 감염 억제 및 당뇨병 Mouse에 미치는 영향; 총설

이종익 · 송광영<sup>1\*</sup> · 천정환<sup>1</sup> · 현지연<sup>1</sup> · 서건호<sup>1</sup>

건국대학교 동물생명과학대학 축산식품생물공학전공

<sup>1</sup>건국대학교 수의과대학 공중보건학전공

### The Effects of Kefir on MA-104 Cells Infected with Human Rotavirus and Diabetic Mouse; Review

Jong-Ik Lee, Kwang-Young Song<sup>1\*</sup>, Jung-Whan Chon<sup>1</sup>, Ji-Yeon Hyeon<sup>1</sup> and Kun-Ho Seo<sup>1</sup>

Dept. of Food Science and Biotechnology of Animal Resources, College of Animal Bioscience & Technology,  
Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

<sup>1</sup>Dept. of Public Health, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701 Korea

#### ABSTRACT

Kefir originated from the Caucasian mountains is a cultured milk beverage of ancient lineage obtained by a combined acidic and alcoholic fermentation. Many scientists revealed the kefir has lots of good effect for human health. Unfortunately, there is no study to improve the diabetic symptoms taking kefir diet. Hence the objective of this review paper was to research the possibility for diabetic diet supplementary as Kefir.

Keywords : Kefir, human rotavirus, diabetic mouse

#### 서 론

Caucasus 산간지방의 중앙부에 살고 있는 오세치아인에 의한 자연 발효유 제품인 Kefir는 구소련에서 이용이 많이 되고 있으며, Kefir는 발효유의 일종으로 유산균 이외에 효모의 알코올 발효로 유산이나 알코올을 비롯한 기타 특이한 성질을 가지고 있는 발효유이다(Ismail *et al.*, 1983; Kemp, 1984). Kefir는 kefir grain을 접종 발효하기 때문에 유산균에 의한 발효유보다도 kefir grain 중의 효모와 초산균에 의해 vitamin B군을 다량 생산하며, 우유 성분 이외에 소화 촉진 작용과 항암 작용도 있다고 보고되었다(Kandler와 Kunath, 1983; Shiomi

*et al.*, 1982). 최근에는 서구식 생활이 도입되면서 성인병으로 비만, 당뇨병, 고혈압, 동맥경화 및 심장혈관계질환 등이 증가하고 있다. 특히 당뇨병 환자의 혈당 농도와 고혈압 환자의 혈압 강하를 위한 식이 조절의 측면에서 kefir와 같은 발효유의 섭취로 인한 개선 효과가 기대가 된다. 또한 Kefir는 혈당치의 저하를 비롯하여 면역 증강 작용, 항종양 작용, 항알러지 작용의 효능이 인정되어 러시아에서는 환자식으로도 이용되고 있다. 이러한 kefir의 생리활성은 많은 사람들의 주목을 끌고 있으며, 당뇨병과 같은 성인병에도 영향을 미칠 것으로 기대되고 있다(古川, 1996).

따라서, 본 총설 논문의 목적은 kefir의 이화학적 특성과 kefir polysaccharide가 human rotavirus의 MA-104 세포 감염 억제에 미치는 영향 그리고 혈당을 조절할 수 있는 당뇨병 치료 보조식품으로서의 가능성 등을 알아보고자 문헌을 정리 서술하였다.

\* Corresponding author: Kwang-Young Song, Dept. of Public Health, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea. Tel: +82-2-450-4121, Fax: +82-2-3436-4128, E-mail: drkysong@gmail.com

## Kefir의 유래와 기능 및 다당류

### 1. Kefir의 유래

유산과 알코올 발효유가 원조로 kefir의 명칭은 터키어로 안닝을 의미하는 케푸(keif)로부터 유래되었다고 한다. 또는 Kephir, Kiaphur, Kefyr, Kephir, Kefer, Knapon, Kepi, Kippe이라는 이름으로도 만들어지고 있다(Ismail *et al.*, 1983; Kemp, 1984; 中澤과 細野, 1988). Caucasus 지방에서 kefir를 만드는 전통적인 방법은 산양의 가죽주머니에 우유 또는 산양유를 채우고, 여기에 kefir grain을 넣어서, 실온에서 젖에 거품이 나올 때까지 약 2일간 발효한 다음, 체로 여과하면 마실 수 있는 kefir가 된다. 전통적인 kefir의 알코올 함량은 0.5~1.5%로, 탄산가스에 의한 자극적인 풍미가 나는 것이 특징이다(Adachi *et al.*, 1990). Kefir grain의 조성은 Ottogalli 등(1975)에 의하면 지방 3.5%, 단백질 32.6%, 탄수화물 56.2%, 회분 6%이며, Dmitrichenko(1976)는 지방 4.4%, 단백질 34.3%, 탄수화물 45.7%, 회분 12.1%, 수분 3.5%라고 보고하였다.

### 2. 분류

Kefir grain에 주로 분포하고 있는 균종은 *Lactobacillus* 속인 *Lactobacillus(Lb.) causicus*, *Lb. brevis*, *Lb. plantarum*, *Lb. acidophilus*, *Lb. kefiranofaciens*, *Lb. cellobiosus*, *Lb. bulgaricus*, *Lb. helveticus* subsp. *jogurtii*, *Lb. lactis* 등이고, *Lactococcus* 속인 *Lactococcus(Lc.) lactis*, *Lc. diacetylactis*, *Lc. cremoris*, *Lc. thermophilus*, *Lc. filant*, *Lc. durans* 등이며, *Leuconostoc* 속은 *Leuconostoc(Leu.) dextranicum*, *Leu. mesenteroides*, *Leu. kefir* 등과 *Acetobacter rancens*, *Bacillus swotilis*가 존재한다(Ottogalli *et al.*, 1973; 戸羽 *et al.*, 1986; 김 등, 1994). Kefir는 이러한 균주들에 의하여 이화학적으로 알코올 발효와 유산발효를 동시에 하여 약 0.8~1.0%의 lactic acid와 2.0%의 알코올과 탄산가스를 함유하는 발효유 제품이다. 특히, 이러한 발효 과정 중에 생성되는 휘발성 지방산, diacetyl, acetaldehyde는 kefir 특유의 풍미 생성에 영향을 준다(Seitz *et al.*, 1963).

### 3. Kefir의 기능

Kefir와 koumiss 같은 산·알코올 발효유는 생성되는 알코올과 탄산가스로 인하여 산업화하기가 까다롭기 때문에 아직까지 요구르트와 달리 광범위한 연구가 미흡한 편이고, 또 요구르트와의 기능적 차이를 평가한 연구결과도 찾아보기 어려운 상태이다. 현재까지의 연구 동향은 kefir grain과 발효액의 미생물 균종에 대한 연구(Benno, 1998; Koroleva, 1988b; 이와 김, 1986; Marshall *et al.*, 1984)와 여기서 분리한 유산균의 특성 및 kefir를 제조하는 방법 등에 대한 연구가

주로 수행되어 왔으며(Assadi *et al.*, 2000; Beshkova *et al.*, 2002; Duitschaever *et al.*, 1987; Koroleva, 1988a), 콜레스테롤 저하를 비롯한 항암 활성이나 면역 증강 능력 등과 같은 건강 기능성에 대한 연구는 비교적 적은 편이었다(Diniz *et al.*, 2003; Otle'와 Cagindi, 2003; 윤 등, 1998). 그러나 Caucasus 지방의 kefir가 1970년대부터 세계적으로 주목을 끌게 되었고, 일본에서도 이 무렵부터 각 대학과 유제품 제조회사의 연구실에서 본격적인 연구가 시작되었다. 현재 우리나라에서도 kefir에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(강 등, 1998; 김 등, 1994; 박 등, 2003; 이와 김, 1986; 정 등, 2002).

#### 1) Kefir의 항암 작용

Ehrlich 암세포(E-C)와 Sarcoma 180 암세포(S-180)를 피하에 접종한 mouse에 kefir로부터 분리한 수용성 다당류(KGF-C)를 경구 투여한 후 항종양 활성을 측정하였다. KGF-C를 경구 투여한 mouse는 비투여 mouse에 비해 E-C 및 S-180 암세포의 증식이 각각 40~59%, 21~81% 억제되었다. 그러나 KGF-C는 직접 종양세포를 억제하는 효과는 없었던 것으로 나타났고, KGF-C의 항종양 활성은 숙주의 면역작용을 통하여 작용한 것으로 보인다(Shiomi *et al.*, 1982). 또, E-C를 mouse의 대퇴부 근육 내에 이식하고 다음날부터 kefir 동결건조물(YK-1)을 10일간 경구 투여하고, 이식 10일 후에 종양을 적출하여 종양을 측정하였다. Kefir의 동결건조물(YK-1)은 100 mg/kg(실험 mouse 체중) 투여, 500 mg/kg 투여로 E-C의 증식이 유의하게 억제되었다. 양성대조군으로 이용한 마이토신(MMC)은 1 mg/kg으로 종양의 증식을 유의성 있게 억제하였다. Kefir 동결건조물(YK-1)의 Ehrlich 암 증식 억제의 작용강도는 100 mg/kg의 투여량에서 53.6%의 억제율로, 억제율 50% 이상이 되어야 하는 국제암학회의 기준치를 초과하여 유효성이 인정되었다. 다당류의 이러한 항암 효과는 *in vitro*에서는 나타나지 않았기 때문에 숙주 매개에 의한 작용으로 추정하였다(Shiomi *et al.*, 1982). 요구르트 및 kefir의 투여가 mouse 종양에 미치는 영향을 조사하였는데, mouse에 Lewis 폐암세포를 이식한 첫날부터 9일간 계속하여 요구르트와 kefir를 2 g/kg 씩 투여했을 때, 종양의 증식 억제율이 요구르트는 약 15% 인 반면 kefir는 약 62%로 4배나 높은 것으로 나타났다(古川 *et al.*, 1990). 또 항암제인 PSK를 투여했던 군(억제율 46%)보다도 높게 종양의 증식을 억제하였으며, 대조군보다 유의성 있게( $p<0.05$ ) 종양의 증식을 억제하는 것으로 나타났다(古川, 1996). 터키의 Cevikbas 등(1994)은 11마리의 mice 등에 S-180을 이식하여 15일 후에 암이 발생한 mouse의 종양 크기를 측정하였다. 하루에 0.5 mL의 kefir를 투여한 mouse(treated mice)와 투여하지 않은 mouse(control mice)의 암세포 크기를 20일 후에 비교하였는데, kefir를 섭

취하기 전의 암세포의 크기는 평균  $0.06 \pm 0.05 \text{ cm}^3$ 였으나, kefir를 섭취 한 후는 평균  $0.02 \pm 0.02 \text{ cm}^3$ 로 작아졌다. 이 결과는 kefir의 항암 작용을 잘 나타냈다고 본다.

