

REVIEW

프로바이오틱스의 호흡기감염에 대한 항바이러스 효과: 총설

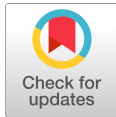
천정환^{1†} · 서건호^{2†} · 김영선² · 윤혜영² · 김현진² · 오형석² · 황원욱³ · 강석형^{3,4} · 정하정³ · 김현주⁵ · 정동관⁶ · 송광영^{2,3*}

¹인제대학교 반려동물보건학과
²건국대학교 수의과대학 및 원헬스연구소
³서정대학교 반려동물과 및 동물보건과
⁴건국대학교 동물자원과학과
⁵부천대학교 반려동물과
⁶고신대학교 식품영양학과

Antiviral Effect of Probiotics against Respiratory Tract Infections: A Review

Jung-Whan Chon^{1†}, Kun-Ho Seo^{2†}, Young-Seon Kim², Hye-Young Youn², Hyeon-Jin Kim², Hyungsuk Oh², Won-Uk Hwang³, Seok-Hyeong Kang^{3,4}, Hajeong Jeong³, Hyun-Ju Kim⁵, Dongkwan Jeong⁶, and Kwang-Young Song^{2,3*}

¹Department of Companion Animal Health, Inje University, Gimhae, Korea
²Center for One Health and College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea
³Department of Companion Animal and Department of Animal Health, Seojeong University, Yangju, Korea
⁴Department of Animal Science and Technology, Konkuk University, Seoul, Korea
⁵Department of Companion Animal, Bucheon University, Bucheon, Korea
⁶Department of Food and Nutrition, Kosin University, Busan, Korea



Received: June 10, 2023
Revised: June 19, 2023
Accepted: June 19, 2023

†These authors contributed equally to this study.

*Corresponding author :
Kwang-Young Song
Department of Companion Animal and
Department of Animal Health, Seojeong
University, Yangju, Korea
Tel : +82-31-860-5075
Fax : +82-31-859-6064
E-mail : drkysong@gmail.com

Copyright © 2023 Korean Society of Dairy Science and Biotechnology.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Majority of the respiratory infectious diseases that are generally prevalent in Korea from autumn to winter are caused by viruses such as respiratory syncytial virus and influenza A virus. Therefore, there is rapidly rising interest in determining the antiviral effects of probiotics against respiratory viruses and elucidating the probable mechanism behind it. Various human clinical trials as well as animal experiments have shown that some probiotics potentially have antiviral activity based on their immunomodulatory effect. Hence, this review describes in detail the various possibilities of using probiotics as antiviral agents against respiratory viruses and their potential effects. Also, it provides basic data regarding the availability of different probiotics relevant for their production by dairy and food industries.

Keywords

probiotics, anti-viral activity, respiratory tract infections, immunobiotics

서론

지금까지 프로바이오틱스는 동물과 인간의 건강에 유익한 효과를 보여왔으며, 특히 프로바이오틱스는 전염병을 포함하여 건강에 위협을 주는 것에 대항하는 것으로 보고되었다[1,2]. 1995년 이전까지 프로바이오틱스의 효과는 장내 미생물총을 회복시키고 병원균이 위장염을 유발하는 것을 막는 것이라고 일반적으로 인식되었다[1]. 하지만 최근에 과학기술의 급속한 발전으로 프로바이오틱스에 대한 심도 깊은 많은 연구가 진행되었다[1,2]. 그 결과로 면역조절활성이 프로바이오틱스의 가장 중

ORCID

Jung-Whan Chon
<https://orcid.org/0000-0003-0758-6115>
Kun-Ho Seo
<https://orcid.org/0000-0001-5720-0538>
Young-Seon Kim
<https://orcid.org/0000-0002-8175-0334>
Hye-Young Youn
<https://orcid.org/0000-0003-4626-5859>
Hyeon-Jin Kim
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7771>
Hyungsuk Oh
<https://orcid.org/0000-0002-1213-9515>
Won-Uk Hwang
<https://orcid.org/0000-0002-7793-1650>
Seok-Hyeong Kang
<https://orcid.org/0000-0001-6210-5092>
Hajeong Jeong
<https://orcid.org/0000-0001-6346-5081>
Hyun-Ju Kim
<https://orcid.org/0009-0005-7784-6121>
Dongkwan Jeong
<https://orcid.org/0000-0002-6305-794X>
Kwang-Young Song
<https://orcid.org/0000-0002-5619-8381>

요한 작용 메커니즘이라는 것이 밝혀졌다. 그래서 프로바이오틱스를 이용하여 병원균뿐만 아니라 호흡기를 포함한 바이러스의 일부 면역생물에 대한 효과를 평가하는 다양한 연구를 시작하였다[3]. 면역조절효과에 기인하는 프로바이오틱스의 잠재적인 항바이러스 활성화 등이 과학적으로 입증되고 있다[3]. 더 나아가서 이러한 연구들은 동물시험뿐만 아니라 사람을 대상으로 한 임상시험까지 확대되는 경향을 보이고 있다. 따라서 호흡기 바이러스에 대한 항바이러스 효과를 가지는 프로바이오틱스와 그 작용 메커니즘에 대한 관심이 증가하고 있는 실정이다.

