정상 신생아의 대변에서 생후 1주일 동안 장내세균총의 변화

한림대학교 의과대학 소아과학교실, *진단검사의학교실

성남주 · 이승규 · 김미진 · 김영호 · 양 승 · 황일태 · 정지아 · 이혜란 · 김재석*

The Changes of Intestinal Normal Flora in Neonates for Seven Days Postnatally

Nam-ju Sung, M.D., **Seung Gue Lee,** M.D., **Me Jin Kim,** M.D., **Young Ho Kim,** M.D., **Seung Yang,** M.D., **Il Tae Hwang,** M.D., **Ji A Jung,** M.D., **Hae Ran Lee,** M.D. and **Jae-Seok Kim,** M.D.*

Departments of Pediatrics and *Laboratory Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: Microbial colonization of the intestine begins just after birth and development of the normal flora is a gradual process. The first bacteria colonizing the intestine in newborns are *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus*. For several days after birth, the number of *Bifidobacterium* spp. increase. The aim of this study was to investigate the changes of microflora for seven days postnatally in neonatal stool.

Methods: Fifteen neonates (breast : formula : mixed feeding 1 : 8 : 6, vaginal delivery : cesarean section 3 : 12) who were born at the Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University were enrolled. First meconium and stools of postnatal 1-, 3-, and 7-day were innoculated. Blood agar plates for total aerobes, trypton bile X-glucuronide agar for *E. coli*, phenylethyl alcohol agar for gram positive anaerobes, MRS agar for *Lactobacillus* spp., bifidobacterium selective agar for *Bifidobacterium* spp. and cefoxitin-cycloserine-fructose agar for *Clostridium difficile* were used in the general incubator (CO_2 free incubator), CO_2 incubator or the anaerobic chamber for 48 or 72 hours at 37°C and then colony forming units were counted.

Results: No microflora was identified in the first meconium. Total aerobes, *E. coli*, and gram positive anaerobes were significantly increased with advancing postnatal days. In only one baby, *Lactobacillus acidophilus* was detected 2×10^5 CFU/g in the seven-day stool. *Bifidobacterium* spp. was detected in two babies. *Clostridium difficile* was not detected during the seven days. There were no significant differences in the bowel flora depending on the delivery pattern and feeding method.

Conclusion: This study shows many changes in the intestinal normal flora in neonatal stool during seven days postnatally. If these findings are confirmed with larger studies, the data may be preliminary findings to support use of probiotics in neonates. **(Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 162～168)**

Key Words: Intestinal normal flora, Neonates

접수 : 2006년 7월 31일, 승인 : 2006년 8월 23일

책임저자 : 정지아, 134-701, 서울시 강동구 길동 445, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 소아과
Tel: 02-2224-2254, Fax: 02-482-8334, E-mail: asonsum@hallym.or.kr

본 논문의 요지는 제54차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

인체의 정상 장내세균총(normal intestinal microflora)은 다양한 약 400여 종의 세균들로 이루어져 있다. 이러한 세균총은 장관에 정착, 증식하여 세균 상호간의 작용에 의해 유해 미생물의 증식을 억제하고 정상적인 세균총의 균형을 유지한다[1~3]. 또한 독소 생성 억제, 독성 물질 중화, 소화효소 및 비타민 등의 생성에 관여함으로써 인체의 영양, 감염, 면역기능, 생리기능 등에 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다. 장내세균총의 정착에는 수유 상태, 이유식 섭취, 항생제 투여, 감염, 환경 등이 관여한다.

일반적으로 정상 장내세균총은 크게 호기성균군, 혐기성균군, 유산균군으로 분류할 수 있다. 호기성군에는 *E. coli, Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. 등이 포함되며, 혐기성균군에는 *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. 등이 포함된다. 유산균군은 *Streptococcus* spp.의 호기성 유산균과 *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.과 같은 혐기성 유산균으로 나눌 수 있다. 무균 상태의 태변에서 출생과 동시에 세균의 정착이 시작되어, 2~4세에 성인과 유사한 형태의 장내세균총의 분포를 보이는데, 생후 초기에는 *E. coli* 등의 호기성균이 관찰되고, 생후 1주일 후에는 혐기성균이 정착하여 장관내의 우세균총을 형성하게 된다[4~6].