## 2) Kefir의 항균 작용

Alm(1983)과 Korneva(1979)는 *Salmonella*, *Shigella* 그리고 *Staphylococcus*종에 대하여 kefir가 항균 작용을 나타냈다고 보고하고 있다. Kefir의 항균 작용의 실험은 kefir의 pH를 5.5와 7.0으로 각각 조정하여 행하였는데, kefir와 kefir grain을 첨가한 경우는 pH의 변화에 관계없이 어떤 세균에 대해서도 증식을 억제하였다. 또, 곰팡이와 효모를 넣은 배지에 kefir를 0.25 mL 넣어, 곰팡이는 26°C에서 10일간, 효모는 37°C에서 3일간 배양하여 증식을 관찰하였을 때, kefir를 첨가한 경우는 대부분의 곰팡이와 효모의 증식을 억제하였다(Cevikbas *et al.*, 1994).

## 3) Kefir의 면역 강화 작용

Kefir grain에서 유래한 다당체가 대조군에 비해 T 세포와 보조 T 세포, B 세포, 그리고 대식세포와 같은 면역세포들의 활성을 현저하게 증가시키며, 숙주면역체계의 항종양 능력을 상승시킨다고 보고하였다(廣中 *et al.*, 1993). 또, kefir 급여에 따라 쥐의 장관면역이 강화되는 것으로 나타났고, kefir에 의해 면역물질인 인터페론  $\beta$ 의 분비량이 증가되는 것이 각각 보고되었다. 이는 kefir 중의 sphingomyelin의 작용에 의한 것으로 다른 물질 중의 sphingomyelin보다 인터페론  $\beta$ 의 분비를 강하게 유도하는 것으로 생각된다(Thoreux와 Schmucker, 2001). Bukhgalter(1974)은 닭집관이 나빠져 체장질환이 유발된 어린이를 치료하는데 kefir를 이용하였고, Murofushi 등(1983)은 mouse에게 경구적으로 투여한 kefir grain의 다당체가 종양 증식과 지연형 과민증에 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다. 이와 같이 kefir에게는 인간의 면역 기능을 활발히 하는 성분이 포함되어 있어, 면역 기능이 활발해지면 순환기계의 기능도 개선되어 내장의 작용도 활발히 되어 당뇨병, 고혈압, 신장병 등의 성인병을 비롯하여 아토피성 피부염과 알레르기성 비염에 효험이 있는 것으로 고찰하고 있다(中澤, 2003). 특히, kefir 내에 있는 microflora는 항균 작용이 있으며, 이 중 *Lb. kefir*가 생산하는 다당류는 쥐의 악성종양을 억제하며, 경구 투여에서 현저한 효과를 발휘하는 것으로 밝혀져, biological response modifier(BRM)의 면역 증강제로서의 역할이 기대되고 있다(足立, 1988).

## 4) Kefir의 항스트레스 작용

Kabayama 등(1997)은 kefir의 지질과 kefiran의 항스트레스 효과를 연구하였다. 각종 스트레스를 받게 되면 체내에서

cortisol과 noradrenaline 등의 호르몬이 분비되는데, 이들은 면역시스템을 억제하여 감염성질환이나 암을 유발시키기 쉽게 한다. 이 연구에서는 식품 소재 중에 항스트레스에 효과가 있는 물질을 검색하기 위하여 인체 세포주인 MG-63을 사용하였고, 이 식품 소재가 인터페론의 생산을 억제하는 항스트레스 호르몬의 작용을 악화시키는 정도를 측정함으로써 효능을 평가하였다. 그 결과 1,2-diacylglycerol과 kefir의 지질 성분, 그리고 발효 시 분비되는 세포외다당체(EPS: exopolysaccharides)의 일종인 kefiran이 항스트레스 효과가 있는 성분으로 밝혀졌다. Cortisol 처리 시에 인터페론 생성이 급격히 줄어든 것을 3.7~11.1  $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 지질성분을 첨가 시 급격히 생성이 촉진되었으며, 오히려 cortisol 처리하지 않은 것보다도 몇 배 더 높은 양이 생성되었다. 그러나 그 이상의 농도에서는 급격히 효력을 상실하여 지질을 전혀 첨가하지 않은 것과 마찬가지로였다. 반면에 kefiran 첨가의 경우는 지질에 비해서 효과가 낮았지만, 첨가 농도를 높이면 cortisol 무처리 시 분비되는 인터페론 양의 70% 수준까지 접근하였다.

## 5) Kefir의 건강 증진 효과

Kefir의 효용으로서의 주로 면역 기능을 활발히 하고, 혈액의 흐름을 좋게 하는 등 순환기계의 개선과 장내의 부패균을 배제시키는 정장작용 등의 세 가지를 들 수 있다. Kefir에 대한 기능성은 요구르트만큼 폭넓게 연구가 이루어 지지는 못했지만, 요구르트와 거의 유사한 효과가 밝혀져 있는데, 대표적으로 혈중 콜레스테롤 저하 능력, 항균 작용, 면역 증강 작용, 항암 작용 등이 있다. 이러한 기능은 주로 kefir grain의 주요 구성성분인 kefiran에 의한 것으로 추정되며(Otle' *et al.*, 2003), 이외에 다양한 미생물에 의한 작용, 특히 요구르트에는 없는 효모에 의한 작용이 더해져서 나타나는 것으로 생각된다. 윤 등(1998)은 유럽의 kefir와 요구르트로부터 유산균을 분리하여 콜레스테롤 제거 능력을 측정된 결과, *L. plantarum* CU 691이 51.3%의 감소율을 보였고, *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii* CU 632는 28.7%의 감소율을 보였다고 보고하였다. 또, kefir는 유산균에 의한 발효유보다 kefir grain 중의 효모와 초산균에 의해 vitamin B군을 다량 생산하며, 우유 성분 이외에 소화 촉진 작용과 항암 작용도 있다고 보고되었다(Kandler와 Kunath, 1983; Shiomi *et al.*, 1982). 이와 같이 kefir의 약리효과는 숙주 면역성의 증가에 의하는 바가 크다고 생각되지만, 그의 작용기작에 대해서는 불분명한 점이 많고, 과학적 근거 또한 상당히 부족하여 아직도 연구할 내용이 많다고 본다.

## 6) Kefir의 소화 향상 기능

Kefir에 의해 위액과 타액의 분비가 촉진되어 위염, 십이지장궤양, 폐결핵 등으로 소화기능이 저하된 환자들의 소화기능이 현저히 향상되는 것으로 보고되고 있다. Batinkov (1971)는 십이지장과 소화궤양에 효과가 있다고 하였으며, Evenshtein(1978)은 kefir가 환자의 위액 분비와 산 형성을 자극한다고 하였다. 임상 효과의 실례로서 빈혈증, 위카타르, 소아의 설사, 심장병, 신장병, 비만, 과로에 치료 효과가 있다고 하고, 순환기계와 신경계의 활동을 정상으로 유지하며, 유아의 성장과 보전에 탁월한 효과를 발휘한다고 발표하였다. 또한, Safonova 등(1979)은 kefir가 혈청지방산의 수준을 조절하는 것을 발견하고, 이를 근거로 미성숙 유아에게 kefir를 먹일 것을 추천하였다. 모유의 보조식으로 kefir를 주었을 때 혈액 지방산 조성은 안정하게 되는 효과가 있으며, 유아에 대한 칼슘 흡수량이 모유보다 향상되었다. 따라서 kefir가 소화기능을 향상시키는데 도움이 된다고 할 수 있으며, 혈액 성분을 안정하게 되는 효과가 있다고 할 수 있다. Orlova 등(1980)은 급성 소장전염병을 가진 어린이에게 분유 혼합물을 섞은 kefir를 급여하였을 때 어린이들의 분변 색깔이 짧은 시간 내에 정상으로 돌아오는 것을 시사하며, kefir 급여의 이점을 역설하였다.

#### 4. 다당류(Polysaccharide)

미생물 생성 다당류에 관한 연구는 1942년 *Leuconostoc mesenteroides*가 생성하는 다당류인 dextran(Glicksman, 1982)이 혈장증량제로 개발된 이래 xanthan gum(Fu와 Tseng, 1990; Michel et al., 1987; 김 등, 1990), pulluran(Desmond et al., 1990; Dufresne et al., 1990; Silman et al., 1990) 등을 비롯한 여러 가지 다당류에 대해 기초 및 응용 연구가 진행되어 왔다. 미생물 생성 다당류는 상업적으로 이용되는 식물 다당류에 비해 물성이 다양하고 독특하며, 부가가치성이 매우 높아서 각종 산업의 기능성 신소재로서의 잠재력이 매우 크다(Sutherland, 1996). 미생물 생성 다당류는 세포내에서 탄소원 및 에너지원 저장을 위한 glycogen과 같은 세포내 다당류(intracellular poly-saccharide), 세포벽을 형성하는 N-acetyl glucosamine, N-acetyl muramic acid와 같은 구조 다당류(structural poly-saccharide), 그리고 세포 밖에 존재하여 유용한 물질로 이용되는 세포외 다당류(extracellular polysaccharide)로 구분된다. 세포 밖에 존재하는 세포외 다당류는 생산하는 미생물의 특성에 따라 세포벽에 캡슐을 형성하기도 하고, 세포벽을 빠져나가 발효액에 섞이는 형태도 있다(장 등, 1992).

유산균들 중에 상당수가 미생물 다당류를 생산하고 있다는 사실이 밝혀진 바 있고, 특히 북부 유럽에서는 점질물 생산 유산균들이 매우 오래 전부터 사용되어 왔다(Rasic과 Kurmann, 1978; 戸羽 et al., 1986; 배와 허, 2002). 이들 점질물 생성균

주들은 Nordic ropy 발효유 제품들과 Caucasus 지방의 kefir 및 북유럽 국가들의 villi, piima, langfil, taette 등의 전통적인 점성 발효유 제품에 사용되었고(Macira와 Townsley, 1984), 이들 제품 중의 점성물질은 생성균주들의 협막, 균체의 다당류 생성에 의해 유래된 것으로 그 균종에 따라 구성된 당의 종류와 비율이 다르다는 것이 밝혀진 바 있다(Cerning et al., 1992; Gruter et al., 1992; Gruter et al., 1993; La Riviers et al., 1967; Nakajima와 Hirota, 1992; Sharpe et al., 1972; Sundman, 1953). 또한 이들 점질물질들이 발효유 제품에서의 최종 제품에 여러 특성을 증진시키는 효과가 있다고 알려져 오래 전부터 이용되어 오고 있으며, 이들 유산균 중 *Bifidobacteria*의 다당류(Ohyama, 1982)와 *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. helveticus* car. *juguri*로부터 유래한 다당류(Kimmel et al., 1998)들이 항암 효과가 있다고 보고하였다.