이미 알고 있는 것처럼, 호흡기 감염은 전세계적으로 높은 질병 발병률과 사망률의 주요 원인이기도 하다[4]. 심지어 널리 보급된 백신 전략의 도입에도 불구하고 일부 병원균은 전세계의 공중 보건에 위협으로 남아 있다[4]. 특히, 면역 저하 환자의 증가는 감염병의 발생과 재발에 결정적인 역할을 한다. 심지어는 감염 후 합병증에 의해서 사망으로 이어질 수도 있다[4].

공중 보건은 감염병을 근절하기 위한 크게 두 가지 주요 난관에 직면해 있다. 첫째, 항생제 치료는 수년 동안 많은 감염된 환자를 구했지만, 그러나 불행하게도 전세계적으로 항생제에 대한 내성균의 급속한 출현이 발생하고 있으며, 이러한 이유 등으로 항생제의 효과가 위태로워지고 있다[5,6]. 둘째, 감염성 바이러스에 대한 항바이러스제가 부족하다는 현실이다[5,6].

이러한 위기를 극복하기 위해서 몇 가지 전략이 개발되기도 하였다. 첫째는 항균제로서 박테리오파지의 사용이며, 둘째는 항균 펩타이드 추출 및 정제이며, 셋째는 백신 또는 재조합 백신 전략을 사용한 감염병의 예방 등이다[5-7].

면역 체계 강화는 감염병 예방에 필수적인 중요 요소이다. 면역 체계를 강화하고 자극하여 병원균의 침입으로부터 점막을 보호하는 3가지 방법으로는 식단 균형, 식이섬유와 같은 보충제의 복용, 프로바이오틱스 섭취이다[4]. 그 중에서 프로바이오틱스는 면역 체계를 자극하고 조절하는 능력이 이미 증명되었다. 프로바이오틱스의 항균활성에 몇 개의 균주들은 항바이러스제의 부족에 대한 해결책이 될 수 있는 효과적인 항바이러스 활성을 보이기도 한다[1-3,7].

따라서 본 총설에서는 프로바이오틱스가 호흡기 바이러스에 대한 항바이러스제로서의 가능성과 다양한 효과 등에 대해서 자세하게 설명될 것이다. 이러한 이유로 본 총설의 내용들은 향후 프로바이오틱스를 이용하는 유가공 및 식품산업 분야에서 프로바이오틱스 활용에 관한 기본적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 본 총설 논문에서 인용된 모든 자료들은 이미 발표된 다양한 과학적인 문헌 등을 조사하여 재정리하였다.

본 론

1. 프로바이오틱스와 호흡기 감염

프로바이오틱스는 인간과 동물종을 포함하여 많은 생태계에서 발견될 수 있다. 프로바이오틱스와 박테리오파지 같은 그 대사산물은 일반적으로 안전한 것으로 인식되고 있다[1-4,6]. 프로바이오틱스의 항균 활성은 많은 연구에서 확인되었으며, 이러한 활성들은 여러 메커니즘을 통해 발생할 수 있다. 첫째는 병원균 배제인데, 프로바이오틱 균주는 상피 세포에 대한 접착력이 높다. 따라서 프로바이오틱스는 수용체를 포화시키고 감염과 관련된 병원균에 대한 장벽 효과를 발휘한다. 둘째는 영양분 경쟁인데, 프로바이오틱 균주는 많은 필수 분자를 섭취할 수 있으며 결과적으로 이 생태계에서 병원균이 성장할 수 없다. 셋째는 항균 화합물 생산인데, 유산(lactic acid), 과산화수소, 박테리오파지 유사 억제 물질, 비 리보솜 펩티드 합성 효소(nonribosomal peptide-synthetase), 박테리오파지 등이 대표적이다[8].

식품 활용 외에 프로바이오틱스의 사용을 예를 들면 다음과 같다. 위장염, 소화관의 염증 병리를 조절하고 국소 및 전신 면역 반응을 자극하기 위한 프로바이오틱스의 활용이 증가하고 있다[9].

