

알레르기질환에서 프로바이오틱스의 예방 및 치료 효과

The Preventive and Therapeutic Effect of Probiotics in Allergic Diseases

안 강 모
Kangmo Ahn

성균관 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, 삼성서울병원 아토피환경보건센터
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;
Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

서론

프로바이오틱스는 식품성분으로서 우리 몸에 유익한 효과를 보이는 살아있는 세균을 말한다 (1). 일례로 *Streptococcus thermophilus*와 *Lactobacillus bulgaricus*와 같은 세균들은 우유를 발효시켜 요구르트를 만드는데에 사용되어 왔다. 일반적으로 프로바이오틱스는 건강한 사람의 장내세균으로부터 유래하며, 대부분의 프로바이오틱스는 *Bifidobacterium* 또는 *Lactobacillus*이다. 그러나 프로바이오틱스는 보다 포괄적인 용어로서 사람의 장내세균으로 유래하는 유산균이 아닌 다른 세균도 포함한다. 즉, 프로바이오틱스를 정의하는데에는 인체에 어떠한 작용을 하는가가 중요하지, 어디로부터 유래하였는가가 중요한 것은 아니다.

프리바이오틱스(prebiotics)는 장내 균총의 성장 및 증식을 도와주는 제제를 말하며 주로 oligosac-

charides와 같은 탄수화물로 이루어져 있는데, 최근 프로바이오틱스는 단독제제도 있지만 이러한 프리바이오틱스와 혼합된 형태인 synbiotics 제제로도 출시되어 있다.

프로바이오틱스는 인체 내에서 다양한 작용을 나타내는데, 최근에는 알레르기질환의 유병률이 높아짐에 따라 질환의 예방이나 치료의 목적으로 사용되고 있다. 그러나 그동안의 많은 연구에도 불구하고 프로바이오틱스의 알레르기질환에서의 효과는 많은 논란을 일으키고 있다. 이번 원고에서는 알레르기질환에서의 프로바이오틱스 사용에 관한 이론적 배경과 연구결과들을 정리해보고자 한다.

장내세균과 알레르기 질환과의 관련성

경제 수준이 높아지고 사회가 선진화될수록 알

Corresponding author: Kangmo Ahn
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3530
Fax: +82-2-3410-0043
E-mail: kmaped@skku.edu



레르기 질환의 유병률은 높아진다고 알려져 있으며, 이를 설명하는 것이 소위 “위생가설”이다. 즉, 감염성 질환의 발생률과 알레르기 질환의 유병률 간에는 역비례 관계가 있고(2) 가족 중 형제의 수가 많을수록 알레르기 질환의 발생이 감소한다는 보고들이 이러한 가설을 뒷받침하고 있다(3). 이 위생가설의 이론적 배경에는 Th1/Th2 면역상태의 균형이 위생 상태가 좋아짐에 따라 Th2 위주로 유지됨으로써 알레르기 질환이 발생한다는 면역학적 기전이 있다. 이러한 면역학적 변화가 일어나는 데에는 여러 요인이 관여하며, 장내 세균의 분포도 대단히 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(4).

알레르기질환과 관련한 장내세균의 역할에 대해서는 여러 연구들이 있다. 동물실험에서 무균쥐(germ-free mice)의 면역 상태를 보면 Th1이 억제된 반면 Th2은 유지되었고, 신생아 시기에 이 쥐의 장내세균을 보충하면 면역상태는 다시 정상 면역상태로 환원되었다. 이러한 결과는 장내 세균이 신생아 시기에 Th1/Th2 면역 상태를 결정하는데 중요한 역할을 하고 있음을 보여주고 있다(5). 동물 실험에서와 마찬가지로 사람에서도 알레르기 질환의 발생에 있어서 장내세균의 중요성을 보기 위해 에스토니아와 스웨덴의 알레르기 환자 및 정상 2세 소아의 장내 세균 분포를 보았는데, 정상군에 비해 환자군에서 *Lactobacilli*나 *Bifidobacteria*가 적게 나타나고 있음을 알 수 있었다(6). 이밖에도 장내에 분포하는 *Bifidobacteria*의 수나 종류에 따라 아토피피부염의 발생이나 중증도에 차이가 난다는 연구보고들이 나와 있다(7-10). 이러한 결과들은 대표적인 알레르기질환인 아토피피부염의 예방 및 치료에 있어서 프로바이오틱스의 투여가 유의한 효과를 낼 수 있을 것이라는 가능성을 제시하고 있으며, 이러한 배경으로 많은 임상연구가 진행되었다.

