

식품알레르기 및 아토피피부염에서 마이크로바이옴 연구

김민혜,¹ 서동인,² 이수영,³ 김윤근,⁴ 조영주,¹ 조상현⁵¹이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교병원 소아청소년과, ³아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁴엠디헬스케어, ⁵서울대학교 의과대학 내과학교실

Microbiome research in food allergy and atopic dermatitis

Min-Hye Kim,¹ Dong In Suh,² Soo-Young Lee,³ Yoon-Keun Kim,⁴ Young-Joo Cho,¹ Sang-Heon Cho⁵¹Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul; ³Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon; ⁴Institute of MD Healthcare, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Food allergy (FA) and atopic dermatitis (AD) are representative allergic diseases that begin early in life and result in considerable socio-economic burden. While the pathophysiology and the optimal treatment modalities of these diseases are largely unknown, the role of microbes in health and disease are being highlighted. Recent advances in analyzing microbiome have enabled us to expand our research on impacts of the microbiome on the onset and course of FA and AD. Risk factors that are presumed to affect intestinal microbiome also modulate the onset of allergic diseases, which is more evident in AD than in FA. Considering animal studies, intestinal microbiota interacts with FA and the influence is bi-directional. The activation of regulatory T cell and the innate immune system is supposed to mediate the interaction. Regarding human studies, there exists the difference in the composition of microbiome between subjects with FA or AD and matched normal controls, which can further play as a predictive marker for later development of FA or AD. Probiotics are now investigated as a primary therapeutic agent or as an adjuvant tool for conventional therapies in preventing or modulating FA or AD. Currently, several reports on favorable outcomes become available, which should be replicated and backed up by large-scale studies with more detailed protocols. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:389-398)

Keywords: Food hypersensitivity, Atopic dermatitis, Microbiota, Microbiome

서론

식품알레르기는 음식을 복용 후 발생하는, 재현 가능한 모든 면역 매개 유해반응으로 정의된다.¹ 그러나 일반적으로는 두드러기나 아나필락시스와 같이 피부, 위장관 및 호흡기에 흔하게 나타나는 IgE 매개성 즉시형 반응을 주로 가리킨다.² 아토피피부염은 만성적이고 재발을 반복하는 염증성 질환으로 극심한 가려움과 건조함을 특징으로 하는 습진성 피부병변이다. 아토피피부염은 음식물 혹은 흡입성 알레르겐에 대한 IgE-매개성 감각과 밀접히 관련되어 있어 소아알레르기의 대표적인 질환으로 자리매김하고 있으며, 동시에 알레르기비염, 천식으로 이어지는 알레르기 행진의 초기 관문이기도 하다.³ 식품알레르기와 아토피피부염은 소아에서 높은 유병률을 나타낸다는 공통점을 가지고 있으며,⁴⁻⁶ 환자 본인 및 그 가족

들에게 막대한 사회경제적 부담을 야기하고 있다.^{7,8}

역학 연구에 따르면, 두 질환 모두 가족력이 주요 위험 인자로 알려져 있다.^{9,10} 그밖에 식단, 비만, 도시화, 화학제품이나 항생제에 대한 노출, 위생 환경의 개선 등 환경적 인자가 질환의 증가에 기여하는 것으로 생각한다.^{3,11-13} 이런 경향은 아토피피부염에서 보다 뚜렷하다.¹³ 발병 이전에 대해서도 유전 인자와 환경 인자가 모두 질병의 발생에 관여하는 것으로 추정되고 있으나,^{3,12-14} 아직까지는 전체 기전이 뚜렷이 정립된 바는 없다. 다만, 생후 초기 특정 기간의 환경 인자가 향후 질환의 발생과 밀접한 연관성을 가지는 특성을 고려할 때, 위생가설(hygiene hypothesis)은 알레르기 질환 발생을 설명하는 중요한 기전으로 널리 받아들여지고 있다.¹⁵

식품알레르거나 아토피피부염 연구에서도, 인간과 밀접한 관련이 있으며 인간의 일부를 차지하기도 하는, 미생물에 대한 관심이

Correspondence to: Dong In Suh  <http://orcid.org/0000-0002-7817-8728>
Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: dongins0@snu.ac.kr

*This research was supported by a fund by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention (2015ER660300).

Received: May 10, 2016 Revised: June 8, 2016 Accepted: June 22, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

높아지고 있다. 인체에는 세균, 바이러스, 진균 등을 포함하여 평균적으로 몸 전체 세포 수의 10배에 달하는 10^{14} 개의 미생물이 존재하고 있는데, 이들은 인간의 소화, 영양분 흡수, 면역체계 발달 등에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 보인다.¹⁶ 위생가설을 장내 마이크로바이옴 개념에서 본다면, 식이습관, 환경 인자, 항생제 복용 여부 등이 장내 미생물의 구성 및 작용에 변화를 초래하며, 이러한 마이크로바이옴의 변화가 여러 알레르기 질환의 향후 발생 위험을 높이는 것으로 요약할 수 있다.¹⁷ 최근 배양 가능성과 관계없이 유전자 분석 방법을 이용하여 환경에 존재하는 모든 미생물들을 규명하는 메타게놈(metagenomics) 분석 방법이 발달함에 따라 마이크로바이옴 관련 연구는 수년 사이 비약적 발전을 거듭하고 있다.¹⁸⁻²⁰ 본 종설에서는 아직 많지는 않으나, 식품알레르기 및 아토피피부염의 측면에서 관련 마이크로바이옴 연구들을 살펴보고, 연구의 현황과 시사점 및 관련 연구의 향후 방향에 대해 모색해보고자 한다.

본 론

1. 식품알레르기 관련 마이크로바이옴 연구 현황

1) 동물을 이용한 연구

항원 감작과 유발시험을 통해 확립된 식품알레르기의 생쥐모델과 장내 세균총의 조성을 바꿀 수 있는 실험 기법이 이미 개발되어 있으므로, 식품알레르기 관련 주요 궁금증 중 일부는 결론이 도출되어 있으며 이에 대한 기전도 제시되고 있다.

