

## 소아의 급성 설사에서 *Lactobacillus Acidophilus*의 치료 효과

국립경찰병원 소아과

한혜정 · 한혜정 · 이혜선 · 이인실 · 양혜정

### Efficacy of *Lactobacillus Acidophilus* in Treatment of Acute Diarrhea in Children

Hye Jung Han, M.D., Hye Jung Han, M.D., Hye Sun Lee, M.D., In Sil Lee, M.D.  
and Hae Joung Yang, M.D.

Department of Pediatrics, National Police Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Acute diarrhea in young children is a major problem in pediatric hospitals worldwide. We evaluated the clinical efficacy of orally administered *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of acute diarrhea in children.

**Methods:** From September 2002 to July 2003 at National Police Hospital 41 children aged 3 months to 5 years with acute diarrhea were enrolled in this study. The patients were randomized to one of two groups to receive either  $0.5 \times 10^8$  colony forming unit (CFU) of *L. acidophilus* or matching placebo on admission and every 8 hours during hospitalization.

**Results:** The mean duration of diarrhea in all 41 children was decreased ( $p=0.001$ ) in the *L. acidophilus* (40.5 hours) group compared to the placebo (56.6 hours) group. Stool frequency was also reduced ( $p=0.01$ ) on the 3rd day in the *L. acidophilus* group. Rotavirus was identified in 58% of the patients. The decrease of duration of diarrhea was more significant in rotavirus-negative patients ( $p=0.002$ ) compared to the rotavirus-positive patients ( $p=0.027$ ).

**Conclusion:** *L. acidophilus* shows to be an effective therapeutic agent in acute diarrhea in children. Further studies are needed to confirm the present findings. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2004; 7: 24~30)

**Key Words:** Probiotics, *Lactobacillus acidophilus*, Acute diarrhea

### 서 론

접수 : 2004년 3월 5일, 승인 : 2004년 3월 20일  
책임저자 : 양혜정, 138-802 서울시 송파구 가락본동 58번지  
국립경찰병원 소아과  
Tel: 02-3400-1281, Fax: 02-3400-1282  
E-mail: mariamhj89@hanmail.net

급성 설사는 사회 경제적인 발전과 위생상태, 영양상태의 호전으로 사망률은 감소하였지만 아직 소아에서 외래 진료 및 입원의 가장 흔한 원인질환의 하나이다. 급성 설사의 원인은 크게 감염성과

비감염성으로 분류되며 특히 소아에서는 바이러스 감염에 의한 경우가 대부분이다. 세계보건기구(WHO)에서는 영유아 급성 설사의 치료에서 탈수 교정과 음식 섭취만으로 90%의 환자에서 치료효과를 보고한 바 있으며, 그 외의 다른 특정한 약제나 항생제는 통상적으로 치료에 권장되지 않는 실정이다.

최근 급성 설사에 효과적인 치료로 생균제(probiotics)가 거론되고 있는데 생균제란 용어는 Fuller<sup>4)</sup>가 장내의 미세 환경의 균형을 맞춰줌으로써 숙주 동물에게 이익을 주는 살아있는 미생물 영양 보조제(live microbial food supplement)로 정의하였다. 생균제의 급성설사의 예방과 치료 기전은 명확하지 않지만 병원체의 장내 상피세포의 결합부위에 경쟁적인 작용<sup>6,9)</sup>, 항균물질의 생성<sup>6,10~12)</sup>, 병원균의 영양소를 경쟁적으로 사용<sup>9)</sup>, 독소나 독소 수용체의 변형<sup>13)</sup>, 병원균에 대한 면역기능의 자극<sup>14,16)</sup> 등에 의한 것으로 생각되고 있다. 본 연구에서는 영유아를 포함한

소아의 급성 설사에서 생균제의 일종인 *Lactobacillus acidophilus*의 치료 효과에 관하여 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