최근 수십년 동안, 어떤 프로바이오틱스는 항바이러스 활성을 보였고, 어떤 메커니즘들은 증명되

기도 하였다[9,10]. 호흡기 감염에서 대다수의 프로바이오틱스는 면역조절 메커니즘을 통해 가장 중요한 호흡기 바이러스를 억제할 수 있다[9,10]. 이 항바이러스 메커니즘은 호흡기 바이러스의 진입 경로로 인해 설명될 수 있다. 호흡기 바이러스는 호흡기의 점막세포를 감염시키기 때문에 프로바이오틱스 균주와 항균 화합물은 물리적 접촉을 통해 바이러스와 직접 접촉할 수 없게 된다. 프로바이오틱스 균주는 면역조절 활성을 통해 바이러스 감염성을 감소시키거나 근절할 수 있는데 이러한 이유를 이것을 “면역 생물”이라고 부른다[10].

2. 바이러스성 호흡기 감염에 대한 유산균 프로바이오틱 균주의 효과

*Lactobacillus*는 가장 많이 연구된 항호흡기바이러스 프로바이오틱스 속이며(Table 1), 그 다음으로는 *Bifidobacterium* 속이다(Table 2). 발효식품으로부터 분리된 *Lactobacillus plantarum* L-137은 쥐의 폐에서 인플루엔자 바이러스 A형(IVA-H1N1) 역가를 감소시키는 것으로 보고되었다 [11]. 일본 발효 식품으로부터 분리된 또다른 균주인 *L. plantarum* YU는 Th1 면역 반응을 활성화 시킴으로써 항 H1N1 활성을 보여주었다[12].

또한 *L. plantarum* 종은 인플루엔자 유사 증상의 징후를 줄이고 심지어 쥐 모델에서 체중과 생존율을 증가시킨다고 보고되었다[13]. 또한 인간 타액으로부터 분리한 *L. plantarum* NCIMB 8826과 인간 위장관으로부터 분리한 *Lactobacillus reuteri* F275을 혼합한 두 가지 프로바이오틱스는 치명적인 뉴모바이러스에 감염된 쥐에 급여한 실험에서 쥐가 생존할 수 있음이 관찰되었다[14]. *L. plantarum* 프로바이오틱스 균주가 인간 실험 모델에서 평가된 것은 보고되지 않았는데, 이것은 아마도 이 종에 의해 분비되는 바람직하지 않은 산 또는 대사산물 때문일 것으로 사료된다[4].

Lactobacillus rhamnosus 균주는 인간 적용을 위한 가장 중요한 프로바이오틱스이다. 대부분의 *L. rhamnosus* 균주는 숙주의 면역 체계를 자극하고 강화하는 능력 때문에 면역생물로 인정되고 있다. 동물 실험에서 프로바이오틱스 균주인 *L. rhamnosus* GG는 비강 및 경구 투여 시 항 인플루엔자 바이러스 활성을 보였다[15].

Table 1. Effect of *Lactobacillus* probiotic strains on viral respiratory infections

Type of <i>Lactobacillus</i> probiotic strains	Effect of anti-respiratory viruses	References
<i>Lactobacillus plantarum</i> L-137	Reduced influenza virus type A (IVA-H1N1) titer in the lungs of mice	[11]
<i>L. plantarum</i> YU	Anti-H1N1 activity by activating the Th1 immune response	[12]
Mixture of <i>L. plantarum</i> NCIMB 8826 and <i>Lactobacillus reuteri</i> F275	Mice infected with lethal pneumovirus observed to be able to survive	[14]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Anti-influenza virus activity when administered intranasally and orally	[15]
Mixture of <i>L. rhamnosus</i> CRL1505 and CRL1506	Inhibitory effect of respiratory syncytial virus	[16]
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Increases secretion of antiviral cytokines such as IFN- α	[21]
<i>L. casei</i> DN-114,001	Significantly reduces symptoms and duration of respiratory infections	[24,25]
Mixture of <i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>Paracasei</i> 06Tca19 and 06Tca22	Significant reduction of tumor necrosis factor- α in bronchoalveolar lavage fluid	[26]
Mixture of <i>L. fermentum</i> -1 and CJL-112	Significant reduction in viral load with high stimulation of IgA and interleukin-12 secretion, which increases survival in mice	[28]
<i>L. fermentum</i> CECT5716	Significantly reduced the incidence of upper and lower respiratory tract infections in infants	[29]
<i>L. acidophilus</i> L-92	Anti-influenza virus A (H1N1) activity by increasing active natural killer cells in the lungs	[31]
<i>Lactobacillus brevis</i> KB-290	Increased secretion of tumor necrosis factor- α and IgA in the lungs of mice	[34]
<i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356	Interacts with Peyer's patches to decrease viral titer and increase production of interleukin-12, interleukin-6, interferon-c and IgA	[15]
<i>Lactobacillus pentosus</i> S-PT84	Antiviral activity by activation of lung natural killer cells after intranasal inoculation	[35]

Table 2. Effect of *Bifidobacterium* probiotic strains on viral respiratory infections