장내 미생물의 균형을 개선함으로써 숙주동물에게 유익하게 작용하는 생균제(probiotics)는 염증성, 감염성, 종양성 장질환에서 효과가 보고되었고, 아토피 피부염의 예방, 간질환, 고지혈증, 비뇨생식기계 감염, 면역저하 환자의 감염질환 등에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[7,8]. 현재는 여러 다양한 질환에서 생균제의 예방적, 치료적 사용이 시도되고 있다.

국내에서 정상 신생아 대변의 전체 장내세균총의 변화에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 정상 신생아의 대변에서 생후 1주일 동안 장내세균총의 분포와 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 7월부터 2004년 8월까지 한림대학교 강동성심병원에서 출생한 정상 신생아 15명을 대상으로 하였다. 대상아의 재태 연령은 37^{+1}~41^{+1}주, 출생 체중은 2.54~3.56 kg, 남아 4명, 여아 11명이었으며, 질식분만 3명, 제왕절개 12명이었고, 모유수유 1명, 분유수유 8명, 혼합수유 6명이었다.

2. 방법

1) 대변 채취와 배양: 대상아에서 출생 후 첫 대변과 생후 1, 3, 7일에 대변을 채취하였다. 출생 시간과 대변 채취 시간, 검사 시행 시간을 기록하면서 검체는 Falcon tube에 넣어 채취 즉시 검사실로 운반하여 처리하여 다른 균의 오염이 없도록 하였다. 검체의 양을 측정한 후 9배의 생리식염수로 희석하고 나무막대로 잘 혼합하여 10% 대변부유액을 제조하였다. 100배씩 희석하여 10^2, 10^4, 10^6, 10^8 희석액을 제조하였다. 각 희석액 50μL를 배지에 떨어뜨린 후 도말하였다.

호기성균(total aerobes) 검출에는 blood agar plate (BAP)를 사용하였고, *E. coli* 검출에는 trypton bile X-glucuronide (TBX; Oxoid, Hampshire, UK)를, 그람양성 혐기성균(gram positive anaerobes)에는 phenylethyl alcohol agar (PEA)를, lactobacilli 검출에는 MRS 배지(de Man-Rogosa-Sharpe media; Beckton Dickinson, Sparks, USA)를, bifidobacteria 검출에는 bifidobacterium selective agar (BS)를, *Clostridium difficile* 검출은 cefoxitin-cycloserine-fructose agar (CCFA) 등을 사용하였다. 배양조건은 BAP 배지는 CO_2 배양기, TBX 배지는 일반배양기를 사용하여 37°C에서 48시간 배양하였고, PEA, MRS, BS, CCFA 배지는 혐기성 chamber에서 배양하였으며 37°C에서 72시간 동안 관찰하였다. 배양된 균집락의 수를 측정하여 기록하였고, TBX에서는 균집락이 녹색을 보인 경우 *E. coli*로 동정하였고, MRS 배지에서 특징적인 균집락 모양을 보인 경우 API 50 CHL kit (bioMérieux,

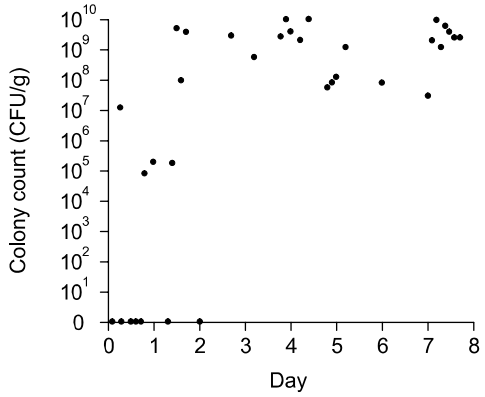


Fig. 1. The changes of total aerobes for 7 days postnatally.

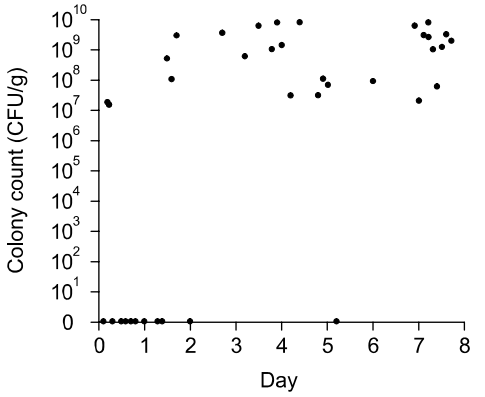


Fig. 3. The changes of gram positive anaerobes for 7 days postnatally.

