

소아 아토피피부염에서 비타민 D의 역할

염혜영

서울의료원 소아청소년과

Vitamin D in children with atopic dermatitis

Hye Yung Yum

Department of Pediatrics, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases, with a prevalence of up to 15%–20% in children and 2%–10% in adults. Patients with AD have genetically determined risk factors that affect the barrier function of the skin and immune responses that interact with environmental factors. Recently, there has been increasing awareness of the importance of vitamin D, a potential factor, in the development and progression of atopic diseases including AD. Furthermore, some reports suggested that vitamin D deficiency impairs epithelial integrity, leading to increased and inappropriate mucosal exposure to antigens promoting sensitization. Even though numerous studies favor strong associations of vitamin D deficiency during pregnancy and infancy with allergies, high vitamin D intake might be harmful according to conflicting results of other trials. The growing body of the literature indicates an inverse relationship between the severity of AD and vitamin D levels. Animal studies, case reports, randomized clinical trials, and birth cohort studies have suggested that vitamin D may alleviate the symptoms of AD through immune-modulation of the innate and adaptive immune system. Moreover, some studies have shown that in individuals with AD with low vitamin D level, repletion of vitamin D results in decreased severity of diseases. However, all these results have prompted the question of which time, dose, duration, or mode of application of vitamin D might be appropriate in children with AD. Further large cohort studies and clinical trials are warranted to assess the role of vitamin D in the prevention and treatment of AD in children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:95-98)

Keywords: Atopic dermatitis, Vitamin D

서 론

아토피피부염은 만성 염증성 피부질환으로 면역학적 기전에 의한 알레르겐, 미생물에 대한 이상 반응과 피부장벽 이상이 주요 병인으로 알려져 있다. 다양한 임상 표현형으로 나타나는 질환으로 전체 환자의 80%가 5세 이전에 발병한다.¹⁾ 영유아기 아토피피부염은 중증도가 높은 경우 식품알레르기의 동반 가능성이 높고 학령기에 이르면 일부 환자들에서 알레르기비염, 천식으로 이행되기도 한다.²⁾ 아토피피부염의 치료는 악화 요인의 회피와 장벽기능의 회복을 위한 관리를 기본으로 급성악화기에 국소 항염증제를 도포하며 감염을 조절하고 증상에 따라 전신적 치료를 고려하기도 한다.¹⁾ 그러나 대다수의 환자들은 만성적인 자연 경과에 따른 장기간의 국소 스테로이드의 사용에 부정적이며 특정 식품이나 영양소의 보

충에 대한 관심이 높다. 따라서 다양한 영양 보충제에 대한 연구들이 시도되고 있으며 최근 비타민 D의 혈중농도의 감소와 아토피피부염의 중증도의 연관성을 기초로 비타민 D의 투여 효과에 대한 임상 연구들이 발표되고 있다. 현재까지 상충되는 결과들로 명확한 결론을 내리기 어렵지만 주산기 및 소아에서 비타민 D의 투여에 대한 예방 및 치료에 대한 가능성들을 알아보려고 하였다.

혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염의 연관성

Kusunoki 등³⁾은 가을과 겨울에 출생하는 소아에서 아토피피부염의 유병률이 높다는 보고에서 출생한 계절에 따른 피부의 건조도가 아토피피부염의 발병에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다. 이후 세계적인 소아 알레르기질환 유병률 연구인 International

Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)의 분석 연구에서도 위도가 높고 평균 기온이 낮은 지역의 아토피피부염 유병률이 높다는 결과를 통해 자외선 조사와 이에 따른 비타민 D의 역할을 제시하고 있다.⁴⁾ 실제로 노르웨이의 아토피피부염 소아를 대상으로 아열대 지역으로 이주하여 4주간 생활한 후 대조군과 비교하여 의미 있게 증상과 삶의 질이 호전되는 결과를 보고하였다.⁵⁾