식품알레르기가 유발되도록 조작을 한 생쥐에서 특정한 미생물총 즉, proteobacteria가 증가하고 firmicutes가 감소하는 현상이 관찰되는데, 여기에 다시 조절 T 세포를 도입하여 식품알레르기 유발을 낮추면 미생물총이 그에 적합한 다른 형태의 구성으로 바뀐다. 이를 식품알레르기에 대한 미생물총의 서명(signature)으로 비유하기도 한다. 생쥐의 경우 양방향성이 성립함이 보고되었는데, 장내 세균총을 특정 형태로 조작하여 바꾸는 경우 식품알레르기 성향이 유도되었다.²¹ 한편 다른 관점으로, 장내 공생하고 있는 특정 미생물총이 식품알레르겐에 대한 감작을 막아준다는 보고도 있다.²² 땅콩과 콜레라 독소를 가지고 감작을 시킨 후 다시 땅콩을 투여하며 체온 하강을 평가한 결과 무균쥐(germ free mice)는 감작이 잘 되고 체온 하강도 심한 반면 특정 병원체 없는 쥐(specific-pathogen-free mice)는 감작이 거의 일어나지 않았다. 또한 특정 병원체 없는 쥐의 대변유래 균주를 무균쥐에 집락시킨 경우에도 감작이 일어나지 않았다. 이러한 감작 예방 효과는 집락시킨 균의 종류에 차이를 보였는데, 대변유래 균주를 *Bacteroides uniformis*로 조작하여 집락시킨 경우는 감작이 잘 일어나고 체온 하강이 중등도로 관찰되었으나 균주를 *Clostridium XIVa*, *XIVb* 및 *IV*의 복합체로 집락시킨 경우는 감작이 잘 일어나지 않았다.²³ 기전을 찾기 위한 심화 연구의 결과를 보면, 앞에 언급한 *Clostridium* 복합체로 집락시

킨 군에서는 장 상피 세포의 Foxp3 양성 조절 T 세포 수가 더 많이 관찰되고, IgA 레벨이 높았으며, 선천면역 관련 유전자의 발현이 증가하였다. 발현된 유전자를 조사한 결과 interleukin (IL)-22의 생성과 연관된 유전의 발현이 높았고, 이들의 혈액 내 땅콩 특이항체의 농도가 높지 않은 것을 볼 때, 땅콩 항원의 혈류 내 유입을 억제하여 감작을 막는 것으로 추정된다.²³ 다른 연구에서도 *Clostridium* 군이 중요 역할을 할 것으로 보고되었는데, T 조절 세포의 발현이 *Bacteroides*나 *Lactobacillus*를 투여한 군보다 *Clostridium*을 투여한 군에서 높았으며, 이들은 새로이 유도된 조절 T 세포로 TGFβ1을 매개하여 이루어지는 것으로 생각한다. 무균쥐 대신 특정 병원체 없는 쥐에 부가적으로 *Clostridium* 군을 투여한 경우에도 알레르기 유발 위장염의 정도가 감소되는 특징이 있었고, 이는 IL-4의 감소와 IL-10의 증가를 매개로 이루어졌다.²⁴

한발 더 나아가 인간의 장내에 서식 중인 세균총을 동물에 적용하는 실험도 진행된 바 있다. Mice에 영아의 대변 유래 장내 세균총을 집락시킨 뒤 우유 알레르기 감작 및 유발 과정을 진행한 결과 해당 mice는 감작 전 평가에서 interferon gamma나 IL-4, IL-5, IL-10 등에서는 무균쥐와 별 차이를 보이지 않았으나 유발 시 무균쥐보다 임상적 중증도 점수가 낮고 체온 하강 정도가 적어 대조군 mice에 더 가까운 결과를 보였다. 이 과정에는 mRNA 분석 시 foxp3 유전자 발현의 증가가 관여한 것으로 생각되었다.²⁵ 선행 연구들을 종합하여 최근에는 fecal transplantation의 치료적 이용 가능성을 실험한 연구도 있다. 인간의 대변을 다양한 조건으로 처리하여 무균 쥐에 투여하는 방법으로 FOXP3 양성 조절 T 세포를 유도하는 과정을 진행하고, 유도 당시의 대변을 분석한 결과 장내 세균총을 구성하는 주요 균종이 *Clostridium* 속(genus)임을 확인할 수 있었으며, 동정된 17개의 주요 균종을 모아 혼합체(mixture) 형태로 만들어 먹였더니 감작 및 유발의 과정에서 훨씬 양호한 임상 경과와 면역반응이 유도되었다.²⁶

이렇듯, 장내 세균총은 식품알레르기의 감작과 발현에 영향을 미친다. 이 과정에 장내 세균 중 *Clostridium* 속 같은 특정 균이 작용하고, FOXP3 양성 조절 T 세포의 작용과 선천 면역계의 활성화 등이 관여하는 것으로 추정된다.

2) 인간을 대상으로 한 연구

인간을 대상으로 한 식품알레르기 연구는 아직 많지 않다. PubMed 데이터베이스에 아래의 핵심 단어, (“food allergy” OR “food hypersensitivity” [MeSH Terms]) AND (“microbiome” or “microbiota”) OR microbiota [MeSH Terms]) NOT review [Publication Type])”를 입력하면 총 67개의 논문이 검색되는데, 초록을 바탕으로 검토하여 원저 중 식품알레르기에 부합하는 인간 연구만을 골라 나열하면 Table 1의 9개 연구로 정리된다.

