

과민성 장증후군 환자에서 생균제의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

김영균 · 문종태 · 이근만 · 전누리 · 박효진

The Effects of Probiotics on Symptoms of Irritable Bowel Syndrome

Young Gyun Kim, M.D., Jong Tae Moon, M.D., Kuen Man Lee, M.D.,
Nu Ri Chon, M.D., and Hyojin Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal (GI) tract disorder that has heterogeneous clinical presentations such as abdominal pain, diarrhea, constipation, and abdominal distension. It is known that several mechanisms are involved in the pathogenesis of IBS. Probiotics may target one or more pathophysiologic pathways in IBS and may improve the symptoms of IBS. However, the results of studies about probiotics on IBS are controversial. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of probiotics on GI symptoms and intestinal gas volume changes in patients with IBS. **Methods:** Forty patients were randomly allocated to be treated with medilac DS[®] (*Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecium*) (n=20) or placebo (n=20) in a double-blind, prospective manner. The change in intestinal gas volume and symptom scores after 4-week treatment were evaluated for the efficacy. **Results:** There was no significant difference in bloating, frequency of gas expulsion, frequency of defecation, and hardness of stool before and after the treatment. However, the severity of abdominal pain and the frequency of abdominal pain decreased significantly in medilac DS[®] group (2.4 ± 1.3 cm/day \rightarrow 1.6 ± 1.6 cm/day, 1.7 ± 1.3 /day \rightarrow 1.0 ± 1.0 /day) ($p=0.044$, $p=0.038$), but not in placebo group (2.1 ± 2.0 cm/day \rightarrow 1.8 ± 2.1 cm/day, 1.3 ± 1.2 /day \rightarrow 1.4 ± 1.9 /day). In both groups, intestinal gas volume at baseline, after 2-week treatment, and after 4-week treatment did not show significant change. Medilac DS[®] was well tolerated without adverse events. **Conclusions:** Medilac DS[®] is a safe and useful probiotic agent for the treatment of abdominal pain in patients with IBS. (Korean J Gastroenterol 2006;47:413-419)

Key Words: Probiotics; *Bacillus subtilis*; *Streptococcus faecium*; Irritable bowel syndrome

서 론

과민성 장증후군은 기능적인 위장 질환으로서 병태생리가 다양하며 복통, 설사, 변비, 복부 팽만감 등 여러 가지 증상을 보인다. 현재까지 과민성 장증후군의 치료 원칙은 증

상 개선에 초점을 두고서 생활의 질을 개선시키는 것이다.¹ 과민성 장증후군에서 생균제 사용의 이론적인 근거는 감염성 설사의 기간 단축, 항염증 효과, 장벽 및 근신경계 기능 개선, 비정상적인 발효 억제 작용, 장신경전달 기능 조절 등을 들 수 있다.²⁻⁸ 특히 과민성 장증후군의 병태 생리 중 이

접수: 2006년 1월 13일, 승인: 2006년 4월 18일
연락처: 박효진, 135-270, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 2019-3318, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Hyojin Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-270, Korea
Tel: +82-2-2019-3318, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

전의 장 감염이 과민성 장증후군과 연관성이 있으며, 또한 항생제 사용과 관련이 있다.^{2,9,10} 과민성 장증후군에서 정상 장내 세균의 숫자는 감소하고 다른 병원균 수는 증가하는 장 정상 세균총의 성분 변화가 있으며, 비정상적인 발효가 관찰되는 데 생균제 투여로 장내 세균총의 정상 상태로의 변화를 시도하면 증상이 좋아졌다.^{5,11} 그러나 일부 다른 연구에서는 생균제 투여로 과민성 장증후군 증상 개선이 없었으며, 사용 균주에 따라 효과에 차이를 보이는 등 그 효과에 대해서는 아직 논란이 있다.^{12,13} 한편, 한국인 과민성 장증후군 환자를 대상으로 생균제 투여 효과에 대한 연구는 없으며, 더욱이 *Bacillus subtilis*와 *Streptococcus faecium* 혼합 균주에 대한 연구는 아직 없다. 이번 연구에서는 한국인 과민성 장증후군 환자에서 생균제가 어떤 효과를 보이는지를 알아보고자 하였으며, 또한 생균제 투여에 따른 증상 호전과 장내 가스 양 변화와의 관련성을 알아보고자 하였다.¹⁴