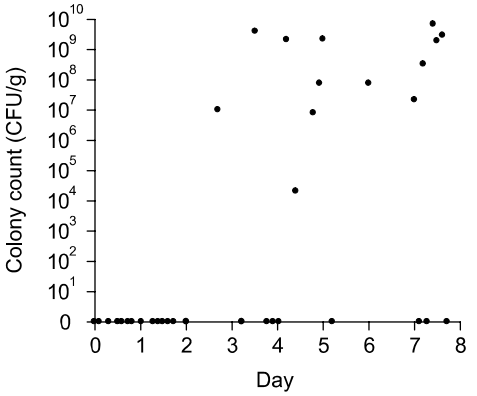


Fig. 2. The changes of *E. coli* for 7 days postnatally.

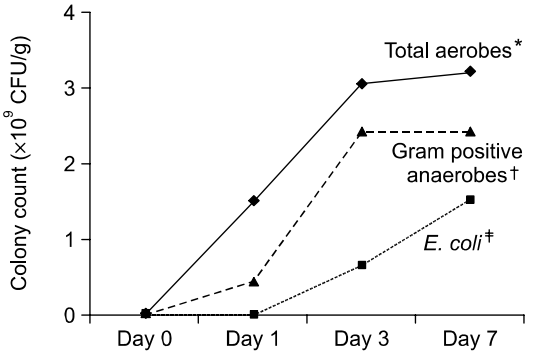


Fig. 4. The changes of intestinal microflora for 7 days postnatally. Total aerobes*: $p<0.05$ day 0 vs day 1 vs day 3 vs day 7, Gram positive anaerobes† : $p<0.05$ day 0 vs day 1 vs day 3 or day 7, *E. coli*‡ : $p<0.05$ day 0 or day 1 vs day 3 vs day 7.

Marcy- l'Etoile, France)를 이용하여 *Lactobacillus* spp.를 동정하였다.

2) 통계분석: PC-SAS Release 6.12® (SAS Institute Inc. Cary, NC)를 이용하여 ANOVA, Kruskal-Wallis 검정으로 p값이 0.05 미만인 경우에 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

출생 첫 대변에서는 균이 거의 검출되지 않았다. 호기성균은 출생 시부터 생후 7일까지 점점 증가하였다(Fig. 1). *E. coli*는 생후 3일까지는 집락형성이 되지 않다가 생후 3일 이후에 나타났으며, 생후 7일까지도 집락형성이 되지 않는 경우도 있었다(Fig. 2). 그람 양성 혐기성균은 생후 2~3일경부터 집락형성이 증가하는 양상을 보였다(Fig. 3).

호기성균은 생후 1일에 1.5×10^9 CFU/g, 3일에 3.1×10^9 CFU/g, 7일에 3.3×10^9 CFU/g로 유의하게 증가하였다($p<0.05$). *E. coli*는 생후 3일에 6.6×10^8 CFU/g, 7일에 1.5×10^9 CFU/g로 생후 3일경부터 증가하였다($p<0.05$). 그람 양성 혐기성균은 생후 1일에 4.5×10^8 CFU/g, 생후 3일에 2.5×10^9 CFU/g로 증가하였으며, 생후 7일에는 2.5×10^9 CFU/g으로 생후 3일경과 비슷하였다($p<0.05$)(Fig. 4).

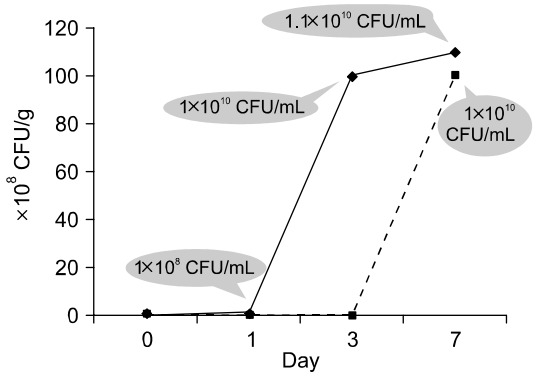


Fig. 5. The changes of bifidobacteria for 7 days postnatally in two neonates.

