

프로바이오틱스의 안전한 사용을 위한 연구

프로바이오틱스의 안전한 사용을 위한 연구

2016. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 신속심의 승인 (NECAIRB16-017)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구심의위원회의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

신채민 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 선임연구위원

참여연구원

서성우 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

박주연 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 부연구위원

박은정 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 부연구위원

유근주 한국보건의료연구원 신의료기술평가본부 주임연구원

손수경 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 연구원

차 례

요약문	i
Executive Summary	x
I. 서론	1
1. 연구배경	1
1.1. 건강기능식품의 정의 및 분류	1
1.2. 프로바이오틱스	3
1.3. 국내 판매현황 및 이상사례 신고현황	5
2. 연구의 필요성	7
3. 연구목적	7
II. 선행연구 및 현황	9
1. 선행연구 고찰	9
2. 프로바이오틱스 제품관련 주요국 인허가 및 관리 현황	12
2.1. 국내 관리현황	12
2.2. 국외 관련 지침 및 권고현황	13
III. Overview of systematic reviews	19
1. 연구방법	19
1.1. 연구대상, 중재법, 비교, 성과 시점 및 연구 유형	20
1.2. 문헌 검색	21
1.3. 문헌 선택 배제	22
1.4. 비뚤림 위험 평가	23
1.5. 자료 추출	23
1.6. 자료 분석	24
2. 연구결과	25
2.1. 문헌검색 및 선택/배제 결과	25
2.2. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가결과	27
2.3. 선택문헌의 일반적 특성 분석 결과	28
2.4. 선택문헌의 질적 분석 결과	31
2.5. 안전성 결과	32

IV. 위해사례 분석	127
1. 연구방법	127
1.1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고자료	127
1.2. 의약품부작용보고 원시자료 분석	128
1.3. 한국소비자원 신고사례	128
2. 연구결과	129
2.1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고사례	129
2.2. 의약품부작용보고원시자료	135
2.3. 한국소비자원 신고사례	141
V. 전문가 간담회 및 정책토론회	145
1. 전문가 간담회	145
1.1. 개최절차	145
1.2. 개최결과	145
2. 정책토론회	147
2.1. 개최절차	147
2.2. 개최결과	150
VI. 연구결과 확산	159
1. 확산방법	159
1.1. 정보집	159
1.2. 홍보 동영상	159
2. 확산결과	160
2.1. 정보집	160
2.2. 홍보 동영상	161
VII. 고찰	163
1. 연구결과 요약	163
1.1. Overview of Systematic Review	163
1.2. 위해사례 분석	164
1.3. 정책 토론회	165
2. 연구의 의의 및 한계점	166
2.1. 연구의 의의	166
2.2. 연구의 한계점	166

VIII. 결론 및 정책제언	169
IX. 참고문헌	171
X. 부 록	175
1. 문헌검색전략	175
2. 최종선택문헌 목록	180
3. 배제문헌 목록 및 배제사유	192
4. 구체적인 위해사례 포함 문헌에 대한 일반 특성표	212
5. 비тол림 평가도구	226

표 차례

표 1. 기능성 원료의 기능성 인정 등급 및 내용	2
표 2. 식품의약품안전처장이 고시한 기능성 원료 또는 성분	2
표 3. 프로바이오틱스에 사용가능한 균주	3
표 4. 프로바이오틱스 균주별 위해효과	4
표 5. 미국 FDA에서 분류한 프로바이오틱스 잠재적 위험군	5
표 6. 식품의약품안전처에 접수된 이상사례 신고 현황(관련 제품수: 약 80여개)	6
표 7. 프로바이오틱스의 안전성에 관한 선행 체계적 문헌고찰	11
표 8. 요양급여 적용기준	12
표 9. 품목허가 신고 시 자료제출 항목	13
표 10. 건강기능식품으로서 프로바이오틱스 제조 기준 및 규격	13
표 11. 의약품과 건강보조식품의 규제사항 비교	14
표 12. FAO 및 WHO 가이드라인 권장사항	15
표 13. FAO 및 WHO의 프로바이오틱스 균주에 대한 최소한의 안전성 평가 항목	16
표 14. 국외 프로바이오틱스 관련 지침 및 권고현황	18
표 15. PICO-TS 세부 내용	21
표 16. 문헌 선택배제 기준	23
표 17. 선택 문헌 기본 특성표 양식	24
표 18. 결과추출 양식	24
표 19. 원문 검토 과정에서 문헌의 배제 사유 및 해당 문헌 편수	26
표 20. 프로바이오틱스 연구문헌 분류 범주	31
표 21. 일반인 위해사례	33
표 22. 임산부 위해사례	36
표 23. 조산아 및 저체중아 위해사례	39
표 24. 과민성 대장증후군 위해사례	63
표 25. 염증성 장질환 위해사례	65
표 26. 헬리코박터 파일로리 위해사례	66
표 27. 맹장염 위해사례	73
표 28. 설사 위해사례	74
표 29. 변비 위해사례	76
표 30. 크론병 위험사례	77

표 31. 궤양성 대장염 위해사례	78
표 32. 단장 증후군 위해사례	81
표 33. 간성뇌증 위해사례	82
표 34. 궤장염 위해사례	84
표 35. 기타 위장질환 위해사례	88
표 36. 기타 간질환 위해사례	90
표 37. 아토피 피부염 위해사례	91
표 38. 습진 위해사례	92
표 39. 알러지 관련 질환(비염, 천식 포함) 위해사례	93
표 40. 질효모 감염증 위해사례	94
표 41. 요로 감염증 위해사례	95
표 42. 상기도 감염 위해사례	96
표 43. 암 위해사례	97
표 44. 중환자실 위해사례	99
표 45. 수술환자 위해사례	108
표 46. 항생제 복용환자 위해사례	112
표 47. 복합질환 위해사례	116
표 48. 기타 환자 위해사례	122
표 49. 건강기능식품 연간 신고현황	129
표 50. 건강기능식품 성별, 연령별 신고현황	130
표 51. 건강기능식품의 연간 부작용 증상별 추정 신고현황	130
표 52. 건강기능식품의 연간 의료이용 및 치료여부별 추정 신고현황	131
표 53. 건강기능식품의 연간 구입처 구분별 추정 신고현황	131
표 54. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 상세현황	132
표 55. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 상세현황	132
표 56. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 세부내용	134
표 57. 연도별 신고건수	135
표 58. 의약품 신고보고 유형	135
표 59. 환자 성 분포	136
표 60. 보고시점 발생당시 환자 연령 분포	136

표 61. 자발신고사례의 프로바이오틱스 약물 종류	137
표 62. 부작용 신고사례에서 프로바이오틱스에 대한 의심약물 및 병용약물 빈도	137
표 63. 부작용 신고사례의 부작용 결과	137
표 64. 중대한 부작용 사례 여부	138
표 65. 신고자료 WHOART 부작용코드(PT)/(IT)	138
표 66. 중대한 이상반응 보고 내용	140
표 67. 연도별 신고사례 빈도	141
표 68 신고사례 피해자의 성 분포	141
표 69 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도	142
표 70 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도	142
표 71 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도	143
표 72. 'Probiotics for Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Focus on Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii' 연구결과 요약	146
표 73. 『[긴급진단] 건강기능식품의 안전성, 이대로 괜찮은가?』정책토론회 프로그램	149
표 74. 프로바이오틱스의 실제 효과	150
표 75. 프로바이오틱스의 구체적인 위해사례 내용	152
표 76. 건강기능식품의 기능성 등급별 개수와 종류	154
표 77. 『소비자를 위한 프로바이오틱스의 올바른 사용법』 정보집 내용 160	
표 78. 『소비자를 위한 건강기능식품의 올바른 사용법』의 내용 ...	162

그림 차례

그림 1. 문헌선택/배제 흐름도	26
그림 2. 선택된 체계적 문헌고찰 문헌 비뉘림 위험 평가 항목별 분포	27
그림 3. 출판 연도별 선택문헌의 수	29
그림 4. 연구 수행 국가별 선택문헌의 수	29
그림 5. 균주별 선택문헌의 수	30
그림 6. 대상환자별 선택문헌의 수	30
그림 7. 『소비자를 위한 프로바이오틱스의 올바른 사용법』 국문 정보집	161
그림 8. 『소비자를 위한 건강기능식품의 올바른 사용법』 홍보 동영상	162

요 약 문

□ 연구 배경

최근 전 세계적으로 프로바이오틱스의 일반인 대상 판매량 및 병원내 처방의 증가와 더불어 국내 시장규모도 급격히 증가하고 있다. 이들 제품 섭취와 관련한 국내 부작용 및 위해효과 추정 신고 사례가 최근 2년간 400여건에 달하는 데 비해, 일반 국민 및 관련 임상 전문가가 확인할 수 있는 프로바이오틱스에 대한 안전성 정보는 전무한 상황이다. 또한 프로바이오틱스를 포함한 건강기능식품의 인허가 및 이상사례 신고체계 등 국가적 차원의 관리가 미흡한 실정이다. 따라서, 프로바이오틱스 관련 주요 문헌 검토 및 이상사례 분석 등을 통하여 안전성에 대한 정확한 근거 마련이 필요하다. 아울러 전문가 간담회를 통해 현재까지 축적된 관련 근거를 종합하여, 관련 임상 전문가 및 국민에게 정확한 정보를 제공해 줌으로써 국민 건강을 보장하고 불필요한 의료비를 줄일 필요가 있다.

□ 연구 목적

본 연구의 목적은 프로바이오틱스의 안전성 관련 국내외 연구결과를 검토하고, 임상전문가들의 의견을 종합하여 객관적인 자료에 근거한 신뢰성 있는 정보를 국민들에게 확산하는 것이다. 이 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

- 안전한 프로바이오틱스 사용에 대한 정보 제공
- 건강기능식품 제도 개선을 위한 근거 제공
- 향후 유사 협력 연구 수행 기반 마련

□ 연구 방법

1. Overview of systematic reviews

본 연구에서는 overview of systematic reviews 방법론을 적용하여 프로바이오틱스의 안전성 관련 국내외 체계적 문헌고찰 연구결과를 고찰·정리하였고, 이를 통해 도출된 결과를 정책토론회와 대국민 정보집 및 홍보 동영상 내용 작성 시 객관적인

근거자료로 활용하였다.

관련 문헌의 검색은 국외 3개 주요 데이터베이스(Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane central)와 국내 5개 데이터베이스(KoreaMed, KMBASE, KISS, RISS, KisTi)에서 이루어졌으며, 프로바이오틱스 관련 MeSH 용어와 자연어를 사용하여 해당 문헌을 폭넓게 검색하였다. 문헌 선택/배제는 사전에 결정된 문헌 선택 배제 기준으로 바탕으로 두 명의 연구자가 독립적으로 수행한 후 수행된 결과를 바탕으로 동 연구자들이 합의하는 방식으로 수행되었다.

자료추출은 공통된 자료추출 서식을 사용하여 한 명의 연구자가 수행한 후, 다른 연구자가 이를 검토하는 방식으로 수행하였으며, 두 연구자간 의견의 불일치가 있는 경우에는 제3자와 논의하여 의견 합일을 이루었다.

선택문헌의 비뚤림 위험 평가는 체계적 문헌고찰의 비뚤림 위험을 평가하는 도구인 AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews)를 이용하였으며, 두 명의 연구자가 독립적으로 비뚤림 위험을 평가한 후 의견 합일을 이루고, 의견 합일이 이루어지지 않은 경우에는 제 3자와 논의하여 세 명의 의견 합일하에 최종 평가 결과를 결정하였다.

II. 위해사례 분석

1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고자료

식품의약품안전처의 협조를 통하여 최근 2년 동안(2014~2015년) 통합민원상담 서비스의 일환으로 진행되고 있는 건강기능식품 부작용 추정사례신고에 접수된 부작용 추정사례 전수 자료를 제공받아 분석하였다. 프로바이오틱스의 부작용 추정 신고 상세현황은 2개년도(2014~2015년) 전수자료를 분석하였으며, 신고자, 수입품 여부, 제품명, 증상, 보유질환, 증상으로 인한 치료여부에 대한 연간 빈도분석을 진행하였다. 신체적 증상 중에 간·신장 증상, 뇌신경·정신관련 증상, 심혈관·호흡기 증상 및 대사성 장애 등에 대해서는 보고된 세부내용을 제시하였다.

2. 의약품부작용보고 원시자료 분석

의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)의 프로바이오틱스 부작용신고원시자료를 한국약품안전관리원으로부터 제공 받아 위해사례별 기초통계량과 빈도분석을 진행하였다. 부작용 증상별 원인인과관계는 신고된 내용을 바탕으로 제시하였으며, 의약품부작용신고자료 전수를 제공받지 못하여

프로바이오틱스와 관련된 부작용 보고빈도를 제시하였다.

3. 한국소비자원 신고사례

한국소비자원으로부터 제공받은 소비자위해감시시스템(Consumer Injury Surveillance System, CISS)의 3년 동안의 위해정보 신고사례에 대해 기초통계량의 빈도분석을 진행하였다.

Ⅲ. 전문가 간담회

체계적 문헌고찰 결과와 위해사례 분석결과에 대한 관련 임상전문가들의 검토 과정이 필요하다고 판단되어 전문가 간담회를 개최하기로 하였다. 체계적 문헌고찰과 위해사례 분석결과 대부분의 부작용 및 위해사례가 위장관계 관련 증상 및 질환이었으므로 대한소화기학회에 공문을 보내 간담회 참여 임상전문가들을 추천받았다(2016. 8. 10.). 대한소화기학회에서 추천한 임상전문가는 총 4인이었으며, 이들의 일정을 고려하여 전문가 간담회는 8월 19일(금) 한국보건의료연구원 중회의실에서 개최하였다.

Ⅳ. 정책토론회

건강기능식품의 안전성 관련 정책토론회를 새누리당 김순례 의원과 함께 개최하기 위해 6월 27일(월)과 8월 23일(화) 국회의원실을 방문하여 연구개요와 결과에 대해 설명하였으며, 정책토론회의 개최장소와 일시, 발표주제 및 토론 의제, 발표자와 패널 후보군 등에 대해 논의하였다.

『[긴급진단] 건강기능식품의 안전성, 이대로 괜찮은가?』라는 주제로 건강기능식품에 대한 체계적인 관리 방안 모색을 위해 정책토론회를 개최하였다(2016. 9. 20.). 주요 참석자는 한국보건의료연구원, 대한소화기학회, 국립암센터 소속 전문가 4인의 발표자와 서울대학교 의과대학, 소비자시민모임, 식품의약품안전처 소속 전문가 패널 4인, NECA 소속 전문가인 좌장 1인이었다.

정책토론회는 약 4시간 동안 1부 주제발표와 2부 토론 및 질의응답 시간으로 진행되었다.

□ 연구결과

I. Overview of systematic reviews

1. 문헌검색 및 선택/배제 결과

국내외 연구문헌 데이터베이스를 검색한 결과, 총 5,208편의 체계적 문헌고찰 문헌 중 162편의 문헌이 최종 선정되었다. 이 중 구체적인 안전성 관련 내용이 포함된 문헌 125편을 중심으로 연구결과를 기술하였다.

2. 비돌림 위험 평가결과

구체적인 안전성 관련 내용을 포함한 최종 선정된 문헌 125편에 대해 AMSTA 평가도구를 활용하여 문헌의 비돌림 위험 평가를 수행하였다. 평가는 개별 문헌을 대상으로 총 11개 항목에 대해 ‘예’, ‘아니오’, ‘대답할 수 없음’, ‘적용할 수 없음’ 넷 중 하나를 선택하도록 수행되었다. 평가 결과 11개 항목 중 8개 이상 항목에서 ‘예’로 평가된 문헌은 81편으로 전체 125편 문헌 중 64.8%였다.

3. 선택된 문헌 분석결과

연구결과는 연구대상자의 질환이나 증상을 중심으로 크게 1) 일반인 2) 조산아 및 저체중아 3) 위장관계 4) 피부 및 알리지 질환 5) 비뇨기 및 생식기 질환 6) 호흡기 질환 7) 기타로 구분하였고, 7가지 항목 아래 다시 각각 세부 항목으로 나누어 결과를 제시하였다. 분석결과는 다음과 같다.

- ① 일반인: 중증 위해사례로 신생아 괴사성장염, 신생아 사망이 보고되었으나 프로바이오틱스 군과 대조군 간 발생 위험이 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았거나 프로바이오틱스 군이 유의미하게 낮았다. 그 외 위해사례로는 위장장애, 감염과 체내침입, 구토, 장내가스, 복부 불편감, 설사, 아토피 피부염 등이 있었으며, 이 역시 두 군 간 유의미한 차이가 없었거나 프로바이오틱스군에서 발생 위험이 낮았다.
- ② 조산아 및 저체중아: 중증 위해사례로 신생아 괴사성장염, 패혈증, 사망, 입원기간이 있었으며, 그 외 위해사례로는 구토, 경장영양이 보고되었다. 중증 및 그 외 위해사례 모두 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다.

- ③ 위장관계: 중증 위해사례로 신생아 괴사성장염, 근간대성 경련(myoclonic jerks), 입원기간, 전 원인 사망, 감염 또는 응급실 방문, 괴사성 췌장 조직 감염 발생, 수술을 필요로 하는 복부농양, 전신염증반응증후군, 장기 부전 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다. 그 외 위해사례로는 복통, 두통, 흉부통증, 복부 팽만감, 구토, 피부발진, 설사, 오심, 고창(meteorism), 국소 합병증, 기타 감염 등이 보고되었으나 두 군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 그러나 단장 증후군 환자 관련 문헌에서 프로바이오틱스군의 위해사례로 패혈증과 D-젖산산증(D-Lactic acidosis)이 보고되어 추가 연구가 필요함을 시사하고 있다.
- ④ 피부 및 알리지 질환: 중증 위해사례로 프로바이오틱스를 섭취한 환자에서 폐혈증을 보고하고 있으나 최종 선정된 문헌이 아닌 증례보고 결과였다. 그 외 위해사례로 설사, 구토, 고창(flatulence) 등을 보고하고 있으나 두 군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다.
- ⑤ 비뇨기 및 생식기 질환: 그 외 위해사례로 두통, 식욕증가, 가려움증, 설사, 오심, 구토, 질부위 증상 등이 보고되었으며, 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮았다.
- ⑥ 호흡기 질환: 그 외 위해사례로 구토, 설사, 장 통증, 부글거림, 메스꺼움 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다.
- ⑦ 기타(암, 중환자실 환자, 수술환자, 항생제 복용환자, 복합질환, 기타): 중증 위해사례로는 전 원인 사망, 중환자실 및 병원 사망, 중환자실 감염, 중환자실 및 인공호흡기 관련 폐렴, 중환자실 카테터 감염, 중환자실 입원기간, 수술 후 패혈성 합병증 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 그 외 위해사례로 충수염, 오심, 구토, 혈압 상승, 설사, 경련성 복통, 복부팽만 등이 있었으나 두 군 간 발생 위험이 통계적으로 차이가 없거나 프로바이오틱스군이 낮았다. 그러나 항생제 복용환자 관련 문헌에서 조산아 및 면역억제 환자(장기이식 환자 포함) 등을 대상으로 프로바이오틱스 사용이 진균혈증, 간 감염, 심근염, 간농양, 세균혈증 등의 발생을 유발할 수 있음을 보고하였으며, 주요 원인으로 중심정맥관 오염 등을 거론하고 있었다. 복합질환 환자 관련 문헌에서는 패혈증, 수막염, 타장기 감염이 발생하였으며, 패혈증은 주로 Lactobacillus를 복용한 환자들에서 나타났다. 또한 일부 패혈증의 경우 신생아 및 중심정맥 카테터를 삽입한 환자들에게서 발생한 것으로 보고되었다.

II. 위해사례 분석결과

1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고자료 분석결과

프로바이오틱스의 부작용 추정 신고현황(2014~2015년)은 2014년에 355건으로 신고접수가 있었으나, 2015년에는 40건으로 감소하였다. 또한, 신고자, 수입품 여부, 증상별, 대상자의 보유질환 유무, 부작용으로 인한 치료여부에 따라 살펴본 결과, 소비자에 의한 신고접수가 366건으로 가장 많았고 위장관 증상은 280건, 보유질환이 있었던 신고건수는 26건, 부작용으로 치료를 받은 건수는 63건이었다. 프로바이오틱스의 간, 신장 증상의 부작용 추정 상세현황은 2개년도(2014~2015년) 전수 자료(총 395건)에서 7건이었다.

2. 의약품부작용보고 원시자료 분석결과

각 연도별 프로바이오틱스 관련 의약품 부작용 신고현황을 살펴보면, 2013년에 39건(26.0%)의 신고가 있었고 2014년에는 23건(15.3%)의 신고가 있었다. 2006년부터 2015년까지의 전체 10년 동안의 의약품부작용의 신고건수는 150건이었다. 프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 임상적 부작용 사례를 신체기관별 분류기준으로 살펴보면, 설사 46건(30.7%), 위장불편 13건(8.7%), 구토 11건(7.3%) 등의 위장관계 장애증상이 주로 보고되었으며, 피부발진 및 두드러기 같은 피부과 관련 증상이 21건(14.0%)이었으며, 기타 다양한 증상들이 신고되었다. 프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 임상적으로 중대한 이상반응의 사례로는 입원 또는 입원기간 연장 1건(0.7%), 기타 의학적으로 중요한 상황 1건(0.7%)이 보고되었으며, 다른 병용약제로 인한 중대한 이상반응 발생 가능성이 있는 것으로 추정되었다.

3. 한국소비자원 신고사례 분석결과

각 연도별 프로바이오틱스 관련 소비자 위해사례 신고현황을 살펴보면, 2013년에 43건(34.7%)의 신고가 있었고 2014년에는 45건(36.3%), 2015년에는 36건(29.0%)의 신고가 있었다. 소비자위해감시시스템을 통해 신고된 124건의 전체 사례 중에서 식품섭취로 인한 구체적인 위해사례 혹은 신체증상으로는 소화기계통 장기손상 및 통증이 38건(53.7%), 두드러기 11건(16.4%)이 주를 이루었으며, 설사, 피부증상 등의 사례가 신고되었다.

Ⅲ. 전문가 간담회

대한소화기학회 소속 임상전문가들은 체계적 문헌고찰 결과를 크게 7범주(일반인, 조산아 및 저체중아, 위장관계, 피부 및 알러지 질환, 비뇨기 및 생식기 질환, 호흡기 질환, 기타)로 구분하여 정리한 것은 적절하다고 판단하였다. 위해사례 분석 결과에 대해서는 별다른 의견을 제시하지 않았다. 다만, 국외에서 일부 균주가 위해사례 등을 유발한 사례가 보고되고 있으며, 현재 건강기능식품에 포함된 균주의 순도를 검증하는 절차의 결여 및 효능, 효과가 입증되지 않은 다양한 균주들이 무분별하게 사용되고 있으므로 이에 대한 적절한 규제 및 일반인 홍보가 필요하다는 의견이 있었다.

Ⅳ. 정책토론회

1. 건강기능식품의 문제점(소비자 측면)

2015년 소비자시민모임 조사결과 건강기능식품의 문제점은 ① 효능·효과에 대한 허위·과장 광고 ② 효능·효과에 대한 객관적 입증 부족 ③ 제품의 안전성과 안전성을 인증 받지 못한 제품의 유통에 대한 정보 부족 등이 있다.

2. 프로바이오틱스의 안전성(의료계 측면)

프로바이오틱스의 안전성 관련 문헌 검토를 통해서 일부 고위험군 환자에서만 위해효과가 제한되게 나타남을 확인할 수 있었으며, 이 위험군에 대해서 의료인들이 충분한 주의를 기울이고 있다고 판단된다. 따라서 프로바이오틱스의 안전성에 대해서는 일반 대중들이 크게 염려할 부분이 없다고 생각한다.

3. 현재 시행 중인 건강기능식품 안전성 관리 제도(관계당국의 입장)

현재 식품의약품안전처에서는 건강기능식품 시판 전 인증 시 안전성과 유효성 관련 과학적인 근거서류를 검토하고 있으며, 섭취 시 주의사항은 제품에 반드시 표기하도록 하고 있다. 시판 후에도 건강기능식품의 안정성과 유효성에 대해서 추적 관찰하고 있으며, 허위·과대 광고, 이상사례 발생에 대해서 지속적으로 모니터링하고 있다.

4. 건강기능식품 인증 주체 이양 문제(관계 당국의 입장)

건강기능식품 인증의 주체를 정부에서 민간으로 이양하는 문제는 아직 시기상조라고 판단된다. 일본에서는 정부 인증 체계와 민간 인증 체계를 병행하여 운영하고 있으나 아직 우리나라 소비자들은 식품의약품안전처에 대한 신뢰가 강하기 때문이다.

5. 제언

일반적으로 임상시험 참여대상자들은 대개 일반인보다 건강한 사람들이므로 상대적으로 건강하지 않은 사람들과 제품 시판 후 노출 가능성이 있는 다양한 사람들을 대상으로 하는 관찰연구가 필요하다. 그러나 이러한 연구는 많은 시간과 비용이 소요되므로 건강기능식품 부작용에 대한 자발적 보고와 감시시스템 구축이 필요하다(의료계, 연구자 등).

건강기능식품은 약이 아닌 식품으로 관리해야 하며, 건강기능식품 제도는 ① 건강기능식품 효능·효과의 인증절차 강화 ② 원료 및 품질에 대한 관리 강화 ③ 허위·과대 광고에 대한 모니터링 강화 및 공인된 정보 제공 이 세 가지 방향에 중점을 두어야 한다(의료계, 소비자계 등).

식품의약품안전처에서 현재 시판 전 안전성 평가를 수행하고 있으나, 시판 후 재평가도 반드시 수행되어야 한다(의료계 등).

건강기능식품의 유해사례를 체계적으로 관리해야 하며, 제품의 안전한 섭취를 위해 가이드라인을 마련해야 한다. 또한 섭취 시 주의사항에 대해 정확한 라벨링이 필요하다(의료계, 소비자계, 연구자 등).

□ 결론 및 정책적 제언

현재 프로바이오틱스가 다양한 효능·효과를 표방하며, 판매되고 있으며 전 세계적으로 거대시장을 형성하고 있으나 관련 위해사례 신고 접수도 증가하고 있는 상황이다. 이와 관련하여 Overview of systematic review 및 이상반응 신고현황 분석을 통해 안전성을 검토한 결과,

- 정상인이 프로바이오틱스를 복용할 경우, 복통, 설사, 복부팽만 등 경미한 이상반응이 발생할 수 있으나, 대부분 일시적인 반응이었다.

- 아토피, 급성 감염성 설사, H.pylori 등 다양한 질환에서 프로바이오틱스를 복용한 경우 위약군 등 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 경증 및 중증 위해 사례가 발생하지 않았다.
- 하지만, 면역억제 환자 및 조산아 등의 경우, 패혈증, 균혈증 등의 위해사례가 보고된 바 있으므로 위험군에 속하는 환자의 경우 프로바이오틱스 복용과 관련하여 전문의의 상담 또는 처방이 필요하다.

또한, 상기의 결론을 토대로 다음과 같은 정책을 제안하고자 한다.

1. 현재 프로바이오틱스는 건강기능식품 및 의약품으로 중복 분류되어 판매되고 있으나 의약품과 건강기능식품 각각의 인허가 기준이 다르고, 위해사례 접수도 식품의약품안전처 산하 식품안전정보원, 한국소비자원, 한국의약품안전관리원 등에서 상이한 양식 및 체계로 접수되고 있으므로 통일화된 인허가 평가체계, 세분화되고 일원화 전문화된 신고형식 및 분류체계 마련이 서둘러 진행되어야 할 것이다.
2. 프로바이오틱스의 경우 암환자, 조산아 등 면역력이 약하거나 억제된 환자 또는 개인이 섭취할 경우 위해반응이 나타날 수 있으므로 제품 주의사항 표기 및 대국민 정보집 제공 등을 통해 국민들이 안전하게 섭취할 수 있는 환경을 조성해야 할 것이다.
3. 다양한 프로바이오틱스 관련 안전성 및 유효성 임상정보가 난무하고 있으나 이들 정보를 모니터링하고 분석할 수 있는 체계가 결여되어 있다. 따라서 관련 학회를 중심으로 의료인 등 전문가들이 중립적 입장에서 위해정보를 자발적으로 수집, 분석, 확산할 수 있는 모니터링 및 연구지원 체계가 수립되어야 할 것이다.

주요어 작성

프로바이오틱스, 안전성, 부작용, 위해사례

Executive Summary

Research for safe use of probiotics

Chaemin Shin¹, Seong Woo Seo¹, Jooyeon Park¹, Eunjung Park¹,
Kenjoo Yoo¹, Soo Kyung Son¹

¹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

Background

As global sales of probiotic products to the public are on the rise, and probiotic products are being increasingly prescribed by doctors, the probiotics market in Korea is also growing fast. Consequently, around 400 cases of such products' adverse effects and presumed adverse events have been reported in Korea during the past two years. However, there is little information on safe use of probiotics that ordinary citizens or concerned clinical experts could refer to. In addition, there is no licensing and adverse case reporting system or any other government measure in Korea that could effectively manage functional health food products including probiotics. As such, there is a need to find reliable evidence about the safety of probiotics by reviewing major probiotic-related literature and analyzing adverse events. In addition, an expert meeting would be helpful in collating relevant evidence and offering accurate information to concerned clinical experts and the public, thereby enhancing public healthcare and reducing unnecessary medical costs.

Objectives

The overall purpose of this study was to inform the public about safe use of probiotics, by reviewing findings of domestic and foreign research on the

subject and integrating opinions of clinical experts. The specific goals of this study were as follows:

- To provide information on safe use of probiotics
- To provide a ground for advanced institutions focusing on functional health food
- To provide reference data for similar cooperative studies in the future

□ **Methods**

1. Overview of systematic reviews

By applying the method of overview of systematic reviews (OoRs), this study examined and summarized the results of systematic reviews of domestic and foreign literature about the safety of probiotics. It also utilized the outcomes as objective data for a policy debate forum, an information booklet and promotional videos for the public.

Literature to be reviewed in this study was researched in three major foreign databases (Ovid-Medline, Ovid-Embase, and Cochrane Central) and in five main domestic databases (KoreaMed, KMBASE, KISS, RISS, and KISiTi). MeSH terms and natural language related to probiotics were used to search for relevant literature more extensively. During the literature selection/exclusion process, two researchers performed the procedure independently according to predetermined standards, and the same researchers then discussed the outcomes until they came to an agreement.

By employing a common data extraction method, a researcher extracted data from the source literature and another researcher reviewed the extracted data. When the two researchers had different opinions, they invited a third party to discuss the matter and reach an agreement.

For risk of bias assessment on the selected sources, the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR), a tool to assess risk of bias in a

systematic literature review, was adopted. Two researchers carried out an independent risk of bias assessment and then checked whether they produced the same results. When they failed to reach a consensus, they discussed the matter with a third party and the three of them determined the final assessment results based on consensus.

II. Analysis of adverse events

1. Presumed adverse effects reported to the Ministry of Food and Drug Safety

In cooperation with the Ministry of Food and Drug Safety, this study examined all the data on presumed adverse effects reported to the “Functional Health Food Presumed Adverse Effect Reporting System,” a program the ministry has been running for the last two years (2014-2015) as part of its integrated civil complaints service. Each year’s data were analyzed after classification based on who reported the cases, whether the products were imported, product names, symptoms, disease history, and treatment history. Details of liver and kidney symptoms, cranial nerves and psychiatric symptoms, cardiovascular and respiratory symptoms, and metabolic disorders were reproduced from the original case reports.

2. Analysis of raw data on drug adverse effect reports

Based on the Korea Adverse Event Reporting System(KAERS)’s raw data on probiotic adverse event reports (obtained from the Korea Institute of Drug Safety & Risk Management), each type of adverse event was analyzed using basic statistics and frequency analysis. Causal relationships between adverse effects and causes were shown based on reported cases. Because detailed data on drug adverse effect report cases were not available, this study examined the frequency of probiotic-related adverse effects.

3. Cases reported to the Korea Consumer Agency

Basic statistics and frequency analysis were performed on adverse event

cases reported during three years to the Consumer Injury Surveillance System (CISS), provided by the Korea Consumer Agency.

III. Expert meeting

Since a review by clinical experts on the results of the systematic literature review and analysis of adverse events was deemed necessary, we decided to convene an expert meeting. The systematic literature review and analysis of adverse events indicated that adverse events were mostly symptoms and diseases related to the gastrointestinal system. Therefore, an official letter was sent on August 10, 2016 to the Korean Society of Gastroenterology to ask for recommendations of clinical experts who would participate in the meeting. The Korean Society of Gastroenterology recommended four clinical experts, and based on their availability, an expert meeting was held on Friday, August 19, 2016 in a medium conference hall at the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency.

IV. Policy debate forum

To hold a policy debate forum on the safety of functional health food with Assemblywoman Kim Soon Rye of the Saenuri Party, we visited her office on Monday, June 27 and Tuesday, August, 2016, to explain the outline and results of this study. We also discussed the location and date of the forum, presentation topics, debate agendas, and candidate presenters and panelists.

The forum was held on September 20, 2016, to look for ways to systematically manage functional health food products under the theme of “[Urgent diagnosis] Safety of Functional Health Food, Reality Check”. Key attendees included four presenters from the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, the Korean Society of Gastroenterology, and the National Cancer Center; four panelists from the Seoul National University Medical College, the Consumer Korea, and the Ministry of Food

and Drug Safety; and a chair from the NECA.

The four-hour long forum consisted of presentations in the first part and a debate and Q&A session in the second part.

□ Results

I. Overview of systematic reviews

1. Results of literature search and selection/exclusion

Based on searches of domestic and foreign literature databases, 162 out of 5,208 systematic literature review papers were ultimately selected for this study. Among the selected literature, this study was focused on 125 research papers that included detailed information regarding safety.

2. Results of risk of bias assessment

By utilizing the AMSTA, risk of bias assessment was conducted on the final 125 selected research papers containing detailed information on safety. The assessors were required to choose one of the four available options- “Yes,” “No,” “Cannot answer,” and “Not applicable” - on 11 items for each paper. It was found that 81 or 64.8% of the 125 papers received a “Yes” response for 8 or more of the 11 items.

3. Analysis of selected literature

Based on the disorders or symptoms the subjects were suffering from, the research results were sorted into seven categories: 1) general population, 2) preterm and/or low birth weight infants, 3) gastrointestinal system, 4) skin and allergic diseases, 5) urinary and genital diseases, 6) respiratory diseases, and 7) others, and each of the seven categories was divided again into sub-groups to describe the final results, presented below.

① General population: Neonatal necrotizing enterocolitis and neonatal mortality were identified as serious adverse events, yet a statistically
--

significant risk difference was not observed between the probiotic and control groups, or the probiotic group showed a significantly lower risk. Other adverse events were gastrointestinal disorders, infection and infestation, vomiting, flatulence, abdominal discomfort, diarrhea, and atopic dermatitis, none of which showed a significant intergroup difference or the probiotic group turned out to have a lower risk.

- ② Preterm and/or low birth weight infants: Neonatal necrotizing enterocolitis, sepsis, mortality, and hospitalization duration were reported as severe adverse events, and other adverse events included vomiting and enteral feeding. In terms of both severe and other adverse events, the probiotic and control groups did not have a statistically significant risk difference or the probiotic group showed a significantly lower risk.
- ③ Gastrointestinal system: Neonatal necrotizing enterocolitis, myoclonic jerks, hospitalization duration, all-cause mortality, infections or emergency room visits, infection of necrotic pancreatic tissue, abdominal abscess requiring surgery, systemic inflammatory response syndrome, and organ failure were reported as serious adverse events, yet the probiotic and control groups did not show a statistically significant risk difference or the probiotic group recorded a significantly lower risk. Other adverse events included stomachache, headache, chest pain, abdominal bloating, vomiting, skin rash, diarrhea, nausea, meteorism, local complications, and other infections, but the intergroup risk difference was not statistically significant. Literature on short bowel syndrome patients, however, found that the probiotic group showed adverse events of sepsis and D-Lactic acidosis, indicating a need for further research.
- ④ Skin and allergic diseases: Although sepsis developed by a patient who took probiotics was reported as a serious adverse event, it was not from the ultimately selected literature, but from a case report. In terms of other adverse events, diarrhea, vomiting, and flatulence were reported, but there was no statistically significant intergroup risk difference.
- ⑤ Urinary and genital diseases: Headache, increased appetite, pruritus,

diarrhea, nausea, vomiting, and vaginal symptoms were reported as other adverse events, and the probiotic group had a statistically significant lower risk.

- ⑥ Respiratory diseases: Vomiting, diarrhea, enteralgia, flatulence, and nausea were reported as other adverse events, but the risk difference between the probiotic and control groups was not statistically significant.
- ⑦ Others(cancer patients, ICU patients, surgical patients, patients consuming antibiotics, patients suffering a complex disease and others): The severe adverse events reported were all-cause mortality, ICU and in-hospital mortality, ICU-acquired infection, ICU-acquired and ventilator-associated pneumonia, ICU catheter-related bloodstream infection, length of ICU stay, and post-operative septic complications, but there was no statistically significant risk difference between the probiotic group and the control group. Other adverse events included appendicitis, nausea, vomiting, heightened blood pressure, diarrhea, abdominal cramps, and abdominal bloating; yet the two groups did not show a statistically significant difference in risk or the probiotic group showed a lower risk. On the contrary, literature on patients consuming antibiotics indicated that use of probiotics by preterm infants and patients with a suppressed immune system (including organ transplant patients) could lead to fungemia, liver infection, endocarditis, hepatic abscess, and bacteremia, and indicated central venous catheter contamination and others as major causes. According to papers on patients suffering from a complex disease, sepsis, meningitis, and infection of other organs were mostly observed among patients who took Lactobacillus. Moreover, some sepsis cases were found among newborn babies and patients who underwent central venous catheterization.

II. Results of adverse event analysis

1. Analysis of presumed adverse effects reported to the Ministry of Food and

Drug Safety

Although 355 cases of presumed adverse effects of probiotics were reported in 2014, the figure went down to 40 in 2015. The cases were examined according to who reported them, whether the products were imported, symptoms, and disease and treatment history. It was found that consumers reported 366 cases, accounting for the largest share of reporters. There were 280 cases of gastrointestinal symptoms, 26 cases reported by subjects who had a pre-existing disease and 63 cases where subjects who received treatment. There were seven presumed cases, out of 395, of probiotics' adverse effects on liver and kidney in the entire two-year data (2014-15).

2. Analysis of adverse drug effect reports

Considering probiotic-related adverse drug effects reported each year, 39 cases (26.0%) were reported in 2013, while 23 cases (15.3%) were reported in 2014. For the decade from 2006 to 2015, reports on 150 adverse drug reaction cases were made. In terms of body organs, clinical cases among the probiotic-related reports of adverse effects can be sorted into: symptoms of gastrointestinal system disorders including 46 cases (30.7%) of diarrhea, 13 cases (8.7%) of gastrointestinal distress, and 11 cases (7.3%) of vomiting; 21 cases (14.0%) of skin disorder symptoms such as skin rash and urticaria; and other various symptoms. Among those reports, one case (0.7%) of hospitalization or extension of hospitalization duration and another case (0.7%) of other medically serious situations were clinically significant adverse events. It was estimated that consuming probiotics in conjunction with other drugs could possibly cause a severe adverse reaction.

3. Analysis of cases reported to Korea Consumer Agency

Adverse events related to probiotics that consumers reported consisted of 43 cases(34.7%) filed in 2013, 45 cases(36.3%) in 2014, and 36(29.0%) in 2015. The majority of the 124 cases submitted to the Consumer Injury Surveillance System(CISS) were 38 cases(53.7%) of specific adverse events due to food consumption or physical symptoms of organ damage and pain in the digestive system and 11 cases(16.4%) of urticaria, apart from cases of diarrhea and skin symptoms.

III. Expert meeting

Clinical experts from the Korean Society of Gastroenterology thought it was appropriate that the results of the systematic literature review had been grouped into seven categories(general population, preterm and/or low birth weight infants, gastrointestinal system, skin and allergic diseases, urinary and genital diseases, respiratory diseases, others) before being examined. However, they did not provide specific opinions on the results of the adverse event analysis. Some opined that proper regulations and public educational programs are necessary, given some cases overseas where adverse events were triggered by certain strains, lack of procedure that tests purity of strains contained in functional health food products, and indiscriminate use of a variety of strains whose benefits and effectiveness are unproven.

IV. Policy debate forum

1. Issues regarding functional health food (from the perspective of consumers)

According to the results of Consumer Korea's 2015 survey, major issues regarding functional health food were: ① false and exaggerated advertisements about effects, ② lack of objective evidence on effects, and ③ lack of information on product safety as well as on distribution of products that failed safety certification.

2. Safety of probiotics(from the perspective of medical experts)

The review of research papers on probiotic safety confirmed that adverse effects of probiotics are limited to some high-risk patients, and it is believed that medical experts are paying enough attention to this risk group. As such, it appears that the public need not be too concerned about the safety of probiotics.

3. Functional health food safety management systems currently in place (from the perspective of concerned agencies)

The Ministry of Food and Drug Safety examines the scientific basis of safety and effectiveness of every functional health food product before it is launched in the market, and has made it mandatory for precautions to be printed on all product packaging. Moreover, the ministry keeps track of safety and effectiveness of functional health food products that are already available in the market, and continues monitoring false/exaggerated advertisements and adverse effect cases.

4. Transfer of functional health food certification authority (from the perspective of concerned agencies)

Transferring the authority of certifying functional health food products from the government to a private organization is deemed untimely. Japan is implementing a system that combines government certification and private certification; however, Korean consumers still maintain strong faith in the Ministry of Food and Drug Safety.

5. Suggestions

As participants in clinical trials tend to be healthier than the general public, further observational research should be conducted on various groups of people such as those who are relatively less healthy and those who have possibly been exposed to products available in the market. Such research,

however, requires considerable time and expenditure, and therefore there is a need for a system where people can voluntarily report and keep an eye on adverse events to functional health food (medical experts, researchers, etc.).

Functional health food should be regulated as food, not as drugs, and the system for functional health food should be focused on ① implementing a stricter process of certifying functional health food's benefits and effects, ② tightening the control of ingredients and quality, and ③ strengthening the monitoring on false/exaggerated advertisements and providing certified information (medical experts, consumer representatives).

The Ministry of Food and Drug Safety is currently conducting a safety review on functional health food products before they reach the market, yet a reappraisal must be performed after the products become available in the market (medical experts).

Adverse events from functional health food should be systematically controlled and there is a need for guidelines on safe consumption of such products. Furthermore, those products must be accurately labeled to provide information on how to consume them (medical experts, consumer representatives, researchers).

□ Conclusions and policy suggestions

Probiotic products, with their claims about various benefits and positive effects, are being sold in large numbers, and the global probiotics market is expanding at a rapid pace. At the same time, however, cases of adverse events related to probiotics are increasingly being reported. In regards to this issue, this study conducted an overview of systematic reviews and an analysis of adverse reaction cases to examine whether probiotics are safe, and it found the following:

- When people in normal health consumed probiotics, they suffered from stomachache, diarrhea, abdominal bloating, or other mild adverse events, but most of them were temporary events.
- Patients suffering from various disorders including atopic dermatitis, acute infectious diarrhea, and *H. pylori* infection did not exhibit statistically significant minor or severe adverse events to probiotics.
- However, as some patients with a suppressed immune system or preterm infants have shown adverse events like sepsis and bacteremia, patients who fall into these risk groups should consult a professional doctor or get a prescription before consuming probiotics.

In addition, based on the aforementioned findings, we would like to make the following suggestions:

1. Probiotic products have been classified as both functional health food and drugs so far; however, different licensing standards are applied to drugs and functional health food products, and reports of adverse event cases are being collected by the National Food Safety Information Service under the Ministry of Food and Drug Safety, the Korea Consumer Agency and the Korea Institute of Drug Safety & Risk Management using different methods and systems. Therefore, a unified review system for licensing as well as a specified, streamlined, and specialized reporting and classification system should be adopted.
2. If those with a weakened or a suppressed immune system, such as cancer patients or preterm infants, consume probiotics, they could experience an adverse reaction. Thus, implementing a precautionary labeling system, distributing an information booklet for the public, or other measures should be adopted so that Korean citizens can consume probiotics more safely.

3. Although people are given abundant clinical information on probiotic safety and effectiveness, no system monitors and analyzes such information. Therefore, a monitoring and research support system should be established, using which experts such as medical professionals from the concerned academic organizations can voluntarily collect, analyze, and disseminate information on adverse events from a neutral stance.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NH16-006).

Key words

probiotics, safety, adverse effects, adverse event, harm



1. 연구배경

1.1. 건강기능식품의 정의 및 분류

가. 건강기능식품의 정의

[건강기능식품에 관한 법률] 제3조에 의하면, 건강기능식품이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조한 식품이며, 기능성이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것으로 정의하고 있다.

나. 건강기능식품의 분류

[건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 안전에 관한 규정] 제16조 및 별표 4에 따르면, 기능성 원료는 과학적 근거 정도에 따라 인정되어 (표 1)과 같이 분류되며, 임상시험 자료 등을 통해 객관적으로 기능성을 입증 받은 등급은 질병 발생 위험 감소기능과 생리활성 기능 1등급이다.

표 1. 기능성 원료의 기능성 인정 등급 및 내용

기능성 등급	기능성 내용
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	OO 발생 위험 감소에 도움을 줌
1등급	OO에 도움을 줌
생리활성기능 ²⁾	2등급 OO에 도움을 줄 수 있음
3등급	OO에 도움을 줄 수 있으나 관련 인체적용 시험이 미흡함

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거자료의 수준이 과학적 합의에 이를 수 있을 정도로 높을 경우
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지개선을 나타내는 경우

기능성을 가진 원료는 식품의약품안전처장(이하 식약처장)이 고시(고시된 원료)하거나 별도로 인정한 원료(개별인정된 원료)로 구분되며, 2014년 12월까지 고시된 원료는 총 60종으로 자세한 내용은 (표 2)와 같다(식품의약품안전처, 2015a).

표 2. 식품의약품안전처장이 고시한 기능성 원료 또는 성분

(2014.12.기준)

구 분	기능성을 가진 원료 또는 성분
기능성 원료 (60종)	○ 인삼, 홍삼, 엽록소 함유식품, 클로렐라, 스피루리나
	○ 녹차 추출물, 알로에전잎, 프로폴리스추출물, 코엔자임Q10, 대두이소플라본, 구아바인추출물, 바나바인추출물, 은행잎추출물, 밀크씨슬(카르두스 마리아누스)추출물, 달맞이꽃종자추출물
	○ 오메가-3 지방산 함유유지, 감마리놀렌산 함유유지, 레시틴, 스쿠알렌, 식물스테롤/식물스테롤에스테르, 알곡시글리세롤 함유 상어간유, 옥타코사놀 함유유지, 매실추출물, 공액리놀레산, 가르시니아캄보지아추출물, 루테인, 헤마토코쿠스추출물, 쏘팔메토열매추출물, 포스파티딜세린
	○ 글루코사민, N-아세틸글루코사민, 뮤코다당·단백, 알로에겔, 영지버섯자실체추출물, 키토산/키토올리고당, 프락토올리고당
	○ 식이섬유(14종) 구아검/구아검가수분해물, 글루코만난(곤약, 곤약만난), 귀리식이섬유, 난소화성말토덱스트린, 대두식이섬유, 목이버섯식이섬유, 밀식이섬유, 보리식이섬유, 아라비아검(아카시아검), 옥수수겨식이섬유, 이눌린/치커리추출물, 차전자피식이섬유, 폴리덱스트로스, 호로파종자식이섬유
	○ 프로바이오틱스, 홍국, 대두단백, 테아닌, 엠에스엠(Methyl sulfonylemethane, MSM), 폴리감마글루탐산, 마늘
○ 히알루론산, 홍경천추출물, 빌베리추출물	

1.2. 프로바이오틱스

가. 프로바이오틱스의 정의

프로바이오틱스는 인체 내에서 유익한 활동을 하는 살아있는 균으로, 효모균, 박테리아 등을 통틀어 지칭한다. 전통적으로 *Lactobacillus* 등의 유산균을 이용하여 만들어진 발효유 제품으로 섭취되어 왔으나 최근에는 *Lactobacillus* 이외에 *Bifidobacterium*, *Enterococcus* 일부 균주 등을 포함한 발효유뿐 아니라 과립, 분말 등의 형태로 판매되고 있다.

프로바이오틱스를 이용한 제품은 의약품, 건강기능식품, 식품첨가물, 동물 의약품, 화장품 원료, 발효유 등에 활용되며, 건강에 대한 관심 증가와 함께 최근 들어 그 수요가 증가하고 있는 상황이다.

국내 건강기능식품에 프로바이오틱스로 사용할 수 있는 균주는 (표 3)과 같다. 프로바이오틱스는 현재 의약품 및 건강기능식품으로 인허가되어 판매되고 있으며, 6세 미만의 급성 감염성 설사, 설사를 유발하는 항생제의 치료를 받고 있는 6세 미만의 항생제 연관 설사, 괴사성 장염에 한하여 투여 시 영양급여로 인정하고 있다.

표 3. 프로바이오틱스에 사용가능한 균주

구분	종 류
Lactobacillus	<i>L.acidophilus</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.gasseri</i> , <i>L.delbrueckii</i> ssp <i>bularicus</i> , <i>L.helveticus</i> , <i>L.fermentum</i> , <i>L.paracasei</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.reuteri</i> , <i>L.rhamnosus</i> , <i>L.salivarius</i>
Lactococcus	<i>Lc.lactis</i>
Enterococcus	<i>E.faecium</i> , <i>E.faecalis</i>
Streptococcus	<i>S.thermophilus</i>
Bifidobacterium	<i>B.bifidum</i> , <i>B.breve</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.animalis</i> ssp. <i>lactis</i>

나. 프로바이오틱스의 효과

유아 등에서 항생제 복용으로 인한 심각한 설사 등의 발생을 줄일 뿐만 아니라, 신생아의 괴사성 장염 등의 치료에 있어서 유효한 효과를 보인다는 보고가 있다

(Caffarelli C et al., 2015; Fleming P et al., 2015). 또한, 과민성 대장 증후군 및 헬리코박터 감염 치료 등에 유용하며, 지질대사를 개선시켜 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시킨다는 보고가 있으며, 그 밖의 혈중 빌리루빈 수치를 감소시켜 신생아 황달을 개선시킨다는 보고가 있다(Cho YA & Kim J, 2015; Hornby PJ, 2015; Liu W et al., 2015).

다. 프로바이오틱스 관련 부작용 및 위해효과

기 보고된 부작용으로는 과다 복용으로 인한 장 속 가스 발생 및 설사, 이로 인한 복통 등이 있으며, 알러지 발생으로 인한 피부 홍반 및 소양증 등이 보고되고 있다. 위해 효과로는 중심정맥카테터 사용 환자 및 면역억제 환자 등에서 패혈증, 진균혈증 및 균혈증 등이 보고되고 있으며, 구조적 심장질환자에 있어 심장내막염 등이 보고되었다(Doron S & Snyman DR, 2015). 위해효과를 일으킨 관련 균주는 (표 4)와 같다.

표 4. 프로바이오틱스 균주별 위해효과

위해효과	관련 균주
패혈증 ¹⁾	Saccharomyces boulardii, Bacillus subtilis, Bifidobacterium, Lactobacillus rhamnosus
진균혈증 ²⁾	Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii
균혈증 ³⁾	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus GG
심장내막염 ⁴⁾	Lactobacillus, Streptococcus

1) Burkhardt O et al., 2005; Land MH et al., 2005; Oggioni MR et al., 1998; Ohishi A et al., 2010; Zein EF et al., 2008

2) Cherifi S et al., 2004; Hennequin C et al., 2000; Trautmann M et al., 2008

3) Barton LL et al., 2001; De Groote MA et al., 2005; Ledoux D et al., 2006

4) Mackay AD et al., 1999; Presterl E et al., 2001

그 밖의 프로바이오틱스가 기저 질환이 있는 성인 및 소아에서 장허혈을 일으켜 소장 등에서 염증반응 및 관련 합병증을 유도한다는 보고가 있다(Olah A et al., 2007; Jain PK et al., 2004; Honeycutt TC et al., 2007).

라. 국외 프로바이오틱스 사용 관련 지침 및 권고사항

미국 FDA의 경우 기 보고된 이상 사례 및 위해효과 등을 토대로 장기이식 환자, 항암 치료 환자 등 면역 억제 환자와 판막 기형 또는 교체 환자를 포함하여 심장 내막염 이력

이 있는 구조적 심장질환이 있는 환자, 대장염이 있거나 발생이 예상되는 환자 등을 고 위험군으로 분류, 섭취에 대한 주의를 요하고 있다.

표 5. 미국 FDA에서 분류한 프로바이오틱스 잠재적 위험군

환자군	예시
면역억제 환자	anti-rejection medication after stem cell or solid organ transplant, injectable immunosuppressive drugs for autoimmune disease, or corticosteroids (greater than 1/2 mg per kg body weight or prednisone or its equivalent); chemotherapy or radiation
구조적 심장질환이 있는 환자	Valve abnormality or replacement, history of endocarditis
내원환자	-
임신부	-
장 내벽을 통해 프로바이오틱스의 이동이 우려되는 환자	Presence of an active bowel leak, acute abdomen, active intestinal disease including colitis, or significant bowel dysfunction; presence of neutropenia or anticipation of neutropenia after chemotherapy; radiation therapy

2015년도에 메사추세츠 Tufts 메디칼 센터에서 출판한 'Risk and Safety of Probiotics'에 의하면 면역력이 약한 환자, 조산아, 단장 증후군 환자, 중심 정맥 카테터 사용 환자 및 심장 판막 질환자 등은 프로바이오틱스 사용 관련 고위험군에 해당하며, 관련 감염 발생 시 표준 실험실에서 즉각적으로 균주 확인 검사를 수행하고 관련 환자 처치를 수행할 것을 제안하였다(Doron S & Snyman DR, 2015).

1.3. 국내 판매현황 및 이상사례 신고현황

가. 국내 판매현황

건강기능식품 생산실적은 2011년 13,682억 원, 2012년 14,091억 원, 2013년 14,820억 원, 2014년 16,310억 원, 2015년 18,230억 원으로 매년 지속적으로 성장하고 있으며, 2015년 시장규모(생산+수입-수출)는 2조 3,291억 원으로 2014년 2조 52억 원에 비해 16.2%가 증가하였다(식품의약품안전처, 2015b)

건강기능식품으로 사용되는 프로바이오틱스의 국내 시장규모는 2011년 405억 원에서 2015년 1,579억 원까지 성장하였고, 2015년 한해 519억 원, 198톤이 수입되었다(식품의약품안전처, 2015b). 2013년에는 프로바이오틱스의 생산실적이 전년대비 55% 증가함으로써 건강기능식품 생산실적 증가를 주도하였고, 2015년에도 제품별 생산실적이 5위 안에 있다(식품의약품안전처, 2013; 식품의약품안전처, 2015b).

나. 이상사례 신고현황

식품의약품안전처에 보고된 소비자 이상사례는 2015년 12월까지 보고된 총 408건의 이상사례 중 80여 건이 프로바이오틱스와 관련된 부작용으로 두통, 복부통증, 설사 등이었다¹⁾.

표 6. 식품의약품안전처에 접수된 이상사례 신고 현황(관련 제품수: 약 80여개)

구분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015.10	계
프로바이오틱스	5	-	-	-	7	355	41	408

1) 식품의약품안전처 건강식품정책과 내부자료.

2. 연구의 필요성

최근 전 세계적으로 프로바이오틱스의 일반인 대상 판매량 및 병원내 처방의 증가와 더불어 국내 시장규모도 급격히 증가하고 있다. 이들 제품 섭취와 관련한 국내 부작용 및 위해효과 추정 신고 사례가 최근 2년간 400여 건에 달하는 데 비해, 일반 국민 및 관련 임상 전문가가 확인할 수 있는 프로바이오틱스에 대한 안전성 정보는 전무한 상황이다. 또한 프로바이오틱스를 포함한 건강기능식품의 인허가 및 이상사례 신고체계 등 국가적 차원의 관리가 미흡한 실정이다. 따라서, 프로바이오틱스 관련 주요 문헌 검토 및 이상사례 분석 등을 통하여 안전성에 대한 정확한 근거 마련이 필요하다. 아울러 전문가 간담회를 통해 현재까지 축적된 관련 근거를 종합하여, 관련 임상 전문가 및 국민에게 정확한 정보를 제공해 줌으로써 국민 건강을 보장하고 불필요한 의료비를 줄일 필요가 있다.

3. 연구목적

본 연구의 목적은 프로바이오틱스의 안전성 관련 국내외 연구결과를 검토하고, 임상전문가들의 의견을 종합하여 객관적인 자료에 근거한 신뢰성 있는 정보를 국민들에게 확산하는 것이다. 이 연구의 구체적인 목적은 다음과 같다.