대상 및 방법

1. 대상

대상은 2005년 3월부터 2005년 11월까지 병원에 내원한 과민성 장증후군 환자를 연속적으로 선택하였다. 과민성 장증후군의 진단은 로마 기준 II에 따라 지난 12개월 중 연속적인 필요는 없으나 적어도 12주 이상 복부 불편감이나 복통이 있고, 배변 후 증상이 완화되거나, 증상과 함께 배변 횟수의 변화가 있는 경우, 또는 증상과 함께 대변 형태와 굳기의 변화가 있는 경우 등 3가지 항목 중 2가지 이상이 있는 경우로 하였다. 대상 환자는 18세 이상 70세 이하인 자, 대장내시경 검사에서 대장에 기질 병변이 없는 자, 피험자 동의서에 서면 동의한 자로 이번 연구를 수행할 능력이 있다고 판단되는 자였다. 위장관 수술을 받았거나(단, 맹장 적출술 제외), 직장 출혈, 체중 감소 등 경고 증상이 있는 경우, 연구 약물에 순응하지 않거나, 소화기 계통의 약효 평가에 영향을 줄 수 있는 질환(예: 대장염, 대장암 등의 기질적 질환)이 현재 있거나 지난 2년 내에 있었던 경우, 연구 약물의 약효 평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 경우, 간암 또는 간경변증, 만성 신부전, 울혈성 심부전, 갑상선 질환 등 동반 질환이 있는 경우, 대장암이나 염증성 장질환의 가족력이 있는 경우, 최근에 유행성 기생충 질환이 있는 지역을 여행한 경우, 임신부, 수유부 등은 연구 대상에서 제외하였다. 이번 연구는 병원 임상시험 심사위원회 윤리 규정에 따라서 임상시험 승인을 얻어 시행하였다.

2. 방법

1) 치료군 배정과 약물 투여

대상 환자의 각 군 배정은 무작위 배정법을 사용하였다. 선정 기준을 만족하고 연구에 참여하기로 동의한 환자를, 사전에 작성된 블록화 무작위 배정법의 할당 코드에 따라 참여한 순서대로 시험약 투여군 또는 대조약 투여군으로 배정하였다. 시험약으로는 medilac DS[®] (한미약품, *Bacillus subtilis* 1×10^9 마리, *Streptococcus faecium* 9×10^9 마리) 1 캡슐을 4주간 1일 3회 경구 투여하였으며, 대조약도 4주간 1일 3회 경구 투여하였다. 이중 맹검법으로 진행하였다.

2) 진행 일정

자각 증상에 대한 문진, 전신 신체검사, 과거력, 약물 사용력, 대장내시경 검사, 임상병리검사 등을 통하여 선정 기준에 적합하다고 판단된 환자를 대상으로 단순 복부방사선 촬영을 실시하고 투약 1주 전부터 임상 증상과 부작용에 대해 기록하도록 하였으며(투약 전 1주) 이후 4주간 약물 투여 중에도 지속적으로 증상과 부작용에 대해 기록하도록 하였다. 해당 약물은 투약 전 1주간의 기간이 지난 후부터 4주간 투여하였다. 투약 2주가 끝나는 시점에 다시 단순 복부방사선촬영을 실시하였으며, 투약 4주가 끝난 후 다시 단순 복부방사선촬영을 하였다. 약물 투여에 따른 임상 증상 변화를 조사하여 약물 유효성을 평가하였고, 이상 반응 여부를 조사하여 약물 부작용을 평가하였다.

3) 임상 증상 평가

임상 증상 평가에서 헛배 부름과 복통의 정도는 visual analogue scale (VAS)을 이용하여 증상이 없는 경우 0점, 조금 있는 경우 2.5점, 보통 정도인 경우 5점, 많은 경우 7.5점, 너무 많은 경우 10점으로 하였다. 방귀 횟수, 복통 횟수, 배변 횟수는 하루 횟수를 숫자로 기재하도록 하였다. 배변 굳기는 Bristol Stool Scale에 따라 1-7점으로 하였다. 각각의 임상 증상에 대해 투약 전 1주간의 평균값과 투약 4주째 1주간의 평균값을 비교하였다.