프로바이오틱스 경구 투여에 의한 아토피피부염의 예방 효과

비정상적인 장내 균총의 분포에 의해 Th1/Th2

면역상태나 알레르기 질환의 발생이 영향을 받는다는 연구 결과에 근거하여 프로바이오틱스의 아토피피부염 발생에 대한 예방효과를 증명하기 위한 연구가 시도되었다. Kalliomaki 등은 알레르기 질환의 가족력이 있는 임신부를 모집하여 출산 4-8주전부터 *Lactobacillus* GG를 투여하고 아기가 태어나면 출생후 6개월까지 *Lactobacillus* GG를 투여한 후 아토피피부염을 비롯한 알레르기 질환의 발생률을 비교하는 무작위 이중맹검 위약대조 시험을 시행하였다. 2세가 되었을 때 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 비투여군은 46%에서 아토피피부염이 발생하는데 비해 LGG 투여군에서는 23%만이 발생하였고(11), 이러한 예방효과는 4세 및 7세가 될 때까지도 지속되었다(12,13). Ovalbumin(OVA)으로 감작을 유도하는 CH3/HeJ mice 모델에서 *Bifidobacterium*을 미리 투여한 군은 투여하지 않은 군에 비해 OVA-특이 IgE와 IgG1의 혈중 농도가 감소하고 꼬리에 나타나는 알레르기 증상이 감소하였다(14). 알레르기 질환의 고위험군을 대상으로 출산 전부터 생후 1세까지 추적관찰하였던 출생코호트에서도 프로바이오틱스 혼합물(*Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*)의 경구 투여는 아토피피부염 발생을 예방하는 효과(adjusted odds ratio=0.256)를 보였다(15).

출산 전후에 프로바이오틱스를 투여했던 5개의 이중맹검 위약대조 시험 결과를 모아서 메타분석한 결과를 보면 상대위험도가 61%까지 감소하였으며(16), 또 다른 메타분석에서도 프로바이오틱스의 아토피피부염 발생 예방효과를 보고하였다(17). 이에 따라 World Allergy Organization에서는 이러한 결과를 바탕으로 알레르기질환의 발생 가능성이 높은 임신부, 모유수유부 및 영아에서 아토피피부염 발생 예방을 위해 프로바이오틱스의 투여를 권장하였다(18).

그러나 아토피피부염 발생의 예방 효과를 보였던 균주로는 앞서 소개한 임상연구에서 사용했던 LGG와 프로바이오틱스 혼합물(*Bifidobac-*

terium bifidum BGN4, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) 이외에도 *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730(19), 4개 프로바이오틱스의 혼합균주 (*Lactobacillus rhamnosus* GG(ATCC 53103), *Lactobacillus rhamnosus* LC705(DSM 7061), *Bifidobacterium breve* Bb99(DSM 13692), *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS(DSM 7076))(20) 등이 보고되고 있어서 어떤 균주가 가장 좋은 효과가 있을지에 대해서는 아직 확인되지 않았다. 또한 투여 시기, 투여 기간, 투여량 등은 연구자마다 조금씩 달랐으므로 아토피피부염의 발생을 가장 효과적으로 예방하기 위한 프로바이오틱스의 투여 방법을 확립하기 위해서는 아직 많은 부분에서 연구가 지속되어야 하는 상황이다.

프로바이오틱스 경구 투여에 의한 아토피피부염의 치료 효과

이미 아토피피부염이 발생한 환자를 대상으로 프로바이오틱스의 치료 효과를 조사하는 연구도 시도되었다. 우유 알레르기와 아토피피부염이 있는 환자에서 완전가수분해 조제유를 섭취하도록 하고 LGG를 동시에 투여했던 연구에서 LGG를 투여한 군이 투여하지 않은 군에 비해 아토피피부염의 중증도가 의미있게 감소하였고, 대변에서의 $\alpha 1$ -antitrypsin과 TNF- α 농도가 감소하였다(21). 27명의 아토피피부염 환자를 대상으로 위약군, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 투여군 및 LGG 투여군을 비교했던 연구에서는 2개월 후 프로바이오틱스를 투여하지 않은 군에 비해 프로바이오틱스를 투여한 군의 아토피피부염 중증도가 감소하였다(22). 그러나 이 환자들을 6개월간 추적관찰한 결과에서는 3 군간에 아토피피부염의 중증도에 차이가 없었다. 이러한 결과는 프로바이오틱스가 직접적으로 아토피피부염을 치료하기보다는 증상의 호전을 빨리 도와주는 효과가 있다는 점을 시사하고 있다.