이들은 대부분 환자-대조군 형태를 취하고 있기에, 식품알레르

Table 1. List of human microbiome studies on food allergy

Researcher	Disease	Subjects	Design	Sample	Method	Key findings	Comments
Apostolou et al. (2001) ³²	Atopic dermatitis	Adults 8 (sensitive) 9 (control)	Case-control	Feces	FISH probing	LGG-consumption resulted in <i>Bifidobacteria</i> (▲) in healthy but not in milk-sensitive subjects, as well as general (▲) in bacterial numbers.	Profile, therapeutic effects
Thompson-Chagoyan et al. (2010) ²⁷	Cows milk allergy	Infants 46 (allergic) 46 (control)	Clinical trial	Feces	FISH probing	Comparison of faecal samples from cows milk protein allergic infants (baseline/ 6 months) showed count and proportion of <i>Lactobacilli</i> (▲), counts and proportions of <i>Enterobacteria</i> (▼) and <i>Bifidobacteria</i> (▼).	Profile longitudinal
Thompson-Chagoyan et al. (2011) ²³	Cows milk allergy	Infants 46 (allergic) 46 (control)	Case-control	Feces	FISH probing	Milk-allergic infant faeces had <i>Clostridium cocoides</i> group (▲), <i>Atopobium</i> cluster (▲), and sum of proportions of the different bacterial groups (▲).	Profile mechanisms
Ling et al. (2014) ³¹	Food allergy	Infants 17 (IgE-mediated) 17 (non-IgE-mediated) 45 (control)	Case-control	Feces	16S rRNA pyrosequencing	Infants with IgE-mediated food allergy had <i>Clostridium sensu stricto</i> (▲), <i>Anaerobacter</i> (▲), and <i>Bacteroides</i> (▼), <i>Clostridium</i> XVIII (▼).	Profile
Azad et al. (2015) ²⁹	Child cohort participants	Infants 12 (sensitized) 154 (control)	Case-control	Feces	16S rRNA next generation sequencing	Low gut microbiota richness and an elevated <i>Enterobacteriaceae</i> to <i>Bacteroidaceae</i> ratio in early infancy are linked with subsequent food sensitization.	Profile longitudinal
Tang et al. (2015) ³³	Peanut allergy	Children 31 (case) 31 (placebo)	Observative	N/A	N/A	Probiotics and peanut oral immunotherapy has good efficacy.	Therapeutic effects
Chen et al. (2016) ⁷⁴	Food sensitization	Children 23 (sensitized), 22 (control)	Cohort	Feces	16S rRNA pyrosequencing	In sensitized groups, the number of <i>Bacteroidetes</i> (▼) and that of <i>Firmicutes</i> (▲).	Profile
Hua et al. (2016) ³⁰	American gut project participants	Adults 1,879	Case-control	Feces	16S rRNA sequencing	American adults with allergies have diversity (▼), <i>Clostridiales</i> (▼), and <i>Bacteroidales</i> (▲) in their gut microbiota.	Profile
Berni Canani et al. (2016) ²⁸	Cows milk allergy	Infants 19 (allergic) 20 (control)	Clinical trial	Feces	16S rRNA sequencing	EHCF+LGG promote tolerance in milk allergic infants, in part, by influencing the strain-level bacterial community structure.	Profile, therapeutic effects

FISH, fluorescence in situ hybridization; EHCF, extensively hydrolyzed casein formula; LGG, *Lactobacillus GG*; N/A, not applicable; ▲, increase; ▼, decrease.

기를 나타내는 군과 대조군 사이의 마이크로바이옴의 차이를 살펴볼 수 있었다. 국가와 대상 수, 분석 방법이 연구별로 서로 다르다는 한계가 있으나, 우유 알레르기를 보이는 영아군은 연구 등록 당시 대조군보다 전체 군 수와 혐기균 수가 더 많았고, yeast의 수가 적었다. 6 개월간 가수분해 분유로 수유한 후 재평가한 결과에서 우유 알레르기 영아군은 혐기균 수와 *Lactobacillus* 속(genus) 군의 수가 많았는데, 전체 군 대비 *Lactobacilli*의 상대적 비율이 높았던 반면 *Enterobacteria* 및 *Bifidobacterium* 속 군의 수는 적고 상대적 비율도 낮았다.²⁷ 다만, 이 연구는 특수 배지를 이용한 군주 배양의 방법으로 동정하였기에 전통적인 배양 법으로 동정되지 않는 군에 대해서는 정보를 알 수 없다는 한계가 있다. 다른 연구에서도 우유 알레르기를 보이는 영아의 대변을 분석하였는데, 같은 *Clostridiales* 목(order)에 속한다 하더라도, 과(family) 수준에서 비교하면 *Bifidobacteriaceae*의 수가 감소한 반면 *Ruminococcaceae*나 *Lachnospiraceae*의 수는 증가하는 차이를 볼 수 있었다.²⁸ 알레르기에 따른 장내 균의 차이는 출생 코호트를 분석한 연구에서도 관찰되는데, 1세 경 평가 시 적어도 1개 이상의 식품항원에 감작된 아이들

은 감작되지 않은 군에 비해 *Bacteroidaceae* 과(family) 군이 감소하고 *Enterobacteriaceae* 과(family) 군이 증가되어 있었다.²⁹ 성인에서도 식품알레르기에 따른 장내 세균총 구성의 차이가 관찰되는데, American Gut Project에 참여중인 1,879명의 대변을 16S rRNA sequencing 시행한 결과, richness의 감소는 조개 및 견과류 등의 식품알레르기의 위험도를 높였으며, 이러한 식품알레르기를 보고한 군에서 *Bacteroidales* 목(order) 군이 증가하고 *Clostridiales* 목(order) 군이 감소하는 경향을 나타내었다. 특히 과(family) 수준에서는 *Ruminococcaceae*의 감소가 뚜렷하였다.³⁰ 한편 중국에서 시행된 한 연구에서는 식품알레르기군이 문(phylum) 수준에서 *Firmicutes*가 증가하고 *Bacteroidetes*가 감소하는 경향을 나타내었다.³¹ 특히 IgE 매개성 알레르기의 경우 속(genus) 수준에서 평가할 때, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* 및 *Clostridium sensu stricto* 등이 증가하였으나 *Bacteroides*나 *Veillonella* 등은 감소하였다. 특히 *Clostridium* IV 및 *Subdoligranulum*의 증가와 *Bacteroides* 및 *Veillonella*의 감소는 식품알레르기의 유무에 따라 뚜렷한 차이를 보였는데, 이는 세균총의 phylotyping으로 식품알

레르기를 구분할 수 있을 가능성을 시사한다.

현재의 장내 세균총 구성의 차이가 식품 항원 감작의 원인이나 결과나를 예측하는 것은 쉽지 않다. 최근 캐나다에서 보고된 출생 코호트 연구에 따르면 생후 12개월에 식품 항원에 감작 여부의 차이가 이유식을 아직 시작하지 않은 생후 3개월 아이들의 대변에서 이미 차이를 보이고 있었다.²⁹ 해당 연구는 생후 3개월에 피부단자 시험을 시행하지 않아서 감작 시기에 대한 해석이 일부 제한될 수 있으나, 이른 시기의 대변 내 마이크로바이옴 분석을 통해 향후 식품알레르기의 감작 여부를 예측할 수 있을 가능성을 시사한다.