4) 장내 가스의 평가

대상 환자를 투약 1주 전, 투약 2주 후, 투약 4주 후 3차례에 걸쳐, 8시간 이상 금식시키고 이른 아침에 앙와위 자세에서 단순 복부방사선촬영을 하였다. 이미지를 컴퓨터 프로그램(Image-pro Plus[®], USA)으로 분석하였다. 장내 가스를 체격에 따라 표준화하기 위하여 횡격막의 상부 정점에 대한 평행선을 상부 경계로 하고, 양측 늑골 끝부분에 대한 수직선을 양측 경계로 하였으며, 치골 결합의 상부 경계에 대한 평행선을 하부 경계로 한 영역을 기준으로 하여 이에 대한

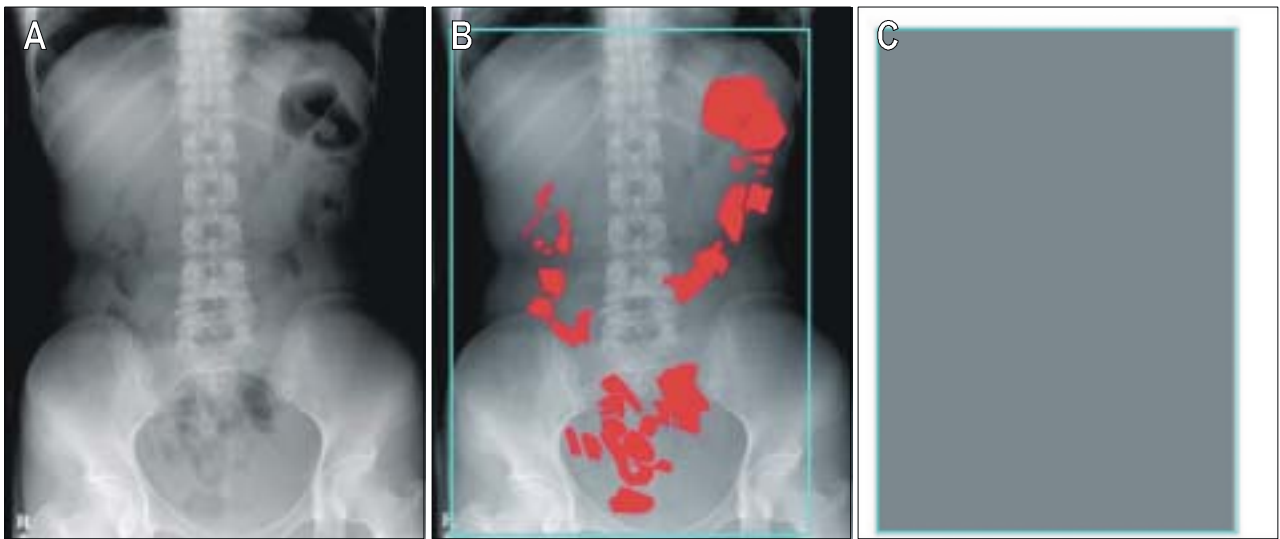


Fig. 1. Measuring the intestinal gas volume by plain abdominal radiography in control group (A). The bowel gas (B) and background (C) areas were determined, and were indicated as deficient area in the figures. The intestinal gas volume was expressed as the area in (B) divided by the area in (C).

장내 가스 용적의 비(%)로 나타냈다(Fig. 1).

5) 부작용 평가

약물 투여 후 이상 반응의 발생을 기록하도록 하여 평가하였다.

6) 통계

통계 처리는 SPSS Win ver 11.0을 이용하였는데, 두 군 간의 일반적인 특성 비교는 연속형 자료의 경우 Student t-test, 비연속형 자료의 경우는 Fisher's exact test를 이용하였다. 각 군에서 약물 투여 전후의 임상 증상에 대한 평가는 paired t-test, 투여군 간의 비교에는 약물 투여 전, 2주 후, 투약 후의 장내 가스 변화량을 구하여 Student t-test를 이용하였다. 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, p<0.05인 경우에 통계 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 집단의 특성