2002년 9월부터 2003년 7월까지 국립 경찰병원 소아과에 설사를 주소로 내원한 3개월에서 5세 미만의 환자 중 하루 3회 이상의 묽은 변이나 물설사가 있었던 41명의 환자를 대상으로 하였다. 입원 전 설사 횟수와 기간은 보호자와의 문진에서 얻었으며 기간은 시간 단위가 아닌 일 단위로 조사되었다. 이 중 21명을 무작위로 추출하여 치료군으로 설정하고 *L. acidophilus*를  $0.5 \times 10^8$  colony forming unit (CFU)씩 하루 세 번 경구로 복용하게 하였으며 나머지 20명은 대조군으로 하여 위약을 동일한 방법으로 입원 기간에 복용하게 하였다. 모든 환자는 입원 당시 체중과 혈액검사, 소변검사를 통해 탈수 정도를 확인

Table 1. Clinical characteristics on admission

	<i>L. acidophilus</i> (n=21)	Placebo (n=20)	p value
Sex			0.437
Male	9 (45%)	11 (55%)	
Female	12 (55%)	9 (45%)	
Age (month)*	27.4±13.74	26.1±14.26	0.763
Body weight (kg)*	14.5±4.80	12.1±3.05	0.07
Previous antibiotics (%)			0.413
Yes	4 (19%)	2 (10%)	
No	17 (81%)	18 (90%)	
Duration of diarrhea (days)*	2.52±0.98	2.35±0.81	0.541
Stool frequency (time/day)*	6.6±4.04	7.3±3.98	0.617
Rotavirus-positive (%)	11 (52%)	13 (65%)	0.412
Serum electrolyte (mmol/L)*			
Na	139.7±2.93	138±2.87	0.067
K	4.5±0.52	4.3±0.63	0.066
Cl	103.1±3.87	103.4±2.91	0.743
HCO <sub>3</sub>	16.8±3.83	18.4±2.83	0.140
Serum glucose (mg/dl)*	78±19.15	84.2±17.92	0.288
Serum uric acid (mg/dl)*	7.6±2.36	6.6±1.99	0.153
Urine SG	1.019±0.01	1.015±0.08	0.180

\*mean±SD.

하였고 정맥 내 수액을 공급하였다. 입원 후 의료진이 매일 설사 횟수를 조사하였고 설사 기간을 입원 당시부터 마지막 설사를 한 시점까지로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상과 임상특성

본 연구에는 총 41명의 환아들이 참여하였고 이중 남아는 20명, 여아는 21명이었다. 평균 연령은 치료군과 대조군이 각각 27개월, 26개월이었으며 내원시 평균 몸무게는 각각 14.5 kg, 12.1 kg이었다. 대상 환자 가운데 입원 전 항생제 복용 여부는 치료군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 입원 당시에 시행한 혈중 전해질 검사 및 혈당검사, 대사성 산혈증의 정도, 혈중 뇨산의 농도와 뇨검사에서는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). 치료군 21명 중 로타바이러스 양성인 환아는 총 11명이었으며 대조군에서는 20명 중 총 13명이 양성이었다. 대변배양검사서 다른 세균은 검출되지 않았다.

### 2. 대상군에 따른 설사 기간의 차이

설사 기간은 치료 시작 전에는 치료군에서 평균 2.5일, 대조군에서 평균 2.3일로 차이가 없었으며 치료 시작 후 치료군에서 40.5시간, 대조군에서 56.6시간으로 치료군에서의 설사 기간이 유의하게 감소( $p=0.001$ )하였다. 로타바이러스 양성인 환자의 치료군에서 40.8시간, 대조군에서 54.3시간으로 감소( $p=0.027$ )하였으며 로타바이러스 음성인 환자에서는 치료군 40.2시간, 대조군 60.8시간으로 감소( $p=0.002$ )하여 통계적으로 로타바이러스 양성인 환아들에서보다 더 유의한 결과를 보여 주었다(Fig. 1).