비타민 D는 기름진 생선과 일부 비타민 D 강화식품에 포함되어 있어 cholecalciferol (D3), 혹은 ergocalciferol (D2)의 형태로 섭취할 수 있지만 주 공급원은 피부의 Ultraviolet B 조사에 의한 7-dehydrocholesterol의 D3로의 변환이다. 식이와 피부를 통해 체내에 흡수된 D2, D3는 간에서 25-hydroxylase에 의해 25(OH)D로, 신장에서 1,α-hydroxylase에 의해 1,25(OH)₂D로 활성화된다. 비타민 D 결핍은 일반적으로 혈중 25(OH)D < 20 ng/mL로 정의하고 있으나 25(OH)D < 20–29 ng/mL로 정의하는 부족증의 영향에 대한 우려도 증가하고 있다.⁶⁾ 다수의 연구를 통해 성인과 소아에서 혈중 비타민 D의 농도가 아토피피부염 환자에서 의미 있게 낮고 중증도와 반비례한다고 알려져 있지만 일부 연구에서는 연령, 알레르겐 감작의 여부, 비만도, 인종에 따라 다른 양상을 보인다(Table 1).^{7–13)} 비타민 D 결핍과 아토피피부염의 연관성에 대한 연구들이 대부분 소규모 단면연구로 제한되어 있었으나 최근 239명의 신생아를 대상으로 하는 프랑스의 출생 코호트 연구가 발표되었다.¹³⁾ 이 보고에 따르면 제대혈의 비타민 D의 농도는 5세까지 추적 관찰한 천명과 아토피피부염의 발병과 역상관관계를 보여 임신기와 생애 초기에 비타민 D의 농도 유지가 영유아기 아토피피부염의 예방에 기여할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 반면 또 다른 코호트 연구는¹²⁾ 임신 중 모체의 비타민 D의 농도가 75 nmol/L 이상으로 증가한 경우에는

30 nmol/L 이하인 경우에 비교하여 출생아의 생후 9개월의 아토피피부염의 발생이 의미 있게 높게 나타나 적절한 농도의 유지가 바람직할 것으로 생각된다.

아토피피부염에서 비타민 D 보충의 효과

아토피피부염 소아 11명을 대상으로 한 달간 매일 1,000 IU를 투여하여 겨울에 악화되는 증상의 완화를 보고한 이후 다양한 임상 연구들이 시도되고 있다(Table 2).¹⁴⁾ Hata 등¹⁵⁾은 건강 대조군, 환자 위약군과 달리 환자 치료군의 병변 조직검사에서 cathelicidin mRNA의 의미 있는 증가를 관찰하여 비타민 D가 antimicrobial peptide (AMP)를 조절하여 피부장벽의 기능 유지에 기여할 것으로 보고하였다. 또 다른 연구에서 아토피피부염 환자에게 비타민 D 치료 후 병변 부위의 B-cell lymphoma-3 (BCL-3) mRNA가 억제되어 아토피피부염의 병인에서 BCL-3에 의한 AMPs의 억제기전을 설명하고 있다.¹⁶⁾ 다수의 연구 결과들은 비타민 D의 투여가 증상의 호전을 보이고 있으나 이와 반대의 결과를 보이는 연구들도 일부 있으며 대규모의 전향적 임상 연구가 부족한 것이 현실이다.^{14,17–20)} 아토피피부염, 건선, 건강대조군을 대상으로 3주간 매일 4,000 IU를 투여한 다기관 이중맹검위약대조군 연구에서는 혈중 비타민 D의 농도는 증가했으나 cathelicidin, human beta-defensin 3, interleukin (IL) 13, eczema area and severity index score의 의미 있는 변화는 없었다. 그러나 진한 피부색, 높은 body mass index가 비타민 D 결핍의 중요한 위험 인자로 관찰되었다.¹⁹⁾