총 40명의 환자(medilac DS[®]군 20명, 위약군 20명)가 무작위로 배정되었으나, 추적 관찰이 되지 않은 6명은 탈락하여 전체 대상 환자는 34명(medilac DS[®]군 17명, 위약군 17명)이었다. 전체 대상 환자의 나이, 성비, 과민성 장증후군 유병 기간, 체질량 지수, 과민성 장증후군 아형, 장내 가스 양 등은 양 군 간 유의한 차이가 없었다. 투약 전 임상 증상에서도 헛배 부름, 복통의 정도, 방귀 횟수, 복통 횟수, 배변 횟수,

Table 1. Baseline Characteristics of Each Group

	Medilac DS [®] (n=17)	Placebo (n=17)	p-value
Age (yr)	39.6±13.2	39.1±10.9	0.911
Male:Female	14:3	11:6	0.257
Duration of IBS (yr)	4.4±3.5	3.9±5.2	0.759
Body mass index (kg/m ²)	24.7±4.1	22.7±2.7	0.106
IBS-D:IBS-A	14:3	10:7	0.141
Abdominal bloating (VAS)	3.0±1.4	3.1±2.2	0.842
Severity of abdominal pain (VAS)	2.4±1.3	2.1±2.0	0.703
Frequency of flatulence (No./day)	6.5±4.7	7.5±4.4	0.550
Frequency of abdominal pain (No./day)	1.7±1.3	1.3±1.2	0.363
Frequency of defecation (No./day)	2.3±1.3	1.6±1.6	0.161
Hardness of stool (BSS)	4.9±1.3	4.1±1.5	0.094
Amount of intestinal gas (%)	4.8±2.0	6.8±4.8	0.124

IBS, irritable bowel syndrome; IBS-D, diarrhea predominant IBS; IBS-A, alternating type IBS; VAS, visual analogue scale; BSS, Bristol Stool Scale.

Data are summarized as mean±standard deviation in each group.

대변의 굳기는 양 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 임상 증상의 개선 효과

4주간의 약물 투여 후, medilac DS[®]군과 위약군 모두에

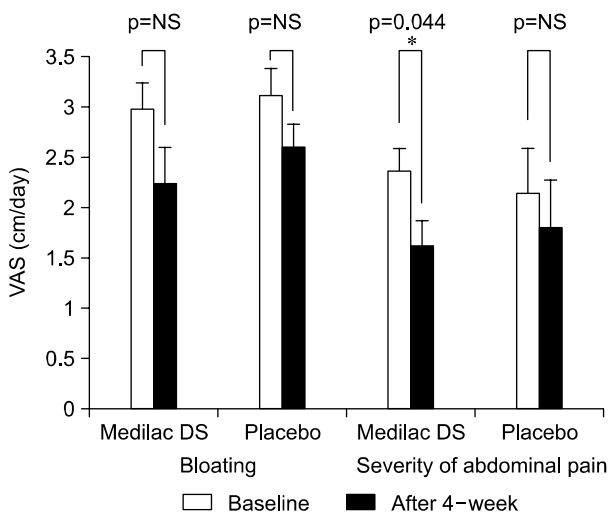


Fig. 2. The change of symptom scores for bloating and the severity of abdominal pain in each group after 4-week treatment. In both groups, the symptom score for bloating did not significantly decrease after the treatment. In medilac DS group, the symptom score for the severity of abdominal pain significantly decreased after the treatment (p=0.044), but not in placebo group (p=NS).

* statistically significant.
VAS, visual analogue scale.

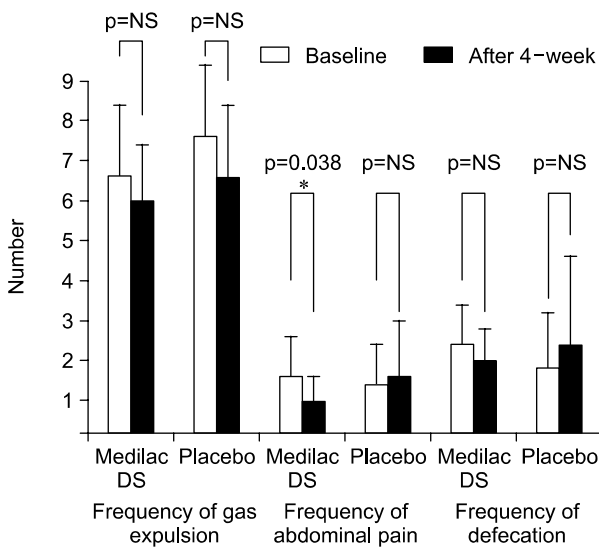


Fig. 3. The change of symptom scores for the frequency of gas expulsion, the frequency of abdominal pain, and the frequency of defecation in each group after 4-week treatment. In both groups, the symptom scores for the frequency of gas expulsion, the frequency of defecation did not significantly decrease after the treatment. In medilac DS group, the symptom score for the frequency of abdominal pain decreased significantly after the treatment (p=0.038), but not in placebo group (p=NS).