프로바이오틱스의 복용이 마이크로바이옴의 구성을 변화시키고 식품알레르기를 개선시키는데에 대한 연구도 있다. 마이크로바이옴 구성의 변화만 본 연구로, 일찍이 분석 기술의 발달이 미약했던 2000년대 초반에 우유 알레르기를 나타내는 성인과 대조군을 대상으로 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 4주간 복용시키고 전후로 대변 내 주요 세균총의 구성을 fluorescence in situ hybridization 방법으로 평가한 연구가 있었다. 프로바이오틱스 복용 전후로 두 군 모두에서 *Bacteroides*와 *Clostridia*의 증가를 관찰할 수 있었다. 특히하게도 두 군 모두에서 *Lactobacilli*의 증가는 관찰되지 않았고 *Bifidobacteria*의 상승 소견은 대조군에서만 관찰되었다.³² 한편 미국에서는 최근 우유 알레르기를 보이는 영아에서 가수분해 분유만 복용한 군과 가수분해 분유와 함께 *L. rhamnosus* GG를 복용시킨 결과가 발표되었는데, 프로바이오틱스를 함께 복용시킨 군에서 가수분해 분유만을 복용시킨 군보다 *Blautia*, *Roseburia* 및 *Coprococcus* 같은, butyrate 생성을 증가시키는 균주의 증식이 더 뚜렷하였으며, 실제로 대변 내 butyrate의 농도도 더 높았다. 또한 이 군에서 면역관용을 나타낸 비율이 더 높았다. 6개월간의 프로바이오틱스 치료를 받은 군을 대상으로 치료 종료 시 얻은 대변 샘플을 분석한 결과 면역관용이 유도된 군에서는 지속적으로 알레르기를 보이는 군보다 *Oscillospira* 종이 더 적었고, butyrate 값이 더 높았다.²⁸ 이는 면역관용 획득의 기전에 특정 세균총과 short chain fatty acid가 관여할 가능성을 시사한다.

식품 알레르기의 치료에 프로바이오틱스를 도입함에 있어 경구 면역 치료의 효과를 증강시키는 목적으로 투여한 연구가 최근 보고되었다. 땅콩 알레르기를 보이는 아이들에게 *L. rhamnosus*를 땅콩과 함께 먹이는, 프로바이오틱스-땅콩 경구 면역 치료(probiotics-peanut oral immunotherapy, PPOIT)를 시행한 결과 PPOIT를 시행한 군은 82%에서 관해가 온 반면 위약 치료만을 시행한 군은 3.6%에 그쳐 PPOIT가 매우 효과적임을 확인할 수 있었다.³³ 다만, 이 연구는 면역 치료를 시행하면서 프로바이오틱스를 투여한 군과 면역 치료만 시행한 군을 비교한 연구가 아니기에 프로바이오틱스가 경구 면역 치료의 효과를 증강시킨다고 보기에는 한계를 가진다. 또한 아직은 초기 연구라 안전성과 유효성, 그리고 다른 식품 항원에 대한 치료 경험에 대한 자료가 없어 효과를 일반화하기 어렵

다. 그럼에도, 상기 결과는 장 내 세균총에 대한 기존 연구들이 시사해 온, 치료적 적용의 가능성을 실제로 보여주었다는 점에서 큰 의미가 있다.

이렇듯, 인간 대상 연구는 동물 실험으로 추정되는 가설들이 실제로 증명되는 형태로 진행되고 있으며, 밀접한 연관성을 보이는 단계를 넘어 인과 관계에 대한 평가 및 향후 질병 예측, 그리고 조절을 통한 치료적 이용에 대한 단계로 접어들고 있다. 최근 코호트 연구의 확산과 분석 기술의 발달을 고려할 때 보다 활발한 연구가 이루어질 것으로 기대된다.

2. 아토피피부염 관련 마이크로바이옴 연구 현황

아토피피부염에서 마이크로바이옴 관련된 주요 연구 현황은 Table 2와 같다. 여기서는 상기 연구들을 주제별로 나누어 살펴보고자 한다.

1) 건강한 인간의 피부 마이크로바이옴

건강한 인간의 피부 마이크로바이옴을 이해하는 것은 질병에 이환되었을 때의 변화를 이해하기 위해 반드시 필요하다. 피부 미생물은 습한 곳의 피부의 경우 호기성 세균은 단위면적(cm²) 당 10⁷개나 된다고 한다.³⁴ 그동안 자궁 안의 환경은 무균 상태라고 생각했었기 때문에 피부 상재균은 출산 이후부터 시작된다고 믿어왔었다. 하지만 이미 태아 상태에서부터 모체의 미생물에 의해 영향을 받는다는 것이 밝혀졌다.^{35,36} 양막 안의 공간에도 미생물이 존재하는 것이 분자생물학적 방법으로 인해 밝혀진 것이다. 한 연구에서는, 태변의 미생물 차이에 따른 질병과의 관련성을 보았는데, 태변 내 enterobacteria는 모체의 아토피피부염 병력과 연관이 있었고, lactobacilli는 아이의 호흡기 질환과 연관성을 보였다.³⁷ 태아의 피부 상재균은 분만 과정에서 큰 영향을 받는다. 정상 질식 분만으로 태어난 신생아의 피부는 모체의 질 내 세균인 *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* 종(species)이 우세한 반면, 제왕절개로 태어난 신생아의 피부는 모체의 피부와 비슷한 *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* 종이 우세하였다. 피부 상재균은 출생 후 1년 동안 진화하는 양상을 보이며, 처음에는 staphylococci가 우세하다가 점점 감소하고 미생물 구성의 다양성이 증가하면서 12-18개월에는 어른의 미생물 구성과 거의 비슷하게 된다.³⁸ Grice 등³⁹이 건강한 성인 피부의 20군데에서 밝힌 마이크로바이옴을 보면, 총 19가지의 세균 문(phylum)이 발견되었으나 대부분은 4가지 문: Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (17%), Bacteroidetes (7%) 안에 속하였다. 이 연구에서 가장 흔한 피부 세균 종(species)은 *Corynebacteria* (22.8%), *Propionibacteria* (23.0%), *Staphylococci* (16.8%)였다. 또한 피부 성상에 따라 분포하는 세균 군집이 다르다는 것도 밝혔는데, 피지샘 부위에는 *Propionibacterium*과 *Staphylococci*가 우세하였고, 습한 부위는 *Corynebacteria*