이들 다당류가 갖고 있는 생물학적인 기능성과 항암성이 발견된 이래 새로운 치료 약물 개발 자원으로서의 잠재성을 보이고 있다(Oda et al., 1983). 또한 이들 다당류는 유산균과 유단백질을 결합시켜 발효유 제품의 결점인 유청 분리 현상을 완화시키고, 점성의 증가로 점착성을 증대시켜 최종제품의 적절한 조직성이나 견고성을 제공하여 안정제로 작용하며, 제조공정 중의 기계적 충격, 온도 및 물리적 충격에 대한 물성을 안정하게 유지시켜 주는 것으로 보고되었다(Cerning, 1990; Nakajima et al., 1990; Perry et al., 1998; Schelhaass, 1983). 그러나 kefir로부터 분리한 polysaccharide나 exopolysaccharide의 항로타바이러스 기능에 관한 연구는 김(2003)이 처음 시작하였다.

## Rotavirus(RV)의 특성과 항원성 및 예방

### 1. 발견

조직 배양 기술의 출현으로 1950년과 1960년에 다수의 장내 바이러스가 발견되었지만, 아무도 감염성 유아 설사의 중요한 병원체는 발견하지 못했다. 1972년 어린이와 어른의 변에서 면역전자현미경으로 27 nm Norwalk 바이러스를 확인했고, Norwalk 바이러스가 어린이와 어른에 비세균성 위장염 발생의 40%를 차지하지만 심한 위장염을 일으키지는 않는다고 보고하였다(Kapikian et al., 1974). 뒤이어 1973년 Bishop 등이 유아와 어린이의 심한 설사와 관련된 70 nm 휴먼 로타바이러스(HRV)를 발견했다. 맨 처음 HRV는 십이지장 점막에서 얇은 절편 전자 현미경에 의해 관찰되었고, 직후에 Bishop 등(1974), Flewett 등(1973) 그리고 Kapikian 등(1974), Middleton 등(1974)에 의해 전자현미경으로 변에서 확인되었다. Kapikian 등(1986)은 설사로 입원한 유아환자의 35~50%는 RV가 유아 위장염의 중요한 병원체라고 했으

며, 비교적 짧은 기간에 많은 나라의 조사자들이 유아 설사 환자 변에서 RV 검출을 보고했고, 그리고 곧 RV가 유아와 어린이의 심한 설사 질환의 중요한 병원체라는 것이 분명하게 되었다(Kapikian과 Chanock, 1990).

## 2. 분류

1979년 국제 바이러스명명위원회에 의해서 분류학상 Reoviridae과의 Rotavirus 속으로 명명했고, 이 과는 *reovirus*, *orbivirus*, *rotavirus*, *phytoreovirus*, *fijivirus* 그리고 현재 cytoplasmic polyhedrosis viruses의 명명되지 않는 군을 포함해서 6개의 속으로 분류했다(Kapikian과 Chanock, 1990).

## 3. 형태

RV 입자는 negative staining 전자 현미경으로 보면 독특한 수레바퀴 모양을 하고 있다. Rota라는 어원은 라틴어로 수레바퀴라는 뜻이다. RV는 Reoviridae과의 다른 두 속(genus), 즉 reovirus와 orbivirus를 구별할 수 있는 윤곽이 뚜렷한 테두리를 가지고 있다(Paul과 Stevenson, 1992). Double capsid 바이러스 입자들은 외각, 내각 그리고 20면체 핵으로 구성되어 있고, 대략 직경이 75 nm이다. 외각은 VP4와 VP7 단백질 두 층으로 되어 있고, 내각에서 외각으로 뻗어있는 수레바퀴 살 모양의 돌기를 가지고 있다. Single capsid 바이러스 입자들은 외각이 없고 직경이 대략 60 nm이다(Bartlett *et al.*, 1987; Paul과 Stevenson, 1992). 핵은 직경이 대략 38 nm이고, dsRNA 염색체 분절뿐만 아니라 RNA-의존 RNA polymerase와 다른 효소들이 함유되어 있다. Double capsid 바이러스 입자들만이 감염성이 있다(Spencer와 Arias, 1981).

## 4. 물리화학적 특성

Double capsid RV 입자는 cesium chloride(CsCl)에서 밀도가 1.36 g/cm<sup>3</sup>이고, 침강계수는 520~530S이다. Single capsid RV 입자는 밀도가 1.38 g/cm<sup>3</sup>이고, 침강계수는 380~400S이다(Bican *et al.*, 1982). SA-11 바이러스는 조직 배양 시에 에테르, 제내트론, 클로로포름, 반복되는 동결-해동, 고주파 처리하여 plague를 측정했을 때 안정하다. 37°C에서 1시간 또는 25°C에서 24시간 배양에는 안정하나, 50°C에서 5분 배양 후에는 80%, 30분 배양 후에는 99% 감염력을 잃는다(Estes *et al.*, 1979). 트립신, 판크레아틴이나 엘라스틴 같은 단백질 분해 효소에 의해 바이러스 감염 능력이 증가되기 때문에 HRV와 다른 까다로운 strain의 분리와 배양에 반드시 필요하다(Estes *et al.*, 1979; Fukosho *et al.*, 1981; Sato *et al.*, 1981). pH 3.5나 10.0에서 SA-11 titer는 약간 떨어지지만 감염력을 유지한다. pH 3.0 이하나 pH 10 이상에서 HRV의 외각은 분해되지만 입자는 분해되지 않는다(Palmer *et al.*, 1977). HRV와

SA-11은 EDTA와 같은 킬레이트 시약으로 처리하면 감염력을 잃는다. 킬레이트 시약은 칼슘농도를 감소시킴으로써 double capsid 입자를 single capsid 입자로 전환시킨다(Cohen *et al.*, 1979; Estes *et al.*, 1979; Shahrabadi와 Lee, 1986). 95% 에탄올과 5% 바이오그람(염소 처리된 페놀성 화합물) 같은 살균제가 SA-11을 불활성화시키고, 10% 포름알데히드 보다 더 효과적이다(Tan과 Schnagl, 1983).

## 5. 유전자

### 1) 염색체

RV 염색체는 dsRNA의 11분절로 되어 있고, 분자량은  $2 \times 10^5 \sim 2.2 \times 10^6$  dalton이다(Kalica *et al.*, 1976, 1978; McNulty *et al.*, 1981; Rodger *et al.*, 1975; Todd와 McNulty, 1977). RNA 분절은 외형길이를 기초로 하여 4개의 묶음(cluster; 즉 I~IV)으로 나눈다. 이들 4개의 묶음은 RNA의 PAGE를 이용하여 분리할 수 있고, RNA 분절의 이동순서에 따라 번호를 붙이며, A군 RV는 I, II, III, IV 묶음이 각각 4:2:3:2, B군은 4:2:2:3, C군은 4:3:2:2 패턴이고, E는 B군과 유사하다(Pedley *et al.*, 1986).

### 2) RV 단백질과 유전자 구조

유전자 구조는 두 개의 다른 RV로 동시 감염시키는 동안 유전자의 조합에 따른 표현형과 유전형의 상호관계, 여러 가지 유전자 산물과 단백질항체들의 반응분석, 분리 변형된 dsRNA의 *in vitro* 분석에 의해 각 dsRNA 분절의 분리와 polypeptide 산물의 분석, 바이러스의 polymerase에 의해서 만들어진 (+)ssRNA 유전정보의 분석 등 여러 가지 방법으로 확립했다(Kapikian과 Chanock, 1990). RNA 분절 1, 2, 3과 6의 code는 내각 polypeptide의 각각 VP1, VP2, VP3과 VP6이고, 분절 4와 9 code는 중요한 외각 polypeptide의 VP4와 VP7이다. 그리고 분절 5, 7, 8, 10과 11의 code는 비구조단백질이다(Liu *et al.*, 1988). VP4는 트립신과 같은 단백질 분해 효소에 의해서 VP5(MW 60,000)와 VP8(MW 28,000)로 분해되어 RV 감염 능력을 더욱 증가시킨다(Matsui *et al.*, 1989b). VP7은 과민성 혈청에 의한 중화로 결정되는 혈청 특이성에 크게 관련이 있다(Matsui *et al.*, 1989a).

## 6. RV 항원성

### 1) VP7 단백질

당단백질인 VP7은 과민성 항혈청에 의해 검출된 RV의 중요한 중화항원이고, 혈청형 결정에 기초로 이용된다(Killen *et al.*, 1982; Lazdins *et al.*, 1985; Morita *et al.*, 1988; Sabara *et al.*

al., 1985; Shaw *et al.*, 1988; Sonza *et al.*, 1984). VP7은 외각에 위치하고, 분자량은 34,000 그리고 비리온 단백질의 30%를 차지한다. 그러므로 두 번째로 풍부한 RV 단백질이고, 외각의 중요한 성분이다(Liu *et al.*, 1988). A군 RV는 과민성 항혈청으로 상호 중화시험을 하여 9개의 서로 다른 혈청형으로 분류하였다. 최근 RV의 혈청형 동정은 혈청형 1, 2, 3, 4 등의 HRV strain에 특이한 VP7 단클론 항체의 분리에 의해 손쉽게 되었다(Taniguchi *et al.*, 1987). 이후 동물바이러스를 포함해서 14종이 보고되고 있고, HRV도 당초 보고한 혈청형 1, 2, 3, 4에 추가해서 8, 9 및 12의 7종의 다른 혈청형이 존재한다고 보고하였다(Arias *et al.*, 1989; Browning *et al.*, 1991a; Browning *et al.*, 1991b; Snodgrass *et al.*, 1990; Urasawa *et al.*, 1990).

## 2) VP4 단백질

VP4는 외각 상에 튀어나온 짧은 돌기들로 되어 있다. VP4는 분자량이 88,000이고 비리온 단백질의 1.5%를 차지한다. 비록 외각의 미량성분이지만 VP4는 유전학적 및 면역학적인 분석에 의해 나타난 다수의 기능을 수행한다(Burns *et al.*, 1988; Liu *et al.*, 1988; Matsui *et al.*, 1989a; Prasad *et al.*, 1988). RV는 트립신 처리에 의해 감염성을 획득한다. 이것은 VP4(87K)에 트립신이 작용하여 VP5(59K, N말단 측)와 VP8(28K, C말단 측)로 분열하고, 그 결과 생기는 구조 변화로 바이러스의 침입과정이 촉진되어진다. VP4는 적혈구 응집 능력을 가지고 있고 바이러스 항원성을 갖고 있다(Offit *et al.*, 1986). VP4는 면역측정법, 중화시험과 P 유전자형의 서열 분석 비교에 의해 13개의 P 혈청형이 확인되었고(Kobayashi *et al.*, 1993), HRV에서는 P1A, P1B, P2, P3과 P4 등 적어도 5종의 혈청형이 보고되었다(Gorziglia *et al.*, 1990; Li *et al.*, 1993; Li와 Gorziglia, 1993; Taniguchi와 Urasawa, 1995). VP4의 항원성은 VP4형 항원보다도 교차중화항원은 중요하고, 항원은 VP8상에 위치하고 교차중화항원은 VP5상에 위치한다. 교차 반응성 중화항원은 복수의 독립된 결정기군에서 이루어진다는 것이 보고되고 있다(Hoshino *et al.*, 1985; Urasawa *et al.*, 1986).