* statistically significant.

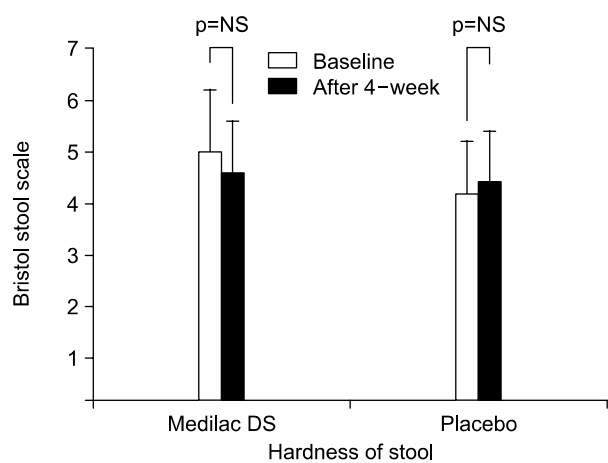


Fig. 4. The change of symptom score for the hardness of stool in each group after 4-week treatment. In both groups, the symptom score for the hardness of stool did not decrease significantly after the treatment (p=NS).

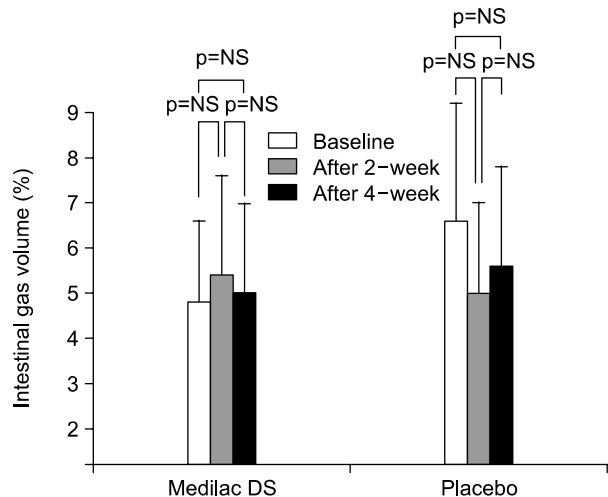


Fig. 5. The comparison of intestinal gas volume at baseline, after 2-week treatment, and after 4-week treatment. In both groups, the intestinal gas volume did not change significantly after the treatment (p=NS).

서 투약 전후에 헛배 부름, 방귀 횟수, 배변 횟수, 대변 굳기는 통계적인 차이가 없었다(p=NS). 그러나 복통 정도와 복통 횟수는 medilac DS[®]군에서 투약 전후에 통계적으로 유의한 차이를 보인 반면(p=0.044, p=0.038), 위약군은 차이가 없었다(p=NS)(Fig. 2-4).

3. 장내 가스 양의 변화

양 군에서 약물 투여 전후의 장내 가스 양은 Fig. 5에 제시하였다. 약물 투여 전, 투여 2주 후, 투여 4주 후 장내 가스 양의 변화는 medilac DS[®]군과 위약군에서 통계적으로

유의한 차이는 없었다(p=NS).

4. 약물 부작용

임상시험 기간에 이상 반응을 보인 환자는 medilac DS[®] 균, 위약군 모두에서 한 건도 없었다.

고 찰

이번 연구는 국내 과민성 장증후군 환자를 대상으로 생균제(medilac DS[®], 한미약품)의 임상 증상 개선과 장내 가스 양 변화에 대한 효과를 알아보고자 하였다. *Bacillus subtilis*와 *Streptococcus faecium* 균주를 포함한 medilac DS[®]는 환자의 복통 정도와 횡수를 줄여주는 효과가 있으며 부작용이 발생하지 않았다. 이는 medilac DS[®]가 과민성 장증후군 치료에 있어 복통 경감을 목표로 안전하면서도 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다.