- 안전한 프로바이오틱스 사용에 대한 정보 제공
- 건강기능식품 제도 개선을 위한 근거 제공
- 향후 유사 협력 연구 수행 기반 마련

II

선행연구 및 현황

1. 선행연구 고찰

프로바이오틱스의 임상적 안전성 및 유효성을 확인하기 위하여 관련 연구들을 살펴보았다. 그 결과, 프로바이오틱스 관련 선행 의료기술평가 보고서는 없었으며, 선행 체계적 문헌고찰 문헌의 대부분이 프로바이오틱스의 효과를 평가한 것으로 최근 1년간 출판된 유효성 관련 문헌은 총 36편이었으며, 주요 연구대상은 다음과 같았다.

- 항생제 사용 관련 설사 환자(8편)	- 신생아 과사성 장염(4편)
- 로타바이러스 감염 관련 설사 환자(1편)	- 헬리코박터 파이로리균 제거(1편)
- 소아의 소화기계 질환 관련(1편)	- 아동의 대사증후군 예방(1편)
- 소아 변비 관련(1편)	- 유아의 아토피성 피부염(1편)
- 염증성 장 질환 또는 과민성 대장 증후군(2편)	- 알러지성 비염(2편)
- 조산아의 진균감염 예방(1편)	- 장내 위해균 감염 예방(1편)
	- 복부 통증 질환에 있어 비약물 치료중재로 사용(1편)

2015년에 출판된 Goldenberg et al.(2015)의 체계적 문헌고찰에 따르면 정상인에서 항생제 투여에 의한 설사 증상에 프로바이오틱스가 일부 효과가 있을 수 있으나 불확실성이 존재하였다. 반면에 면역력이 약한 환자에서는 위해효과가 발생할 수 있으며, 정맥 카테터를 사용하는 환자의 경우 혈관내로 진균 및 박테리아 등이 이동할 수 있으므로 프로바이오틱스 섭취를 피해야 한다고 제안하였다.

그 밖에도 급성 호흡기 감염 질환에 있어 건강한 성인 및 아동의 질환 기간 단축 효과(2편), 요관 감염에서의 효과 평가(1편), 수술 후 감염예방 관련 연구(1편), 혈중 콜레스테롤 저하(1편) 및 혈당 조절 효과(2편), 알러지 예방 효과(1편), 체중감량(1편), 간이식 전 제품섭취로 인한 감염률 저하(1편), 비만 관련 비알콜성 지방간 환자 대상 연구(2편), 잠재적 항산화제 역할에 있어서 프로바이오틱스의 효과(1편)를 평가한 연구 등이 존재하

였다.

프로바이오틱스의 안전성에 대한 주제는 2010년 AHRQ 보고서에서 가장 포괄적으로 다루고 있었다. 동 보고서에 따르면 프로바이오틱스를 증재법으로 사용한 연구들에서 위해 효과에 대한 체계적 보고 및 평가가 부족할 뿐만 아니라 증재법에 대한 상세한 정보가 기술되지 않은 것으로 나타났다. 특히, 무작위배정비교임상시험연구와 증례연구 간의 부작용 보고 양상 및 내용이 상이하였다. 임상시험연구의 경우 위해효과가 없다고 보고 하거나 보고하지 않은 경우가 대부분인데 비해, 증례연구 등에서는 다양한 위해효과를 보고하고 있으나 발생 사례가 극히 드물어 평가하기가 어려웠다. 이처럼 현존하는 문헌을 기반으로 프로바이오틱스의 안전성에 대하여 신뢰성 있는 분석이 이루어지기에는 한계가 존재하였다(Hempel et al., 2011).

Didari et al.(2014)은 현존하는 프로바이오틱스 관련 안전성 분석 연구를 총괄적으로 평가하였다. 연구 결과 프로바이오틱스 관련 주요 위해효과는 패혈증, 균혈증, 장 허혈 등으로 중환자실에 입원한 환자, 위독한 신생아, 수술 후 입원 환자, 면역력이 약한 환자에서 가장 심각하게 발생할 수 있는 것으로 보고되었다. 하지만 동 연구에 포함된 대부분의 임상연구에서 연구 간의 이질성이 크고 연구 대상 집단의 다양성 및 서로 다른 치료기간과 추적기간 측면에서 제한점이 존재하므로 임상 전문가들이 위험과 이득을 고려하여 제품을 처방할 것을 권고한다고 제시하고 있다.

표 7. 프로바이오틱스의 안전성에 관한 선행 체계적 문헌고찰

저자 (출판연도)	연구대상	검색기간	주요결과 및 결론
Hempel S et al. (2011)	제한없음	~2010.8	프로바이오틱스를 중재법으로 사용한 연구들에서 위해 효과에 대한 체계적 보고 및 평가가 부족할 뿐만 아니라 중재법에 대한 상세한 기제가 결여됨. 특히, 무작위배정비교임상시험과 증례보고 간의 부작용 보고 양상 및 내용이 상이함. 무작위배정비교임상시험의 경우 위해효과가 없다고 보고하거나 보고하지 않은 경우가 대부분이나 증례보고 등에서 다양한 위해효과를 보고하였음. 하지만 그 사례가 극히 드물어 평가하기가 어려웠으며 현존하는 문헌을 기반으로 프로바이오틱스의 안전성에 대해 신뢰성 있는 분석이 어려운 상황임
Didari T et al. (2014)	제한없음	~2014.2	프로바이오틱스 관련 주요 위해효과는 패혈증, 균혈증, 장허혈 등으로 중환자실에 입원한 환자, 위독한 신생아, 수술 후 입원한 환자, 면역력이 약한 환자가 가장 심각한 위험에 처할 수 있음. 하지만, 많은 다수의 현존하는 근거들이 프로바이오틱스의 안전성을 제시하고 있으므로 위험/이익을 고려하여 처방할 것을 권고함. 참고로 동 연구에 포함된 임상연구 간의 이질성이 크고 연구 대상 집단의 다양성 및 서로 다른 치료기간과 추적기간 측면에서 제한점이 존재함
Van Den Nieuwboer M et al. (2015)	면역체계 손상환자	2008 ~2013	면역체계가 손상된 환자에서 프로바이오틱스 섭취로 인한 중증 위해 발생은 대조군에 비해 더 적게 보고됨. 하지만, 처방된 프로바이오틱스 종 간의 다양성, 용량, 섭취 방식, 연구대상 집단 간의 이질성 및 연구결과 변수의 다양성 뿐만 아니라 일관성이 없고 부정확하거나 불안정한 연구 결과 보고 방식 등으로 인해 결론의 일반화가 극히 제한된 연구임

2. 프로바이오틱스 제품관련 주요국 인허가 및 관리 현황

2.1. 국내 관리현황

프로바이오틱스는 현재 의약품 및 건강기능식품으로 인허가되어 판매되고 있으며, 의약품으로 허가된 제품은 건강보험에서는 ‘정상생균제’로 표기되어 처방되고 있다. 2011년 10월부터 항생제 치료(급성감염성설사나 설사를 유발하는 치료)를 받고 있는 6세 미만 유아의 항생제 관련 설사·과사성 장염 치료 시에만 요양 급여가 인정되고 있으며 그 외에는 비급여에 해당한다.

가. 의약품 관련 인허가 사항

1) 요양급여 적용기준 및 방법

보건복지부 고시(제2011-74호, 2011.10.01.)에 따르면 정상생균제의 임상효과는 균주 특이성(strain specific)이 있으므로 인정 가능한 상병 및 그에 따른 유효한 균주를 선택하여 쓰는 것이 바람직하다. 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여로 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값전액을 환자가 부담한다.

표 8. 요양급여 적용기준

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">· 6세 미만의 급성 감염성 설사· 설사를 유발하는 항생제의 치료를 받고 있는 6세 미만의 항생제 연관 설사· 과사성 장염 |
|--|

2) 품목허가 신고심사 규정에 따른 자료제출 및 시험항목

식품의약품안전처 품목허가 신고 시에는 다음의 내용이 포함된 자료를 제출하여야 한다.

표 9. 품목허가 신고 시 자료제출 항목

<ul style="list-style-type: none"> - 약리학적 분류와 작용기전, 신청하는 효능·효과 등 해당 의약품의 전반적인 개요, 허가신청 시의 적응증 및 해당 의약품에 대한 일반적인 서론 - 품질평가자료 및 요약 - 비임상시험자료 및 요약문 <ul style="list-style-type: none"> · 원료의약품에 관한 자료: 물리, 화학, 생물학적(유산균종의 기원 등) 성질에 관한 자료 등 · 원료의약품 및 완제의약품의 함량과 관련하여 유산균제제 및 기타 생균제제를 90% 이상 포함하고 있음을 증명하는 자료 등 - 임상시험자료 및 요약
--

나. 건강기능식품 관련 관리 현황

건강기능식품 공전에서는 기능성 식품으로서 프로바이오틱스를 제조할 때에는 다음의 기준 및 규격을 따라야 한다고 명시하고 있다.

표 10. 건강기능식품으로서 프로바이오틱스 제조 기준 및 규격

<ul style="list-style-type: none"> - 원재료: 미생물 또는 이를 혼합한 균과 균 또는 배양체를 배양시키기 위한 배지 및 보호제 - 제조방법: 상기 미생물을 배양·건조하여 식용에 적합하도록 함. - 기능성분의 함량: 생균을 108 CFU/g 이상 함유하고 있어야 함. - 규격 <ul style="list-style-type: none"> · 색상: 고유의 색택과 향미를 가지며 이마·이취가 없어야 함. · 프로바이오틱스 수: 표시량 이상 · 대장균군: 음성

2.2. 국외 관련 지침 및 권고현황

가. 미국

프로바이오틱스는 미국에서 주로 건강보조식품(dietary supplement)로 판매되고 있으며, 사용목적(intended use)에 따라 의약품으로도 분류 된다(Degnan, 2008; Venugopalan, 2010). 때에 따라 전통 식품(conventional food), 식품 첨가물(food

additives: food ingredient and packaging), 의약 식품(medical food), 생물학적 제재(biologicals)로도 분류될 수 있으나, 시판되는 제품으로는 건강보조식품과 의약품(drug)이 주이다.

식품 첨가물(food additives)의 경우 식품에 첨가되거나 제조공정 과정에서 사용되는 성분으로 시판 전에 FDA승인(주로 안전성 관련)을 받아야 한다. 새로운 성분의 경우 식품첨가물신청(Food Additive Petition)에 따라 검토 승인되어야 하나, 안전원료인정제도(Generally Recognized as Safe, GRAS)에서 안전식품으로 등재된 원료는 예외로 적용되며, 프로바이오틱스의 경우 식품 첨가물로서 GRAS로 인정된 사례가 있었다²⁾.

표 11 의약품과 건강보조식품의 규제사항 비교

	식품(건강보조식품)	의약품
FDA 관할기구	식품안전 및 응용 영양센터(Center for Food Safety and Applied Nutrition, CFSAN)	의약품 평가연구센터(Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 생물학적 제재 평가연구센터(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)
시판 전 승인/보고여부	No 예외: 1994년 10월 15일 이전에 시판되지 않은 새로운 성분을 포함한 건강보조식품을 제조 및 판매하고자 하는 경우에는 시판 전에 FDA에 알리고 안전성을 입증해야 함	Yes
기본 규제 체계	시판전 승인은 받지 않아도 되나, 제조자는 식품의 안전성 및 근거에 기반한 강조표시(claim)를 해야 하며, 틀리거나(false) 호도(mislead)하지 않도록 할 책임이 있음 제조, 포장, 라벨, 참고소재지가 FDA에 등록되어야 함 현행 우수제조관리기준(current Good Manufacturing Practice, cGMP) 의무 * 건강보조식품의 이미지, 순도, 품질, 강도 및 구성 등 확인	의약품규정에 따라 시판 전 승인(New Drug Approva, NDA) 또는 생물학적 사용허가 신청서(Biological License Application, BLA) 필요 * 품질자료, 비임상, 임상시험자료 제출
	중대한 이상반응(Serious adverse events, SAE): 제조자 판매자는 MedWatch Form 3500을 통해 보고 이상반응(Adverse events, AE): 의료인, 소비자, 환자의 자발적 보고	의약품감시활동(Pharmacovigilance) 의무: 식품에서의 중대한 이상반응, 이상반응 보고보다는 회사가 더 주도적으로 관여하는 시판 후 안전성 관리 업무

2) GRAS Notice Inventory (No. GRN 000526). 2014. [Available URL: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/default.html>]

	식품(건강보조식품)	의약품
Label/사례	<p>미국에서 프로바이오틱스는 구조/기능 강조표시가 허용됨</p> <p>* 건강강조표시(health claims)는 FDA에서 승인되어야 함³⁾</p> <p>〈Probiotics의 structure/function claim〉 for strengthening the body's defenses, caring for the digestive system, enhancing "joie de vivre," helping naturally regulate the digestive tract, and helping regulate the digestive system by helping reduce long intestinal transit time.</p>	<p>제품사례 4):</p> <p>Florastor (Biocodex Pharmaceutical Laboratories, Gentilly, France) as an example of a probiotic product being used as a "drug" to prevent or treat recurrent CDI (Clostridium difficile infection), particularly in critically ill patients</p>

나. FAO 및 WHO

2002년 국제연합식량농업기구(Food and Agriculture Organization, FAO) 및 세계 보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 식품 영역에서의 프로바이오틱스 평가 가이드라인을 개발하였다. 가이드라인에 따르면 임상적 근거로서 건강상의 이득이 되는 프로바이오틱스의 특이적 균주를 규명하고, 효과의 메커니즘을 확인할 수 있는 실험실 연구 및 인간대상 임상시험을 통하여 건강상의 이득을 구체화 할 것을 권장하고 있으며, 프로바이오틱 균주(probiotic strain)에 대한 최소한의 안전성 평가를 실시하라고 언급하고 있다.

표 12. FAO 및 WHO 가이드라인 권장사항

<ol style="list-style-type: none"> 1) identification of the genus and species of the probiotic strain by using a combination of phenotypic and genotypic tests as clinical evidence suggesting that the health benefits of probiotics may be strain specific 2) in vitro testing to delineate the mechanism of the probiotic effect 3) substantiation of the clinical health benefit of probiotic agents with human trials

3) Notification of the Marketing of a new Dietary Supplement: Florastor™. FDA Dietary Supplement Notification. 2000.

4) Time and Extent Application (TEA) Review for Florastor (*S. boulardii*). Division of Over The Counter Drug Products (HFD-560). 2004.

표 13. FAO 및 WHO의 프로바이오틱스 균주에 대한 최소한의 안전성 평가 항목

- 1) patterns of antimicrobial drug resistance
- 2) metabolic activities
- 3) side effects noted in humans during clinical trials and after marketing
- 4) toxin production and hemolytic potential if the probiotic strain is known to possess those properties
- 5) lack of infectivity in animal studies

다. 호주⁵⁾

호주식약처(Therapeutic Goods Administration, TGA)에서는 프로바이오틱스를 보완의학(complementary medicine)으로 분류하고 있으며 이는 캐나다의 천연건강기능제품(Natural Health Product, NHP)과 유사하다(TGA, 2013). 호주 식품의약품등록시스템(Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG)에서 “probiotic” 검색어 입력 시 제품목록 검색이 가능하고⁶⁾, 나열 가능한 의약품 정보가 공개되어 있으며(TGA, 2007) 이 중 프로바이오틱스에 사용되는 균주들도 제시되어 있다. 보완의학 자문위원회 회의록을 통하여 프로바이오틱스의 질(quality), 라벨(label)에 대한 논의가 있었다(TGA, 2010).

라. 유럽연합

유럽연합의 식품안전청(European Food Safety Authority, EFSA) 및 규제기관에서는 유럽 규정이나 지침(EU Directive)을 통하여 각 회원국 간의 규정의 상호조화를 이루고 있으며(RAPS, 2015), 관련 주요 규정으로 식품보충제(Food Supplement Directive, FSD) 규정, 영양 및 건강강조표시 규정(Nutrition and Health Claims Regulation, NHCR), 세부그룹별 식품관련 규정(Regulation on Food for Specific Groups, FSG Regulation)등이 있다.

식품보충제는 “정상적인 식단을 보충하기 위한 것으로 영양소 또는 생리학적 효과가

5) 호주는 뉴질랜드와 연합하여 “Foodstandard Australia New Zealand” (<http://www.foodstandards.gov.au>)에서 식품을 관할하고 있으며, 프로바이오틱스는 의약품으로 분류되어 있음

6) TGA의 Probiotics ARTG Listing 사례. 1461700323993 [Available URL: <http://www.tga.gov.au/about/website-copyright.html>]

있는 물질을 단독 혹은 조합하여 일정 복용량의 형태로 판매되는 제품”으로 정의되며, 식품보충제로 허가받기 위해서는 NHCR의 사전 승인이 필요하다. 프로바이오틱스에 대한 합법적 정의는 없으나 식품안전규제에 의거한 새로운 식품 신청절차(nobel food application procedure)에 따라 평가된다. 신청 시 제출서류에는 식품의 범주 및 특성, 준수된 기준에 따른 연구결과, 건강강조표시와 관련된 시험연구, 건강강조표시에 포함될 문구(all community languages) 등이 포함되어야 한다(Narayanan, 2013).

그 밖에도 최근 EFSA에서 사료용 프로바이오틱스 제품에 대한 품질평가에서 건강강조 표시를 철회한 사례 등이 있었다(EFSA, 2008a; EFSA, 2008b).

마. 캐나다

캐나다 보건부(Health Canada)에서는 프로바이오틱스를 식품(food) 및 천연건강기능 제품(Natural Health Product, NHP)으로 분류하고 있다. 식품 내 프로바이오틱 균주의 사용과 관련한 가이드라인(2009)에서는 식품 라벨 및 광고에 있어 프로바이오틱스로서 허용되는 건강강조표시(health claims)를 명확히 하고, 안전성, 품질(안정성) 및 라벨링에 대한 기준을 제시하고 있다. 또한, 치료목적(therapeutic use)으로 사용되는 경우에는 천연건강기능제품으로 분류하며, 관련 제품의 라이선스 신청(Product License Application, PLA)에 관한 지원(Health Canada, 2010) 및 모노그래프를 통하여 라벨 가이드 등의 정보를 제공하고 있다(health Canada, 2015).

표 14. 국외 프로바이오틱스 관련 지침 및 권고현황

	미국	FAO 및 WHO	호주	유럽연합	캐나다
분류	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품(건강보조식품) ■ 의약품 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 대체의약(complementary medicine) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품보충제 (food supplement) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품(food) ■ 천연건강기능제품 (Natural Health Product): 치료목적 사용
담당 부처	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDA (Food and Drug Administration) 	-	<ul style="list-style-type: none"> ■ TGA (Therapeutic Goods Administration) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ EFSA(European Food Safety Authority) 및 회원국별 규제 기관 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Health Canada
관리 현황	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품: 시판 전 승인받지 않아도 되나, 제조사가 식품의 안전성 및 evidence에 기반한 claim을 해야 함 ■ 의약품: 의약품 규정에 따라 시판 전 승인 필요 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 효과 메커니즘을 확인할 수 있는 실험실 연구 및 인간대상 임상시험 권장 ■ 최소한의 안전성 평가 실시 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ARTG Search에서 'probiotic' 검색어 입력 시 제품목록 검색이 가능, 나열 가능한 의약품 정보가 공개 ■ 대체의약 자문위원회 회의록을 통하여 프로바이오틱스의 질(quality), 라벨(label)에 대한 논의 	<ul style="list-style-type: none"> ■ NHCR의 사전 승인 필요 ■ 식품안전규제에 의거한 새로운 식품 신청절차에 따라 평가 ■ 신청 시 제출서류: 식품의 범주 및 특성, 준수된 기준에 따른 연구결과, 건강강조표시와 관련된 시험연구, 건강강조표시에 포함될 문구 등 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 식품 라벨 및 광고: 프로바이오틱스로서 허용되는 건강강조표시(health claims)를 명확히 하고, 안전성, 품질(안정성) 및 라벨링에 대한 기준 제시 ■ 천연건강기능제품: 라이선스 신청 (Product License Application, PLA)에 관한 지원 및 모노그래프를 통하여 라벨 가이드 등의 정보를 제공

III

Overview of systematic reviews

1. 연구방법

본 연구에서는 overview of systematic reviews 방법론을 적용하여 프로바이오틱스의 안전성 관련 국내외 체계적 문헌고찰 연구결과를 고찰·정리하였고, 이를 통해 도출된 결과를 정책토론회와 대국민 정보집 및 홍보 동영상 내용 작성 시 객관적인 근거자료로 활용하였다.

※ Overview of systematic reviews 방법론에 관해서는 아직 학계에서 용어와 정의, 수행 절차 등에 대한 정확한 합의가 이루어진 상태는 아니다. 코크란 그룹에서는 overview of systematic reviews를 Cochrane overview of reviews라는 용어로 지칭하고 있다. Cochrane overview of reviews는 특정 중재에 대한 다중의 체계적 문헌고찰을 접근 가능하며 유용한 하나의 문서로 만들어 내기 위하여 근거를 종합하는 코크란 리뷰의 한 형태로 정의된다(Higgins 등, 2001). Cochrane Overviews의 경우 검토하고자 하는 주제에 해당하는 코크란의 체계적 문헌고찰을 검토하는 것을 원칙으로 하나, 다른 그룹에서는 동 방법론의 수행 시 대상 문헌을 코크란 체계적 문헌고찰로 한정하지는 않는다.

관련 문헌의 검색은 국외 3개 주요 데이터베이스(Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane central)와 국내 5개 데이터베이스(KoreaMed, KMBASE, KISS, RISS, KisTi)에서 이루어졌으며, 프로바이오틱스 관련 MeSH 용어와 자연어를 사용하여 해당문헌을 폭넓게 검색하였다. 문헌 선택/배제는 사전에 결정된 문헌 선택 배제 기준을 바탕으로 두 명의 연구자가 독립적으로 수행한 후 수행된 결과를 바탕으로 동 연구자들이 합의하는 방식으로 수행되었다.

자료추출은 공통된 자료추출 서식을 사용하여 한 명의 연구자가 수행한 후, 다른 연구자가 이를 검토하는 방식으로 수행하였으며, 두 연구자간 의견의 불일치가 있는 경우에는 제 3자와 논의하여 의견 합일을 이루었다.

선택문헌의 비뿔림 위험 평가는 체계적 문헌고찰의 비뿔림 위험을 평가하는 도구인

AMSTAR(Assessment of Multiple Systematic Reviews; Shea 등, 2007)를 이용하였으며, 두 명의 연구자가 독립적으로 비뚤림 위험을 평가한 후 의견 합일을 이루고, 의견 합일이 이루어지지 않은 경우에는 제 3자와 논의하여 세 명의 의견 합일하에 최종 평가 결과를 결정하였다.

1.1. 연구대상, 중재법, 비교, 성과 시점 및 연구 유형(PICO)

가. 대상환자(P: Patient)

본 연구의 연구대상자는 프로바이오틱스를 섭취한 대상으로 하였으며, 연구 대상자에 있어 동 기준 외 별도의 제한을 두지 않았다.

나. 중재법(I: Intervention)

대상 중재법은 프로바이오틱스 및 프로바이오틱스와 프리바이오틱스(prebiotics)를 함께 제공하는 신바이오틱스이며, 프리바이오틱스만 제공한 경우는 대상 중재로 포함하지 않았다.

- ※ 프로바이오틱스(probiotics): 인체 등의 숙주 생물 내에서 건강에 유익한 활동을 하는 살아있는 미생물(Hempel 등, 2011)
- ※ 프리바이오틱스(prebiotics): 장내 유익한 박테리아의 성장과 활동을 돕는 탄소화성 성분으로써 프로바이오틱스의 영양원이 되어 숙주 생물의 건강에 도움을 주는 물질(Hempel 등, 2011)
- ※ 신바이오틱스(Synbiotics): 프로바이오틱스와 프리바이오틱스가 결합된 형태로 시너지 효과를 낼 수 있도록 하는 물질(Hempel 등, 2011)

다. 비교치료법(C: Comparator)

본 연구의 비교치료법에는 특별한 제한을 두지 않았다.

라. 결과변수(O: Outcomes)

결과변수는 안전성 관련 결과변수로 한정하였으며, 제품 섭취 후 발생한 위해사례(adverse event)와 그 외 안전성 관련 결과변수까지 폭넓게 포함하였다. 건강 관련 결과

를 보고하지 않은 중간의료결과(gene transfer or gastric colonization 등) 및 제품의 맛에 대한 평가, 선호도 등은 안전성 관련 결과변수가 아니므로 본 연구에서 평가하는 결과변수로 포함하지 않았다.

마. 추적기간(T: Timing)

추적기간에는 특별한 제한을 두지 않았다.

바. 연구설계(S: Study type)

체계적 문헌고찰을 수행한 연구만을 대상으로 하였다.

표 15. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients(대상환자)	프로바이오틱스 섭취군 ※섭취 목적에 대한 별도의 제한을 두지 않음
Intervention(중재법)	프로바이오틱스 - Probiotics, Synbiotics 모두 포함
Comparators(비교치료법)	제한 없음
Outcomes(결과변수)	안전성 관련 변수 - 위해사례발생 및 안전성 관련 변수 - 건강 관련 결과를 보고하지 않은 중간의료결과(gene transfer or gastric colonization 등) 및 제품의 맛에 대한 평가 및 선호도 등은 제외
Timing(추적기간)	제한 없음
Study type(연구설계)	체계적 문헌고찰

1.2. 문헌 검색

가. 국내

국내 문헌 검색은 5개 데이터베이스(KoreaMed, 의학논문데이터베이스검색(KMbase), 학술데이터베이스검색(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 과학기술학회마을(KisTi))를 활용하였다. 검색어는 ‘프로바이오틱스’, ‘프리바이오틱스’, ‘신바이오틱스’, ‘probiotics’, ‘probiotic’, ‘prebiotics’, ‘prebiotic’, ‘synbiotic’, ‘synbiotics’를 조합하여 데이터베

이스별 특성에 따라 적용하였다. 검색기간은 제한을 두지 않았으며, 구체적인 검색전략은 (부록 1)에 기술하였다.

나. 국외

관련 문헌의 검색을 위하여 사용한 국외 데이터베이스는 총 3개이며, Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane Library가 이에 해당한다. 본 연구에서 연구대상자를 프로바이오틱스 섭취 목적에 따라 제한하지 않았으므로 검색식에서도 중재법 관련 용어만을 포함하여 민감도를 높이는 전략을 사용하였다. 검색어로 사용한 단어는 ‘probiotics’, ‘prebiotics’, ‘synbiotics’이며, 이 단어들에 해당하는 MeSH 용어와 자연어를 절단어와 논리 연산자와 함께 적절히 조합하여 적용하였다. 구체적인 검색전략은 (부록 1)에서 확인할 수 있다.

1.3. 문헌 선택 배제

국외 및 국내 데이터베이스에서 검색된 모든 문헌을 대상으로 중복 문헌을 제거한 후 두 명의 연구자가 독립적으로 문헌 선택배제과정을 진행하였다. 문헌 선택배제는 제목 검토, 초록 검토, 원문 전체 검토의 세 단계로 진행하였으며, 각 단계에서 해당 정보를 검토하여 본 연구의 목적에 해당하는 문헌을 선정하였다. 동 과정 시 사전에 결정된 문헌 선택배제 기준을 일괄적으로 적용하였으며, 문헌 선택배제 기준의 자세한 사항은 아래 표와 같다. 문헌의 선택배제를 결정할 때 연구자 간 의견이 일치하지 않는 경우에는 토론을 통해 합의를 도출하고, 토론 후에도 합의가 이루어지지 않은 경우에는 제3자와 논의하여 최종 의견 합일을 이루도록 하였다.

표 16. 문헌 선택배제 기준

선택기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스를 섭취한 군을 대상으로 연구한 문헌 <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스 섭취 목적에 제한을 두지 않음 ■ 프로바이오틱스 사용과 관련된 안전성 지표를 보고하고 있는 문헌 <ul style="list-style-type: none"> - 문헌에서 "위해사례 발생 없음", 또는 "위해사례 관련 언급 없음" 으로 기술한 문헌 포함 ■ 연구 방법으로 체계적 문헌고찰을 수행하고 해당 결과를 보고한 논문, 또는 HTA 보고서 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 기 정의한 연구대상으로 연구하지 않은 문헌 ■ 프로바이오틱스 사용과 관련된 안전성지표에 대해 언급하지 않은 문헌 <ul style="list-style-type: none"> - 단순 선호도 및 맛에 대한 내용만 보 고한 문헌 등 - 안전성에 대한 보고가 배경(background)에만 기술되어 있을 경우 ■ 인간대상 연구가 아닌 경우(동물 또는 전임상단계) ■ 체계적 문헌고찰 방법론을 수행하지 않은 연구 ■ 기존 체계적 문헌고찰을 단순 정리한 brief report 등

1.4. 비뚤림 위험 평가

AMSTAR 도구를 사용하여 최종 선택문헌들의 비뚤림 위험을 평가하였다. 비뚤림 위험 평가는 두 명 이상의 평가자가 독립적으로 수행하고 평가 결과를 합의하였으며, 합의가 되지 않는 경우에는 제 3자와 논의하여 최종 합의를 도출하였다.

1.5. 자료 추출

최종 선택문헌의 자료추출은 선택문헌의 대상군 및 중재법, 위해사례, 안전성 관련 변수의 범주 등 기본적인 특성과약을 위한 기본 특성표 작성과 이를 바탕으로 구체적인 연구결과를 작성하는 결과추출의 두 단계로 수행되었다. 기본특성표와 결과 추출 양식은 내부 연구진 회의를 거쳐 사전에 추출이 필요한 항목과 추출 형식을 미리 합의하여 반영하였으며 자세한 내용은 아래 표 17, 18에서 확인할 수 있다.

자료추출은 한 명의 연구자가 수행하고 이를 다른 한 명 이상의 연구자가 검토하여 확인하는 방식으로 수행하였다. 추출자와 검토자간 자료추출 내용에 대하여 이견이 있는 경우에는 토론을 통하여 합의하였고, 토론 후에도 이견이 있는 경우에는 제 3자와 논의하여 최종 합의를 도출하였다.

표 17. 선택 문헌 기본 특성표 양식

문헌 번호	제1 저자	연구 연도	연구국 가	검색 기간 (전체논문 편수)	대상환자	중재법	비교치료법	군주	중증 위해사례	그 외 위해사례
----------	----------	----------	----------	--------------------------	------	-----	-------	----	------------	-------------

표 18. 결과추출 양식

문헌번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
------	---------------	------	-----	-----------------	------

1.6. 자료 분석

본 연구는 양적 합성이 불가능하므로 질적 검토만을 수행하였다. 질적 검토는 최종 선택된 문헌의 세부특성 및 관련 결과를 요약 제시하고 주요 내용을 기술하는 방식으로 수행하였다.

프로바이오틱스를 섭취한 연구 대상군이 문헌마다 상이하였으므로 내부 연구진과 외부 자문단의 검토를 거쳐 사전에 대상군에 따른 포함 문헌의 범주를 개발하여 이를 토대로 연구 문헌을 분류하여 결과를 통합 제시하였다.

질적검토 시 프로바이오틱스 섭취 후 발생한 위해사례와 안전성 관련 결과변수를 모두 검토하여 제시하였으며, 위해사례 및 안전성 관련 결과변수를 중증 위해사례와 그 외 위해사례로 구분하여 제시하였다. 중증 위해사례는 미국 식품의약품안전청(FDA)의 정의를 사용한 미국 AHRQ(Agency for Healthcare Research and Quality Advancing Excellence in Health Care)의 2011년 프로바이오틱스 안전성 평가 보고서에서 적용한 기준을 동일하게 적용하고, 연구 대상자가 신생아인 경우 신생아괴사성장염(Necrotizing enterocolitis, NEC)을 추가적으로 포함하였다(Hempel et al., 2011). AHRQ의 중증 위해사례 정의는 아래와 같다.

※ 중증 위해사례(serious adverse events)는 사망(death), 생명을 위협하는 사건의 발생(a life-threatening event), 입원(hospitalization), 장애의 원인이 되는 사건의 발생(a disability-causing event), 선천성 기형(a congenital anomaly), 영구적인 장애나 손상을 방지하기 위해 별도의 처치가 필요한 사건의 발생(events requiring an intervention to prevent permanent impairment or damage)을 포함한다. 패혈증(Sepsis)은 중증 위해사례 중 하나로 분류한다.

2. 연구결과

2.1. 문헌검색 및 선택/배제 결과

국내외 연구문헌 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 5,208편이었으며, 이 중 중복검색 문헌 1,987편을 제외하고 3,221편의 문헌이 문헌 선택배제 과정에 최종적으로 포함되었다. 동 문헌들 중 1차 제목 검토에서 1,720편이 배제되었으며, 2차 초록 검토에서 추가로 1,090편이 배제되어 3차 원문 검토 수행을 위해 남은 문헌 수는 총 411편이었다. 원문 검토 결과 411편 중 249편이 배제되어 최종적으로 162편의 문헌이 선택되었다.

본 연구에서는 프로바이오틱스 섭취 후 위해사례 및 안전성 관련 결과 변수에 대한 언급이 있는 문헌은 해당 내용의 기술 정도와 관계없이 모두 포함하기로 하였기 때문에 관련 정보의 자세한 기술 없이 포함된 일차문헌들의 해당결과 고려 여부(예: '본 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌들 중 위해사례나 안전성 관련 결과를 언급한 문헌은 없었음')와 포함된 일차문헌들에서 해당결과가 발생하지 않음(예: '본 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 모두에서 위해사례가 나타나지 않음을 보고함')만을 보고한 문헌까지 모두 선택하였으며, 이에 해당하는 문헌은 총 37편이었다. 이 37편의 문헌은 안전성 관련 기술이 구체적이지 않아 관련 결과에 대해 얻을 수 있는 정보가 매우 한정적이므로 본 연구에서는 위해사례 또는, 안전성 관련 결과에 대한 구체적인 내용이 제시된 125편의 문헌을 중심으로 연구결과를 정리하였다. 문헌선정 흐름도는 (그림 1)과 같으며, 자세한 배제 목록과 사유, 선택된 문헌 목록은 부록에 수록하였다.

표 19. 원문 검토 과정에서 문헌의 배제 사유 및 해당 문헌 편수

① 기 정의한 연구대상이 아닌 문헌: 8편
② 기 정의한 안전성 관련 지표를 보고하지 않은 문헌: 91편
③ 체계적 문헌고찰 방법론을 사용하지 않은 문헌: 68편
④ 초록만 발표된 문헌: 45편
⑤ 동물, 또는 전임상단계 대상만을 포함한 문헌: 1편
⑥ 영어, 또는 한국어 이외의 언어로 출판된 문헌: 5편
⑦ 중복 검색 문헌: 13편
⑧ 문헌 확보 불가: 17편
⑨ 연구 논문이나 동료심사된 학술지에 발표되지 않은 경우: 1편

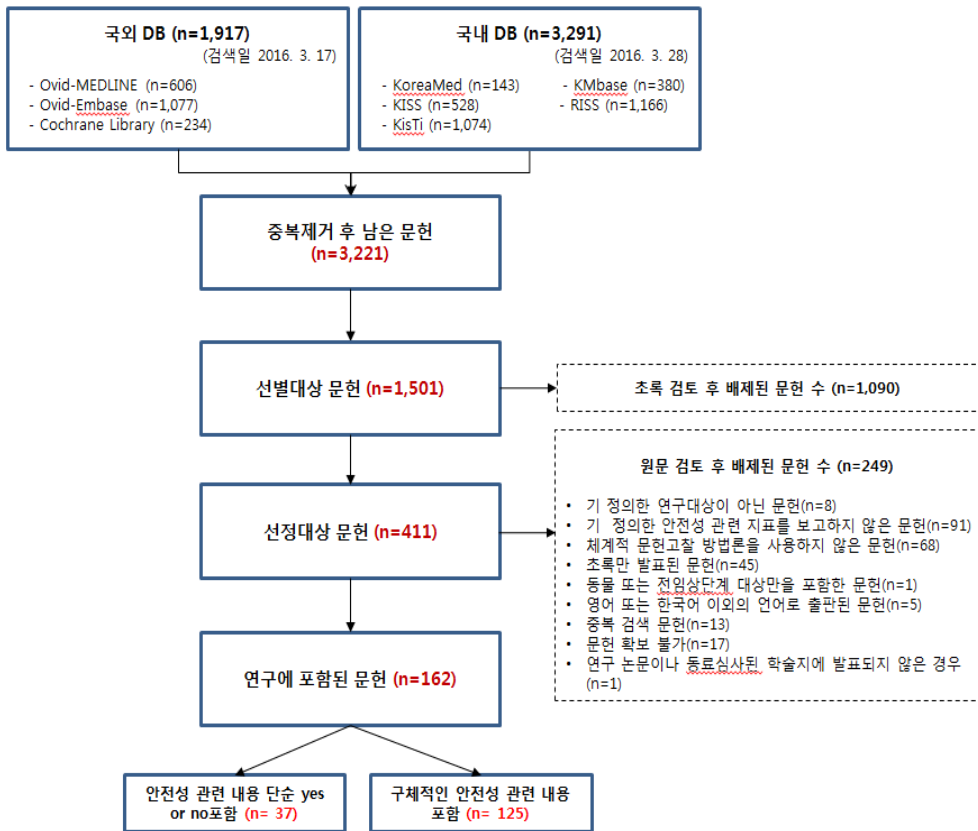


그림 1. 문헌선택/배제 흐름도

2.2. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가결과

최종 선정문헌 162편 중 구체적인 안전성 관련 결과를 제시한 125편에 대해 AMSTAR 평가도구를 활용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였으며 이에 대한 자세한 결과는 아래 (그림 2)와 같다. 항목별 평가 결과를 보면, ‘포함된 연구의 특성 제시’와 ‘포괄적인 문헌검색 수행’ 항목에서 90% 이상의 문헌이 ‘예’로 평가되었으며, ‘포함된 연구의 질 평가와 결과 제시’와 ‘문헌선택과 자료추출 수행 연구자의 수’ 항목에서도 80% 이상의 문헌에서 평가 결과가 ‘예’로 나타났다. 반면, ‘포함, 배제 문헌의 목록 제시’와 ‘문헌 선택배제 시 출판상태 고려’ 항목의 경우 50% 이상의 문헌에서 ‘아니오’, 또는 ‘대답할 수 없음’으로 평가되었으며, ‘프로토콜의 사전 수립’ 항목의 경우 70% 이상의 문헌에서 관련 정보를 기술하지 않아 ‘대답할 수 없음’으로 평가되었다. 전체적으로는 AMSTAR의 11개 평가 항목 중 8개 이상의 항목에서 ‘예’로 평가된 문헌이 총 125편 중 81편(64.8%)을 차지하여 본 연구에 포함된 문헌들의 질은 전반적으로 낮지 않은 것으로 나타났다.

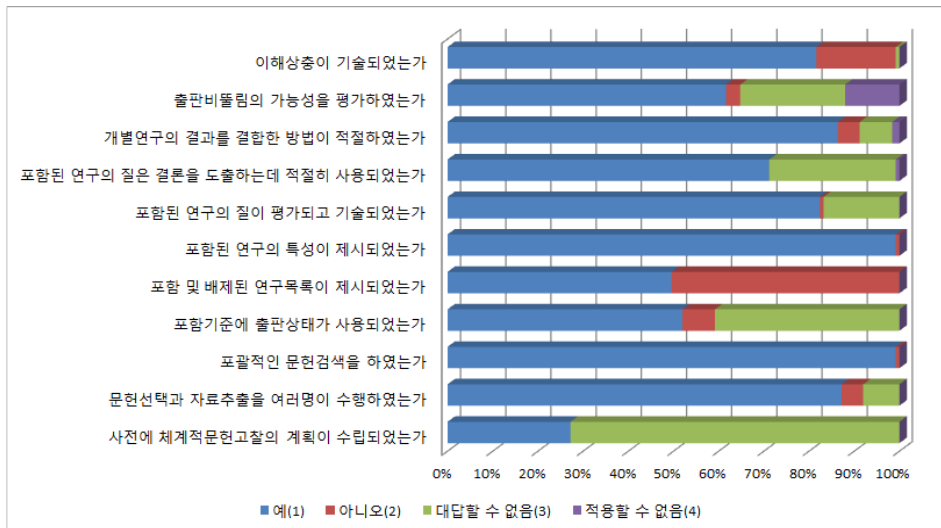


그림 2. 선택된 체계적 문헌고찰 문헌 비뚤림 위험 평가 항목별 분포

2.3. 선택문헌의 일반적 특성 분석 결과

구체적인 안전성 관련 결과를 제시한 125편을 대상으로 출판 연도를 분석한 결과, 모두 2000년 이후 출판된 문헌이었다. 구체적으로 살펴보면 2015년에 출판된 문헌이 24편(19.2%)으로 가장 많았고, 2014년 출판문헌 21편(16.8%), 2013년 출판문헌 19편(15.2%) 순이었다(그림 3).

연구 수행 국가는 아시아, 북아메리카, 유럽, 중동, 아프리카, 남아메리카에 속한 다양한 국가들이 포함되어 있었으며, 이 중 중국이 29편(23.2%)로 가장 많았고, 그 다음이 미국 20편(16%), 영국 12편(9.6%)이었다(그림 4).

균주별 선택문헌 현황은 (그림 5)와 같았으며, *Lactobacillus* 관련 문헌은 104편으로 가장 많은 수를 차지하였고, 그 다음이 *Bifidobacterium* 관련 문헌 53편, *Saccharomyces* 관련 문헌 45편 순이었다⁷⁾. 어떤 균주 관련 문헌인지 보고하지 않은 문헌(NR)도 4편 있었다.

대상환자별 연구문헌 현황은 일반인, 조산아 및 저체중아, 위장관계 질환 환자, 피부 및 알러지 질환 환자, 비뇨기 및 생식기 질환 환자, 호흡기 질환, 기타 질환 환자로 구분하여 분석하였다. 분석결과 위장관계 질환 환자 관련 선택문헌이 58편으로 가장 많았고, 그 다음이 기타 질환 환자 관련 문헌으로 32편이었으며, 조산아 및 저체중아 관련 문헌은 18편으로 세 번째로 많은 수를 차지하고 있었다(그림 6).

7) 한 문헌에 여러 균주를 다루고 있는 경우가 대부분이어서 각 균주별 문헌 수는 중복으로 집계되었다.

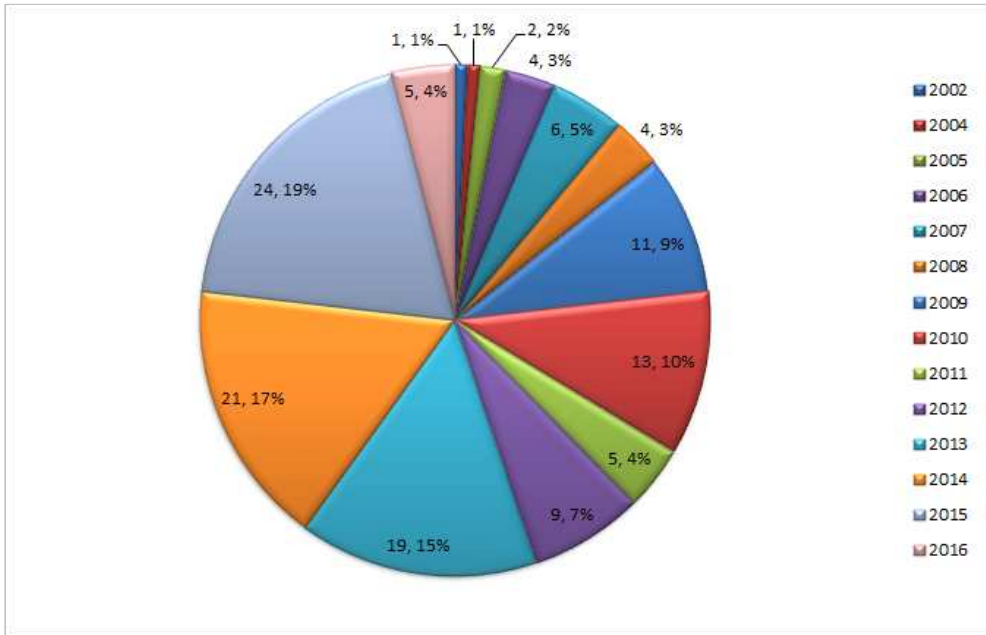


그림 3. 출판 연도별 선택문헌의 수

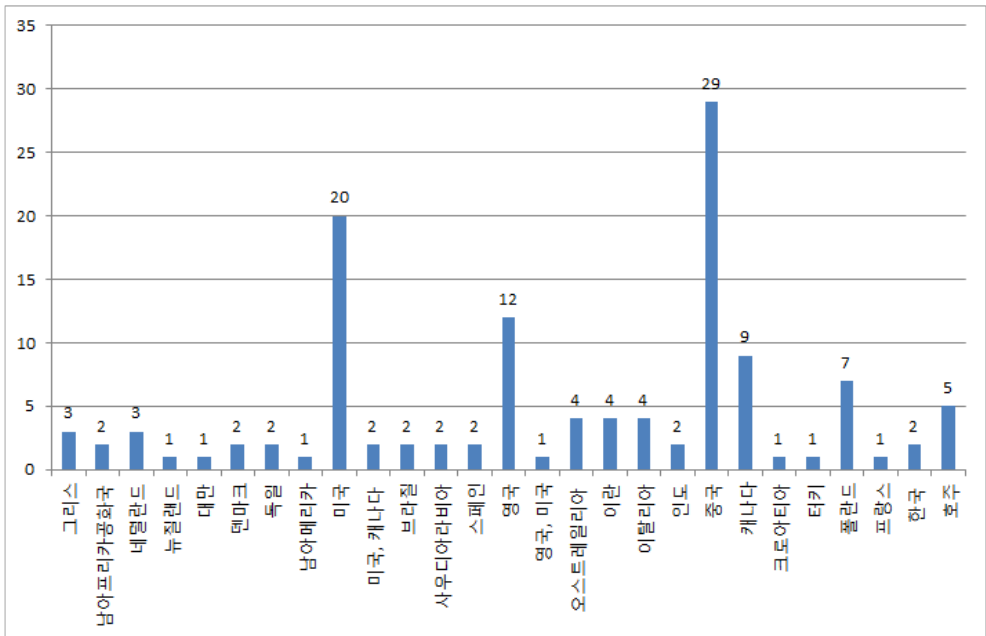


그림 4. 연구 수행 국가별 선택문헌의 수

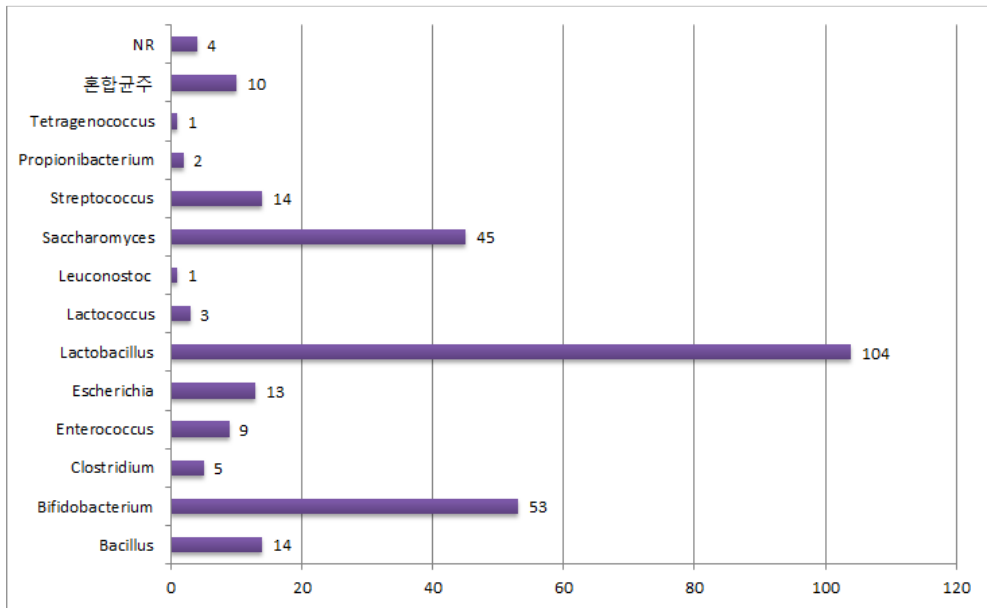


그림 5. 균주별 선택문헌의 수

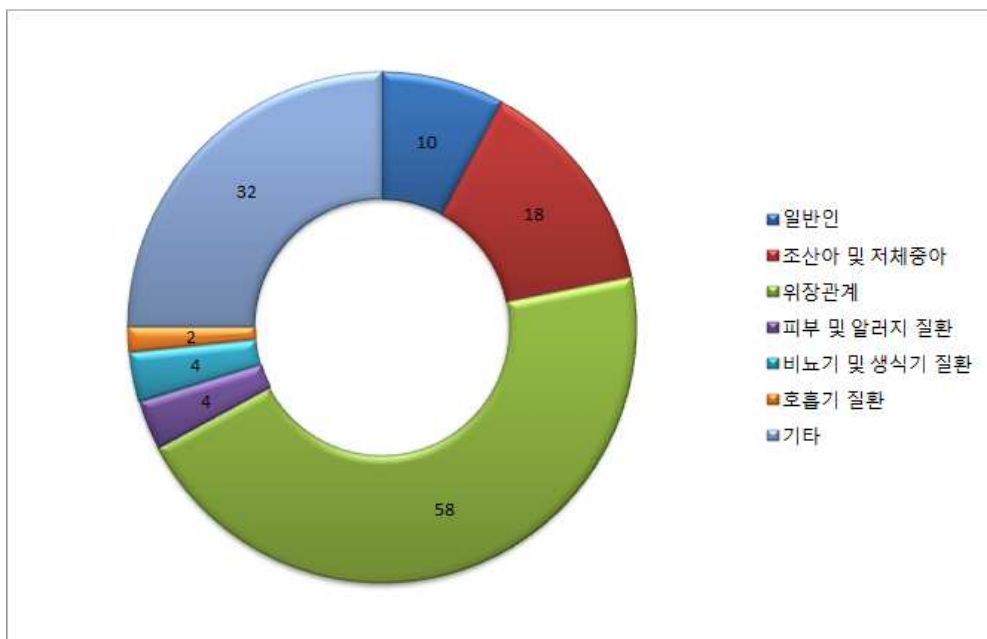


그림 6. 대상환자별 선택문헌의 수

2.4. 선택문헌의 질적 분석 결과

본 연구는 국내외에서 보고된 프로바이오틱스 관련 위험군 및 위해효과를 분석하는 것을 목적으로 하고 있기 때문에 구체적인 안전성 관련 내용이 포함된 문헌 125편을 중심으로 연구결과를 분석하였다.

연구결과 분석에 앞서 선택된 연구문헌들을 일정한 범주로 구분하여 분석하기 위해 분류 기준을 (표 20)과 같이 개발하였다. 이 분류 범주는 AHRQ의 2011년 프로바이오틱스 안전성 관련 보고서를 참고하여 내부 연구진이 초안을 작성하고 이 후 이를 해당 분야의 임상전문가들과의 자문회의를 통해 수정·보완하여 최종적으로 결정하였다(Hempel 등, 2011). 분류 범주는 연구대상자의 질환이나 증상을 중심으로 크게 1) 일반인 2) 조산아 및 저체중아 3) 위장관계 4) 피부 및 알러지 질환 5) 비뇨기 및 생식기 질환 6) 호흡기 질환 7) 기타로 구분하였고, 7가지 항목 아래 다시 각각 세부 항목으로 나누어 결과를 제시하였다.

표 20. 프로바이오틱스 연구문헌 분류 범주

1. 일반인(general population)	1-1. 일반인 1-2. 임산부
2. 조산아 및 저체중아(preterm infant and/or low birth weight)	
3. 위장관계	3-1. 과민성 대장증후군(irritable bowel syndrome) 3-2. 염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 3-3. 헬리코박터 파일로리(helicobacter pylori) 3-4. 맹낭염(pouchitis) 3-5. 설사(diarrhea) 3-6. 변비(constipation) 3-7. 크론병(Crohn's disease) 3-8. 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 3-9. 단장 증후군(short bowel syndrome) 3-10. 간성뇌증(hepatic encephalopathy) 3-11. 췌장염(pancreatitis) 3-12. 기타 위장질환 3-13. 기타 간질환
4. 피부 및 알러지 질환	4-1. 아토피 피부염(atopic dermatitis) 4-2. 습진(eczema) 4-3. 알러지 관련 질환(비염, 천식 포함)(allergies (not lactose))
5. 비뇨기 및 생식기 질환(urinary infection)	5-1. 질효모감염증(vaginal yeast infection) 5-2. 요로감염증(urinary tract infections)

6. 호흡기 질환(respiratory infection)	6-1. 상기도감염증(upper respiratory infection)
7. 기타	7-1. 압 7-2. 중환자실 7-3. 수술환자 7-4. 항생제 복용환자 7-5. 복합질환 7-6. 기타(식이요법치료, 코르티코스테로이드 사용, 면역억제제, 외상환자, 영양지원을 받은 환자)

2.5. 안전성 결과

가. 일반인

일반인 범주에서는 질환이나 증상이 없는 상태의 대상자들을 포함하는 문헌들을 모아 그 결과를 종합하여 분석하였다. 분석결과는 1) 일반인 2) 임신부로 세부범주를 구분하여 제시하였다.

1) 일반인

건강한 일반인을 대상으로 한 체계적 문헌고찰 문헌은 총 8편으로 중증 위해사례를 보고하고 있는 문헌은 3편, 그 외 위해사례를 보고하고 있는 문헌은 8편, 전체 위해사례를 보고하고 있는 문헌은 1편이었다. 체계적 문헌고찰 문헌에 포함된 문헌들의 연구설계는 대부분 무작위배정 비교임상시험(Randomized Controlled Trial, RCT)이었다. 중증 위해사례에는 신생아 과사성장염이 있었으며, 그 외 위해사례에는 위장장애, 감염과 체내침입, 구토, 장내가스, 복부불쾌감, 섭식장애, 설사 등이 있었다. 그러나 대부분의 문헌에서 프로바이오틱스군과 대조군 간 위해사례 발생 위험이 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다. 중증 및 그 외 위해사례 구분 없이 전체 위해사례를 보고한 결과도 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(표 21).