### 3. 대상군에 따른 설사 횟수의 차이

설사 횟수는 입원 첫날 치료군에서 하루 평균 6.6회, 대조군에서 7.3회였으나, 치료 시작 후 2일째 치료군에서 하루 평균 2회, 대조군에서 3.4회였으며 치료 3일째는 치료군에서 하루 평균 0.7회, 대조군

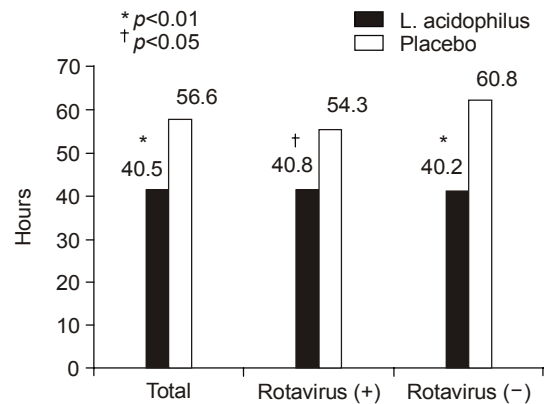


Fig. 1. Comparison of duration of diarrhea during hospitalization. The decrease of duration of diarrhea was more significant in rotavirus-negative patients ( $p=0.002$ ).

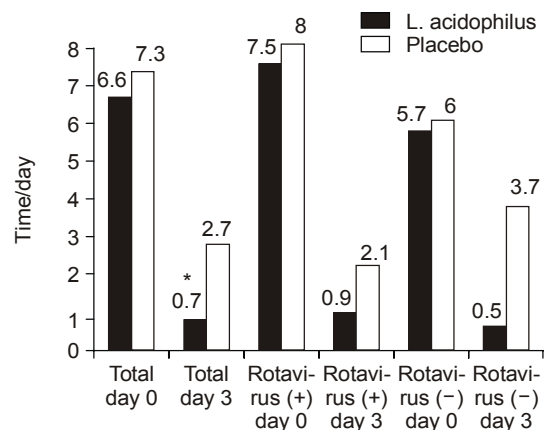


Fig. 2. Comparison of frequency of diarrhea during hospitalization.

에서 2.7회로 통계적으로 유의하게 감소( $p=0.01$ )하였다(Fig. 2). 로타바이러스 양성인 환아들에서 설사 횟수의 차이를 보면 입원 첫날 치료군에서는 7.5회, 대조군에서는 8회로 큰 차이를 보이지 않았고 치료 3일 후 치료군에서는 0.9회, 대조군에서는 2.1회로 감소하였으나 통계적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.169$ ). 로타바이러스 음성인 환자에서는 첫날 치료군 5.7회, 대조군 6회에서 치료 후 각각 0.5

회, 3.7회로 감소하였으나 통계적으로 의의는 없었다( $p=0.089$ ). 치료군 모두에서 *L. acidophilus*를 복용하여 생긴 부작용은 없었다.

## 고 찰

급성 설사는 소아가 병원을 찾는 가장 흔하고 중요한 원인 중 하나이며 WHO에서는 1990년 급성 설사로 탈수 증상을 보이는 소아에서 경구용 수액요법을 중심으로 급성 설사의 관리 지침을 발표하였다<sup>1)</sup>. 적절하지 못한 항생제, 항기생충제, 항운동성(antimotility)제, 항분비제제의 사용으로 설사증세의 호전보다는 증세의 만성화나 심각한 부작용을 초래할 수도 있다<sup>2)</sup>. 설사 치료에 있어 경구용 수액요법은 급성 설사 시 수액과 전해질 교정에 도움을 주며 장염의 급성 후유증을 감소시켜 주지만 급성 설사의 기간을 줄이지 못하였다<sup>3)</sup>.

급성 설사를 효과적으로 치료하기 위해서는 설사의 시기를 짧게 하고, 영양학적으로 환자의 상태를 좋게 하며 장의 점막 보호층을 강화시키는 것이 필요하다. 이러한 목적으로 최근 생균제가 거론되고 있는데 생균제는 소화기관을 통과하는 동안 생존하여 숙주에게 이로운 효과를 주는 살아있는 비병원성 미생물들을 통칭한다<sup>4,5)</sup>. 구성 성분은 효모나 세균이 있으며 종류로는 *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* 등이 있다<sup>6)</sup>. 생균제란 용어는 최근에 Fuller<sup>4)</sup>가 장내의 미세 환경의 균형을 맞춰줌으로써 숙주동물에게 이익을 주는 살아있는 미생물 영양 보조제(live microbial food supplement)로 정의하였다.