Table 2. List of human microbiome studies on atopic dermatitis

Source	Disease	Subjects	Design	Sample	Method	Key findings	Comments
Dekio et al. (2007) ⁴⁸	AD	Adults 13 (case) 10 (control)	Case-control	Skin swab	Terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis of 16S rRNA genes	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (▲) was detected significantly more commonly in AD patients, whilst <i>Diezlia maris</i> was detected significantly more commonly in normal controls.	Profile
Penders et al. (2007) ⁴⁵	AD	Infants 957 (koala birth cohort)	Cohort	Feces	Real time-PCR for bacterial DNA	The presence of <i>Escherichia coli</i> (▲) was associated with a higher risk of developing eczema (OR, 1.87; 95% CI, 1.15–3.04). Infants colonised with <i>Clostridium difficile</i> (▲) were at higher risk of developing eczema (OR, 1.40; 95% CI, 1.02–1.91) and diagnosis of atopic dermatitis during the home visit (OR, 1.73; 95% CI, 1.08–2.78).	Profile longitudinal
Wang et al. (2008) ⁷⁵	AD	Infants 15 (case) 20 (control)	Case-control	Feces	T-RFLP; Temporal temperature gradient gel electrophoresis (TTGE) analysis of 16S rRNA genes	There is a reduced diversity (▼) in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema during the first 18 months of life.	Profile longitudinal
Fierer et al. (2008) ⁴⁰	Normal skin flora	Adults 51 (healthy control)	Observative	Skin swab (hand)	16S rRNA gene pyrosequencing	<i>Propionibacteria</i> (32%), <i>Streptococcus</i> (17%), <i>Staphylococcus</i> (8%), <i>Corynebacterium</i> (4%), <i>Lactobacillus</i> (3%) were the most abundant genera on palm surfaces.	Profile
Grice et al. (2009) ³⁹	Normal skin flora	Adults 10 (healthy control)	Observative	Skin swab and scraping	16S rRNA gene sequencing	<i>Propionibacteria</i> species and staphylococci species predominated in sebaceous sites. <i>Corynebacteria</i> species predominated in moist sites, although staphylococci species were also represented. A mixed population of bacteria resided in dry sites, with a greater prevalence of β -Proteobacteria and Flavobacteriales.	Profile
Dominguez-Bello et al. (2010) ⁴⁶	Normal skin flora	Mother & neonates 4 (vaginal delivery) 6 (cesarian section)	Observative	Mothers' skin, oral mucosa, vagina, neonates' skin, oral mucosa, nasopharyngeal aspirate	16S rRNA gene sequencing	Vaginally delivered infants acquired bacterial communities resembling their own mother's vaginal microbiota, dominated by <i>Lactobacillus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Sneathia</i> spp., and C-section infants harbored bacterial communities similar to those found on the skin surface, dominated by <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> spp.	Profile
De Filippo et al. (2010) ⁵¹	Normal gut flora	Children 15 (from burkina faso, africa) 15 (from florence, italy)		Feces	16S rRNA gene sequencing	Burkina Faso children showed a significant enrichment in Bacteroidetes (▲) and depletion in Firmicutes (▼). Also, Enterobacteriaceae (<i>Shigella</i> and <i>Escherichia</i>) (▼) were significantly underrepresented in BF than in EU children.	Profile longitudinal
Capone et al. (2011) ³⁸	Normal skin flora	Infants 31 (healthy infants) 5 (healthy mothers)	Observative	Skin swab	16S rRNA gene sequencing	Composition of cutaneous microbial communities evolves over the first year of life, showing increasing diversity with age. Although early colonization is dominated by staphylococci, their significant decline contributes to increased population evenness by the end of the first year.	Profile longitudinal
Human Microbiome Project Consortium (2012) ¹⁶	Normal skin flora	Adults 242 (human microbiome project cohort)	Cohort	Oral cavity, skin, stool, vagina	16S rRNA gene sequencing	Skin communities were dominated by one of <i>Staphylococcus</i> (Firmicutes), <i>Propionibacterium</i> , or <i>Corynebacterium</i> (Actinobacteria) with a continuum of oral organisms (<i>Streptococcus</i>) appearing in nares communities.	Profile
Kong et al. (2012) ⁴⁶	AD	Children 12 (case) 11 (placebo)	Case-control	Skin swab and scraping	16S rRNA gene sequencing	In AD, the proportion of <i>Staphylococcus</i> sequences, particularly <i>S. aureus</i> (▲) was greater during disease flares than at baseline or post-treatment, and correlated with worsened disease severity. <i>S. epidermidis</i> (▲) also significantly increased during flares. Increases in <i>Streptococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> , and <i>Corynebacterium</i> species were observed following therapy.	Profile
Gosalbes et al. (2013) ⁹⁷	AD	Infants 20 (term newborns) 2 (infants) 7 (pregnant women)	Observative	Feces, meconium	16S rRNA gene sequencing	One of the types was less diverse, dominated by enteric bacteria (▲) and associated with a history of atopic eczema in the mother, whereas the second type was dominated by lactic acid bacteria (▲) and associated with respiratory problems in the infant.	Profile
Seite et al. (2014) ⁴⁴	AD	Children & adults 49 (case)	Observative	Skin swab	16S rRNA gene sequencing	Overabundance of <i>Staphylococcus</i> species (▲) and a decrease in bacterial diversity were observed on affected skin. After 84-days of emollient treatment, increased overall diversity and a decrease in the <i>Staphylococcus</i> and <i>Stenotrophomonas</i> species were observed in treatment responders.	Profile longitudinal

AD, atopic dermatitis; PCR, polymerase chain reaction; OR, odds ratio; CI, confidence interval; BF, Burkina Faso; EU, European Union; ▲, increase; ▼, decrease.

종이 우세하였다. 건조한 부위는 세균이 혼재된 양상을 보였다. Fierer 등⁴⁰의 연구가 이를 뒷받침하였는데, 51명의 젊고 건강한 성인의 손바닥에서 피부 세균을 관찰하였으며, 이 연구에서도 *Propionibacteria* (32%), *Streptococcus* (17%), *Staphylococcus* (8%), *Corynebacterium* (4%), *Lactobacillus* (3%)가 가장 흔한 균주로 밝혀졌다.