표 21. 일반인 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Hempel S (2011)	일반인	프로바이오틱스	RCT: 243편 CCT: 10편 C-RCT: 13편 Case series: 88편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해 사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장 관련 불평사항(gastrointestinal complaints) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.10, 95% CI: 0.88, 1.39, I²=NR, RD 0.013, 95% CI: -0.003, 0.029) ○ 감염과 체내 침입(infections and infestations) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.86, 95% CI: 0.68, 1.08, I²=NR, RD 0.002, 95% CI:-0.005, 0.009) ○ 그 외 다른 위해 사례(other adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.30, 95% CI: 0.96, 1.75, I²=NR, RD 0.002, 95% CI: -0.003, 0.007) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음 (RR 0.95, 95% CI: 0.88, 1.03, I²=NR, RD -0.004, 95% CI: -0.016, 0.008) ○ 위해 사례 발생 건수(number of adverse incidences) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.96, 95% CI: 0.83, 1.10, I²=NR, RD 0.008, 95% CI: -0.004, 0.020)
2	Liu S (2013)	일반인	Lactobacillus rhamnosus G와 다른 프로바이오틱스를 함께 캡슐이나 우유로 투약 (호흡기감염 예방목적)	RCT: 4편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해효과는 없었으며, 두 군 모두에서 잘 받아들여짐 (well tolerated)(2편) ○ 3명의 어린이에서 구토(vomiting) 및 팽만기(Flatulence) 발생, 칭얼거림 증가(increased fussing)(1편) ○ 신생아 대상 연구에서 복부불쾌감(abdominal discomfort), 구토(vomiting), 울음(crying), 삼키기장애(difficulty in swallowing the product) 발생. 불응(noncompliance)에 대한 두 군 간 차이는 없었음(1편)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
3	McFarland LV (2005)	일반인 (여행자)	프로바이오틱스 섭취군 (L.rhamnosu s GG)	RCT: 12편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 복부경련(abdominal cramping): 2% 발생(1편)
4	Mugambi MN (2013)	일반인	신바이오틱스, 프로바이오틱스 혹은 프리바이오틱 스가 포함된 유아 유동식	RCT: 67편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 신생아 괴사성장염(necrotizing Enterocolitis): 전체 12편 중 결론 없음 7편, 통계적으로 유의한 효과 있음 3편(25%), 유의하게 부작용 증가 2편(16.7%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해 사례 <input type="checkbox"/> 평균 섭취량(volume of formula consumed): 전체 30편 중 결론 없음 26편, 통계적으로 유의한 효과 있음 3편(10%), 유의하게 부작용 증가 1편(3.3%) <input type="checkbox"/> 완모 시간(time to full enteral feeds): 전체 8편 중 결론 없음 5편, 통계적으로 유의한 효과 있음 2편(25%), 유의하게 부작용 증가 1편(12.5%) <input type="checkbox"/> 설사(Diarrhoea, Diarrhoea episodes): 전체 18편 중 결론 없음 12편, 통계적으로 유의한 효과 있음 5편(27.8%), 유의하게 부작용 증가 1편(5.6%) <input type="checkbox"/> 미생물량(microflora) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacteria: 전체 30편 중 결론 없음 10편, 통계적으로 유의한 효과 있음 17편, 유의한 차이 없음 2편(6.7%), 유의하게 부작용 증가 1편(3.3%) ▪ Lactobacillus: 전체 19편 중 결론 없음 9편, 통계적으로 유의한 효과 있음 8편, 유의한 차이없음 1편(5.3%), 유의하게 부작용 증가 1편(5.3%) ▪ Pathogens: 전체 25편 중 결론 없음 12편, 통계적으로 유의한 효과 있음 11편(44%), 유의하게 부작용 증가 2편(8%) ▪ 습진/피부염/발진/피부질환(Eczema, Dermatitis, Rash, Skin Alterations): 전체 7편 중 결론 없음 5편, 통계적으로 유의한 효과 있음 1편(14.3%), 유의하게 부작용 증가 1편(14.3%) <input type="checkbox"/> 전체 감염, 기타감염(total infections, other unspecified infections): 전체 10편 중 결론 없음 6편, 통계적으로 유의한 효과 있음 2편(20%), 유의하게 부작용 증가 2편(20%)
5	Osborn DA (2007)	일반인	프로바이오틱스 /특정 프로바이오틱스	RCT, Quasi-RCT: 8편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> Bin-Nun(2005): 신생아 괴사성장염(necrotizing enterocolitis) and/or 사망 발생률 프로바이오틱스군이 유의하게 낮음(프로바이오틱스군 8%(6명/73명) VS. 위약대조군 24%(17명/72명);

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>P= 0.025)</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Abrahamsson(2007): 생후 12개월 동안은 구토 (spitting-up, vomiting), 산통(colic), 변비(constipation) 의 누적발생률은 두 군 간 통계적으로 차이가 없음. 중대한 이상반응은 없음. 생후 1달~2달은 프로바이오틱스군이 위약대조군보다 구토발생이 많음 <ul style="list-style-type: none"> ■ 생후 1달(프로바이오틱스군 26% vs 위약대조군 14%, P= 0.04) ■ 생후 2달(프로바이오틱스군 33% vs 위약대조군 19%, P= 0.04) ■ 12개월 이내 어떠한 위장문제(gastrointestinal problem) 발생에도 통계적으로 유의한 차이는 없음 (프로바이오틱스군 13% vs 위약대조군 9%, P= 0.37) ○ Kalliomaki(2001a): 영아 구토, 우는 기간, 칭얼댐, 변비 관련 프로바이오틱스군과 대조군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없음 ○ Kukkonen(2006): 복부불편감, 구토, 울음 관련 프로바이오틱스군과 위약대조군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없음 ○ Lin(2005): Lactobacillus or Bifidobacterium 혈액배양검사 양성반응 관련 프로바이오틱스군의 발생 비율이 통계적으로 더 낮음(프로바이오틱스군 12.2%(22명/180명) vs 대조군 19.3%(36명/187명); P=0.03) ○ Rautava(2002): 프로바이오틱스군에서 이상반응 혹은 임상적 부작용 발생 없음 ○ Saavedra(2004): 프로바이오틱스군에서 대조군에 비해 산통 혹은 민감한 반응 빈도가 유의하게 감소 (수치제시 없음), 장운동의 불편감, 설사와 동반된 열, 구토, 변의 양상 변화 등은 통계적인 차이를 보이지 않았음
6	Van den Nieuwboer M (2014)	일반인	프로바이오틱스	비교효과연구: 57편 (연구유형없음)	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 보고한 문헌수: Common Terminology Clinical Adverse Events V.4.0(CTCAE)에 따른 부작용 (adverse effect) 분류 <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재기간 동안 부작용 보고 없음(28편) ■ 연구제품과 연관된 부작용 없음(26편) ■ 안정성 또는 부작용 관련 논의 없음(21편) ■ 군 간 부작용 발생의 차이 없음(12편) ■ Well-tolerated(11편)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 합병증 증가(2편) ○ 위장관 증상(gastrointestinal symptoms, VII) 발생률: 프로바이오틱스군 207명 VS. 위약대조군 180명 ○ 발열증상(fever episodes, VIII) 발생률: 프로바이오틱스군 189명 VS. 위약대조군 186명 ○ 호흡기계, 흉부부위질환 발생률: 프로바이오틱스군 226명 VS. 위약대조군 197명
7	Vouloumanou EV (2009)	일반인	프로바이오틱스 and/or 항생제, 미네랄, 비타민 등	RCT: 14편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례: <ul style="list-style-type: none"> ○ 14편 중 4편을 제외하고 10편에서 위해사례를 제시함. ○ adverse events 발생 없음(6편) ○ 오심, 구토, 고창, 설사 등 경증 이상반응(3편) ○ 위장장애(고창, 오심 등 포함): 프로바이오틱스군에서 45명(남자19명(31.7%), 여자26명(21.7%) 보고함(1편).
8	Kang EJ (2013)	일반인	프로바이오틱스 (감기예방 효과)	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 배변의 변화, 근육격계 증상, 위장관 증상, 감염, 신경학적 또는 정신과적 증상과 관련한 부작용: 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, quasi-RCT: 준무작위배정 비교임상시험, CCT: 관리화임상시험, C-RCT: 클러스터 무작위배정 비교임상시험, case series: 증례 시리즈, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, RD: 위험차, I²: Higgin's I² 통계량, P: P-value

2) 임신부

임산부 대상 체계적 문헌고찰 문헌은 총 2편이었으며, 중증 위해사례를 보고한 문헌은 1편, 그 외 위해사례를 보고하고 있는 문헌도 1편이었다. 2편의 문헌에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다. 중증 위해사례로는 신생아 사망이 있었으나 대조군에도 사망자가 있었고, 두 군 간의 차이가 통계적으로 유의하지도 않았다. 그 외 위해사례로는 아토피 피부염, 피부 민감도가 보고되었으며, 두 군 간의 발생 위험의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(표 22).

표 22. 임신부 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
----	---------------	------	-----	--------------------	------

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Barrett HL (2014)	임산부	프로바이오틱스	RCT: 1편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 유산/자궁내태아사망/사산/신생아 사망 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군(1건/42명) VS. 다이어트군 (0건/85명): RR 6.00, CI: 0.25, 144.22 ▪ 프로바이오틱스군 (1건/43명) VS. 위약군(2건/86명): 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않음 (RR 1.00, CI: 0.09, 10.72) ▪ 전체 프로바이오틱스군 (2건/85명), 전체 위약군(2건/171명): 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않음(RR 2.00, CI: 0.35, 11.35) <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p>
2	Naaktgeboren CA (2010)	임산부	프로바이오틱스 섭취	RCT: 10편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: 아토피피부염, 민감도</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 산모와 영아 모두 프로바이오틱스에 노출된 경우 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 아토피 피부염(atopic dermatitis): 프로바이오틱스군(424명/1419명) VS. 대조군(473명/1261명) ▪ 메타분석 결과(7편): 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮음(OR 0.74, 95% CI: 0.63, 0.88; I²= 5%) ○ 산모만 프로바이오틱스에 노출된 경우 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 아토피 피부염(atopic dermatitis): 프로바이오틱스군(32명/150명) VS. 대조군(45명/151명) ▪ 메타분석 결과(3편): 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(OR 0.65 95% CI 0.38, 1.11; I²= 68%) ○ 프로바이오틱스에 노출된 모든 문헌 합성 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 아토피 피부염(atopic dermatitis): 프로바이오틱스군(456명/1569명) VS. 대조군(518명/1412명) ▪ 메타분석 결과(10편): 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮음(OR 0.73, 95% CI: 0.63, 0.86; I²= 29%) ○ 산모와 영아 모두 프로바이오틱스에 노출된 경우 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 피부 민감도(sensitization): 프로바이오틱스군(154명/532명) VS. 대조군(170명/546명) ▪ 메타분석 결과(3편): 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(OR 0.91, 95% CI 0.70, 1.18; I²= 53%) ○ 산모만 프로바이오틱스에 노출된 경우 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 피부 민감도(sensitization): 프로바이오틱스군(43명/145명) VS. 대조군(49명/141명) ▪ 메타분석 결과(3편): 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(OR 0.79, 95% CI: 0.48, 1.30;

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					$I^2 = 0\%$ ○ 프로바이오틱스에 노출된 모든 문헌 합성 ■ 피부 민감도(sensitization): 프로바이오틱스군(197명/677명) VS. 대조군(219명/687명) ■ 메타분석 결과(6편): 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(OR 0.88 95% CI: 0.70, 1.11; $I^2 = 0\%$)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I^2 : Higgin's I^2 통계량

나. 조산아 및 저체중아

관련 체계적 문헌고찰 문헌은 총 18편이었으며, 중증 위해사례를 보고한 문헌은 18편, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 해당 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT(17편(포함 체계적 문헌고찰 문헌))가 대부분이었고, 그 외 longitudinal cohort study(1편), quasi-randomized controlled trial(1편)이 있었다. 중증 위해사례로는 신생아 괴사성장염, 폐혈증, 사망, 입원(기간)이 보고되었으며, 그 외 위해사례로는 구토, 경장영양 관련 결과변수(경장영양일수, 최대 경장영양, 경장영양 지연 시간)가 있었다. 이 중 신생아 괴사성장염은 16편의 문헌에서 보고하였는데, 12편의 문헌에서는 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 신생아 괴사성장염 발생 위험을 낮추는 것으로 나타났으며, 4편의 문헌에서는 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 폐혈증은 16편의 문헌에서 보고되었으며 이 중 3편의 문헌에서 프로바이오틱스군의 발생 위험도가 통계적으로 유의미하게 감소한 반면 13편의 문헌은 발생 위험의 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 사망은 15편의 문헌에서 보고하였으며, 11편의 문헌에서 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았으며, 나머지 문헌에서는 양 군 간 발생 위험의 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 입원(기간)에 대해 보고한 문헌은 1편이었는데 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 그 외 위해사례의 경우도 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 대부분 RCT 문헌이었다(표 23).

표 23. 조산아 및 저체중아 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Aceti A (2015)	조산아 및 저체중아	출생 1개월 이내 장관(enteral) 프로바이오틱스 투여 시작	RCT: 25편 quasi-RCT: 1편	<p>□ 중증 위해사례</p> <p>○ 신생아과사성장염(NEC)</p> <p>1) NEC stage ≥ 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 88/3324(2.6%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 188/3281명(5.7%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스로 치료를 받은 군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.47, 95% CI: 0.36, 0.60; $I^2= 0\%$; NNT 33, 95% CI 24.7, 47.2) <p>2) 수술이 필요한 NEC(NEC stage 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 6/668(0.9%) VS. 대조군 20/680명(2.9%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.35, 95% CI: 0.16, 0.81; $I^2= 0\%$) <p>3) 대조군의 NEC 발생률(stage≥ 2)별 3집단(population) 구분</p> <p>(1) 대조군 NEC 발생률$<5\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 36/1862(1.9%) VS. 대조군 69/1833명(3.8%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.52, 95% CI: 0.35, 0.78; $I^2= 0\%$) <p>(2) 대조군 NEC 발생률 5-10%</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 34/1026(3.3%) VS. 대조군 64/1030명(6.2%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.54, 95% CI: 0.36, 0.80; $I^2= 0\%$) <p>(3) 대조군 NEC 발생률 $>10\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 19/389(4.9%) VS. 대조군 61/379명(16.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.33, 95% CI: 0.17, 0.62; $I^2= 30\%$) <p>4) 초저체중(very low birth weight)(NEC stage ≥ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 82/2959(2.8%) VS. 대조군 174/2953명(5.9%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.48, 95% CI: 0.37, 0.62; $I^2= 0\%$; NNT 33, 95% CI: 24.1, 47.9) <p>5) 균주</p> <p>(1) Lactobacillus reuteri</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 5/334(1.5%) VS. 대조군 10/331명(3.0%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 신생아

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>과사성장염 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음 (RR 0.50, 95% CI: 0.17, 1.44; I²= 0%)</p> <p>(2) Lactobacillus GG</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 17/572(3.0%) VS. 대조군 25/578명(4.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 신생아 과사성장염 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음 (RR 0.69, 95% CI: 0.38, 1.26; I²= 0%) <p>(3) 락토바실리 관련 모든 연구를 합한 분석(pooled analysis of all the studies using lactobacilli)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 22/906(2.4%) VS. 대조군 36/909명(4.0%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군사이의 신생아 과사성장염 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음 (RR 0.62, 95% CI: 0.37, 1.05; I²= 0%) <p>(4) Bifidobacterium lactis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 6/262(2.3%) VS. 대조군 26/248명(10.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮은 것으로 나타났다(RR 0.23, 95% CI: 0.10-0.55; I²= 37%) <p>(5) Bifidobacterium breve</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 0/119(0.0%) VS. 대조군 1/112명(0.9%) ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium breve가 신생아과사성장염을 감소시키는 효과가 있다는 것이 증명되지 않았음 (RR 0.30, 95% CI: 0.01, 7.19; I²= NR) <p>(6) pooled analysis of all the studies using Bifidobacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 6/534(1.1%) VS. 대조군 27/490명(5.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 감소한 것으로 나타났다 (RR 0.24, 95% CI: 0.10, 0.54; I²= 16%) <p>(7) Saccharomyces boulardii(3편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: Saccharomyces boulardii가 신생아과사성장염을 감소시키는 효과가 있다는 것이 증명되지 않았음(RR 0.81, 95% CI: 0.44, 1.49; I²= NR) <p>(8) 프로바이오틱스 혼합</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 36/1484(2.4%) VS. 대조군 95/1495명(6.4%) ■ 메타분석 결과: Saccharomyces boulardii가 신생아과사성장염을 감소시키는 효과가 있다는 것이 증명되지 않았음(RR 0.39, 95% CI: 0.27, 0.56; I²= 0%) <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
2	AlFaleh K (2014)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	RCT: 22편	<p>□ 중증 위해사례</p> <p>○ 전체 프로바이오틱스군 VS. 대조군</p> <p>1) 신생아과사성장염(NEC stage 2, 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 68/2761명(2.5%) VS. 대조군(위약 또

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>는 중재없음) 159/2768명(5.7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 예방적 프로바이오틱스 투여가 중증 신생아과사성장염 발생률을 통계적으로 유의미하게 줄였음(RR 0.43, 95% CI: 0.33, 0.56; $I^2= 0\%$, NNTB = 30) <p>2) 배양증명된 패혈증(culture proven sepsis)</p> <p>(1) 전체 패혈증</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 391/2662명(14.7%) VS. 대조군(위약 또는 중재없음) 434/2676명(16.2%) ■ 메타분석 결과: 결과가 통계적으로 유의하지 않음(RR 0.91, 95% CI: 0.80, 1.03; $I^2= 47\%$) <p>(2) 세균성 패혈증(bacterial sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 11/50명(22%) VS. 대조군(위약 또는 중재없음) 16/51명(31.4%) ■ 메타분석 결과: 결과가 통계적으로 유의하지 않음(RR 0.70, 95% CI: 0.36, 1.36; $I^2 = NR$) <p>(3) 진균성 패혈증(fungal sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/50명(4%) VS. 대조군(위약 또는 중재없음) 0/51명(0%) ■ 메타분석 결과: 결과가 통계적으로 유의하지 않음(RR 5.10, 95% CI: 0.25, 103.60; $I^2 = NR$) <p>3) 전 원인 사망률(all causes of mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 116/2540명(4.6%) VS. 대조군 180/2572명(7.0%) ■ 메타분석 결과: 예방적 프로바이오틱스 투여가 전 원인 사망률을 통계적으로 유의미하게 줄였음(RR 0.65, 95% CI: 0.52, 0.81; $I^2= 4\%$) <p>4) 신생아과사성장염과 관련 있는 사망률(NEC related mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 7/1378명(0.5%) VS. 대조군 22/1377명(1.6%) ■ 메타분석 결과: 예방적 프로바이오틱스 투여가 신생아과사 성장염과 관련 있는 사망률을 통계적으로 유의미하게 줄였음(RR 0.39, 95% CI: 0.18, 0.82; $I^2= 0\%$) <p>5) 입원기간(hospitalization duration(days))</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 1844명(0.5%) VS. 대조군 1869명(1.6%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군의 입원기간이 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 짧았음(WMD -3.71, 95% CI: -4.32, -3.11; $I^2= 90\%$) <p>6) 사망 또는 중증 신생아과사성장염 또는 패혈증(death or severe NEC or sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 31/180명(17.2%) VS. 대조군 60/187명(32.1%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 예방적 프로바이오틱스가 사망 또는 중증 신생아괴사성장염 또는 패혈증의 발생률을 통계적으로 유의미하게 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.54, 95% CI: 0.37, 0.79; I²= NR) 7) 장기 결과: 6세 때 지적 장애와 뇌성마비(long term outcomes: mental retardation and cerebral palsy at 6 years) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/42명(4.8%) VS. 대조군 2/43명 (4.7%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이의 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음(RR 1.02, 95% CI: 0.15, 6.94; I²= NR) ○ 하위그룹 <ol style="list-style-type: none"> 1) 초저체중아(very low birth weight infants)(출생 시 1500g) <ol style="list-style-type: none"> (1) 중증 신생아괴사성장염(stage 2, 3) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 58/2439명(2.4%) VS. 대조군 144/2475명(5.8%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아괴사성장염(stage 2, 3)을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.41, 95% CI: 0.31, 0.56; I²= 0%) (2) 전 원인 사망률(all causes of mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 118/2635명(4.5%) VS. 대조군 181/2668명(6.8%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 전 원인 사망률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.66, 95% CI: 0.53, 0.82; I²= 1%) (3) 신생아괴사성장염 관련 사망률 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 7/1378명(0.5%) VS. 대조군 22/1377명(1.6%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 신생아괴사성장염 관련 사망률이 낮은 것으로 나타났음(RR 0.39, 95% CI: 0.18, 0.82; I²= 0%) (4) 전체 배양 증명된 패혈증(culture proven sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 388/2560명(15.2%) VS. 대조군 428/2594명(16.5%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여는 전체 패혈증에 통계적으로 유의미한 효과가 없었음 (RR 0.92, 95% CI: 0.81, 1.04; I²= 51%) (5) 세균성 패혈증(fungal sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 11/50명(22.0%) VS. 대조군 16/51명

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>(31.4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여는 세균성 패혈증에 통계적으로 유의미한 효과가 없었음 (RR 0.70, 95% CI: 0.36, 1.36; I²= NR) <p>(6) 진균성 패혈증(fungal sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 12/285명(4.0%) VS. 대조군 0/51명 (0%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여는 진균성 패혈증에 통계적으로 유의미한 효과가 없었음 (RR 5.10, 95% CI: 0.25, 103.60; I²= NR) <p>2) 초저체중아(very low birth weight infants)(출생 시 1000g)</p> <p>(1) 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 12/285명(4.2%) VS. 대조군 16/290명(5.5%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.76, 95% CI: 0.37, 1.58; I²= 0%) <p>(2) 전 원인 사망률(all causes of mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 30/598명(5.0%) VS. 대조군 32/601명(5.3%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여는 사망률에 대한 통계적으로 유의미한 효과가 없었음 (RR 0.94, 95% CI: 0.58, 1.53; I²= 0%) <p>(3) 전체 배양 증명된 패혈증(culture proven sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 85/598명(14.2%) VS. 대조군 105/602명(17.4%) ■ 메타분석 결과: 초저체중아에서 예방적 프로바이오틱스 투여는 전체 패혈증에 통계적으로 유의미한 효과가 없었음 (RR 0.82, 95% CI: 0.63, 1.06; I²= 0%) <p>3) 균주 종류별</p> <p>(1) 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)</p> <p>I. Lactobacillus</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 20/967명(2.1%) VS. 대조군 46/988명(4.7%) ■ 메타분석 결과: Lactobacillus 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)의 발생률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.45, 95% CI: 0.27, 0.75; I²= 0%) <p>II. Bifidobacterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 4/211명(1.9%) VS. 대조군 8/198명

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>(4.0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium 투여가 중증 신생아과사 성장염(stage 2, 3)의 발생률에 통계적으로 유의미한 효과를 미치지 않았음(RR 0.48, 95% CI: 0.16, 1.47; I²= 2%) <p>III. Saccharomyces boulardii</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 11/186명(5.9%) VS. 대조군 13/171명(7.6%) ■ 메타분석 결과: Saccharomyces boulardii 투여가 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)의 발생률에 통계적으로 유의미한 효과를 미치지 않았음(RR 0.72, 95% CI: 0.34, 1.55; I² = 0%) <p>IV. 2~3 프로바이오틱스 균주 혼합물(mixture of two to three species of probiotics)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 33/1397명(2.4%) VS. 대조군 92/1410명(6.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 혼합물 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염(stage 2, 3)의 발생률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.37, 95% CI: 0.25, 0.54; I²= 0%) <p>(2) 배양 증명된 패혈증(culture proven sepsis)</p> <p>I. Lactobacillus</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 93/967명(9.6%) VS. 대조군 106/988명(10.7%) ■ 메타분석 결과: Lactobacillus 투여가 배양 증명된 패혈증의 발생률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.91, 95% CI: 0.71, 1.16; I²= 68%) <p>II. Bifidobacterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 29/177명(16.4%) VS. 대조군 32/171명(18.7%) ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium 투여가 배양 증명된 패혈증의 발생률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.88, 95% CI: 0.58, 1.34; I²= 16%) <p>III. Saccharomyces boulardii</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 23/186명(12.4%) VS. 대조군 24/172명(14.0%) ■ 메타분석 결과: Saccharomyces boulardii 투여가 배양 증명된 패혈증의 발생률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.92, 95% CI: 0.54, 1.57; I²= 0%) <p>IV. 2~3 프로바이오틱스 균주 혼합물(mixture of two to three species of probiotics)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 246/1332명(18.5%) VS. 대조군

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>272/1345명(20.2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 혼합물 투여가 배양 증명된 패혈증의 발생률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.91, 95% CI: 0.78, 1.06; I²= 60%) <p>(3) 사망률(Mortality)</p> <p>I. Lactobacillus</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 33/857명(3.9%) VS. 대조군 48/877명(5.5%) ■ 메타분석 결과: Lactobacillus 투여가 사망률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.72, 95% CI: 0.47, 1.10; I²= 0%) <p>II. Bifidobacterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/136명(1.5%) VS. 대조군 3/135명(2.2%) ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium 투여가 사망률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.71, 95% CI: 0.14, 3.60; I²= 26%) <p>III. Saccharomyces boulardii</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 5/135명(3.7%) VS. 대조군 5/136명(3.7%) ■ 메타분석 결과: Saccharomyces boulardii 투여가 사망률을 줄이지 못한 것으로 나타났음(RR 0.92, 95% CI: 0.54, 1.57; I²= 0%) <p>IV. 2-3 프로바이오틱스 균주 혼합물(mixture of two to three species of probiotics)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 75/1397명(5.4%) VS. 대조군 121/1409명(8.6%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 혼합물 투여가 통계적으로 유의미하게 사망률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.62, 95% CI: 0.47, 0.81; I²= 39%) <p>4) 투여시작 시기(time of initiation)</p> <p>(1) 중증 신생아과사성장염</p> <p>I. 출생 후 48시간 내(Less than 48 hours of age)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 9/536명(1.7%) VS. 대조군 19/536명(3.5%) ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 내 프로바이오틱스 투여가 중증 신생아과사성장염의 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.49, 95% CI: 0.23, 1.05; I²= 26%) <p>II. 출생 후 48시간 후(More than 48 hours of age)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 0/151명(0%) VS. 대조군 10/168명(6.0%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 후 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염의 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.05, 95% CI: 0.00, 0.90; I²= NR) III. 처음 음식물 섭취할 때(At the time of the first feed) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 33/1154명(2.9%) VS. 대조군 76/1164명(6.5%) ■ 메타분석 결과: 처음 음식물 섭취할 때 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염의 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.44, 95% CI: 0.30, 0.65; I²= 0%) IV. 경장영양에 순응도가 있을 때 첫 번째 주 동안(During the first week when enteral feeds were tolerated) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 8/127명(6.3%) VS. 대조군 10/109명(9.2%) ■ 메타분석 결과: 경장영양에 순응도가 있을 때 첫 주 동안 프로바이오틱스 투여가 중증 신생아과사성장염 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.64, 95% CI: 0.26, 1.55; I²= 0%) (2) 배양 증명된 패혈증(Culture proven sepsis) <ul style="list-style-type: none"> I. 출생 후 48시간 내(Less than 48 hours of age) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 65/536명(12.1%) VS. 대조군 59/536명(11.0%) ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 내 프로바이오틱스 투여가 배양 증명된 패혈증 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 1.06, 95% CI: 0.79-1.44; I²= 13%, p =0.32) II. 출생 후 48시간 후(More than 48 hours of age) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 7/151명(4.6%) VS. 대조군 29/168명(17.3%) ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 후 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 배양 증명된 패혈증 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.27, 95% CI: 0.12, 0.60; I²=NR) III. 처음 음식물 섭취할 때(At the time of the first feed) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 194/1224명(15.8%) VS. 대조군 205/1235명(16.6%) ■ 메타분석 결과: 처음 음식물 섭취할 때 프로바이오틱스 투여가 배양 증명된 패혈증 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.96, 95% CI: 0.81, 1.14; I²= 46%) IV. 경장영양에 순응도가 있을 때 첫 주 동안(During the first week when enteral feeds were tolerated)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 22/90명(24.4%) VS. 대조군 25/77명 (32.5%) ■ 메타분석 결과: 경장영양에 순응도가 있을 때 첫 주 동안 프로바이오틱스 투여가 중증 신생아과사성장염의 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.88, 95% CI: 0.58, 1.34; $I^2= 0\%$) <p>(3) 사망률(Mortality)</p> <p>I. 출생 후 48시간 내(Less than 48 hours of age)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 48/536명(9.0%) VS. 대조군 57/536명(10.6%) ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 내 프로바이오틱스 투여가 사망률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.82, 95% CI: 0.58, 1.17, $I^2= 0\%$) <p>II. 출생 후 48시간 후(More than 48 hours of age)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 6/151명(4.0%) VS. 대조군 12/168명 (7.1%) ■ 메타분석 결과: 출생 후 48시간 후 프로바이오틱스 투여가 사망률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.56, 95% CI: 0.21, 1.45; $I^2= NR$) <p>III. 처음 음식물 섭취할 때(At the time of the first feed)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 26/1179명(2.2%) VS. 대조군 66/1188명(5.6%) ■ 메타분석 결과: 처음 음식물 섭취할 때 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 사망률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.41, 95% CI: 0.26, 0.63; $I^2= 0\%$) <p>IV. 경장영양을 잘 받아들일 때 첫 주 동안(During the first week when enteral feeds were tolerated)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 5/39명(12.8%) VS. 대조군 6/41명 (14.6%) ■ 메타분석 결과: 경장영양을 잘 받아들일 때 첫 주 동안 프로바이오틱스 투여가 사망률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.88, 95% CI: 0.29, 2.64; $I^2= NR$) <p>5) 투여기간(duration of probiotics administration)</p> <p>(1) 중증 신생아과사성장염</p> <p>I. 4~6주(Four to six weeks)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 9/583명(1.5%) VS. 대조군 34/579명 (5.9%) ■ 메타분석 결과: 4~6주 동안 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.26, 95% CI: 0.13, 0.52; $I^2= 20\%$)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>II. 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지(More than six weeks or until discharged from NICU)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 45/1483명(3.0%) VS. 대조군 87/1502명(5.8%) ■ 메타분석 결과: 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지의 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염의 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.53, 95% CI: 0.37, 0.75, I²= 0%) <p>(2) 배양 증명된 패혈증(Culture proven sepsis)</p> <p>I. 4~6주(Four to six weeks)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 91/583명(15.6%) VS. 대조군 98/579명(16.9%) ■ 메타분석 결과: 4~6주 동안 프로바이오틱스 투여가 배양 증명된 패혈증 발생률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.91, 95% CI: 0.71, 1.18; I² = 75%) <p>II. 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지(More than six weeks or until discharged from NICU)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 173/1036명(16.7%) VS. 대조군 203/1049명(19.4%) ■ 메타분석 결과: 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지의 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의미하게 중증 신생아과사성장염의 발생률을 낮추는 것으로 나타남(RR 0.87, 95% CI: 0.73, 1.04, I²= 8%) <p>(3) 사망률(Mortality)</p> <p>I. 4~6주(Four to six weeks)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 34/532명(6.4%) VS. 대조군 50/543명(9.2%) ■ 메타분석 결과: 4~6주 동안 프로바이오틱스 투여가 사망률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.67, 95% CI: 0.45, 1.00, I²= 31%) <p>II. 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지(More than six weeks or until discharged from NICU)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 73/1786명(4.1%) VS. 대조군 114/1805명(6.3%) ■ 메타분석 결과: 6주 이상 또는 신생아집중치료실 퇴원까지의 프로바이오틱스 투여가 사망률에 대해 통계적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음(RR 0.65, 95% CI: 0.49, 0.87, I²= 15%) <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p>
3	AlFaleh K (2010)	조산아 및 저체중아	장관(enteral) 프로바이오틱스 투여	RCT: 9편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례</p> <p><input type="checkbox"/> 신생아과사성장염(NEC stage 2, 3)</p>

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 13/637명(2.0%) VS. 대조군(위약 또는 중재없음) 37/627명(5.9%) ■ 메타분석 결과: 장관 프로바이오틱스 투여가 중증 신생아 과사성장염 발생률을 통계적으로 유의미하게 줄였음(RR 0.32, 95% CI: 0.17, 0.60; I²= 0%; RD= -0.04, CI: -0.06, -0.02, NNT 25) ○ 사망률(Mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 16/601명(2.7%) VS. 대조군 39/606명(6.4%) ■ 메타분석 결과: 장관 프로바이오틱스 복용이 중증 사망률 발생률을 통계적으로 유의미하게 줄였음(RR 0.43, 95% CI: 0.25, 0.75, I²= NR; RD= -0.04, CI: -0.06, -0.01, NNT 25) ○ 신생아과사성장염 관련 사망률(NEC-related mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 0/367명(0.0%) VS. 대조군 5/363명(1.4%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 패혈증 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.17, 95% CI: 0.02, 1.37; I² = NR) ○ 병원내 감염 패혈증(Nosocomial sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 89/647명(13.8%) VS. 대조군 97/637명(15.2%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 병원내 감염 패혈증 감소에 효과가 있다는 증거가 없었음(RR 0.93, 95% CI: 0.73, 1.19; I²= NR) ○ 입원기간(Hospitalization, days) <ul style="list-style-type: none"> ■ Reuman(1986): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 입원 기간은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(WMD 20.70, 95% CI: -11.77, 53.17; I²= NR) ■ Lin(2005): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 입원기간은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(WMD 0.20, 95% CI: -5.25, 5.65; I²= NR) <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
4	Barclay AR (2007)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스 경구투여	RCT: 5편	<p>□ 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염 <ol style="list-style-type: none"> 1) 발생률과 중증도 <ul style="list-style-type: none"> (1) Dani et al(2002): 발생률 결과 통계적 유의성 없음(프로 4/298(1.3%) VS. 대조군(위약) 8/290(2.8%)) (2) Costalos et al(2003): 중증도 결과 통계적 유의성 없음(프로바이오틱스군 5/51(9.8%) VS. 대조군 6/36(16%), P=0.5) (3) Lin et al(2005):

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군에서 모든 신생아과사성장염의 발생률이 낮았음(프로바이오틱스군 2/180(1.1%) VS. 대조군 10/187(5.3%), P=0.04) ■ 중증도(NEC stage 3) 측면에서 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의하게 낮았음(프로바이오틱스군 0/180건(0.0%) VS. 대조군 6/187건(3.2%), P=0.03) <p>(4) Bin-Nun et al(2005):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 모든 신생아과사성장염의 발생률이 낮았음(프로바이오틱스군 3/72(4.2%) VS 대조군 12/73(16.4%), P=0.031) ■ 프로바이오틱스군에서 중증도가 낮았음(NEC stage ≥2: 1/72(1.4%) VS. 12/73(16.4%), P=0.013) <p>(5) Manzoni et al(2006): 중증도 결과 통계적 유의성 없음 (프로바이오틱스군 1/39(2.6%) VS 대조군 2/41(4.9%), P=0.51)</p> <p>(6) 전체 문헌(5편):</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 발생률: 프로바이오틱스군이 낮음(프로바이오틱스군 15/640(2.3%) VS. 대조군 45/627(7.2%)). 통계적 결과는 보고되지 않음 ■ 중증도(NEC stage ≥2): 프로바이오틱스군이 낮음(프로바이오틱스군 8/640(1.3%) VS. 대조군 30/627(4.8%)). 모두 통계적 결과가 보고되지 않음 <p>2) 수술받은 환자</p> <p>(1) Dani et al(2002): 통계적 유의성 없음(프로바이오틱스군 0/298명(0.0%) VS. 대조군 2/290명(0.7%))</p> <p>(2) Manzoni et al(2006): 프로바이오틱스군 0/39명(0%) VS. 대조군 1/41명(2.4%)</p> <p>3) 신생아과사성장염에 의한 사망률(Mortality Attributable to NEC)</p> <p>(1) Dani et al(2002): 프로바이오틱스군 0/298명(0%) VS. 대조군 2/290명(0.7%)</p> <p>(2) Bin Nun et al(2005): 프로바이오틱스군 0/72명(0%) VS. 대조군 3/73명(4.1%)</p> <p>(3) 전체 문헌(5편): 프로바이오틱스군 0/640명(0%) VS. 대조군 5/627명(0.8%)</p> <p>4) 전체 사망률(Overall mortality)</p> <p>(1) Lin et al(2005): 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 사망률이 낮음(프로바이오틱스군 7/180명(3.9%) VS 대조군 20/187명(10.7%), P=0.009)</p> <p>(2) Bin Nun et al(2005): 프로바이오틱스군 3/72명(4.2%) VS 대조군 8/73명(11.0%)</p> <p>(3) Manzoni et al(2006): 통계적 유의성 없음(프로바이오틱스군 1/39명(2.6%) VS 대조군 2/41명(4.9%), P=0.51)</p>

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>스군 5/39명(12.8%) VS 대조군 6/41명(14.6%)</p> <p>(4) 전체 문헌(5편): 프로바이오틱스군 15/640명(2.3%) VS 대조군 34/627명(5.4%)</p> <p>5) 패혈증(Sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 모든 문헌에서 패혈증에 대해서 보고하지 않았음 □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 경장영양 지연 시간(Time to full enteral milk) <ul style="list-style-type: none"> ■ 대부분의 문헌에서 두 군 모두 비슷한 결과를 보고하였음.
5	Bernardo WM (2013)	조산아 및 저체중아	<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스+모유(human milk) and/or formula -경구섭취 	RCT: 12편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 45/1431명(3.1%) VS. 대조군(모유 and/or formula) 104/1456명(7.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염의 절대 위험이 4.0% 낮았음(RD -0.04, 95% CI: -0.06, -0.02; $I^2 = 37\%$) ○ 패혈증(Sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 256/1441명(17.8%) VS. 대조군 300/1466명(20.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 패혈증의 발생률이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았음(RD -0.03, 95% CI: -0.05, -0.00; $I^2 = 52\%$) ○ 전체 사망률(Overall mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 78/1431명(5.5%) VS. 대조군 122/1456명(8.4%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 통계적으로 유의미하게 사망의 절대 위험을 3.0% 줄이는 것으로 나타났음(RD -0.03, 95% CI: -0.05, -0.01; $I^2 = 59\%$) ○ 신생아과사성장염에 의한 사망률(Mortality due to NEC) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 21/803명(2.6%) VS. 대조군 24/795명(3.0%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 신생아과사성장염에 의한 사망률 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RD -0.00, 95% CI: -0.02, 0.01; $I^2 = 0\%$) ○ 신생아집중치료실 입원기간(duration of hospitalization in a neonatal intensive care unit) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과(총 4편): 통계적으로 유의하게 프로바이오틱스군이 대조군보다 신생아집중치료실 입원기간이 6일 짧은 것으로 나타났음(95% CI: 5.12, 7.09; $I^2 = 88\%$) □ 그 외 위해사례: NR
6	Deshpande G (2007)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스-출생 첫10일 이내 시작, 적어도 7일	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 15/703명(2.1%) VS. 대조군(위약) 38/690명(5.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
			지속		<p>신생아과사성장염 위험이 낮았음(RR 0.36, 95% CI: 0.20, 0.65; $I^2= 0\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 혈액배양-양성 패혈증(blood culture-positive sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 90/682명(13.2%) VS. 대조군 97/673명(14.4%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 패혈증 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.94, 95% CI: 0.74-1.20; $I^2= 13.8\%$) ○ 전 원인 사망률(all-cause mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 27/631명(4.3%) VS. 대조군 59/637명(9.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 사망 위험이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.47, 95% CI: 0.30, 0.73; $I^2= 0\%$) ○ 신생아과사성장염에 의한 사망률(mortality due to NEC) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 427명 VS. 대조군 421명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 신생아과사성장염에 의한 사망률 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.14, 95% CI: 0.02, 1.15; $I^2= 0\%$) <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
7	Eshpande GD (2010)	조산아 및 저체중아	저체중 조산아 -재태기간 34주 미만 -출생시 몸무게 1500g미만 -NEC stage 2이상	RCT: 11편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 71/1082명(6.6%) VS. 대조군 26/1094명(2.4%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 낮았음(RR 0.35, 95% CI: 0.23, 0.55; $I^2= 0\%$) ○ 혈액배양-양성 패혈증(blood culture-positive sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 158/1073명(14.7%) VS. 대조군 165/1065명 (15.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 패혈증 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.98, 95% CI: 0.81, 1.18; $I^2= 52.1\%$) ○ 전 원인 사망률(all-cause mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 36/1022명(3.5%) VS. 대조군 87/1029명(8.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 사망 위험이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.42, 95% CI: 0.29-0.62; $I^2= 0\%$) ○ 신생아과사성장염에 의한 사망률(mortality due to NEC) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 대상자: 1335명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 신생아과사성장염에 의한 사망률 위험은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.30, 95% CI: 0.08, 1.08; $I^2= 0\%$) <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
8	Lau CS (2015)	조산아 및 저체중아	장내 프로바이오틱스 보충	RCT:17편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 2단계 이상 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 73/2983명(2.4%) VS. 위약군 165/2999명(5.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 발생 위험이 감소함 (RR 0.509, 95% CI: 0.385, 0.672; $I^2=0\%$) ■ 하위그룹 분석결과: Lactobacillus 단일 균주(RR 0.573; 95% CI, 0.354, 0.928; $I^2= NR$)나 Lactobacillus와 Bifidobacterium를 혼합한 프로바이오틱스(RR 0.393; 95% CI: 0.264, 0.585; $I^2= NR$)가 신생아과사성장염 위험을 줄임 ○ 배양양성 패혈증(culture-positive sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 434/2609명(16.6%) VS. 위약군 480/2606명(18.4%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이의 위험성의 차이가 통계적으로 유의하지 않음(RR 0.919; 95% CI: 0.823, 1.027; $I^2= 33\%$) ■ 하위그룹 분석결과: 혼합된 프로바이오틱스군과 단일 균주 군들의 결과 모두 통계적으로 유의하지 않음 ○ 전체 사망률(overall mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 112/2229(5.0%) VS. 위약군 161/2221(7.2%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의하게 사망 위험이 감소함(RR 0.731; 95% CI, 0.577, 0.926; $I^2= 7.250$) ■ 하위그룹 분석결과: 혼합된 프로바이오틱스군은 사망위험 군을 줄임(RR 0.669; 95% CI: 0.505, 0.886; $I^2= NR$) □ 그 외 위해사례: NR
9	Mihatsch WA (2012)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	RCT: 15편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 2단계 이상 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택된 각 문헌을 구분하여 Risk Ratio를 분석한 결과, 몇몇 문헌에서는 프로바이오틱스가 유의미하게 신생아과사 성장염의 발생률을 줄이는 것으로 나타남 ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium lactis(RR 0.37, 95% CI: 0.11, 1.28)와 Lactobacillus rhamnosus GG(RR 0.46, 95% CI 0.16, 1.30) 모두 대조군(위약)과 비교하여 통계적으로 유의미한 유익한 효과(beneficial effect)가 나타나지 않았음 ○ 사망률(mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택된 각 문헌을 구분하여 Risk Ratio를 분석한 결과, 몇몇 문헌에서는 프로바이오틱스가 유의미하게 사망률을

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>줄이는 것으로 나타남</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium lactis(RR 0.37; 95% CI: 0.11, 1.28)와 Lactobacillus rhamnosus GG(RR 2.17, 95% CI: 0.32, 14.56) 모두 대조군(위약)과 비교하여 통계적으로 유의미한 유익한 효과(beneficial effect)가 나타나지 않았음 ○ 배양 증연된 패혈증(culture-proven sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택된 각 문헌을 구분하여 Risk Ratio를 분석한 결과, 프로바이오틱스가 패혈증의 예방과 관련하여 일관성 있는 효과를 보이지 않음 ■ 메타분석 결과: Bifidobacterium actis(RR 0.58; 95% CI: 0.10, 3.26)와 Lactobacillus rhamnosus GG(RR 0.96; 95% CI: 0.66, 1.40) 모두 대조군(위약)과 비교하여 통계적으로 유의미한 유익한 효과(beneficial effect)가 나타나지 않았음 <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
10	Mugambi MN (2012)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스가 함유된 조산아용 유동식	RCT: 4편	<p>□ 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 5/92명(5.4%) VS. 대조군(전통적인 조산아용 유동식이나 전통적인 조산아용 유동식+위약) 9/70명(12.9%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의미한 결과가 아님(RR 0.42, 95% CI: 0.15, 1.16, I²= 6%) ○ 패혈증(sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 3/92명(3.3%) VS. 대조군 5/70명(7.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 패혈증의 위험을 줄이는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의미한 결과가 아님(RR 0.40, 95% CI: 0.11, 1.45, I²= 15%) ○ 사망률(mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 사망률의 위험을 줄이는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의미한 결과가 아님(RR 0.33, 95% CI: 0.04, 2.85; I²= NR) <p>□ 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 섭취 순응도: 구토(feed tolerance: vomit) <ul style="list-style-type: none"> ■ 총 대상자: 107명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이에서 구토 횟수의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음(RR 0.78, 95% CI: 0.18, 3.37; I²= 0%) ○ 경장영양일수(number of days to full enteral feed) <ul style="list-style-type: none"> ■ 2편의 관련 문헌이 중앙값과 그 범위만 제시하여 메타분

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					석을 수행하지 못하였으며, 2편 모두 프로바이오틱스군과 대조군을 비교하는 결과가 통계적으로 유의하지 않았음. ○ 최대 경장영양(maximal enteral feed) ■ 4편의 관련 문헌 결과가 제시되었으나, 4편 모두 프로바이오틱스군과 대조군을 비교하는 결과가 통계적으로 유의하지 않았음.
11	Olsen R (2016)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스 식이요법	종단 코호트 연구(longitudinal cohort study): 12편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 신생아과사성장염 ■ 프로바이오틱스군 169/5,144명(3.3%) VS. 대조군(표준 식이요법) 325/5,656명(5.7%) ■ 메타분석 결과: 예방을 위한 프로바이오틱스 사용이 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.55, 95% CI: 0.39, 0.78) <input type="checkbox"/> 사망률(mortality) ■ 프로바이오틱스군 354/4,629명(7.6%) VS. 대조군 353/3,510명(10%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 사망률을 줄이는 것으로 나타났음(RR 0.72, 95% CI: 0.61, 0.85) <input type="checkbox"/> 패혈증(sepsis) ■ 프로바이오틱스군 570/3,979명(14.3%) VS. 대조군 538/2,914명(18.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 패혈증의 위험을 줄이는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의미한 결과가 아님 (RR 0.86, 95% CI: 0.74, 1.00) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
12	Rao SC (2016)	조산아 및 저체중아	장관 내 주입하는 프로바이오틱스 보조제	RCT: 37편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 지발형 패혈증(late-onset sepsis) 1) 고정효과모형(FEM) ■ 프로바이오틱스군 675/4852명(13.9%) VS. 대조군(위약 또는 프로바이오틱스 없음) 744/4564명(16.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 지발형 패혈증 발생률이 감소하였음(RR 0.86, 95% CI: 0.78, 0.94; I ² = 35%; NNT: 44) 2) 랜덤효과모형(REM) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 지발형 패혈증 발생률이 감소하였음(RR 0.85, 95% CI: 0.75, 0.95; I ² = 35%) 3) 민감도 분석 (1) 임신기간(32주 또는 출생 시 체중<1500g) ■ 24편(총 7175명) ■ 메타분석 결과

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.88, 95% CI: 0.80, 0.98 - REM RR 0.89, 95% CI: 0.79, 1.00 (2) Bifidobacterium이 보조제의 일부일 경우 <ul style="list-style-type: none"> ■ 22편(총 6069명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.87, 95% CI: 0.78, 0.96 - REM RR 0.86, 95% CI: 0.75, 1.00 (3) Bifidobacterium이 보조제의 일부가 아닐 경우 <ul style="list-style-type: none"> ■ 15편(총 3347명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.82, 95% CI: 0.69, 0.99 - REM RR 0.80, 95% CI: 0.64, 1.02 (4) Lactobacillus가 보조제의 일부일 경우 <ul style="list-style-type: none"> ■ 21편(총 4608명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.86, 95% CI: 0.76, 0.97 - REM RR 0.84, 95% CI: 0.70, 1.00 (5) Lactobacillus가 보조제의 일부가 아닐 경우 <ul style="list-style-type: none"> ■ 16편(총 4808명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.85, 95% CI: 0.74, 0.97 - REM RR 0.86, 95% CI: 0.73, 1.01 (6) 복합균주 보조제 <ul style="list-style-type: none"> ■ 14편(총 3455명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.86, 95% CI: 0.76, 0.97 - REM RR 0.86, 95% CI: 0.71-1.04 (7) 단일균주 보조제 <ul style="list-style-type: none"> ■ 23편(총 5961명) ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - FEM RR 0.85, 95% CI: 0.74, 0.97 - REM RR 0.84, 95% CI: 0.71, 0.98 <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
13	Szajewska H (2010)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스 (Bifidobacterium lactis)	RCT: 4편	<p>□ 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사상장염(NEC stage ≥ 2) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 4/153명(2.6%) VS. 대조군(위약 또는 중재없음) 8/140명(5.7%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 신생아과사상장염 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.53, 95% CI: 0.16, 1.83) ○ 배양 증명된 패혈증(culture proven sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 28/182명(15.4%) VS. 대조군

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					32/215명(14.9%) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 배양 증명된 패혈증 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.60, 95% CI: 0.07, 5.20) ○ 사망(death) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/91명(2.2%) VS. 대조군 1/89명(1.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 사망률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 1.96, 95% CI: 0.18, 21.19) □ 그 외 위해사례: NR
14	Urbanska M (2014)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스 (Lactobacillus reuteri DSM 17938)	RCT: 2편	□ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 신생아과사성장염 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 17/572명(3.0%) VS. 대조군(위약) 25/578명(4.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 신생아과사성장염 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.69, 95% CI: 0.37, 1.26) ○ 사망(death) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 37/572명(6.5%) VS. 대조군 48/578명 (8.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 사망률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.78, 95% CI: 0.52, 1.18) ○ 패혈증(sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 37/572명(6.5%) VS. 대조군 42/578명 (7.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 패혈증 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.89, 95% CI: 0.58, 1.36) □ 그 외 위해사례: NR
15	Venkatesh MP (2010)	조산아 및 저체중아	경구용 락토페린(lactoferrin) + 프로바이오틱스(Lactobacillus rhamnosusGG)	RCT: 1편	□ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 지발형 패혈증(late-onset sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 7/151명(4.6%) VS. 대조군(위약) 29/168명(17.3%) ■ 메타분석 결과: 중재군에서 지발형 패혈증 진단율이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.27, 95% CI: 0.12, 0.60; RD -0.13, 95% CI: -0.19, -0.06; NNT 8, 95% CI: 5, 17) ■ 하위그룹분석 결과 <ol style="list-style-type: none"> 1) 출생 시 체중<1000g <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 6/54명(11.1%) VS. 대조군(위약) 22/60명(36.7%) - 메타분석 결과: 중재군에서 지발형 패혈증 진단율이 통계적

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>으로 유의미하게 낮았음(RR 0.30, 95% CI: 0.13, 0.69; RD -0.26, 95% CI: -0.40, -0.11; NNT 5, 95% CI: 2, 9)</p> <p>2) 출생 시 체중 1000~1500g</p> <ul style="list-style-type: none"> - 중재군 1/97명(1.0%) VS. 대조군(위약) 7/108명(6.5%) - 메타분석 결과: 중재군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 진단율은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.16, 95% CI: 0.02, 1.27; RD -0.05, 95% CI: -0.11, 0.0) <p>○ 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 0/151명(0.0%) VS. 대조군(위약) 10/168명(6.0%) ■ 메타분석 결과: 중재군과 대조군 사이의 신생아과사성장염 발생률은 통계적으로 유의미한 차이를 보임(RR 0.05, 95% CI: 0.00, 0.90; RD -0.06, 95% CI: -0.10, -0.02; NNT17, 95% CI: 10, 50) <p>○ 전 원인 사망률(all cause mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 6/151명(4.0%) VS. 대조군 12/168명(7.1%) ■ 메타분석 결과: 중재군과 대조군 사이의 사망률은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.56, 95% CI: 0.21, 1.45; RD -0.03, 95% CI: -0.08, 0.02) <p>○ 세균성 패혈증(bacterial sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 5/151명(6.5%) VS. 대조군 20/168명(7.3%) ■ 메타분석 결과: 중재군에서 세균성 패혈증 진단율이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.28, 95% CI: 0.11, 0.72; RD -0.09, 95% CI: -0.14, -0.03; NNT 11, 95% CI: 7, 33) <p>○ 진균성 패혈증(fungal sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/151명(1.3%) VS. 대조군 9/168명(5.4%) ■ 메타분석 결과: 중재군과 대조군 사이의 진균성 패혈증 진단율은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음(RR 0.25, 95% CI: 0.05, 1.13; RD 0.04, 95% CI: -0.08, -0.00) <p>□ 그 외 위해사례: 없음</p>
16	Wang Q (2012)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	RCT: 20편	<p>□ 중증 위해사례</p> <p>○ 신생아과사성장염(NEC stage ≥ 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 43/1941명(2.2%) VS. 대조군(위약) 126/1875명(6.7%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 보충제가 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타남(RR 0.33, 95% CI: 0.24, 0.46; $I^2 = 0\%$)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 하위그룹분석 결과: 3가지 주요 프로바이오틱스 균주 모두 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타남 1) Bifidobacteria(중재군 509/대조군 467): RR 0.30, 95% CI: 0.16, 0.58; I²= 0% 2) Lactobacillus와 Bifidobacteria(중재군 714/대조군 689): RR 0.33, 95% CI: 0.19, 0.58; I²= 0% 3) Lactobacillus(중재군 595/대조군 610): RR 0.37, 95% CI: 0.19, 0.73; I²= 0% ○ 사망률(mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 73/1494명(4.9%) VS. 대조군 131/1509명 (8.7%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 사망 위험이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.56, 95% CI 0.43-0.73; I²= 0%) ○ 배양양성 패혈증(culture-positive sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 262/1545명(17.0%) VS. 대조군 291/1545명 (18.8%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 패혈증 위험에 대한 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.90, 95% CI: 0.71, 1.15; RD -0.09; I²= 56%) <p>□ 그 외 위해사례: 없음</p>
17	Yang Y (2014)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	RCT: 27편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 ○ 신생아과사성장염 <ul style="list-style-type: none"> 1) NEC stage ≥1, 임신기간(37주) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 3298명 VS. 대조군(위약) 3357명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 보충제가 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타남 (RR 0.35, 95% CI: 0.27, 0.44; I²= 0%) 2) NEC stage ≥2, 임신기간(37주) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 2042명 VS. 대조군(위약) 2156명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험이 줄어든 것으로 나타남(RR 0.34, 95% CI: 0.25, 0.48; I²= 0%) 3) NEC stage ≥1, 임신기간(34주) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 1266명 VS. 대조군(위약) 1229명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 보충제가 통계적으로 유의미하게 신생아과사성장염 위험을 줄이는 것으로 나타남 (RR 0.39, 95% CI: 0.27, 0.56; I²= 0%) ○ 사망률(mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 1789명 VS. 대조군(위약) 1794명

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 모든 원인으로부터의 사망 위험이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.58, 95% CI: 0.46, 0.75; $I^2= 4.5\%$) ○ 배양양성 패혈증(culture-positive sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 1950명 VS. 대조군(위약) 2093명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 위약군 사이의 패혈증 위험에 대한 유의미한 차이가 없었음(RR 0.94, 95% CI: 0.83, 1.06; $I^2= 24.2\%$) □ 그 외 위해사례: 없음
18	Zhang GQ (2016)	조산아 및 저체중아	7일 이상 프로바이오틱스 복용	RCT: 25편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 지발형 패혈증(late-onset sepsis) <ul style="list-style-type: none"> 1) 패혈증 <ul style="list-style-type: none"> (1) 전체 패혈증 <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 480/3101명(15.5%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 586/3003명(19.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 전체 패혈증 발생률이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.83, 95% CI: 0.73, 0.94; $I^2= 26\%$) (2) 세균성 패혈증(bacterial sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 201/1311명(15.3%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 252/1225명(20.6%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 세균성 패혈증 발생률이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.82, 95% CI: 0.71, 0.95; $I^2= 0\%$.) (3) 진균성 패혈증(fungal sepsis) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 33/619명(5.3%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 54/531명(10.2%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 진균성 패혈증 발생률이 통계적으로 유의미하게 줄어든 것으로 나타났음(RR 0.57, 95% CI: 0.41, 0.78; $I^2= 0\%$) 2) 출생 시 체중 <ul style="list-style-type: none"> (1) 출생 시 체중(2500g(25편): 프로바이오틱스 복용과 지발형 패혈증 발생률의 감소가 통계적으로 유의미하게 관련 있는 것으로 나타났음(RR 0.83, 95% CI: 0.73, 0.94; $I^2= 26\%$) (2) 출생 시 체중(1500g(19편): 프로바이오틱스 복용과 지발형 패혈증 발생률의 감소가 통계적으로 유의미하게 관련 있는 것으로 나타났음(RR 0.86, 95% CI: 0.75, 0.97; $I^2= 18\%$) (3) 출생 시 체중(1000g(3편): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(RR 0.73, 95% CI: 0.45, 1.19; $I^2= 53\%$)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					3) 균주 (1) Lactobacillus species(6편): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(RR 0.72, 95% CI: 0.50, 1.03; I ² = 51%) (2) Bifidobacterium species(6편): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(RR 0.78, 95% CI: 0.48, 1.25; I ² = 46%) (3) Saccharomyces boulardii(3편): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(RR 0.84, 95% CI: 0.58, 1.22; I ² = 0%) (4) 혼합(Mixture)(10편): 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 지발형 패혈증 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(RR 0.85, 95% CI: 0.73, 1.00; I ² = 29%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: 없음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, quasi-RCT: 유사 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, RD: 위험차, NNT: 치료효과 발현의 필요 증례수, NNTB: 유익한 치료효과 발현의 필요 증례수 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, P: P-value

다. 위장관계

프로바이오틱스는 다양한 위장관계질환과 증상의 예방 및 치료와 기능증진 목적으로 사용되기 때문에 대부분의 체계적 문헌고찰 문헌들이 위장관계 관련된 것들이었다. 이에 따라 세부범주들도 1) 과민성 대장증후군 2) 염증성 장질환 3) 헬리코박터 파일로리 4) 맹장염 5) 설사 6) 변비 7) 크론병 8) 궤양성 대장염 9) 단장증후군 10) 간성뇌증 11) 궤장염 12) 기타 위장질환 13) 기타 간질환과 같은 다양한 질환 및 증상들로 구분하였다.

1) 과민성 대장증후군

관련 체계적 문헌고찰 문헌은 총 7편이었으며, 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 4편, 중증 및 그 외 위해사례 구분 없이 전체 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 그 외 위해사례로는 소화기계 관련 증상, 코피, 협심증, 흉부통증, 복통, 두통 등이 보고되었는데, 프로바이오틱스군의 발생률이 대조군에 비해 낮거나 비슷하였다. 전체 위해사례는 중증 여부와 세부 질환을 구분 없이 모든 위해사례 보고한 결과로 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT 문헌이었다(표 24).