과민성 장증후군은 만성 위장관 질환으로 최근 그 유병률이 증가하고 있으나, 효과적인 치료는 아직 없다. 지금까지 다양한 치료들 - 식이섭유, 항우울제, 도파민 길항제, 진경제 등이 사용되었으나 어느 것도 희망적이지 못했다. 한편, 과민성 장증후군 같은 양성 질환 치료에서는 안전성이 중요한데, 최근 생균제가 과민성 장증후군에 효과가 있으면서 안전하게 사용할 수 있었다.¹ 그러나 다른 연구에서는 과민성 장증후군에서 생균제 효과가 없어서 아직 논란이 있다.^{12,13} 과민성 장증후군은 임상 증상이 다양하며 이와 관련된 기전도 다양하다. 증상과 관련된 기전은 장내 감염과의 관련성,² 면역계의 활성화,³ 장의 운동장애,⁴ 장내 비정상적인 발효,⁵ 내장과민성,⁶ 장 투과성 증가,⁷ 장내 염증 변화⁸ 등이 있다.

이런 기전들에 대한 치료 접근이 최근에 시도되고 있다. 이 중 하나가 생균제로, 여러 연구가 생균제가 과민성 장증후군 치료에 작용하는 가능한 기전들을 제시하고 있다. 첫째로, 감염성 설사 소아 환자에서 생균제를 사용하였을 때, 그 유병 기간을 줄였고 이는 장내 감염성 설사 후에 발생하는 과민성 장증후군의 위험성을 감소시켰다.^{9,10} 둘째는 많은 염증성 장질환 동물 모델에서 생균제가 항염증 효과가 있으며,¹⁵ 최근에 O'Mahony 등⁸은 *Lactobacillus salivarius* UCC4331과 *Bifidobacterium infantis* 35624를 이용한 연구에서 과민성 장증후군 증상이 염증성 사이토카인에 비해 항염증성 사이토카인의 증가로 호전되어서, 과민성 장증후군에서 생균제가 염증 반응을 조절하여 효과를 보일 수 있다고 제시하였다. 셋째는 장의 장벽 효과 개선으로 세균 등의 투과성이 낮아진다는 설명이다. 동물을 이용한 *Lactobacillus farciminis* 연구에서 이러한 결과를 보여주었으나, 다른 균주를 이용한 연구에서는 장 투과 개선 효과가 의문시되고 있

어 아직 연구가 더 필요하다.^{16,17} 넷째는 장의 운동장애 개선 효과다. *Lactobacillus paracasei*는 실험적인 과민성 장증후군 모델에서 장 근육 장애 개선 효과가 있었고, *in vivo*에서도 감염 후 장 운동장애가 의미있게 개선되었다.¹⁸ 생균제가 근신경계에 작용하여 감염 후 과민성 장증후군에서 장 근육 기능을 개선시킬 것이라는 보고도 있다.¹⁹ 다섯째는 장내 세균총의 변화로 비정상적인 발효가 증가하여 장내 가스 생성이 증가하고, 이로 인해 과민성 장증후군 증상이 유발되는데, 생균제 투여로 장내 세균총이 정상화됨으로써 이런 비정상적인 발효가 감소되어 증상이 호전된다는 것이다.^{5,11} 마지막으로 생균제는 장의 과민성을 줄여주었다. 돼지에서 *Saccharomyces boulardii*를 이용한 연구는 생균제가 점막하 신경총에서 신경세포성 표지자의 표현을 조절하였고,²⁰ *Lactobacillus farciminis*와 *Lactobacillus paracasei* NCC 2461을 이용한 연구에서도 감각성 신경전달물질의 조절로 내장 과민성을 약화시켰다.^{15,21} 이런 결과는 특히 생균제 균주가 신경 전달과정에 영향을 주어 장의 지각을 조절하는 것으로 설명할 수 있다.