2) 아토피피부염과 피부 마이크로바이옴

마이크로바이옴 연구가 아닌 배양 기반의 기존 연구들에서 아토피피부염과 *Staphylococcus aureus*의 상관관계는 익히 알려진 바 있다. 아토피피부염 환자의 90% 이상에서 *S. aureus*가 피부 상재균으로 발견되는 반면, 정상인에서는 5% 미만인 것이 알려졌다.^{41,42} 또한 아토피피부염 환자의 염증이 있는 피부병변 부위에서 정상 피부 부위보다 *S. aureus*가 더 많이 배양되었고, *S. aureus* 집락의 밀도도 정상 피부 부위보다 피부병변 부위에서 높았으며, 이는 병변의 중증도와도 상관관계가 있었다.^{43,44} 국소 혹은 전신 항생제와 표백제 목욕과 같이 *S. aureus*를 줄이는 치료들이 아토피피부염의 치료에 효과가 있다는 보고도 있었다.⁴⁵ 하지만 아직까지 아토피피부염과 피부 마이크로바이옴 연구는 매우 드문 편이다. Kong 등⁴⁶은 *S. aureus*와 아토피피부염 중증도와 상관관계가 있음을 밝혀 *S. aureus*의 증가와 그로 인한 피부 세균 다양성의 감소가 아토피피부염의 발병기전과 밀접한 관련이 있음을 제시하였다. 또한 세균의 다양성을 측정하는 Shannon diversity 지표는 치료받지 않은 아토피피부염 환자의 질병 악화 때 유의하게 감소하였고, 치료를 받은 환자의 악화 때나 정상 대조군, 악화되지 않은 아토피피부염 환자의 경우에는 차이가 없었다.⁴⁶ 이러한 연구들을 통해, *S. aureus*가 아토피피부염에 매우 중요한 미생물이며, 다른 미생물들과도 상호작용을 한다는 것을 알 수 있다. 하지만 국소적인 살균 치료나 항생제 치료는 아직까지는 명백하게 치료 효과가 있다고 증명된 것은 아니다.⁴⁷ 또다른 마이크로바이옴 연구에서는, *Staphylococcus epidermidis*도 아토피피부염 악화 시 증가하였는데 이는 아마도 *S. aureus*의 증가에 따른 보상적 혹은 대립적 기전에 의한 것일 가능성이 있다.⁴⁴ *S. epidermidis*는 항균펩타이드(antimicrobial peptides)를 분비하여 피부 병원균인 *S. aureus*나 Group A *Streptococcus*, *Escherichia coli* 등에 대해 선택적으로 살균 작용을 하여 정상 피부 미생물 환경을 보호하는 중요한 역할을 하는, 인간의 피부와 공생관계인 것으로 알려져 있기 때문이다.⁴⁸ 다른 연구에서는 아토피피부염 환자의 얼굴 피부에서 정상 대조군보다 *Stenotrophomonas maltophilia*가 더 흔히 발견되었고, 오히려 흔한 공생균인 *Propionibacterium acnes*나 coagulase negative staphylococci는 꽤 많은 아토피피부염 환자에서 발견되지 않았다. 이 연구에서 *Dietzia maris*라는 균이 아토피피부염 환자에 비해 정상 대조군에서 흔히 발견되어 이러한 분자생물학적 방법으로 새로운 균 동정이

가능함을 보여주었다.⁴⁹ 또한 피부보습제 치료 후 호전을 보인 치료 반응군에서는 피부병변 부위의 세균 구성이 정상 피부 부위의 세균 구성과 비슷해졌으며, 세균 다양성이 증가하고, *Staphylococcus* 종이 감소하였다.⁴⁴ 이러한 연구들은 피부의 세균 불균형이 아토피피부염과 밀접한 관련이 있음을 시사한다.

3) 건강한 인간의 장내 마이크로바이옴

아토피피부염의 주병변이 피부이지만, 면역학적 변화는 전신적인 것이기 때문에 장내 세균을 고려하지 않을 수 없다. 인간의 장에는 가장 많은 수의 미생물을 보유하고 있으며, 서식하는 세균만 100조개나 된다.⁵⁰ 외부 항원에 대한 면역관용은 주로 장을 통해 일어나므로 면역반응에서 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 장내 세균은 선진국과 개발도상국에서 양상이 다른데, 아프리카 소아의 대변에서는 Firmicutes와 Proteobacteria가 많고, 유럽 소아의 대변에는 Actinobacteria와 Bacteroidetes가 많이 관찰된다.⁵¹ 아프리카 소아에서는 세균 다양성도 높게 관찰된다. 이러한 차이는 아마도 식습관의 차이가 클 것으로 생각하며, 위생 상태도 영향을 미칠 것으로 생각한다. 이러한 차이가 선진국과 개발도상국의 아토피피부염이나 알레르기 질환의 유병률 차이와도 관련성이 있을 것으로 생각한다.

4) 아토피피부염과 장내 세균

많은 연구에서 아토피피부염 환자와 정상 대조군의 장내 세균의 차이를 밝히려고 노력하였다. 분자생물학적 방법은 아니었으나, 기존 배양 기법으로 시행한 연구에서 아토피피부염 환자의 대변에서 정상 대조군에 비해 *Enterococci*와 *Bifidobacteria*가 유의하게 적었으며, *Clostridia*와 *S. aureus* 수가 증가해 있었다.^{52,53} 또한 *Bifidobacteria*의 농도는 아토피피부염 중증도와 역의 상관관계에 있었다.⁵² 장내 세균의 차이가 미래의 아토피피부염 발생을 예측할 수 있는지에 대한 연구도 있었는데, 12개월에 피부반응검사에 양성을 보이는 아토피 환자가 정상 소아보다 출생 3주째에 대변에서 *Clostridium*이 높고 *Bifidobacteria*가 낮은 양상을 보였다.⁵⁴ 배양 기반 검사는 아니나, 일부 세균 유전자를 real-time polymerase chain reaction을 이용하여 분석한 다른 연구에서도 초기에 *Clostridium difficile*이 장에 집락화되는 것이 아토피피부염의 발생과 연관이 있음을 밝혔다.⁵⁵ 또한 알레르기 질환의 고위험군인 소아에서 생후 1주의 장내 미생물의 구성이 다양할수록 아토피피부염 발생 위험이 낮아지는 것도 관찰되었다.⁵⁶ 그 외에도, 생후 1개월의 전체 장내 세균과 Bacteroidetes (phylum), *Bacteroides* (genus)의 다양성 저하 및 생후 12개월의 Proteobacteria (phylum)가 2세 때 아토피피부염 발생과 관련이 있었다.⁵⁷ 다른 연구에서도 아토피피부염 환자의 장내 세균이 성인의 장내 세균과 닮아있으며 더 다양한 양상을 보였고, Bacteroidetes가 감소해 있었으며 *Clostridium cluster IV, XIVa*

는 증가해있었다.⁵⁸ 하지만 같은 문 및 속에 속하더라도 종 수준의 차이도 영향이 있을 것으로 생각된다. 배양검사로 확인한 연구에서 알레르기 질환이 있는 환아는 그렇지 않은 소아에 비해 성인과 비슷한 양상의 *Bifidobacterium adolescentis*가 더 흔히 발견되었고, 건강한 소아는 *Bifidobacterium bifidum*이 흔히 발견되었다.⁵⁹ 여러 연구 결과들을 볼 때, 장내 세균의 변화에 의한 면역반응의 변화가 아토피피부염 발생에 영향을 미치는 것으로 생각한다.