표 24. 과민성 대장증후군 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Brenner D (2009)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 6편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 대조군에서 2건의 중증 위해사례 발생 보고하였으나 세부 정보는 제시하지 않음. <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ IBS 이외의 문제로 인한 입원 또는 질병 발생(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군에서 1명, 위약군에서 3명 발생 ○ 소화기계 관련 증상(3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2편의 문헌, 중재군에서 4명, 위약군에서 4명 발생 ▪ 1편의 문헌, 중재군의 62%, 위약군의 65%가 소화기계 또는 호흡기계 증상을 보고 ○ 위해사례 발생으로 인한 연구 중도 탈락(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17명 중도 탈락(전체 참여인원의 5% 미만) ○ 기타 (3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2편의 문헌에서 코피, 협심증, 흉부통증, 복통, 다른 프로바이오틱스 처방 요구, 두통 등을 보고함 ▪ 1편의 문헌에서 경미한 위해사례 발생을 보고, 중재군에서 13명, 위약군에서 10명 발생
2	Didari T (2015)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례 발생으로 인한 연구 중도 탈락(4편) ▪ 중재군에서 9명, 위약군에서 4명 발생 ▪ 중증 여부 알 수 없음
3	Ford A (2014)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 26편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 201/1,215명(16.5%) VS. 대조군 164/1,192명 (13.8%)(24편) ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(RR 1.21, 95% CI: 1.02, 1.44; 문헌 간 이질성 보고 안함) ▪ 신바이오틱스 연구 문헌 2편에서 adverse event 발생률을 보고하였으나 군 간 차이 없음(세부 정보 기술 없음) ▪ 중증 여부 알 수 없음
4	Hoveyda N (2009)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 소화기계 위해사례(1편, n=80) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 1명 VS. 대조군 4명

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(메타분석 세부 결과 제시하지 않음) ○ 위해사례로 인한 연구 중도 탈락(1편, n=362) <ul style="list-style-type: none"> ■ 17명 중도 탈락 ■ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(메타분석 세부 결과 제시하지 않음) ○ 전체 위해사례(2편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 1편(n=80) 문헌에서 4건의 위해사례 보고함 ■ 1편(n=242) 문헌에서 중재군에서 13명, 대조군에서 10명 경미한 위해사례 보고함
5	McFarland L (2008)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 17편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 14편에서 중증 위해사례 발생 없음을 보고함. <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 3편에서 소화기계 증상, 코피, 불쾌한 뒷맛, 불안감, 협심증 등을 보고하였으나 중재군에서의 발생률을 보고하지는 않았음.
6	Moayyedi P (2008)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 3편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(3편, n=407) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(RR 0.93, 95% CI: 0.64, 1.36; 문헌 간 이질성 보고 안함)
7	Rtíz-Lucas M (2013)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	RCT: 6편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 전체 위해사례(6편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 6편에서 적은 수의 그 외 위해사례를 보고하였으며 중재군과 대조군에서의 위해사례 발생수는 비슷하다고 함 ■ 심각한 위해사례는 아님

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, P: P-value

2) 염증성 장질환

염증성 장질환을 치료하거나 예방하기 위해 프로바이오틱스를 섭취한 환자 대상 체계적 문헌고찰 문헌은 총 2편이었다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 해당 문헌들의 연구설계는 2편 모두 RCT였다. 중증 위해사례는 신생아 과사성장염만을 보고 하였는데 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다(RR= 0.54; 95% CI 0.23, 1.24). 그 외 위해사례로는 경미한 팽만감만이 보고되었다(표 25).

표 25. 염증성 장질환 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Ritchie ML (2012)	염증성 장질환	프로바이오틱스 (치료 또는 예방목적)	RCT: 9편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> Necrotizing Enterocolitis(NEC)(9편) <input checked="" type="checkbox"/> RR 0.54; 95% CI 0.23, 1.24 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
2	Saez-Lara MJ (2015)	염증성 장질환	프로바이오틱스, 신바이오틱스 매일복용 (치료 또는 예방목적, 문헌마다 복용 용량별도 표기)	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input checked="" type="checkbox"/> 경미한 팽만감: 1편

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간

3) 헬리코박터 파일로리

총 12편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 10편, 중증 및 그 외 위해사례 구분 없이 전체 위해사례 발생률을 보고한 문헌은 11편이었다. 그 외 위해사례로는 오심, 설사, 심와부통증(epigastric pain), 구토, 입맛 장애(taste disturbance), 식욕 감소, 복부팽만, 변비, 피부발진, 두통, 복부통증 등이 보고되었으나, 보고된 결과 모두 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮았거나 두 군 간 차이가 유의하지 않았다. 전체 위해사례 발생률은 9편에서 프로바이오틱스군이 대조군에

비해 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮았으며, 나머지 1편에서는 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT 문헌이었다(표 26).

표 26. 헬리코박터 파일로리 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Dang Y (2014)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스 +항생제 치료 VS. 항생제 치료	RCT: 20편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 355/1273명 VS. 대조군 464/1224명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 부작용 발생률이 감소함(RR 0.735, 95% CI: 0.598, 0.902; $I^2= 72.2\%$) ■ 하위그룹 분석결과 1) 군주별 <ul style="list-style-type: none"> - Saccharomyces boulardii 단일군주만 프로바이오틱스에서 부작용 발생률이 감소함(RR 0.335, 95% CI: 0.220, 0.510) 2) 맹검여부 <ul style="list-style-type: none"> - 맹검을 시행한 연구에서는 프로바이오틱스군에서 유의하게 부작용 발생이 감소함(RR 0.589, 95% CI 0.412, 0.842) - 맹검을 시행하지 않은 연구에서는 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.889, 95% CI 0.728, 1.085)
2	Gong Y (2015)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스	RCT: 17편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(대조군을 기준으로 메타분석을 수행하여 결과해석에 주의를 요함) <ul style="list-style-type: none"> ○ 오심 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 97/1385명 VS. 대조군:136/1374명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 1.97, 95% CI: 1.50, 2.61; $I^2=7.6\%$) ○ 설사 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 97/1531명 VS. 대조군 224/1523명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 2.69, 95% CI: 2.09, 3.47; $I^2= 56.7\%$) ○ 심와부통증(epigastric pain) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 63/712명 VS. 대조군 84/719명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 1.54, 95% CI: 1.04, 2.28; $I^2= 0\%$) ○ 구토

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 16/648명 VS. 대조군 46/640명 ■ 메타분석 결과 : 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 2.84, 95% CI: 1.66, 4.86; I²= 37.1%) ○ 입맛 장애(taste disturbance) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 123/1003명 VS. 대조군 183/989명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 2.13, 95% CI: 1.58-2.87; I²= 26.8%) ○ 식욕 감소 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 51/320명 VS. 대조군 46/305명 ■ 메타분석 결과: 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.94, 95% CI: 0.51, 1.45; I²=60.1%,) ○ 복부팽만(bloating) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 84/416명 VS. 대조군 142/411명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 2.17, 95% CI: 1.57, 3.01; I²= 0%) ○ 변비 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 27/638명 VS. 대조군 46/644명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 1.84, 95% CI: 1.12, 3.04; I²= 0%) ○ 피부 발진(skin rash) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 12/316명 VS. 대조군 35/304명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 3.01, 95% CI: 1.61, 5.64, I²= 53.9%) <p>□ 전체 위해사례: NR</p>
3	Li BZ (2015)	헬리코박터 파일로리	7일 표준 3제치료+프로바이오틱스 VS. 7일 표준 3제치료	RCT: 9편	<p>□ 중증 위해사례: NR</p> <p>□ 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 복통 또는 심와부통증(epigastric pain)(6편): <ul style="list-style-type: none"> ■ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.69, 95% CI: 0.44, 1.09; I²= 19%) ○ 입맛의 변화(7편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.87, 95% CI: 0.53, 1.41; I²= 59%) ○ 구토 동반 또는 동반하지 않은 두통(2편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.43, 95% CI: 0.08, 2.39; I²= 0%) <p>□ 전체 위해사례(9편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 부작용 발생률이 감소함(RR 0.72, 95% CI: 0.49, 1.06; I²= 84%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
			10일 또는 14일 표준 3제치료+프로바이오틱스 VS. 10일 또는 14일 표준 3제치료	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 복통 또는 심와부통증(epigastric pain)(4편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(RR 0.43, 95% CI: 0.30, 0.62; $I^2= 1%$) <input type="checkbox"/> 입맛의 변화(3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.91, 95% CI: 0.76, 1.07; $I^2= 6%$) <input type="checkbox"/> 구토 동반 또는 동반하지 않은 두통(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.17, 95% CI: 0.04, 0.76) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(side effect): NR
4	Li S (2014)	헬리코박터 파일로리	'3제치료+프로바이오틱스VS. 3제치료+위약' 또는 '3제치료+프로바이오틱스VS. 3제치료'	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 설사 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 4/111명 VS. 대조군 22/106명 ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 발생률이 감소함(OR 0.16, 95% CI: 0.06, 0.45; $I^2= 0%$) <input type="checkbox"/> 변비 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 4/78명 VS. 대조군 4/73명 ▪ 메타분석 결과 : 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.94, 95% CI: 0.23, 3.90; $I^2= 0%$) <input type="checkbox"/> 오심/구토(3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 9/111명 VS. 대조군 18/106명 ▪ 메타분석 결과: 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.39, 95% CI: 0.09, 1.77; $I^2= 57.8%$) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(side effect) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 43/198명 VS. 대조군 83/195명 ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 전체 부작용 발생률이 감소함(OR 1.96, 95% CI: 1.28, 3.02; $I^2= 71.9%$)
5	LV Z (2015)	헬리코박터 파일로리	'3제치료+프로바이오틱스VS. 3제치료+위약, 또는 '3제치료+프로바이오틱스VS. 3제치료'	RCT: 16편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 설사(12편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스에서 유의하게 감소함(RR 0.42, 95% CI: 0.24, 0.73; $I^2= 61.75%$) <input type="checkbox"/> 오심/구토(10편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.56, 95% CI: 0.27, 1.16; $I^2= 60.05%$) <input type="checkbox"/> 심와부통증(epigastric pain)(8편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스에서 유의하게 감소함(RR 0.58, 95%

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>CI: 0.34, 0.97; I²= 34%)</p> <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(side effect)(10편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스에서 유의하게 감소함(RR 0.6, 95% CI: 0.40, 0.91; I²= 83.72%)
6	Sachdeva A (2009)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱 (fermented milk-based probiotics)	RCT: 8편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2편에서는 프로바이오틱스에서 발생률이 낮았으며 다른 2편에서는 프로바이오틱스군에서만 설사 1건이 발생함 ○ 오심(2편), 입맛장애(2편), 변비(2편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스에서 발생률이 낮음 <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스 118/375명 VS. 대조군 158/344명 ▪ 메타분석 결과: 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.51, 95% CI: 0.10, 2.58, I²= NA)
7	Szajewska H (2015)	헬리코박터 파일로리	3제치료+프로 바이오틱스 (S.bouardii 보충제) VS. 3제치료+위약 또는 3제치료+프로 바이오틱스 (S.bouardii 보충제) VS. 3제치료+무치 료	RCT: 11편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 치료 관련 설사 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 119/1015명 VS. 대조군 240/1003명 ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.51, 95% CI: 0.42, 0.62; I²= 8%) ○ 오심 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 51/663명 VS. 대조군 85/663명 ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.60, 95% CI: 0.44, 0.83; I²= 0%) ○ 심와부통증(epigastric pain)(3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 23/413명 VS. 대조군 41/413명 ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.62, 95% CI: 0.27, 1.41) ○ 입맛 장애(taste disturbance)/구강 건조(dry mouth) (5편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 34/697명 VS. 대조군 45/678명 ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.8, 95% CI: 0.48, 1.33) ○ 복부 팽만(gas)/통증(4편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 56/283명 VS. 대조군 80/282명 ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.72, 95% CI: 0.48, 1.09) ○ 구토, 변비 또는 비특이적 반응(두드러기(urticaria/skin reactions), 두근거림(palpitation), 구강내 아프타병변(aphthous lesions in the mouth), 트림, 식욕저하,

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>흐린 시야(blurred vision), C.difficile 독성반응은 두 군 간 유의한 차이가 없음</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 특별히 S. boulardii 주입과 관련된 부작용은 보고되지 않음 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 110/754명 VS. 대조군 218/734명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.44, 95% CI: 0.31, 0.64; I²= 63%)
8	Tong JL (2006)	헬리코박터 파일로리	3제 요법+프로바이오틱스 VS. 3제 요법+위약 또는 무치료	RCT: 10편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 32/530명 VS. 대조군 75/467명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.34, 95% CI: 0.22, 0.52; I²= 31.1%) ○ 심와부통증(epigastric pain) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 53/326명 VS. 대조군 65/282명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.62, 95% CI: 0.39, 0.97; I²= 0%) ○ 오심 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 51/326명 VS. 대조군 71/282명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.58, 95% CI: 0.38, 0.88; I²= 26.9%) ○ 입맛 장애(taste disturbance) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 60/231명 VS. 대조군 86/187명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.38, 95% CI: 0.17-0.85; I²= 63.5%) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(side effect) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 81/328명(24.7%) VS. 대조군 114/297명(38.5%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.44, 95% CI: 0.30, 0.66; I²= 25.6%)
9	Hwang Z (2013)	헬리코박터 파일로리	3제 요법 +프로바이오틱스 VS. 3제 요법+위약 또는 무치료	RCT: 6편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(side effect) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 71/462명 VS. 대조군 160/516명 ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.305, 95% CI: 0.117, 0.793; I²=84.6%) ■ 하위분석 결과 <ol style="list-style-type: none"> 1) 인종 <ul style="list-style-type: none"> - 백인(2편)은 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.305, 95% CI: 0.117, 0.793)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> - 몽골리안(4편)은 두 군간 유의한 차이가 없음(OR 0.281, 95% CI: 0.062, 1.269) 2) 질평가 <ul style="list-style-type: none"> - Jadad점수 3점 미만인 연구 제외 시(5편) 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.341, 95% CI: 0.119, 0.972) 3) 증상유무 <ul style="list-style-type: none"> - 무증상환자(1편)은 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.149, 95% CI: 0.031, 0.722) - 증상이 있는 환자(5편)는 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.341, 95% CI: 0.119, 0.972) 4) 치료목적 <ul style="list-style-type: none"> - 초기치료(initial therapy, 5편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.187, 95% CI: 0.119, 0.294) - 구제치료(rescue therapy, 1편): 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 1.178, 95% CI: 0.726, 1.911) 5) 제균 프로토콜(eradication protocol) <ul style="list-style-type: none"> - 3제 치료(5편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.341, 95% CI: 0.119, 0.972) - sequential therapy(1편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함(OR 0.149, 95% CI: 0.031, 0.722)
10	Zhang MM (2015)	헬리코박터 파일로리	표준치료+프로바이오틱스 VS. 표준치료+위약 또는 무치료	RCT: 31편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 5.71% VS. 대조군 13.72% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.41, 95% CI: 0.30, 0.57; I²= 58%) ○ 오심/구토 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 6.95% VS. 대조군 12.83% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.60, 95% CI: 0.48, 0.76; I²= 23%) ○ 심와부 불편감(epigastric discomfort) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 6.09% VS. 대조군 14.13% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.57, 95% CI: 0.44, 0.74; I²= 0%) ○ 복부팽만 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 10.82% VS. 대조군 14.51% ■ 메타분석 결과 : 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.70, 95% CI: 0.55, 0.90, I²= 0%) ○ 복부통증 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 8.40% VS. 대조군 13.05% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>(RR 0.54, 95% CI: 0.35, 0.83; $I^2= 31\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 변비 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 3.96% VS. 대조군 6.73% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.55, 95% CI: 0.37, 0.81; $I^2=0\%$) ○ 입맛 장애(taste disturbance) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 11.79% VS. 대조군 18.76% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.63, 95% CI 0.48, 0.83; $I^2= 73\%$) ○ 순응도(compliance) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 4033명 중 132명에서 non-compliance를 보고함 ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.98, 95% CI 0.68, 1.39; $I^2= 0\%$) □ 전체 위해사례(side effect) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 21.44% VS. 대조군 36.27% ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.59, 95% CI 0.48, 0.71; $I^2= 81.6\%$)
11	Zheng X (2013)	헬리코박터 파일로리	3제 요법 +프로바이오틱스 VS. 3제 요법+위약 또는 무치료	RCT: 5편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례: NR □ 전체 위해사례(side effect) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 108/346명 VS. 대조군 137/393명 ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.88, 95% CI: 0.73, 1.06; $I^2= 49\%$)
12	Zhu R (2014)	헬리코박터 파일로리	3제 요법 +프로바이오틱스 vs 3제 요법+위약 또는 무치료	RCT: 10편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 금속성 미각(metallic taste)(3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 0.87, 95% CI: 0.20, 3.72; $I^2= 83.2\%$) ○ 설사(7편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.21, 95% CI: 0.06; 0.74; $I^2= 91.0\%$) ○ 심와부통증(epigastric pain)(3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 0.55, 95% CI: 0.20, 1.57; $I^2= 69.7\%$) ○ 입맛 장애(taste disturbance)(4편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 0.73, 95% CI: 0.45, 1.19; $I^2= 8.2\%$) ○ 구토(3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 0.40, 95% CI: 0.15, 1.08; $I^2= 1.9\%$)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ○ 오심(6편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(OR 0.66, 95% CI: 0.42, 1.04, I²=0%) □ 전체 위해사례(adverse event)(10편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (OR 0.49, 95% CI: 0.26, 0.94; I²= 85.7%)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, P: P-value

4) 맹낭염

총 1편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 그 외 위해사례로 2명의 환자에서 혈변, 변비 등이 나타났다고 보고되었다. 그러나 이 환자들이 프로바이오틱스군인지 대조군인지는 파악되지 않았다. 중증 위해사례는 보고하지 않았다. 위해사례를 보고하고 있는 문헌의 연구설계는 개방표지시험(open label trial)이었다(표 27).

표 27. 맹낭염 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Nikfar S (2010)	맹낭염	프로바이오틱스	open label trial: 1편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례: 2명의 환자에서 혈변(melena), 배변(bowel movement), 변비(constipation)가 나타남(중재군인지 대조군인지 파악 불가)

NR: 보고되지 않음

5) 설사

총 5편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 5편, 중증 및 그 외 위해사례 구분 없이 전체 위해사례 발생률을 보고한 문헌은 2편이었다. 중증 위해사례로는

근간대성 경련(myoclonic jerks)과 입원(기간)이 있었는데 근간대성 경련의 경우 프로바이오틱스군과 대조군에서 각각 1건씩 발생하였다고 보고되었으며, 입원기간은 프로바이오틱스군에서 감소하였거나 두 군간 차이가 없었다. 그 외 위해사례로는 구토, 발열, 복부통증 등이 있었으나 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮거나 두 군간 차이가 유의하지 않았다. 전체 위해사례 발생률은 두 군이 유사했거나, 단순히 발생 여부만 보고되었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구 설계는 대부분 RCT였으며, 비무작위배정 비교임상시험(nRCT)도 1편 있었다(표 28).

표 28. 설사 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Allen SJ (2010)	급성 감염성 설사	프로바이오틱스	RCT: 9편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 가벼운 과민반응(mild hypersensitivity, 1편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 시술과 연관이 있어 보이나 저자가 프로바이오틱스는 안전하다고 보고하였음. 이를 제외하고 시술과 관련된 위해사례를 보고한 문헌은 없었음 ○ 구토 및 복부팽창 <ul style="list-style-type: none"> ■ 다수의 문헌에서 구토를 보고하였고, 1편에서 복부팽창(meteorism)이 발생하였으나 어느 군에서 발생하였는지 보고하지 않음 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택문헌 63편 중 43편은 위해사례가 발생하지 않았고, 20편에서는 위해사례에 대한 정보를 제공하지 않았음
2	Allen SJ (2004)	감염성 설사	프로바이오틱스	RCT: 8편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 구토: 3편 모두 프로바이오틱스군에서 발생률이 유의하게 낮음. <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택문헌 23편 중 12편은 위해사례가 발생하지 않았고, 8편에서는 위해사례에 대한 정보를 제공하지 않았음 ■ 3편에서 위해사례(구토)가 발생하였음
3	Feizizadeh S (2014)	급성 설사	프로바이오틱스	RCT: 5편 nRCT: 1편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 입원기간(2편): <ul style="list-style-type: none"> ■ 1편에서는 프로바이오틱스군의 입원기간이 감소하였고, 나머지 1편에서는 두 군간 유의한 차이가 없음 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(harm) <ul style="list-style-type: none"> ○ 구토(6편)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5편에서는 두 군간 유사하게 발생하였으며, 나머지 1편에서는 프로바이오틱스군이 구토기간이 짧았음 ○ 발열(3편) ▪ 두 군 간 유의한 차이가 없음 ○ 체중증가(2편) ▪ 두 군간 유의한 차이가 없음 ○ 복부통증(1편) ▪ 두 군간 유사함 <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례: NR</p>
4	VanNiel CVW (2002)	급성 감염성 설사	프로바이오틱스	RCT: 2편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 근간대성 경련(myoclonic jerks, 1편) ▪ 두 군에서 1건씩 발생함. 자료가 불충분하여 추가치료가 필요했는지는 분석할 수 없다고 보고하였음 <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 구토(2편) ▪ 프로바이오틱스군에서 감소함 <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse reaction)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 간 유사하게 발생함
5	Salari P (2012)	급성 설사	프로바이오틱스	RCT: 20편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 발열기간(4편) ▪ 프로바이오틱스군에서 유의하게 짧음(MD -0.18, 95% CI: -0.34, -0.02) ○ 구토기간(5편) ▪ 두 군 간 유의한 차이 없음(MD -0.18, 95% CI: -0.41, 0.04) <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse reaction): NR</p>

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, nRCT: 비무작위배정 비교임상시험, MD: 평균차, 95% CI: 95% 신뢰 구간

6) 변비

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 그 외 위해사례로는 설사, 메스꺼움, 구토, 복통, 팽만감, 부글거림, 고창(meteorism), 항문자극 등이 있

었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 29).

표 29. 변비 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Dimdi E (2014)	기능성만성 변비환자	프로바이오틱스	RCT: 11편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 총 6편 중 5편에서는 부작용 발생이 없었다고 보고 하였으며, 나머지 1편의 연구에서는 두 군 모두에서 경미한 부작용이 나타났다고 보고됨 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례: NR
2	Kuizenga- We ssel S (2015)	기능성 변비	프로바이오틱스	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: 5편 모두에서 발생하지 않음 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(중재군과 대조군 2명에서 5건), 식욕부진(중재군 1명): 1편 ○ 소화 증상(1편, n=42, 메스꺼움, 구토, 복통, 팽만감, 부글거림, 고창(meteorism, 항문자극): 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않음 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례: NR

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험

7) 크론병

총 4편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 중증 위해사례로는 구체적인 사례를 보고하지 않고 전체 중증 위해사례 발생자수만 보고하였고, 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 그 외 위해사례로는 소화기계 증상, 설사, 전체 경증 위해사례 발생자수 등을 보고하였으며, 두 군에서 비슷한 비율로 발생하였거나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 전체 위해사례도 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 30).

표 30. 크론병 위험사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Doherty G (2009)	크론병	프로바이오틱스 (수술 후의 크론병 예방 목적)	RCT: 3편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 전체 중증 위해사례 (3편, n=213) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 15/105명(14.3%) VS. 대조군 22/108명(20.4%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 0.73, 95% CI: 0.35, 1.52; I²= 0%). <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
2	Rolfe VE (2006)	크론병	프로바이오틱스	RCT 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 소화기계 증상(2편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2편에서 중재군과 대조군에서 비슷한 비율로 더부룩함 증상을 보고함. ○ 설사(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군과 대조군에서 비슷한 비율로 설사 발생을 보고함 ○ 위해사례 발생으로 인한 연구 중도 탈락(2편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1편에서 프로바이오틱스 단독군, 프로바이오틱스+항생제 군에서 각각 2명씩 중도 탈락자 발생함. ▪ 1편에서 중재군에서 2명의 중도 탈락자 발생함.
3	Shen J (2009)	크론병	프로바이오틱스 (Lactobacilli)	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(5편, n=350) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 포함된 위해사례로: 가벼운 구역질(mild nausea), 설사, 구토, 더부룩함, 부종 ▪ 중재군 44/175명(25.1%) VS. 대조군 54/175명(30.9%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 0.83, 95% CI: 0.61, 1.12; I²= 0%).
4	Shen J (2014)	크론병	기존치료법에 프로바이오틱스 추가 복용	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 (4편, n=275) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 37/136명(27.2%) VS. 대조군 46/139명(33.1%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 0.87, 95% CI: 0.65, 1.15; I²= 0%).

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

8) 궤양성 대장염

총 6편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 5편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 그 외 위해사례로는 설사, 복부팽만, 두통, 오심, 복통, 혈변 등을 보고하였으며, 프로바이오틱스군과 중재군 두 군에서 비슷한 비율로 발생하였거나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 전체 위해사례도 두 군 사이의 발생 빈도가 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 대부분 RCT였으며, 코호트(cohort) 연구도 1편 있었다(표 31).

표 31. 궤양성 대장염 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Losurdo G (2015)	궤양성 대장염	Escherichia coli Nissle 1917	RCT: 6편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 전체 경증 부작용 발생비율 ■ 프로바이오틱스(ECN)군에서 가장 흔한 이상사례: 설사, 팽만감 ■ 프로바이오틱스(ECN)군 35.9%, 대조군 26.1% ■ 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(OR 1.44 95% CI: 0.80, 2.59 I ² = 48%).
2	Mardini HE (2014)	궤양성 대장염	■ VSL#3+다 큰치료 없음 ■ VSL#3+전통적치료(5-ASA and/or 면역조절제)	■ RCT: 3편 ■ Cohort: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: 세부내용 제시 없음 ■ VSL#3를 치료받은 그 외 위해사례 비율은 9%(33명/353명)이며, 위해사례의 주요 증상은 복부팽만감(80% 이상)이나, 치료가 요구되지 않음. ■ 그 외 위해사례 발생률(The pooled incidence of mild side effects): 17.7%(95% CI: 12.8, 24.0).
3	Mallon PT (2009)	궤양성 대장염	■ 프로바이오틱스+프리바이오틱스 ■ 프로바이오틱스+표준치료 ■ 프로바이오틱스+발살라자이드(Balsalazide)	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(1편) ■ 이상사례 발생비율(%): E coli 그룹 15.3%, Mesalazine 그룹 11.9% ■ E coli 그룹: 복통 혹은 복부팽만감(72.3%), 두통(9.1%), 오심(9.1%), 구강궤양(9.1%) ■ Mesalazine 그룹: 복통 혹은 복부팽만감(75%), 두통(12.5%), 오심(12.5%) ■ 두 그룹 간의 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음(RR 0.75, 95% CI: 0.3, 1.88)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
4	Naidoo K (2011)	궤양성 대장염	프로바이오틱스	RCT: 3편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> Kruis 1997 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례: 설사(diarrhoea), 고창 및 복부팽만(flatulence and distension), 오심과 구토(nausea and vomiting), 두통(headache) <input type="checkbox"/> Kruis 2004 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 13명 환자(프로바이오틱스군 7명, mesalazine군 6명) 중에서 중대 위해사례 17건 보고 ▪ 위해사례: 혈변(bloody stools), 오심(nausea), 설사(diarrhoea), 점액 분비물(mucous secretion), 복통(abdominal pain), 두통(headache) <input type="checkbox"/> Zocco 2006 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례 발생이 유의하지 않음 <input type="checkbox"/> 위해사례 경험비율(N=430, Kruis 1997; Kruis 2004): 프로바이오틱스군(26%) VS. mesalazine군(24%) <input type="checkbox"/> 2개 연구의 메타분석결과(Kruis 1997; Kruis 2004): 프로바이오틱스군과 mesalazine군 사이 간의 위해사례 발생의 통계적인 유의한 차이를 보이지 않음(OR 1.21, 95% CI: 0.80, 1.84; I ² = 27%)
			프로바이오틱스	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례 종류: 고창(flatulence), 복부팽만감 및 복통(abdominal bloating and pain), 대변농도 변화(changes in faecal consistency), 관절통(arthralgia), 천장관절(sacroiliitis), 피로(tiredness), 실금(incontinence), 스트레스(stress), 구강 내 수포(oral blisters), 안구건조증(eye dryness), 두통(headache), 현기증(dizziness), 감기(influenza), 위장염(gastroenteritis), 방광염과 폐렴(cystitis and pneumonia) (※ 위해사례종류별 건수 제시는 없음) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례 경험: 프로바이오틱스군 20명 중 23건 VS. 위약군 12명 중 12건 ▪ 두 군 간의 위해사례 발생수는 통계적으로 차이를 보이지 않음
5	Pardi DS (2016)	궤양성 대장염	프로바이오틱스	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군: 설사(1명), 복통과 변비(2명), 위 작열감(1명), 오심(1명), 복부팽만감(1명) ▪ 위약군: 오심(4명), 변비와 복통(1명)으로 6주간 연구 약 중단

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
6	Zigra PI (2007)	궤양성 대장염	<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스+발살라자이드(balsalazide) ■ 프로바이오틱스 ■ 프로바이오틱스+메살라민(mesalazine) ■ 프로바이오틱스+프리바이오틱스(신바이오틱스) 	RCT: 9편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(이상반응) <ul style="list-style-type: none"> ■ 9개 RCT 연구 중에 7개 연구(77.8%)에서 이상반응 데이터가 보고됨 ■ 메타분석 결과(7편, n= 710): 프로바이오틱스군과 대조군 간에 이상반응의 발생빈도에서 유의한 차이를 보이지 않음(RR 1.17, 95% CI: 0.81, 1.70) 1) 하위그룹 간의 위해사례 상대위험도: 두 군 간 유의미한 차이가 없었음 <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스군 VS. 항염증성 약제: RR 1.12, 95% CI: 0.69, 1.83 - 프로바이오틱스군 VS. 위약군: RR 0.72, 95% CI: 0.10, 5.30 - 질환 개선(induction of remission): RR 0.29, 95% CI: 0.06, 1.45 - 질환 유지(maintenance of remission): RR 1.27, 95% CI: 0.86, 1.86 2) 프로바이오틱스 종류에 따른 위해사례의 상대적 발생 위험도: 두 군 간 유의미한 차이가 없었음 <ul style="list-style-type: none"> - Bifidobacteria군: RR 0.72, 95% CI: 0.10, 5.30 - E. coli군: RR 1.25, 95% CI: 0.85, 1.84 3) 궤양성대장염 타입에 따른 위해사례의 상대적 발생 위험도: 두 군 간 유의미한 차이가 없었음 <ul style="list-style-type: none"> - 활동성 궤양성 대장염: RR 0.83, 95% CI: 0.12, 5.94 - 비활동성 궤양성 대장염: RR 1.16, 95% CI: 0.77, 1.74 - 경증에서 중정도 궤양성 대장염: RR 0.60, 95% CI: 0.12, 3.08

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

9) 단장 증후군

단장 증후군 환자인 소아 및 유아에서 프로바이오틱스의 효과와 안전성을 검토한 총 1편의 체계적 문헌고찰 문헌에 포함된 11편의 임상문헌 중 4편의 증례보고 문헌에서 중증 위해사례로 패혈증 3건, 그 외 위해사례로 D-젖산산증(D-Lactic acidosis) 2건을 보고하였다. 각 문헌에서는 단장증후군 환자의 장내벽을 통해 프로바이오틱스 균이 혈액으로 이동하거나 카테터 오염 등으로 인해 위해사례가 유발된 것으로 추정하고 있으며, 저자는 안전성 관련 추가 연구가 필요하다고 기술하고 있다(표 32).

표 32. 단장 증후군 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Reddy VS (2013)	단장증후군	프로바이오틱스	증례보고: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱 패혈증: 락투비실루스 패혈증(Lactobacillus sepsis) 2건, 균혈증(bacteremia) 1건 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ D-젖산산증(D-Lactic acidosis): 2건

10) 간성뇌증

총 4편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 3편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 중증 위해사례로는 최소증상 간성뇌증과 명백한 간성뇌증이 악화되거나 진행된 경우와 전 원인 사망률, 감염 또는 응급실 방문이 있었으며, 대부분 프로바이오틱스군과 대조군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었으나, 1편의 문헌에서 프로바이오틱스군의 중증 위해사례 발생 위험이 통계적으로 낮았다. 그 외 위해사례는 보통, 구역질이 있었으며, 경미한 위해사례(mild adverse event)의 경우 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 전체 위해사례도 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 33).

표 33. 간성뇌증 위해사례

번호	1저자 (출판 연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Holte K (2012)	간성뇌증	프로바이오틱스, 신바이오틱스	RCT: 6편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 최소증상 간성뇌증과 명백한 간성뇌증이 악화되거나 진행(deterioration of HE or progression from MHE to overt HE) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스/신바이오틱스군 5/171(2.9%) VS. 대조군(위약 또는 lactulose) 12/162(7.4%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스/신바이오틱스의 명확한 효과가 나타나지 않았음(RR 0.51, 95% CI: 0.20, 1.34; I²= 0%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해 사례(overall adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스/신바이오틱스군 4/91(4.4%) VS. 대조군(위약) 12/89(13.5%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.32, 95% CI: 0.04, 2.57; I²= 59%)
2	McGee RG (2011)	간성뇌증	프로바이오틱스, 신바이오틱스	<ul style="list-style-type: none"> ■ 전향적 무작위 시험: 1편 ■ 병렬 그룹 무작위 시험: 2편 ■ 병렬 무작위 시험: 1편 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 전 원인 사망률(all-cause mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 1/57명(1.8%) VS. 대조군(중재 없음) 1/48명(2.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 간 사망률은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.72, 95% CI: 0.08, 6.60; I²= 0%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해 사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 프로바이오틱스군 VS. 위약/중재 없음 <ul style="list-style-type: none"> 1) 위해사례 발생 건수(number of adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/77건(2.6%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 6/68건(8.8%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 간 위해사례 발생 건수는 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.34, 95% CI: 0.08, 1.42; I²= 0%) ■ 구체적인 위해사례는 제시하지 않음 <input type="checkbox"/> 프로바이오틱스군 VS. 락툴로스(lactulose) <ul style="list-style-type: none"> 1) 위해사례 발생 건수(number of adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 3/56건(5.4%) VS. 대조군(락툴로스) 6/55건(10.9%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군과 대조군 간 위해사례 발생 건수는 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.57, 95% CI: 0.06, 5.74; I²= 55%)

번호	1저자 (출판 연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ 구체적인 위해사례는 제시하지 않음
3	Shukla S (2011)	간성뇌증	프로바이오틱스 신바이오틱스	RCT: 3편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군: 복통(abdominal pain), 구역질(nausea) ▪ 대조군: 설사(diarrhea), 두통(headache)
4	Zhao LN (2015)	간성뇌증	프로바이오틱스	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 중증 위해사례(severe adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중증 위해사례 정의: 간성뇌증으로 악화된 최소증상 간성뇌증(minimal hepatic encephalopathy developing into overt hepatic encephalopathy), 입원(hospitalizations), 감염 또는 관련 없는 응급실 방문(infections or unrelated emergency room visits) ▪ 프로바이오틱스군 25/184(13.6%) VS. 대조군 42/175(24%) ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 중증 위해사례의 감소와 관련성이 있었음(RR 0.59, 95% CI: 0.39, 0.90; I²= 0%) ○ 전 원인 사망률(all-cause mortality) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 13/166(7.8%) VS. 대조군 19/154(12.3%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.66, 95% CI: 0.35, 1.26; I²= 0%) □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 경미한 위해사례(mild adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 29/155(18.7%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 19/146(13.0%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 1.46, 95% CI: 0.87, 2.45; I²= 0%)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

11) 췌장염

총 6편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 6편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 중증 위해사례로는 괴사성 췌장 조직 감염 발생률, 전체 감염률, 수술 발생률, 사망률, 수술을 필요로 하는 복부농양, 입원(기간), 전신염증반응증후군, 장기 부전 등이 있었으며, 대부분 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 1편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 장허혈이 프로바이오틱스군에서만 발생(9명 중 7명)하였다는 보고가 있었으나 직접적인 인과관계는 확인되지 않았다. 그 외 위해사례로는 국소 패혈성 합병증, 기타 국소 합병증, 기타 감염 등이 보고되었으며, 모든 문헌에서 프로바이오틱스군과 증재군 두 군간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 34).

표 34. 췌장염 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Gou S (2014)	췌장염	프로바이오틱스	RCT: 6편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 괴사성 췌장 조직 감염 발생률(infection of necrotic pancreas tissue)(5편, n=509) <ul style="list-style-type: none"> ■ 증재군 30/260명(11.5%) VS. 대조군 36/249명(14.4%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 1.25, 95% CI: 0.79, 1.98; I²= 47%) ○ 전체 감염률 (3편, n=416) <ul style="list-style-type: none"> ■ 증재군 57/215명(26.5%) VS. 대조군 58/201명(28.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 1.09, 95% CI: 0.80, 1.48; I²= 41%) ○ 수술 발생률 (4편, n=460) <ul style="list-style-type: none"> ■ 증재군 36/236명(15.3%) VS. 대조군 30/224명(13.4%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 1.22, 95% CI: 0.43, 3.47; I²= 65%) ○ 입원기간 (3편, n=369) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(MD 2.45, 95% CI: -2.71, 7.60; I²= 72%) ○ 사망률 (5편, n=509) <ul style="list-style-type: none"> ■ 증재군 28/260명(10.8%) VS. 대조군 19/249명(7.6%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이 없음(RR 0.72, 95% CI: 0.42, 1.25; I²= 51%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
2	McClave SA (2006)	췌장염	장관영양요법 군이 프로바이오틱스 추가 복용	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 사망률(n= 45) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 1/22명(4.5%) VS. 대조군 2/23명(8.7%) <input type="checkbox"/> 복합장기부전, 전염성 이환율, 위낭포, 출혈, 장괴사를 포함한 합병증 발생률(n= 45) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 6/22명(27.3%) VS. 대조군 15/23명(65.2%) <input type="checkbox"/> 수술을 필요로 하는 복부농양 (n=45) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 1/22명(4.5%) VS. 대조군 7/23명(30.4%) ▪ 중재군에서 발생률 유의하게 더 낮음 <input type="checkbox"/> 입원기간 (n=45) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 13.7일 VS. 대조군 21.4일 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
3	Petrov MS (2009)	췌장염	장관영양요법 군이 식이섬유가 함유된 프로바이오틱스 추가 복용	RCT: 3편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 사망률 (3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(RR 0.85, 95% CI: 0.18, 7.83) <input type="checkbox"/> 전체 감염성 합병증 발생률 (3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(RR 0.71, 95% CI: 0.40, 1.27) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
4	Poropat G (2015)	췌장염	장관영양요법 군이 프로바이오틱스 추가 복용	RCT: 6편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 전체 사망률 (6편, n=666) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 28/320명(8.8%) VS. 대조군 26/346명(7.5%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 1.13, 95% CI: 0.66, 1.91; I²= 63%) <input type="checkbox"/> 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome) (3편, n=223) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 45/98명(45.9%) VS. 대조군 70/125명(56.0%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 1.07, 95% CI: 0.90, 1.27; I²= 67%) <input type="checkbox"/> 장기 부전(organ failure) (4편, n=644) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 63/313명(20.1%) VS 대조군 103/331명(31.1%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 0.84, 95% CI: 0.67, 1.04; I²= 61%) <input type="checkbox"/> 심각한 위해사례 (1편, n=298) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 중 9명에서 장 허혈(bowel ischaemia) 발생하여 이 중 7명 사망, 대조군에서는 발생하지 않음 <input type="checkbox"/> 입원기간 (n=538) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(MD -1.71, 95% CI: -6.04, 2.61; I²= 37%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> □ 그 외 위해사례 ○ 위해사례(adverse event)(2편, n=133) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 5/68명(7.4%) VS. 대조군 4/65명(6.2%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 1.18, 95% CI: 0.33, 4.20; $I^2= 0\%$) ○ 국소 패혈성 합병증(local septic complications)(6편, n=666) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 34/320명(10.6%) VS. 대조군 51/346명(14.7%) ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(RR 0.69, 95% CI: 0.46, 1.05; $I^2= 48\%$) ○ 기타 국소 합병증(3편, n=431) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 75/221명(33.9%) VS. 대조군 63/210명(30.0%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 1.13, 95% CI: 0.86, 1.49; $I^2= 0\%$) ○ 기타 감염 (3편, n=223) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 15/98명(15.3%) VS. 대조군 30/125명(24.0%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 0.56, 95% CI: 0.32, 0.98; $I^2= 0\%$)
5	Sun S (2009)	췌장염	장관영양요법 군이 프로바이오틱스 추가 복용	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 ○ 전체 사망률(3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 27/207명(13.0%) VS. 대조군 17/196명(8.7%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.83, 95% CI: 0.14, 4.83; $I^2= 73.2\%$) ○ 감염된 췌장의 괴사(infected pancreatic necrosis) 3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 24/207명(11.6%) VS. 대조군 24/196명(12.2%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.56, 95% CI: 0.13, 2.35; $I^2= 63.5\%$) ○ 전신염증반응성증후군(2편, n=107) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 12/55명(21.8%) VS. 대조군 16/52명(30.8%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.64, 95% CI: 0.25, 1.61; $I^2= 0\%$) ○ 요로감염(2편, n=358) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 4/184명(2.2%) VS. 대조군 5/173명(2.9%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.70, 95% CI: 0.18, 2.75; $I^2= 0\%$) ○ 흉부감염(3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 28/207명(13.5%) VS. 대조군 22/196명(11.2%) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 1.24, 95% CI: 0.68, 2.24; $I^2= 0\%$) ○ 수술적 치료 발생(3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 33/207명(15.9%) VS. 대조군 28/196명(14.3%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.59, 95% CI: 0.11, 3.07; $I^2= 78.8\%$) ○ 입원기간 (2편, n=321) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(WMD -1.20, 95% CI: -13.33, 10.92; $I^2= 85.7\%$) <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p>
6	Zhang MM (2010)	췌장염	프라바이오틱스 신바이오틱스	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 ○ 사망률(5편, n=507) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 29/258명(11.2%) VS. 대조군 21/249명(8.3%) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.73, 95% CI: 0.18, 2.98; $I^2= 67\%$) ○ 전신염증반응성중후군 및 다발성 장기 부전(5편, n=507) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 66/258명(25.6%) VS. 대조군 65/249명(26.1%) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.75, 95% CI: 0.23, 2.50; $I^2= 83\%$) ○ 췌장성 감염(pancreatic infections)(3편, n=403) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 26/207명(12.6%) VS. 대조군 29/196명(14.8%) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.50, 95% CI: 0.12, 2.17; $I^2= 73\%$) ○ 감염성 병증(infectious morbidity)(5편, n=507) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 73/258명(28.3%) VS. 대조군 107/249명(43.0%) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.30, 95% CI: 0.09, 1.02; $I^2= 84\%$) ○ 수술적 치료 발생 (3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.59, 95% CI: 0.11, 3.07) ○ 입원기간 (4편, n=378) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 중재군에서 입원기간이 더 짧음(OR -3.87, 95% CI: -6.20, -1.54; $I^2= 55\%$) <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p>

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I^2 : Higgin's I^2 통계량

12) 기타 위장질환

총 6편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 3편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 중증 위해사례로는 응급실 재방문, 입원(기간)있었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 그 외 위해사례로는 비염, 중이염, 복통, 과민반응, 위장염, 구토, 근간대성 경련 등이 있었으나 두 군간 발생률 차이가 통계적으로 유의하지 않았거나, 발생률이 비슷하였다. 전체 위해사례의 경우 2편의 문헌에서 중재군과 대조군의 위해사례 발생률이 비슷하다고만 보고하였고, 구체적인 수치는 제시하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 35).

표 35. 기타 위장질환 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Freedman SB (2015)	기타 위장질환	프로바이오틱스	RCT: 6편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="radio"/> 응급실 재방문: 1편(n=155) <input type="checkbox"/> 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이 없음(RR 0.78; 95% CI: 0.36, 1.67) <input type="radio"/> 입원(전체): 3편(n=833) <input type="checkbox"/> RR 0.53; 95% CI: 0.26, 1.07 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="radio"/> 비염 <input type="checkbox"> 중재군 1/55(2%) VS. 비교군 0/58(0%) <input type="checkbox"/> RD 0.02; 95% CI: -0.03, 0.07 <input type="radio"> 중이염 <input type="checkbox"/> 중재군 1/55(2%) VS. 비교군 0/58(0%) <input type="checkbox"/> RD 0.02; 95% CI: -0.03, 0.07 <input type="radio"/> 복통 <input type="checkbox"> 중재군 2/130(1%) VS. 비교군 4/131(3%) <input type="checkbox"/> RD 0.01; 95% CI: -0.07, 0.05; RR 0.67; 95% CI: 0.06, 7.97 <input type="radio"/> 과민반응(Hypersensitivity) <input type="checkbox"> 중재군 1/75(1%) VS. 비교군 0/76(0%) <input type="checkbox"/> RD 0.01, 95% CI: -0.02, 0.05 </input></input></input></input>
2	Korteriink JJ (2014)	기능성 위장장애	프로바이오틱스 섭취군	RCT: 8편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ 위장염 1건, 구토 3건(1편) ▪ 복통 3건, 구토 1건(1편) ▪ 프로바이오틱스군과 대조군의 발생률이 비슷함
3	Szajewska H (2014)	급성 위장염 소아환자	프로바이오틱스 (L.acidophilus LB)	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군과 대조군에서 위해사례 발생률 비슷함(구체적인 수치 제시하지 않음)
4	Szajewska H (2007)	급성 위장염 소아환자	프로바이오틱스 (L.rhamnosusGG: LGG)	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 모두에서 1명씩의 근간대성 경련(myoclonic jerk) 발생(1편)
5	Szajewska H (2013)	급성 위장염 소아환자	프로바이오틱스 (L.rhamnosus GG)	RCT: 15편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="radio"/> 입원기간(4편): <ul style="list-style-type: none"> ▪ MD -1.42 days; 95% CI: -3.05, 0.21; I²= 99% <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군과 대조군에서 위해사례 발생률 비슷함(구체적인 수치 제시하지 않음)
6	Xu M (2015)	영아 산통	프로바이오틱스 (L.reuteriDS M17938 단일복용)	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위약군에서 비염, 발열, 습진, 역류성 식도염, 귀알이 보고됨(1편) ▪ 위약군이나 중재군에서 부작용이 나타나지 않았다고 보고함(4편) <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, MD: 평균차, RD: 위험차, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

13) 기타 간질환

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 중증 위해사례로는 사망률, 입원기간, 간성뇌증으로 악화가 있었는데, 사망률은 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 반면, 입원기간은 프로바이오틱

스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 더 짧았으며, 간성뇌증으로 악화될 위험도 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다. 그 외 위해사례로는 설사와 팽만감(bloating)과 같은 경증 부작용이 있었으나, 두 군간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 36).

표 36. 기타 간질환 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Sawas T (2015)	기타 간질환 (간이식 예정 환자)	섬유소를 포함한 프로바이오틱스 수술 후 감염질환 예방목적)	RCT: 3편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 사망률(3편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 연구기간 동안 사망 발생하지 않음(2편) ▪ 전체 환자 중 3%가 사망한 것으로 보고하였으며, 군간 차이는 없었음(1편) <input type="checkbox"/> 입원기간(3편, n=196) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 중재군에서 대조군보다 입원기간이 더 짧음(WMD -1.41, 95% CI: -1.97, -0.86; I²= 0%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 전체 경증 부작용 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 주요 부작용: 설사와 팽만감(bloating) ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.57, 95% CI: 0.27, 1.22, I²= 0%)
2	Xu J (2014)	기타 간질환	프로바이오틱스	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <input type="checkbox"/> 명백한 간성뇌증으로 악화(development of overt hepatic encephalopathy) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 37/207(17.9%) VS. 대조군(위약 또는 중재 없음) 62/187(33.2%). ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 중증 위해사례의 감소와 관련성이 있었음(RR 0.42, 95% CI: 0.26, 0.70; I²= 0%). <input type="checkbox"/> 사망률(mortality) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 19/204(9.3%) VS. 대조군 23/185(12.4%) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.73, 95% CI: 0.38, 1.41; I²= 0%). <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, WMD: 가중평균차, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

라. 피부 및 알러지

1) 아토피 피부염 2) 습진 3) 알러지 관련 질환(비염, 천식 포함)으로 세부범주를 구분하여 제시하였다.

1) 아토피 피부염

총 1편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 중증 위해사례는 없었으며 그 외 위해사례, 전체 위해사례 발생률을 보고하였다. 그 외 위해사례로는 급성 장염, 포진성 습진, 식중독, 호흡기 세포 융합 바이러스성 세기관지염 등의 발생을 보고하고 있으나 프로바이오틱스와는 무관한 것으로 결론을 내렸다. 소화기계 증상(설사, 구토)은 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 포함된 문헌들에서 보고한 전체 위해사례 발생률은 프로바이오틱스군이 30.7~91.1%로 다양했으나, 중재군의 위해사례 발생률은 보고되지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 37).

표 37. 아토피 피부염 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Kim S (2014)	아토피 피부염	프로바이오틱스 신바이오틱스	RCT: 9편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 급성 장염, 포진성 습진(eczema herpeticum), 식중독, 호흡기세포융합바이러스성 세기관지염(respiratory syncytial virus bronchiolitis)이 발생하였으나, 프로바이오틱스와는 무관함 ▪ 위해사례 대부분이 소화기계 증상(설사, 구토)이었고, 두 군 간 유의한 차이가 없었음 ▪ 그 밖에 발열, 감염, 피부장애, 천명(wheezing), 기침이 발생함 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스의 발생률이 30.7~91.1%로 다양함

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험

2) 습진

총 1편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 중증 위해사례와 그 외 위해사례를 보고하였다. 중증 위해사례로는 사망 1건이 포함된 프로바이오틱스 사용 관련 패혈증을 4건을 보고 하였으나, 최종 선정된 문헌이 아닌 증례보고 결과였다. 그 외 위해사례로는 위장관 증상이 있었는데 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT와 증례보고였다(표 38).

표 38. 습진 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Boyle RJ (2009)	습진	프로바이오틱스 복용	RCT: 5편, 증례보고: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스 사용과 관련된 패혈증 4건 보고(사망 1건 포함). ▪ 증례보고(선정된 문헌은 아님) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장관 증상(Gastrointestinal symptoms) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석결과: 프로바이오틱스와 위약군간의 위해사례 위험도비에서 유의미한 차이는 보이지 않았음(OR 1.57, 95% CI: 0.78, 3.15; I²= 0.0%)

RCT: 무작위배정 비교임상시험, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

3) 알러지 관련 질환(비염, 천식 포함)

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 그 외 위해사례로는 설사, 복통, 고창(flatulence) 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생률은 일반적으로 유사하였다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 39).

표 39. 알러지 관련 질환(비염, 천식 포함) 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Das RR (2013)	알러지성 기도질환 환자(천식, 비염 환자 포함)	프로바이오틱스 (최소 2주 이상)	RCT: 3편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 부작용 발생하지 않음(2편) ▪ 3가지 증상(감기, 설사, 구토)과 관련하여 총 14건의 경미한 부작용이 발생하였다고 보고되었으나 중재군/대조군 중 어디에서 발생하였는지 구분할 수 없음(1편) ▪ 통계적으로 유의한 차이가 없었음
2	Zajac AE (2015)	알러지성 비염 환자	프로바이오틱스	RCT: 23편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 심각한 위해효과가 없었다고 보고(건수는 보고하지 않음) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 설사, 복통, 고창(flatulence) 등이 보고되었으나 위약군과 중재군간 발생률은 일반적으로 유사하였음(건수는 보고하지 않음) ▪ 23개 연구 중 1명이 일차적으로 고창이 발생하여 연구에서 탈락되었음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험

마. 비노 및 생식기

비노 및 생식기의 세부범주로 1) 질효모 감염증 2) 요로 감염증을 구분하여 분석결과를 제시하였다.

1) 질효모 감염증

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를

보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 1편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었다. 그 외 위해사례로는 두통, 식욕증가, 가려움증, 작열감이 보고되었고, 전체 위해사례는 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT, 준실험시험(quasi-experimental trial), 위약대조시험(placebo controlled trial)이었다(표 40).

표 40. 질효모 감염증 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Abad CL (2009)	질효 모감염증	프로바이오틱스 (lactobacillus)	<ul style="list-style-type: none"> ■ RCT: 4편 ■ 준실험시험: 2편 ■ 위약대조시험: 1편 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(7편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 위해효과 없음(4편) ■ 두통, 식욕증가, 가려움증, 작열감이 발생했다고 보고됨(3편)
2	Senok AC (2009)	질효 모감염증	혼합 프로바이오틱스+기존항생제 (metronidazole) 치료	RCT: 1편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 2/17명 VS. 대조군 11/18명(1편) ■ 프로바이오틱스군에서의 발생률 통계적으로 유의미하게 낮음(OR 0.08, 95% CI: 0.01, 0.49)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간

2) 요로 감염증

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 1편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 중증 위해사례는 구체적인 질환이나 증상을 보고하지 않고, 중대한 이상반응 정도로만 기술되어 있었으며, 프로바이오틱스군과 중재군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 그 외 위해사례로는 설사, 오심, 구토, 변비, 질 부위 증상 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군의 발생률이 더 낮았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT와 quasi-RCT였다(표 41).

표 41. 요로 감염증 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Grin PM (2013)	요로 감염증	프로바이오틱스 (Lactobacillus 질정삽입)	RCT: 5편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 요로감염 재발률(5편, n=294) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이 없음(RR 0.85; 95% CI: 0.58, 1.25; I²= 19%) ○ 이상반응(2편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 질 분비물, 가려움증 또는 중등도의 복부불편감: 중재군 56% VS. 위약군 50% ▪ 질정 삽입이후 제거 시 불만: 중재군 4명(16%) VS. 위약군 1명(5%)
2	Schwenger M (2015)	요로 감염증	프로바이오틱스	RCT, quasi-RCT: 9편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ NAPRUTI StudyII(2006) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군17명(14.8%) VS. 항생제군14명(11.4%) ▪ 통계적인 차이는 없음(중대한 이상반응에 대한 자세한 언급은 없음) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ NAPRUTIStudyII(2006) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 이상반응으로 인한 연구철회: 프로바이오틱스군 6명(5.2%) VS. 항생제군 15명(12.2%) ▪ 최소 1건 이상의 설사(diarrhoea), 오심(nausea), 구토(vomiting), 변비(constipation), 질부위 증상(vaginal symptoms): 프로바이오틱스군 66명(57.4%) VS. 항생제군 72명(58.5%) ○ Stapleton(2011) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 이상반응으로 위약군에서 1명 치료를 중단함 ○ Ferrara(2009), Kontiakari(2001), Reid(1992) . <ul style="list-style-type: none"> ▪ 이상반응 보고 없음 ○ Stapleton(2011) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 최소 1건 이상의 이상반응(질분비물과 중등도의 복부 불편감) 경험: 프로바이오틱스군 28명(56%) VS. 대조군(위약) 25명(50%) ○ Baerheim(1994) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 분비물에 대한 호소: 프로바이오틱스군 4명 VS. 위약 대조군 1명 ○ Czaja(2007) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 연구참여자의 약 반 정도가 질분비물, 외부회음부 가려움, 질칸디다증, 질냄새, 복부통증, 배뇨곤란, 비정상적 질분비물 등이 발생했다고 자기 기입식 보고에 기록함

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, quasi-RCT: 준무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, RD: 위험차, I²: Higgin's I² 통계량

바. 호흡기

호흡기 관련 질환으로는 상기도 감염 관련 문헌만 선정되었다.

1) 상기도 감염

총 2편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 없었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 그 외 위해사례로는 구토, 설사, 장 통증, 부글거림, 메스꺼움 등이 보고 되었으나 1편에서는 프로바이오틱스군과 대조군 사이의 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았고, 나머지 1편에서는 자세한 위해사례 건수가 제시되지 않았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 42).

표 42. 상기도 감염 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Hao Q (2015)	상기도 감염	7일 이상 프로바이오틱스 섭취	RCT: 12편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례(4편) ○ 설사, 구토, 장 통증, 묽은 변, 부글거림, 메스꺼움, 과민성 증가 등(n= 1,234) ■ 부작용 및 위해사례: 프로바이오틱스군 51명/614명 (8.0%) VS. 대조군 55명/620명(9.0%) ■ 메타분석 결과: 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않음(OR 0.88, 95% CI: 0.65, 1.19)
2	Ozen M (2015)	상기도 감염	프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 신바이오틱스를 캡슐과 요거트 형태로 투여	RCT: 6편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: ○ 구토, 설사, 발진 ■ 자세한 위해사례 건수는 제시되지 않음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간

사. 기타

기타 범주에는 다른 어느 범주로 구분하기 어려운 질환이나 환자의 상태를 모두 포함시켰다. 세부적인 범주는 1) 암 2) 중환자실 3) 수술환자 4) 항생제 복용환자 5) 복합질환 6) 기타가 있다.

1) 암

총 1편의 체계적 문헌고찰 문헌을 분석한 결과분석 중증 위해사례는 2건의 증례보고에서 패혈증, 간농양을 보고하였으나 프로바이오틱스로 인한 것인지 원인을 정확하게 알 수 없었다. 그 외 위해사례는 충수염, 오심, 구토, 경증 위장장애, 혈압 상승 등이 일부 보고되고 있으며, 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 발생률이 낮거나 비슷한 것으로 나타났다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT와 증례보고였다(표 43).