## 7. 임상적 특징

RV 감염 환자의 전형적인 임상증상은 구토, 미열 그리고 2~8일 지속되는 물설사를 일으키며(Rodriguez *et al.*, 1977), 그 증상은 숙주 면역성과 더불어 서로 다른 RV strain에 의한 감염과 관련된다(Wyatt *et al.*, 1983). Rodger 등(1977)은 RV 감염 환자의 77%가 37.9°C 이상의 열이 발생하고, RV 음성군 보다 훨씬 자주 심하게 토하고 탈수증을 일으킨다고 했다. Nalin 등(1979)은 RV 위장염은 세균성 위장염에 의한

질병보다 덜 심한 증상을 나타내지만 더 심한 물 설사를 일으킬 수 있다고 했다. Saulsbury 등(1980)은 면역결핍이나 T-세포 결핍 어린이는 RV에 의해 더 오랫동안 만성적인 설사를 일으킨다고 했다. Riepenhoff-Talty(1985) 등은 단백질-칼로리 부족이나 영양 부족과 합병되면 RV성 위장염은 더 심하고 장기적인 임상 질병이 될 수 있다고 했다.

## 8. 예방과 치료

RV에 의한 장염을 예방하기 위해 백신 개발이 꾸준히 연구되어 오고 있다(Anderson *et al.*, 1986; Chiristry *et al.*, 1986; Forrest, 1993; Greenberg, 1993; Kapikian *et al.*, 1980; Von Bonsdorff *et al.*, 1978). 그러나 여러 가지 HRV의 혈청형에 의해 발병되는 질병을 충분히 폭넓게 방어하는데 어려움이 있다(De Mol *et al.*, 1986). 실제로 백신 개발의 일차적 실패는 RV들의 부위에 나타난 제한된 면역 반응 때문이다. RV 설사의 진전에 대한 가장 중요한 방어 인자는 작은창자 내벽에 특이항체의 존재이다(Offit와 Clark, 1985a, b; Offit *et al.*, 1986; Shaw *et al.*, 1991). 이러한 문제를 해결하기 위해 식품의 성분으로 RV 감염을 방어하는 많은 연구가 보고되고 있다. Ebina 등(1983, 1985, 1992)은 Holstein 젖소에 HRV Wa strain(혈청형 1), Ku strain(혈청형 2), Mo strain(혈청형 3)을 면역시킨 후 초유를 탈지하고 동결 건조하여 유아에게 음용시켰을 때 항-RV-초유가 RV 위장염을 예방한다고 하였고, Yolken 등(1992)은 모유의 mucin이 *in vitro*와 *in vivo*에서 HRV Wa, DS-1, P와 ST3 strain을 저해한다고 하였다. Yolken 등(1987)은 난백의 ovomucoids와 ovalbumin이 RV 감염을 저해한다고 하였으며, Ebina 등(1990)은 백색 레그혼닭에서 Wa와 Mo strain을 피하 면역시킨 후, 채란, 난황 IgY를 동결 건조하여 HRV를 감염시킨 mouse에 경구 투여했을 때, 항-RV-Yolk(IgY)가 RV 감염을 예방한다고 하였다. Koketsu 등(1993, 1995)은 난황에서 분리한 sialyloligosaccharides가 *in vitro*와 *in vivo*에서 HRV SA-11을 상당히 저해한다고 보고하였다.

## 당뇨병(Diabetes Mellitus, DM)의 종류와 치료

당뇨병은 기원전 3,500년 전에 기록이 있을 정도로 인류의 역사와 함께 하는 병으로 현대에 들어와서 더욱 발병률이 높아지고 있다. 1920년대 인슐린의 발견은 당뇨병 치료에 전기를 마련하여 당뇨병 환자의 생명을 구하고 삶의 질을 높리게 되었고, 1970년대 들어와서 제 1형 당뇨병과 제 2형 당뇨병의 발병 기작의 차이가 밝혀져, 이와 함께 예방 및 치료를 위한 본격적 연구가 가능하게 되었다(김, 2001b). 그럼에도 최근 통계청의 자료에 의하면 Fig. 1에 나타난 바

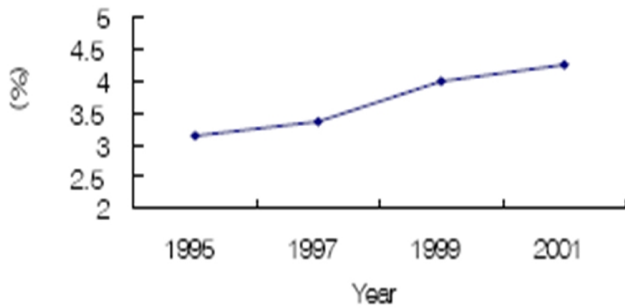


Fig. 1. Changes of mortality ratio from diabetes in Korean. (Sources: Korea Statistics, 2004)

와 같이 한국인의 사망 원인 중 당뇨병이 차지하는 비율이 모든 연령, 성별에서 증가하고 있는 추세이다(통계청, 2004). 당뇨병이란 포도당의 세포내 흡수에 관여하는 인슐린이 부족하거나, 인슐린의 작용 이상으로 포도당이 혈액 내에서 적절한 농도로 유지되지 못함으로 발생하는 만성 대사 질환이다. 당뇨병에 걸리게 되면 다음, 다뇨, 다식, 체중 감소, 전신 쇠약감 등의 증세를 보이며, 오랜 기간 고혈당을 유지하게 되면 당뇨병성 망막병증으로 인한 실명, 당뇨병성 신증으로 인한 신부전증, 말초신경, 자율신경 또는 뇌신경 장애 등으로 인한 족부병변, 거대혈관 병증으로 인한 동맥경화증 등의 합병증이 나타난다(강과 고, 1995). 일반적으로 당뇨병은 크게 두 가지 형태로 분류가 되고 있는데, 인슐린 의존성 당뇨병(Type 1 혹은 IDDM: Insulin dependent diabetes mellitus)과 인슐린 비의존성 당뇨병(Type 2 혹은 NIDDM: Non-Insulin dependent diabetes mellitus)으로 나눌 수가 있다(Table 1).

제 1형 당뇨병은 소아, 청소년 및 젊은 성인에서 주로 나

Table 1. Characteristics of type 1 and type 2 diabetes

	Type 1	Type 2
Age of onset	<30 yrs	>40 yrs
Peak age	<15 yrs	>50 yrs
Disease progress	often rapid	insidious
Obesity	uncommon	common
Ketoacidosis	common	uncommon
Insulin dependence	common	uncommon
Beta cell destruction	common	uncommon
Insulinitis	common	uncommon
Twin concordance	low	high
HLA association	HLA-DR, DQ	not known
Islet cell antibody	common	rare
Other endocrine autoantibody	common	rare

(Sources: Kang and Ko, 1995)

타나는 당뇨병으로 인슐린을 생산하는 췌장 베타세포의 파괴로 인하여 인슐린이 절대적으로 부족하여 발생한다. 그러므로 제 1형 당뇨병 환자는 외부에서 인슐린 주사가 꼭 필요하게 되고, 이로 인하여 제 1형 당뇨병은 인슐린 의존성 당뇨병이라고 명칭한다. 제 1형 당뇨병의 발병률에 있어서 서양 백인의 경우 약 1천 명 중 4명 정도가 발병하는 것으로 알려져 있으나, 일본과 한국인 등 동양인에 있어서는 백인보다 적은 발병을 보임으로써 인종적인 차이가 있는 것으로 추정되고 있다(강과 고, 1995). 그러나 우리나라에서도 서구문명의 도입과 함께 식생활의 변화 등 생활 패턴이 서구화에 따라 점차적으로 제 1형 당뇨병 환자의 발병률이 증가하고 있는 것으로 알려지고 있다.

제 2형 당뇨병은 근육세포나 지방세포의 인슐린 수용체의 복합적 결함, 미토콘드리아 유전자 결함, 포도당 전달체 등의 이상에 의한 복합적인 요인으로 생각되고 있으며, 우리나라의 경우 대부분의 당뇨병 환자가 이에 속한다고 알려져 있으나 아직까지 확실한 유전적 표지자는 알려져 있지 않은 상태이다(강과 고, 1995). 또한 서구의 경우, 제 2형 당뇨병 환자의 대부분이 비만증과 인슐린 저항증 등 전형적인 임상양상을 보이고 있으나, 우리나라를 비롯한 동양인에게서는 비만증의 임상양상이 현저히 낮은 것으로 보아, 제 2형 당뇨병의 병인은 매우 다양한 원인에 의하여 발생하는 것으로 추측되고 있다.

### 1. 제 1형 당뇨병

소아연령에서 발병된 당뇨병의 90%는 제 1형 당뇨병이며, 나머지는 비만증으로 초래된 2형 당뇨병이거나 glucokinase 결핍으로 초래되는 MODY(Maturity Onset Diabetes of Youth)이다. 소아에서 발병된 당뇨병은 주로 인슐린 의존성이기 때문에 1형 당뇨병을 소아당뇨병이라고 부르지만, 20세가 지난 성인에서도 1형 당뇨병이 발병되고 있다. 소아연령에서 1형 당뇨병은 사춘기 전후에 가장 많이 발병되며, 다음으로 6~7세에 많이 발병된다. 이러한 시기는 신체적으로 정신적으로 미성숙된 연령이기 때문에 당뇨병 관리에 필요한 혈당검사, 인슐린주사, 식사요법 등을 규칙적으로 시행하기가 상당히 힘들다(김, 2001a).

#### 1) 제 1형 당뇨병의 발생기전

제 1형 당뇨병은 자가면역기전에 의해 췌장 베타세포가 선택적으로 파괴되어 서서히 결핍되어 일어나는 전신적인 대사질환으로 유전적 및 환경적요소가 관여한다. 바이러스나 화학물질 등 환경인자에 의해 췌장 베타세포의 자가항원 또는 그 표현에 변화가 초래되거나, 유전적 감수성 또는 환경인자에 의해 T-림파구계의 변화가 일어나, 이들에 의한



면역관용(immunologic tolerance)이 유발되어 베타 세포 파괴를 유발하는 것으로 생각된다. 제 1형 당뇨병의 유전적 소인으로서의 일란성 쌍생아에서의 일치율은 25~50%이며, 환자나 가족의 유병률은 5~6%로 일반인의 위험률인 0.3~0.6%에 비해 훨씬 높으며, 조직항원(HLA)이 DR3 또는 DR4인 경우나 DR3/DR4 이형 접합체에서는 제 1형 당뇨병 발병이 상당히 많다(김, 2001a).