Type of <i>Bifidobacterium</i> probiotic strains	Effect of anti-respiratory viruses	References
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536	Anti-influenza A virus/PR/8/34 (H1N1) activity	[38]
<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. Lactis BB12	Reduce the number of cases of viral respiratory infections	[40]
Mixture of <i>B. animalis</i> ssp. Lactis BB12 and <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC DSM 1793	Reducing symptoms of viral respiratory infections, lowering fevers, and reducing antibiotic use	[41]
Mixture of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG and <i>B. animalis</i> ssp. Lactis BB12	Reduce antibiotic consumption and reduce the incidence of acute otitis media during the first 7 months of life	[42]
Mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>B. bifidum</i>	Reduction of symptoms of viral respiratory infections	[37]
Mixture of <i>B. breve</i> 99, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> Lc705, and <i>Propionibacterium freudenreichii</i> JS	Effective against nasopharyngeal bocavirus infection	[44]

호흡기 세포 융합 바이러스(respiratory syncytial virus)에 감염된 쥐에 *L. rhamnosus* CRL1505 및 *L. rhamnosus* CRL1506를 급여하였을 때 좋은 억제 효과를 보였으며, 또한 쥐의 체중도 증가하였다[16]. 이 두 균주는 쥐의 폐에서 바이러스 부하를 감소시키는 인터페론- α 자극으로 인해 호흡기 세포 융합 바이러스 감염에서 효과적인 면역생물로 인식되고 있다[16]. 대부분의 어린이 임상시험에서는 *L. rhamnosus* GG를 사용하여 수행되었다. *L. rhamnosus* GG는 어린이는 바이러스성 호흡기 감염증을 감소시키고, 항생제 사용을 감소시킬 수 있었다[17]. 어린이의 임상시험에서 *L. rhamnosus* GG의 접종 경로는 일반적으로 프로바이오틱스가 접종된 우유를 마시는 방법으로 진행되었다[17].

또한 *L. rhamnosus* GG의 항바이러스 활성은 성인과 노인에서도 평가되었다. 바이러스 감염의 치료와 예방에 있어 이 균주의 유익한 효과를 개선하기 위해 여러 임상시험이 수행되었다[18]. 매일 우유 2병을 마시는 22세부터 69세까지 141명의 마라톤 선수들을 대상으로 연구가 진행되었다. 프로바이오틱스 그룹은 *L. rhamnosus* GG가 4.1×10^{10} CFU가 접종된 우유를 음용하였지만, *L. rhamnosus* GG의 섭취만으로는 호흡기 감염을 감소시키지 않는 것으로 나타났다[18]. 하지만 *L. rhamnosus* GG와 *Bifidobacterium animalis* ssp. Lactis Bb12와의 혼합은 상부호흡기감염의 지속과 증상의 심각성을 상당히 감소시키는 결과를 보였다[19].

*Lactobacillus casei*는 인간의 입과 창자 모두에서 자연적으로 발견되는 유익균이다. *L. casei*는 원유(raw milk), 발효 유제품, 신선 채소 및 발효된 채소 등에서 발견될 수 있다[20].

L. casei Shirota는 이 종들 중에서 매우 주요한 프로바이오틱 균주이다. 이 균주는 입 세균총으로부터 분리되었고, H1N1에 감염된 쥐에게 *L. casei* Shirota를 비강 내 투여한 경우 비강 세척액에서 바이러스 역가의 감소를 보였다[21]. 또한 *L. casei* Shirota는 IFN- α 와 같은 항바이러스 사이토카인의 분비를 증가시켰다[22]. 더욱이 *L. casei* Shirota는 선천성 면역 반응을 자극시켰으며, *L. casei* Shirota는 호흡기 바이러스에 대한 면역조절 활성을 보였다. 그러나 임상시험 중 특히 노인 그룹에서 *L. casei* Shirota는 위약 그룹에 비해 미미한 결과를 보였다[23].

또 다른 프로바이오틱 균주인 *L. casei* DN-114,001은 임상시험에서 좋은 항바이러스 활성을 보여주었다. *L. casei* DN-114,001은 추가적인 연구에서 어린이, 어른 및 노인 대상으로 평가하였다. 어린이 임상시험에서는 *L. casei* DN-114,001은 호흡기감염의 증상과 지속기간을 상당히 감소시켰으며, 또한 어른과 노인 그룹에서는 *L. casei* DN-114,001의 투여는 호흡기감염과 일반적인 전염성 질환의 지속기간을 감소시켰다[24,25].

Lactobacillus paracasei, 특히 *L. paracasei* ssp. Paracasei는 동물 모델에서 이것의 항균 활성이 평가되었다. 쥐에게 경구 투여 후, 발효된 낙타 우유에서 분리된 *L. paracasei* ssp. Paracasei 06Tca19와 *L. paracasei* ssp. Paracasei 06Tca22 균주는 기관지 폐포 세척액에서 종양괴사인자-

α 의 상당한 감소를 보였다[26]. 이러한 효과로 쥐의 생존율은 증가하였고, 기관지 폐포 세척액에서 대식세포와 호중구 농도가 감소하였다[26].