표 43. 암 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Redman MG (2014)	암	Colotium (ADVITEC)	증례보고: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: 간농양 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 충수염 1건
			Saccharomyces boulardii	증례보고: 2편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 ■ 사카로마이세스 세레비제균 진균혈증(Saccharomyces cerevisiae fungaemia): 1건 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 혈액배양검사를 통한 사카로마이세스 세레비제균 검출 (Saccharomyces cerevisiae found on blood cultures): 1건
			Lactobacillus acidophilus	증례보고: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 ■ 3일 동안 혈액배양검사 상에서의 지속성 락토바실러스 액시도필러스 박테리아혈증(Persistent Lactobacillus acidophilus bacteraemia on serial blood cultures for 3 days): 1건 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR
				증례보고: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
			Bacillus oligonitrophilus KU-1		<input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 잠재적 이상사례 5건-구역질(Sicchasia)(환자 철회), 혈압 증가(프로바이오틱스 중단), 두개강 내압 증가(ICP gain)
			Lactobacillus acidophilus 포함(불명확)	증례보고: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 증상이 명확하지 않은 혈액배양검사 상에서의 지속성 락토바실러스 엑시도필러스(Lactobacillus acidophilus on blood cultures though not clear to tell if symptomatic) 1건
			Lactobacillus casei	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 광범위한 위장관계 및 요로 증상 ■ 약성 종양(이행성 세포암) 또는 화학요법과 구별 불가 ■ 프로바이오틱스 없는 군: 126건, 프로바이오틱스 그룹: 80건 발생
			Bacillus subtilis 포자(spores) (Enterogerminal)	증례보고: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: 세부내용 제시 없음 ■ 혈액배양검사 상의 B. subtilis균 양성반응(Blood cultures positive for B. subtilis) 1건
			Lactobacillus rhamnosus GG	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 호중구 감염(혈액 배양검사 상의 락토바실러스 무검출): 프로바이오틱스군 9명, 비프로바이오틱스군 2명
			Lactobacillus brevis CD2	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 ■ 항암치료 4주 후 급성심근경색 발생 1명(1%)(저자들은 항암화학요법에 의한 것으로 제시) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: 세부내용 제시 없음 ■ 프로바이오틱스군: 연하곤란(Grade II) 1명(1%), 위약군: 연하곤란(Grade II) 7명(8%), 오심과 구토(Grade II) 6명(6%)
			Antibiophilus 사체(sachet) (Lactobacillus rhamnosus가 포함됨)	RCT: 1편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 ■ 프로바이오틱스군: 경증에서 중간정도의 위장관 장애 3명(3%) ■ 위약군: 경증에서 중간정도의 위장관 장애 2명, 입술 부종 1명(2%)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험

2) 중환자실

총 7편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 7편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 6편이었다. 중증 위해사례는 전 원인 사망률, 중환자실 및 병원 사망률, 중환자실 감염, 중환자실 및 인공호흡기 관련 폐렴, 중환자실 카테터 감염, 중환자실 입원기간 등이 있었다. 이 중 병원 및 중환자실 사망률은 7편의 문헌 모두 프로바이오틱스군과 대조군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 중환자실 감염은 1편의 문헌에서 보고하고 있으며, 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 중환자실 카테터 감염 관련 2편의 문헌에서는 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮았거나 차이가 없었다. 중환자실 및 인공호흡기 관련 폐렴은 3편의 문헌에서 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮았으며 4편의 문헌에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중환자실 입원기간은 2편의 문헌에서 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의하게 짧았으며, 5편의 문헌에서는 두 군 간 유의미한 차이가 없었다. 그 외 위해사례는 설사, 경련성 복통 등을 보고하였으나 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 모두 RCT였다(표 44).

표 44. 중환자실 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Barraud D (2013)	중환자실	프로바이오틱스 , 프라이오틱스 , 신바이오틱스	RCT: 13편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 ○ 전 원인 사망률(all-cause mortality) 1) 중환자실(ICU) 입원 전 원인 사망률(ICU mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 108/539(20.0%) VS. 대조군 121/580(20.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.85, 95% CI: 0.63, 1.15; I²= 0%) ■ 사망률>20%인 문헌 대상 분석결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.84, 95% CI: 0.62, 1.14; I²= 0%) 2) 병원 입원 전 원인 사망률(hospital mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 110/426(25.8%) VS. 대조군 115/415(27.7%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.90, 95% CI: 0.65, 1.23; I²= 0%) ■ 사망률>20%인 문헌 대상 분석결과: 두 군 사이에 통계적

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.92, 95% CI: 0.66, 1.27; $I^2 = NR$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 중환자실 감염(ICU-Acquired Infections) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 191/464(41.2%) VS. 대조군 233/505(46.1%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.80, 95% CI: 0.61, 1.04; $I^2 = 80\%$) ■ 감염발생률)30%인 문헌 대상 분석결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.73, 95% CI: 0.37, 1.42; $I^2 = 78\%$) ○ 중환자실 폐렴 감염(ICU-Acquired pneumonia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 95/588(41.2%) VS. 대조군 155/630(46.1%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의하게 중환자실 폐렴 발생률을 줄이는 것으로 나타났음(OR 0.58, 95% CI: 0.42, 0.79; $I^2 = 39\%$) ■ 감염발생률)20%인 문헌 대상(5편) 분석결과: 프로바이오틱스 투여가 통계적으로 유의하게 중환자실 폐렴 발생률을 줄이는 것으로 나타났음(OR 0.54, 95% CI: 0.36-0.79; $I^2 = 66\%$) ○ 중환자실 카테터 감염(catheter Related Bloodstream Infection) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> - fixed-effects model(n= 486): 프로바이오틱스군의 발생률이 통계적으로 유의미하게 낮음(OR 0.52 95% CI: 0.30, 0.87; $I^2 = 62\%$) - random-effects model: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이 없음(OR 0.44; 95% CI: 0.17, 1.13) ○ 중환자실 입원기간(ICU LOS)(7편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 중환자실 입원기간이 짧은 것으로 나타났음(n= 802; WMD -1.49 days; 95% CI: -2.12, -0.87; $I^2 = 54\%$) ○ 병원 입원기간(ICU LOS)(6편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(n= 685; WMD -0.45 days; 95% CI: -1.41, 0.52; $I^2 = 0\%$) <p>□ 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사 <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 648명(5편) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
2	Bo L (2014)	중환자실	프로바이오틱스	RCT: 8편	<p>없었음(OR 0.72, 95% CI: 0.47, 1.10; I²= NR)</p> <p>□ 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 103/479(21.5%) VS. 대조군 155/539(28.8%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 인공호흡기 관련 폐렴 발생률이 낮은 것으로 나타났음(OR 0.70, 95% CI: 0.52, 0.95; I²= 46%) ■ 하위그룹 분석 <ol style="list-style-type: none"> 1) Lactobacillus casei rhamnosus <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스군 24/102(23.5%) VS. 대조군(위약) 24/106(22.6%) - 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 1.05, 95% CI: 0.55, 2.0; I²= NR) 2) Lactobacillus rhamnosus <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스군 17/68(25%) VS. 대조군(위약) 33/70(47.1%) - 메타분석 결과: 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의미하게 인공호흡기 관련 폐렴 발생률이 낮은 것으로 나타났음(OR 0.37, 95% CI: 0.18, 0.77; I²= NR) 3) Synbiotic 2000FORTE <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스군 27/166(16.3%) VS. 대조군(위약) 33/165(20.0%) - 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.75, 95% CI: 0.41, 1.37; I²= 0%) 4) 1회 복용량이 1010 박테리아 이상(more than 1010 bacteria in one dose) <ul style="list-style-type: none"> - 프로바이오틱스군 55/294(18.7%) VS. 대조(위약)군 85/344(24.7%) - 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.77, 95% CI: 0.51, 1.17; I²= 44) ○ 중환자실 사망률(ICU mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 68/325(21.0%) VS. 대조군 79/378(20.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.84, 95% CI: 0.58, 1.22; I²= 0%) ○ 병원 사망률(hospital Mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 72/267(27.0%) VS. 대조군 82/257(31.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.78, 95% CI: 0.54, 1.14; I²= 0%) ○ 중환자실 입원기간(length of ICU stay: days)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 프로바이오틱스군 204 VS. 대조군 192 ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -1.60, 95% CI: -6.53, 3.33; I²= 77%) ○ 기계적 인공호흡 기간(duration of mechanical ventilation: days) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 프로바이오틱스군 103 VS. 대조군 100 ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -6.15, 95% CI: -18.77, 6.47; I²= 92%) ○ 위해사례: 병원 내 프로바이오틱스 감염(Adverse events: nosocomial probiotic infection) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 0/430(0%) VS. 대조군 0/431(0%) ■ 메타분석 결과: 추정불가 □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(Diarrhea) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 106/312(34.0%) VS. 대조군(위약) 118/306(38.6%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.72, 95% CI: 0.47, 1.09; I²= 14%)
3	Gu WJ (2012)	중환자실	프로바이오틱스	RCT: 7편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 98/576(17.0%) VS. 대조군 112/566(19.8%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.82, 95% CI: 0.55, 1.24; I²= 36.5%) ○ 중환자실 사망률(ICU mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 89/373(23.9%) VS. 대조군 91/354(25.7%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.90, 95% CI: 0.65, 1.27; I²= 0%) ○ 병원 사망률(hospital Mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 57/257(22.2%) VS. 대조군 73/256(28.5%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.71, 95% CI: 0.48, 1.07; I²= 0%) ○ 요로감염증(urinary tract infection) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 34/220(15.5%) VS. 대조군 12/204(5.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 2.20, 95% CI: 0.50, 9.71; I²= 70%) ○ 중환자실 카테터 감염(catheter Related Bloodstream

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>Infection)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 19/220(8.6%) VS. 대조군 27/204(13.2%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.51, 95% CI: 0.13, 2.01; $I^2= 70.6\%$) <p>○ 중환자실 입원기간(length of ICU stay)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 305명(2편) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -0.41, 95% CI: -3.54, 2.73; $I^2= 0\%$) <p>○ 병원 입원기간(length of hospital stay)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 305명(2편) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -0.99, 95% CI: -5.36, 3.38; $I^2= 0\%$) <p>○ 기계적 인공호흡 기간(duration of mechanical ventilation)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 138명(1편) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -0.10, 95% CI: -2.36, 2.16; $I^2= NR$) <p>□ 그 외 위해사례</p> <p>○ 설사</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 55/217(25.3%) VS. 대조군(위약 또는 활성 대조군) 51/209(24.4%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 1.01, 95% CI: 0.60, 1.70; $I^2= 0\%$)
4	Liu K (2012)	중환자실	프로바이오틱스	RCT: 12편	<p>□ 중증 위해사례</p> <p>○ 병원내 사망률(in-hospital mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 77/532(14.5%) VS. 대조군 78/526(14.8%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.93, 95% CI: 0.50, 1.74; $I^2= 51\%$) <p>○ 중환자실 사망률(ICU mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 51/243(21.0%) VS. 대조군 60/296(20.3%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.84, 95% CI: 0.55, 1.29; $I^2= 0\%$) <p>○ 병원 입원기간(length of hospital stay)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 561 VS. 대조군 549 ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(MD -0.13, 95% CI: -0.93, 0.67; $I^2= 46\%$) <p>○ 중환자실 입원기간(length of ICU stay)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 553 VS. 대조군 540

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(MD -0.72, 95% CI: -1.73, 0.29; I²= 68%) ○ 병원감염성 폐렴(nosocomial pneumonia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 130/747(17.4%) VS. 대조군 181/799(22.7%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 병원감염성 폐렴이 감소되었음(OR 0.75, 95% CI: 0.57, 0.97; I²= 46%) ○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia) (7편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.68, 95% CI: 0.42, 1.11; I²= 54%) ○ 수술받은 중환자에서 병원감염성 폐렴(nosocomial pneumonia in critically ill surgical patients)(8편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.67, 95% CI: 0.45, 1.01; I²= 41%) □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(6편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.85, 95% CI: 0.58, 1.26; I²= 0%) ○ 경련성 복통(abdominal cramp)(3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.74, 95% CI: 0.47, 1.17; I²= 0%) ○ 장허혈(Bowel ischemia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 구체적인 보고 건수와 분석내용 없음
5	Elaine OP (2012)	중환자실	프로바이오틱스	RCT: 23편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 전체 감염(overall infection) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 197/504(39.1%) VS. 대조군(위약) 219/477(45.9%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 감염성 합병증 감소와 통계적으로 유의미하게 관련이 있는 것으로 나타났음 (RR 0.82, 95% CI: 0.69, 0.99; I²= 44%) ■ 하위그룹 분석 <ol style="list-style-type: none"> 1) 복용량(Dose) <ul style="list-style-type: none"> - high-dose probiotics(≥5×10⁹ CFU/day): 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.89, 95% CI: 0.73, 1.09; I²= NR) - lower-dose probiotics(<5×10⁹ CFU/day): 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.40, 95% CI: 0.11, 1.50; I²= NR) - high-dose probiotics와 lower-dose probiotics 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음(P= 0.24)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>2) <i>Lactobacillus plantarum</i> 여부</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus plantarum</i>: <i>Lactobacillus plantarum</i> 단일균주 또는 복합균주가 전체 감염 감소와 통계적으로 유의미하게 관련이 있는 것으로 나타났음(RR 0.70, 95% CI: 0.50, 0.97; I^2= NR, P=NR) - Non-<i>Lactobacillus plantarum</i>: 중재군과 대조군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.90, 95% CI: 0.72, 1.12; I^2= NR) - <i>Lactobacillus plantarum</i>과 Non-<i>Lactobacillus plantarum</i> 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음(P=0.20) <p>3) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 여부</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG가 전체 감염 감소와 통계적으로 유의미하게 관련이 있는 것으로 나타났음(RR 0.86, 95% CI:0.67, 1.10; I^2= 0.77) - Non-<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG: 중재군과 대조군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.77, 95% CI: 0.57, 1.04; I^2= NR) - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG와 Non-<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음(P=0.59) <p>4) 높은 사망률(higher mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 대조군 사망률>14%: 중재군과 대조군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.75, 95% CI: 0.56, 1.01; I^2= NR) - 대조군 사망률≤14%: 중재군과 대조군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.88, 95% CI: 0.66, 1.18; I^2= NR) - 대조군 사망률>14%와 대조군 사망률≤14% 사이의 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음(P=0.46) <p>○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 120/605(19.8%) VS. 대조군 148/588(25.2%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스가 인공호흡기 관련 폐렴 감소와 통계적으로 유의미하게 관련이 있는 것으로 나타났음(RR 0.75, 95% CI: 0.59, 0.97; I^2= 35%) <p>○ 병원 사망률(hospital mortality)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 123/634(19.4%) VS. 대조군 127/632(20.1%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.97, 95% CI: 0.79, 1.20; I^2= 0%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ○ 중환자실 사망률(Intensive care unit mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 58/292(19.9%) VS. 대조군 69/277(24.9%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.80, 95% CI: 0.59, 1.09; I²= 0%) ○ 병원 입원기간(hospital Length of Stay)(11편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -0.68, 95% CI: -4.46, 3.11; I²= 69%) ○ 중환자실 입원기간(ICU Length of Stay)(12편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD -3.45, 95% CI: -9.0, 2.11; I²= 94%) □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(8편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.95, 95% CI: 0.80, 1.13; I²= 5%)
6	Siempos II (2010)	중환자실	프로바이오틱를 비위관을 통해 1회 혹은 2회 투여	RCT: 5편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 60/316(19.0%) VS. 대조군(위약) 102/373(27.3%) ■ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 인공호흡기 관련 폐렴 발생률이 통계적으로 유의미하게 낮았음(OR 0.61, 95% CI: 0.41, 0.91; I²= 39.0%) ○ 중환자실 전 원인 사망률(all-cause ICU mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 40/214(18.7%) VS. 대조군 52/267(19.5%) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.75, 95% CI: 0.47, 1.21; I²= 0%) ○ 병원 전 원인 사망률(all-cause hospital mortality) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 303명(2편) ■ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.75, 95% CI: 0.46, 1.24; I²= 0%) ○ 중환자실 입원기간(length of ICU stay) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 환자수: 368명(3편) ■ 메타분석 결과: <ul style="list-style-type: none"> - fixed effect model: 프로바이오틱스군이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 중환자실 입원기간이 짧았음 (WMD: -0.99 days of ICU stay, 95% CI: -1.37, -0.61) - random effects model: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(WMD: -1.93 days of ICU stay; 95% CI: -5.82, 1.95)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <input type="checkbox"/> 설사 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 환자수: 324명(2편) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(OR 0.61, 95% CI: 0.28, 1.34; I²= 42%)
7	Wang J (2013)	중환자실	프로바이오틱스	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 인공호흡기 관련 폐렴(ventilator-associated pneumonia)(5편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 423 VS. 대조군(위약) 421 ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.94, 95% CI: 0.85, 1.04) ○ 병원 사망률(all cause hospital mortality) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 환자수: 636명(4편) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.81, 95% CI: 0.62, 1.06; I²= 0%) ○ 중환자실 사망률(all-cause ICU mortality) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 환자수: 491명(3편) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(RR 0.84, 95% CI: 0.61, 1.16; I²= 3.1%) ○ 중환자실 입원기간(length of ICU stay) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 환자수: 356명(3편) ▪ 메타분석 결과: 두 군 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없었음(ES -3.22, 95% CI: -9.14, -2.70, P= 0.29) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, MD: 평균차, WMD: 가중평균차, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, p: P-value

3) 수술환자

총 3편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 3편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 3편이었다. 중증 위해사례는 사망, 수술 후 패혈성 합병증, 입원(기간)이 있었다. 이 중 사망은 3편의 문헌 모두 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험이 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 수술 후 패혈성 합병증과 입원기간은 프로바이오틱스군이 통계적으로 유의하게 발생 위험이 낮았거나 차이가 없었다. 그 외 위해사례는 설사, 경련, 복부팽만, 오심, 장폐색 등을 보고하였으나 두 군 간 발생률은 비슷하거나 낮았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT였다(표 45).

표 45. 수술환자 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Kinross JM (2013)	복부수술환자	프로바이오틱스, 신바이오틱스, 프리바이오틱스	RCT: 13편	<p>□ 중증 위해사례</p> <p>○ 신바이오틱스</p> <p>1) 수술후 패혈성 합병증 발생(9편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 중재군에서 수술후 패혈성 합병증 발생의 오즈비가 더 낮음(OR 0.25, 95% CI: 0.10, 0.60; Cochran Q= 22.03; P= 0.003) <p>2) 사망(총 7편, 메타분석 포함 5편, 2편은 사망발생 없었음)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(OR 1.39, 95% CI: 0.57, 3.44; Cochran Q= 0.32; P= 0.85) <p>3) 입원기간(7편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(WMD -0.07, 95% CI: -0.55, 0.42; Cochran Q= 32.6; P= 0.001) <p>○ 프로바이오틱스</p> <p>1) 수술후 패혈성 합병증 발생 (5편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 중재군에서 수술 후 패혈성 합병증 발생의 오즈비가 더 낮음(OR 0.42, 95% CI: 0.23, 0.75; Cochran Q= 3.29; P= 0.51) <p>2) 사망 (4편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군과 대조군 모두에서 사망 발생하지 않음(2편) ▪ 중재군 7/64명 VS. 대조군 2/65명, P=0.16(1편) ▪ 대조군에서만 1건의 사망 발생함(1편) <p>3) 입원기간(2편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(WMD -2.48, 95% CI: -7.23, 2.28; Cochran Q= 0.32; P= 0.001) <p>□ 그 외 위해사례</p> <p>○ 신바이오틱스</p> <p>1) 설사(3편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 8/145명 VS. 대조군 5/73명 <p>2) 경련(2편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 8/73명 VS. 대조군 12/73명 <p>○ 프로바이오틱스</p> <p>1) 설사(1편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 9/50명 VS. 대조군 17/50명 <p>2) 경련(2편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 17/80명 VS. 대조군 24/80명 <p>3) 팽만(2편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 14/80명 VS. 대조군 24/80명 <p>4) 장폐색(2편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1편에서 중재군과 대조군에서 각 1건씩 발생 보고 ▪ 다른 1편에서 중재군(n=69)에서 12건 발생 보고, 대조군에서는 보고하지 않음

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					5) 실사, 경련, 팽만 통합 보고(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 6/31명 VS. 대조군 11/31명 6) 위배출 지연(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 3/30명 VS. 대조군 7/34명 7) 불편감(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 19/69명, 대조군에서는 보고하지 않음 8) 오심(1편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 16/69명, 대조군에서는 보고하지 않음
2	Lytvyn L (2016)	선택복부수술 (selective abdominal surgery)을 받은 환자	프로바이오틱스 혹은 신바이오틱스 투여(수술 후 감염 예방목적)	RCT: 16편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 사망 (15편, n=936) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 3.1% VS. 대조군 2.7% ▪ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 1.20, 95% CI: 0.58, 2.48; I²= 0%) ○ 입원기간 (12편, n=728) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(WMD -1.21, 95% CI: -2.99, 0.57; I²= 57%) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 전체 위해사례(6편, n=284) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재군 21.7% VS. 대조군 27.0% ▪ 타분석 결과: 군 간 차이 없음(RR 0.89, 95% CI: 0.61, 1.30; I²= 0%) ○ 복부경련(3편): 중재군 19건 VS. 대조군 27건 ○ 복부팽만(2편): 중재군 15건 VS. 대조군 26건 ○ 복부경련 및 팽만(3편): 중재군 3건 VS. 대조군 3건 ○ 수술적 치료가 필요한 복부출혈(2편): 중재군 3건 VS. 대조군 2건 ○ 복부관련 이상반응(1편): 중재군 6건 VS. 대조군 11건 ○ 급성거부반응(3편): 중재군 18건 VS. 대조군 25건 ○ 급성신부전증(2편): 중재군 2건 VS. 대조군 2건 ○ 호흡장애증후군(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 부신기능부전증(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 문합누출(2편): 중재군 3건 VS. 대조군 4건 ○ 부정맥(1편): 중재군 2건 VS. 대조군 2건 ○ 담즙유출(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 수술적 치료가 필요한 담관 누공(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 담관 누공(1편): 중재군 2건 VS. 대조군 0건 ○ 스텐트시술이 필요한 담관 유착 또는 누공(1편): 중재군 4건 VS. 대조군 0건 ○ 담즙종(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 담관염(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 유미누출(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ○ 유미성 복수(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 시토크알로 바이러스 감염(1편): 중재군 3건 VS. 대조군 2건 ○ 지연성 수술후 마비(2편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 위배출 지연(2편): 중재군 4건 VS. 대조군 11건 ○ 섬망(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 설사(7편): 중재군 30건 VS. 대조군 52건 ○ 횡장 누공(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 2건 ○ 혈구탐식증후군(Haemophagocytic syndrome)(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 간농양(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 간동맥혈전(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 1건 ○ 천자술을 요하는 복수차오름(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 3건 ○ 저알부민혈증(1편): 중재군 8건 VS. 대조군 12건 ○ 장폐색(2편): 중재군 4건 VS. 대조군 4건 ○ 공장루(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 혈관활영술을 요하는 Lienalis-steal syndrome(1편): 중재군 4건 VS. 대조군 0건 ○ 장관영양 일시 감소 후 해결된 림프관 누공(1편): 중재군 2건 VS. 대조군 1건 ○ 다중 합병증 발생(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 비폐색 장간막 허혈(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 횡장 누공(2편): 중재군 2건 VS. 대조군 0건 ○ 수술적 치료를 요하는 횡장 누공(1편): 중재군 3건 VS. 대조군 4건 ○ 내시경적 유두절개술을 요하는 유두협착(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 흉수(Pleural effusion)(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 흉막 삼출물(Pleural exudate)(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 폐색전(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 회귀성 신경 마비(1편): 중재군 5건 VS. 대조군 5건 ○ 혈중, 담즙 누출, 동맥유착으로 인한 개복술 시행(1편): 중재군 4건 VS. 대조군 2건 ○ 투석을 요하는 신부전(1편): 중재군 2건 VS. 대조군 4건 ○ 혈전성 미세혈관병증(1편): 중재군 1건 VS. 대조군 0건 ○ 창상열개(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건 ○ 요폐(1편): 중재군 0건 VS. 대조군 1건
3	Pitsouni E	복부수술 (담관암)	프로바이오틱스 혹은	RCT: 9편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 ○ 사망률(9편, n=685) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 29/258명(11.2%) VS. 대조군 21/249명(8.3%) ■ 메타분석 결과: 군간 차이 없음(OR 0.98, 95% CI: 0.29, 3.29)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
	(2009)	수술, 간이식, 췌십이지장절 제술)을 받은 환자	신바이오틱스 투여(수술 후 감염질환 예방목적)		<ul style="list-style-type: none"> ○ 입원기간(5편, n=313) <ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 중재군에서 대조군보다 입원기간이 더 짧음(WMD -2.70, 95% CI: -5.15, -0.25; I²= 76%) □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(5편, n=388) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 9/196명(4.6%) VS. 대조군(발생건수는 보고하지 않음) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 1.22, 95% CI: 0.35, 4.26) ○ 복부팽만(5편, n=388) <ul style="list-style-type: none"> ■ 중재군 12/196명 (6.1%) VS. 대조군(발생건수는 보고하지 않음) ■ 메타분석 결과: 군 간 차이 없음(OR 0.76, 95% CI: 0.34, 1.72)

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, WMD: 기중평균차, Cochran Q: 코크란 Q 통계량, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

4) 항생제 복용환자

총 11편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 3편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 8편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 4편이었다. 중증 위해사례를 보고한 문헌은 3편 문헌 중 1편은 중증 위해사례가 발생하였으나(구체적인 위해사례는 밝히지 않음) 프로바이오틱스로 인한 위해사례는 아니었다고 밝히고 있었으며, 나머지 2편은 조산아 및 면연억제 환자(장기이식 환자 포함) 등을 대상으로 프로바이오틱스 사용이 진균혈증, 간 감염, 심근염, 간농양, 세균혈증 등의 발생을 유발할 수 있음을 보고하였으며, 주요 원인으로 중심정맥관 오염 등을 거론하고 있다. 또한, 중환자실에서는 파우더로 프로바이오틱스를 사용해서는 안 되고, 엄격한 위생규칙을 따라야 하며, 의사의 처방 없이 중환자에게 사용해서는 안 된다고 기술하고 있다. 그러나 이러한 연구결과는 증례보고 결과를 포함한 것이므로, 연구결과 해석에 유의할 필요가 있다. 그 외 위해사례는 복부통증, 오심, 설사, 복부팽만, 발열 등을 보고하였으며, 대부분의 문헌에서 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않거나 프로바이오틱스군이 낮은 것으로 나타났다. 하지만 3편의 문헌에서 갈증, 변비 등의 증상의 발생률은 프로바이오틱스군에서 통계적으로 유의미하게 높았다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의

대부분의 연구설계는 RCT였다(표 46).

표 46. 항생제 복용환자 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Hempel S (2011)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장 관련 위해사례(gastrointestinal adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.10, 95% CI: 0.82, 1.48; I²= NR; RD 0.006, 95% CI: -0.004, 0.016) ○ 감염과 체내 침입(infections and infestations) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.07, 95% CI: 0.56, 2.06; I²= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.003, 0.003) ○ 그 외 다른 위해사례(other adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.13, 95% CI: 0.91, 1.41; I²= NR; RD 0.005, 95% CI: -0.005, 0.015) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음(RR 1.07, 95% CI: 0.94, 1.23; I²= NR; RD 0.001, 95% CI: -0.005, 0.006) ○ 위해사례 발생 건수(number of adverse incidences) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.13, 95% CI: 0.91, 1.41; I²= NR; RD 0.005, 95% CI: -0.004, 0.014)
2	Golenberg JZ (2015)	항생제 복용환자	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스 VS. 고전적 치료 ▪ 프로바이오틱스+고전적 치료 VS. 위약, 	RCT: 16편	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 구토, 오심, 변비, 고창(flatulence), 입맛 장애, 식욕저하, 발진, 가스, 구토, 가래와 흉통 증가를 보고하였으나 어느 군에서 발생했는지 명확히 기술하지 못함 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ○ 프로바이오틱스군 39/1241명 VS. 대조군 42/1214명

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
			무 치료 + 고전적 치 료		○ 메타분석 결과: 두 군 간 유의한 차이가 없음(RD 0.00, 95% CI: -0.01, 0.01, I ² = 28%)
3	Goldenberg JZ (2013)	항생제 복용환자 (C. difficile 관련 설사환자)	프로바이오틱 스	RCT: 26편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4편에서 중증 위해사례가 발생하였으나 프로바이오틱스로 인한 위해사례는 아니었음 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 복부 경련(abdominal cramping), 오심, 발열, 묽은 변 (soft stool), 고창(flatulence), 입맛 장애가 두 군에서 가장 흔하게 발생하였음 <input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 283/2060명(13.7%) VS. 대조군 356/1904명(18.7%) ▪ 메타분석 결과: 프로바이오틱스군에서 유의하게 감소함 (RR 0.8, 95% CI: 0.68, 0.95, I²= 37%)
4	Kale-Pradhan PB (2010)	항생제 복용환자 (C. difficile 관련 설사환자)	프로바이오틱 스	RCT: 5편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 설사(2편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 낮음 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 5% VS. 대조군 30%(P=0.018)(1편) ▪ 프로바이오틱스군 3.3% VS. 대조군 26.6%(RR 0.1, 95% CI: 0.1, 0.9)(1편) ○ 입맛장애(2편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 낮음 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 9.5% VS. 대조군 40%(P=0.0027)(1편) ▪ 프로바이오틱스군 23.3% VS. 대조군 50%(RR 0.5, 95% CI: 0.2, 0.9)(1편) ○ 오심(1편): 프로바이오틱스군에서 유의하게 낮음 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 10% VS. 대조군 36.6%(RR 0.3, 95% CI: 0.1, 0.9)
5	McFarland LV (2006)	항생제 복용환자 (C. difficile 관련 설사환자)	프로바이오틱 스	RCT: 26편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 중증 위해사례는 발생하지 않음 <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 갈증(9%), 변비(14%)는 프로바이오틱스군에서 유의하게 높음 ▪ 경미한 복부팽만(mild bloating)(25%), 가스(37%)가 프로바이오틱스군에서 발생함 ※ 26편 중 24편에서는 위해사례가 발생하지 않았음
6	Pillai A (2008)	현재 또는 이전에 항생제에 노출되었던 환자(C.diffic	프로바이오틱 스	RCT: 4편	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ McFarland(1994): 갈증(P=0.02), 변비(P=0.03)가 프로바이오틱스군에서 유의하게 증가함

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
		ile 관련 장염환자)			<ul style="list-style-type: none"> ■ Lawrence(2005): 복부팽만(bloating)(25%), 고창 flatulence)(37.5%)가 프로바이오틱스군에서 보고됨 ※ Wullt(2003): L. plantarum치료와 관련된 위해사례는 보고되지 않음 ※ Surawicz(2000): S. boulardiivs위약 두 군간 유의한 차이가 없음. 4주 추적 관찰기간 동안 위해사례 발생하지 않음
7	Scheike I (2005)	항생제 치료를 받은 사람(건강한 지원자 포함)	프로바이오틱스	RCT: 6편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 선택문헌에서 위해사례를 보고 하였으나 프로바이오틱스와는 관계가 없었음. 그러나 몇몇 문헌에서 면역억제 또는 감소환자의 심각한 감염을 보고하였음. ■ 위해사례로 진균혈증, 간감염, 심근염(endocarditis)이 있었음. ■ 한 문헌에서는 중환자실에서는 파우더로 프로바이오틱스를 사용해서는 안 되고 엄격한 위생 규칙을 따라야하며, 의사의 처방 없이 중환자에게 사용해서는 안 된다고 보고하였음 □ 그 외 위해사례: NR
8	Segarra-Newnham M (2007)	항생제 복용환자 (C. difficile 관련 설사환자)	프로바이오틱스	<ul style="list-style-type: none"> ■ RCT: 2편 ■ 증례 보고: 24편 	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ Lactobacillus 균주 <ul style="list-style-type: none"> 1) Lactobacillus rhamnosus GG(LGG) 세균혈증 <ul style="list-style-type: none"> ■ 흔한 부작용은 아니지만 조산아와 면역억제 환자에게 발생하였음 - 세균혈증이 1994년까지 15년 동안 45건이 발생하였고 대부분 원내감염이었음. 그러나 어떤 lactobacillus 균주였는지 확인할 수 없었음. 세균혈증의 48%는 중환자실에서 발생하였고 40%는 약성종양이었음. 24%는 고영양치료를 받았음. 3명은 장기이식 환자, 2명은 심근염 환자였음. 98%(42/45명)가 완치되었으며 나머지 3명은 세균배양검사를 추적하지 않았음. 22/45명(49%)이 재원기간 중 사망하였고, 1명만 세균혈증과 직접적인 연관이 있었음. 그러나 1년 생존율이 31%인 것으로 보아 질병중증도를 고려해봐야 함(1편) - LGG 세균혈증 25건 중 11건(44%)이 프로바이오틱스와 관련되었을 가능성이 있고, 위험인자는 면역억제, 입원기간 연장, 수술 기왕력이었음(1편) 2) 그 외 감염 <ul style="list-style-type: none"> ■ 간농양: 1건 보고됨. 외과적 배양과 항생제 치료 후 회복되었음 ■ 심근염: 1건 보고됨. 너무 큰 LGG capsule을 삼켜서 발생

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 세균혈증 5건이 보고됨. 이 중 2건은 중심정맥관 오염 (contamination) 가능성이 있고, 나머지 3건은 단장증 후군(short gut syndrome)이 있는 미숙아에서 보고되었음. ○ Saccharomyces boulardii 균주 1) 진균혈증(40명) <ul style="list-style-type: none"> ■ 25명이 잠재적으로 S. boulardii 프로바이오틱스 사용과 관련이 있으며, 25명 모두 중심정맥관을 가지고 있었고, 16명은 중환자실 입원환자였음 ■ 1편에서 7명이 52개월동안 진균혈증이 발생하였고, 이 중 3명이 사망하였으나 진균혈증과 관련이 없었음 <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p>
9	Sinclair A (2011)	항생제 관련 C.difficile 설사환자	프로바이오틱스	RCT: 8편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 복통, 팽만, 발열, 오심, 무른 변(loose stool) 등을 보고하였음(8편). ■ 두 군간 위해사례 발생률이 유사하거나 위약군에서 높게 보고됨 ■ 대부분 문헌에서 감염 위험이 높은 환자(면역억제제, 심장 이상 또는 위장질환 환자)는 배제 되었음
10	Szajewska H (2015)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	RCT: 8편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 두 군의 발생률이 유사함
11	Tong JM (2009)	C. difficile 감염환자 (대부분 항생제 복용)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스+항생제 치료 VS. 항생제 치료 ■ 프로바이오틱스+항생제 치료 VS. 위약+항생제 치료 	RCT: 4편	<p><input type="checkbox"/> 1편에서는 위해사례(side effects)가 발생하지 않음</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <p>○ 갈증, 변비</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군에서 높음 <p>○ 장내 가스</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 7명(7.4%) VS. 대조군 0명 ■ 프로바이오틱스군이 유의하게 높음(P=0.01) <p>○ 중단(withdrawl)(3편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 3편에서 중단한 사유는 보고하였으나 군 간 중단 발생률 비교는 시행하지 않음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RD: 위험차, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, p: P-value

5) 복합질환

총 7편의 체계적 문헌고찰 문헌에서 위해사례를 보고하였다. 이 중 중증 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었으며, 그 외 위해사례를 보고한 문헌은 5편, 중증과 그 외 위해사례를 구분할 수 없는 전체 위해사례를 보고한 문헌은 2편이었다. 중증 위해사례로는 전체 중증 위해사례 발생(구체적인 질환 제시하지 않음), 패혈증, 수막염, 타장기 감염 등이 있다. 전체 중증 위해사례 발생 위험은 프로바이오틱스군과 대조군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, 패혈증, 수막염, 타장기 감염은 주로 Lactobacillus를 복용한 환자들에서 나타났다. 또한 일부 패혈증의 경우 신생아 및 중심정맥 카테터를 삽입한 환자들에게서 발생한 것으로 보고되고 있다. 그 외 위해사례로는 팽만, 고창, 복부통증, 설사 등이 보고되었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 대부분이 연구설계를 자세히 보고되지 않았다(표 47).

표 47. 복합질환 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Hempel S (2011)	중간 건강상태 환자(과민성 대장증후군, 궤양성 대장염, 크론병, 당뇨병, 혹은 다른 비슷한 질환 등 포함)	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장 관련 불평사항(gastrointestinal complaints)(83편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.00, 95% CI: 0.83-1.22; I²= NR, P=NR; RD 0.004, 95% CI: -0.003, 0.011) ○ 감염과 체내 침입(infections and infestations)(83편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.09, 95% CI: 0.90, 1.32; I²= NR; RD -0.001, 95% CI: -0.005, 0.004) ○ 그 외 다른 위해사례(other adverse events) (83편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.01, 95% CI: 0.88-1.16; I²= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.005, 0.005) <input type="checkbox"/> 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events)(83편) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음(RR 1.03, 95% CI: 0.94, 1.13; I²= NR; RD -0.001, 95% CI: -0.005, 0.003) ○ 위해사례 발생 건수(number of adverse event

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
		중환자이거나 고위험군 환자(중환자 실에서 치료 중이거나 저체중아 등 포함)	프로바이오틱스	NR	<p>incidences) - 전체 문헌 수: 83편</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.04, 95% CI: 0.95, 1.13; I^2= NR; RD 0.002, 95% CI: -0.004, 0.008) <hr/> <p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장 관련 위해사례(gastrointestinal adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.91, 95% CI: 0.56, 1.50; I^2= NR, P=NR; RD 0.000, 95% CI:-0.008, 0.008) ○ 감염과 체내 침입 (infections and infestations) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.15, 95% CI: 0.70, 1.88; I^2= NR; RD 0.000, 95% CI:-0.003, 0.003) ○ 그 외 다른 위해사례(other adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.88, 95% CI: 0.72, 1.08; I^2= NR; RD -0.001, 95% CI:-0.007, 0.006) <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: 25편 ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음(RR 0.79, 95% CI: 0.51, 1.22; I^2= NR)
2	CADTH (2013)	<p>항생제 관련 실사환자</p> <p>C. difficile 감염 환자</p> <p>과민성 대장 증후군 환자</p>	<p>프로바이오틱스 +항생제치료 VS. 위약+항생제 치료</p> <p>프로바이오틱스 +항생제치료 VS. 위약+항생제 치료</p> <p>프로바이오틱스 VS. 위약</p>	ARHQ 보고서 1편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 1.06, 95% CI: 0.97, 1.16) ▪ 주로 Lactobacillus 균주에서 발생하였음 <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례(adverse event(단기사용))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 메타분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 환자수(number of participants): 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 0.98, 95% CI: 0.93, 1.04) ▪ 발생률(incidence): 두 군 간 유의한 차이가 없음(RR 1.00, 95% CI: 0.93, 1.07) ○ 하위그룹분석 결과 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 위해사례 분류상 소화기계 증상(RR 1.03, 95% CI: 0.89, 1.18), 감염 증상(RR 1.00, 95% CI: 0.87,

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					1.16), 기타증상(RR 1.01, 95% CI: 0.91, 1.12)은 두 군 간 유의미한 차이가 없음 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 아동(RR 0.96, 95% CI: 0.88, 1.04), 성인(RR 0.97, 95% CI: 0.79, 1.19) 또는 노인(RR 0.94, 95% CI: 0.82, 1.08)은 두 군 간 유의한 차이가 없음 ▪ 중간 정도의 건강상태 참가자(media health-compromised participant)(RR 1.03, 95% CI: 0.94, 1.13), 중증 환자(RR 0.79, 95% CI: 0.51, 1.22)는 두 군 간 유의한 차이가 없음
3	Cruchet S (2015)	급성 감염성 설사, 항생제 관련 설사, 여행자 설사, 헬리코박터 파일로리 감염, 영아산통, 신생아과사성 장염(NEC), 염증성장질환 가능성 위장장애, 과민성대장증후군, 변비, 알러지	프로바이오틱스	총 12편 (연구유형에 대한 세부정보 없음)	<input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 감염 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacill를 복용한 성인에서 패혈증, 수막염, 타장기 감염사례가 보고됨(1편) ▪ 유아 및 청소년에서 침습적 감염은 매우 드무나, Lactobacillus 복용과 관련하여 유아(1편) 및 신생아(3편)에서 균혈증이 보고되었음 ▪ 소장 증후군이 있는 소아에서 Lactobacillus 치료 시 패혈증이 나타났으며, 중심정맥 카테터와 같은 위험인자를 가진 50명의 성인 환자에서 S. boulardii 관련 진균혈증이 발견되었음(1편) ▪ 중심정맥 카테터를 삽입한 입원환자와 인접한 환자에서는 진균혈증이 관찰되었음(1편) ▪ 신생아에서 드물게 프로바이오틱스 관련 균혈증 및 진균혈증이 보고되었음(5편) <ul style="list-style-type: none"> - Lactobacilli: 100만 명당 1명 미만에서 균혈증 발생 위험이 있을 것으로 추정됨 - S. boulardii: 5.6만 명당 1명꼴로 진균혈증 발생위험이 있을 것으로 추정됨 ▪ S. cerevisiae가 보충된 신생아 2명에서 진균혈증이 보고됨(1편) ▪ 프로바이오틱스 사용 관련 전신 감염률은 0.05-0.40%로 낮게 나타남(1편) ▪ 모든 문서화된 침습적 감염은 대부분 면역력이 약화된 성인에서 나타남(1편) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스 복용 후 경미한 팽만감과 고창이 나타났으나 지속적으로 사용한 후 증상이 가라앉음(1편) ▪ 5편: 신생아에서 드물게 프로바이오틱스 관련 균혈증 및 진균혈증이 보고되었음(5편) <ul style="list-style-type: none"> - lactobacilli: 100만 명당 1명 미만에서 균혈증 발생 위험이 있을 것으로 추정됨 - S. boulardii: 5.6만 명당 1명꼴로 진균혈증 발생위험

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>이 있을 것으로 추정됨</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>S. cerevisiae</i>가 보충된 신생아 2명에서 진균혈증이 보고됨(1편) ▪ 프로바이오틱스 사용 관련 전신 감염률은 0.05~0.40%로 낮게 나타남(1편) ▪ 모든 문서화된 침습적 감염은 대부분 면역력이 약화된 성인에서 나타남(1편)
4	NdeMoura P (2013)	건강한 유아, 아토피 위험이 있는 유아, 아토피 유아 환자 모두 포함	프로바이오틱스 (아토피 예방 및 치료 목적)	RCT: 2편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <p>○ 복부통증(1편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군에서 3건이 발생함(신바이오틱스 2건, 프리바이오틱스 1건) <p>○ 설사(1편):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군(synbiotics)에서 2건이 발생함 <p>※ 건강한 대상자군에서는 위해 사례발생에 대한 보고는 없었음</p>
5	Khalesi S (2014)	18세 이상 성인(건강한 자, 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 비만, 대사증후군 환자)	프로바이오틱스 섭취군	RCT: 9편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 경미한 위 가스참과 복부팽만감 보고(건수 제시없음)
6	Passariello A (2014)	급성 위장염, 항생제 관련 설사, 클로스트리디움디피 감염, 병원성 설사, 헬리코박터파일로리 감염, 과민성 장증후군, 방사선유도 장 질환, 여행자 설사, 염증성 장질환	프로바이오틱스 (치료 또는 예방 목적)	RCT: 63편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <p>○ 급성 위장염환자</p> <p>1) 평균설사기간(35편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음(MD -24.76, 95% CI: -33.61, -15.91) - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG(11편): MD -26.69; 95% CI: -40.50, -12.88 - <i>S. boulardii</i>(7편): WMD -1.08; 95% CI: -1.64, 0.53 - <i>Lactobacillus reuteri</i>(1편): MD -1.2; 95% CI: -2.1, 0.03 <p>2) 최근 4일이상 설사(29편)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스 복용군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음(RR 0.41, 95% CI: 0.32, 0.53) - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG(4편): RR 0.59, 95% CI: 0.40, 0.87 - <i>S. boulardii</i>(4편): RR 0.21; 95% CI: 0.08, 0.52

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> - Lactobacillus reuteri(6편): RR 0.37; 95% CI: 0.21, 0.65 3) 2일내 배변빈도(20편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음(MD -0.80; 95% CI: -1.14, -0.45) - Lactobacillus rhamnosus strain GG(6편): MD -0.76; 95% CI: -1.32, -0.20 ○ 항생제 관련 설사발생(63편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음(RR 0.58; 95% CI: 0.50, 0.68) - S. boulardii(4편): RR 0.48, 95% CI: 0.35, 0.65 ○ 클로스트리디움 디피 감염환자에서 설사발생(20편): <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군이 대조군에 비해 설사 발생 위험이 통계적으로 유의하게 감소하였음(RR 0.34, 95% CI: 0.24, 0.49) - S. boulardii(6편): RR 0.39, 95% CI: 0.19, 0.82 - Lactobacillus rhamnosus strain GG(5편): RR 0.63, 95% CI: 0.30, 1.33 ○ 병원성 설사환자(3편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 설사 비율: 대조군에 비해 lactobacillus rhamnosus strain GG 복용군의 설사 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 감소하였음(RR 0.37, 95% CI: 0.23, 0.59) ■ 로타바이러스성 위장염 증상 비율: 대조군에 비해 lactobacillus rhamnosus strain GG 복용군의 위장염 증상 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.49, 95% CI: 0.28, 0.86) ○ 헬리코박터 파일로리 감염환자(5편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 박멸률(Eradication rate): 대조군에 비해 S. boulardii 복용군의 박멸률이 통계적으로 유의미하게 높았음(RR 1.13, 95% CI: 1.05, 1.21) ■ 치료 관련 부작용(adverse effects): 대조군에 비해 S. boulardii 복용군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.46, 95% CI: 0.30, 0.70) ■ 치료 관련 설사: 대조군에 비해 S. boulardii 복용군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.47, 95% CI: 0.32, 0.69) ○ 과민성장증후군(IBS) 환자의 Global IBS 증상 20편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.77, 95% CI: 0.62, 0.94) ○ 방사선 유도 장 질환 환자에서 설사발생(6편)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군의 발생률이 통계적으로 유의미하게 낮았음(OR 0.44, 95% CI: 0.22, 0.92) ○ 여행지에서 설사발생(12편) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 복용군의 발생률이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.85, 95% CI: 0.79, 0.91) ○ 염증성장질환(IBD) 환자 <ul style="list-style-type: none"> ■ 활동성 궤양성 대장염의 관해(remission of active UC)(5편): 대조군에 비해 VSL#3 복용군의 관해율이 통계적으로 유의미하게 높음(RR 1.74, 95% CI: 1.19, 2.55) ■ 궤양성 대장염 재발률(clinical relapse rates UC)(3편): 대조군에 비해 VSL#3 복용군의 발생률이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.18; 95% CI: 0.10, 0.34)
7	Ruan Y (2015)	고혈당이 있거나 없는 18세 이상 성인(제2형 당뇨병 환자, 비만, 비알코올성 간염, 대사증후군, 고콜레스테롤 혈증 등 포함)	프로바이오틱스 복용군	RCT: 16편	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례: NR □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ■ 고창(flatulence), 묽은 변(loose stools), 변비(constipation)가 보고되었으나, 발생인원 및 발생건수에 대한 언급은 없음(2편) ※ 16편 문헌 중에 2편만 제외하고 14편에서는 위해사례는 없었고 순응도도 좋았다고 보고함

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, RD: 위험차, RR: 상대위험도, OR: 오즈비, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량

6) 기타

기타에 포함된 연구대상자들은 식이요법치료 환자, 코르티코스테로이드 사용 환자, 면역억제제 투여 환자, 외상 환자, 영양지원을 받는 환자가 포함되었고, 해당 체계적 문헌고찰 문헌들은 총 3편이었다. 식이요법 치료 환자 관련 전체 중증 위해사례 발생 위험은 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, 위장 관련 불편사항, 감염과 기생충 체내 침입 등 그 외 위해사례들도 두 군 간 발생 위험 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다. 전체 위해사례 발생 위험도 두 군 간 통계적으로 유의미하지 않았다. 코르티코스테로이드 사용 환자에 대한 결과도 중증 및 그 외 위해사례, 전체 위해사례 모두 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 면역억제제 투여 환자의 경우 중증 위해사례는 보고되지 않았으며, 그 외 위해사례로 위장 관련 위해사례, 복통, 설사, 복부경련, 복부팽만 등이 발생하였으나 전반적으로 두 군 간 발생률이 비슷하였다. 외상 환자의 경우 중증 위해사례로 사망, 병원내 감염, 인공호흡기 관련 폐렴을 보고하였으며, 중재군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮거나 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 그 외 위해사례는 보고되지 않았다. 마지막으로 영양을 지원받는 환자의 중증 위해사례는 증례보고에서 사망, 패혈증(균혈증, 진균혈증)이 보고되었으며, 그 외 위해사례로 장평만감, 경미한 기능성 장폐색이 있었다. 체계적 문헌고찰 문헌들에 포함된 문헌들의 연구설계는 RCT, 증례보고, 증례시리즈(case series), nRCT였다(표 48).

표 48. 기타 환자 위해사례

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
1	Hempel S (2011)	식이요법치료 (diet therapies)	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 중증 위해사례(serious adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.02, 95% CI: 0.89, 1.18; I²= NR; RD 0.010, 95% CI: -0.016, 0.036) <input type="checkbox"/> 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 위장 관련 불편사항(gastrointestinal complaints) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.10, 95% CI: 0.82, 1.48; I²= NR; RD 0.006, 95% CI: -0.004, 0.016) <input type="checkbox"/> 감염과 기생충 체내 침입(infections and infestations) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.09, 95% CI: 0.53, 2.24; I^2= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.003, 0.003) ○ 그 외 다른 위해사례(other adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.94, 95% CI: 0.75, 1.16; I^2= NR; RD 0.004, 95% CI: -0.023, 0.031) □ 전체 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음(RR 1.08, 95% CI: 0.74, 1.58; I^2= NR; RD 0.003, 95% CI: -0.043, 0.048) ○ 위해사례 발생 간수(number of adverse event incidences) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 0.97, 95% CI: 0.79, 1.18; I^2= NR; RD -0.001, 95% CI: -0.020, 0.018)
		코르티코스테로이드 사용(corticosteroid use)	프루바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 중증 위해사례(serious adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.01, 95% CI: 0.33, 3.10; I^2= NR; RD 0.012, 95% CI: -0.027, 0.051) □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 위장 관련 위해사례(gastrointestinal adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.11, 95% CI: 0.73, 1.68; I^2= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.030, 0.030) ○ 감염과 체내 침입 (infections and infestations) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.15, 95% CI: 0.79, 4.68; I^2= NR; RD 0.008, 95% CI: -0.039, 0.054) ○ 그 외 다른 위해사례(other adverse events) <ul style="list-style-type: none"> ■ 전체 문헌 수: NR ■ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.09, 95% CI: 0.53, 2.24; I^2= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.003, 0.003)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<p>없음(RR 1.29, 95% CI: 0.83, 2.01; I²= NR; RD 0.007, 95% CI: -0.010, 0.232)</p> <p><input type="checkbox"/> 전체 위해사례</p> <p><input type="checkbox"/> 위해사례가 있는 참가자 수(number of participants with adverse events)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 유의미한 차이가 없음(RR 1.04, 95% CI: 0.88, 1.22; I²= NR; RD 0.002, 95% CI: -0.032, 0.035) <p><input type="checkbox"/> 위해사례 발생 건수(number of adverse event incidences)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: NR ▪ 메타분석 결과: 두 군 간 통계적으로 유의미한 차이가 없음(RR 1.06, 95% CI: 0.77, 0.46; I²= NR; RD 0.000, 95% CI: -0.021, 0.021)
		면역억제제 (immune suppressants)	프로바이오틱스	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 증례보고: 1편 ▪ case series: 2편 ▪ RCT: 3편 	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례: NR</p> <p><input type="checkbox"/> 그 외 위해사례</p> <p><input type="checkbox"/> 종기(abscess)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: 증례보고 1편 ▪ 발생대상: 진균혈증 감염 환자를 치료하기 위해 면역억제제를 사용함. Lactobacillus rhamnosus와 잠재적으로 관련 있는 종기가 보고됨 <p><input type="checkbox"/> 위장 관련 위해사례(gastrointestinal incidences)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: case series 2편 ▪ 발생대상: 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 환자 <p><input type="checkbox"/> 복통(abdominal pain)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: RCT 1편 ▪ 발생대상: 아토피 피부병 환자에서 발생(중재군 2/24 VS 대조군 1/24) <p><input type="checkbox"/> 설사, 복통(abdominal pain), 복부경련(abdominal cramp)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: RCT 1편 ▪ 발생대상: 이식환자 대상(전반적인 중재군에서 비슷하게 발생) <p><input type="checkbox"/> 불편함을 동반하거나 동반하지 않는 복부팽만(abdominal bloating with or without discomfort)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 전체 문헌 수: RCT 1편 ▪ 발생대상: 궤양성 대장염 환자에서 발생(중재군 8/65 VS 대조군 9/66)
2	Gu WJ (2013)	외상(tranma) 환자	프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 신바이오틱스	RCT: 5편	<p><input type="checkbox"/> 중증 위해사례</p> <p><input type="checkbox"/> 사망</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 프로바이오틱스군 10/97명(10.3%) VS. 대조군 19/153명 (12.4%)

번호	1저자 (출판연도)	대상환자	중재법	포함문헌 연구설계 종류	위해사례
					<ul style="list-style-type: none"> ■ 두 군 간 차이가 통계적으로 유의미하지 않았음(RR 0.63, 95% CI: 0.32, 1.26) ○ 병원내 감염: <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 55명/113명(48.6%) VS. 대조군 112명/168명(66.7%) ■ 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.65; 95% CI: 0.45, 0.94; I²= 73.3%) ○ 인공호흡기 관련 폐렴(VAP) <ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스군 30명/77명(39.0%) VS. 대조군 71명/136명(52.0%) ■ 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의미하게 낮았음(RR 0.59; 95% CI: 0.42, 0.81; I²= 0.0%) <p>□ 그 외 위해사례: NR</p>
3	Whelan K (2010)	영양 지원을 받는 환자	프로바이오틱스 (경구 및 장관투여 포함)	<ul style="list-style-type: none"> ■ RCT: 41 편 ■ nRCT: 12 편 ■ 증례 보고: 20편 	<ul style="list-style-type: none"> □ 중증 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 사망 <ul style="list-style-type: none"> ■ 증례보고(20편/사례 32명)에서 사망 8명(25%)이 보고됨 ■ 사망 보고된 8명 환자 Case의 진단명(연령): 당뇨병 발 괴사(diabetes foot necrosis)(48세), 심장마비(cardiac arrest)(51세), 대동맥수술(aortic surgery)(51세), 복막염(peritonitis)(77세), 심장수술(cardiac surgery)(72세), 승모판 교체(MV replacement)(74세), 승모판 교체와 심장마비(MV replacement, Cardiac arrest)(76세), 신경외과 수술(neurosurgery)(74세) ○ 균혈증, 진균혈증 <ul style="list-style-type: none"> ■ 증례보고(20편/32명): 균혈증(bacteremica) 5명, 진균혈증(fungemia) 27명 □ 그 외 위해사례 <ul style="list-style-type: none"> ○ 장 팽만감 <ul style="list-style-type: none"> ■ RCT 1편: Klarin et al(2005)에서 장 팽만감(bowel distension) 13%(2명/15명) 보고(프로바이오틱스군 여부를 알 수 없음) ■ Case series(2편): Kitajima et al(1997) 1편 문헌에서 경미한 기능성 장폐색증(mild functional ileus) 3%(2명/66명)보고. Srinivasan et al(2006)에는 이상 반응 없음

NR: 보고되지 않음, RCT: 무작위배정 비교임상시험, nRCT: 비무작위배정 비교임상시험, RD: 위험차, RR: 상대위험도, 95% CI: 95% 신뢰구간, I²: Higgin's I² 통계량, p: P-value

IV

위해사례 분석

1. 연구방법

1.1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고자료

식품의약품안전처의 협조를 통하여 최근 2년 동안(2014~2015년) 통합민원상담서비스의 일환으로 진행되고 있는 건강기능식품 부작용 추정사례신고에 접수된 부작용 추정사례 전수 자료를 제공받아 분석하였다.

건강기능식품의 전반적인 부작용 추정 신고현황을 파악하기 위하여 식품의약품안전처의 홈페이지를 통해 확인하였다(식품의약품안전처, 2016).

건강기능식품의 부작용 추정사례 신고현황은 2016년 3월 시점에 업데이트된 자료로서 2009년부터 2015년 동안의 약 7개년도 연간 신고건수만 제시하였으며, 연간 신고현황에서는 성, 연령, 제품유형별, 증상별, 의료기관 치료여부별, 구입처 구분별로 제시하여 각각의 빈도분석을 진행하였다.

부작용 추정사례 분석은 소비자가 신고한 주관적 증상으로 그 원인이 과학적으로 규명된 것은 아니며, 분석 시 섭취제품이 2개 이상이거나 발생증상이 2개 이상인 경우가 있어 신고건수와 상이할 수 있어 구분하여 제시하였다.

또한, 프로바이오틱스의 부작용 추정 신고 상세현황은 2개년도(2014년~2015년) 전수 자료를 분석하였으며, 신고자, 수입품 여부, 제품명, 증상, 보유질환, 증상으로 인한 치료 여부에 대한 연간 빈도분석을 진행하였다. 신체적 증상 중에 간·신장 증상, 뇌신경·정신 관련 증상, 심혈관·호흡기 증상 및 대사성 장애 등에 대해서는 보고된 세부내용을 제시하였다.