Lactobacillus spp.는 한 명의 신생아에서 생후 7일에 *Lactobacillus acidophilus*가 2.0×10^5 CFU/g로 검출되었다. *Bifidobacterium* spp.은 두 명의 신생아에서 검출되었는데, 생후 1일에 1.0×10^8 CFU/g, 3일에 1.0×10^{10} CFU/g, 7일에 1.1×10^{10} CFU/g와 생후 7일에 1.0×10^{10} CFU/g가 검출된 경우였다(Fig. 5). *Clostridium difficile*은 생후 7일까지 검출되지 않았다. 분만 방법과 수유 방법에 따른 균의 집락형성의 차이는 없었다.

고 찰

태아는 양막이 파열되기 전에는 자궁내의 무균상태에 있으므로 출생하자마자 나오는 태변에서는 장내의 정상 세균을 비롯한 모든 세균이 검출되지 않는다. 태아가 모체 밖으로 나오는 순간에 산도와 회음부에 있는 여러 다양한 세균에 노출되면서 태아의 장내에 세균이 처음으로 획득된다. 이러한 장내 세균의 정착에는 분만 방법, 재태 연령, 수유 상태, 약물의 사용, 신생아의 상태, 모체의 영향, 환경 등이 관여하는 것으로 알려져 있다[1,9].

출생 후 처음으로 배설되는 태변은 무균이며 3~4시간 후에 enterococci, *E. coli*, clostridia, 효모균 등이 출현하여 수유하면서 급속하게 증가한다. 출생 초기에는 *Enterobacteriaceae*와 streptococci가 발견되다가 생후 7일까지 혐기성세균인 *Bacteroides* spp., bifidobacteria, lactobacilli, clostridia가 생기게 된다[4,9,10]. 시간이 지나면서 *Enterobacteriaceae*의 수는 줄고 bifidobacteria가 증가하여 생후 1~3개월에도 우세균종이 된다[11]. 2~4세가 되면 성인과 유사한 형태의 장내세균총의 분포를 보이며, *Bacteroides* spp.가 가장 우세한 균종이 된다. Lactobacilli는 출생 시에는 발견되지 않다가 며칠 후에 나타나기 시작해서 생후 7일보다 생후 1달이 지나면 더욱 그 수가 증가한다고 하였다[6]. Clostridia도 일찍 분리가 되기 시작하여 생후 4일 이내 신생아의 1/3에서 이 균을 확인할 수 있다[9]. 출생 며칠 후에야 편성혐기성균(facultative anaerobes)이 나타나는 이유는 장내의 산화환원전위의 변화에서 찾을 수 있다. 출생 당시에 신생아의 장내 산화환원전위(oxidation-reduction potential, redox potential)는 0에서 200 mV로 어른의 산화환원전위가 약 -300 mV 정도인 것에 비해 차이가 있다. 이런 환경으로 인해 어른과는 다른 장내세균의 집락화가 일어난다고 한다. 신생아의 장내에 제일 먼저 편성혐기성균이 집락하게 되고 이 균이 점점 장내 산소를 소비하여 산화환원전위를 낮추게 되어 이후 절대적인 혐기성균이 자랄 수 있는 환경이 조성되는 것이다[9].

본 연구에서는 생후 1주일 동안 장내세균총이 점점 증가함과 다양한 변화를 관찰할 수 있었다. 호기성균은 출생 시부터 7일까지는 점점 증가하였다. *E. coli*는 다른 균에 비해 집락형성이 늦어서 생후 3일 이후에 나타났으며, 생후 7일까지도 집락형성이 되지 않는 경우도 있었다. 그람 양성 혐기성균은 생후 2~3일경부터 집락형성이 급격히 증가하여 생후 7일까지 비슷한 수준으로 유지되었다.

Lactobacillus spp.는 한명의 신생아에서 생후 7일에 *Lactobacillus acidophilus*가 2.0×10^5 CFU/g로 검출되었다. 이 신생아는 건강한 쌍생아였으며, 같은 조건의 다른 한 명의 형제와는 달리 *Lactobacillus* spp.가 조기에 정착되었다. *Bifidobacterium* spp.은 두 명의 신생아에서 검출되었는데, 생후 1일에 1.0×10^8 CFU/g, 3일에 1.0×10^{10} CFU/g, 7일에 1.1×10^{10} CFU/g와 생후 7일에 1.0×10^{10} CFU/g가 검출되었다. Bifidobacteria와 lactobacilli의 검출이 적었는데 bifi-

dobacteria와 lactobacilli가 조기에 정착되지 못한 환경 요인이 있으리라 생각한다. Clostridia는 본 연구에서는 제외되었고 병원체인 *Clostridium difficile*만 관찰하였는데, 검출되지 않았다.