최근 2–17세의 겨울의 증상 악화를 호소하는 아토피피부염 환자 107명을 대상으로 한 대규모 임상 연구에서는 1달간 매일 1,000 IU

Table 1. Summary of relevant observational studies

Source	Study type	Sample size	Vitamin D measurement	Result
Oren et al. (2008) ⁷⁾	Case-control	100 Vitamin D-deficient obese adults and 190 vitamin D-replete obese adults	Serum levels	Deficient patients were five times as likely to report AD as replete patients ($P=0.05$).
Peroni et al. (2011) ⁸⁾	Cross-sectional	37 Children with AD: 13 mild, 13 moderate, 9 severe	Serum levels	Vitamin D levels were significantly higher in patients with mild disease than severe disease ($P<0.05$).
Lee et al. (2013) ⁹⁾	Cross-sectional	157 Patients with AD	Serum levels	Not significant correlation between vitamin D levels and SCORAD. In 36 patients with food sensitization, vitamin D levels were significantly higher in patients with mild disease than moderate or severe disease ($P<0.05$).
Chiu et al. (2013) ¹⁰⁾	Cross-sectional	94 Children with AD	Serum levels	Not significant correlation between vitamin D levels and SCORAD. Lower serum vitamin D level was significantly associated with age 3 yr or older ($P<0.0001$), black race ($P<0.0001$), and winter season ($P=0.0084$).
Baek et al. (2014) ¹¹⁾	Cross-sectional	226 Infants with AD or food allergy	Serum levels	The SCORAD index was independently related to vitamin D levels after adjusting for the level of sensitization ($P=0.031$).
Gale et al. (2008) ¹²⁾	Birth cohort	440 Infants	Serum levels of mothers in late pregnancy	Children whose mothers had vitamin D level in pregnancy > 75 nmol/L had an increased risk of AD at 9 months (OR, 3.26; $P=0.025$).
Baiz et al. (2014) ¹³⁾	Birth cohort	239 Newborns	Cord serum levels	Cord serum vitamin D levels were inversely associated with the risk of transient early wheezing and AD by the age of 5 yr.

AD, atopic dermatitis; SCORAD, scoring atopic dermatitis; OR, odds ratio.

Table 2. Summary of relevant clinical trials

Author	Study type	Sample size	Intervention	Duration	Vitamin D measurement	Result
Sidbury et al. (2008) ⁽⁴⁾	DB RCT	11 Children with winter-related AD	1,000 IU vitamin D/day	1 Month	Serum levels	Four of five children treated with vitamin D had improved IGA scores, compared with one of six receiving placebo ($P=0.04$).
Hata et al. (2008) ⁽¹⁵⁾	Controlled clinical trial	14 Healthy controls and 14 patients with AD	4,000 IU vitamin D/day	21 Days	Not applicable	Significant increase in cathelicidin expression in AD lesional skin after treatment ($P<0.01$).
Buchau et al. (2009) ⁽¹⁶⁾	Controlled clinical trial	14 Individuals with AD: 7 untreated, 7 treated	4,000 IU vitamin D/day	21 Days	Not applicable	Increase in AMPs observed after treatment with vitamin D downregulated B-cell lymphoma-3 expression in lesional skin ($P=0.08$).
Javanbakht et al. (2011) ⁽¹⁷⁾	DB RCT	45 Patients with AD	1,600 IU vitamin D/day	60 Days	Serum levels	Significant increase in vitamin D level ($P<0.001$); significant decrease in severity from baseline ($P=0.01$).
Amestajani et al. (2012) ⁽¹⁸⁾	DB RCT	60 Patients with AD	1,600 IU vitamin D/day	60 Days	Serum levels	Significant improvement in SCORAD and three item severity score in mild, moderate, and severe AD ($P<0.05$).
Hata et al. (2014) ⁽¹⁹⁾	DB RCT	30 Patients with AD, 16 patients with psoriasis, and 30 non-atopic subjects	4,000 IU vitamin D/day	21 Days	Serum levels	No significant change in skin cathelicidin, HBD-3, IL-13 or EASI scores.
Camargo et al. (2014) ⁽²⁰⁾	DB RCT	107 Children with winter-related AD	1,000 IU vitamin D/day	1 Month	Not applicable	Significant improvement in EASI score ($P=0.04$)

DB RCT, double-blind randomized controlled trial; AD, atopic dermatitis; IGA, Investigator's Global Assessment; AMP, antimicrobial peptide; SCORAD, scoring atopic dermatitis; HBD, human beta-defensin 3; IL, interleukin; EASI, eczema area and severity index.

를 투여한 후 의미 있는 증상의 호전을 관찰할 수 있었다.²⁰⁾ 연구 대상자는 몽골 거주 소아들로 비타민 D의 결핍이 쉽게 올 수 있는 계절과 지역에서 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