1.2. 의약품부작용보고 원시자료 분석

의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)은 한국 의약품안전관리원에서 전산시스템을 통하여 부작용을 보고받고 관리하는 시스템으로 의 약전문가, 제조업자, 소비자 등으로부터 부작용을 효율적으로 보고받고 관리할 수 있도록 구축된 것이다.

의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD)란, KAERS로 보고된 의약품 등 부작용보고 원자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터정제를 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대해 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석 가능한 형태로 만든 자료이다.

의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)의 프로바이오틱스 부작용신고원시자료를 한국약품안전관리원으로부터 제공받아 위해사례별 기초통계량과 빈도분석을 진행하였다. 부작용 증상별 원인인과관계는 신고된 내용을 바탕으로 제시하였으며, 의약품부작용신고자료 전수를 제공받지 못하여 프로바이오틱스와 관련된 부작용 보고빈도를 제시하였다.

1.3. 한국소비자원 신고사례

소비자 피해정보제도는 소비자기본법 제52조에 의거하여 소비자가 물품이나 서비스를 사용 또는 이용하는 과정에서 생명·신체 또는 재산에 위해가 발생하였거나 발생할 우려가 있는 사안에 대한 정보를 수집하여 원인을 분석하고, 사고의 재발방지대책을 강구할 목적으로 도입되었다. 이에 한국소비자원은 정부에서 지정한 피해정보 제출기관 이외에도 소비자위해감시시스템(Consumer Injury Surveillance System, CISS) 홈페이지 위 해정보 신고, 소비자신고 핫라인(080-900-3500), 1372소비자상담센터의 상담·피해구제 사례, 소방방재청 화재정보 등 다양한 경로를 통해 피해정보를 수집하고 있다(한국소비자 원, 2016).

- 검색기간: 2013.1.1.~2015.12.31.
- 검색어: 유산균 함유제품

한국소비자원으로부터 제공받은 소비자위해감시시스템(Consumer Injury Surveillance System, CISS)의 3년 동안의 피해정보 신고사례에 대해 기초통계량의 빈도분석을 진행 하였다.

2. 연구결과

2.1. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고사례

가. 식품의약품안전처 건강기능식품 부작용 추정 신고현황

1) 건강기능식품 연간 신고현황

식품의약품안전처에서는 통합민원상담서비스를 통하여 건강기능식품 부작용 추정사례 신고를 접수받고 있으며, 2016년 2월 기준, 2015년까지 전체 신고건수는 2,967건이었다(표 49). 건강식품연간 신고현황을 살펴보면, 2013년까지는 약 100건 내외로 신고된 반면, 2014년에 1,733건으로 신고 건수가 10배 이상 증가되었으며, 2015년에는 502건으로 감소되었다.

이러한 신고현황은 건강기능식품 소비자, 영업자, 전문가에 의해서 신고접수가 이루어지며, 부작용 추정사례의 중복신고를 완전히 배제할 수 없으며, 다수 건강기능식품의 섭취 혹은 의약품과의 병용투여로 인한 부작용에 대한 인과성을 확인하기 어렵다.

표 49. 건강기능식품 연간 신고현황

구분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	계
전체1)	335	95	108	58	136	1,733	502	2,967

1) 건강기능식품 부작용 추정사례 연간 전체 신고현황 (2016.02.기준 업데이트).

성별, 연령별 신고현황을 보면, 남자보다는 여자의 신고건수가 높으며 50대에서 신고건수가 높았으나, 건강기능식품의 구매 및 섭취에 대한 전체 건수를 확인할 수 없어 성별, 연령별 이용자 대비 부작용 발생비율을 제시할 수는 없었다(표 50).

표 50. 건강기능식품 성별, 연령별 신고현황

구 분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	계	
전 체1)	335	95	108	58	136	1,733	502	2,967	
성별	남자	58	19	28	19	43	359	630	
	여자	277	76	80	39	92	1361	388	2,313
	모름	-	-	-	-	1	13	10	24
연령별	10세 미만	10	4	2	-	6	28	14	64
	10대	10	2	3	1	5	20	7	48
	20대	84	26	22	6	9	55	14	216
	30대	74	25	24	10	27	180	30	370
	40대	43	19	24	12	23	307	68	496
	50대	61	8	23	18	30	621	158	914
	60대이상	43	11	9	11	27	465	135	701
	모름	10	-	1	-	9	57	81	158

1) 건강기능식품 부작용 추정사례 연간 성별 및 연령별 신고현황(2016.03.15. 업데이트).

2) 건강기능식품 연간 부작용 증상별 추정 신고현황

건강기능식품의 연간 부작용 추정사례는 소비자가 신고한 주관적 증상으로 그 원인이 과학적으로 규명된 것은 아니며, 발생증상이 2건 이상인 경우가 있어 신고건수와 차이를 보였다(표 51).

표 51. 건강기능식품의 연간 부작용 증상별 추정 신고현황

구 분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	소계	
전체1) 건강기능 식품증상별	위장관2)	290	132	118	48	67	1,019	288	1,962
	피부3)	153	43	58	31	58	689	191	1,223
	간/신장/비뇨기4)	43	21	9	8	26	93	67	267
	뇌신경/정신관련5)	104	46	65	21	40	236	88	600
	심혈관/호흡기6)	68	31	43	6	16	140	74	378
	대사성 장애7)	21	7	11	3	9	94	38	183
	기타8)	91	13	24	6	34	444	166	778
	계	770	293	328	123	250	2,715	912	5,391

1) 건강기능식품 부작용 추정사례 신고, 제품유형별 연간 전체 신고현황 (2016.03.15. 업데이트)

※ 발생증상이 2개 이상인 경우가 있어 신고건수와는 상이할 수 있음

- 2) 위장관: 설사, 위염, 소화불량, 위경련, 위통, 혈변, 변비, 변색갈 이상, 복통, 구토, 메스꺼움, 속쓰림, 기타 위장관 이상
- 3) 피부: 수포, 여드름, 아토피, 피부염, 피부발진, 가려움, 피부각질화, 두드러기, 탈모, 얼굴색변화, 안면홍조, 기타 피부이상
- 4) 간/신장/비뇨기: 간기능 이상, 신장기능 이상, 배뇨곤란, 빈뇨, 혈뇨, 황달, 요실금, 부종, 기타 간/신장/비뇨기 이상
- 5) 뇌신경/정신관련: 수면이상, 얼굴신경이상, 마비, 어지러움, 두통, 경련, 기타 신경계 이상
- 6) 심혈관/호흡기: 혈관파열, 저림, 가슴 답답, 두근거림, 혈압상승, 호흡이상, 기타 순환기계 이상
- 7) 대사성장애: 갑상선이상, 발열, 고열, 탈수, 발한, 오한, 혈압상승, 기타 대사성장애 이상
- 8) 기타: 시력저하, 안구통증, 안염, 편도염, 통증, 생리이상, 체중증가/감소, 치아이상, 식욕부진, 기력쇠약, 영양실조, 쇼크, 기타

연간 부작용 증상별 추정 신고현황에서는 위장관, 피부, 간/신장/비뇨기과, 뇌신경/정신관련, 심혈관/호흡기, 대사성 장애, 기타 등의 7가지 증상으로 구분하여 제시하였으며, 2015년까지의 건강기능식품의 부작용 증상별 추정 신고건수를 보면 총 5,391건의 증상 중에서 위장관 증상이 1,962건으로 가장 많았고 그 다음으로 피부증상이 1,223건으로 보고되었다.

건강기능식품의 부작용으로 의료기관 이용 및 치료여부를 확인한 결과, 병원치료를 받은 건수는 688건이었으며, 치료를 받지 않지 않은 신고건수는 2,052건이었다(표 52).

표 52. 건강기능식품의 연간 의료이용 및 치료여부별 추정 신고현황

구 분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	계
병원치료	93	33	38	25	53	265	181	688
약국치료	6	-	8	3	1	33	6	57
전체1) 치료받지 않음	230	62	62	30	59	1,341	268	2,052
정보 없음	6	-	-	-	23	94	47	170
계	335	95	108	58	136	1,733	502	2,967

1) 건강기능식품 부작용 추정사례 신고, 의료기관 이용여부별 연간 전체 신고현황 (2016.01.19. 업데이트).

건강기능식품의 구입처 구분별 연간 신고현황을 살펴본 결과는 2015년까지 통신판매 건수가 1,363건으로 가장 많았다(표 53).

표 53. 건강기능식품의 연간 구입처 구분별 추정 신고현황

구 분	~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	계
직접 구매	39	4	12	4	33	364	105	561
방문판매	175	60	65	32	22	74	28	456
전체1) 통신판매	54	21	24	17	29	994	224	1,363
다단계 판매	57	10	7	5	3	19	9	110
기타	10	-	-	-	49	282	136	477
계	335	95	108	58	136	1,733	502	2,967

1) 건강기능식품 부작용 추정사례 신고, 구입처 구분별 부작용 신고현황 (2016.03.15. 업데이트).

3) 식품의약품안전처 프로바이오틱스 부작용 추정 신고자료

건강기능식품의 연간 부작용 추정사례는 소비자가 신고한 주관적 증상으로 그 원인이 과학적으로 규명된 것은 아니며, 발생증상이 2건 이상인 경우가 있어 신고건수와 차이를 보였다(표 54).

표 54. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 상세현황

구 분		~2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	계
전 체1)		337	103	122	62	166	1,864	566	3,220
유산균2)	건	5	-	-	-	7	355	41	403
(프로바이오틱스)	%	1.5	0	0	0	4.2	19.0	7.2	12.5

- 1) 건강기능식품 부작용 추정사례 신고, 제품유형별 연간 전체 신고현황 (2016.03.15. 업데이트)
※ 섭취제품이 2개 이상인 경우가 있어 신고건수와는 상이할 수 있음
- 2) 유산균 제품유형은 기능성원료를 기준으로 분류한 것이며, 기능성원료 이외에 제조 시 사용한 다른 원료가 부작용 추정사례의 원인이 될 수 있음

프로바이오틱스의 부작용 추정 신고자료의 상세현황은 2개년도(2014~2015년) 전수 자료(총 395건)를 제공받아 세부항목을 구분하여 연간 신고현황을 확인하였다. 프로바이오틱스의 부작용 추정 신고현황은 2014년에 355건으로 신고접수가 있었으나, 2015년에는 40건으로 감소하였다.

또한, 신고자, 수입품 여부, 증상별, 대상자의 보유질환 유무, 부작용으로 인한 치료여부에 따라 살펴본 결과, 소비자에 의한 신고접수가 366건으로 가장 많았고 위장관 증상은 280건, 보유질환이 있었던 신고건수는 26건, 부작용으로 치료를 받은 건수는 63건이었다(표 55).

표 55. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 상세현황

구 분	세부 항목	연도		계
		2014 (n=355)	2015 (n=40)	
신고자	소비자	336	30	366
	영업자	7	7	14
	전문가	12	3	15
수입품	수입품	189	7	196
	국내제품	166	31	199
여부	미확인	0	2	2
보유질환	있음	16	10	26

구 분	세부 항목	연도		계
		2014 (n=355)	2015 (n=40)	
유무	없음	118	6	124
	정보 없음	221	24	245
제품명	울트라플로라프로바이오틱스	159	4	163
	(덴마크) 유산균 이야기	51	2	53
	닥터S 유산균17	19	2	21
	녹십자 HS 명장 프로바이오틱스	13	0	13
	프로바이오텍착한유산균3	12	0	12
	셀티아이	9	0	9
	에데미 프로바이오틱스 10플러스 친생 유산균	7	1	8
	장건강생유산균	4	1	5
	피부유산균 CJLP133	3	1	4
	듀오락 골드	2	1	3
	뉴트리 다-데이 다이렉트 프로바이오틱스 골드	2	1	3
	모아락엔데릭	3	0	3
	온가족생유산균	2	1	3
	우리가족생유산균	2	1	3
	유토피스	3	0	3
	청인골드	2	1	3
	프로바이오틱스성인	3	0	3
	함소아바이오텍플러스에이(A)	3	0	3
	미상 혹은 프로바이오틱스	5	5	10
	2건 이하 57개 제품	51	19	70
증상별1)	위장관 증상	254	26	280
	피부 증상	76	9	85
	간/신장/비뇨기 증상	7	0	7
	뇌신경/정신관련 증상	19	2	21
	심혈관/호흡기 증상	7	1	8
	대사성 장애	6	0	6
	기타 증상	36	8	44
치료여부	병원치료	38	14	52
	약국치료	11	0	11
	받지 않음	297	25	322
	정보 없음	9	1	10

1) 발생증상이 2개 이상인 경우가 있어 신고건수외는 상이함. 건강기능식품 부작용 증상구분에 따름(표 50 참조).

프로바이오틱스의 간, 신장 증상의 부작용 추정 상세현황은 2개년도(2014~2015년) 전수 자료(총 395건)에서 7건이었으며, 상세 세부내용을 살펴보면 다음과 같다(표 56).

표 56. 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 세부내용

접수연도	제품명	세부 내용
2014	울트라플로라 프로바이오틱스	1) 연령 및 성: 50대 중반 여성 2) 부작용 추정사례 증상: 소화불량, 위통, 부종, 두통, 통증 3) 보유질환 여부: 없음 4) 치료여부: 받지 않음 5) 상세내역: 제품 섭취 후 바로 속이 더부룩하고 위장이 아픔(1일 섭취), 손발이 붓고 두통과 함께 팔다리가 기분 나쁘게 아픔, 반쯤 및 환복 요청 (1372 안내)
		1) 연령 및 성: 60대 초반 남성 2) 부작용 추정사례 증상: 배뇨곤란 3) 보유질환 여부: 정보 없음 4) 치료여부: 받지 않음 5) 상세내역: 제품 복용 후 소변보기가 힘들(신고시점: 2014.05.26.), 4월초에 구매하여 3일 복용 후 지금은 중단 상태
	프로바이오틱 혼합유산균	1) 연령 및 성: 50대 여성 2) 부작용 추정사례 증상: 부종, 혼절, 호흡이상, 체중증가 3) 보유질환 여부: 정보 없음 4) 치료여부: 병원치료 5) 상세내역: 제품을 4~5개월 복용, 복용한지 1개월쯤부터 (지금 5월달로부터 3개월전부터) 다리가 꼬끼리 다리처럼 붓기 시작하다 배도 부으며 체중이 15kg증가함(45kg→60kg), 배가 붓기 시작하면서 잦은 기침을 하기 시작했고 그러던 중 호흡곤란으로 쓰러져 현재 입원 중, 병원진단 결과 결핵성 복막염 판정을 받고 현재 원인 모를 알레르기성도 나타남. 다리가 붓기 시작하면서부터 제품을 구입한 업체(대리점)에 전화해 문의하니 호전반응이라며 계속해서 먹기를 권유, 추후에 한번 더 문의했을 때 현재 상황이 좋아지는 중이며 그 때 나타나는 반응이니 계속해서 먹으라고 권유함. 제품을 복용하기 직전에 건강검진 받았을 때는 이상없는 건강한 몸이었음. 회사에 대해 취할 수 있는 조치를 문의하던 중 한국소비자원(1372)에 문의했으나 전화대응이 불친절하여 더 이상 묻기 싫어 끊고, 법률상담을 받을 예정임. 업체에 부작용 추정사례 신고 전화한 것을 알려려고 했으나 연락이 되지 않음
	애티미 프로바이오틱스 10플러스 천생 유산균	1) 연령 및 성: 20대 여성 2) 부작용 추정사례 증상: 두드러기, 부종 3) 보유질환 여부: 없음 4) 치료여부: 치료받지 않음 5) 상세내역: 제품섭취 후 온 몸이 붓고 두드러기 증상이 나타남. 부작용 의심
	닥터S 유산균17	1) 연령 및 성: 40대 후반 2) 부작용 추정사례 증상: 가스참, 배뇨곤란 3) 보유질환 여부: 없음 4) 치료여부: 치료받지 않음 5) 상세내역: 제품 섭취 후 배에 가스가 많이 차고 소변을 보기 곤란한 증상을 겪음. 섭취를 중단하면 증상 완화
	칭인골드	1) 연령 및 성: 60대 남성 2) 부작용 추정사례 증상: 3) 보유질환 여부: 있음 4) 치료여부: 치료받지 않음 5) 상세내역: 전화로 제품을 138000원에 구입하여 3일정도 섭취하였음 (섭취량은 1일 2포, 3포 등 소화가 잘 되지 않을 때마다 섭취하여 일정하지 않음), 소변이 너무 자주 나오고 부엌에 나와서 섭취를 4일정도 중단하였더니 증상이 완화되었음 3년 전 신장수술을 받은 이후로 꾸준히 병원을 방문하여 섭취하고 계심, 당뇨환자
	미상_유산균 (프로바이오틱스) 제품	1) 연령 및 성: 미상 2) 부작용 추정사례 증상: 빈뇨 3) 보유질환 여부: 정보 없음 4) 치료여부: 정보 없음 5) 상세내역: 유산균 제품명은 말하지 않으나 유산균만으로 되어 있는 제품이라고 함, 이 제품을 공복에 복용하면 소변이 자주 마렵다고 하심.
2015	없음	

2.2. 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD)

가. 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD)의 신고현황

1) 연도별 신고현황

각 연도별 프로바이오틱스 관련 의약품 부작용 신고현황을 살펴보면, 2013년에 39건 (26.0%)의 신고가 있었고 2014년에는 23건(15.3%)에 신고가 있었다. 2006년부터 2015년까지의 전체 10년 동안의 의약품부작용의 신고건수는 150건이었다(표 57).

표 57. 연도별 신고건수

(N=150)		
연도	빈도	백분율
2006	2	1.3
2007	12	8.0
2008	9	6.0
2009	5	3.3
2010	18	12.0
2011	10	6.7
2012	21	14.0
2013	39	26.0
2014	23	15.3
2015	11	7.3

2) 신고보고 유형

프로바이오틱스의 의약품 부작용 신고현황에서 각 신고사례별 보고유형은 자발보고 건수가 126건(84.0%)으로 가장 큰 비율을 차지하였다(표 58).

표 58. 의약품 신고보고 유형

(N=150)		
신고보고 유형	빈도	백분율
자발보고	126	84.0
조사연구(재심사포함)	4	2.7
기타	20	13.3

3) 신고사례

프로바이오틱스의 의약품 부작용 신고현황에서 각 신고사례별 환자 성 분포는 남자는 33건(22.0%), 여자는 50건(33.3%)이었으나, 의약품 부작용 보고 시 환자의 성에 대한 정보가 결측인 경우가 67건(44.7%)으로 가장 큰 비율을 차지하였다(표 59).

표 59. 환자 성 분포

			(N=150)
구분	빈도(건)	백분율(%)	
남자	33	22.0	
여자	50	33.3	
결측	67	44.7	

10년 동안 의약품부작용 신고사례를 살펴보면, 프로바이오틱스 신고사례별 환자의 연령분포는 18세 이상에서 65세 미만이 17건(11.3%)이었으며, 5세 미만이 13건(8.7%), 5세 이상에서 13세 미만이 11건(7.3%)로 나타났으나, 연령이 보고되지 않은 사례가 101건(67.3%)이었다(표 60).

표 60. 보고시점 발생당시 환자 연령 분포

			(N=150)
연령(세)	빈도(건)	백분율(%)	
5세 미만	13	8.7	
5세 이상 ~ 13세 미만	11	7.3	
13세 이상 ~ 18세 미만	1	0.7	
18세 이상 ~ 65세 미만	17	11.3	
65세 이상	7	4.7	
결측	101	67.3	

프로바이오틱스의 의약품 부작용 신고현황에서 자발적 신고사례에서 프로바이오틱스 약물의 종류는 149건(99.3%)이 복합제제에 해당되었다(표 61).

표 61. 자발신고사례의 프로바이오틱스 약물 종류

(N=150)		
약물 종류	빈도(건)	백분율(%)
Lactic acid producing organisms	1	0.7
Lactic acid producing organisms, combinations	149	99.3

프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 보고하는 부작용 사례가 의심약물에 해당되는 빈도는 135건(90.0%)이었으며, 병용약물은 15건(10.0%)이었다(표 62).

표 62. 부작용 신고사례에서 프로바이오틱스에 대한 의심약물 및 병용약물 빈도

(N=150)		
의심약물 및 병용약물 여부 빈도	빈도(건)	백분율(%)
의심약물	135	90.00
병용약물	15	10.00

프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례 총 150건 중에서 부작용의 최종결과를 모르거나 결측인 사례가 136건(90.6%)이었으며, 회복된 사례가 9건(6.0%)이었다(표 63).

표 63. 부작용 신고사례의 부작용 결과

(N=150)		
부작용에 따른 결과	빈도(건)	백분율(%)
회복	9	6.0
회복되지 않음	3	2.0
회복 중	1	0.7
후유증을 동반한 회복	1	0.7
모름	31	20.6
결측	105	70.0

프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례 총 150건 중에서 중대한 부작용 사례는 2건(1.3%)으로 대부분 경미한 부작용 위해사례 148건(98.7%)에 포함되었다(표 64).

표 64. 중대한 부작용 사례 여부

(N=150)		
중대 사례 여부	빈도(건)	백분율(%)
아니오	148	98.7
네	2	1.3

프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 임상적 부작용 사례를 신체기관별 분류 기준으로 살펴보면, 설사 46건(30.7%), 위장불편 13건(8.7%), 구토 11건(7.3%) 등의 위장관계 장애증상이 보고되었으며, 피부발진 및 두드러기 같은 피부과 관련 증상이 21건 (14.0%)이었으며, 기타 다양한 증상들이 신고되었다(표 65).

표 65. 신고자료 WHOART 부작용코드(PT)/(IT)

(N=150)						
SOC* 1	WHOART_A RRN(PT)	WHOART_ SEQ(IT)	부작용	빈도(건)	백분율(%)	비고
위장관계 장애	204	1	변비(Constipation)	7	4.7%	
위장관계 장애	205	1	설사(Diarrhoea)	46	30.7%	
위장관계 장애	205	4	묽은변(Stools Loose)	2	1.3%	
위장관계 장애	218	1	구강건조(Mouth Dry)	1	0.7%	
위장관계 장애	228	1	구토(Vomiting)	11	7.3%	
위장관계 장애		1	복통(Abdominal Pain)	6	4.0%	
위장관계 장애	268	2	명치불편(Epigastric Discomfort)	1	0.7%	
위장관계 장애		13	복부불쾌감(Abdominal Discomfort)	3	2.0%	
위장관계 장애		1	소화불량(Dyspepsia)	2	1.3%	
위장관계 장애	279	7	가슴쓰림(Heartburn)	1	0.7%	
위장관계 장애		14	위장불편(GI distress)	13	8.7%	
위장관계 장애		3	가스팽만(Tympanites)	2	1.3%	
위장관계 장애	285	6	복부팽만(Fullness Abdominal)	1	0.7%	
위장관계 장애		1	오심(Nausea)	1	0.7%	
위장관계 장애	308	3	구역질(Gagging)	1	0.7%	
위장관계 장애	1537	1	상세불명의 대변이상 (Faecal Abnormality NOS)	3	2.0%	
위장관계 장애	1562	1	항문열창(Anal Fissure)	1	0.7%	
전신 질환	398	1	부종(Oedema)	1	0.7%	
전신 질환	712	1	알레르기반응(Allergic Reaction)	1	0.7%	
전신 질환	728	6	구토감(Feeling Queasy)	1	0.7%	
전신 질환	1058	1	알레르기(Allergy)	2	1.3%	
전신 질환		3	효능 없음(Inefficacy)	1	0.7%	
전신 질환	1948	4	효과 없음(Ineffectiveness)	1	0.7%	
피부와 부속기관 장애	7	1	피부염(Dermatitis)	1	0.7%	
피부와 부속기관 장애	24	3	가려움(Itching)	3	2.0%	
피부와 부속기관 장애	27	1	발진(Rash)	5	3.3%	
피부와 부속기관 장애	27	4	발진(Eruption)	3	2.0%	
피부와 부속기관 장애	41	6	피부마란(Skin Erosion)	1	0.7%	

(N=150)

SOC* 1	WHOART_A RRN(PT)	WHOART_ SEQ(IT)	부작용	빈도(건)	백분율(%)	비고
피부와 부속기관 장애	43	3	발한(Diaphoresis)	1	0.7%	
피부와 부속기관 장애	44	1	두드러기(Urticaria)	7	4.7%	
피부와 부속기관 장애	1410	3	반점피부(Mottled Skin)	2	1.3%	
호흡기계 질환	201	1	하품(Yawning)	1	0.7%	
호흡기계 질환	528	1	폐렴(Pneumonia)	1	0.7%	의심약물:Tacrolimus
호흡기계 질환	541	6	점액질(Phlegm)	1	0.7%	
간 및 담도계 질환	350	1	간염(Hepatitis)	1	0.7%	의심약물:Valproicacid (항전간제) 병용약물:Multivitamins
근육-골격계 장애	1838	3	근섬유통증후군(Fibromyalgia Syndrome)	1	0.7%	병용약물:Drugs for Functional Gastrointestinal Disorders, Enzymes, atorvastatin, diosmectite, lactic acid producing organisms, combinations, metformin, paracetamol, pinaverium, tiropramide, pantoprazole, perindopril, pseudoephedrine, combinations → 의심약물 및 인과성 평가정보 없음
대사 및 영양질환	1237	1	유당불내증(Lactose Intolerance)	8	5.3%	
정신질환	197	6	졸림(Sleepiness)	2	1.3%	
중추 및 말초신경계 장애	109	1	두통(Headache)	2	1.3%	
중추 및 말초신경계 장애	125	5	말초신경염(Peripheral Neuritis)	1	0.7%	병용약물:H2-receptor antagonists, aciclovir, dexamethasone, bortezomib, eprosartan, hydromorphone, ofloxacin, opium derivatives and expectorants, rabeprazole, sucralfate, tramadol, trimebutine → 의심약물 및 인과성 평가정보 없음

SOC: System Organ Class(신체기관계 분류)

프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 임상적으로 중대한 이상반응의 사례로는 입원 또는 입원기간 연장 1건(0.7%), 기타 의학적으로 중요한 상황 1건(0.7%)이 보고되었으며, 다른 약제로 인한 중대한 이상반응이 발생한 것으로 보고하였다. 가려움과 발진 증상으로 인한 입원 또는 입원기간이 연장된 사례의 경우에는 cefdinir과 expectorants 병용약제로 인하여 발생한 것으로 보았으며, 기타 의학적으로 중요한 폐렴이 발생한 환자사례에서는 다수의 병용약물(Enzymes, Expectorants, aminophylline, bromhexine, chlorphenamine, domperidone, fenoterol, hydroxyzine, ketotifen)을 복용 중이었으며, 이 중에서 ‘Tacrolimus’ 약제를 의심약물로 보고하였다(표 66).

표 66. 중대한 이상반응 보고 내용

(N=150)			
중대한 이상반응 구분	빈도(건)	백분율(%)	비고
입원 또는 입원기간 연장	1	0.7	가려움(itching), 발진(rash) → 병용약제(cefdinir, expectorants)로 인한 가능성을 보고함
기타 의학적으로 중요한 상황	1	0.7	폐렴(Pneumonia) → 병용약제(tacrolimus, Enzymes, Expectorants, aminophylline, bromhexine, chlorphenamine, domperidone, fenoterol, hydroxyzine, ketotifen) → 의심약물 ‘Tacrolimus’로 보고함

※ 중대한 불구, 기능저하, 선천성 기형, 생명의 위협, 사망 등의 보고사례는 없음

2.3. 한국소비자원 신고사례

가. 소비자위해감시시스템(Consumer Injury Surveillance System, CISS) 신고사례

1) 연도별 전체 접수현황

각 연도별 프로바이오틱스 관련 소비자 위해사례 신고현황을 살펴보면, 2013년에 43건(34.7%)의 신고가 있었고 2014년에는 45건(36.3%), 2015년에는 36(29.0)의 신고가 있었다. 2013년부터 2015년까지의 3년 동안의 프로바이오틱스 소비자피해신고건수는 총 124건이었다(표 67).

표 67. 연도별 신고사례 빈도

(N=124)				
구분	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	계 (%)
CISS 접수 건	43건 (34.7)	45건 (36.3)	36건 (29.0)	124건 (100)

2) 피해자 성 분포

소비자위해감시시스템을 통한 총 124건의 신고사례에서 성 분포는 남자는 37건(29.8%), 여자는 84건(67.7%)의 신고가 있었으며, 신고사례 중 3건(2.4%)은 대상자의 성 정보를 누락하였다(표 68).

표 68 신고사례 피해자의 성 분포

(N=124)				
구분	남 (%)	여 (%)	결측 (%)	계 (%)
CISS 접수 건	37건 (29.9)	84건 (67.7)	3건 (2.4)	124 (100)

3) 피해자의 연령분포

2013년부터 2015년까지의 3년 동안의 소비자위해감시시스템을 통해 신고된 124건의 사례에서 피해자의 연령분포는 13세 미만이 18건(14.5%), 13세 이상에서 18세 미만까지는 2건(1.6%), 65세 이상은 3건(2.4%), 결측은 49건(39.5%)이었으며, 18세 이상에서 65세 미만까지의 연령대가 52건(41.9%)으로 신고사례가 가장 많았다(표 69).

표 69 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도

(N=124)	
연령 구분	신고건수 (%)
~13세 미만	18 (14.5)
13세 이상 ~ 18세 미만	2 (1.6)
18세 이상 ~ 65세 미만	52 (41.9)
65세 이상 ~	3 (2.4)
결측	49 (39.5)

4) 위험 및 위해원인 대분류

2013년부터 2015년까지의 3년 동안의 소비자위해감시시스템을 통해 신고된 124건의 사례에서 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도는 121건(97.6%)로 신고사례 중에서 가장 많은 빈도를 차지하였다(표 70).

표 70 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도

(N=124)					
구분	물리적 충격(%)	식품 및 이물질(%)	의료시술 및 약품(%)	제품 관련(%)	계(%)
CISS 접수 건	1 (0.8)	121 (97.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	124 (100)

- 위해증상 소분류는 한국소비자원의 분류에 따름

5) 위험 및 위해원인 소분류

소비자위해감시시스템을 통해 신고된 124건의 전체 사례 중에서 식품섭취로 인한 구체적인 위해사례 혹은 신체증상으로는 소화기계통 장기손상 및 통증이 38건(53.7%), 두드러기 11건(16.4%)이 주를 이루었으며, 설사, 피부증상 등의 사례가 신고되었다(표 71).

표 71 식품섭취에 의한 위험 및 위해빈도

(N=67)

위해증상 소분류	신고건수 (%)
가려움	1 (1.5)
구토	2 (3.0)
기타 장기손상 및 통증	2 (3.0)
기타 피부 및 피하조직 손상	2 (3.0)
두드러기	11(16.4)
부종 또는 피부감각장애	1 (1.5)
설사	5 (7.5)
소화기계통 장기손상 및 통증	36(53.7)
식중독(부패·변질 음식)	2 (3.0)
알러지	1 (1.5)
체내 위험 이물질	1 (1.5)
피부염 또는 피부발진	3 (4.5)

- 위해증상 소분류는 한국소비자원의 분류에 따름



전문가 간담회 및 정책토론회

1. 전문가 간담회

1.1. 개최절차

체계적 문헌고찰 결과와 위해사례 분석결과에 대한 관련 임상전문가들의 검토 과정이 필요하다고 판단되어 전문가 간담회를 개최하기로 하였다. 체계적 문헌고찰과 위해사례 분석결과 대부분의 부작용 및 위해사례가 위장관계 관련 증상 및 질환이었으므로 대한소화기학회에 공문을 보내 간담회 참여 임상전문가들을 추천받았다 (2016. 8. 10.). 대한소화기학회에서 추천한 임상전문가는 총 4인이었으며, 이들의 일정을 고려하여 전문가 간담회는 8월 19일(금) 한국보건의료연구원 중회의실에서 개최하였다.

1.2. 개최결과

가. overview of systematic review 결과 검토 의견

1) 범주 구분의 적절성

체계적 문헌고찰 결과를 크게 7범주(일반인, 조산아 및 저체중아, 위장관계, 피부 및 알러지 질환, 비뇨기 및 생식기 질환, 호흡기 질환, 기타)로 구분하여 정리한 것은 적절하다고 판단된다.

2) 연구결과 해석

다른 체계적 문헌고찰 문헌들은 대부분 RCT 문헌을 통해 결과를 도출한데 반해, 'Probiotics for Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Focus on

Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii' 연구결과(표 72)은 증례보고 결과를 포함하고 있었다. 따라서 이 문헌의 결과를 다른 체계적 문헌고찰 결과와 같은 수준에서 판단할 수 있는지에 대해 임상전문가들의 의견을 들어보았다. 이에 대해 임상전문가들은 위해사례가 만 명 중 한 명 발생하였어도 그 결과는 충분히 의미가 있기 때문에 관련 정보를 공개해야 한다는 입장이었다.

표 72. 'Probiotics for Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Focus on Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii' 연구결과 요약

<p>□ Lactobacillus 균주</p> <ul style="list-style-type: none">○ Lactobacillus rhamnosus GG(LGG) 세균혈증은 흔한 부작용은 아니지만 조산아와 면역억제 환자에게 발생하였음<ul style="list-style-type: none">- 1편: 세균혈증이 1994년까지 15년동안 45건이 발생하였고 대부분 원내감염이었음. 그러나 어떤 lactobacillus 균주였는지 확인할 수 없었음. 세균혈증의 48%는 중환자실에서 발생하였고 40%는 악성종양이었음. 24%는 고영양치료를 받았음. 3명은 장기이식 환자, 2명은 심근염 환자였음. 98%(42/45명)가 완치되었으며 나머지 3명은 세균배양검사를 추적하지 않았음. 22/45명(49%)이 재원기간 중 사망하였고, 1명만 세균혈증과 직접적인 연관이 있었음. 그러나 1년 생존률이 31%인 것으로 보아 질병중증도를 고려해봐야 함- 1편: LGG 세균혈증 25건 중 11건(44%)이 프로바이오틱스와 관련되었을 가능성이 있고, 위험인자는 면역억제, 입원기간 연장, 수술 기왕력이었음○ 그 밖의 감염<ul style="list-style-type: none">- 간농양: 1건, 외과적 배양과 항생제 치료 후 회복되었음- 심근염: 1건, 너무 큰 LGG capsule을 삼켜서 발생- 세균혈증 5건이 보고되었고, 이 중 2건은 중심정맥관 오염(contamination) 가능성이 있고, 나머지 3건은 단장증후군(short gut syndrome)이 있는 미숙아에서 보고되었음 <p>□ Saccharomyces boulardii 균주</p> <ul style="list-style-type: none">○ 진균혈증: 40명<ul style="list-style-type: none">- 25명이 잠재적으로 S. boulardii 프로바이오틱스 사용과 관련이 있으며, 25명 모두 중심정맥관을 가지고 있었고, 16명은 중환자실 입원환자였음- 1편에서 7명이 52개월 동안 진균혈증이 발생하였고, 이 중 3명이 사망하였으나 진균혈증과 관련이 없었음

나. 위해사례 분석결과 검토 의견

임상전문가들은 위해사례 분석결과에 대해서는 별다른 의견을 제시하지 않았다.

다. 기타 의견

1) 프로바이오틱스 복용 시 주의사항

면역력이 약한 환자가 *Saccharomyces boulardii* 균주에 감염되면 약제로 치료하기 어렵기 때문에 면역력이 약한 환자는 해당 균주 복용 시 주의를 요한다. *E. coli* Nissle 1917(대장균)은 염증성장질환 치료 목적으로 유전자 조작을 통해 개발되었으나 항생제 내성을 일으킬 수 있다. *Enterococcus* 균주도 항생제 내성을 일으킬 수 있다. 부작용을 일으킬 수 있는 *Enterococcus faecium*이 우리나라에 *Streptococcus faecium*으로 균주명이 바뀐 채 사용되고 있다. 발효유(밀, 쿠퍼스)도 위험균(암환자, 면역억제제 투여 환자 등)이 복용했을 때는 문제가 될 수 있으므로 반드시 의사와 상의해서 복용해야 한다. 이와 같이 현재 정확한 정체를 파악할 수 없는 균주들이 무분별하게 사용되고 있으므로 이에 대한 적절한 규제가 필요하며, 일반인에게도 홍보가 필요하다.

2) 과대 광고 규제

건강기능식품에 대한 광고심의위원회가 있는지 확인이 필요하고, 만약 없다면 이러한 위원회를 만들어야 한다.

2. 정책토론회

2.1. 개최절차

가. 기획회의 개최

건강기능식품의 안전성 관련 정책토론회를 새누리당 김순례 의원과 함께 개최하기 위해 6월 27일(월)과 8월 23일(화) 국회의원실을 방문하여 연구개요와 결과에 대해 설명하였으며, 정책토론회의 개최장소와 일시, 발표주제 및 토론 의제, 발표자와 패널 후보군 등에 대해 논의하였다.

논의결과, 9월 8일(목) 오후 2시 서울 여의도 국회의원회관 제1소회의실에서 정책토론회를 개최하기로 하였다. 발표주제는 ‘프로바이오틱스의 안전한 사용법’, ‘프로바이오틱스의 안전성 및 국내 위해사례 분석’, ‘체중감량 표방제품의 남용 현황,

주의점 및 올바른 섭취방법', '체중감량 표방제품(가르시니아 캄보지아 및 와일드망고 종자 추출물)의 안전성과 유효성 및 국내 위해사례 분석', 토론 의제는 건강기능식품에 대한 체계적인 관리 방안 모색으로 설정하였다. NECA에서는 프로바이오틱스 외에도 체중감량 표방제품(가르시니아 캄보지아 및 와일드망고 종자 추출물)의 안전성과 유효성에 대한 연구도 수행하고 있기 때문에 두 연구과제의 결과를 함께 발표하기로 하였다.

발표자는 NECA 연구진과 임상전문가 4인, 패널은 관련 학회와 식품의약품안전처 소속 전문가, 소비자단체 대표 등으로 구성하기로 하였다.

나. 정책토론회 개최

『[긴급진단] 건강기능식품의 안전성, 이대로 괜찮은가?』라는 주제로 건강기능식품에 대한 체계적인 관리 방안 모색을 위해 정책토론회를 개최하였다(2016. 9. 20.). 당초 9월 8일(목) 국회의원회관 제1소회의실에서 개최하기로 예정되었으나 9월 6일(화)자 일부 언론보도에서 “다이어트 건강기능제품 ‘가르시니아 캄보지아’ 간 손상 위험” 등 보도내용과 관련하여 연구의 일부내용이 연구 검토사항과 달리 인용 보도됨에 따라 국내외 연구문헌 및 소비자 신고자료 분석 등 연구범위 내 추가분석과 다학제적 임상전문가, 소비자, 정부관계자 등 각계 다양한 전문가들과의 합의도출 필요성에 의하여 9월 20일(화)로 연기되었으며 개최장소 또한 국회의원회관 제2소회의실로 변경되었다.

본회의 주요 참석자는 한국보건의료연구원, 대한소화기학회, 국립암센터 소속 전문가 4인의 발표자와 서울대학교 의과대학, 소비자시민모임, 식품의약품안전처 소속 전문가 패널 4인, NECA 소속 전문가인 좌장 1인이었다.

정책토론회는 약 4시간 동안 1부 주제발표와 2부 토론 및 질의응답 시간으로 진행되었다. 구체적인 프로그램은 (표 73)과 같다.

표 73. 『[긴급진단] 건강기능식품의 안전성, 이대로 괜찮은가?』정책토론회 프로그램

[긴급진단] 건강기능식품의 안전성, 이대로 괜찮은가?		
- 일 시: 2016년 9월 20일 화요일 14:00~17:45 - 장 소: 국회의원회관 제2소회의실 - 주 최: 국회의원 김순례 - 주관: 한국보건 의료연구원, 식품의약품안전처		
시간 (소요시간)	프로그램	발표자
사회자: 김순례 의원실		
13:30~14:00 (30분)	등록	
14:00~14:20 (20분)	개회사 및 축사	<ul style="list-style-type: none"> ■ 국회의원 김순례(새누리당, 보건복지위원회)
14:20~15:25 (65분)	주제발표	<ul style="list-style-type: none"> ■ 프로바이오틱스 어떻게 사용할 것인가? (김주성, 서울대학교 의과대학 교수) ■ 프로바이오틱스의 안전성 및 국내 위해사례 분석 (신채민, 한국보건 의료연구원 선임연구위원) ■ 체중감량 표방제품(가르시니아 캄보지아 및 와일드망고 종자 추출물)의 안전성과 유효성 및 국내 위해사례 분석 (박주연, 한국보건 의료연구원 부연구위원) ■ 현행 건강기능식품제도에 대한 제언 (명승권, 국립암센터 교수)
15:25~15:45 (20분)	휴식	
좌장: 이상무(한국보건 의료연구원 선임연구위원)		
15:45~17:45 (120분)	패널토론 및 질의 응답	<ul style="list-style-type: none"> ■ 이중엽(서울대학교 의과대학 교수) ■ 장인진(서울대학교 의과대학 교수) ■ 황선옥(소비자시민모임 부회장) ■ 홍현우(식품의약품안전처 건강기능식품정책과 과장)
14:45	폐회	

2.2. 개최결과

가. 주제발표 내용

1) 프로바이오틱스 어떻게 사용할 것인가?

(1) 한국 프로바이오틱스 시장

2011년 총 매출은 400억 원에서 2013년 800억 원, 2014년 1,400억 원으로 증가추세이다.

(2) 프로바이오틱스의 실제 효과

프로바이오틱스는 (표 74)와 같이 여러 질환에서 실제 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 일부 균주나 균주의 조합에 따라 효과가 있거나 없다.

표 74. 프로바이오틱스의 실제 효과

- 장 질환: 감염성 설사, 과민성 장증후군, 염증성 장질환
- 알레르기 질환: 천식, 아토피
- 내분비 대사 질환: 비만, 인슐린저항, 당뇨병
- 간 질환: 비알콜성 지방간
- 심장 질환: 고지혈증, 고혈압
- 정신건강 질환: 우울증

(3) 프로바이오틱스의 효과 기준

프로바이오틱스의 효과는 균주(strain)와 용량(dosage)이므로 특정 균주는 특정 질환에만 효과가 있으며, 특정 균주가 효과가 있다고 해도 적정 용량을 투여해야 한다.

(4) 프로바이오틱스 선택

프로바이오틱스는 만병통치 식품 혹은 약이 아니며, 개별 질환에 대한 잘 디자인된 임상 연구로 그 효과가 입증된 제품을 선택하는 것이 좋다. 효과가 입증된 균주라도 용량 및 순도에 따라 효과에 차이를 보일 수 있다.

(5) 프로바이오틱스 부작용

가장 흔한 부작용으로 복부 팽만감, 가스, 설사이며, 알레르기 증상, 항생제 내성 (Enterococcus의 경우)을 유발할 수 있다. 심한 장막 손상이나 면역저하 환자, 중심정맥관이 삽입된 환자에서는 패혈증이 나타날 수 있으므로 이러한 고위험군 환자는 프로바이오틱스 복용에 주의가 필요하다.

(6) 제언

대부분의 부작용이 일시적인 장 증상으로 경미하지만, 중증 환자에서는 심각한 부작용이 발생할 수 있으므로 국민 홍보 및 정보 제공이 반드시 필요하다.

2) 프로바이오틱스의 안전한 사용을 위한 연구

(1) 프로바이오틱스의 국내 인·허가 현황

프로바이오틱스는 건강기능식품 중 생리활성 2등급(인체의 건강유지나 기능 향상에 도움을 줄 수 있음)에 포함되어 있다. 건강보험에서는 '정상생균제'로 표기되어 의약품(조제용 일반의약품)으로 처방되며, 6세 미만 유아의 항생제 관련 설사, 괴사성 장염 치료 시 요양급여로 인정하고 있다(2011.10~). 그 외 질환 치료 시에는 비급여이다.

(2) 체계적 문헌고찰 문헌 고찰결과

국내외 총 5,208편의 체계적 문헌고찰 문헌 중 안전성 관련 결과가 포함된 문헌은 총 162편이었으며, 이 중 구체적인 안전성 관련 내용을 포함하고 있는 문헌은 125편이었다.

총 125편의 문헌을 검토한 결과 아토피, 급성 감염성 설사, H.pylori 등 다양한 질환 환자에서 프로바이오틱스 복용군이 대조군에 비해 위해사례가 더 적게 발생하였으나, 면역억제 환자 및 조산아 등의 경우 패혈증, 균혈증 등의 위해사례가 보고되었다. 구체적인 위해사례 내용은 (표 75)와 같다.

표 75. 프로바이오틱스의 구체적인 위해사례 내용

<p>① 단장 증후군(short bowel syndrome)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 총 1편의 체계적 문헌고찰 분석결과 패혈증 3건, 젖산산증 2건을 보고하고 있음. - 단장 증후군을 가지고 있는 소아 및 유아에서의 프로바이오틱스의 효과와 안전성 관련 체계적 문헌고찰 문헌을 검토한 결과 11편의 임상문헌 중 4편의 증례보고에서 패혈증 및 젖산산증을 보고함. - 각 문헌에서는 단장증후군 환자의 장내벽을 통해 프로바이오틱스 균이 혈액으로 이동하거나 카테터 오염 등으로 인해 위해사례를 유발한 것으로 추정하고 있음. 저자는 안전성 관련 추가 연구가 필요하다고 언급하고 있음. <p>② 항생제 복용환자</p> <ul style="list-style-type: none"> - 총 11편의 체계적 문헌고찰 분석결과 대부분의 체계적 문헌고찰(8편)에서 설사, 오심, 복통 등의 위해사례를 보고하고 있으나 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 없거나 유의하게 감소함. 그 외 2편에서 갈증, 장내가스 및 변비 등의 위해사례가 프로바이오틱스군에서 유의하게 증가함을 보고하고 있음. - 2편의 체계적 문헌고찰에서 조산아 및 면역억제 환자(장기이식 환자 포함) 등에서 진균혈증, 심근염, 세균혈증 등이 발생하였음을 보고하고 있으며, 주요 원인으로 중심정맥관 오염 등을 거론하고 있음. - 이러한 연구결과는 증례보고 연구결과를 포함한 것이므로 연구결과 해석에 유의해야 함.

(3) 소비자 이상반응 신고현황 분석 결과

○ 식품의약품안전처 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 상세현황

2015년까지 총 3,220건의 부작용 추정 신고사례가 접수되었으며 이 중 프로바이오틱스 관련 신고는 총 403건이 신고되었다.

○ 식품의약품안전처 프로바이오틱스 부작용 추정 신고 세부내용

신고자는 소비자가 많았으며, 보유질환은 대부분 없었다. 부작용 증상은 위장관 증상, 피부 증상이 대부분으로 보고되었다.

○ 의약품 부작용보고 원시자료 현황

2006~2015년 동안 총 보고 건수는 150건이었으며, 대부분 자발보고였다(그림 4)

○ 의약품 부작용보고 중 중대 위해사례

중대 위해사례는 두 건으로 4살 여아에서 가려움(itching), 발진(rash)이 발생하였고, 4살 남아에서 폐렴이 발생하였다. 그러나 의심약물로 프로바이오틱스가 아닌 Cefdinir 항생제와 Tacrolimus를 보고하였다.

○ 한국소비자원 소비자위해감시시스템 신고사례

2013~2015년까지 총 124건이 접수되었고, 이 중 인체반응과 관련한 위해사례는 67건이었다. 주요 위해사례는 소화기계통 장기손상 및 통증과 두드러기였다.

(4) 제언

건강기능식품에 대한 위해사례 접수 관련 신고 형식, 분류, 추적 관찰 및 분석 체계를 통일화해야 하며, 고위험군 환자에 대한 프로바이오틱스 처방 관련 임상 가이드라인 개발이 필요하다. 또한 건강기능식품 이상반응 및 위해반응 분류체계와 국내외 다빈도 건강기능식품에 대한 인허가 평가 가이드라인도 개발할 필요가 있다.

3) 현행 건강기능식품제도에 대한 제언**(1) 건강기능식품의 문제점**

○ 비과학적인 정의

식품의약품안전처에 따르면 건강기능식품의 기능성은 의약품과 같이 질병의 직접적인 치료나 예방을 하는 것이 아니라 인체의 정상적인 기능을 유지하거나 생리기능 활성화를 통하여 건강을 유지하고 개선하는 것을 의미한다. 그러나 질병의 예방과 치료 없이 건강을 유지하고 개선한다는 것은 비과학적이며 성립될 수 없는 비논리적인 개념이다.

○ 허술한 기능성 등급

현재 식품의약품안전처의 건강기능식품 기능성 등급은 ‘질병발생위험감소기능’, ‘생리활성기능 1, 2, 3 등급’으로 구분되어 있다. 총 230여종의 건강기능식품의 기능성 등급 별 개수와 종류는 (표 76)과 같다. 이 중 ‘질병발생위험감소기능’은 질병예방에 해당하므로 의약품으로 분류해야 한다. 또한 ‘생리활성기능 2등급’의 경우 임상시험 1편만 있어도 기능성을 인정해주는 것은 그 근거가 심각하게 불충분하다고 판단된다. 생리활성 기능 3등급은 실험실 연구나 동물실험에서만 기능성이 추측되며 임상시험 자료는 없다. 따라서 ‘질병발생위험감소기능’, ‘생리활성기능 2, 3등급’은 폐지하고, 등급을 따로 구분할 필요 없이 질적으로 우수한 임상시험을 통해서 효능 및 안전성이 입증된 건강기능식품만 인증해야 한다.

표 76. 건강기능식품의 기능성 등급별 개수와 종류

① 질병발생위험감소기능 - 3종: 칼슘/비타민D(골다공증), 자일리톨(충치)
② 생리활성기능 1등급 - 7종: 글루코사민, 대두이소플라본, 루테인, 지아잔틴, 가르시니아 캄보지아, 폴리감마글루탐산, 폴리코시놀
③ 생리활성기능 2등급(임상시험 최소 1편 이상) 및 3등급(임상시험 없어도 됨) - 약 220종: 대부분은 홍삼, 백수오, 비타민, 오메가3, 유산균 등 2등급, 수삼 종은 3등급

○ 빈약한 기능성 등급

‘질병발생위험감소기능’ 등급에 속한 건강기능식품인 비타민D 보충제(골다공증 예방), 칼슘보충제(골다공증 예방), 자일리톨껌(충치 예방) 관련 임상시험 연구문헌을 검토한 결과 효과 있음, 효과 없음, 오히려 위해가 있음 세 가지 결과가 혼재되어 있었다.

○ 기능식품과 의약품 구분의 모호함

건강기능식품들이 표방하고 있는 기억력 개선, 혈당 조절, 콜레스테롤 개선, 혈압 조절 등의 기능은 의약품의 기능이다.

(2) 대표적인 건강기능식품의 기능과 안전성

대표적인 건강기능식품인 비타민 및 항산화보충제, 글루코사민, 오메가-3 지방산 보충제, 칼슘보충제를 비롯한 대부분의 건강기능식품은 임상시험 및 메타분석 결과 건강에 대한 도움이 된다는 임상적 근거가 불충분하다.

(3) 건강기능식품(제도)의 해결책

비타민 및 항산화보충제, 글루코사민, 오메가-3 지방산 보충제, 칼슘보충제를 비롯한 대부분의 건강기능식품은 임상시험 및 메타분석 결과 건강에 대한 도움이 된다는 임상적 근거가 불충분하기 때문에 일반적인 사람들에게 권고할 수 없으며, 과일, 채소, 생선 등 음식으로부터 천연으로 섭취하도록 노력해야 한다.

식품의약품안전처는 건강기능식품제도를 용어, 기능성 등급 등을 중심으로 전면적으로 재검토해야 하며, 최신의 임상시험 결과와 이를 종합한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구문헌을 검토하여 그 효능(기능성)과 안전성을 의약품에 준하게 근거중심의학에 근거하

여 재평가해야 한다. 이 때 근거중심의학 전문가와 임상 의사가 참여해야 한다. 또한 식품 의약품안전처는 평가결과에 따라 건강기능식품이라는 용어와 제도를 폐지하고 의약품 내 뉴트라슈티컬⁸⁾이라는 항목을 신설해 엄격히 관리해야 한다.

나. 패널토론 내용

1) 건강기능식품의 문제점

건강기능식품 중 생리활성 기능 1등급은 7종에 불과하며 나머지 건강기능식품은 고가임에도 불구하고 건강에 도움을 주는지 아닌지 알 수 없다. 2015년 소비자시민 모임 조사결과 건강기능식품의 문제점은 ① 효능·효과에 대한 허위·과장 광고 ② 효능·효과에 대한 객관적 입증 부족 ③ 제품의 안전성과 안전성을 인증 받지 못한 제품의 유통에 대한 정보 부족 등이었다.

2) 프로바이오틱스의 안전성

프로바이오틱스의 안전성 관련 문헌 검토를 통해서 일부 고위험군 환자에서만 위해효과가 제한되게 나타남을 확인할 수 있었으며, 이 위험군에 대해서 의료인들이 충분한 주의를 기울이고 있다고 판단된다. 따라서 프로바이오틱스의 안전성에 대해서는 일반 대중들이 크게 염려할 부분이 없다고 생각한다.

3) 현재 시행 중인 건강기능식품 안전성 관리 제도

현재 식품의약품안전처에서는 건강기능식품 시판 전 인증 시 안전성과 유효성 관련 과학적인 근거서류를 검토하고 있으며, 섭취 시 주의사항은 제품에 반드시 표기하도록 하고 있다. 시판 후에도 건강기능식품의 안정성과 유효성에 대해서 추적 관찰하고 있으며, 허위·과대 광고, 이상사례 발생에 대해서 지속적으로 모니터링하고 있다. 특히 이상사례 신고 체계 강화를 위해 재작년에 신고번호(1577-2488)를 만들어 지속적으로 홍보하고 있다. 모니터링 결과 이상이 있을 경우 재평가를 시행할

8) ※ 뉴트라슈티컬(neutraceutical): nutrition(영양)과 pharmaceutical(약)이 합쳐진 의미로 질병을 예방하거나 치료하는 것을 포함해 의학적 혹은 건강상의 이득을 줄 수 있는 음식(혹은 음식의 일부분)으로 정의할 수 있음

예정이다.

4) 건강기능식품 인증 주체 이양 문제

건강기능식품 인증의 주체를 정부에서 민간으로 이양하는 문제는 아직 시기상조라고 판단된다. 일본에서는 정부 인증 체계와 민간 인증 체계를 병행하여 운영하고 있으나 아직 우리나라 소비자들은 식품의약품안전처에 대한 신뢰가 강하기 때문이다.

5) 제언

일반적으로 임상시험 참여대상자들은 대개 일반인보다 건강한 사람들이므로 상대적으로 건강하지 않은 사람들과 제품 시판 후 노출 가능성이 있는 다양한 사람들을 대상으로 하는 관찰연구가 필요하다. 그러나 이러한 연구는 많은 시간과 비용이 소요되므로 건강기능식품 부작용에 대한 자발적 보고와 감시 시스템 구축이 필요하다. 이를 위해 식품안전정보원 같은 전문기관이 계획을 세워 소비자들에게 인센티브를 제공하면서 구매 및 복용에 관한 정보를 수집해야 한다. 이후에 NECA에서 건강보험자료 및 전자의무기록(EMR) 자료와 연계분석하면 규제당국이 활용할 수 있는 정량적인 안전성 정보를 적은 비용으로 빠른 시간 안에 생산할 수 있다.

건강기능식품은 의사나 약사와 같은 전문가들이 처방해주는 것이 아니고 소비자들이 스스로 판단해서 복용하는 것이므로 매우 보수적인 안전성 기준을 확립해야 하며, 관련 정보도 투명하게 제공되어야 한다. 의약품안전원이나 소비자보호원의 자발적 부작용 보고를 더 활성화하기 위해 홍보활동을 강화해서 건강기능식품 시판 초기에 부작용의 여부를 수집해야 한다. 그 결과에 따라 재평가나 전향적인 연구를 통해 과학적으로 부작용 여부를 확정할 필요가 있다. 건강기능식품 판매 회사도 일정한 기간 동안 적절한 수의 안전성 자료를 확보하는 것이 필요하다.

건강기능식품은 약이 아닌 식품으로 관리해야 하며, 건강기능식품 제도는 ① 건강기능식품 효능·효과의 인증절차 강화 ② 원료 및 품질에 대한 관리 강화 ③ 허위·과대 광고에 대한 모니터링 강화 및 공인된 정보 제공 이 세 가지 방향에 중점을 두어야 한다. 또한 억만 명 중 한 명이라도 건강기능식품 복용 시 부작용이 나타났다면 그것을 반드시 건강기능식품에 표기해야 하며 안전성은 식품의약품안전처에서 반드시 관리해야 한다. 이 때 건강기능식품 중 생리활성 기능 1등급에 해당하는 제품만 철저히 관리하고 나머지 등급의 제품들은 식품으로 관리해야 한다고 판단된다.

식품의약품안전처에서 현재 시판 전 제조방법에 따른 안전성, 섭취량 변화에 따른 안전성, 생물학적 유용성 영양 평가, 생체 내 원료 안전성, 독성 시험을 통한 안전성 평가를 수행하고 있으나, 한 번만 평가하고 끝나는 것이 아니라 시판 후 재평가도 반드시 수행되어야 한다.