질식분만으로 태어난 신생아의 위액을 출생 후 5~10분 내에 분석해 보았을 때 엄마의 자궁경부에 존재하는 세균과 같은 종류의 세균이 검출되었다[12]. 이에 반해 제왕절개로 태어난 신생아의 경우는 주로 병원 환경으로부터 오는 미생물로 집락화가 이루어지고 질식분만에 비해 장내 세균의 정착이 늦어진다고 한다[9]. 또한 제왕절개로 태어난 신생아의 변에서 *Bacteroides* spp., bifidobacteria, lactobacilli의 분리가 적었다고 하였다[13,14]. 본 연구에서는 분만 방법에 따른 대변의 장내세균총의 차이를 볼 수 없었는데 이는 동일한 환경을 위하여 생후 7일까지 퇴원하지 않고 병원에 있는 신생아를 대상으로 하여 정상분만아의 수가 적어서일 것으로 생각된다.

수유 방법에 따른 장내세균총의 변화는 본 연구에서는 모유수유아의 수가 적어서 분유수유아와의 유의한 차이를 관찰할 수가 없었다. 모유수유아는 bifidobacteria와 lactobacilli가 우세 균총을 형성하며[9,11], 분유수유아는 *Bacteroides* spp, bifidobacteria, staphylococci, *E. coli*, clostridia 등의 다양한 균주가 나타난다. 또한 모유수유아와 분유수유와의 변에서 검출되는 bifidobacteria의 종류도 다르다고 한다. 신생아중환자실에 입원한 영아를 대상으로 한 연구에서 모유수유아의 변에서 분유수유아보다 *Staphylococcus epidermidis*가 더 많이 분리되었다는 보고와[15], 생후 3일된 모유수유아의 변을 검사한 연구에서는 *Enterobacteriaceae*, enterococci, bifdobacteria, *Bacteroides* spp.가 분유수유아에 비해 높고 staphylococci 또한 많으며 lactobacilli와 clostridia의 수는 적었다는 보고도 있다[16]. 모유수유아와 분유수유아의 장내세균총의 차이는 모유와 분유의 성분 차이가 관여하며, 모유수유아에서 감염이나 아토피가 적은 요인 중의 하나로 여겨진다. 이러한 차이는 고형식을 섭취하게 되는 약 1세경에 없어진다.

러시아의 과학자인 Metchnikoff는 불가리아 지방 사람들이 발효유를 많이 섭취하기 때문에 장수한다는 학설을 발표하였고 이후 1989년 Fuller에 의하여 장내 미생물의 균형을 개선함으로써 숙주동물에게 유익하게 작용하는 생균제를 probiotics로 명명하게 되었다. 현재 설사, 변비, 괴사성 장염, 알레르기 질환, 과민성 대장 증후군, 흡수장애, 염증성 장질환, *H. pylori* 감염, 비알콜성 지방간질환, 간성 뇌증 등 여러 다양한 질환에서 생균제의 예방적, 치료적 사용이 대두되고 있다[7,8,17~19]. 특히 장내세균총의 변화와 알레르기 질환과의 관련성이 대두되고 있으며, 아토피 소인이 있을 때 장내세균총의 분포에 차이가 있다는 보고들이 있다[4,20]. 또한 영아 초기에 감염 등에 노출되어 Th2 면역 반응보다는 Th1 면역 반응이 선택적으로 자극을 받아 아토피의 빈도가 낮아진다는 위생 가설(hygiene hypothesis)과 장내 세균총의 변화가 관련이 있다고 한다[21,22]. 이러한 영유아기의 감염, 면역 반응과 장내세균총이 관련이 있어 장내세균총을 조절하는 생균제 사용으로 아토피를 예방한 보고들이 있다. 본 연구를 확대하여 아토피 환아와 정상아와의 장내미생물의 차이를 분석한다면 알레르기 질환에서의 장내세균총의 변화에 대해 알 수 있으리라 생각된다.

본 연구는 대상아의 수가 많지 않고 생후 1주일의 짧은 기간 동안 관찰한 점이 제한점이지만 국내에서 동일 환경에서 생후 1주일 동안 4회씩, 그리고 비교적 다양한 균을 분석하고 변화를 관찰한 점이 의의가 있다고 할 수 있다.