## 2) 제 1형 당뇨병의 병태생리 및 증상

면역기전에 의해 베타세포가 점차적으로 파괴되어 인슐린 분비가 점차적으로 감소될 경우, 인슐린 주사에 의존하게 된다. 인슐린 분비의 감소와 함께 이차적으로 스트레스 호르몬인 에피네프린, 코티솔, 글루카곤 및 성장 호르몬 분비가 증가되어 고혈당이 초래되며, 혈당이 180 mg/dL 이상 되면 소변에 당이 검출되어진다. 요중 당분으로 삼투압이 증가되어 수분을 많이 끌어당겨 소변량이 증가하며, 탈수와 다음증상이 생긴다(김, 2001a). 당뇨병의 주요 증상은 다뇨, 다음, 다식 및 체중 감소이다. 이러한 증상의 기간은 차이가 있으나, 대개 1개월 미만이다. 가장 초기에 나타나는 증상은 다뇨와 다음인 경우가 많으며, 다뇨 증상의 일환으로 야뇨증이 나타난다. 다식은 당뇨병으로 인한 칼로리 소모로 에너지 보충의 일환으로 나타나는 증상이나, 소아에서는 연령이 어릴수록 식욕 부진이 많다. 다식보다 식욕 부진이 있을 경우 10~30% 정도 체중 감소가 일어난다. 인슐린 분비가 감소됨에 따라 고혈당과 케톤혈증이 나타난다. 성격 변화, 전신 쇠약감, 시력 약화, 학교 성적 및 생활 활동의 감소, 두통, 불안감, 숨막힘감, 흉통, 복통, 구역질, 설사나 변비 증상이 나타난다(김, 2001a). 제 1형 당뇨병의 증상이 나타나는 시기는 췌장에 대한 자가항체로 췌장이 80% 이상 파괴되어 인슐린을 분비할 능력이 10~20% 이하로 현저하게 감소된 경우다. 췌장이 파괴되어 증상이 나타나기 시작되는 기간은 소아에서는 수주, 사춘기 연령이나 노년기에서는 수개월 내지 수년 정도된다(김, 2001a).

## 2. 제 2형 당뇨병

제 2형 당뇨병은 최소 하나 이상의 유전자들과 환경적인 요인들의 상호작용에 의하여 발병한다. 하지만 유전자들의 변이는 대부분 질병의 발생에 대한 취약성만을 나타낼 뿐 이러한 유전자 변이의 존재가 모두 질병의 발생으로 귀결되는 것은 아니며, 이러한 취약성의 유전도 우성이나 열성 유전처럼 단순한 양상을 취하지는 않는다(Soumitra와 Nicholas, 1996). 제 2형 당뇨병과 같이 유전적으로 복잡한 질환에서는 유전자들 사이의 다양한 역학관계 및 환경적 요인들과 유전적인 표현형 사이의 상호작용을 포함한 여러 가지 방법

론적인 문제들 때문에 연구에 어려움이 있다(박, 1998). 제 2형 당뇨병은 인슐린의 양 자체는 부족하지 않거나, 오히려 정상인 보다 많은 경우도 있으나 인슐린 저항성으로 인해 포도당이 세포내로 들어가지 못함으로써 발생하는 질환으로서, 대개 40대 이후에 발병하며, 임상적으로 인슐린 의존성이 없는 것이 특징이다(박과 김, 1994).

### 1) 제 2형 당뇨병에서 인슐린 저항성

인슐린 저항성(insulin resistance)은 생리적 인슐린 농도에 서 인슐린 작용(인슐린 감수성: insulin sensitivity)이 정상보다 저하된 metabolic state로 정의할 수 있다. 제 2형 당뇨병은 단일 질환이 아니라 고혈당을 공통적 요소로 보이는 많은 다양한 원인에 의한 여러 질환이지만 특징적으로 인슐린 저항성을 공통적으로 보인다(DeFronzo *et al.*, 1982; DeFronzo *et al.*, 1985; DeFronzo와 Ferrannini, 1987; DeFronzo, 1988; DeFronzo, 1992). 대표적인 예로 제 2형 당뇨병 발생과 밀접한 관계를 보이는 비만의 경우 인슐린 저항성이 증가하여도 췌장 베타 세포에서 이를 보상하기 위해 인슐린 분비능이 증가하는 경우 혈당은 거의 정상을 유지하지만 점차 인슐린 분비능의 증가가 인슐린 저항성을 보상하지 못하는 상대적 부족상태에서 혈당의 상승과 함께 당뇨병이 발병되는 것으로 생각되고 있다. 즉, 제 2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 상대적인 인슐린 분비 부족에 의해 발생하는데, 아직 논란은 있지만 일반적으로 인슐린 저항성이 선행하는 일차적인 원인으로 생각되고 있다(최와 박, 2002).

### 2) 인슐린 저항성의 원인

인슐린 저항성은 여러 원인에 의해 발생할 수 있는데, ① 비정상적인 인슐린 분자, ② 프로인슐린의 불완전 전환, ③ 역조절능력의 상승, ④ 인슐린 수용 항체의 인슐린, ⑤ 모세혈관 밀도 혹은 인슐린 이동의 감소, ⑥ 혈관내 구획에서 사이질 구획으로 모세혈관통과의 감소, ⑦ 세포 수준에서 인슐린 저항성 등으로 구분할 수 있다. 모든 요인들이 인슐린 저항성에 관여할 수 있으나, 제 2형 당뇨병에서의 인슐린 저항성은 주로 세포수준에서 발병하는 것으로 생각된다. 한편, 정상인에 비해 제 2형 당뇨병 환자에서 인슐린에 의한 포도당 섭취가 특히 근육에서 감소되어 있고, 또한 인슐린에 의해 HGO(hepatic glucose output)가 억제되지 않아 근육과 간에서의 인슐린 저항성 발생이 정량적으로 제 2형 당뇨병에서 중요하다(DeFronzo *et al.*, 1982; Hollenbeck *et al.*, 1984; Kolterman *et al.*, 1981).

## 3. 당뇨병의 치료

당뇨병의 상태를 좋게 하고, 건강을 유지하고 급성·만



성 합병증을 방지하는 당뇨병 관리 방법은 식사요법, 운동요법, 약물요법(인슐린 주사, 경구 혈당 강하제 복용)이 있다(박과 김, 1994). 이중 식사요법은 섭취한 식품에 대하여 혈당을 포함한 체내대사의 조절 자체가 매우 민감한 영향을 받기 때문에 반드시 실시하여야 하는 중요한 관리방법이다. 특히 인슐린 비의존형 당뇨병 환자들은 인슐린을 만들 수 있는 능력을 보유하고 있고, 적절한 식사는 인슐린의 효과적 작용을 위해 필요하며, 식사요법의 올바른 실천만으로도 정상 혈당을 유지할 수 있다고 알려져 있다(NIH Consensus Development Conference Statement, 1986). Hershman(1982)은 당뇨병 환자의 80%까지 식사요법만으로 만족할만한 관리가 이루어진다고 보고하였다. 제 1형 당뇨병인 소아 당뇨병에서는 당뇨 조절도 잘 하여야 하지만, 성인이 될 때까지 성장하여야 하기 때문에 더욱 많은 칼로리가 필요하게 된다. 총 칼로리 섭취는 체중이나 체표면적에 따라 표준기준표에서 계산하며, 칼로리 구성은 탄수화물 55%, 지방은 30%, 단백질은 15%로 한다. 탄수화물 중 70%는 전분과 같은 복합탄수화물로 섭취하며, 가능한 설탕 같은 단당류 섭취를 억제하는 것이 좋다. 복합탄수화물은 분해되는 과정이 필요하므로 혈당이 서서히 증가하나, 설탕 종류나 단 음료수는 바로 흡수되어 혈당을 증가시키므로 피하는 것이 좋으며, 청량 음료수는 무설탕이 좋다. 설탕 대신 사카린 사용에 대해 논란이 있으나, 비교적 긍정적이다. 지방 섭취는 불포화지방산이 포화지방산보다 많을수록 좋다. 불포화지방산과 포화지방산의 비율을 정상인에서 요구되는 0.3:1.0 비율보다 높은 1.2:1.0 비율을 추천한다. 그러므로 버터 대신 마가린으로 대체하며, 요리 시 동물성 기름보다는 식물성 기름을 이용하고, 소고기 섭취를 줄이고, 송아지고기, 지방을 제거한 닭고기나 칠면조 고기 등을 권장하며, 햄이나 베이컨보다는 생선을 권장한다. 콜레스테롤 섭취는 달걀 노른자 섭취를 줄이는 등 여러 가지 방법 등으로 줄이는 것이 좋다. 저밀도 지방단백 콜레스테롤(Low Density Lipoprotein Cholesterol)을 줄임으로써 동맥경화의 빈도가 감소된다는 연구 사례는 많이 있다(강과 고, 1995). 식사요법의 중요한 목표인 1일 섭취 열량의 실천이 당뇨병 조절에 미치는 영향에 대해 Hadden 등(1976)은 1일 800~2,300 kcal의 열량 제한을 4주~6달 동안 실시한 결과, 인슐린 분비 능력의 향상 등으로 만족할 정도의 당뇨병 조절이 이루어졌다고 보고하였다. 총 열량에 대한 탄수화물, 지방, 단백질의 구성비, 특히 이중에서 탄수화물과 지방의 비율을 달리하여, 고탄수화물·고섬유소·저지방 식사를 섭취하는 것이 인슐린 의존형 및 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에 있어서 인슐린 요구성을 줄이고, 인슐린 감수성을 증가시키고, 혈청내 총 콜레스테롤과 triglyceride 농도를 낮추며, 체중 감량을 돕고, 혈압을 낮춘다는 연구결과가

보고되고 있다(Anderson과 Ward, 1979; Anderson, 1983; Anderson *et al.*, 1991; Simpson *et al.*, 1981; Taskin *et al.*, 1983). 국내는 물론 해외에서도 kefir 섭취요법에 의한 당뇨병의 치료 효과에 관한 연구는 거의 없는 현실이다. 따라서, kefir가 당뇨병치료 보조식품으로서 이용 가능성이 있는지를 검토하고 연구할 가치가 있다고 본다.

## 요 약

국내는 물론 해외에서도 kefir 섭취 요법에 의한 당뇨병의 치료 효과에 관한 연구는 거의 없는 현실이다. 따라서, kefir가 당뇨병 치료 보조식품으로서 이용 가능성이 있는지를 검토하고 연구할 가치가 있다고 본다.

## 감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ007195) 지원에 의해 이루어졌으며, 현지연과 천정환은 2010년도 두뇌 한국 21사업의 지원을 받아 이에 감사를 드립니다.