*L. fermentum*은 인간과 동물 세균총에서 발견될 수 있는 종이다. 이 종은 일반적으로 인간의 프로바이오틱스로서 사용된다. 호흡기감염에서 *L. fermentum*의 바이러스 억제 메커니즘을 연구하기 위해 어린이와 어른을 대상으로 한 인간 임상시험 및 동물 모델을 통해서 평가되었다[27]. *L. fermentum*-1과 *L. fermentum* CJL-112는 H1N1에 감염된 쥐에서 평가되었다. 그 결과, 쥐의 생존율을 높이는 IgA와 인터루킨-12 분비의 높은 자극과 함께 바이러스 부하의 상당한 감소를 보였다[28].

L. fermentum CECT5716은 인간 임상시험에서만 평가되었는데, 215명의 6개월된 건강한 유아들에게 프리바이오틱스로 갈락토올리고당과 함께 매일 2×10^8 CFU를 먹였는데, 이 실험의 결과는 유아에서 상부호흡기감염과 하부호흡기감염의 발생률을 상당히 감소시키는 것으로 나타났다[29]. *L. fermentum* VRI003와 *L. fermentum* PCC는 건강하고 신체적으로 활동적인 성인에서 호흡기감염 증상의 지속기간을 상당히 감소시켰던 프로바이오틱스 균주이다[30].

*Lactobacillus acidophilus*는 의약품 보조제로 사용되는 널리 이용되는 프로바이오틱스 균주이다. *L. acidophilus*는 일반적으로 위장 문제에 사용하기 때문에 몇 가지 연구에서 *L. acidophilus*의 항바이러스 활이 평가되었다[31]. 인간에게 사용되는 모든 항바이러스 임상시험은 다른 프로바이오틱스 균주와의 혼합 공식을 사용하여 수행되었다. 반면에 한 동물실험은 건강한 일본인으로부터 분리한 *L. acidophilus* L-92를 사용하여 수행되었으며, 이는 폐에서 활성 자연살해세포를 증가시켜 항-인플루엔자 바이러스 A(H1N1) 활성을 나타냈으며, 또한 *L. acidophilus* L-92는 인터페론- α 분비의 증가를 보였다[31].

*Lactobacillus salivarius*는 입과 창자에 존재한다. 주로 여러 종류의 병원균으로부터 보호하는 역할을 한다. 운동선수 66명이 임상시험에 참여하였는데, 그들 중 33명의 선수들은 *L. salivarius* 프로바이오틱스 균주 2×10^{10} CFU를 16주 동안 매일 섭취하였다. 나머지 선수들은 대조군으로 위약을 복용하였다. 그 결과, 위약 섭취 그룹과 유의미한 차이는 보이지 않았다[32]. 하지만 이 결과의 의미는 호흡기감염에서 프로바이오틱스의 영향력은 사용되는 프로바이오틱스 종류에 따라 달라질 수 있다는 것이다.

건강한 성인의 창자에서 분리된 *Lactobacillus gasseri* TMC0356, 일본식 전통 피클인 suguki에서 분리된 *Lactobacillus brevis* KB-290, 일본 교토 피클에서 분리된 *Lactobacillus pentosus* S-PT84, 발효 찻잎에서 분리된 *L. pentosus* b240은 쥐 모델 실험에서 평가된 프로바이오틱스 균주들이다[33]. 이들 균주들은 특히 H1N1 균주에 대해 강한 항인플루엔자 바이러스 활성을 나타냈다. *L. brevis* KB-290의 항-H1N1활성은 이 균주의 경구 투여 후 쥐의 폐에서 종양괴사인자- α , IgA 분비를 증가시키는 것으로 보고되었다[34]. 비강 내 H1N1에 감염된 쥐에게 *L. gasseri* TMC0356의 경구 투여는 인플루엔자 증상에 긍정적인 효과를 보였다. *L. gasseri* TMC0356은 장 면역 시스템, 특히 파이어판과 상호작용하여 바이러스 역가를 감소시켜 인터루킨-12, 인터루킨-6, 인터페론-c 및 IgA의 생산을 증가시킬 수 있었다[15]. 쥐에게 *L. pentosus* b240의 경구 투여 시 치사량의 H1N1으로부터 보호가 증가함이 보고되었다. 이러한 효과의 주요 메커니즘은 Egr1(숙주 염증성 케모카인의 중요한 조절자) 및 Rsad2(인터페론 자극 유전자)와 같은 항바이러스 유전자의 상향조절에 의한 것이다[35]. H1N1 균주에 감염된 쥐 실험 모델에서 새로운 항바이러스 활성을 보고하였다. 그들은 BALB/c 쥐에서 *L. pentosus* S-PT84를 비강 내에 접종한 후 폐 자연살해세포의 활성에 의해 항바이러스 활성이 만들어진다고 보고하였다. 또한 이 균주는 Th1/Th2 균형을 조절하여 인터페론- α 와 IgA의 생산을 높이고 알레르기 반응을 감소시킬 수 있다[33].