건강기능식품의 유해사례를 체계적으로 관리해야 하며, 제품의 안전한 섭취를 위해 가이드라인을 마련해야 한다. 또한 섭취 시 주의사항에 대해 정확한 라벨링이 필요하다.

VI

연구결과 확산

1. 확산방법

본 연구는 일반 국민을 대상으로 프로바이오틱스의 안전성에 대한 과학적인 근거를 제공하고, 올바른 사용법을 확산시키는 것을 최종 목표로 설정하여 체계적 문헌고찰 및 정책토론회 결과를 토대로 홍보동영상과 리플릿 형식의 정보집을 제작하였다.

1.1. 정보집

정보집은 일반인을 대상으로 하였으므로 가독성을 높이기 위해 4쪽(표지 포함) 리플릿 형태로 꼭 필요한 내용만 포함시켜 제작하기로 하였다. 정보집 내용 초안은 내부연구진이 작성하였고, 소화기내과 임상전문가들의 자문을 받아 수정·보완하였다. 또한 국내외 거주 외국인을 대상으로도 연구성과를 확산시켜 대외적으로도 본 연구원의 인지도 제고에 활용하자는 원내 의견이 있어 영문 정보집도 제작하기로 하였다.

1.2. 홍보 동영상

현재 국내외 여러 연구기관에서 연구결과 확산 통로로 유튜브(youtube)나 페이스북/facebook)을 적극적으로 활용하고 있으므로 본 연구에서도 연구결과를 이와 같은 SNS에 확산시키고자 홍보 동영상을 제작하기로 하였다. 홍보 동영상 콘텐츠 초안은 정보집 내용을 토대로 내부연구진이 작성하였다.

홍보 동영상 제작을 위해 내부연구진은 홍보동영상 제작 전문가를 만나 동영상 촬영시간, 제작목적, 콘텐츠, 제작 일정 등에 대해 논의하였다. 동영상은 비용과 시간적 제약으로 인하여 '체중감량 표방제품(가르시니아 캄보지아 추출물 및 와일드 망고 종자추출물)의 임상적 안전성 및 유효성 평가' 연구과제의 연구결과 내용도 함께 포함시키기로 하였다.

홍보 동영상의 시나리오 및 캐릭터 검토는 이메일을 통해 수행하였으며, 동영상 초안에 대해서는 제작 전문가와 대면회의를 통해 최종 검토하였다.

2. 확산결과

2.1. 정보집

『소비자를 위한 프로바이오틱스의 올바른 사용법』정보집은 프로바이오틱스의 정의, 섭취와 구매 시 주의사항, 이상반응 발생 시 대응방법 등 총 6문항으로 구성되었다(표 77). 정보집은 휴대성을 고려하여 A4 절반정도 크기의 4면 리플릿 형태로 제작되었다. 제작된 국·영문 정보집은 연구원 홈페이지와 인쇄물을 통해 국내외로 확산시킬 예정이다(그림 7).

표 77. 『소비자를 위한 프로바이오틱스의 올바른 사용법』 정보집 내용

1. 프로바이오틱스란 무엇인가요?

체내에서 건강에 유익한 효과를 주는 살아있는 균을 말합니다. 전통적으로 프로바이오틱스는 락토바실러스 등의 유산균을 이용한 발효유 제품을 지칭해 왔으며, 최근에는 락토바실러스 이외에 비피도박테리움 등의 균주 등을 포함한 발효유, 과립, 분말 등의 형태로 판매되고 있습니다.

2. 프로바이오틱스를 건강기능식품으로 먹는 것이 꼭 필요한가요?

프로바이오틱스를 건강기능식품으로 꼭 먹을 필요는 없습니다. 일반적으로 프로바이오틱스는 장 건강에 도움을 주는 것으로 알려져 있으므로 필요하다고 판단되는 분만 섭취하시면 됩니다. 그러나 일부에서는 섭취 시 이상반응이 나타나기도 하므로 반드시 전문가와 상의 후 섭취하시기 바랍니다.

3. 프로바이오틱스 누구나 다 먹을 수 있는 건가요? 이상반응은 무엇인가요?

누구나 먹을 수 있습니다. 정상인의 경우 일부 이상반응이 있을 수 있으나 대부분 과다 복용으로 인한 장내 가스발생 및 설사, 이로 인한 복통, 알러지 발생으로 인한 피부 홍반 및 소양증 등이 보고되고 있습니다. 하지만 대부분 일시적인 반응으로 제품 섭취를 중단할 경우 자연스럽게 없어지는 현상이니 특별히 걱정하실 필요는 없습니다. 하지만, 조산아 및 면역억제 환자 등의 경우 균혈증 및 패혈증 등의 일부 위해사례가 보고되고 있으므로 관련 환자의 경우 섭취 시 전문의와 반드시 상의하시기 바랍니다.

4. 섭취 시 주의사항은 무엇인가요?

섭취는 제품 표면에 기재된 유통기한 내에 드시되 사용 설명에 제시된 섭취방법 및 섭취량을 준수해 주시기 바랍니다.

- 5. 구매 시 확인할 사항은 무엇인가요?**
 건강기능식품으로 판매되고 있는 제품을 구매하실 때에는 [GMP (Good Manufacturing Practice) 우수건강기능식품제조기준] 마크를 확인하세요. 식품의약품안전처에서는 관련 기준을 준수하는 업소를 대상으로 GMP 마크를 부여하고 있습니다.
- 6. 이상반응이 발생하면 어떻게 할까요?**
 가까운 병의원을 방문하여 섭취한 제품 정보와 발생 증상을 자세히 얘기하시고 진료를 받으신 후, 식품의약품안전처 통합민원상담서비스(<http://www.foodsafetykorea.go.kr/minwon/main.do>)를 이용하시거나 1577-2488로 전화하셔서 해당 제품에 대한 정보와 섭취 후 증상, 병원 진단 결과 등을 신고하시면 됩니다.

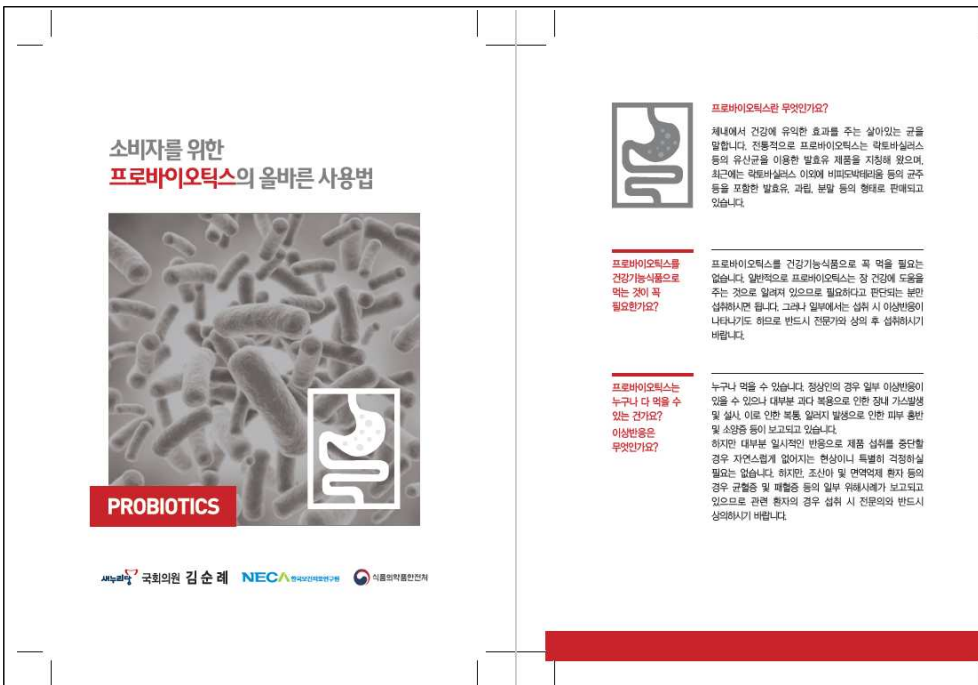


그림 7. 『소비자를 위한 프로바이오틱스의 올바른 사용법』 국문 정보집

2.2. 홍보 동영상

『소비자를 위한 건강기능식품의 올바른 사용법』 홍보 동영상의 총 상영시간은 1분 40

초로 전체적으로 애니메이션으로 구성되었으며, 포함된 내용은 다음과 같다(표 78). 내용의 수준은 친근한 캐릭터를 활용하여 일반인이 쉽게 이해할 수 있도록 간결하고 명료하게 제작되었다(그림 8). 제작된 홍보 동영상은 향후 본원의 지식정보확산팀과 협업을 통해 연구원 홈페이지, 유튜브, 페이스북, 그리고 메일링 서비스를 활용하여 확산시킬 예정이다.

표 78. 『소비자를 위한 건강기능식품의 올바른 사용법』의 내용

- 프로바이오틱스의 정의
- 프로바이오틱스의 위해효과
- 가르시니아 캄보지아와 와일드 망고 종자추출물 함유제품의 효능
- 가르시니아 캄보지아와 와일드 망고 종자추출물 함유제품의 위해효과
- 건강기능식품 섭취 후 이상반응 발생 시 대처방안



그림 8. 『소비자를 위한 건강기능식품의 올바른 사용법』 홍보 동영상

1. 연구결과 요약

1.1. Overview of Systematic Review

국내외 5,208편의 체계적 문헌고찰 중 프로바이오틱스 관련 안전성을 언급한 문헌은 162편이었으며, 이중 구체적인 안전성 관련 내용을 포함한 125편을 1) 일반인 2) 조산아 및 저체중아 3) 위장관계 4) 피부 및 알러지 질환 5) 비뇨기 및 생식기 질환 6) 호흡기 질환 7) 기타로 구분하여 분석하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다. 일반인의 경우 중증 위해사례로는 신생아 괴사성장염, 신생아 사망이 보고되었고 그 외 위해사례로는 설사, 구토 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험이 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다.

조산아 및 저체중아의 경우, 중증 위해사례로 신생아 괴사성장염, 패혈증, 사망, 입원기간이 있었으며, 그 외 위해사례로는 구토, 경장영양이 보고되었으나, 중증 및 그 외 위해사례 모두 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다. 위장관계의 경우 중증 위해사례로 신생아 괴사성장염, 근간대성 경련(myoclonic jerks), 입원기간, 전 원인 사망, 감염 또는 응급실 방문, 괴사성 궤장 조직 감염 발생, 수술을 필요로 하는 복부농양, 전신염증반응증후군, 장기 부전 등이 보고되었고, 그 외 위해사례로 복통, 두통, 복부 팽만감 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않거나 프로바이오틱스군이 유의미하게 낮았다. 하지만 단장 증후군 환자 관련 문헌에서 프로바이오틱스군의 위해사례로 패혈증과 D-젖산산증(D-Lactic acidosis)이 보고되어 추가 연구가 필요한 상황이다. 피부 및 알러지 질환의 경우, 중증 위해사례로 프로바이오틱스를 섭취한 환자에서 폐혈증을 보고하고 있으나 최종 선정된 문헌이 아닌 증례보고 결과였으며, 그 밖에 설사, 구토, 고

창(flatulence) 등의 위해사례를 보고하고 있으나 두 군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았다. 비뇨기 및 생식기 질환의 경우 위해사례로 두통, 식욕증가, 가려움증, 설사, 오심, 구토, 질 부위 증상 등이 보고되었으며, 프로바이오틱스군의 발생 위험이 통계적으로 유의하게 낮았다. 호흡기 질환의 경우 위해사례로 구토, 설사, 장 통증, 부글거림, 메스꺼움 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의하지 않았다. 그 밖의 압, 중환자실 환자, 수술환자, 항생제 복용환자, 복합질환 등에서 발생한 중증 위해사례로는 전 원인 사망, 중환자실 및 병원 사망, 중환자실 감염, 중환자실 및 인공호흡기 관련 폐렴, 중환자실 카테터 감염, 중환자실 입원기간, 수술 후 패혈성 합병증 등이 보고되었으나 프로바이오틱스군과 대조군 간 발생 위험 차이가 통계적으로 유의미하지 않았으며, 그 외 충수염, 오심, 구토, 혈압 상승, 설사, 경련성 복통, 복부팽만 등이 보고되었으나 대조군과 비교하여 두 군 간 발생 위험이 통계적으로 차이가 없거나 프로바이오틱스군이 낮았다. 그러나 항생제 복용환자 관련 문헌에서 조산아 및 면연억제 환자(장기이식 환자 포함) 등을 대상으로 프로바이오틱스 사용이 진균혈증, 간 감염, 심근염, 간농양, 세균혈증 등의 발생을 유발할 수 있음을 보고하고 있으며, 주요 원인으로 중심정맥관 오염 등을 거론하고 있었다.

1.2. 위해사례 분석

가. 식품의약품안전처 부작용 추정 신고자료

프로바이오틱스의 부작용 추정 신고현황(2014~2015년)은 2014년에 355건으로 신고접수가 있었으나, 2015년에는 40건으로 감소하였다. 소비자에 의한 신고접수가 366건으로 가장 많았고 주요증상으로는 복통 등의 위장관 증상이 대부분이었다. 보유질환이 있었던 신고건수는 26건, 부작용으로 치료를 받은 건수는 63건이었다.

나. 의약품 부작용 보고 원시자료

각 연도별 의약품 부작용 신고현황을 살펴보면, 2013년에 39건(26.0%)의 신고가 있었고 2014년에는 23건(15.3%)에 신고가 있었다. 2006년부터 2015년까지의 전체 10년 동안의 의약품부작용의 신고건수는 150건이었다. 프로바이오틱스의 의약품 부작용 신고사례에서 임상적 부작용 사례를 신체기관별 분류기준으로 살펴보면, 설

사 46건(30.7%), 위장불편 13건(8.7%), 구토 11건(7.3%) 등의 위장관계 장애증상이 보고되었으며, 피부발진 및 두드러기 같은 피부과 관련 증상이 21건(14.0%)이었으며, 기타 다양한 증상들이 신고되었다. 프로바이오틱스의 의약품부작용 신고사례에서 임상적으로 중대한 이상반응의 사례로는 입원 또는 입원기간 연장 1건(0.7%), 기타 의학적으로 중요한 상황 1건(0.7%)이 보고되었으며, 다른 약제로 인한 중대한 이상반응이 발생한 것으로 보고되었다.

다. 한국소비자원 신고사례

각 연도별 소비자 위해사례 신고현황을 살펴보면, 2013년에 43건(34.7%)의 신고가 있었고 2014년에는 45건(36.3%), 2015년에는 36(29.0)의 신고가 있었다. 소비자위해감시시스템을 통해 신고된 124건의 전체 사례 중에서 식품섭취로 인한 구체적인 위해사례 혹은 신체증상으로는 소화기계통 장기손상 및 통증이 38건(53.7%), 두드러기 11건(16.4%)이 주를 이루었으며, 설사, 피부증상 등의 사례가 신고되었다.

1.3. 정책 토론회

건강기능식품은 약이 아닌 식품으로 관리해야 하며, 건강기능식품 제도는 ① 건강기능식품 효능·효과의 인증절차 강화 ② 원료 및 품질에 대한 관리 강화 ③ 허위·과대 광고에 대한 모니터링 강화 및 공인된 정보 제공 이 세 가지 방향에 중점을 뒀다. 인허가와 관련해서는 식품의약품안전처에서 현재 시판 전 안전성 평가를 수행하고 있으나, 시판 후 재평가도 반드시 수행되어야 한다. 그 외에 건강기능식품 위해사례에 대한 자발적 보고와 감시 시스템 구축이 필요하며, 관련 의료계를 중심으로 한 위해사례 보고 및 분석을 위한 연구기반 마련이 시급하다. 소비자 보호 측면과 관련해서는 제품의 안전한 섭취를 위한 가이드라인이 마련되어야 할 뿐만 아니라 인허가 시점부터 섭취 시 주의사항에 대한 정확한 라벨링이 필요하다.

2. 연구의 의의 및 한계점

2.1. 연구의 의의

동 연구는 국내 시판되고 있는 건강기능식품 중 그 판매량 및 부작용 추정 신고 건수가 가장 많은 프로바이오틱스에 대하여 관련 정책적 수요를 통해 개시된 연구로, 프로바이오틱스의 경우 전세계에서 질병의 예방 및 치료 목적으로 다양한 종류의 균주를 포함하는 제품이 전 연령을 대상으로 개발되어 판매되고 있는 만큼 그 안전성에 대한 관심도도 크다. 이런 점에서 동 연구는 국내 소비자 혼란 방지 및 대국민 건강보호를 목적으로 전세계 체계적 문헌고찰 전부 및 국내 위해사례를 통틀어 분석했다는 점에서 그 의의가 크다고 할 수 있겠다. 뿐만 아니라 연구의 주요 부분인 안전성 분석 과정에 있어 관련 학계 및 의료계의 자문을 받아 연구의 완결성을 더했을 뿐만 아니라, 최종 결과에 대해 정책토론회를 통해 정책결정자(식품의약품안전처, 국회), 소비자대표, 의료계, 관련 학계 및 협회 등의 의견 등을 다각도로 수렴, 반영하였다. 비록 안전성과 관련해서 관련 참여자의 다양한 이해관계로 인해 일부 상충되는 의견이 수렴되긴 하였으나, 주요 연구 결과의 분석 내용을 바꿀만한 과학적 근거에 기반을 둔 내용은 없었다.

이 밖에도 동 연구는 향후 국민 건강 개선을 표방하는 제품에 대해 임상적 안전성을 다루는 타 연구의 모델이 될 수 있을 것이며, 관련 업무를 수행하는 정부기관, 관련 연구기관 및 연구자에게 유용한 안전성 분석 사례가 될 것이다.

2.2. 연구의 한계점

동 연구에서는 분석대상 일차문헌의 수 및 연구여건 등을 고려하여, Overview of Systematic Review를 통해 프로바이오틱스의 안전성에 대한 분석을 수행하였으나, Overview of Systematic Review 방법론의 특성상 메타분석을 수행할 수 없어 분석 결과는 각 문헌들의 결과를 종합하여 서술하는 방식으로 기술하였으며 그 결과 각 안전성 지표에 대한 정량적인 통계값을 나타내어 결론을 지을 수 없는 한계가 있었다. 또한, 일부 환자군을 분석 대상으로 하는 체계적 문헌고찰들의 경우 포함된 일차문헌 중 상당 부분이 중복되어 연구 결론 간 차이가 없는 경우가 많았었다. 반면에 체계적 문헌고찰만을 문헌고찰의 대상으로 분석하다 보니 포함된 일차문헌의 특성 및 구체적 결과값에 대한 파악이 어려워 세부 안전성 관련 이슈를 면밀히 파악

하는데 한계가 있었다. 그 밖의 위해사례 분석과 관련해서는 식품의약품안전처 신고자료, 한국소비자원 신고자료 및 의약품 부작용보고 원시자료 마다 분류체계 및 보고체계가 상이할 뿐만 아니라 자료의 수준 및 내용이 인과성을 분석하기에는 불충분하여 프로바이오틱스로 인한 것인지 다른 외부요인 또는 환자의 특성으로 인한 것인지 원인규명이 어려운 상황이었다. 특히 의약품 부작용 보고 원시자료의 경우 결측치의 비율이 보고된 사항보다 많아 결과 값 해석이 난해하여 신고자료 분석 및 해석에 주의를 요하였다.

VIII

결론 및 정책제언

최근 장건강에 대한 관심이 높아지면서 국민 누구나 프로바이오틱스를 쉽게 구매하여 섭취하고 있으나 정작 국민이 이용할 수 있는 프로바이오틱스에 대한 안전성 정보는 거의 없는 실정인 반면 관련 위해사례는 지속적으로 접수되고 있는 실정이다. 뿐만 아니라 인허가 시 안전성을 평가할 수 있는 체계가 불분명하고 위해사례 접수, 감시 및 분석 체계를 포함한 사후관리 체계가 제대로 정립되어 있지 않아 국민에게 혼란을 줄 우려가 있다. 이와 관련하여 프로바이오틱스에 대한 올바른 정보 제공을 위하여 안전성 분석, 위해사례 신고 건에 대한 분석 및 관련 전문가 토론회 등을 토대로 다음과 같은 결론을 내리고자 한다.

현재 프로바이오틱스가 다양한 효능·효과를 표방하며, 판매되고 있으며 전 세계적으로 거대시장을 형성하고 있으나 관련 위해사례 신고 접수도 증가하고 있는 상황이다. 이와 관련하여 문헌고찰 및 이상반응 신고현황 분석을 통해 안전성을 검토한 결과,

- 정상인이 프로바이오틱스를 복용할 경우, 복통, 설사, 복부팽만 등 경미한 이상반응이 발생할 수 있으나, 대부분 일시적인 반응이었다.
- 아토피, 급성 감염성 설사, H.pylori 등 다양한 질환에서 프로바이오틱스를 복용한 경우 위약군 등 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 경증 및 중증 위해사례가 발생하지 않았다.
- 하지만, 면역억제 환자 및 조산아 등의 경우, 패혈증, 균혈증 등의 위해사례가 보고된 바 있으므로 위험군에 속하는 환자의 경우 프로바이오틱스 복용과 관련하여 전문의의 상담 또는 처방이 필요하다. 또한, 상기의 결론을 토대로 다음과 같은 정책을 제안하고자 한다.

1. 프로바이오틱스의 인허가 기준, 위해사례 접수 관련 신고처, 신고형식, 분류, 추적관찰 및 분석 체계 통일화 필요

현재 프로바이오틱스는 건강기능식품 및 의약품으로 중복 분류되어 판매되고 있으나 의약품과 건강기능식품 각각의 인허가 기준이 다르고, 위해사례 접수도 식품의약품안전처 산하 식품안전정보원, 한국소비자원, 한국의약품안전관리원 등에서 상이한 양식 및 체계로 접수되고 있으므로 통일화된 인허가 평가체계, 세분화되고 일원화 전문화된 신고형식 및 분류체계 마련이 서둘러 진행되어야 할 것이다.

2. 대국민 정보제공 강화

프로바이오틱스의 경우 암환자, 조산아 등 면역력이 약하거나 억제된 환자 또는 개인이 섭취할 경우 위해반응이 나타날 수 있으므로 제품 주의사항 표기 및 대국민 정보집 제공 등을 통해 국민들이 안전하게 섭취할 수 있는 환경을 조성해야 할 것이다.

3. 위해사례 규명 등을 위한 모니터링 및 연구 지원 시스템 구축

현재 외국에서 다양한 프로바이오틱스 관련 안전성 및 유효성 임상정보가 쏟아지고 있으나 이들 정보와 관련하여 국내 상황을 모니터링 할 수 있는 의료계 시스템 및 관련 연구 기반은 미흡한 상황이다. 이와 관련하여 대한소화기학회 등 관련 학회를 중심으로 의료인들이 중립적 입장에서 위해정보를 자발적으로 수집, 분석, 확산 할 수 있는 모니터링 및 연구지원 체계가 수립될 필요가 있으며 이를 통해 국내 현실에 맞는 안전성 데이터를 축적할 수 있을 것이다.

4. 자발적 제조품질 안전관리 체계 구축 및 사후관리 강화

프로바이오틱스에 대한 산업체의 건강기능식품 제조품질 관리 체계를 의약품의 GMP 수준으로 향상시켜 제품의 질을 보장하여야 할 것이며, 정부 당국은 의약품 수준으로 관리, 감독해야 할 것이다. 특히, '건강기능식품 자진회수 의무화' 제도를 통해 안전성 및 기능성에 문제가 있거나 품질이 불량할 때 라벨링 등을 통해 주의사항을 알리거나, 산업체 스스로 해당 제품을 회수하고 일정기간동안 해당 제품에 대한 부작용 보고 기록을 의무화해야 한다. 이와 더불어 정부 당국은 사후감시 및 분석체계 가동 등을 통해 단순 제조상의 문제인지, 제품 성분으로 인한 안전성 문제인지를 면밀히 검토하고 제품 성분으로 인한 안전성의 문제일 경우 제품 회수를 강제해야 할 것이다.

- 식품의약품안전처. 2013 건강기능식품 생산실적 보도자료; 식품의약품안전처. 2015 건강기능식품 생산실적 보도자료
- 식품의약품안전처a. 건강기능식품 기능성 원료 인정 현황. 2015
- 식품의약품안전처b. 2015 건강기능식품 생산실적 보도자료. 2015
- 식품의약품안전처, 통합민원상담서비스, 건강기능식품 부작용 추정사례 신고. 2016. (<http://www.foodsafetykorea.go.kr/minwon/sideeffect/stats.do>)
- 한국소비자원, 소비자위해감시시스템(<https://www.ciss.go.kr/www/contents.do?key=192>). 2016.
- Barton LL, Rider ED, Coen RW. Bacteremic infection with *Pediococcus*: vancomycin resistant opportunist. *Pediatrics*. 2001;107:775-6.
- Burkhardt O, Kohnlein T, Pletz M, et al. *Scaaharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:69-72.
- Caffarelli C, Cardinale F, Povesi-Dascola C, Dodi I, Mastroilli V, Ricci G. Use of probiotics in pediatric infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(12):1517-35.
- Cherifi S, Robberecht J, Miendje Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clinica Belgica* 2004;59:223-4.
- Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*. 2015;94(43):e1714.
- De Groote MA, Frank DN, Dowell E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:278-80.
- Degnan FH. The US Food and Drug Administration and Probiotics: Regulatory Categorization. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:S133-6.
- Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(2):227-39.
- Doron S, Snyman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(S2):S129-34.
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Institute of Biotechnology, Sera and Vaccines BIOMED S.A. on the scientific substantiation of a health claim related LACTORAL and improvement of the general immunity.

- The EFSA Journal 2008;860:1-8.
- European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Institute of Biotechnology, Sera and Vaccines BIOMED S.A. on the scientific substantiation of a health claim related LACTORAL and living probiotic bacteria. The EFSA Journal 2008;862:1-8.
- FAO(Food and Agriculture Organization of the United Nations) and WHO(World Health Organization). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.
- Fleming P, Hall NJ, Eaton S. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(12):1111-8.
- GRAS Notice Inventory (No. GRN 000526). 2014. [Available URL: <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/default.htm>]
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD004827. [DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4].
- Health Canada. Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food. 2009.
- Health Canada. The use of probiotic Microorganisms in Food(guidance document). 2009.
- Health Canada. Product Licence Applications for Natural Health Products containing Probiotics. 2010.
- Health Canada. Natural Health Product Probiotics. 2015.
- Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, Johnsen B, Shanman R, Slusser W, Fu N, Smith A, Roth E, Polak J, Motala A, Perry T, Shekelle PG. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. [Available URL: www.ahrq.gov/clinic/tp/probiotictp.htm].
- Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:16-20.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Honeycutt TC, El KM, Wardrop RM III. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:452-8.
- Hornby PJ. Drug discovery approaches to irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10(8):809-24.
- Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al. Influence of synbiotic containing

- Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium lactis Bb12, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23:467-75.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005;115:178-81.
- Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. Lactobacillus acidophilus bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS.* 2006;17:280-2.
- Liu w, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. *Pak J Med Sci.* 2015;31(5):1172-5.
- Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, et al. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:290-2.
- Narayanan R. Current legislations on probiotic products. *Access International Journals* 2013;1(2):18-24.
- Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, et al. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol.* 1998;36:325-6.
- Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, et al. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr* 2010 156:679-81.
- Olah A, Belagyi T, Poto L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:594-8.
- Presterl E, Kneifel W, Mayer HK, et al. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? *Scand J Infect Dis.* 2001;33:710-4.
- Regulatory Affairs Professionals society (RAPS). *Fundamental of EU Regulatory Affairs.* 2015.
- Saldanha LG. US Food and Drug Administration Regulations Governing Label Claims for Food Products, Including Probiotics. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:s119-21.
- Shea BJ ,Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, LM. Bouter. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2007;7(10):doi:10.1186/1471-2288-7-10.
- Therapeutic Goods Administration (TGA). *An overview of the regulation of complementary medicines in Australia.* 2013.
- Therapeutic Goods Administration (TGA). ACCM 3 ADVISORY COMMITTEE ON COMPLEMENTARY MEDICINES EXTRACTED RATIFIED MINUTES THIRD MEETING. 2010.
- Therapeutic Goods Administration (TGA). *Substances that may be used in Listed*

medicines in Australia. 2007.

Trautmann M, Synowzik I, Nadji-Ohl M, et al. Fungemia due to *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. *Chemother J*. 2008;17:57-61.

Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claasen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Beneficial Microbes*. 2015;6(1):3-17. [DOI: 10.3920/BM2014.0079].

Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. *Emerging Infectious Diseases* 2010;16(11):1661-5.

Zein EF, Karaa S, Chemaly A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic patient associated with probiotic use: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008; 66:195-8.

X

부 록

1. 문헌검색전략

1.1. 국외

가. Ovid-Medline(검색일자: 2016.03.17.)

#	Searches	results
1	exp Probiotics/ or probiotic*.mp.	15675
2	exp Prebiotics/ or prebiotic*.mp.	4849
3	exp Synbiotics/ or synbiotic*.mp.	666
4	1 or 2 or 3	18939
5	Meta-Analysis as Topic/	14593
6	meta analy\$.tw.	86249
7	metaanaly\$.tw.	1565
8	Meta-Analysis/	62468
9	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	76504
10	exp Review Literature as Topic/	8422
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	161381
12	cochrane.ab.	41345
13	embase.ab.	41808
14	(psychlit or psyclit).ab.	882
15	(psychinfo or psycinfo).ab.	11244
16	(cinahl or cinhal).ab.	13853
17	science citation index.ab.	2292
18	bids.ab.	384
19	cancerlit.ab.	602
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	66811
21	reference list\$.ab.	11899
22	bibliograph\$.ab.	13143

#	Searches	results
23	hand-search\$.ab.	4730
24	relevant journals.ab.	864
25	manual search\$.ab.	2896
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	30055
27	selection criteria.ab.	22698
28	data extraction.ab.	12072
29	27 or 28	32967
30	Review/	2077554
31	29 and 30	21946
32	Comment/	655235
33	Letter/	906025
34	Editorial/	396251
35	animal/	5791137
36	human/	15728717
37	35 not (35 and 36)	4168833
38	32 or 33 or 34 or 37	5574196
39	11 or 20 or 26 or 31	194530
40	39 not 38	183222
41	4 and 40	606

나. Ovid-EMBASE(검색일자: 2016.03.17.)

#	Searches	results
1	exp probiotic agent/ or probiotic*.mp.	24999
2	exp prebiotic agent/ or prebiotic*.mp.	7151
3	exp synbiotic agent/ or synbiotic*.mp.	1188
4	1 or 2 or 3	29231
5	exp Meta Analysis/	105239
6	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	115427
7	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	95287
8	5 or 6 or 7	205916
9	cancerlit.ab.	671
10	cochrane.ab.	50958
11	embase.ab.	51119
12	(psychlit or psyclit).ab.	962
13	(psychinfo or psycinfo).ab.	11989
14	(cinahl or cinhal).ab.	15531

#	Searches	results
15	science citation index.ab.	2517
16	bids.ab.	496
17	or/9-16	81170
18	reference lists.ab.	12167
19	bibliograph\$.ab.	16789
20	hand-search\$.ab.	5581
21	manual search\$.ab.	3407
22	relevant journals.ab.	966
23	or/18-22	35018
24	data extraction.ab.	14807
25	selection criteria.ab.	23728
26	24 or 25	37138
27	review.pt.	2137062
28	26 and 27	17826
29	letter.pt.	927581
30	editorial.pt.	502295
31	animal/	1726196
32	human/	16755021
33	31 not (31 and 32)	1297465
34	or/30-31,33	2220501
35	8 or 17 or 23 or 28	246533
36	35 not 34	242128
37	4 and 36	1077

다. Cochrane Library(검색일자: 2016.03.14.)

#	Searches	results
1	MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees	1466
2	MeSH descriptor: [Prebiotics] explode all trees	154
3	MeSH descriptor: [Synbiotics] explode all trees	68
4	(probiotic* or prebiotic* or synbiotic*):ti,ab,kw	2965
5	#1 or #2 or #3 or #4	2965
	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): 45	
	Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): 179	234
	Health Technology Assessment Database (HTA): 10	

1.2. 국내 데이터 베이스(검색일자: 2016.03.28.)

가. KoreaMed

#	Searches	results
1	probiotic* [ALL]	139
2	prebiotic* [ALL]	9
3	synbiotic* [ALL]	1
4	probiotic* [ALL] or prebiotic* [ALL] or synbiotic* [ALL]	143
합계		143

나. Kibase

#	Searches	results
1	[ALL=probiotic*]	349
2	[ALL=prebiotic*]	33
3	[ALL=synbiotic*]	11
4	[ALL=프로바이오틱*]	28
5	[ALL=프리바이오틱*]	2
6	[ALL=신바이오틱*]	-
7	[ALL=probiotic*] or [ALL=prebiotic*] or [ALL=synbiotic*] or [ALL=프로바이오틱*] or [ALL=프리바이오틱*] or [ALL=신바이오틱*]	380
합계		380

다. KISS

#	Searches	results
1	전체=probiotic or 전체=probiotics or 전체=prebiotic or 전체=prebiotics	455
2	전체=synbiotic or 전체=synbiotics or 전체=프로바이오틱 or 전체=프로바이오틱스	71
3	전체=프리바이오틱 or 전체=프리바이오틱스 or 전체=신바이오틱or전체=신바이오틱스	2
합계		528

라. RISS

#	Searches	results
1	전체:probiotic or 전체:probiotics or 전체:prebiotic	984
2	전체:prebiotics or 전체:synbiotic 전체:synbiotics	72
3	전체:프로바이오틱 or 전체:프로바이오틱스 or 전체:프리바이오틱	104
4	전체:프리바이오틱스 or 전체:신바이오틱 or 전체:신바이오틱스	6
합계		1,166

마. KisTi

#	Searches	results
1	BI:probiotic*	843
2	BI:prebiotic*	109
3	BI:synbiotic*	31
4	BI:프로바이오틱*	85
5	BI:프리바이오틱*	4
6	BI:신바이오틱*	2
합계		1,074

2. 최종선택문헌 목록

2.1. 구체적인 위해사례 포함 문헌 목록(125편)

번호	1저자	연도	제목	저널
1	Hempel S	2011	Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2011;(1).
2	Abad CL	2009	The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review	Journal of Chemotherapy 2009;21(3):243-52.
3	Aceti A	2015	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis	Italian Journal of Pediatrics 2015;41(0):89.
4	AlFaleh A	2014	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	Evidence-Based Child Health a Cochrane Review Journal 2014;9(3):584-671.
5	Alfaleh A	2010	Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis	Neonatology 2010;97(2):34213.
6	Allen SJ	2010	Probiotics for treating acute infectious diarrhoea	Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(11):CD003048.
7	Allen SJ	2004	Probiotics for treating infectious diarrhoea	Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;(2):CD003048.
8	Barclay AR	2007	Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review	Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2007;45(5):569-76.
9	Barraud D	2013	Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	Chest 2013;143(3):646-55.
10	Barrett Helen L	2014	Probiotics for preventing gestational diabetes	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;(2):.
11	Bernardo WM	2013	Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis	Jornal de Pediatria 2013;89(1):18-24.
12	Bo L	2014	Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;(10):.
13	Boyle RJ	2009	Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review	Clinical & Experimental Allergy 2009;39(8):1117-27.
14	Brenner DM	2009	The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review	American Journal of Gastroenterology 2009;104(4):1033-49; quiz 1050.

번호	1저자	연도	제목	저널
15	Cadth	2013	Probiotics for antibiotic-associated diarrhea, (<i>Clostridium difficile</i> /i) infection and irritable bowel syndrome: a review of clinical evidence and safety (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2013;(1).
16	Cruchet S	2015	The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts	Paediatric Drugs 2015;17(3):199-216.
17	Dang Y	2014	The effect of probiotics supplementation on <i>Helicobacter pylori</i> eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis	PLoS ONE [Electronic Resource] 2014;9(11):e111030.
18	Das RR	2013	Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks	BioMed Research International 2013;2013():231979.
19	De Moura PN	2013	The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment	Immunity, Inflammation and Disease 2013;1(1):23255.
20	Deshpande G	2007	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials	Lancet 2007;369(9573):1614-20.
21	Deshpande G	2010	Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates	Pediatrics 2010;125(5):921-30.
22	Didari T	2015	Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2015;21(10):3072-84.
23	Dimidi E	2014	The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	American Journal of Clinical Nutrition 2014;100(4):1075-84.
24	Doherty G	2009	Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease	Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(4):CD006873.
25	Feizizadeh S	2014	Efficacy and safety of <i>Saccharomyces boulardii</i> for acute diarrhea	Pediatrics 2014;134(1):e176-e191.
26	Ford AC	2014	Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis	American Journal of Gastroenterology 2014;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562.
27	Freedman SB	2015	Gastroenteritis therapies in developed countries: Systematic review and meta-analysis	PLoS ONE 2015;10 (6) (no pagination)(e0128754):.
28	Goldenberg Joshua Z	2015	Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(12).

번호	1저자	연도	제목	저널
29	Goldenberg Joshua Z	2013	Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children	Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;(5).
30	Gong Y	2015	Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: a meta-analysis of randomized controlled trials	International journal of clinical and experimental medicine 2015;8(4):6530-43.
31	Gou S	2014	Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Critical Care (London, England) 2014;18(2):R57.
32	Grin PM	2013	Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis	Canadian Journal of Urology 2013;20(1):6607-14.
33	Gu WJ	2013	The effects of probiotics in early enteral nutrition on the outcomes of trauma: a meta-analysis of randomized controlled trials	Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition 2013;37(3):310-7.
34	Gu WJ	2012	Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia probiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Chest 2012;142(4):859-68.
35	Hao Q	2015	Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(2).
36	Holte K	2012	Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy	Hepatology Research 2012;42(10):1008-15.
37	Hoveyda N	2009	A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome	BMC Gastroenterology 2009;9(0):15.
38	Kale-Pradhan PB	2010	Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis	Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy 2010;30(2):119-26.
39	Khalesi S	2014	Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials	Hypertension 2014;64(4):897-903.
40	Kim SO	2014	Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials	Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 2014;113(2):217-26.
41	Kinross JM	2013	A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome?	Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition 2013;37(2):243-53.
42	Korterink JJ	2014	Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic	Acta Paediatrica 2014;103(4):365-72.

번호	1저자	연도	제목	저널
			review and meta-analysis	
43	Kuizenga-Wessel S	2015	Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age	Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2015;60(4):446-56.
44	Lau CS	2015	Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis	Journal of Pediatric Surgery 2015;50(8):1405-12.
45	Li BZ	2015	Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis	BMJ 2015;351(0):h4052.
46	Li S	2014	Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children	European Journal of Pediatrics 2014;173(2):153-61.
47	Liu K	2012	Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis	Critical care (London, England) 2012;16(3):R109.
48	Liu S	2013	Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials	Indian Pediatrics 2013;50(4):377-81.
49	Losurdo G	2015	Escherichia coli Nissle 1917 in ulcerative colitis treatment: Systematic review and meta-analysis	Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2015;24(4):499-505.
50	Lv Z	2015	Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis	Experimental and Therapeutic Medicine 2015;9(3):707-716.
51	Lytvyn L	2016	Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Journal of Hospital Infection 2016;92(2):130-9.
52	Mardini HE	2014	Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis	Inflammatory Bowel Diseases 2014;20(9):1562-7.
53	McClave SA	2006	Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature	Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition 2006;30(2):143-56.
54	McFarland LV	2006	Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease	American Journal of Gastroenterology 2006;101(4):812-22.
55	McFarland LV	2007	Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea	Travel Medicine & Infectious Disease 2007;5(2):97-105.

번호	1저자	연도	제목	저널
56	McFarland LV	2008	Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome	World Journal of Gastroenterology 2008;14(17):2650-61.
57	McGee RG	2011	Probiotics for patients with hepatic encephalopathy	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(11):CD008716.
58	McKay D	2009	Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis	Canadian Journal of Gastroenterology. Conference: Canadian Digestive Diseases Week 2009;23(no pagination):.
59	Mihatsch WA	2012	Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants	Clinical Nutrition 2012;31(1):42536.
60	Moayyedi P	2010	The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review	Gut 2010;59(3):325-32.
61	Mugambi MN	2012	Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review	Nutrition Journal 2012;11(0):58.
62	Mugambi MN	2013	Association between funding source, methodological quality and research outcomes in randomized controlled trials of synbiotics, probiotics and prebiotics added to infant formula: a systematic review	BMC Medical Research Methodology 2013;13(0):137.
63	Naaktgeboren CA	2010	Effects of maternal probiotic exposure during pregnancy and lactation on the mother and infant	International Journal of Probiotics and Prebiotics 2010;5(3):113-124.
64	Naidoo K	2011	Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(12):.
65	Van Niel CW	2002	Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis (Structured abstract)	Pediatrics 2002;109(4):678-684.
66	Nikfar S	2010	A review and meta-analysis of the efficacy of antibiotics and probiotics in management of pouchitis	International Journal of Pharmacology 2010;6(6):826-835.
67	Olsen R	2016	Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies	Neonatology 2016;109(2):105-12.
68	Ortiz-Lucas M	2013	Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis	Revista Espanola de Enfermedades Digestivas 2013;105(1):19-36.
69	Osborn DA	2007	Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD006475.
70	Ozen M	2015	Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review	Expert Opinion on Biological Therapy 2015;15(1):42633.

번호	1저자	연도	제목	저널
71	Pardi DS	2016	American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis	Gastroenterology 2016;150(1):247-274.e11.
72	Passariello A	2014	A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases	Current Medical Research & Opinion 2014;30(6):1055-64.
73	Petrof EO	2012	Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence	Critical Care Medicine 2012;40(12):3290-302.
74	Petrov MS	2009	Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis	British Journal of Surgery 2009;96(11):1243-52.
75	Pillai A	2008	Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(1):CD004611.
76	Pitsouni E	2009	Does the use of probiotics/synbiotics prevent postoperative infections in patients undergoing abdominal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials	European Journal of Clinical Pharmacology 2009;65(6):561-70.
77	Poropat G	2015	Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;30:CD010605.
78	Rao SC	2016	Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis	Pediatrics 2016;137(3):42385.
79	Reddy VS	2013	Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children—a systematic review	Nutrients 2013;5(3):679-99.
80	Redman MG	2014	The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review	Annals of Oncology 2014;25(10):1919-29.
81	Ritchie ML	2012	A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases	PLoS ONE [Electronic Resource] 2012;7(4):e34938.
82	Rolfe VE	2006	Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease	Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(4):CD004826.
83	Ruan Y	2015	Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials	PLoS ONE [Electronic Resource] 2015;10(7):e0132121.
84	Sachdeva A	2009	Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials	European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2009;21(1):45-53.
85	Saez-Lara MJ	2015	The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials	BioMed Research International 2015;2015():505878.
86	Salari P	2012	A meta-analysis and systematic review on	Inflammation & Allergy Drug

번호	1저자	연도	제목	저널
			the effect of probiotics in acute diarrhea	Targets 2012;11(1):42443.
87	Sawas T	2015	Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis	Clinical Gastroenterology & Hepatology 2015;13(9):1567-74.e3; quiz e143-4.
88	Scheike I	2005	Probiotics for the prevention of antibiotics associated diarrhea: a systematic review (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2005;(1):118.
89	Schwenger EM	2015	Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;12(0):CD008772.
90	Segarra-Newnham M	2007	Probiotics for Clostridium difficile-associated diarrhea: focus on Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii	Annals of Pharmacotherapy 2007;41(7):1212-21.
91	Senok Abiola C	2009	Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(4):.
92	Shen J	2009	Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease	Internal Medicine Journal 2009;39(2):103-9.
93	Shen J	2014	Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials.[Erratum appears in Inflamm Bowel Dis. 2014 Dec;20(12):2526-8]	Inflammatory Bowel Diseases 2014;20(1):21-35.
94	Shukla S	2011	Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011;33(6):662-71.
95	Siempos II	2010	Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials	Critical Care Medicine 2010;38(3):954-62.
96	Sinclair A	2011	The use of Lactobacillus probiotics in the prevention of antibiotic associated clostridium difficile diarrhea (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2011;(1):.
97	Sun S	2009	Probiotics in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis	Langenbecks Archives of Surgery 2009;394(1):171-7.
98	Szajewska H	2010	Effect of Bifidobacterium animalis subsp lactis supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials	Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2010;51(2):203-9.
99	Szajewska H	2015	Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2015;41(12):1237-1245.

번호	1저자	연도	제목	저널
100	Szajewska H	2015	Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2015;42(10):1149-57.
101	Szajewska H	2014	Meta-analysis shows limited evidence for using Lactobacillus acidophilus LB to treat acute gastroenteritis in children	Acta Paediatrica 2014;103(3):249-55.
102	Szajewska H	2007	Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007;25(8):871-881.
103	Szajewska H	2013	Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2013;38(5):467-76.
104	Tong JL	2007	Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2007;25(2):155-68.
105	Tung JM	2009	Prevention of Clostridium difficile infection with Saccharomyces boulardii: a systematic review	Canadian Journal of Gastroenterology 2009;23(12):817-21.
106	Urbanska M	2014	The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence	European Journal of Pediatrics 2014;173(10):1327-37.
107	Van den Nieuwboer M	2014	Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age	Beneficial Microbes 2014;5(1):45-60.
108	Venkatesh MP	2010	Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants	Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(5):CD007137.
109	Vouloumanou EK	2009	Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review	International Journal of Antimicrobial Agents 2009;34(3):197.e1-10.
110	Wang J	2013	Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials	PLoS ONE [Electronic Resource] 2013;8(12):e83934.
111	Wang Q	2012	Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials	Journal of Pediatric Surgery 2012;47(1):241-8.
112	Wang ZH	2013	Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy	Journal of Clinical Gastroenterology 2013;47(1):25-32.
113	Whela K	2010	Safety of probiotics in patients receiving	American Journal of Clinical

번호	1저자	연도	제목	저널
			nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials	Nutrition 2010;91(3):687-703.
114	Xu J	2014	Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: an updated meta-analysis of six randomized controlled trials	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International 2014;13(4):354-60.
115	Xu M	2015	The Efficacy and Safety of the Probiotic Bacterium Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Infantile Colic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	PLoS ONE [Electronic Resource] 2015;10(10):e0141445.
116	Yang Y	2014	A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates	Brazilian Journal of Medical & Biological Research 2014;47(9):804-10.
117	Zajac AE	2015	A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis	International Forum of Allergy & Rhinology 2015;5(6):524-32.
118	Zhang GQ	2016	Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Medicine 2016;95(8):e2581.
119	Zhang MM	2010	Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2010;16(31):756266.
120	Zhang MM	2015	Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2015;21(14):4345-57.
121	Zhao LN	2015	Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis	Journal of Digestive Diseases 2015;16(0):70.
122	Zheng X	2013	Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis	Revista Espanola de Enfermedades Digestivas 2013;105(8):445-53.
123	Zhu R	2014	Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy	World Journal of Gastroenterology 2014;20(47):18013-21.
124	Zigra PI	2007	Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review	Netherlands Journal of Medicine 2007;65(11):411-8.
125	Kang EJ	2013	The Effect of Probiotics on Prevention of Common Cold: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Studies	2013(0):.

2.2. 안전성 관련 내용이 구체적이지 않은 문헌(37편)

번호	1저자	연도	제목	저널
1	Anabrees J	2013	Probiotics for infantile colic: a systematic review	BMC Pediatrics 2013;130:186.
2	Athalye-Jape G	2014	Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review	American Journal of Clinical Nutrition 2014;100(6):1508-19.
3	Bernaola G	2013	Probiotics for treating persistent diarrhoea in children	Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;80:CD007401.
4	Butterworth AD	2008	Probiotics for induction of remission in Crohn's disease	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3):CD006634.
5	Chmielewska A	2010	Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation	World Journal of Gastroenterology 2010;16(1):69-75.
6	Cuello-Garcia CA	2015	Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Journal of Allergy & Clinical Immunology 2015;136(4):952-61.
7	Dendukuri N	2005	The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2005;(1):.
8	Dendukuri N	2005	Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review	CMAJ Canadian Medical Association Journal 2005;173(2):167-70.
9	Doherty GA	2010	Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010;31(8):802-9.
10	Hempel S	2012	Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis	JAMA 2012;307(18):1959-69.
11	Horvath A	2011	Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011;33(12):1302-10.
12	Jack L	2010	Probiotics and diarrhoea management in enterally tube fed critically ill patients--what is the evidence?	Intensive & Critical Care Nursing 2010;26(6):314-26.
13	Jape G	2014	Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates--a systematic review	Journal of Paediatrics and Child Health 2014;500:15.
14	Jonkers D	2012	Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients	Drugs 2012;72(6):803-23.

번호	1저자	연도	제목	저널
15	Kang EJ	2013	The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies	Korean Journal of Family Medicine 2013;34(1):42410.
16	Kate V	2013	Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review of recent evidence	Drugs 2013;73(8):815-824.
17	Levri KM	2005	Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review	Journal of Family Practice 2005;54(7):613-20.
18	Lindsay KL	2013	Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2013;26(8):772-8.
19	Lirussi F	2007	Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(1):CD005165.
20	Mugambi MN	2012	Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review	Nutrition Journal 2012;11(0):81.
21	Onubi OJ	2015	Effects of probiotics on child growth: a systematic review	Journal of Health, Population & Nutrition 2015;34(1):8.
22	Park S	2015	Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis	Nutrition Research 2015;35(7):566-75.
23	Perry R	2011	Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: A systematic review	Pediatrics 2011;127(4):720-733.
24	Rutten JM	2015	Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review	Pediatrics 2015;135(3):522-35.
25	Sung V	2013	Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis	JAMA Pediatrics 2013;167(12):1150-7.
26	Szajewska H	2005	Meta-analysis: non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2005;22(5):365-72.
27	Szajewska H	2001	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	Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2001;33 Suppl 2():S17-25.
28	Szajewska H	2006	Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials	Journal of Pediatrics 2006;149(3):367-372.

번호	1저자	연도	제목	저널
29	Szajewska H	2007	Meta-analysis: <i>Saccharomyces boulardii</i> for treating acute diarrhoea in children	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007;25(3):257-264.
30	Szajewska H	2011	Meta-analysis: the effects of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011;34(9):1079-87.
31	Tiequn B	2015	Therapeutic effects of <i>Lactobacillus</i> in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis	Internal Medicine 2015;54(3):243-9.
32	Unlu C	2012	Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulitis	International Journal of Colorectal Disease 2012;27(9):1131-6.
33	Vidlock EJ	2012	Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2012;35(12):1355-69.
34	Wanke M	2014	Probiotics for preventing healthcare-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials	Pediatrics Polska 2014;89(1):42598.
35	Weihua L	2011	Probiotics for treating persistent diarrhea in children	American Journal of Nursing 2011;111(12):61.
36	Yanine N	2013	Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review	Clinical Oral Investigations 2013;17(7):1627-34.
37	Zuccotti G	2015	Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015;70(11):1356-1371.

3. 배제문헌 목록 및 배제사유

배제문헌 목록은 원문 검토 대상 문헌 411편 중 최종 선정문헌 162편을 제외한 나머지 249편의 문헌들을 정리한 것이다. 배제 사유는 아래 표와 같으며 각 문헌 목록 옆에 해당하는 배제 사유의 번호를 기술하였다.