결론적으로 본 연구에서는 정상 신생아 대변의 생후 1주일 동안 장내세균총의 다양한 변화를 관찰할 수 있었다. 앞으로 생후 1주일 이후의 장내세균총의 변화와 더 많은 소아에서의 연구를 진행한다면 대변에서 검출되는 균들이 실제로 인체에 어떠한 영향을 주는지와 질병에서의 생균제 사용에 도움이 되리라 생각한다.

요 약

목 적: 자궁 내에서 태아의 소화기는 무균상태에 있다가 출생 후 신생아기에 점차 장내세균의 집락화가 이루어진다. 출생 초기에 처음으로 나타나는

세균은 *Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Streptococcus*가 있으며, 이후 *Bifidobacterium* spp.와 같은 혐기성 세균이 나타난다. 이에 저자들은 정상 신생아의 대변에서 생후 1주일 동안 장내세균총의 분포와 변화를 규명하고자 하였다.

방 법: 한림의대 강동성심병원에서 출생한 정상 신생아 15명(자연분만 3명, 제왕절개 12명)(모유수유 1명, 분유수유 8명, 혼합수유 6명)을 대상으로 하였다. 출생 첫 대변과 1일, 3일, 7일째의 대변을 채취하였다. 대변 배양 배지와 조건를 달리하여 호기성균(blood agar plate), *E. coli* (trypton bile X-glucuronide 배지), 그람 양성 혐기성균(phenylethyl alcohol agar), lactobacillus (MRS 배지), *Bifidobacterium* spp. (bifidobacterium selective agar), *Clostridium difficile* (cefoxitin-cycloserine-fructose agar)을 검출하여 배양된 균 집락의 수를 측정하여 기록하였다.

결 과: 출생 첫 대변에서는 균이 거의 검출되지 않았다. 호기성균, *E. coli*, 그람 양성 혐기성균은 출생 시부터 생후 7일까지 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). Lactobacilli는 한명의 신생아에서 생후 7일에 검출되었다. *Bifidobacterium* spp.은 2명에서 검출되었다. *Clostridium difficile*은 생후 7일까지 검출되지 않았다. 분만 방법과 수유 방법에 따른 균 집락의 차이는 없었다.

결 론: 정상 신생아에서 생후 1주일 동안 장내세균총의 다양한 변화를 관찰할 수 있었다. 앞으로 생후 1주일 이후의 장내세균총의 변화와 더 많은 환아에서의 연구를 진행한다면 생균제 사용에 도움이 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1) Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora. Dig Dis Sci 1986;31(9 Suppl):147S-162S.
2) Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. Gut 2005;54:317-20.
3) Karlsson H, Hessle C, Rudin A. Innate immune responses of human neonatal cells to bacteria from the normal gastrointestinal flora. Infect Immun 2002;70:6688-96.
4) Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:15-20.
5) Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl 2003;91:48-55.
6) Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol 2001;108:516-20.
7) Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:299-313.
8) Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. J Pediatr Health Care 2003;17:277-83.
9) Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. Acta Paediatr Suppl 1999;430:47-57.
10) Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal fullterm newborns. Eur J Pediatr 1985;144:186-90.
11) Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. Pediatrics 1983; 72:317-21.
12) Brook I, Barrett CT, Brinkman CR 3rd, Martin WJ, Finegold SM. Aerobic and anerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prostpective study. Pediatrics 1979;63:451-5.
13) Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. Infection 1987;15:332-6.
14) Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:19-25.
15) el-Mohandes AE, Keiser JE, Johnson LA, Refat M, Jackson BJ. Aerobes isolated in fecal microflora of

infants in the intensive care nursery; relationship to human milk use and systemic sepsis. Am J Infect Control 1993;21:231-4.
16) George M, Nord KE, Ronquist G, Hedenstierna G, Wiklund L. Faecal microflora and urease activity during the first six months of infancy. Ups J Med Sci 1996;101:233-50.
17) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1076-9.
18) Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS. *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. Carcinogenesis 1997;18:833-41.
19) Schultz M, Scholmerich J, Rath HC. Rationale for probiotic and antibiotic treatment strategies in inflammatory bowel diseases. Dig Dis 2003;21: 105-28.
20) Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. Ann N Y Acad Sci 2002;964:13-45.
21) Hessle C, Andersson B, Wold AE. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. Infect Immun 2000;68:3581-6.
22) Bjorksten B. Allergy priming early in life. Lancet 1999;353:167-8.