5) 프로바이오틱스를 이용한 아토피피부염의 접근

프로바이오틱스란 살아있는 미생물을 포함하며 복용했을 때 인체에 건강상의 이익을 주는 화합물을 말한다.⁶⁰ *Lactobacillus*나 *Bifidobacteria*와 같은 유익한 세균이라고 생각되는 미생물의 결핍이 아토피피부염과 강한 연관성이 있을 것으로 추정되어, 이와 같은 세균을 증가시켜 장내 세균 구성을 바꾸고 이로 인해 아토피피부염을 치료 또는 예방하려는 시도들이 있어왔다. 임신 중 모체에 *L. rhamnosus* GG를 투여하고 신생아에게도 6개월까지 투여한 결과 위약 대조군에 비해 고위험 소아에서 2세 때 아토피피부염의 발생 위험을 반으로 낮추는 것으로 나타났으며 이러한 효과는 4세까지도 지속되는 것으로 나타났다.^{61,62} 아토피피부염과 우유불내성을 갖고있는 환아에서도 *Lactobacillus* GG를 1개월간 투여한 후 SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis, 아토피피부염 중증도 측정 점수) index가 유의하게 감소하는 것을 관찰하였다. 이렇게 일부 연구에서는 프로바이오틱스가 아토피피부염의 치료에 효과가 있는 것처럼 보이기는 했으나,⁶³⁻⁶⁶ Cochrane 리뷰 및 다른 연구에서 시행한 메타분석 결과, 프로바이오틱스는 아토피피부염의 치료에는 유의한 효과를 보이지 않는 것으로 나타났다.^{67,68} 지금까지의 결론은, 프로바이오틱스로 장내 세균의 변화를 주는 방법으로 아토피피부염의 발생을 예방하는 효과는 있는 것으로 보이나,⁶⁹ 이미 발생한 아토피피부염의 치료에 대한 효과는 증명하지 못하였다.

이 외에도, 피부 마이크로바이옴의 조절과 면역 체계 개선을 위해 비병원성 세균의 추출물을 피부에 바르는 치료법도 시도되고 있다.⁴⁷ 이를 뒷받침하는 근거가 되는 연구로써, 그람 음성균인 *Vitreoscilla filiformis*의 용해물을 함유한 크림을 바른 아토피피부염 환자의 중증도가 유의하게 개선된 바 있으며,⁷⁰ 아토피피부염 마우스 모델을 이용한 동물실험에서도 *V. filiformis* 용해물이 증상 개선과 염증반응 감소, 면역반응 개선을 보였으며,⁷¹ *in vitro* 실험에서도 *V. filiformis* 용해물이 천연 항균제 역할을 하는 β -defensin 생성과 다른 선천 면역 방어 기전을 자극하는 것을 관찰하였다.⁷² 하지만 피부에 국소적으로 적용하는 미생물 연구는 아직 부족한 상태라 확고한 결론을 내리기에는 어려운 단계에 있다.

요약하자면, 실제 아토피피부염 환자를 대상으로 한 마이크로바이옴 연구는 아직까지 매우 부족한 실정이며, 연구마다 마이크로바이옴의 특징이나 구성이 다르게 평가되는 점이 있어 아직까지는

아토피피부염의 마이크로바이옴 구성에 대해서는 공통된 결론에 이르는 어렵다. 하지만 아토피피부염 환자의 피부에서 마이크로바이옴의 다양성이 감소하고, *Staphylococcus*와 같은 병원균이 증가하는 양상은 일관성을 보이고 있다. 또한 아토피피부염 환자의 장내 세균 역시 다양성이 감소하고 *Lactococcus*나 *Bifidobacterium*과 같은 유산균이 감소하는 양상을 보여, 아토피피부염의 발병 이전에 병원균과 유산균의 증감이 영향을 미칠 것으로 생각하며 면역반응에도 영향이 있을 것으로 생각한다. 따라서, 아토피피부염의 국소적이고 직접적인 변화를 알 수 있는 피부 마이크로바이옴과, 전신적이고 간접적인 변화를 볼 수 있는 장내 마이크로바이옴 연구가 함께 이루어져야 의미 있는 연구 결과를 도출해 낼 수 있을을 감안할 때 앞으로 이 분야에 대한 연구가 많이 이루어져야 하겠다. 또한 아직은 일부 아토피피부염 환자를 대상으로 한 마이크로바이옴 연구에서 정상인과 비교하여 아토피피부염 환자에서의 마이크로바이옴의 구성 특징을 밝히거나, 혹은 치료 전, 후의 마이크로바이옴 구성의 변화를 밝히는 수준에 그치고 있어 아직은 세균의 구성을 확인하는 걸음마 단계에 머물고 있다고 볼 수 있다. 또한 이러한 마이크로바이옴의 구성도 연구마다 다르게 나오고 있어서 향후에는 대규모의 잘 계획된 연구를 통해 일관된 마이크로바이옴의 구성이나 변화를 확인하는 것이 필요하다. 또한 이러한 특징적인 마이크로바이옴의 존재나 구성비만 밝히는 것에서 더 나아가 이들의 실질적인 역할을 확인하기 위하여 마이크로바이옴의 기능적 측면을 연구하거나, 이들을 동물 실험이나 인체 실험에 적용하는 임상 연구의 단계가 필요하다.