3. 바이러스성 호흡기 감염에 대한 비피도박테리아 프로바이오틱 균주의 효과

*Bifidobacterium*은 동물과 인간 균총에서 매우 중요한 세균이다. 이 *Bifidobacterium*속(genus)은 숙주에게 유익한 효과가 있으며 상업용 프로바이오틱스로서 처음 사용되었다. 비피도박테리아는 소화기 잘 되게 하고, 면역체계를 증진시키며 거의 모든 장내 병원균을 억제할 수 있다[36].

바이러스성 호흡기감염에서 비피도박테리아 균주는 항바이러스 활성을 평가하고 활성 메커니즘을 조사하기 위해 여러 인간 임상시험에서 혼합하여 사용되었는데, 이때 혼합은 유산균 프로바이오틱스 균주를 사용하여 수행되었다[37]. 몇몇 실험에서 비피도박테리아의 항바이러스 메커니즘은 동물 모델 특히 쥐 실험에서 연구되었다(Table 2).

일본의 건강한 유아로부터 분리한 *Bifidobacterium longum* BB536은 감염 전 2주 동안 경구 투여 후 항-인플루엔자 A 바이러스/PR/8/34(H1N1) 활성을 보였다. 이러한 항바이러스 활성은 BALB/c 쥐에서 인터페론- γ , 인터루킨-6와 같은 전염증성 사이토카인을 감소시켜 발생된다. 또한 이 균주는 증상 점수와 체중 감소를 현저하게 감소시키는 능력을 보여주었다[38]. 또다른 BALB/c 쥐 실험에서 Bifico® 균주 혼합물, 특히 *B. longum*의 투여는 interleukin-1 receptor-associated kinase 4, myeloid differentiation primary-response gene 88, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, tumor necrosis factor receptor associated factor 6, toll-like receptor 7과 같은 항바이러스 반응과 관련된 여러 유전자의 발현을 상향 조절하는 결과를 초래하였다고 보고하였다[39].

이중맹검법으로 위약 대조 연구에서 1개월 된 건강한 신생아 109명이 참여하였다. 55명에게는 *B. animalis* ssp. Lactis BB12를 하루에 1×10^9 CFU만큼 급여하였고, 54명의 대조 그룹은 위약을 급여하였다. *B. animalis* ssp. Lactis BB12 균주는 바이러스성 호흡기감염 발생 수를 감소시키지만, 하지만 급성 중이염 발생에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다[40].

그리고 가장 강한 항바이러스 활성의 능력을 결정하기 위해서 *B. animalis* ssp. Lactis BB12와 다른 프로바이오틱스 균주를 혼합하여 연구가 진행되었다.

페루인의 모유로부터 분리한 *B. animalis* ssp. Lactis BB12와 *L. reuteri* ATCC DSM 1793의 혼합은 4개월에서 10개월까지의 건강한 유아 201명을 대상으로 이중맹검법 무작위 대조군 실험으로 평가를 하였다. 이 혼합에서는 바이러스성 호흡기감염 증상을 감소하고, 발열을 낮추고, 항생제 사용의 감소 등이 관찰되었다[41]. *L. rhamnosus* GG와 *B. animalis* ssp. Lactis BB12 균주의 혼합은 항생제 소비를 감소시킨다고 밝혔다. 또한 이 혼합은 생후 첫 7개월 동안 급성 중이염의 발생률을 감소시켰다[42].

또 다른 이중맹검법 무작위 대조군 실험에서 *L. acidophilus*와 *B. bifidum* 프로바이오틱스 균주의 혼합을 8살에서 13살까지의 건강한 어린이 80명에게 투여하였다. 바이러스성 호흡기감염 증상의 감소로 인하여 유치원 출석 비율이 높아지는 결과가 이 혼합에서 주요한 결과로 관찰되었다[37].

