

# 천식에서 비타민 D 평가

정재우,<sup>1</sup> 강혜련<sup>2,3</sup><sup>1</sup>중앙대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소

## Evaluation of vitamin D in patients with asthma

Jae-Woo Jung,<sup>1</sup> Hye-Ryun Kang<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, <sup>3</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

인체에 필요한 비타민 D의 90%는 피부에서 합성되며, 나머지 10% 정도만 음식을 통해 섭취하기 때문에, 다른 비타민에 비해 관심이 적었던 것이 사실이다.<sup>1</sup> 비타민 D의 피부 내 생합성은 피부의 멜라닌 양, 나이, 인체 내 지방의 양, 위도, 계절, 야외 활동 시간, 자외선 차단제 사용 유무 등에 의해 영향을 받는다. 따라서 검은 피부, 고령, 여성, 비만, 높은 위도, 겨울, 적은 햇빛 노출, 자외선 차단제의 사용, 비타민 D 섭취 부족은 비타민 D 부족의 위험 인자로 작용한다.<sup>2</sup> 우리나라의 경우, 지리적으로 북위 35도 이상의 지역에서는 햇빛 노출만으로 비타민 D 합성이 충분하지 않을 수 있고, 서구화로 인하여 실내 활동 증가와 자외선 차단제 사용이 많아, 비타민 D 부족이 문제가 될 수 있다. 실제로 2016년 건강보험심사평가원의 발표에 따르면 국내에서 ‘비타민 D 결핍’으로 병원을 찾은 환자는 2010년 3,118명에서 2014년 31,225명으로, 4년 새 10배 늘었으며, 총 진료비는 2014년 기준 약 16억 원으로 연평균 증가율이 52.8%에 달했다.<sup>3</sup> 비타민 D 부족 현상은 전세계적으로 보고되고 있는데, 미국의 National Health and Nutrition Examination Survey 자료에 따르면, 1988-1994년도에 비해 2001-2004년도 미국 성인의 평균 혈청 25(OH)D<sub>3</sub> 농도는 6 ng/mL가 떨어진 24 ng/mL로 23%만이 적정 수준인 30 ng/mL 이상을 유지하고 있었으며, 성인의 약 77%가 비타민 D 부족(30 ng/mL 미만) 상태인 것으로 나타났으며, 특히 젊은 연령인 1-21세의 나이에서도 약 61%가 비타민 D가 부족하거나 결핍된 상태인 것으로 나타났다.<sup>4</sup> 우리나라도 2008년 시행된 국민 건강영양조사 결과를 보면, 30 ng/mL 이하의 비타민 D 부족 비율이 남성 86.8%, 여성 93.3%로 미국보다 더 심각한 비타민 D 부족 상태인 것으로 나타났다.<sup>5</sup>

비타민 D 부족에 대한 관심은 의학자들뿐만 아니라 일반인들에서도 매우 높아지고 있어, 이와 관련된 여러 가지 건강정보가 쏟아지고 있다. 이번 호에 You 등<sup>6</sup>에 의한, 소아에서 비타민 D와 천식의 연관성에 관한 연구가 게재되어 이에 비타민 D 부족과 알레르기 질환의 연관성에 관한 최근 동향을 소개하고자 한다.

과거에는 비타민 D가 뼈에 주로 작용하여, 구루병과 골다사 관련 질환에 주로 관여한다고 알려져 있었다. 하지만, 실제로 뼈나 신장, 소장, 부갑상선 외에도 체내 거의 모든 조직과 세포에 비타민 D 수용체가 존재하며, 함께 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)로 전환시키는 1알파-수산화효소(1α-hydroxylase)가 발현됨이 밝혀진 후, 비타민 D가 많은 다른 질환에도 작용함이 알려지게 되었다.<sup>2</sup>

최근 연구에서는 뚜렷한 임상 증상이 없는 비타민 D 부족 상태가 천식, 아토피 피부염 등과 같은 알레르기 질환뿐만 아니라, 당뇨병, 암, 심혈관 질환, 호흡기 질환 등의 만성 질환과 발진 및 두드러기 혈관부종과 같은 피부 질환 등의 다양한 비골격계 질환과 연관성을 보인 바 있으며, 특히 면역계에서의 역할에 대해서 활발히 연구가 이루어지고 있다.

비타민 D는 혈중에서 대식 세포, 수지상 세포 등의 면역 세포 내로 이동하여 활성화된 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>로 전환된 후 세포 내 비타민 D 수용체와 결합하여 선천 면역, 후천 면역에 관여한다.<sup>7</sup> 선천 면역의 경우, 세균에 감염되면 대식 세포 내에서 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 항균 펩타이드인 cathelicidin 생성을 유도하는 한편, 접합부(junction) 유전자를 활성화시켜 생체장벽을 튼튼하게 한다. 실제로 아토피 피부염 환자에서 비타민 D의 부족과 함께 cathelicidin의 감소가 보고된

바 있다.<sup>8</sup> 또한, 비타민 D는 항원 제시 세포(antigen presenting cell)의 기능과 T 세포의 활성화 과정에도 직접 작용하여 후천 면역반응을 조절한다.<sup>9</sup> 이처럼 면역작용에 관여하는 비타민 D가 부족하면 면역 기능이 떨어져서 각종 감염이 유발되고, 천식의 경우 호흡기 감염 발생으로 인해, 천식발작의 원인으로 작용할 것으로 예상하고 있다.