체계적 문헌고찰 배제 사유 및 해당 문헌 편수

① 기 정의한 연구대상이 아닌 문헌: 8편
② 기 정의한 안전성 관련 지표를 보고하지 않은 문헌: 91편
③ 체계적 문헌고찰 방법론을 사용하지 않은 문헌: 68편
④ 초록만 발표된 문헌: 45편
⑤ 동물, 또는 전임상단계 대상만을 포함한 문헌: 1편
⑥ 영어, 또는 한국어 이외의 언어로 출판된 문헌: 5편
⑦ 중복 검색 문헌: 13편
⑧ 문헌 확보 불가: 17편
⑨ 연구 논문이나 동료심사된 학술지에 발표되지 않은 경우: 1편

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
1	Agrawal M	2012	Probiotics in minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis	American Journal of Gastroenterology 2012;107(0):S153-S154	4
2	Ahmadi E	2015	Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis	Caspian Journal of Internal Medicine 2015;6(4):187-95	2
3	AlFaleh K	2013	Efficacy and safety of probiotics in preterm infants	Journal of Neonatal-Perinatal Medicine 2013;6(1):42378	3
4	Alfaleh K.	2011	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(3):CD005496	7
5	Alfaleh K	2008	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(1):CD005496	8
6	Ali S	2012	Systematic review of randomized control trials to review the role of prebiotics in prevention of	Archives of Disease in Childhood 2012;97(0):A54	4

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			necrotizing enterocolitis in preterm newborns		
7	Allen SJ	2011	Probiotics for treating acute infectious diarrhea	Sao Paulo Medical Journal 2011;129(3):185	4
8	Andr M	2014	Dietary supplements for chronic gout	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;(10):	1
9	Applegate JA	2013	Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children	BMC Public Health 2013;13 Suppl 3():S16	2
10	Araujo GV	2015	Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials	Jornal de Pediatria 2015;91(5):413-27	6
11	Ashraf I	2012	Synbiotic use in severe acute pancreatitis: A meta-analysis	American Journal of Gastroenterology 2012;107():S112	4
12	Ashraf I	2014	Probiotic use for management of pouchitis: A systematic review and meta-analysis	American Journal of Gastroenterology 2014;109():S677-S678	4
13	Avadhani A	2011	Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults--a meta-analysis	Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2011;23(6):269-74	2
14	Aydin A	2015	Recurrent urinary tract infections in women	International Urogynecology Journal 2015;26(6):795-804	3
15	Aye SS	2010	Effectiveness of probiotics in health and diseases of children	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2010;99():60	4
16	Azad MB	2013	Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: Systematic review and meta-Analysis	BMJ (Online) 2013;347 (no pagination)(f6471):	2
17	Bailey JL	2011	Probiotics for disease prevention: a focus on ventilator-associated pneumonia	Annals of Pharmacotherapy 2011;45(11):1425-32	3
18	Balasubramanian H	2015	Early probiotics to prevent childhood metabolic syndrome: A systematic review	World Journal of Methodology 2015;5(3):157-63	2
19	Barnes D	2015	Bugs and Guts: Practical Applications of Probiotics for Gastrointestinal Disorders in	Nutrition in Clinical Practice 2015;30(6):747-59	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			Children		
20	Bassett JT	2008	A review of irritable bowel syndrome and an update on therapeutic approaches	Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008;9(7):1129-1143	3
21	Bearnelly S	2010	Quality of reporting of meta-analysis on probiotics for irritable bowel syndrome	American Journal of Gastroenterology 2010;105(5):S502	4
22	Belda-Albero A	2011	Scientific studies on the adverse effects of probiotics in adults	Clinical Nutrition, Supplement 2011;6 (1)():92	4
23	Betsi GI	2008	Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials (Structured abstract)	American Journal of Clinical Dermatology 2008;9(2):93-103	3
24	Botschinsky B	2011	A review of the evidence available for the use and effectiveness of probiotic drinks and supplements for the treatment of irritable bowel syndrome	International Journal of Probiotics and Prebiotics 2011;6(1):21-38	2
25	Boyle R	2011	Prevention of atopic dermatitis	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2011;100():2	3
26	Boyle RJ	2008	Probiotics for treating eczema	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(4):CD006135	7
27	Braegger C	2011	Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011;52(2):238-250	3
28	Buss C	2014	Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients	Annals of Hepatology 2014;13(5):482-8	2
29	Cadth	2013	Probiotics in infants: clinical effectiveness, safety and guidelines (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2013;(1):	3
30	Cagetti MG	2013	The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review	Nutrients 2013;5(7):2530-50	2
31	Cao L	2015	Long-term effect of early-life supplementation with probiotics on preventing atopic dermatitis: A meta-analysis	Journal of Dermatological Treatment 2015;26(6):537-40	2
32	Cash BD	2014	Emerging role of probiotics and antimicrobials in the management	Current Medical Research & Opinion	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			of irritable bowel syndrome	2014;30(7):1405-15	
33	Chalmers JR	2012	Prevention of eczema in children: An overview of reviews	British Journal of Dermatology 2012;167(2):e3-e4	4
34	Chang YS	2016	Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials	JAMA Pediatrics 2016;170(3):236-42	2
35	Chmielewska A	2008	Lactobacillus reuteri strain ATCC 55730 for the treatment of acute infectious diarrhoea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials	Pediatrica Wspolczesna 2008;10(1):32-36	6
36	Cho YA	2015	Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Medicine 2015;94(43):e1714	2
37	Chowdhury AN	2013	Perioperative prebiotics, probiotics or synbiotics for elective abdominal surgery in adults a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Clinical Nutrition 2013;32():S41	4
38	Clark MJ	2012	Effect of prebiotics on biomarkers of colorectal cancer in humans: a systematic review	Nutrition Reviews 2012;70(8):436-43	2
39	Cremonini F	2002	Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea (Structured abstract)	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2002;16(8):1461-1467	2
40	Culebras-Fernandez J	2011	Perioperative prebiotics and probiotic use to prevent postoperative surgical infection	Surgical Infections 2011;12(2):A6-A7	4
41	Dalby-Payne JR	2011	Gastroenteritis in children	Clinical Evidence 2011;():	2
42	Dang D	2013	Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema	Journal of International Medical Research 2013;41(5):1426-36	2
43	Das RR	2009	Probiotics as an adjunctive treatment in allergic diseases of respiratory tract: A systematic review of benefits and risks	Journal of Allergy and Clinical Immunology 2009;119():S157	4
44	Das RR	2010	Probiotics in treatment of allergic rhinitis (Provisional abstract)	World Allergy Organization Journal 2010;3(9):239-244	7
45	Deshpande G	2011	Evidence based guidelines for use of probiotics in preterm neonates	Journal of Paediatrics and Child Health 2011;47():73	3
46	Deshpande G	2013	Second updated meta-analysis of probiotics for preterm neonates -	Journal of Paediatrics and Child Health 2013;49():49	4

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			how much more evidence is needed?		
47	Deshpande G	2012	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm vlbw neonates-systematic review of randomised controlled trials. (Update 2011)	Archives of Disease in Childhood 2012;97():A391-A392	4
48	Deshpande G	2012	Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm very low birthweight neonates-systematic review of randomised controlled trials (update 2011)	Journal of Paediatrics and Child Health 2012;48():40	3
49	Deshpande G	2011	Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates	BMC Medicine 2011;9():92	2
50	Devaki P	2012	Do probiotics have a role in the treatment of helicobacter pylori infection? A meta-analysis of randomized controlled trials	American Journal of Gastroenterology 2012;107():S60	4
51	Dhingra K	2012	Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment	Journal of Periodontal Research 2012;47(1):15-26	2
52	Didari T	2014	A systematic review of the safety of probiotics	Expert Opinion on Drug Safety 2014;13(2):227-39	3
53	Ding A	2014	Probiotics versus lactulose for minimal hepatic encephalopathy therapy: A randomized controlled trial meta-analysis	Journal of Digestive Diseases 2014;15():135	4
54	Do VT	2010	Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults	Annals of Pharmacotherapy 2010;44(3):565-71	3
55	Doege K	2012	Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood--a meta-analysis	British Journal of Nutrition 2012;107(1):42375	2
56	Doege K	2013	Erratum: Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood: A meta-analysis (British Journal of Nutrition (2012) 107 (1-6) DOI: 10.1017/S0007114511003400)	British Journal of Nutrition 2013;109(4):775	3
57	Doherty GA	2009	Meta-analysis of probiotics in the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease	Gastroenterology 2009;1()():A772-A773	4
58	Downard CD	2012	Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric	Journal of Pediatric Surgery	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사 유
			Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review	2012;47(11):2111-22	
59	D'Souza AL	2002	Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis	BMJ 2002;324(7350):1361	2
60	Dugoua JJ	2009	Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp	Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC 2009;31(6):542-52	2
61	Edwards-Marshall M	2011	Can probiotics prevent antibiotic-or clostridium difficile-associated diarrhea in long-term care residents?	Annals of Long-Term Care 2011;19(6):28-32	3
62	Elahi B	2008	On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials	Digestive Diseases & Sciences 2008;53(5):1278-84	2
63	Elazab N	2013	Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials	Pediatrics 2013;132(3):e666-76	2
64	Feleszko W	2015	Probiotics and prebiotics in asthma prevention and treatment-systematic review	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015;70():64	4
65	Foolad N	2013	Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids	JAMA Dermatology 2013;149(3):350-5	2
66	Fuccio L	2009	Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea	Journal of Clinical Gastroenterology 2009;43(6):506-13	2
67	Fujiya M	2014	Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials.[Erratum appears in Clin J Gastroenterol. 2014 Feb;7(1):84-5; PMID: 26183514]	Clinical Journal of Gastroenterology 2014;7(1):42382	2
68	Ghouri YA	2014	Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease	Clinical & Experimental Gastroenterology 2014;7():473-87	2
69	Glanville J	2015	A review of the systematic review process and its applicability for use in evaluating evidence for health	Nutrition Journal 2015;14():16	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			claims on probiotic foods in the European Union		
70	Guthmann F	2010	Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis	Klinische Padiatrie 2010;222(5):284-90	3
71	Hamad A	2012	Probiotics for prevention of radiation induced bowel disease: New findings and updated meta-analysis	Annals of Oncology 2012;23(3):iv66	4
72	Hamad A	2013	A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease	Clinical Nutrition 2013;32(3):353-60	2
73	Hao Q	2011	Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(9):CD006895	7
74	Hawrelak JA	2005	Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review	Digestion 2005;72(1):18780	2
75	He D	2013	Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials	Clinics & Research in Hepatology & Gastroenterology 2013;37(4):406-15	2
76	Henson Caroline C	2013	Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy	Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;(11):	1
77	Holst M	2015	Advances in clinical nutrition in GI surgery	Expert review of gastroenterology & hepatology 2015;9(4):467-73	3
78	Holubar SD	2010	Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(6):CD001176	2
79	Homayouni A	2014	Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review	Journal of Lower Genital Tract Disease 2014;18(1):79-86	3
80	Hooijmans CR	2012	The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis	PLoS ONE [Electronic Resource] 2012;7(11):e48811	5
81	Horvath A	2013	Probiotics, prebiotics, and dietary fiber in the management of functional gastrointestinal disorders	World Review of Nutrition & Dietetics 2013;108(3):14824	8

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
82	Hsu J	2010	Prevention of endemic healthcare-associated Clostridium difficile infection: reviewing the evidence	American Journal of Gastroenterology 2010;105(11):2327-39; quiz 2340	3
83	Huang H	2014	Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials	Archives of Gynecology & Obstetrics 2014;289(6):1225-34	3
84	Huang JS	2002	Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis	Digestive Diseases & Sciences 2002;47(11):2625-34	2
85	Huertas-Ceballos A	2014	Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;(2):	3
86	Hungin AP	2013	Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2013;38(8):864-86	3
87	Hussain Z	2006	Systematic review: Complementary and alternative medicine in the irritable bowel syndrome	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006;23(4):465-71	3
88	Ivey KL	2013	The independent and additive effects of yogurt and its probiotics on serum lipid profile: A meta-analysis and randomised controlled trial	FASEB Journal. Conference: Experimental Biology 2013;27(no pagination):	4
89	Johnson S	2012	Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics?	International Journal of Infectious Diseases 2012;16(11):e786-92	2
90	Johnston BC	2011	Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(11):CD004827	7
91	Johnston BC	2007	Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(2):CD004827	7
92	Johnston BC	2006	Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.[Erratum appears in CMAJ. 2006 Sep 26;175(7):777]	CMAJ Canadian Medical Association Journal 2006;175(4):377-83	7
93	Johnston BC	2006	Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials	Cmaj 2006;175(4):377-383	7

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
94	Joos S	2011	Review on efficacy and health services research studies of complementary and alternative medicine in inflammatory bowel disease	Chinese Journal of Integrative Medicine 2011;17(6):403-9	2
95	Kamarul Zaman M	2015	Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2015;21(17):5372-81	2
96	Kasinska MA	2015	Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2015;125(11):803-13	2
97	Kasivajjula H	2014	Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis	Indian Journal of Pediatrics 2014;81(5):489-97	3
98	Kelishadi R	2013	Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease: a systematic review on the current evidences	Hepatitis Monthly 2013;13(4):e7233	3
99	Kellow NJ	2014	Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials	British Journal of Nutrition 2014;111(7):1147-61	2
100	Kenealy T	2011	Sore throat	Clinical Evidence 2011;():	3
101	Kerman DH	2014	Gut microbiota and inflammatory bowel disease: the role of antibiotics in disease management	Postgraduate Medicine 2014;126(4):42570	3
102	Kim NY	2012	Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis	Korean Journal of Pediatrics 2012;55(6):193-201	3
103	King S	2014	Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis	British Journal of Nutrition 2014;112(1):41-54	2
104	Kong XY	2014	Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials	Chinese Medical Sciences Journal 2014;29(3):144-7	2
105	Koretz RL	2009	Probiotics, critical illness, and methodologic bias	Nutrition in Clinical Practice 2009;24(1):16681	3
106	Laleman I	2014	Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis	Clinical Oral Investigations 2014;18(6):1539-52	2

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
107	Lau CS	2016	Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis	International journal of general medicine 2016;9():27-37	2
108	Lau CSM	2015	Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis	Journal of Pediatric Surgery 2015;50(8):1405-1412	7
109	Lee J	2008	Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis	Journal of Allergy & Clinical Immunology 2008;121(1):116-121.e11	2
110	Lehtinen MJ	2014	The effect of probiotic consumption on routine haematological and immune markers in a cohort of healthy active adults	Immunology 2014;143():37	4
111	Leong C	2013	Treatment Strategies for Recurrent Clostridium difficile Infection	Canadian Journal of Hospital Pharmacy 2013;66(6):361-8	2
112	Levi JR	2013	Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2013;77(6):926-31	2
113	Lohner S	2014	Prebiotics in healthy infants and children for prevention of acute infectious diseases: a systematic review and meta-analysis	Nutrition Reviews 2014;72(8):523-31	1
114	Lucassen P	2015	Colic in infants	Clinical Evidence 2015;():	1
115	Lv Z	2014	The efficacy and safety of probiotics as adjuvant agent for helicobacter pylori infection: An meta-analysis	Helicobacter 2014;19():133	4
116	Ma YY	2013	Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2013;19(40):1830444	2
117	Madhok V	2015	What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention	Clinical & Experimental Dermatology 2015;40(4):349-54; quiz 354-5	3
118	Mallon P	2007	Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD005573	7
119	Mandair D	2014	Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review	Nutrition & Metabolism 2014;11():30	2
120	Mandair DS	2014	The impact of diet and nutrition in	Expert review of	2

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			the prevention and progression of hepatocellular carcinoma	gastroenterology & hepatology 2014;8(4):369-82	
121	Mansfield JA	2014	Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis	Military Medicine 2014;179(6):580-92	2
122	Marom T	2016	Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review	Medicine 2016;95(6):e2695	2
123	Marteau P	2002	Inflammatory bowel disease	Endoscopy 2002;34(1):63-68	3
124	Massironi S	2013	Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches	Clinical Nutrition 2013;32(6):904-10	2
125	Mazurak N	2015	Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It?	Journal of neurogastroenterology and motility 2015;21(4):471-85	2
126	Mazurak N	2015	Probiotic therapy of the irritable bowel syndrome: A systematic review but not a meta-analysis	Neurogastroenterology and Motility 2015;27(0):84	4
127	McFarland LV	2014	Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review	BMJ Open 2014;4(8):e005047	2
128	McFarland LV	2015	Probiotics for the primary and secondary prevention of C. difficile infections: A meta-analysis and systematic review	Antibiotics 2015;4(2):160-178	2
129	McGough C	2004	Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy	British Journal of Cancer 2004;90(12):2278-87	2
130	Meyer MP	2013	Use of the probiotic lactobacillus GG in preterm infants	Journal of Paediatrics and Child Health 2013;49(0):69-70	4
131	Meyfroidt S	2014	Nutritional interventions in the management of rheumatoid arthritis: A review of the literature	Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2014;73(no pagination):	4
132	Michail SK	2008	Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials	Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 2008;101(5):508-16	2

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
133	Miller LE	2013	Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials	World Journal of Gastroenterology 2013;19(29):4718-25	2
134	Miller M	2013	A review of enteral strategies in infant short bowel syndrome: evidence-based or NICU culture?	Journal of Pediatric Surgery 2013;48(5):1099-112	3
135	Million M	2012	Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals	Microbial Pathogenesis 2012;53(2):100-8	2
136	Mills SC	2011	Crohn's disease	Clinical Evidence 2011;0:	3
137	Mohammad RA	2012	Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy	Annals of Pharmacotherapy 2012;46(11):1559-63	3
138	Morais MB	2006	The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice	Jornal de Pediatria 2006;82(5 Suppl):S189-97	6
139	Moura PN	2013	The use of prebiotics during the first year of life for atopy prevention and treatment (Provisional abstract)	Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013;(2):63-69	7
140	Mrukowicz JZ	2002	Efficacy of probiotics in the treatment and prevention of acute diarrhea - Systematic review	Pediatrics Wspolczesna 2002;4(1):71-77	8
141	Nahas R	2011	Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold	Canadian Family Physician 2011;57(1):11475	2
142	Nayan S	2015	Dietary modifications for refractory chronic rhinosinusitis? Manipulating diet for the modulation of inflammation	American Journal of Rhinology & Allergy 2015;29(6):170-4	3
143	Nichols AW	2007	Probiotics and athletic performance: a systematic review	Current Sports Medicine Reports 2007;6(4):269-73	2
144	Nikfar S	2008	Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials	Diseases of the Colon & Rectum 2008;51(12):1775-80	2
145	Nyhlin N	2006	Systematic review: microscopic colitis	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006;23(11):1525-34	3
146	Ofek Shlomai N	2014	Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice?	Neonatology 2014;105(1):64-70	3
147	O'Horo JC	2014	Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review	Infection 2014;42(1):43-59	2
148	Olah A	2010	Evidence-based use of enteral	Langenbeck's Archives of	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			nutrition in acute pancreatitis	Surgery 2010;395(4):309-316	
149	Osborn DA	2012	Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity	Journal of Paediatrics and Child Health 2012;48():25	4
150	Osborn DA	2013	Prebiotics in infants for prevention of allergy	Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;3():CD006474	2
151	Othman M	2007	Probiotics for preventing preterm labour	Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(1):	2
152	Oudhuis GJ	2011	Probiotics for prevention of nosocomial infections: efficacy and adverse effects	Current Opinion in Critical Care 2011;17(5):487-92	3
153	Panduru M	2015	Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies	Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2015;29(2):232-42	2
154	Parisinos CA	2015	Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea in the older inpatient population: a systematic review and meta-analysis	Gut 2015;64():A18	4
155	Patil S	2008	Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease	Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(1) (no pagination)(CD006873):	7
156	Patole S	2011	Introducing probiotics for preterm neonates - A stepwise approach	Journal of Paediatrics and Child Health 2011;47():73	4
157	Pattani R	2013	Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis	Open Medicine : A Peer-reviewed, Independent, Open-access Journal 2013;7(2):e56-67	2
158	Pelucchi C	2012	Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis	Epidemiology 2012;23(3):402-14	2
159	Peng Y	2015	The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review	American Journal of Rhinology & Allergy 2015;29(4):292-8	2
160	Plaza-Diaz J	2014	Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics	World Journal of Gastroenterology 2014;20(42):15632-49	2
161	Prakash RK	2013	Evolving concepts: The negative	Clinical Therapeutics	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			effect of minimal hepatic encephalopathy and role for prophylaxis in patients with cirrhosis	2013;35(9):1458-1458	
162	M. Quick	2015	Cochrane Commentary: Probiotics For Prevention of Acute Upper Respiratory Infection	Explore (New York, N.Y.) 2015;11(5):418-420	3
163	Rahimi R	2008	A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease	Digestive Diseases & Sciences 2008;53(9):2524-31	2
164	Rahimi R	2008	A meta-analysis of the benefit of probiotics in maintaining remission of human ulcerative colitis: Evidence for prevention of disease relapse and maintenance of remission	Archives of Medical Science 2008;4(2):185-190	2
165	Ramalho R	2012	Pro- and symbiotics in oncology: A systematic review	Clinical Nutrition, Supplement 2012;7 (1):79	4
166	Rao S	2009	Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials	Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2009;163(8):755-64	1
167	Reddy MS	2011	How beneficial is bacterial prophylaxis to periodontal health?	Journal of Investigative & Clinical Dentistry 2011;2(2):95-101	2
168	Redman M	2013	The use of probiotics in people with cancer: A systematic review	European Journal of Cancer 2013;49():S293-S294	4
169	Robinson J	2014	Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	Evidence-Based Child Health a Cochrane Review Journal 2014;9(3):672-4	3
170	Romijn AR	2015	Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics	Nutrition Reviews 2015;73(10):675-93	8
171	Rossi M	2012	Uremic toxin management with pre- and probiotics: A meta-analysis	Kidney Research and Clinical Practice 2012;31 (2):A69	4
172	Rossi M	2012	Pre-, pro-, and synbiotics: do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis	International Journal of Nephrology 2012;2012():673631	2
173	Sachdeva A	2014	Efficacy of fermented milk and whey proteins in Helicobacter pylori eradication: a review	World Journal of Gastroenterology 2014;20(3):724-37	3
174	Sachin A	2015	Probiotic supplementation for preventing fungal infections in	Journal of Paediatrics and Child Health 2015;51():70	4

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			preterm neonates—a systematic review		
175	Sanders ME	2015	Probiotics in 2015: Their Scope and Use	Journal of Clinical Gastroenterology 2015;49 Suppl 1():S2-6	8
176	Sang LX	2010	Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2010;16(15):1908-15	2
177	Sawas T	2014	Probiotic decreases post-liver transplant infection: A meta analysis	Hepatology 2014;60():457A-458A	4
178	Sawas T	2014	Probiotic decreases post-liver transplant infection	American Journal of Gastroenterology 2014;109():S147-S148	8
179	Sazawal S	2006	Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials	The Lancet Infectious Diseases 2006;6(6):374-82	2
180	Schneider S	2002	Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: Meta-analysis	Nutrition Clinique et Metabolisme 2002;16(3):221-222	3
181	Shalev E	2002	Ingestion of probiotics: Optional treatment of bacterial vaginosis in pregnancy	Israel Medical Association Journal 2002;4(5):357-360	3
182	Shamah S	2011	Probiotic prophylaxis significantly reduces the incidence of antibiotic associated diarrhea: A meta analysis	American Journal of Gastroenterology 2011;106():S145	8
183	Shimizu M	2015	Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals	PLoS ONE [Electronic Resource] 2015;10(10):e0139795	2
184	Shukla S	2010	Comparison of probiotics and lactulose as treatment options in hepatic encephalopathy: A meta-analysis	Gastroenterology 2010;1()():S818	4
185	Shukla S	2010	Use of prebiotics, probiotics and synbiotics in treatment of minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis	Gastroenterology 2010;1()():S777	4
186	Sinn J	2012	Mechanisms of asthma and allergic disease-1075. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity	World Allergy Organization Journal. Conference: 2nd WAO International Scientific Conference, WISC 2012;6(no pagination):	4
187	Sinn J	2012	Mechanisms of asthma and allergic disease-1074. Probiotics in infants	World Allergy Organization Journal. Conference: 2nd	4

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			for prevention of allergic disease and hypersensitivity	WAO International Scientific Conference, WISC 2012:6(no pagination):	
188	Srinivasjois R	2009	Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Clinical Nutrition 2009;28(3):237-42	1
189	Srinivasjois R	2013	Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Clinical Nutrition 2013;32(6):958-65	1
190	Srinivasjois R	2014	Role of probiotic organisms in autism spectrum disorders: A systematic review	Journal of Paediatrics and Child Health 2014;50():60	4
191	Steenhout PG	2009	The effect of Bifidobacterium lactis on the growth of infants: a pooled analysis of randomized controlled studies	Annals of Nutrition & Metabolism 2009;55(4):334-40	3
192	Strohle A	2014	Meta-analysis proves efficacy of probiotics	Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten 2014;37(11):422-424	8
193	Suadoni MT	2014	Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhoea in adults with cancer	Journal of Radiotherapy in Practice 2014;13(2):226-235	3
194	Sun J	2015	Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Annals of Medicine 2015;47(6):430-40	2
195	Sun J	2016	Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials	British Journal of Nutrition 2016;115(7):1167-77	2
196	Szajewska H	2007	Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now?	Turkish Journal of Pediatrics 2007;49(3):231-44	3
197	Szajewska H	2010	Advances and limitations of evidence-based medicine--impact for probiotics	Annals of Nutrition & Metabolism 2010;57 Suppl():42530	3
198	Szajewska H	2010	Probiotics and prebiotics in preterm infants: where are we? Where are we going?	Early Human Development 2010;86 Suppl 1():29738	3
199	Szajewska H	2013	Microbiota modulation: can probiotics prevent/treat disease in	Nestle Nutrition Institute Workshop Series	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			pediatrics?	2013;77(0):99-110	
200	Szajewska H	2016	Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children	Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2016;62(3):495-506	2
201	Szajewska H	2013	Growth of infants fed formula supplemented with Bifidobacterium lactis Bb12 or Lactobacillus GG: a systematic review of randomized controlled trials	BMC Pediatrics 2013;13(0):185	2
202	Szajewska A	2014	Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: A position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014;58(4):531-539	3
203	Szajewska H	2010	Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment.[Erratum appears in Aliment Pharmacol Ther. 2010 Dec;32(11-12):1408]	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010;32(9):1069-79	7
204	Szajewska H	2011	Is early nutrition related to short-term health and long-term outcome?	Annals of Nutrition & Metabolism 2011;58 Suppl 1(0):38-48	3
205	Szajewska H	2002	Probiotics in the treatment and prevention of food allergy - Systematic review	Pediatrica Wspolczesna 2002;4(1):79-83	8
206	Szajewska H	2003	Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis	The Journal of pediatrics 2003;142(1):85	2
207	Szajewska H	2009	Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: Updated meta-analysis of randomized controlled trials	Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009;30(9):960-961	3
208	Szajewska H	2014	Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children	Beneficial Microbes 2014;5(3):285-93	8
209	Ta V	2014	Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials	Pediatrics 2014;134 Suppl 3(0):S141	8
210	Tabbers MM	2015	Constipation in children: fibre and probiotics	Clinical Evidence 2015(0):	3
211	Tabbers MM	2011	Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review	Pediatrics 2011;128(4):753-61	9

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사 유
212	Takahashi O	2007	Probiotics in the prevention of traveler's diarrhea: Meta-analysis [4]	Journal of Clinical Gastroenterology 2007;41(3):336-337	8
213	Tang SH	2011	Efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis (Provisional abstract)	World Chinese Journal of Digestology 2011;19(24):2587-2592	6
214	Tarantino G	2015	Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease	Future Microbiology 2015;10(5):889-902	2
215	Teughels W	2011	Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota?	Journal of Clinical Periodontology 2011;38 Suppl 110:159-77	2
216	Touchefeu Y	2014	Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications	Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2014;40(5):409-21	2
217	Twetman S	2008	Probiotics and oral health effects in children	International Journal of Paediatric Dentistry 2008;18(1):42439	3
218	Van Niel CW	2002	Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis	Pediatrics 2002;109(4):678-84	8
219	Vanderhoof JA	2004	Current and potential uses of probiotics	Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2004;93(5 SUPPL.):S33-S37	3
220	Vaughn AR	2015	Effects of Fermented Dairy Products on Skin: A Systematic Review	Journal of Alternative & Complementary Medicine 2015;21(7):380-5	8
221	Verbeke K	2013	How to assess gastrointestinal health benefits of prebiotics: Focusing on 'microbial fermentation and metabolism'	Annals of Nutrition and Metabolism 2013;63(0):1580-1581	4
222	Vidlock E	2011	Probiotics in antibiotic-associated diarrhea: An updated meta-analysis of randomized, controlled trials	American Journal of Gastroenterology 2011;106(0):S86	4
223	Vitaliti G	2014	The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update	Journal of Asthma 2014;51(3):320-32	2
224	Vliagoftis H	2008	Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials	Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 2008;101(6):570-9	2
225	Waitzberg DL	2015	The Effect of Probiotic Fermented Milk That Includes Bifidobacterium	Nutricion Hospitalaria 2015;32(2):501-9	3

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
			Lactis Cncm I-2494 on the Reduction of Gastrointestinal Discomfort and Symptoms in Adults: A Narrative Review		
226	Wanden-Berghe C	2011	Use of prebiotics, probiotics or symbiotics in surgical wound infection	Clinical Nutrition, Supplement 2011;6(1):91-92	4
227	Watkinson PJ	2007	The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: systematic review	Clinical Nutrition 2007;26(2):182-92	2
228	Wei XC	2013	Systematic evaluation for the effect of probiotic combined with probiotic on bacterial infection in liver transplant recipients (Provisional abstract)	Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013;(2):2779-2785	6
229	West CE	2014	Gut microbiota and allergic disease: new findings	Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2014;17(3):261-6	8
230	Whelan K	2001	The role of probiotics and prebiotics in the management of diarrhoea associated with enteral tube feeding	Journal of Human Nutrition & Dietetics 2001;14(6):423-33	3
231	Wilhelm SM	2008	Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome (Structured abstract)	Pharmacotherapy 2008;28(4):496-505	3
232	Wilhelm SM	2011	Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for Helicobacter pylori	Annals of Pharmacotherapy 2011;45(42559):960-6	3
233	Xie C	2015	Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review	Travel Medicine & Infectious Disease 2015;13(2):128-34	2
234	Xie X	2009	The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea: an update (Structured abstract)	Health Technology Assessment Database 2009;(1):	2
235	Xie Y	2014	Meta-analysis: the efficacy and safety of probiotics as adjuvant agent for helicobacter pylori infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 2014;29(0):25-26	8
236	Xie Y	2013	Meta-analysis: The effect of probiotics adjuvant therapy on H.pylori infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013;28(0):104	4
237	Xiong ZJ	2014	A meta-analysis: The effects of probiotics on patients with acute pancreatitis for randomized controlled trials	Journal of Digestive Diseases 2014;15(0):152	4

번호	1저자	연도	제목	저널	최종배제사유
238	Yu T	2014	A meta-analysis of randomized controlled trials: Probiotics for functional constipation	Journal of Digestive Diseases 2014;15():138	4
239	Zaman MK	2015	Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis	World Journal of Gastroenterology 2015;21(17):5372-5381	8
240	Zhang FC	2014	Meta-analysis: Effect of probiotics on the eradication rate and side effects of triple therapy for Helicobacter pylori infection in children	Journal of Digestive Diseases 2014;15():108-109	4
241	Bazurak N	2015	Review: Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It?	Journal of Neurogastroenterology and Motility 2015;21(4):471-85	2
242	Lee BS	2009	Prevention and Treatment of Necrotizing Enterocolitis	Hanyang Med Rev DE 2009;29(4):346-53.	3
243	Park SH	2014	Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Korean J Med DE 2014;86(4):425-31	3
244	Raz R	2011	Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women	Korean J Urol DE 2011;52(12):801-8	2
245	Roh SH	2011	The Effect of Probiotics for Helicobacter pylori	Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res DE 2011;11(1):26-36	3
246	Shin Y	2008	Recent Progress in the Care of Atopic Disease in Children	J Korean Acad Child Health Nurs DE 2008;14(1):53-60	2
247	Shin Y	2015	Probiotics Used for Respiratory Diseases	J Bacteriol Virol DE 2015;45(2):79-92	3
248	백영미	2010	프로바이오틱스의 건강증진과 질병치료 효능	論文集 : 大田大學校 韓醫學研究所 韓醫學編 2010;19(1):25-34	2
249	이기은	2008	Safety Assessment of Commercial Enterococcus Probiotics in Korea	Journal of Microbiology and Biotechnology 2008;18(5):942-5	1

4. 구체적인 위해사례 포함 문헌에 대한 일반 특성표

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
1	Hempel S	2011	미국	~2010 (387)	일반인, 항생제 복용 환자, 복합질환, 기타	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Enterococcus ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ Streptococcus ▪ 혼합균주 	NR	위장 관련 불평사항, 감염과 체내 침입
2	Abad CL	2009	미국	~2007 (25)	질호모감염증	프로바이오틱스	무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	두통, 식욕증가, 가려움증, 작열감
3	Aceti A	2015	이탈리아	~2015 (26)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사성 장염	NR
4	AlFaleh K	2014	사우디아라비아	~2013 (24)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 배양증명된 패혈증, 사망(전체, 신생아과사성 장염 관련), 입원	NR
5	AlFaleh K	2010	사우디아라비아	1966-2006 (9)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 사망(전체, 신생아과사성 장염 관련), 병원내 감염 패혈증, 입원	NR
6	Allen SJ	2010	영국	1966-2010 (63)	설사	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Enterococcus ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	가벼운 과민반응, 구토, 고창
7	Allen SJ	2004	영국	~2002 (23)	설사	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enterococcus ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ Streptococcus ▪ 혼합균주 	NR	구토
8	Barclay AR	2007	영국	1966-2006 (5)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 사망(전체, 신생아과사성 장염 관련), 패혈증, 입원	경장영양 지연
9	Barraud D	2013	프랑스	1950-2012 (13)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스 프리바이오틱스 신바이오틱스	위약 다른치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	사망(전체), 감염(중환자실, 중환자실 패렴, 중환자실	NR

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
									카테터), 입원(중환자실, 병원)	
10	Barrett HL	2014	오스트레일리아	~2013 (1)	임산부	프로바이오틱스+ 식이요법	위약+식이요법 식이요법	■ 혼합균주	사망	NR
11	Bernardo WM	2013	브라질	~2012 (12)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	무치료	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	신생아과사성 장염, 패혈증, 사망(전체, 신생아과사성 장염 관련), 입원	NR
12	Bo L	2014	중국	~2014 (8)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스	위약 다른치료	■ Lactobacillus ■ 혼합균주	인공호흡기 관련 패렴, 사망(병원, 중환자실), 입원(중환자실), 기계적 인공호흡 기간	감염
13	Boyle RJ	2008	오스트레일리아	~2008 (12)	습진	프로바이오틱스	무치료 위약 비미생물치료	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	패혈증	위장관 증상
14	Brenner DM	2009	미국	1966~2008 (16)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	NR	입원, 소화기계 또는 호흡기계 증상, 코피, 협심증, 흉부통증, 복통, 다른 프로바이오틱스 처방 요구, 두통 등
15	CADTH	2013	캐나다	2007~2012 (31)	복합질환	프로바이오틱스	위약	■ Bacillus ■ Bifidobacterium ■ Enterococcus ■ Escherichia ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ Streptococcus	NR	소화기계 증상, 감염 증상
16	Cruchet S	2015	라틴아메리카	1965~2014 (74)	복합질환	프로바이오틱스	NA	NR	패혈증, 수막염, 타장기 감염사례, 균혈증, 진균혈증	경미한 팽만감, 고창, 균혈증, 진균혈증, 전신 감염
17	Dang Y	2014	중국	~2014 (33)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+ 항생제치료	항생제치료	■ Bacillus ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ Streptococcus ■ 혼합균주	NR	NR
18	Das RR	2013	인도	~2013 (12)	알려지지 관련 질환	프로바이오틱스	위약	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	NR	감기, 설사, 구토
19	De Moura	2013	브라질	~2012	복합질환	프로바이오틱스	위약	■ 혼합균주	NR	복부통증, 설사

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
	PN			(5)		(아토피 예방 및 치료)				
20	Deshpande G	2007	오스트레일리아	~2006 (7)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아괴사성 장염, 혈액배양-양성 패혈증, 사망(전체, 신생아괴사성 장염 관련)	NR
21	Deshpande G	2010	오스트레일리아	~2009 (11)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아괴사성 장염, 혈액배양-양성 패혈증, 사망(전체, 신생아괴사성 장염 관련)	NR
22	Didari T	2015	이란	2007~2013 (15)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Lactococcus ▪ Propionibacterium ▪ Streptococcus ▪ 혼합균주 	NR	NR
23	Dimidi E	2014	영국	1946~2014 (14)	변비	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	NR
24	Doherty G	2009	미국	~2008 (5)	크론병	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	NR
25	Feizizadeh S	2014	이란	~2013 (22)	설사	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Saccharomyces 	NR	구토, 발열, 체중증가, 복부통증, 입원
26	Ford AC	2014	영국, 미국	~2013 (43)	과민성대장 증후군 만성특발성 변비	프로바이오틱스 프리바이오틱스 신바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ Streptococcus ▪ 혼합균주 	NR	NR
27	Freedman SB	2015	캐나다	2007~2012 (6)	기타 위장질환	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Enterococcus ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	입원, 응급실 재방문	비염, 중이염, 복통, 과민반응
28	Golenberg JZ	2015	미국, 캐나다	~2014 (23)	항생제 복용환자	프로바이오틱스 프리바이오틱스+ 고전적치료	고전적치료 위약+ 고전적 치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	구토, 오심, 변비, 고창, 입맛장애, 식욕저하, 발진, 가스, 가래, 흉통증가 (어느 군에서 발생했는지 언급없음)
29	Golenberg JZ	2013	미국, 캐나다	~2013 (31)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Clostridium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	복부통증, 오심, 발열, 묽은 변, 고창, 미각장애

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
30	Gong Y	2015	중국	~2014 (23)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bacillus ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Propionibacterium ■ Saccharomyces ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	NR	오심, 설사, 심화부통증, 구토, 미각장애, 식욕감소, 복부팽만, 변비, 피부발진
31	Gou S	2014	중국	1992~ (6)	췌장염	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leuconostoc ■ 혼합균주 	과사성 췌장 조직 감염, 전체 감염, 수술, 입원, 사망	NR
32	Grin PM	2013	캐나다	~2012 (6)	요로 감염증	프로바이오틱스	위약 다른예방요법	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus 	NR	요로감염 재발, 질 분비물, 가려움증, 중등도 부부불편감, 질정 제거시 불만
33	Gu W	2013	중국	~2012 (5)	기타	프로바이오틱스 프리바이오틱스 신바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	사망	병원내 감염, 인공호흡기 관련 폐렴
34	Gu WJ	2012	중국	~2012 (7)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스	위약 다른치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	인공호흡기 관련 폐렴, 사망(병원, 중환자실), 요로감염, 중환자실 카테터 감염, 입원(병원), 기계적 인공호흡 기간	설사
35	Hao Q	2015	중국	~2014 (13)	상기도 감염	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	구토, 부글거림, 과민성 증가, 설사, 장 통증, 묽은 변, 메스꺼움 등
36	Holte K	2012	덴마크	~2010 (7)	간성뇌증	프로바이오틱스 신바이오틱스	무치료 위약 약물치료(Lactulose)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	간성뇌증	NR
37	Hoveyda N	2009	영국	~2007 (14)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	NR	소화기계 위해사례(소화불량, 두통, 메스꺼움 등)
38	Kale-Pradhan PB	2010	미국	~2008 (10)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus 	NR	설사, 입맛장애, 오심
39	Khalesi S	2014	호주	~2014 (9)	복합질환	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	위 가스창, 복부팽만감
40	Kim SO	2014	한국	~2013 (25)	아토피 피부염	프로바이오틱스 신바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	급성 염증, 포진상 습진, 식중독, 호흡기세포융합바이러스성 세기관지염(respiratory syncytial

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
										virus bronchiolitis), 소화기계 증상(설사, 구토), 발열, 감염, 피부장애, 천명, 기침
41	Kinross JM	2013	영국	~2011 (13)	수술환자	프로바이오틱스 프리바이오틱스 신바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	패혈성 합병증, 사망, 입원	설사, 경련, 팽만, 장폐색, 위배출 지연, 불편감, 오심
42	Korterink JJ	2014	네덜란드	~2012 (9)	기타 위장질환	프로바이오틱스	<ul style="list-style-type: none"> ■ 위약 ■ 약물치료 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	위장염, 구토, 복통
43	Kuizenga-Wessel S	2015	네덜란드	~2013 (5)	변비	프로바이오틱스	<ul style="list-style-type: none"> ■ 위약 ■ 기존치료 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	설사, 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 복통, 팽만감, 부글거림, 고창, 항문사국
44	Lau CS	2015	미국	1966~2014 (20)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 배양양성 패혈증, 사망(전체)	NR
45	Li BZ	2015	중국	~2013 (143)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+ 표준 3제치료	표준 3제치료	NR	NR	복통, 심와부통증, 입맛 변화, 구토 동반 또는 동반하지 않은 두통
46	Li S	2014	중국	~2013 (7)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	NR	설사, 변비, 오심, 구토
47	Liu K	2012	중국	~2012 (12)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중환자실 입원환자 ■ 수술환자 	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	사망(병원, 중환자실), 입원(병원, 중환자실), 폐렴(병원감염, 인공호흡기 관련)	설사, 경련성 복통, 장허혈
48	Liu S	2013	중국	~2012 (4)	일반인	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	구토, 고창, 창열거림(increased fussing), 복부불쾌감, 울음, 섭식장애
49	Losurdo G	2015	이탈리아	~2013 (6)	궤양성 대장염	프로바이오틱스	위약 기존치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Escherichia 	NR	설사, 팽만감
50	Zhifa LV	2015	중국	~2013	헬리코박터	프로바이오틱스+3	위약+3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium 	NR	설사, 오심/구토,

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
				(21)	파일로리	제치료	3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 		epigastric pain
51	Lytwyn L	2016	캐나다	~2014 (20)	수술환자	프로바이오틱스 신바이오틱스	표준치료 위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	사망, 입원	<p>복부경련, 복부팽만, 복부출혈, 복부판연 이상반응, 급성거부 반응, 급성신부전증, 호흡장애증후군, 부신기능부전증, 문합 누출, 부정맥, 담즙유출, 담관누공, 담즙중, 담관염, 유미누출, 유미성복수, 시토메갈로바이러스감염, 지연성수술후마비, 위배출지연, 설상, 설사, 횡장누공, 혈구탐식증후군, 간농양, 간동맥혈전, 전지술을 요하는복수차오름, 저알부민혈증, 장폐색, 공장루, 혈관활영술을요하는Lienalis - steal syndrome, 장관영양일시감소후해결된림프관누공, 다중합병증, 비폐색장간막하혈, 횡장누공, 내시경적유두절개술을요하는유두협착, 흉수(Pleuraleffusion), 흉막삼출물, 폐색전, 회귀성신경마비, 혈중, 담즙누출, 동맥유착으로인한개복술, 투석을요하는신부전, 혈전성미세혈관병증, 장상열개, 요폐</p>
52	Mardini HE	2014	미국	~2014 (5)	궤양성 대장염	프로바이오틱스 프로바이오틱스+ 기준치료	위약 위약+기준치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼합균주 	NR	복부팽만감
53	McClave SA	2006	대만	1966~2005 (1)	췌장염	프로바이오틱스	무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus 	사망, 복합장기부전, 전염성 이환율, 위당포, 출혈, 장괴사, 복부농양, 입원	NR

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
54	McFarland LV	2006	미국	1977~2005 (31)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bacillus ■ Bifidobacterium ■ Clostridium ■ Enterococcus ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	세균혈증, 진균혈증	갈증, 변비, 경미한 팽만, 가스
55	McFarland LV	2005	미국	1977~2005 (12)	일반인	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	NR	복부경련
56	McFarland LV	2008	미국	1982~2007 (20)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Lactococcus ■ Saccharomyces ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	NR	NR
57	McGee RG	2011	호주	~2011 (7)	간성뇌증	프로바이오틱스 신바이오틱스	무치료 위약 약물치료(lactulose)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Enterococcus ■ Lactobacillus ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	사망	NR
58	Mallon PT	2010	영국	~2006 (4)	궤양성 대장염	프로바이오틱스+표준치료 프로바이오틱스+약물치료	위약+표준치료 약물치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Escherichia ■ 혼합균주 	NR	복통, 복부팽만감, 두통, 오심, 구강개양
59	Mihatsch WA	2012	독일	1966~2010 (15)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	신생아괴사성 장염, 사망, 배양 증명된 패혈증	NR
60	Moayyedi P	2010	캐나다	~2008 (18)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Streptococcus ■ 혼합균주 	NR	NR
61	Mugambi MN	2012	남아프리카공화국	~2010 (13)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스+유동식	유동식 위약+유동식	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	신생아괴사성 장염, 패혈증, 사망	구토, 경장영양일수, 최대 경장영양
62	Mugambi MN	2013	남아프리카공화국	1980~2012 (70)	일반인	프로바이오틱스(신바이오틱스, 프리바이오틱스) 포함된 유동식	무첨가유동식 위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus 	신생아괴사성 장염	평균 섭취량, 완료시간, 설사, 미생물량, 습진/피부염, 발진, 피부질환, 전체 감염, 기타감염
63	Naaktgeboeren CA	2010	미국	~2009 (45)	임산부	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Propionibacterium 	NR	아토피피부염, 피부민감도(sensitization)
64	Naidoo K	2011	영국	~2011 (4)	궤양성 대장염	프로바이오틱스	약물치료 위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Escherichia ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	설사, 고창, 복부팽만, 오심, 구토, 두통, 혈변, 점액 분비물, 복통, 대변농도 변화, 관절통, 천장골염, 피로, 실금, 스트레스, 구강내 수포, 안구건조증, 현기증, 감기,

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
										위장염, 방광염, 폐렴
65	Van Niel CW	2002	미국	1966-2000 (9)	실사	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	근간대성 경련	구토
66	Nikfar S	2010	이란	1965-2009 (13)	맹장염	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	혈변, 배변(bowel movement), 변비
67	Olsen R	2016	덴마크	~2015 (12)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	표준 식이요법	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 사망, 패혈증	NR
68	Ortiz-Lucas M	2013	스페인	~2012 (10)	과민성 대장증후군	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bacillus ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	NR	NR
69	Osborn DA	2007	호주	~2007 (12)	일반인	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	신생아과사성 장염, 사망	구토, 산통, 변비, 위장문제, 율음, 칭얼댐, 복부불편감, Lactobacillus 혹은 Bifidobacterium 혈액배양검사 양성반응, 민감한 반응, 장 운동의 불편감, 설사와 동반된 열, 변의 양상변화
70	Ozen M	2015	터키	~2014 (14)	상기도 감염	프로바이오틱스 프리바이오틱스 신바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	구토, 설사, 발진
71	Pardi DS	2016	미국	~2014 (15)	궤양성 대장염	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼합균주 	NR	설사, 복통, 변비, 위 작열감, 오심, 복부 팽만감
72	Passariello A	2014	이탈리아	~2014 (NR)	복합질환	프로바이오틱스	NA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enterococcus ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	NR	설사
73	Petrof EO	2012	캐나다	1980-2011 (23)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	전체 감염, 인공호흡기 관련 폐렴, 사망(병원, 중환자실), 입원	설사
74	Petrov MS	2009	뉴질랜드	~2009 (3)	혜장염	프로바이오틱스+ 장관영양요법	정맥/장관영양요법	NR	사망, 감염성 합병증	NR

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
75	Pillai A	2008	미국	1966~2007 (4)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces 	NR	갈증, 변비, 복부팽만, 고창
76	Pitsouni E	2009	그리스	NR (9)	수술환자	프로바이오틱스	무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 혼합균주 	사망, 입원	설사, 복부팽만
77	Poropat G	2015	크로아티아	~2013 (6)	취장염	프로바이오틱스+ 장관영양요법	위약 무치료 장관영양요법	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 혼합균주 	사망, 전신염증반응 증후군, 장기부전, 입원	국소 패혈성 합병증, 국소 합병증, 감염
78	Rao SC	2016	호주	~2015 (37)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Clostridium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	지발형 패혈증	NR
79	Reddy VS	2013	호주	~2015 (11)	단장증후군	프로바이오틱스	기존치료 위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	프로바이오틱 패혈증, D-젖산산증(D-Lactic acidosis)	NR
80	Redman MG	2014	영국	1974~2012 (17)	암	프로바이오틱스	무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	<p>Saccharomyces cerevisiae 균혈증</p> <p>Saccharomyces cerevisiae 진균혈증, 지속성 Lactobacillus acidophilus 균혈증</p>	<p>충수염, 간농양, 혈액배양검사를 통한 Saccharomyces cerevisiae 검출, 구역질(Sicchasia), 혈압증가, 두개강 내압 증가, 혈액배양검사 상에서의 지속성 Lactobacillus acidophilus, 광범위한 위장관계 및 요로증상, 혈액배양검사 상의 Bacillus subtilis균 양성반응, 호중구 감염(혈액배양검사 상의 락토바실러스 무검출), 연하곤란, 위장관 장애</p>

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
81	Ritchie ML	2012	독일	1970-2011 (74)	설사 항생제복용 환자 과민성대장 증후군 헬리코박터 파일로리 조산아및저 체중아 맹장염	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Enterococcus ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ Streptococcus ▪ 혼합균주 	신생아과사생 장염	NR
82	Rolfe VE	2006	영국	~2005 (7)	크론병	프로바이오틱스	위약 기존치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	소화기계 증상(더부룩함), 설사, 중도탈락
83	Ruan Y	20153	중국	NR (16)	복합질환	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	장 팽만감(bowel distension), 묽은 변, 변비
84	Sachdeva A	2009	인도	~2007 (10)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	설사, 오심, 입맛장애, 변비
85	Saez-Lara MJ	2015	스페인	1990-2014 (60)	염증성 장질환	프로바이오틱스 신바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	경미한 팽만감
86	Salari P	2012	이란	NR (20)	설사	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	발열, 구토
87	Sawas T	2015	미국	~2015 (4)	기타 간질환 (수술후감염질환에 방목적)	프로바이오틱스+ 장관영양식+섭유 소	장관영양식 장관영양식+ 섭유소	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	사망, 입원	설사, 복부팽만
88	Scheike I	2005	영국	~2005 (23)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	NR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	진균혈증, 간 감염, 심근염
89	Schwenger EW	2015	캐나다	~2015 (9)	요로 감염증	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus 	NR	설사, 오심, 구토, 변비, 질부위 증상, 질 분비물, 복부불편감, 외부회음부 가려움, 질 칸디다증, 질 냄새, 복주 통증, 배뇨곤란, 비정상적 질 분비물 등
90	Segarra-Newnham M	2007	미국	1970-2007 (26)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	세균혈증, 간농양, 심근염, 진균혈증	NR

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
91	Senok AC	2008	이탈리아	~2008 (4)	질호모감염증	프로바이오틱스+항생제치료	위약+항생제 치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	NR
92	Shen J	2009	중국	~2007 (6)	크론병	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus 	NR	오심, 설사, 구토, 복부팽만, 부종
93	Shen J	2014	중국	~2013 (23)	크론병	프로바이오틱스+기존치료	기존치료 위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Escherichia ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	NR	NR
94	Shukla S	2011	미국	1966-2010 (9)	간성뇌증	프로바이오틱스 신바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ 혼합균주 	NR	복통, 구역
95	Siempos II	2010	미국	1950-2009 (5)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ 혼합균주 	인공호흡기 관련 패렴, 사망(병원, 중환자실, 입원(중환자실))	설사
96	Sinclair A	2011	캐나다	~2011 (14)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lactobacillus ■ Saccharomyces ■ 혼합균주 	NR	복통, 복부팽만, 발열, 오심, 묽은 변 등
97	Sun S	2009	중국	~2008 (7)	혜장염	프로바이오틱스+ 장관영양요법	장관영양요법	NR	사망, 감염된 혜장의 괴사, 전신염증반응 성중후군, 오토감염, 흉부감염, 수술적 치료 발생, 입원	NR
98	Szajewska H	2010	폴란드	~2008 (4)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bifidobacterium 	신생아괴사성 장염(NECstage ≥2), 배양 증명된 패혈증, 사망	NR
99	Szajewska H	2015	폴란드	~2015 (11)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ■ Saccharomyces 	NR	설사, 오심, 심와부통증, 입맛장애, 가스, 구토, 변비, 두드러기, 두근거림, 구강내 아프타병변(aphthous lesions in the mouth), 트림, 식욕저하, 흐린 시야, C.difficile 독성반응

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
100	Szajewska H	2015	폴란드	~2015 (12)	항생제 복용환자	프로바이오틱스	위약 무치료	■ Lactobacillus	NR	NR
101	Szajewska H	2013	폴란드	~2013 (4)	기타 위장질환	프로바이오틱스	위약	■ Lactobacillus	NR	NR
102	Szajewska H	2007	폴란드	~2006 (8)	기타 위장질환	프로바이오틱스	위약 무치료	■ Lactobacillus	NR	근간대성 경련(myoclonic jerk)
103	Szajewska H	2013	폴란드	~2013 (15)	기타 위장질환	프로바이오틱스	위약 무치료	■ Lactobacillus	입원	NR
104	Tong JL	2006	중국	~2006 (14)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	■ Bacillus ■ Clostridium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	NR	설사, 심와부통증, 오심, 입맛 장애
105	Tung JM	2009	캐나다	~2004 (4)	항생제 복용환자	프로바이오틱스+항생제치료	위약+항생제 치료 항생제치료	■ Saccharomyces	NR	갈증, 변비, 장내 가스, 시험중단(withdrawal)
106	Urbańska M	2014	폴란드	~2014 (15)	일반인	프로바이오틱스	위약 무치료	■ Lactobacillus	신생아과사성 장염, 사망, 패혈증	NR
107	Nieuwboer M	2014	네덜란드	2008-2013 (57)	일반인	프로바이오틱스	위약	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus	NR	위장관 증상, 발열, 호흡기계, 흉부부위 질환
108	Venkatesh MP	2010	미국	~2009 (1)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	■ Lactobacillus	지발형 패혈증(late-onset sepsis), 신생아과사성 장염(NEC stage ≥2), 사망, 세균성 패혈증, 진균성 패혈증	NR
109	Vouloumanou EK	2009	그리스	~2008 (14)	일반인	프로바이오틱스	위약	■ Bifidobacterium ■ Lactobacillus ■ 혼합균주	NR	오심, 구토, 고창, 설사
110	Wnag J	2013	중국	2000-2013 (5)	중환자실 입원환자	프로바이오틱스	위약	■ Lactobacillus ■ 혼합균주	인공호흡기 관련 패렴, 사망(병원, 중환자실), 입원(중환자실)	NR

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
111	Wang Q	2012	중국	1985~2011 (20)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사상 장염, 사망, 배양양성 패혈증	NR
112	Wang ZH	2013	중국	~2012 (10)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 혼합균주 	NR	NR
113	Whelan K	2010	영국	~2009 (72)	기타	프로바이오틱스	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces 	사망	장 팽만감, 경미한 기능성 장폐색증, 균혈증, 진균혈증
114	Xu J	2014	중국	~2014 (6)	기타 간질환	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 혼합균주 	간성뇌증, 사망	NR
115	Xu M	2015	중국	~2015 (6)	기타 위장질환	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus 	NR	NR
116	Yang Y	2014	중국	~2013 (27)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	신생아과사상 장염, 사망, 배양양성 패혈증	NR
117	Zajac AE	2015	미국	2000~2014 (23)	알러지 관련 질환	프로바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ Tetragenococcus ▪ 혼합균주 	NR	설사, 복통, 고창 등
118	Zhang GQ	2016	중국	~2015 (25)	조산아 및 저체중아	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	지발형 패혈증, 세균성 패혈증, 진균성 패혈증	NR
119	Zhang MM	2010	중국	~2010 (7)	혜장염	프로바이오틱스 프로바이오틱스 신바이오틱스	위약	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	사망, 전신염증반응 성중후군, 혜장성 감염, 감염성 병증(infectious morbidity), 수술, 입원	NR
120	Zhang MM	2015	중국	~2013 (45)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+표준치료	위약+표준치료 표준치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Clostridium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	설사, 오심/구토, 심외부 불편감, 복부팽만, 복부통증, 변비, 입맛 장애, 순응도

번호	제1저자	연구 연도	연구 국가	검색기간 (전체 논문편수)	연구대상	중재법	비교치료법	균주	중증 위해사례	그 외 위해사례
121	Zhao LN	2015	중국	~2014 (9)	간성뇌증	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 혼합균주 	간성뇌증, 입원, 감염, 사망	NR
122	Zheng X	2013	중국	~2012 (9)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	NR
123	Zhu R	2014	중국	~2014 (14)	헬리코박터 파일로리	프로바이오틱스+3제치료	위약+3제치료 3제치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacillus ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces ▪ 혼합균주 	NR	철맛(metallic taste), 설사, 심와부통증, 미각장애(taste disturbance), 구토, 오심, 상복부통증
124	Zigra PI	2007	그리스	~2007 (9)	궤양성 대장염	프로바이오틱스 프로바이오틱스+약물치료	위약 약물치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Escherichia ▪ Lactobacillus ▪ 혼합균주 	NR	NR
125	Kang EJ	2013	한국	~2011 (7)	일반인	프로바이오틱스	위약 무치료	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobacterium ▪ Lactobacillus ▪ Saccharomyces 	NR	배변의변화, 근육격계증상, 위장 관중상, 감염, 신경학적 또는 정신과적 증상 (비인두염, 감기, 독감)

5. 비뚤림 평가도구

AMSTAR 평가도구

문항	판단
<p>1. '사전에' 체계적 문헌고찰의 계획이 수립되었는가? 고찰 수행 전에 핵심질문과 포함기준이 확립되어야 한다. ※ 주: 프로토콜 유무, IRB 승인이나 사전에 연구목표로 출판된 연구를 참조하여 "예"라고 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>2. 문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가? 적어도 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 문헌선택과 자료추출이 수행되어야 하고, 의견 불일치를 해소한 합의 과정이 제시되어야 한다. ※ 주: 두 사람이 문헌선택, 두 사람이 자료추출과 합의를 하거나 혹은 한 사람이 다른 사람의 자료추출을 체크하였음을 확인한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>3. 포괄적인 문헌검색을 하였는가? 적어도 두 개의 전자 자료원을 이용하여 검색되어야 한다. 검색연도와 데이터베이스(예: Central, EMBASE, MEDLINE), 주제어(MeSH 제시 가능)가 기술되어야 하고, 실행 가능한 검색전략이 제시되어야 한다. 최신지견, 종설, 교과서, 특성화된 연구 등록원 (specialized register) 검토, 해당분야 전문가 자문, 참고문헌 검토 등을 통해 검색이 보완하여야 한다. ※ 주: 적어도 두 개의 전자 자료원과 하나의 보완 전략이 사용되었으면 "예"로 체크한다. (Cochrane register와 Central은 두 개의 전자자료원으로 보며, 회색문헌 검색은 보완 자료원으로 본다)</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>4. 포함기준에 출판상태(예: 회색문헌)가 사용되었는가? 출판여부에 관계없이 문헌이 검색되었는지, 출판상태와 언어 등에 따라 문헌을 배제했는지 여부가 기술되어야 한다. ※ 주: 문헌고찰이 "회색문헌"이나 "미출판 문헌"을 검색했다는 명시가 있다면 "예"라고 체크한다. SIGLE 데이터베이스, 학위논문, 학회발표물, 임상연구등록 DB 모두를 회색문헌이라 고려할 수 있다. 전자자료원 검색에 회색과 비회색문헌이 모두 포함되었다면 회색문헌과 비출판문헌을 검색하였음을 명시해야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>5. 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되었는가? 포함 및 배제된 연구 목록이 제시되어야 한다. ※ 주: 배제된 연구가 참고문헌으로 있다면 인정할 수 있다. 목록에 전자링크가 깨졌다면, "아니오"로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>6. 포함된 연구의 특성이 제시되었는가? 개별연구의 연구대상, 중재, (중재)결과가 표 등의 형태로 제시되어야 한다. 분석된 연구의 특성(예: 연령, 인종, 성별, 사회경제적 상태, 질병상태, 이환기간, 중증도, 동반질환)이 제시되어야 한다. ※ 주: 위에 제시된 특성들이 표 형태가 아니더라도 인정할 수 있다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음

문 항	판단
<p>7. 포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가?</p> <p>사전에 계획된 평가 방법을 제시하여야 한다. 예를 들어 효과성 평가 연구에서는 무작위 위약대조 이중 눈가림 연구만을 포함시킬 수 있고 배정은폐를 포함기준으로 사용하기도 한다. 다른 연구 형태에는 특정 기준이 더 적합할 수 있다.</p> <p>※ 주: 예를 들어 Jadad scale, risk of bias, 민감도 분석 또는 질평가 항목 제시같은 질평가 점수 도구나 체크리스트를 이용한 각 문헌의 질평가 결과가 제시되어 있다(어떤 문헌이 “낮음”, “높음”으로 평가되었다는 것을 명백하게 제시한다면 인정할 수 있다. 전체 연구들의 점수의 요약이나 범위를 제시했다면 인정할 수 없다.)</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>8. 포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가?</p> <p>방법론적 엄격성과 질평가 결과가 자료분석, 결론도출 시 고려되었다.</p> <p>※ 주: “포함된 연구들의 질이 낮아 결과는 주의깊게 해석되어야 한다” 등의 언급이 있을 수 있다. 7번 항목에 “아니오”로 체크했다면 이 항목에서 “예”로 평가할 수 없다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>9. 개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가?</p> <p>연구들의 동질성을 평가하여 결과의 결합 가능성이 검증되어야 한다(예: 동질성에 대한 카이 제곱 검정, I²). 이질성이 있다면 무작위 효과 모형(random effects model)을 사용하고 결과를 결합하는 것이 임상적으로 적절한 지 고려되어야 한다(예: 결합하는 것이 합리적인가?).</p> <p>※ 주: 예를 들어 중재간의 이질성/다양성으로 인해 통합하지 못했다고 설명하거나, 이질성에 대해 언급하거나 설명하였다면 “예”로 체크한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>10. 출판 비뮴림의 가능성을 평가하였는가?</p> <p>출판 비뮴림의 가능성을 그래프(예: funnel plot 등) 또는 통계적 검정 결과(예: Egger 회귀검정)로 평가하여야 한다.</p> <p>※ 주: funnel plot이나 검사 결과값이 포함되지 않았다면, “아니오”에 체크한다. 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 비뮴림이 평가되지 못했다는 언급이 있다면 “예”로 평가한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음
<p>11. 이해상충이 기술되었는가?</p> <p>체계적 문헌고찰 및 포함된 연구들의 연구비 출처가 명확하게 제시되어야 한다.</p> <p>※ 주: “예”로 평가하려면, 체계적 문헌고찰의 연구비 출처나 지원에 대해 명시해야 하며, 또한 포함된 연구 각각의 연구비 출처가 명시되어야 한다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 대답할 수 없음 <input type="checkbox"/> 적용할 수 없음

“대답할 수 없음”: 시행할 수 있으나 시행여부가 기술되지 않은 경우

“적용할 수 없음”: 시행할 수 없는 경우(예: 메타분석이 가능하지 않거나 저자에 의해 시도되지 않은 경우)



발행일 2016. 12. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-