B. animalis ssp. Lactis B1-04는 신체적으로 활발한 18세에서 60세까지의 성인 460명을 대상으로 임상 시험 결과 바이러스성 상부호흡기감염 발생수를 감소시켰다[43]. 특히 콧병에 걸리기 쉬운 환자에 있어서 *B. breve* 99, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* JS 혼합은 비인두 보카바이러스 감염에 효과가 있는 것으로 나타났다[44]. 이러한 연구는 무작위 이중맹검법 위약 대조군 실험으로 콧병에 걸리기 쉬운 9개월부터 5-6세까지 어린이들에게 프로바이오틱스를 6개월동안 급여하면서 진행하였다. 이 혼합은 보카바이러스에 대해서 특이적으로 항바이러스 활성을 보여주었지만, 피코르나바이러스에 대해서는 항바이러스 활성을 나타내지 않았다. 또한 이 혼합은 어린이에게는 효과적이지만 노인에게는 효과적이지 않았다[44].

위에서 언급한 프로바이오틱스 균주 각각은 하나 또는 그 이상의 특이적 항바이러스 메커니즘을 가지고 있는 것으로 사료된다. 또한 바이러스 특이성은 사용된 균주 혹은 같거나 다른 속에서 여러 프로바이오틱스 균주의 혼합과 직접적으로 관련이 있는 것으로 사료된다. 더욱이 면역조절 메커니즘

에 의한 프로바이오틱스의 항바이러스 효과는 면역 체계 상태에 따라 달라질 수 있다[3,9]. 예를 들면, 면역 체계 상태는 어린이에게 4종의 프로바이오틱스 균주의 혼합은 매우 잘 작용하였지만, 노인에게는 효과적이지 않았다는 것이다[44].

결론과 요약

*Lactobacillus*와 *Bifidobacterium* 속은 호흡기 바이러스, 특히 인플루엔자 바이러스 A형에 대해 가장 강한 항바이러스 활성을 가지고 있다. 이 항바이러스 활성은 균주의 특이성과 숙주 면역 체계의 상태에 따라 달라질 수 있다. 호흡기 바이러스에 대한 제안된 프로바이오틱스 균주의 영향을 조사하기 위해서 임상 시험을 통해 증상 완화 정도 등이 측정되었다. 이러한 프로바이오틱스의 주요 메커니즘은 면역조절이다. 호흡기 감염에서 프로바이오틱스를 사용하면 선천성 면역에 대한 많은 신호가 활성화되고 호흡기 조직에서 IgA 항체가 생산된다.

호흡기 바이러스 감염에 있어서 항염증 프로바이오틱스를 사용하면 바이러스에 대한 면역 반응이 차단되기도 한다. 그러나 호흡기 염증의 경우, 인터루킨-10, 전환성장인자- β 같은 항염증 사이토카인의 생성을 자극하는 프로바이오틱스는 염증을 억제하는 데 중요한 역할을 한다.

세균 감염이 확인된 경우를 제외하고는 호흡기 감염에 대한 항생제는 사용하지 않는 것이 권고되고 있다. 왜냐하면 항생제 사용이 호흡기 세균 중복 감염을 예방할 수 있을지라도, 항생제 치료제는 미생물 특히 그람 양성 프로바이오틱 균주를 사멸하기 때문이다.

더 나아가서 다양한 바이러스 중에서 항로타바이러스 활성을 가진 프로바이오틱스 균주의 선별이 요구되고 있다. 예를 들면, 항로타바이러스 활성을 가진 프로바이오틱스의 완전한 메커니즘을 결정하기 위해 무균 쥐 또는 항생제 처리된 쥐에서 심층적으로 평가가 진행되어야 할 것이다. 또한 이러한 면역조절 활성을 담당하는 분자(또는 물질)는 생체 내 실험을 위해 연구되고 분리되어야 할 것이다.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by the Konkuk University Researcher Fund, 2022.

References

1. Nguyen QV, Chong LC, Hor YY, Lew LC, Rather IA, Choi SB. Role of probiotics in the management of COVID-19: a computational perspective. *Nutrients*. 2022;14:274.
2. Kurian SJ, Unnikrishnan MK, Miraj SS, Bagchi D, Banerjee M, Reddy BS, et al. Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Arch Med Res*. 2021;52:582-594.
3. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body. *Front Immunol*. 2021;12:578386.
4. Al Kassaa I. Antiviral probiotics: a new concept in medical sciences. In: Al Kassaa I, editor. *New insights on antiviral probiotics*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer

- Nature; 2017. p. 1-46.
5. Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8:129-136.
 6. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014;6:177-185.
 7. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:12288-12293.
 8. Anjana, Tiwari SK. Bacteriocin-producing probiotic lactic acid bacteria in controlling dysbiosis of the gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:851140.
 9. Vitaliti G, Pavone P, Guglielmo F, Spataro G, Falsaperla R. The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update. *J Asthma.* 2014;51:320-332.
 10. Kitazawa H, Villena J, Alvarez S. Probiotics: immunobiotics and immunogenics. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
 11. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:57-64.
 12. Kawashima T, Hayashi K, Kosaka A, Kawashima M, Igarashi T, Tsutsui H, et al. *Lactobacillus plantarum* strain YU from fermented foods activates Th1 and protective immune responses. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:2017-2024.
 13. Kechaou N, Chain F, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bertho N, Chevalier C, et al. Identification of one novel candidate probiotic *Lactobacillus plantarum* strain active against influenza virus infection in mice by a large-scale screening. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79:1491-1499.
 14. Gabryszewski SJ, Bachar O, Dyer KD, Percopo CM, Killoran KE, Domachowske JB, et al. *Lactobacillus*-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J Immunol.* 2011;186:1151-1161.
 15. Kawase M, He F, Kubota A, Harata G, Hiramatsu M. Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2010;51:6-10.
 16. Tomosada Y, Chiba E, Zelaya H, Takahashi T, Tsukida K, Kitazawa H, et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol.* 2013;14:40.
 17. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322:1327.
 18. Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007;17:352-363.
 19. Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of

- Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013;109:1999-2007.
20. Randazzo CL, Restuccia C, Romano AD, Caggia C. Lactobacillus casei, dominant species in naturally fermented Sicilian green olives. *Int J Food Microbiol.* 2004;90:9-14.
 21. Sutula J, Coulthwaite L, Verran J. Culture media for differential isolation of Lactobacillus casei Shirota from oral samples. *J Microbiol Methods.* 2012;90:65-71.
 22. Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H. Effect of intranasal administration of Lactobacillus casei Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:593-597.
 23. Van Puyenbroeck K, Hens N, Coenen S, Michiels B, Beunckens C, Molenberghs G, et al. Efficacy of daily intake of Lactobacillus casei Shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1165-1171.
 24. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:669-677.
 25. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, de la Motte S, Schrezenmeir J. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr.* 2010;29:455-468.
 26. Takeda S, Takeshita M, Kikuchi Y, Dashnyam B, Kawahara S, Yoshida H, et al. Efficacy of oral administration of heat-killed probiotics from Mongolian dairy products against influenza infection in mice: alleviation of influenza infection by its immunomodulatory activity through intestinal immunity. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:1976-1983.
 27. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic Lactobacillus fermentum VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med.* 2010;44:222-226.
 28. Yeo JM, Lee HJ, Kim JW, Lee JB, Park SY, Choi IS, et al. Lactobacillus fermentum CJL-112 protects mice against influenza virus infection by activating T-helper 1 and eliciting a protective immune response. *Int Immunopharmacol.* 2014;18:50-54.
 29. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:55-61.
 30. West NP, Pyne DB, Cripps AW, Hopkins WG, Eskesen DC, Jairath A, et al. Lactobacillus fermentum (PCC®) supplementation and gastrointestinal and respiratory-

- tract illness symptoms: a randomised control trial in athletes. *Nutr J.* 2011;10:30.
31. Goto H, Sagitani A, Ashida N, Kato S, Hirota T, Shinoda T, et al. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity. *Br J Nutr.* 2013;110:1810-1818.
 32. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, McCauley T, Tauler P, Lawrence C. Effects of a *Lactobacillus salivarius* probiotic intervention on infection, cold symptom duration and severity, and mucosal immunity in endurance athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012;22:235-242.
 33. Izumo T, Maekawa T, Ida M, Noguchi A, Kitagawa Y, Shibata H, et al. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus pentosus* S-PT84 on influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:1101-1106.
 34. Waki N, Yajima N, Suganuma H, Buddle BM, Luo D, Heiser A, et al. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol.* 2014;58:87-93.
 35. Kiso M, Takano R, Sakabe S, Katsura H, Shinya K, Uraki R, et al. Protective efficacy of orally administered, heat-killed *Lactobacillus pentosus* b240 against influenza A virus. *Sci Rep.* 2013;3:1563.
 36. Mayo B, van Sinderen D. *Bifidobacteria: genomics and molecular aspects.* 1st ed. Poole, UK: Caister Academic Press; 2010.
 37. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2012;54:682-687.
 38. Iwabuchi N, Xiao JZ, Yaeshima T, Iwatsuki K. Oral administration of *Bifidobacterium longum* ameliorates influenza virus infection in mice. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:1352-1355.
 39. Wu S, Jiang ZY, Sun YF, Yu B, Chen J, Dai CQ, et al. Microbiota regulates the TLR7 signaling pathway against respiratory tract influenza A virus infection. *Curr Microbiol.* 2013;67:414-422.
 40. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011;105:409-416.
 41. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005;115:5-9.
 42. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101:1722-1726.
 43. West NP, Horn PL, Pyne DB, Gebiski VJ, Lahtinen SJ, Fricker PA, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr.* 2014;33:581-587.
 44. Lehtoranta L, Söderlund-Venermo M, Nokso-Koivisto J, Toivola H, Blomgren K, Hatakka K, et al. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:206-211.4