이번 연구에 사용된 균주인 *Bacillus subtilis*는 발효 미생물로, 돼지를 이용한 동물 실험에서 세균에 의한 감염성 설사 억제 효과가 있었고,²² 인간에서도 급성 장내 감염 치료에 효과가 있으며 부작용이 없어서,^{23,24} 다양한 임상 적응증으로 생균 제제로 이용되고 있다. 또한 *Streptococcus faecium*에 대한 연구에서도 소아의 급성 설사에 치료 효과가 있었으며,²⁵ 과민성 장증후군 환자를 대상으로 4주간 투여하였을 때, 위약군에 비해 투약군에서 의미 있게 증상이 개선(81% vs. 41%)되었으나,²⁶ 성인 183명의 감염 설사 환자를 대상으로 한 연구에서는 증상 개선이 없어서 아직 논란이 있다.²⁷ 한편, 과민성 장증후군 환자를 대상으로 *Bacillus subtilis*와 *Streptococcus faecium*의 혼합 균주 제제를 사용한 임상 연구는 발표되어 있지 않다. 이번 연구에서는 이러한 두 균주의 혼합 제제가 과민성 장증후군에서 복통의 정도와 횡수를 줄여주는 결과를 보여 혼합 균주로 된 medilac DS[®]가 과민성 장증후군 환자의 치료에 효과적일 수 있음을 시사하였다.

Koide 등¹⁴은 과민성 장증후군 증상은 장 배출 기능의 이상과 관련 있으며, 장내 가스 양을 분석한 결과 과민성 장증후군 환자에서 의미 있게 장내 가스 양이 증가되어 있고, 증상 개선과 장내 가스 양의 감소와 관련이 있어서, 단순 복부 방사선 촬영으로 측정된 장내 가스 양이 과민성 장증후군의 증상과 진단에 유용한 지표가 될 수 있다고 하였다. 이번 연구에서 위약군과 medilac DS[®]군은 치료 전후에 장내 가스 양의 차이는 없었으며, medilac DS[®]군에서 증상 개선과 장내 가스 양의 변화와도 관련이 없었다. 따라서 이번 연구에서 나타난 과민성 장증후군 환자에서 medilac DS[®]에 의한 증상 개선 효과는 생균제 투여로 인한 장내 비정상적인 발

효에 의한 장내 가스 양의 변화와는 관련이 없었다. 생균제 투여로 증상 개선 효과의 기전을 설명하기 위한 후속 연구가 필요하다.

이번 연구를 통해서 medilac DS[®]는 비교적 부작용이 적은 안전한 약물임을 알 수 있었다. 최소한 한 건 이상의 이상 반응을 보고한 환자가 전혀 없었으며, 다른 연구에서도 면역결핍 환자에서도 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있으며,²⁸ *Bacillus subtilis*를 이용한 임상 연구에서도 부작용이 없었다.²³ 이번 연구의 제한점으로는 환자수가 적었다는 것과 중도 탈락자가 많았는데, 이는 추적 관찰이 안된 경우로 증상 개선이 되지 않아 추적 관찰이 안되었을 가능성이 있다. 향후 대상수를 늘리고 다른 혼합 균주와의 비교 연구 등이 필요하며, 생균제 투약 전후로 장내 세균총의 변화를 반영하는 대변 배양 검사와 염증 변화를 알아보기 위한 대장 조직 검사 등의 연구도 필요하다.²⁹ 또한 과민성 장증후군은 만성 질환으로 생균제가 증상 개선을 위해서는 장기간 투여가 필요할 수 있는데, 이에 대한 연구도 필요하다.

결론으로, *Bacillus subtilis*와 *Streptococcus faecium*의 혼합 균주 제제인 medilac DS[®]는 과민성 장증후군 환자에서 복통의 증상을 개선시키면서도 안전하게 사용할 수 있는 약물이라 생각한다.