## 참고문헌

1. Adachi, S., Toba, T. and Arihara, K. 1990. Immunofluorescence microscopic studies on distribution of *Lactobacillus kefirifaciens* and *Lactobacillus kefir* in kefir grains. *International J. Food Microbiology* 11(2):127-34.
2. Alm, L. 1983. Survival rate of *Salmonella* and *Shigella* in fermented milk products with and without added human gastric juice: an *in vitro* study. *Prog. Food Nutr. Sci.* 7 (3-4):19-28.
3. Anderson, J. W. 1983. Plant fiber and blood pressure. *Ann. Intern. Med.* 98:842-846.
4. Anderson, J. W. and Ward, K. 1979. High-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-treated men with diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 32:2312-2321.
5. Anderson, J. W., Ziegler, J. A., Deakins, D. A., Floore, T. L., Dillon, D. W., Oeltegen, P. R. and Whitley, R. J. 1991. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin dependent diabetes individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 54:936-943.
6. Anderson, E. L., Belshe, R. B., Bartram, J., Newman, F. C., Chanock, R. M. and Kapikian, A. Z. 1986. Evaluation of rhesus rotavirus vaccine(MMU18006) in infants and young children. *J. Infect. Dis.* 153:823-831.

7. Arias, C. F., Ruiz, A. M. and Lopez, S. 1989. Further antigenic characterization of porcine rotavirus YM. *J. Clin. Microbiol.* 27:2871-2873.
8. Assadi, M. M., Pourahmad, T. and Moazami, N. 2000. Use of isolated kefir starter cultures in kefir production. *World J. Microbiology & Biotechnology.* 16:541-543.
9. Bartlett, A. V., Bednarz-Prashad, A. J., Dupont, H. L. and Pickering, L. K. 1987. Rotavirus gastroenteritis. *Ann. Rev. Med.* 38:399-415.
10. Batinkov, E. L. 1971. Use of milk and kefir in peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Vopr. Pitan.* 30(4):89-91.
11. Benno, Y. 1998. The lactic acid bacteria flora in kefir grains. *醸協.* 93(3):176-183.
12. Beshkova, D. M., Simova, E. D., Simov, Z. I., Frengoca, G. I. and Spasoc, Z. N. 2002. Pure cultures for making kefir. *Food Microbiology* 19:537-544.
13. Bican, P., Cohen, J., Charpilienne, A. and Scherrer, R. 1982. Purification and characterization of bovine rotavirus cores. *J. Virol.* 43:1113-1117.
14. Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H. and Ruck, B. J. 1974. Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet.* 1:149-151.
15. Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H. and Ruck, R. J. 1973. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *Lancet.* 2: 1281-1283.
16. Browning, G. F., Chalmers, R. M., Fitzgerald, T. A. and Snodgrass, D. R. 1991a. Serological and genomic characterization of L338, a novel equine group A rotavirus G serotype. *J. Gen. Virol.* 72:1059-1064.
17. Browning, G. F., Fitzgerald, T. A., Chalmers, R. M. and Snodgrass, D. R. 1991b. A novel group A rotavirus G serotype: serological and genomic characterization of equine isolate F123. *J. Clin. Microbiol.* 29:2043-2046.
18. Bukhgalter, F. L. 1974. Use of kefir in complex treatment of children with biliary tract diseases associated with diseases of the pancreas. *Pediatrica akusherstvo i ginekologiya.* (6):15-17.
19. Burns, J. W., Greenberg, H. B., Shaw, R. D. and Estes, M. K. 1988. Functional and topographical analysis of epitopes in the hemagglutinin(VP4) of the simian rotavirus SA11. *J. Virol.* 62:2104-2172.
20. Cerning, J. 1990. Exocellular polysaccharides produced by lactic acid bacteria, *FEMS Microbiol. Rev.* 87:113-130.
21. Cerning, J., Bouullanne, C., Landon, M. and Desmazaud, M. 1992. Isolation and characterization of Exopolysaccharides from slim-forming mesophilic lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci.* 75:692-699.
22. Cevikbas, U., Izzettin, F. V., Ayca, B., Uras, F., Uysal, V., Yardimci, T. and Stohs, S. J. 1994. Nephrotoxicity of gentamicin and co-trimoxazole combination in rats. *General Pharmacology* 25(6):1185-1189.
23. Chiristry, C., Madore, H. P., Tresnor, J. J., Pray, K., Kapikian, A. Z., Chanock, R. M. and Dolin, R. 1986. Safety and immunogenicity of live attenuated rhesus monkey rotavirus vaccine. *J. Infect. Dis.* 154:1045-1047.
24. Cohen, J., Laporte, J., Charpilienne, A. and Scherrer, R. 1979. Activation of rotavirus RNA polymerase by calcium chelation. *Arch. Virol.* 60:177-186.
25. De Mol, P., Zissis, G., Butzler, J. P., Mutwewingabo, A. and Andre, F. E. 1986. Failure of live, attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet.* 2:108-113.
26. DeFronzo, R. A. 1988. Lilly lecture: the triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687.
27. DeFronzo, R. A. 1992. Pathogenesis of type 2(non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 35:389-397.
28. DeFronzo, R. A. and Ferrannini, E. 1987. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab. Rev.* 3:415-459.
29. DeFronzo, R. A., Simonson, D. and Ferrannini, E. 1982. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2(non-insulin-dependent) and type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23:313-319.
30. DeFronzo, R. A., Gunnarsson, R., Bjorkman, O., Olsson, M. and Wahren, J. 1985. Effect of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 76:149-155.
31. Desmond, P., Auer, F. and Seviour, R. J. 1990. Influence of varying nitrogen sources on polysaccharide production by *Aureobasidium pullulans* in batch culture. *Appl. Microbiol. Biotech.* 32:637-644.
32. Diniz, R. O., Garla, L. K., Schneedorf, J. M. and Carvalho, J. C. T. 2003. Study of antiinflammatory activity of Tibetan mushroom, a symbiotic culture of bacteria and fungus encapsulated into a polysaccharide matrix. *Pharmacological*

- Research. 47:49-52.
33. Dmitrichenko, M. I. 1976. Microstructure and composition of kefir grains. Dairy Sci. Abst. 38: 1066.
  34. Dufresne, R., Thibault, J. and Lencki, R. 1990. The effect of pressure on the growth of *Aureobasidium pullulans* and the synthesis of pullulan. Appl. Microbiol. Biotech. 32:526-532.
  35. Duitschaever, C. L., Kemp, N. and Emmons, D. 1987. Pure culture formation and procedure for the production of kefir. Milchwissenschaft. 42(2):80-82.
  36. Ebina, T., Sato, A., Umezu, K., Ishida, N., Ohyama, S., Oizumi, A., Aikawa, K., Katagiri, S., Katsushima, M., Imai, A., Kitaoka, S., Suzuki, H. and Konno, T. 1985. Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihuman rotavirus antibody. Medical Microbiology and Immunology. 174:177-185.
  37. Ebina, T., Sato, A., Umezu, K., Ishida, N., Ohyama, S., Oizumi, A., Aikawa, K., Katagiri, S., Katsushima, M., Imai, A., Kitaoka, S., Suzuki, H. and Konno, T. 1983. Prevention of rotavirus infection by oral administration by cow colostrum containing antibody against human rotavirus. Lancet. 2: 1029-1030.
  38. Ebina, T., Ohta, M., Kanamaru, Y., Yamamoto-Osumi, Y. and Baba, K. 1992. Passive immunization of suckling mice and infants with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. J. Med. Virol. 38:117-123.
  39. Estes, M. K., Graham, D. Y., Smith, E. M. and Gerba, C. P. 1979. Rotavirus stability and inactivation. J. Gen. Virol. 43:403-409.
  40. Evenshtein, E. M. 1978. Use of kefir for stimulation of gastric secretion and acid-formation in patients with pulmonary tuberculosis. Problemy tuberkuleza. 2:82-84.
  41. Flewett, T. H., Bryden, A. S. and Davies, H. 1973. Virus particles in gastroenteritis. Lancet. 2:1497.
  42. Forrest, B. D. 1993. Diarrhoeal disease and vaccine development. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 87:39-41.
  43. Fu, J. F. and Tseng, Y. H. 1990. Construction of lactose utilizing *Xanthomonas campestris* and production of xanthan gum from whey. Appl. Environ. Microbiol. 56:919-923.
  44. Fukusho, A., Shimizu, Y. and Ito, Y. 1981. Isolation of cytopathic porcine rotavirus in cell roller culture in the presence of trypsin. Arch. Virol. 69:49-60.
  45. Glicksman, M. 1982. Food Hydrocolloids. CRC Press. U.S.A. 1:125-149.
  46. Gorziglia, M., Larralde, G., Kapikian, A. Z. and Chanock, R. M. 1990. Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87:7155-7159.
  47. Greenberg, H. B. 1993. Rotavirus vaccination-Current status-A brief summary. In Biotechnology R&D Trends; Tzotzos, G. T., Ed.; Annals of the New York Academy of Sciences 700; New York Academy of Sciences: New York p32-35.
  48. Gruter, M., Leeftang, B. R., Kuiper, J., Kamerling, J. P. and Vilegenthart, J. F. G. 1992. Structure of the Exopolysaccharide produced by *Lactococcus lactis* subspecies *cremoris* H414 grown in a defined medium or skimmed milk. Carbohr. Res. 231:273-291.
  49. Gruter, M., Leeftang, B. R., Kuiper, J., Kamerling, J. P. and Vilegenthart, J. F. G. 1993. Structure of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus delbrückii* subspecies *bulgaricus* RR grown in skimmed milk. Carbohr. Res. 239:209-266.
  50. Hadden, D., Montgomery, D. A. D., Skelly, R., Trimble, E. R., Weaver, J. A., Wilson, E. and Buchanan, K. D. 1976. Mortality onset diabetes mellitus-response to intensive dietary management. Br. Med. J. 3:276.
  51. Hershman, J. H. 1982. A Patient Oriented Approach. Endocrine Pathophysiology, 2nd Ed, Philadelphia. Lea & Feiger, p 207.
  52. Hollenbeck, B. B., Chen, Y. I. and Reaven, G. M. 1984. Comparison of the relative effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus on *in vivo* insulin-stimulated glucose utilization. Diabetes 33:622-626.
  53. Hoshino, Y., Sereno, M. M., Salf, L. J. and Chanock, R. M. 1985. Independent segregation of two antigenic specificities (VP3 and VP7) involved in neutralization of rotavirus infectivity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82:8701-8704.
  54. Ismail, A. A., EL-Nockrashy, S. A. and Khorshid, M. A. 1983. A beverage from separated buffalo milk fermented with kefir grains. J. Dairy Technol. 36:117-118.
  55. Kabayama, S., Osada, K., Tachibana, H., Katakura, Y. and Shirahata, S. 1997. Enhancing effects of food components on the production of interferon  $\beta$  from animal cells suppressed by stress hormones. Cytotechnology 23:119-125.
  56. Kalica, A. R., Garon, C. F. and Wyatt, R. G. 1976. Differentiation of human and calf reovirus-like agents associated with diarrhea using polyacrylamide gel electrophoresis of RNA. Virol. 74:86-92.