생균제를 질병의 치료에 이용한다는 것은 새로운 사실은 아니다<sup>7)</sup>. 1907년에 Metchnikoff<sup>4)</sup>가 경구 섭취된 세균이 장내 정상 미세세균에 대해 긍정적인 영향을 미친다고 처음 보고하였다. 이후 많은 연구들에서 장내 세균에 의해 감염에 대한 저항성이 증가하며 세균총에 변화가 생기면 감염에 대한 감수성이 커지는 것으로 보고되었다. Pasteur와 Joubert<sup>8)</sup>는 100여년 전에 이미 세균들의 균주간에 서로 대항작용(antagonism)이 존재함을 관찰하였고, 비병원성

세균을 병원성 세균에 이용할 수 있음을 제안하였다.

본 연구에서 사용된 *L. acidophilus* 균주는 1907년에 Doctor Pierre Boucard에 의해 사람의 대변에서 처음으로 분리되었다. 그 외 *Lactobacillus fermentum*과 *Lactobacillus plantarum*은 인간의 대변에 존재한다. 다른 생균제로는 *Lactobacillus bulgaricus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* 등이 있다<sup>6)</sup>.

생균제는 영아의 설사, 항생제 관련성 설사, 감염성(세균성이나 바이러스성) 설사, 여행자 설사, 헬리코박터 위장관염, 효소결핍 질환, 염증성 장질환, 과민성 대장증후군, 유당불내성 설사 등의 소화기 질환에서 예방과 치료에 효과가 있음이 보고되고 있다<sup>5)</sup>.

급성 설사에서 생균제를 사용하면 장내 병원세균에 저항할 수 있을 것으로 생각되며 기전으로는 병원균이나 바이러스가 결합하는 장내 상피세포의 결합부위에 경쟁적으로 작용하여 감염을 방지<sup>6,9)</sup>, bacteriocin이나<sup>10)</sup> 다른 항균물질을 생산하여 병원균의 성장을 억제<sup>6,11,12)</sup>, 병원균의 영양소를 경쟁적으로 사용하는 것<sup>9)</sup>, 독소나 독소 수용체의 변형<sup>13)</sup>, 병원균에 대한 특이적, 비특이적 면역기능을 자극하는 것<sup>14,16)</sup> 등이 있다. 생균제에 의한 병원균의 부착의 감소는 비특이적인 병원균의 수용체를 생균 세포가 차지하여 병원균의 결합을 방해하거나 생균제의 고분자량 성분이 병원균의 흡착을 경쟁적으로 저하시키기 때문인 것으로 보인다<sup>17)</sup>. 최근에 Mack 등<sup>18)</sup>은 생균제가 enteropathogenic *Escherichia coli*의 부착을 억제한다고 발표하였는데 시험관내의 장내 상피세포에서 probiotic bacteria가 intestinal mucin gene (MUC2와 MUC3)의 mRNA를 발현시켜서 이 당단백질이 장내감염에 대해 보호 작용을 한다고 하였다. 생균제는 항균물질을 생성하여 그람 양성, 음성 장내세균의 활동을 억제하며, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella flexneri*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*와 *Enterobacter* 종에 대한 시험관 내 생존력을 감소시키는 작용을 하는 반면에 다른 *Bifidobacterium*이나 *Lactobacillus* 등의 장내 정상세균의 활동에는 억제 효과를 보이지 않는다. 여러 연구자들은 생균제를 특수배지에서 키

웠을 때 항균성분을 만들 수 있다고 보고하였는데 1959년에 Vincent 등<sup>12)</sup>은 항균성분 중 하나인 lactocidin이라는 성분을 발표한 바 있고 이 성분은 특히 그람 양성균보다 그람 음성균에 대해 더 강한 작용을 보였다. 1974년에 Hamdan와 Micolajcik<sup>11)</sup>은 *L. acidophilus*를 48시간 동안 탈지우유에 배양하여 acidolin이라는 물질을 검출하였다. 이것은 병적인 장내세균과 포자를 형성하는 유기체에 대해 억제작용을 보였다.