1-13세의 중등증 또는 중증의 아토피피부염 환자를 대상으로 6주간 *Lactobacillus rhamnosus*

19070-2와 *L. reuteri* DSM 12246을 투여한 연구에서는 프로바이오틱스를 투여한 경우에 위약을 투여한 경우보다 증상이 호전되는 비율이 높았지만(56% vs 15%) 임상적 호전의 정도는 크지 않았다(23). 또 다른 연구에서는 230명의 아토피피부염을 가진 영아를 무작위로 위약군, *Lactobacillus* GG 투여군, 혼합 프로바이오틱스 투여군(*Lactobacillus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS)으로 나누어 4주간 위약 또는 프로바이오틱스를 투여한 후 아토피피부염의 증상이 호전 여부를 관찰하였다. 대상군 중 적어도 하나 이상의 알레르겐에 감작되어 있는 환자들을 비교한 결과 *Lactobacillus* GG 투여군은 위약군에 비해 증상이 호전되고 있음을 볼 수 있었으나 프로바이오틱스 혼합군은 이러한 차이를 보여주지 못하였다(24).

Lactobacillus fermentum VRI-003 PCC(25)와 *Lactobacillus sakei* KCTC 10755BP(26)도 아토피피부염의 치료효과를 보였다. 최근 1-13세의 아토피피부염 환자를 대상으로 김치로부터 추출한 *Lactobacillus plantarum* CJLP133를 12주간 투여했던 무작위 이중맹검 위약대조 연구에서는 프로바이오틱스의 투여에 의해 아토피피부염의 중증도가 감소하고 말초혈액 호산구 수, IL-4 및 IFN- γ RNA 발현이 감소하였다(27).

그러나 이러한 긍정적인 여러 개의 연구결과에도 불구하고 이미 아토피피부염이 발생한 환자를 대상으로 프로바이오틱스에 의한 치료 효과를 보기 위해 4개의 무작위 이중맹검 위약대조연구를 모아 시행했던 메타분석에서는 통계적 유의성을 관찰할 수 없었다(16,28). 이는 각 연구마다 연구대상의 나이 및 숫자, 아토피피부염의 중증도, 프로바이오틱스의 균주, 투여기간 등 여러 가지 조건들이 일정하지 않기 때문이라고 판단되며, 따라서 정교한 프로토콜이 확립되어 있지 않은 현재로서는 아토피피부염을 치료하기 위해 프로바이오틱스를 투여하는 것은 현저한 효과를

기대하기 어렵다고 하겠다.

프로바이오틱스 투여에 의한 기타 알레르기질환의 치료 효과

천식, 식품알레르기 등에 대한 프로바이오틱스의 예방 및 치료 효과에 대해서는 아토피피부염에 비해 상대적으로 연구가 많지 않기도 하지만 결과는 긍정적이지 않다. 임신부 혹은 1세 이하의 영아에서 프로바이오틱스를 투여한 후 천식 혹은 천명음 발생 예방 효과를 조사한 연구들을 모아 메타분석을 한 risk ratio 를 보면 천식은 0.99 (95% confidence interval 0.81-1.21), 천명음은 0.97 (95% CI 0.87-1.09)로 나와서 통계적 유의성이 없음을 확인하였다. 즉, 프로바이오틱스 투여에 의한 천식 혹은 천명음 발생의 예방 효과는 없다고 할 수 있다(29). 식품알레르기에서의 치료효과에 대한 연구에서도 프로바이오틱스의 투여가 식품알레르기의 자연경과를 변화시키지 못하였으며(30,31), 천식이나 알레르기비염 환자를 대상으로 프로바이오틱스를 투여했던 임상시험에서는 아직 결과들이 일관성이 없고 증거도 불충분한 상태이다(28).

알레르기질환에서 프로바이오틱스 경구 투여에 의한 면역학적 변화 기전

프로바이오틱스의 경구 투여에 의한 알레르기질환의 면역학적 변화를 보이는 기전에 대해서는 아직 확실하게 밝혀져 있지 않다. 출산 전후 시기에 경구 투여했던 LGG는 산모의 모유 내에 포함되어 있는 TGF- β 2를 증가시켰고(32), 프로바이오틱스 혼합물(*Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*)를 투여했던 연구에서는 생후 1세의 영아의 말초혈액내 단핵구(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)에서 TGF- β 생성이 증가되었음을 관찰하였다(33). *Lactobacillus paracasei*는 T 세포의 증식을 억제하고 Th1 및 Th2 사이토카인의 분비를 감소시키고 동시에 TGF- β , IL-10과 같은 항염증성