비타민 D의 면역학적 작용

비타민 D는 선천면역과 후천면역 모두에 작용하는 것으로 알려져 있다. 1,25(OH)₂D가 vitamin D receptors (VDRs)에 부착 후 retinoid X receptor (RXR)와 결합한다. 1,25(OH)₂D-VDR-RXR 복합체는 DNA의 vitamin D response elements에 결합하고 VDR은 미성숙 림프구의 표현을 증가시켜 감염에 대하여 대식구의 산화질소 생성의 증가에 기여한다. 비타민 D는 Toll-like receptors를 통해 활성화되는 AMP인 cathelicidin의 생산을 활성화하여 선천면역에도 영향을 끼친다. 한편 VDR-RXR 복합체는 수지상세포, 대식구, 항원전달 세포의 유전자표현을 조절하는 유전자에 결합하여 후천면역에 작용한다. 수지상 세포의 성숙과 이동을 억제하고 IL-12, IL-23 생성도 저하시킨다.²¹⁾ 후천면역의 작용에 의한 IL-12의 생성 저하는 Th1 림프구의 생성을 감소시켜 잠재적으로 Th2 림프구의 활성화에 기여할 수 있다. 비타민 D는 CD4+ T 세포를 Th2 반응으로 유도하여 IL-4, IL-5, IL-10의 생산을 증가시키지만 이와 반대로 조절 T 세포로 유도하여 알레르기 반응을 억제한다는 연구도 있다.²¹⁾

최근 실험 연구에서 비타민 D의 비만 세포에 대한 영향도 규명되었다. 비타민 D의 투여는 마우스와 인간의 비만 세포에서 CY-P28B1을 통해 25(OH)D가 1,25(OH)₂D로 변환되어 VDR 의존적으로 IgE 매개 비만 세포 유래의 염증과 혈관확장 매개체의 생성을

억제하였다. 또한 동물모델에서 비타민 D 대사물을 피부에 도포하여 IgE 매개 passive cutaneous anaphylaxis에서 나타나는 피부 부종의 정도를 약화시킬 수 있었다.²²⁾

비타민 D와 VDR의 세포 내 신호전달은 조직 장벽과 연관되어 상피 세포의 세포접합에서 분자구성과 기능을 조절하는 역할도 알려져 있다. VDR의 활성화는 β -catenin을 억제하여 핵 내 β -catenin, 세포 증식을 차단한다. VDR은 직접적으로 claudin 2, 12와 같은 tight junction 단백질의 표현과 기능에 작용한다. VDR의 증가에 따른 claudin 2, 12의 증가는 갈슘 항상성과 장벽 기능에 중요한 역할을 한다.²³⁾ 그 외에도 E-cadherin, occludin, zonula occludens (ZO)-1 역시 비타민 D/VDR에 연관된 세포접합 단백질이다.

결론

아토피피부염과 비타민 D의 연관성에 관한 다양한 연구 결과에 기초하여 혈중 비타민 D 농도가 낮은 아토피피부염 환자에서 비타민 D의 보충은 증상을 호전시킬 수 있다고 생각된다. 비타민 D는 아토피피부염의 병인에 선천 및 후천 면역계에 작용하는 면역조절제로써 역할을 한다고 알려져 있다. 그러나 현재까지 아토피피부염 환자에서 비타민 D의 치료 효과는 대규모의 메타 분석에서 명확한 효과가 증명되지 않았으며 상충된 결과를 보고한 일부 연구들도 있다. 따라서 보다 대규모의 코호트, 임상 연구를 통해 소아 아토피피부염 환자에서 비타민 D의 효과에 대한 충분한 근거와 투여 시기, 양, 기간, 제제에 대한 기준이 제시되어야 한다.

REFERENCES

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
2. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:765-71.
3. Kusunoki T, Asai K, Harazaki M, Korematsu S, Hosoi S. Month of birth and prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren: dry skin in early infancy as a possible etiologic factor. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1148-52.
4. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-15.
5. Byremo G, Rod G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:1403-10.
6. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-3.
7. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:533-4.
8. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
9. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:207-10.
10. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:40-6.
11. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr* 2014;165:849-54.e1.
12. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
13. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Annesi-Maesano I; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-53.
14. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
15. Hata TR, Kotal P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
16. Buchau AS, MacLeod DT, Morizane S, Kotal PF, Hata T, Gallo RL. Bcl-3 acts as an innate immune modulator by controlling antimicrobial responses in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2009;129:2148-55.
17. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144-50.
18. Amestegani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327-30.
19. Hata TR, Audish D, Kotal P, Coda A, Kabigting F, Miller J, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:781-9.
20. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:831-5.e1.
21. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296-301.
22. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L, et al. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1356-64, 1364.e1-14.
23. Zhang YG, Wu S, Sun J. Vitamin D, Vitamin D receptor, and tissue barriers. *Tissue Barriers* 2013;1:e23118.