요 약

목적: 과민성 장증후군은 기능적인 위장 질환으로서 병태생리가 다양하며 복통, 설사, 변비, 복부팽만감 등 여러 가지 증상을 보인다. 다양한 병태생리 기전이 설명되고 있으며, 과민성 장증후군 환자에서 생균제의 투여로 장 세균총의 변화 등을 시도하면 증상이 좋아지리라는 가설도 제시되고 있다. 그러나 생균제 투여를 시행한 다양한 연구들에서 그 효과에 대해서는 이견이 있다. 이번 연구는 생균제가 과민성 장 증후군 환자에서 어떤 효과를 보이는지 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 과민성 장증후군 환자를 대상으로 이중맹검으로 무작위 배정하여 시험약 medilac DS[®] (*Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecium*)와 위약을 하루 3회 4주간 투약하였고, 약물 투여 1주 전 임상 증상 평균값과 투약 4주째 1주간의 평균값을 비교하였다. 장내 가스 양의 변화와 증상 개선과의 관련성을 알아보기 위해 투약 전, 투약 2주 후, 투약 4주 후에 단순 복부방사선 촬영을 하여 장내 가스 양을 비교하였다. **결과:** 총 40명의 환자 중 34명이 4주간의 투약을 완료하였다. 임상 증상에서 헛배 부름, 방귀 횟수, 배변 횟수, 대변 굳기는 양 군 간 치료 전후에 차이가 없었다. 복통 정도와 복통의 횟수는 medilac DS[®]군에서 투여 전후에 통계적으로 의미 있게 높은 개선 효과를 나타냈으나, 위약군은 차이가 없었다. 그러나 두 군 간 장내 가스

양의 변화는 투여 전후에 유의한 차이가 없었다. 안전성 평가에서 이상 반응은 없었다. **결론:** *Bacillus subtilis*와 *Streptococcus faecium*의 혼합 균주 제제인 medilac DS[®]는 과민성 장증후군 환자의 치료에 있어서 복통을 감소시키며, 안전하면서도 유용하게 사용할 수 있는 생균제다.

색인단어: 생균제, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecium*, 과민성 장증후군

감사의 글

본 연구는 (주)한미약품의 연구비 보조로 이루어졌음.

참고문헌

1. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
2. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999;318:565-566.
3. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778-1783.
4. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut* 1983; 24:405-411.
5. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-1189.
6. Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, et al. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997;41:505-512.
7. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997;112:64-72.
8. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
9. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002;50(suppl 3):54S-59S.
10. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinva-

- sive *Escherichia coli* (EIEC). Gut 2003;52:988-997.
11. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2004;38(suppl 6):104S-106S.
 12. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2002;47:2615-2620.
 13. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study. Dig Liver Dis 2000;32:294-301.
 14. Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:1735-1741.
 15. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. Gastroenterology 1999;116:1107-1114.
 16. Lamine F, Eutamene H, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Colonic responses to *Lactobacillus farciminis* treatment in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats. Scand J Gastroenterol 2004;39:1250-1258.
 17. Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Clin Nutr 2004;23:467-475.
 18. Verdu EF, Bercik P, Bergonzelli GE, et al. *Lactobacillus paracasei* normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. Gastroenterology 2004;127:826-837.
 19. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome and probiotics: from rationale to clinical use. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:697-701.
 20. Kamm K, Hoppe S, Breves G, Schroder B, Schemann M. Effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on the neurochemistry of myenteric neurons in pig jejunum. Neurogastroenterol Motil 2004;16:53-60.
 21. Verdu EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. Gut 2006;55:182-190.
 22. Kiers JL, Meijer JC, Nout MJ, Rombouts FM, Nabuurs MJ, van der Meulen J. Effect of fermented soya beans on diarrhoea and feed efficiency in weaned piglets. J Appl Microbiol 2003;95:545-552.
 23. Vukovic M. *Bacillus subtilis* IP 5832 (Flonivin BS) shortens the duration of the carrier state in patients with acute nontyphoid salmonella enteritis. Med Pregl 2001;54:62-68.
 24. Gracheva NM, Gavrillov AF, Solov'eva AI, et al. The efficacy of the new bacterial preparation biosporin in treating acute intestinal infections. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1996;1:75-77.
 25. D'Apuzzo V, Salzberg R. Treatment of acute diarrhea in pediatrics with *Streptococcus faecium*: results of a double blind study. Ther Umsch 1982;39:1033-1035.
 26. Gade J, Thorn P. Paraghurt for patients with irritable bowel syndrome. A controlled clinical investigation from general practice. Scand J Prim Health Care 1989;7:23-26.
 27. Mitra AK, Rabbani GH. A double-blind, controlled trial of bioflorin (*Streptococcus faecium* SF68) in adults with acute diarrhea due to *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. Gastroenterology 1990;99:1149-1152.
 28. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain *lactobacilli* or *bifidobacteria*. Clin Infect Dis 2003;36:775-780.
 29. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahme S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:1231-1238.