사이토카인을 분비하는 T세포의 발달을 유도한다(34). *Bifidobacteria*는 PBMC에서 IL-10의 분비를 유도하고(35), *Lactobacilli*는 알레르기 질환을 앓고 있는 환자의 PBMC에서 Th2 사이토카인의 생산을 억제한다(36). *Lactobacillus GG*를 경구 투여하여 아토피피부염 환자의 말초혈액내 IL-10 농도가 증가하였고 우유 알레르기가 있는 소아의 PBMC에서 IFN- γ 의 생산이 증가하였다(37). 이러한 결과들은 프로바이오틱스의 투여가 Th2 위주의 면역상태를 항염증성 사이토카인의 분비를 통해 체내 면역상태를 변화시킨다는 것을 시사한다. 그럼에도 불구하고 프로바이오틱스를 투여한 임상시험에서 아토피피부염 이외에 다른 알레르기질환에서는 유익한 효과를 보이고 있지 않으므로 이를 설명하기 위해서는 보다 많은 기전 연구가 이루어져야 하겠다.

결론

알레르기 질환의 유병률이 높아지고 이들 질환에 대한 대처방법이 아직 확립되어 있지 않은 가운데 예방 및 치료방법으로서 비용이 적게 들고 비교적 안전하게 이용될 수 있는 프로바이오틱스가 도움이 된다는 연구결과들은 상당히 긍정적이라고 할 수 있다. 그러나 최근까지의 연구결과를 종합해보면 아토피피부염의 발생 예방 효과 이외에는 아직 알레르기 질환에서의 임상적 유용성에 대해서는 아직 결론을 내리기 힘들어 보인다. 아마도 알레르기 질환을 앓고 있는 환자들 중에서도 프로바이오틱스의 투여로 인해 예방 혹은 치료 효과를 볼 수 있는 subgroup이 존재할 가능성이 있으며, 보다 많은 연구가 필요한 상태라고 할 수 있겠다.

참고문헌

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO/WHO, Rome, Italy (2006)

2. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann. Allergy* 37: 91-100 (1976)
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299: 1259-1260 (1989)
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9: 565-576 (2012)
5. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol.* 159: 1739-1745 (1997)
6. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin. Exp. Allergy* 29: 342-346 (1999)
7. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 516-520 (2001)
8. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107: 129-134 (2001)
9. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108: 144-145 (2001)
10. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111: 587-591 (2003)
11. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 357: 1076-1079 (2001)
12. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 1869-1871 (2003)
13. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 1019-1021 (2007)
14. Kim H, Lee SY, Ji GE. Timing of bifidobacterium administration influences the development of allergy to ovalbumin in mice. *Biotechnol. Lett.* 27: 1361-1367 (2005)
15. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 21: e386-393 (2010)
16. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121: 116-121.e11 (2008)
17. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 23: 402-414 (2012)
18. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Wasserman S, Yepes-Nunez JJ, Brozek JL, Schunemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 8: 4 (2015)
19. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, Oldaeus G. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 1174-1180 (2007)
20. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpele R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 192-198 (2007)
21. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 179-185 (1997)
22. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* 30: 1604-1610 (2000)
23. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Pærregaard A. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111: 389-395 (2003)
24. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpele R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 60: 494-500 (2005)
25. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 90: 892-897 (2005)
26. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 104: 343-348 (2010)
27. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, Hwang S, Ahn K, Kim J. A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*



- 23: 667-673 (2012)
28. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 22: 626-634 (2010)
29. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, Friesen C, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347: f6471 (2013)
30. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, Neijens HJ, de Jongste JC, Nieuwenhuis EE. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121: 1448-1454 (2008)
31. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, Timmerman HM, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG, van Hofen E. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 143: 237-244 (2007)
32. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109: 119-121 (2002)
33. Kim JY, Choi YO, Kwon JH, Ahn K, Park MS, Ji GE. Clinical effects of probiotics are associated with increased transforming growth factor-beta responses in infants with high-risk allergy. *J. Korean Soc. Appl. Biol.* 54: 944-948 (2011)
34. von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8: 695-701 (2001)
35. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Gionchetti P, Rizzello F, Caramelli E, Matteuzzi D, Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 38: 165-172 (2003)
36. Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J, Mercenier A. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110: 617-623 (2002)
37. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E. *Lactobacillus GG* effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114: 131-136 (2004)