생균제에 의한 바이러스 병원균의 전파의 방지는 단순한 보호막 기능 이외에 면역조절 효과에 의한 것으로 여겨진다. Isolauri 등<sup>19)</sup>은 경구 수액치료와 생균제를 복용한 바이러스성 장염 소아에서 입원기간이 의미있게 단축된다고 하였으며 Majamaa 등<sup>14)</sup>은 생균제를 복용한 환아들에게서 설사기간이 단축됨과 동시에 로타바이러스에 대하여 IgA를 분비하는 세포들이 의미 있게 증가한다고 하였다. 그 이전에 대해서는 아직 알려지지 않았으나 생균제가 숙주에 대해 면역조절의 효과가 있음을 제시하였다. *L. acidophilus*는 여러 연구에서 평균 1.3일의 설사 기간의 감소를 보였으며 급성 바이러스성 설사를 빠르게 호전시켜 면역 반응을 증강시키고<sup>14)</sup>, 장내 미세세균을 보강시켜서 병원균의 전파를 감소시켜준다고 보고되었다<sup>4,14,16,20)</sup>. 프랑스에서 이중맹검법으로 실시한 연구에서 *L. acidophilus*는 설사 기간을 감소시켰다고 하였고<sup>20)</sup> LGG가 로타바이러스로 인한 설사에 도움을 준다고 발표된 바 있으나<sup>14)</sup> *L. acidophilus*에 관련된 보고는 아직 확정된 것이 없으며 Bouloche 등<sup>20)</sup>의 연구에서는 설사가 있는 103명의 유아와 소아를 무작위로 추출하여 *L. acidophilus* 치료군, loperamide 치료군, 대조군으로 나누었는데 세 군사이의 설사 회복기간은 유의한 차이를 보이지 않았으나 경구적인 수액치료를 같이 받은 71명의 소아에서는 *L. acidophilus*가 설사 기간을 20시간 정도 의미 있게 단축시켰음이 관찰되었다. 본 연구에서도 *L. acidophilus*는 대조군에 비해 설사 기간을 16시간 정도 단축시켰다. Saavedra 등<sup>16)</sup>은 생균제를 사용한 설사환자군에서 대조군에 비해 통계학적으로 의미있게 설사의 빈도가 낮았고(7% versus 31%),

로타바이러스의 전파 또한 통계학적으로 감소(10% versus 39%)하는 것을 밝힌 바 있다.

*L. acidophilus* 균주는 양에 비례하여 장내 병원세균을 효과적으로 억제하므로 장내 감염시에 예방적인 효과가 있다는 것이 증명되었다<sup>21)</sup>. 이 연구에서 시험관내에서는 병원균에 감염이 일어나기 전 *L. acidophilus*를 배양하는 것이 감염 동시에 배양하는 것과 비슷하게 의미 있는 효과를 보였으나 장내 Caco-2 세포가 *L. acidophilus*가 배양되기 전에 병원균에 의해 감염이 된 경우는 효과가 떨어짐을 보였다. 이 결과로 생균제는 장내 감염이 생길 경우 예방적인 효과를 줄 수 있다는 것을 보여 주었다.