57. Kalica, A. R., Sereno, M. M., Wyatt, R. G., Mebus, C. A., Chanock, R. M. and Kapikian, A. Z. 1978. Comparison of human and animal rotavirus strains by gel electrophoresis of RNA. *Virology* 87:247-255.
58. Kandler, O. and Kunath, P. 1983. *Lactobacillus kefir* sp., Component of microflora of kefir. *systematic Applied Microbiology* 4:286-294.
59. Kapikian, A. Z. and Chanock, R. M. 1990. Rotaviruses. *Virology* 2, 2nd ed. In B. N. Fields and D. M. Knipe(ed), Raven press, New York. pp.1353-1404.
60. Kapikian, A. S., Wyatt, R. G., Greenberg, H. B. and Kalica, A. R. 1980. Approaches to immunization of infants and young children against gastroenteritis due to rotavirus. *Review of Infectious Diseases* 2:459-469.
61. Kapikian, A. Z., Kim, H. W. and Wyatt, R. G. 1974. Reovirus-like agent in stools: association with infantile diarrhea and development of serologic tests. *Science* 185:1049-1053.
62. Kapikian, A. Z., Flores, J. and Hoshino, Y. 1986. Rotavirus: the major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be controllable by a "Jennerian" approach to vaccination. *Journal of Infectious Diseases* 153:815-822.
63. Kemp, N. 1984. Kefir, The champagne of cultured dairy products. *Cultured Dairy Products Journal* 19:29-30.
64. Killen, H. M. and Dimmock, N. J. 1982. Identification of a neutralization specific antigen of a calf rotavirus. *Journal of General Virology* 62:297-311.
65. Kimmel, S. A., Roberts, R. F. and Ziegler, G. R. 1998. Optimization of exopolysaccharide production by *Lactobacillus delbrückii* ssp. *bulgaricus* RR grown in a semidefined medium, *Applied Environmental Microbiology* 64:659-664.
66. Kobayashi, N., Taniguchi, K. and Urasawa, T. 1993. Reactivity of anti-human rotavirus VP4 neutralizing monoclonal antibodies with animal rotaviruses and with unusual human rotaviruses having different P and G serotypes. *Research in Virology* 144:201-207.
67. Koketsu, M., Juneja, L. R., Kim, M., Ohta, M., Matsuura, F. and Yamamoto, T. 1993. Sialyloligosaccharides of egg yolk fraction. *Journal of Food Science* 58:743-747.
68. Koketsu, M., Nitoda, T., Juneja, L. R., Kim, M., Kashimura, N. and Yamamoto, T. 1995. Sialyloligosaccharides from egg yolk as an inhibitor of rotaviral infection. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 43:858-861.
69. Kolterman, O. G., Gray, R. S., Griffin, J., Burstein, P., Insel, J., Scarlett, J. A. and Olefsky, J. M. 1981. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 68: 957-969.
70. Korneva, V. V., Nabukhotnyi, T. K., Cherevko, S. A., Kravets, A. A. and Sidorchuk, I. I. 1979. Use of propiono-acidophilus milk in the complex treatment of intestinal dysbacteriosis in infants with staphylococcal infections and sepsis. *Vopr Pitan. Sep-Oct(5):37-40.*
71. Koroleva, N. S. 1988a. Starters for fermented milk. Section 4. Kefir and kumys starters. *International Dairy Federation Bulletin* 277:35-39.
72. Koroleva, N. S. 1988b. Technology of kefir and kumys. *International Dairy Federation Bulletin* 277:96-99.
73. La Riviers, S. W. M., Kooiman, P. and Schimide, K. 1967. Kefir in a novel polysaccharide produced in the kefir grain by *Lactobacillus brevis*. *Archiv für Microbiologie* 59: 269-278.
74. Lazdins, I., Sonza, A., Dyal-Smith, M. L., Coulson, B. S. and Holmes, I. H. 1985. Demonstration of an immunodominant neutralization site by analysis of antigenic variants of SA11 rotavirus. *Journal of Virology* 56:317-319.
75. Li, B. and Gorziglia, M. 1993. VP4 serotype of the Gottfried strain of porcine rotavirus. *Journal of Clinical Microbiology* 31: 3075-3077.
76. Li, B., Larralde, G. and Gorziglia, M. 1993. Human rotavirus K8 strain represents a new VP4 serotype. *Journal of Virology* 67: 617-620.
77. Liu, M., Offit, P. A. and Estes, M. K. 1988. Identification of the simian rotavirus SA11 genome segment 3 product. *Virology* 163:26-32.
78. Macira, D. and Townsley, P. M. 1984. Scandinavian ropy milk: Identification and characterization of endogenous ropy lactic streptococci and their extracellular excretion. *Journal of Dairy Science* 67:735-745.
79. Marshall, V. M., Cole, W. M. and Brooker, B. E. 1984. Observation on the structure of kefir grain and the distribution of the microflora. *Journal of Applied Bacteriology* 57:491-497.
80. Matsui, S. M., Mackow, E. R. and Greenberg, H. B. 1989a. The molecular determinant of rotavirus neutralization and protection. *Advances in Virus Research* 36:181-214.
81. Matsui, S. M., Offit, P. A., Vo, P. T., Mackow, E. R., Benfield, D. A., Shaw, R. D., Padilla-Noriega, K. and Greenberg, H. B. 1989b. Passive protection against rotavirus-induced diarrhea by monoclonal antibodies to the heterotypic

- neutralization domain of VP7 and the VP8 fragment of VP4. *J. Clin. Microbiol.* 27:780-782.
82. McNulty, M. S., Allan, G. M., Todd, D., McFerran, J. B. and McCracken, R. M. 1981. Isolation from chickens of a rotavirus lacking the group antigen. *J. Gen. Virol.* 55: 405-413.
83. Michel, R., Seviour, J. and Pethica, L. M. 1987. Exocellular polysaccharide production by isolates of *Epococcum purpurascens*. *Biotech. Letters.* 9:741-744.
84. Middleton, P. J., Syzmanski, M. T., Abbott, G. D., Bortolussi, R. and Hamilton, J. R. 1974. Orbivirus acute gastroenteritis of infancy. *Lancet.* 1:1241-244.
85. Morita, Y., Taniguchi, K., Urasawa, T. and Urasawa, S. 1988. Analysis of serotype-specific neutralization epitopes on VP7 of human rotavirus by the use of neutralizing monoclonal antibodies and antigenic variants. *J. Gen. Virol.* 69:451-458.
86. Murofushi, M., Shiomi, M. and Aibara, K. 1983. Effect of orally administered polysaccharide from kefir grain on delayed-type hypersensitivity and tumor growth in mice. *Jap. J. Medical Science & Biology.* 36(1):49-53.
87. Nakajima, H. and Hirota, T. 1992. Structure of the extracellular polysaccharide form slime-forming *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* SBT 0495, *Carbohydr. Res.* 224: 245-253.
88. Nakajima, H., Toyoda, S., Toba, T., Itoh, T., Mukai, T., Kitazawa, H. and Adachi, S. 1990. A novel phosphopolysaccharide from slim-forming *Lactococcus lactis* subspecies *cremoris* SBT 0495. *J. Dairy Sci.* 73:1472-1477.
89. Nalin, D. R., Levine, M. M., Mata, L., deCespedes, C. and Vrgas, W. 1979. Oral rehydration and maintenance of children with rotavirus and bacterial diarrheas. *Bull. WHO.* 57:453-459.
90. NIH Consensus Development Conference Statement. 1986. Diet and exercise in non-insulin dependent diabetes mellitus. 6:8.
91. Oda, M., Hasegawa, H., Komatsu, S., Kambem, K. and Tsuchiya, F. 1983. Antitumor polysaccharide from *Lactobacillus* sp., *Agric. Biol. Chem.* 47:1623-1625.
92. Offit, P. A and Clark, H. F. 1985a. Maternal antibody-mediated protection against gastroenteritis due to rotavirus in newborn mice is dependent on both serotype and titer of antibody. *J. Infect. Dis.* 152:1152-1158.
93. Offit, P. A. and Clark, H. F. 1985b. Protection against rotavirus-induced gastroenteritis in a murine model by passively acquired gastrointestinal but not circulating antibodies. *J. Virol.* 54:58-64.
94. Offit, P. A., Blavat, G., Greenberg, H. B. and Clark, H. F. 1986. Molecular basis of rotavirus virulence: Role of gene segment 4. *J. Virol.* 57:46-49.
95. Ohshima, Y. 1982. Extracellular polysaccharide produced by *Bifidobacterium*. *Jap. Dairy Food Sci.* 31:A258-259.
96. Orlova, Z. N., Kasatkina, T. N. and Okhapkina, V. F. 1980. Use of Robolact and Linolac dry milk mixtures in the overall therapy of infants with acute intestinal infections. *Vopr. Pitan. Jul-Aug(4):*45-47.
97. Otle', S. and Cagindi, O. 2003 Kefir: A probiotic dairy-composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan J. of Nitrition* 2(2):54-59.
98. Ottogalli, G., Galli, A., Resmini, P. and Volonterio, G. 1975. Microbiological and chemical composition ultrastructure of kefir grains. *Annali di Microbiologiaed Enzimologia. Dairy Sci. Abst.* 37(12):7992.
99. Palmer, E. L., Martin, M. L. and Murphy, F. A. 1977. Morphology and stability of infantile gastroenteritis virus: comparison with reovirus and bluetongue virus. *J. Gen. Virol.* 35:403-414.
100. Paul, P. S. and Stevenson, G. W. 1992. Rotavirus and Reovirus. *Viral diseases. Section 2. Diseases of swine.* 7th ed. Ed. A. D. Leman, B. E. Straw, W. L. Mengeling, D'Allaire and D. J. Taylor: Wolfe Publishing Ltd press. pp.331-342.
101. Pedley, S., Bridger, J. C., Chasey, D. and McCrae, M. A. 1986. Definition of two new groups atypical rotaviruses. *J. Gen. Virol.* 67:131-137.
102. Perry, D. B., McMahon, D. J. and Oberg, C. J. 1998. Manufacture of low fat Mozzarella cheese using exopolysaccharide-producing starter cultures. *J. Dairy Sci.* 81:563-566.
103. Prasad, B. V., Wang, G. J., Clerx, J. P. M. and Chiu, W. 1988. Three-dimensional structure of rotavirus. *J. Mol. Biol.* 199:269-275.
104. Rasic, J. L. and Kurmann, J. L. 1978. *Yoghurt-Scientific Grounds, Technology, Manufacture and Preparations.* Technical Dairy Publishing House, Copenhagen, Denmark. p 61, pp. 99-137.
105. Riepenhoff-Talty, M., Offor, E., Klossner, K., Kowalski, E., Carmody, P. J. and Ogra, P. L. 1985. Effect of malnutrition on rotavirus infection in mice. *Pediatr. Res.* 19: 1250-1253.