1960년대 이후 알레르기 질환 유병률의 급격한 증가에 대한 설명으로 '위생가설(hygiene hypothesis)'과 함께 '비타민 D 가설'이 제기되고 있다. 비타민 D 결핍과 알레르기 질환의 증가에 관한 여러 가지 연구 결과들이 보고되었으나 아직까지는 명확한 결론에 도달하지는 않은 상태이다. 이는 천식의 이질성(heterogeneity) 때문에 연구 대상의 설정에 따라 연관성을 보이기도 하고 아무런 연관성이 발견되지 않기도 하기 때문인 것으로 추정하고 있다. 특히, 성인과 소아를 대상으로 한 여러 연구에서 불일치한 결과를 보이고 있다. 성인을 대상으로 한 한 역학연구에서는 비타민 D가 낮은 사람에서 천식의 발병률이 높았으나,<sup>10</sup> 다른 연구에서는 이와 같은 연관성이 관찰되지 않았다.<sup>11</sup> 소아와 청소년을 대상으로 한 몇몇 연구에서도 비타민 D 수치와 천식 발생 간의 연관성을 확인하는 데 실패하였다.<sup>12</sup> 또 다른 연구에서는 25(OH)D<sub>3</sub> 수치가 천식이 아닌 천명의 위험과는 의미 있는 연관성을 보인다는 보고도 있었다.<sup>13</sup>

비타민 D 보충의 효과를 보는 Vitamin D Assessment 연구도 천식 환자에서 진행되었다. 천식 환자에서 vitamin D 보충이 흡입 스테로이드에 대한 반응성을 개선시키는지 대규모 이중맹검, 무작위 배정 대조군 연구가 진행되었는데, 비타민 D<sub>3</sub> 100,000 IU의 초기용량 후 4,000 IU를 매일 28주간 공급한 결과 흡입 스테로이드의 총량이 공급군에서 약간 줄었으나 천식 악화까지의 시간과 악화 빈도, 기도 과민성, 폐기능 등 전반적인 천식의 경과에는 차이가 없었다.<sup>14</sup> 하지만, 비타민 D가 30 ng/mL 이상으로 충분하게 보충된 아군(subset)을 분석하였을 때는 천식 악화가 42% 감소하는 결과를 보였다. 비알레르기성 천식(nonalergic asthma) 환자를 대상으로 한 또 다른 이중맹검 무작위 배정 연구에서 지속형 비타민 D<sub>3</sub> (400,000 IU)를 투여한 결과, 유도과민에서 호산구성 염증을 보인 군에서, 과민 호산구 분율이 의미 있게 감소함을 확인하였다.<sup>15</sup> 비강분비물의 항균펩타이드의 수치를 측정 한 연구에서는 천식 환자에서 neutrophil  $\alpha$ -defensin의 수치가 떨어져 있었으며, 비타민 D 보충은 천식군과 대조군 전체에서 neutrophil  $\alpha$ -defensin을 약간 상승시키는 결과를 보였다.<sup>16</sup> 또한 비타민 D 보충이 기도항문근에서 tumor necrosis factor- $\alpha$ 에 의한 interleukin-8 분비를 의미 있게 감소시킨다는 연구도 있다.<sup>17</sup> 8개의 무작위배정 대조군 연구를 분석한 체계적 문헌고찰에의 경우 소아 천식 환자에게 비타민 D 보충은 천식 악화 횟수를 감소시키는 효과를 보였으나 천식 증상 점수나 폐기능에는 의미 있는 호전이 없다고 보고하였다.<sup>18</sup>

이번 호에 게재된 You 등<sup>6</sup>에 의한 후향 연구에서는 2-6세 소아

에서 혈중 비타민 D 수치가 정상인에 비해 급성 세기관지염군, 천식군 순으로 낮으며, 특히 천식군에서는 안정기에 비해 급성기에 더 낮음을 확인하여 천식과 비타민 D의 상관관계를 다시 한 번 확인하였다.

그러나 아직까지 명확한 기전이 밝혀지지 않은 만큼, 향후 전향적 연구를 통해 천식의 병인기전에 있어 비타민 D의 기여도를 재평가해보아야 하겠다.

## REFERENCES

1. Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:375-82.
2. Yum HY. Vitamin D in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:95-8.
3. Health Insurance Review & Assessment Service. Caution to vitamin D deficiency. Newsrelease No. 2479; 2016 [Internet]. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service; c2013 [cited 2015 Jan 11]. Available from: <http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020041000000>.
4. Park Y. Vitamin D and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:197-202.
5. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea--a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-51.
6. You MJ, Kim WK. Vitamin D serum levels and risk of asthma in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:44-8.
7. Baek JU, Hwangbo JW, Lee HR, Lee SY. Vitamin D insufficiency is associated with food sensitization in children under 2 years with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:211-5.
8. Shin YH, Park JH, Sung MS, Kim SW. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:114-21.
9. Kim YW, Ryu DS, Lee JS. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lung function among Korean adults. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:35-9.
10. Niruban SJ, Alagiakrishnan K, Beach J, Senthilvelan A. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:1334-40.
11. A Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD. Case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy* 2010;65:666-7.
12. Gergen PJ, Teach SJ, Mitchell HE, Freishtat RE, Calatroni A, Matsui E, et al. Lack of a relation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and asthma in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1228-34.
13. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology* 2013;24:310-9.
14. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin E, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2083-91.
15. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:670-5.e3.
16. Thijs W, Janssen K, van Schadewijk AM, Papapoulos SE, le Cessie S, Mid-

- deldorp S, et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> treatment. *PLoS One* 2015;10:e0140986.
17. Himes BE, Koziol-White C, Johnson M, Nikolos C, Jester W, Klanderman B, et al. Vitamin D modulates expression of the airway smooth muscle transcriptome in fatal asthma. *PLoS One* 2015;10:e0134057.
18. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136841.