동물과 인간을 대상으로 한 연구에서 생균제를 섭취한 경우 cytokine 생성이 증가하고 항원을 생성한다는 보고가 있었는데 동물실험에서 Kitazawa 등<sup>22)</sup>은 그들의 연구에서 *L. acidophilus*가 쥐의 복막 대식세포를 배양한 경우에서 IFN- $\alpha$ , INF- $\beta$ 의 생성을 유도한다고 하였다. 경구로 투여한 생균제는 장내강을 통과하여 장내 면역 시스템을 활성화시켜 점막의 항원(특히 sIgA)생성을 증가시키는데 이 항원은 장내 감염 시 병원균의 집락이나 심각한 병원성 항원의 침입을 억제하는 기능을 한다. Link-Amster 등<sup>15)</sup>은 *L. acidophilus*로 발효시킨 우유를 섭취한 경우에 *S. typhimurium*에 대한 특이 IgA 수치가 4배 이상 증가하였다고 보고하였다. Takahashi 등<sup>23)</sup>은 생균제를 먹인 쥐에서 그렇지 않은 쥐보다 생균제의 세포질(*B. longum*)과 세포벽(*L. acidophilus*)에 대한 특이 IgG와 IgA가 의미 있게 증가함을 보고하였다. 동물 실험에서 *L. acidophilus*의 복용이 암의 억제 효과가 있다는 보고도 있다<sup>24)</sup>.

*L. acidophilus*는 *H. pylori*의 성장을 억제하는 작용이 알려져 있는데 최근 *L. acidophilus*는 실험에서뿐만 아니라 인체에서도 소화성 궤양을 일으키는 *H. pylori* 균주에 대한 항균 효과를 보였음이 밝혀졌다<sup>25)</sup>. 이는 젖산과 항균성분의 생성에 의하며 *H. pylori*가 당지질과 결합하는 것을 억제하여 생균제의 농도가 증가할수록 이 결합력은 감소하게 된다.

광범위한 항생제 치료를 받는 환자의 40%에서 설사를 경험하게 되는데<sup>5)</sup> 생균제를 병용하여 치료하

면 복통, 오심, 헛배부름과 같은 다양한 소화기 장애 증상이 개선되는 것으로 보이지만 확실한 연구결과는 아직 없다. Szajewska와 Mrukowicz<sup>9)</sup>는 항생제에 의한 설사환자에서의 예방약으로서의 효과를 실험하였는데 *L. acidophilus*가 항생제에 의한 설사를 방지할 수 있다는 결정적인 증거는 보이지 않았으나 소수를 대상으로 했기 때문에 향후 더 연구가 필요하다. 또한 본 연구에서는 *L. acidophilus*로 치료 효과를 실험하였지만 무작위로 실시한 각종 생균제의 중간 비교분석은 아직 부족한 실정이며 설사의 원인, bacteria의 종류나 용법, 용량에 따라 효과가 틀리다. *L. acidophilus*와 다른 생균제는 각기 다른 효과를 보이는데 이것은 모든 생균제가 인체의 질환에 효과가 있는 것은 아니라는 점과 각각의 질환에 무작위의 생균제들이 효과가 있는 것이 아니라는 것을 시사한다. 이는 또한 생균제의 선택에 따라 연구마다 다른 결과가 나타나는 이유로 볼 수 있다. 이에 대한 연구는 아직 미미하며 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적:** 급성 설사는 소아가 병원을 찾는 가장 흔하고 중요한 원인 중 하나이며 아직도 소아과 입원 원인 중 흔한 질환이다. 급성 설사를 효과적으로 치료하기 위하여 생균제가 거론되고 있는데 본 연구에서는 영유아를 포함한 소아의 급성 설사에서 생균제의 일종인 *L. acidophilus*를 투여하여 그 치료 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

**방 법:** 2002년 9월부터 2003년 7월까지 국립 경찰병원 소아과에 설사를 주소로 내원한 3개월에서 5세 미만의 환자 중 하루 3회 이상의 묽은 변이나 물설사가 있었던 41명의 환아를 대상으로 하였다. 이 중 21명을 무작위로 추출하여 치료군으로 설정하고 *L. acidophilus*를  $0.5 \times 10^8$  colony forming unit (CFU)씩 하루 세 번 경구로 복용하게 하였으며 나머지 20명의 대조군은 위약을 동일한 방법으로 복용하게 하였다. 입원 후 의료진이 매일 설사 횟수를 조사하였고 설사 기간은 의료진에 의해 입원

당시부터 마지막 설사를 한 시점까지로 하였다.