106. Rodger, S. M., Schnagl, R. D. and Holmes, I. H. 1975. Biochemical and biophysical characterization of diarrhea viruses of human and calf origin. *J. Virol.* 16:1229-1235.
107. Rodger, S. M., Schnagl, R. and Holmes, I. H. 1977. Further biochemical characterization, including the detection of surface glycoproteins, of human, calf, and simian rotaviruses. *J. Virol.* 24:91-98.
108. Rodriguez, W. J., Kim, H. W., Arrobrío, J. O., Brandt, C. D. and Chanock, R. M. 1977. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J. Pediatr.* 91:188-193.
109. Sabara, M., Gilchrist, J. E., Hudson, G. R. and Babiuk, L. A. 1985. Preliminary characterization of an epitope involved in neutralization and cell attachment that is located on the major bovine rotavirus glycoprotein. *J. Virol.* 53:58-66.
110. Safonova, T. I., Iatsyk, G. V., Iurkov, I. A. and Volkova, L. D. 1979. Effect of different types of feeding on the fatty acid makeup of the blood serum in premature infants. *Voprosy Pitaniia.* 6:44-49.
111. Sato, K., Inaba, Y., Shinozaki, T., Fujii, R. and Matumoto, M. 1981. Isolation of human rotavirus in cell cultures. *Arch. Virol.* 69:155-160.
112. Saulsbury, F. T., Winkelstein, J. A. and Yolken, R. H. 1980. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J. Pediatr.* 97:61-65.
113. Schelhaass, S. M. 1983. Characterization of exocellular slime produced by bacterial starter cultures used in the manufacture of fermented dairy products. Ph. D. Dissertation, University of Minnesota, St. Paul.
114. Seitz, E. W., Sandine, W. E., Elliker, P. R. and Day, E. A. 1963. Distribution of diacetyl reductase among bacteria. *J. Dairy Sci.* 46:186-189.
115. Shahrabadi, M. S. and Lee, P. W. 1986. Bovine rotavirus maturation is a calcium-dependent process. *Virol.* 152:298-307.
116. Sharpe, M. E., Grabie, I. E., and Tilbury, R. H. 1972. Some slime forming heterofermentative species of the genus *Lactobacillus*. *Appl. Microbiol.* 23:389-397.
117. Shaw, R. D., Mackow, E. R. and Dyal-smith, M. L. 1988. Serotypic analysis of VP3 and VP7 neutralization escape mutants of rhesus rotavirus. *J. Virol.* 62:3509-3512.
118. Shaw, R. D., Groene, W. S., Macknow, E. R., Merchant, A. A. and Cheng, E. H. 1991. VP4-specific intestinal antibody response to rotavirus in a murine model of heterotypic infection. *J. Virol.* 65:3052-3059.
119. Shiomi, M., Sasaki, K., Murofushi, M. and Aibara, K. 1982. Antitumor activity in mice of orally administered polysaccharide from kefir grain. *Jap. J. Medical Science and Biology* 35:75-80.
120. Silman, R. W., Bryon, W. L. and Leathers, T. D. 1990. A comparison of polysaccharide from strains of *Aureobasidium pullulans*. *FEMS Microbiol. Reviews.* 71:65-70.
121. Simpson, H. C. R., Lousley, S. and Geekie, M. A. 1981. A high-carbohydrate leguminous fiber diet improves all aspects of diabetic control. *Lancet.* 1:1-5.
122. Snodgrass, D. R., Fitzgerald, T., Campbell, I., Scott, F. M. M., Brosnong, G. F., Miller, D. L., Herring, A. J. and Greenberg, H. B. 1990. Rotavirus serotypes 6 and 10 predominate in cattle. *J. Clin. Microbiol.* 28(3):504-507.
123. Sonza, S., Breschkin, A. M. and Holmes, I. H. 1984. The major surface glycoprotein of simian rotavirus (SA11) contains distinct epitopes. *Virol.* 134:318-327.
124. Soumitra, G. and Nicholas, J. S. 1996. Genetic analysis of NIDDM : The study of quantitative traits. *Diabetes* 45:1-14.
125. Spencer, E. and Arias, M. L. 1981. *In vitro* transcription catalyzed by heated treated human rotavirus. *J. Virol.* 40: 1-10.
126. Sundman, V. 1953. On the protein character of slime produced by *Streptococcus cremoris* in finnish røpy sour milk. *Acta. Chem. Scand.* 7:558.
127. Sutherland, I. W. 1996. A natural terrestrial biofilm. *J. Industrial Microbio. & Biotechnol.* 17(3/4):281-283.
128. Tan, J. H. and Schnagl, R. G. 1983. Rotavirus inactivated by a hypochloritebased disinfectant: a reappraisal. *Med. J. Aust.* 1:550.
129. Taniguchi, K. and Urasawa, S. 1995. Diversity in rotavirus genomes. *Virol.* 6:123-131.
130. Taniguchi, K., Urasawa, T., Morita, Y., Greenberg, H. B. and Urasawa, S. 1987. Direct serotyping of human rotavirus in stools using serotype 1-, 2-, 3-, and 4-specific monoclonal antibodies to VP7. *J. Infect. Dis.* 155:1159-1166.
131. Taskin, M. F., Nikkila, E. A. and Ollus, A. 1983. Serum lipids and lipoprotein in insulin-dependent diabetic subjects during high CHO-fiber diet. *Diabets Care.* 6(3):224-230.
132. Thoreux, K. and Schmucker, D. L. 2001. Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats. *American Society for Nutritional Sciences.* 807-811.

133. Todd, D. and McNulty, M. S. 1977. Biochemical studies on a reovirus-like agent (rotavirus) from lambs. *J. Virol.* 21:1215-1218.
134. Urasawa, S., Urasawa, T., Wakasugi, F., Kobayashi, N., Taniguchi, K., Lintag, I. C., Saniel, M. C. and Goto, H. 1990. Presumptive seventh serotype of human rotavirus. *Arch. Virol.* 113:279-282.
135. Von Bonsdorff, C. H., Havi, T., Makela, P. and Mortimer, A. 1978. Rotavirus infections in adults in association with acute gastroenteritis. *J. Med. Virol.* 2:21-28.
136. Wyatt, R. G., James, H. D. Jr., Pittman, A. L., Hoshino, Y. and Greenberg, H. B. 1983. Direct isolation in cell culture of human rotaviruses and their characterization into four serotypes. *J. Clin. Microbiol.* 18:310-317.
137. Yolken, R. H., Peterson, J. A., Vonderfecht, S. L., Fouts, E. T., Midthun, K. and Newburg, D. S. 1992. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J. Clin. Invest.* 90:1984-1991.
138. Yolken, R. H., Willoughby, R., Wee, S. B., Miskuff, R. and Vonderfecht, S. 1987. Sialic acid glycoproteins inhibit *in vitro* and *in vivo* replication of rotaviruses. *J. Clin. Invest.* 79:148-154.
139. 古川徳. 1996. ケフィール粒の免疫賦活作用. *Jap. J. Dairy and Food Sci.* 45, A131-139.
140. 古川徳, 松岡昭善, 山中良忠. 1990. マウスのヨーグルトおよびケフィール投与が腫瘍の増殖に及ぼす影響. *日本栄養. 食糧學會誌* 43, 450-453.
141. 廣中貴廣, 谷典, 大石 一二三. 1993. Kefirの生理作用. *New Food Industry* 35(8), 35-43.
142. 足立達. 1988. 新規乳酸菌, *Lactobacillus kefiranoformis* の発見とその利用. *한국유가공기술과학회지* 6(1), 8-13.
143. 中澤勇二 (조진국 역). 2003. 이것이 케피어 발효유다. 삼익유가공.
144. 中澤勇二, 細川明義. 1988. 發酵乳機能—健康科學探索— p113. 食品材料研究會. 東京. 日本.
145. 戸羽隆宏, 有原圭三, 足立達. 1986. Caucasus 地方の發酵乳ケフィールの謎を探る. *化學と生物* 24, 218-221. 日本農芸學會.
146. 강동규, 조중근, 윤형호. 1998. Kefir yoghurt로부터 분리된 *Lactobacillus* spp.의 Probiotic 활성과 Pulsed Field Gel 전기영동에 의한 균주 동정. *한국유가공기술과학회지* 16(1), 8-15.
147. 강엽, 고인영. 1995. 제 1형 당뇨병의 발병원인과 치료 전망. *생화학 뉴스* 15(6), 388-396.
148. 김덕희. 2001a. 제 5회 대한 당뇨병학회 연수강좌 - 제 1형 당뇨병의 진단 및 치료.
149. 김동신, 박상교, 광해수, 이길왕. 1994. Kefir cultures로부터 유당발효효소의 분리 동정 및 특성. *한국축산식품학회지* 14(2), 175-178.
150. 김배형, 유영제, 이기영, 윤종선. 1990. *Xanthomonas campestris*에 의한 xanthan gum 생산에 관한 연구. *한국생물공학회지* 5, 25-36.
151. 김영호. 2001b. 당뇨병 다스리기. 서림문화사.
152. 김종현. 2003. Kefir culture로부터 분리한 점질성 유산균주와 exopolysaccharide의 특성에 관한 연구. M. S. Thesis. Konkuk Univ., Seoul, Korea.
153. 박선영, 김해리. 1994. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 식사요법 실천과 관련변인에 관한 연구. *대한영양학회지* 27(4), 356-367.
154. 박선정, 주영철, 장윤현, 차성관. 2003. 한국에서 수집된 케피어 그레인의 특성에 대한 연구. *한국축산식품학회지* 23(3), 262-268.
155. 박정현. 1998. 제2형 당뇨병의 유전적 소인에 대한 Candidate Gene Approach. *당뇨병* 22(4).
156. 배인휴, 허정원. 2002. Exopolysaccharide 생산 유산균주의 분리 및 배양조건. *한국생물공학회지* 17(2), 169-175.
157. 이광수, 김동신. 1986. Kefir culture의 미생물학적 특성에 관한 연구. *한국낙농학회지* 8(4), 266-274.
158. 윤영호, 강동규, 백영진, 허철성. 1998. Yoghurt와 Kefir에서 분리된 *Lactobacillus* spp. 및 비 스타터 균주의 Cholesterol 흡수 활성. *한국낙농학회지* 20(2), 143-152.
159. 장호남, 권선훈, 심상준. 1992. *Methylomonas mucosa*에 의한 Exopolysaccharide의 유가식 및 연속생산. *한국생물공학회지* 8(2), 164-171.
160. 정규호, 최주희, 이지민, 이정훈, 장세영, 정용진. 2002. 과즙을 첨가한 Kefir 음료의 발효 특성. *식품산업과 영양* 7(3), 35-38.
161. 최철수, 박성우. 2002. 제 2형 당뇨병에서 인슐린 저항성의 발생기전. *대한내과학회지* 63(6), 613-624.
162. 통계청. 2004. 당뇨병 발병 현황. [www.nso.go.kr](http://www.nso.go.kr)