**결 과:** 총 41명의 환아들이 참여하였고 입원 전의 치료군과 대조군 사이에는 임상소견의 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 치료 시작 후 *L. acidophilus*를 투여한 군에서 설사 횟수의 감소( $p=0.01$ )와 설사 기간이 유의하게 감소( $p=0.001$ )하였다. 본 연구에서는 로타바이러스 양성인 환아에서 설사 기간의 감소에서는 유의한 차이를 보였으나( $p=0.027$ ) 설사 횟수는 통계학적으로 유의하게 감소하지 않았다( $p=0.169$ ). 로타바이러스 음성인 환아에서 *L. acidophilus*가 치료군에서 통계적으로 더 의미 있게 설사 기간을 감소시켰고( $p=0.002$ ) 설사 횟수 역시 감소함을 보였으나 통계적인 의의는 없었다( $p=0.089$ ).

**결 론:** 급성 설사가 있는 소아에서 *L. acidophilus*를 투여한 군에서 대조군보다 설사 횟수와 설사 기간이 의미 있게 줄어들어 치료에 도움이 되었고 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) World Health Organization. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. Geneva: WHO drug information, 1990.
- 2) Simakachorn N, Pichaipat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:68-72.
- 3) Isolauri E, Kaila M, Mykkanen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. Dig Dis Sci 1994;39:2595-600.
- 4) Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut 1991;32:439-42.
- 5) Kohler M, McCormick BA, Walker WA. Bacterial-enterocyte crosstalk; cellular mechanisms in health and disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:175-85.
- 6) Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Baracat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. Dig Dis

- Sci 1992;37:121-8.
- 7) Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea; a multicenter european trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:54-60.
- 8) Pasteur L, Joubert J. Charbon et septicemie. CR Soc Biol 1877;85:101.
- 9) Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children; a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33(2 suppl):17S-25S.
- 10) Jack RW, Tagg JR, Ray B. Bacteriocins of gram-positive bacteria. Microbiol Rev 1995;59:171-200.
- 11) Hamdan IY, Micolajcik EM. Acidolin; an antibiotic produced by lactobacillus aciophilus. J Antibiot 1974;8:631-6.
- 12) Vincent JG, Veomett RC, Riley RF. Antibacterial activity associated with lactobacillus acidophilus. J Bacteriol 1959;78:477-84.
- 13) Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I, et al. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. Gastroenterology 1993;104:1108-15.
- 14) Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:333-8.
- 15) Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. FEMS Immunol Med Microbiol 1994;10:55-63.
- 16) Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. Lancet 1994;344:1046-9.
- 17) Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by Lactobacillus whole cells and cell wall fragments. Infect Immun 1985;47:84-9.
- 18) Mack DR, Michail S, Wei S. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol 1999;276:G941-G950.
- 19) Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei species strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics 1991;88:90-7.
- 20) Bouloche J, Mouterde O, Mallet E. Controlled study of the antidiarrheal efficacy of killed L. acidophilus (LB strain) versus a placebo and a reference drug (loperamide). Ann Pediatr 1994;41:457-63.
- 21) Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Lactobacillus acidophilus LA1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. Gut 1994;65:483-9.
- 22) Kitazawa H, Mataumura K, Itoh T, Yamauchi T. Interferon induction in murine peritoneal macrophage by stimulation with lactobacillus acidophilus. Microbiol Immunol 1992;36:311-5.
- 23) Takahashi T, Oka T, Iwana H, Kuwata T, Yamamoto Y. Immune response of mice to orally administered lactic acid bacteria. Biosci Biotechnol Biochem 1993;57:1557-60.
- 24) Lidbeck A, Nord C, Gustafsson JA, Rafter J. Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. Eur J Cancer Prev 1992;5:341-53.
- 25) Michetti PG, Dorta D, Brassart D, Vouillamoz W, Schwitzer C, Felley AL, et al. L. acidophilus supernatant as an adjuvant in the therapy of H. pylori in humans Gastroenterol 1995;108:A166.