3. 현행 마이크로바이옴 연구의 시사점과 한계점

마이크로바이옴 연구를 해석할 때에는 연구 방법에 대한 충분한 고려가 필요하다. 메타게놈 분석 방식을 통해 피부나 장내 세균에 대한 편견 없는 정보를 얻을 수 있게 되었지만, 이러한 결과의 해석에는 주의가 필요하다. 첫번째 유의할 점은, 현재 마이크로바이옴 분석에 쓰이고 있는 검체가 해당 장기의 모든 마이크로바이옴을 대표할 수 있을지는 미지수이다. 예를 들어, 장내 세균 분석을 위해 주로 사용하는 검체는 대변인데, 얻기에는 쉬운 장점이 있지만, 대변은 장의 점막보다는 내강의 환경을 반영할 가능성이 높고, 또한 소장 환경보다는 대장의 환경을 반영할 가능성이 높다. 이에 검체로 인해 발생할 수 있는 편견에 대한 고려가 필요하다. 또한 검체 수집 방법에 있어서도 일관성이 있어야 각 연구를 비교할 수 있는데, 아직까지는 연구가 많지 않다 보니 각 연구별로 상이한 방법으로 검체를 수집하고 있다는 문제점이 있다. 이에 많은 연구를 통해 샘플의 연구 검체로서의 가치를 비교해야 하고, 이에 대한 통일되고 검증된 검체 수집 방법 성립이 필수적이다. 두번째 유의할 점은, 기본적으로 유전자 분석은 공통되지만 각 연구가 다른 분석 방법을 사용한다는 점이다. 이에 연구마다 다른 분석 방법으로 인해

미생물 분석에서 다른 결과를 보일 수 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 세번째로 각 연구마다 마이크로바이옴 분석 결과를 다른 분류 체계로 보고하고 있다는 점이다. 각 연구가 문, 강(class), 목, 속, 그리고 종 수준에서 각각의 기준으로 보고하고 있으나, 한 문 안에는 인체나 면역체계에 이로운 균도, 해로운 균도 모두 포함될 수 있어서 해석에 주의가 필요하다. 메타게놈 분석 방법이 더 발전한다면 향후에는 종 수준이나 더 나아가 균주(strain) 수준에서의 분류를 이용한 연구들이 더 필요하겠겠다. 하지만 현행의 16S rRNA 유전자 분석 방식으로는 종이나 균주 수준의 정확한 미생물 분류는 어려울 수 있다.³ 네 번째로는 여러 연구에서 식품알레르기 및 아토피 피부염의 정의를 다양하게 사용하고 있다는 점이다. 향후 연구들에서는 표준화된 아토피 피부염의 정의를 사용해야 연구마다의 상이성을 줄일 수 있을 것이다.

향후 식품알레르기 및 아토피 피부염과 마이크로바이옴 연구를 위해서는 한국인 정상 대조군의 피부 또는 장내 세균에 대한 마이크로바이옴 연구가 필수적이며, 이는 좀 더 객관적이고 검증된 연구 방법으로 이루어져야 한다. 마이크로바이옴 연구에서 있어 선도적인 역할을 하는 미국에서는 현재 Human Microbiome Project와 같은 대형 프로젝트를 통해 정상인의 피부와 장의 마이크로바이옴 구성에 대한 연구가 이루어지고 있으나,^{16,20} 인종적 차이가 큰 점을 감안하면 아시아인 또는 한국인으로까지 연구 결과를 적용할 수 있을 지는 의문이다. 이에 한국인 대상의 정상인의 피부 마이크로바이옴 연구가 기반이 되어야 하는데, 아직까지 이러한 연구는 거의 전무한 상태이다.

향후 연구에서는 식품알레르기 및 아토피 피부염과 관련하여 대규모 환자 연구와 동물실험이나 임상실험을 통한 기전 연구를 통해 실질적으로 발병기전을 주도하는 병원균 혹은 유익균의 정체와 그 기전을 확인하는 것이 필요하다. 또한 지금까지는 거의 시행되지 않았던 진균에 대한 분석도 필요하다. 이와 같은 연구를 통해 얻어진 결과는 향후 마이크로바이옴이 아토피 피부염의 진단 및 치료, 예방의 한 방법으로 발전할 가능성을 제시할 수 있을 것이다. 비단 식품알레르기뿐만 아니라 아토피 피부염의 진단 기준도 현재는 병력과 가족력, 일부 알레르기검사 방법을 기초로 하고 있으나, 기준이 모호하고 객관성이 부족하여 논란이 있다. 이런 가운데 피부 및 장내 세균 변화를 기초로 한 비침습적이고 새로운 진단적 접근 기준도 도입될 필요가 있다.

결론

아직까지는 식품 알레르기와 아토피 피부염에는 악화 인자 회피 외에 획기적인 치료법이 없다. 아토피 피부염의 경우 스테로이드 치료가 그나마 가장 효과적이거나, 성장이 어린이뿐만 아니라 성인에서도 부작용의 위험이 매우 큰 약물이다. 이에 식품알레르기 연구에

서 시사된 바와 같이, 발병기전에 관여하는 것으로 밝혀진 마이크로바이옴의 재건이나 병원균의 억제, 혹은 유익균의 보충을 통해 식품알레르기 및 아토피 피부염의 조절을 통한 치료로 발전시켜 볼 가능성이 있으나 아직은 실험실적 단계이다. 아직은 근거가 충분치 않으나 향후 추가적인 연구들을 통해 마이크로바이옴의 조절로 아토피 피부염 및 알레르기 질환의 예방을 도모하는 수준까지 도달할 수 있다면, 아토피 피부염이 천식이나 비염과 같은 다른 알레르기 질환의 시초가 되는 알레르기 행진을 고려하였을 때, 이를 예방함으로써 다른 알레르기 질환의 발병도 줄이는 데 일조할 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-S8.
2. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:309-19.
3. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol* 2016 Jan 28 [Epub]. <http://doi.org/10.1111/ajd.12435>.
4. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
5. Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50.
6. Lee JH, Han KD, Kim KM, Park YG, Lee JY, Park YM. Prevalence of atopic dermatitis in Korean children based on data from the 2008-2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:79-83.
7. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA Pediatr* 2013;167:1026-31.
8. Kim C, Park KY, Ahn S, Kim DH, Li K, Kim DW, et al. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Korean Patients. *Ann Dermatol* 2015;27:298-305.
9. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-97.
10. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:101-5.
11. Allen KJ, Koplin JJ. Prospects for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:215-20.
12. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang ML, Ward AC, Vuillermin P. The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:7235-56.
13. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9.
14. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.

16. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
17. Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med* 2011;3:14.
18. Choi S, Cho SH, Yi H. Human microbiome studies in Korea. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:311-20.
19. Kim BK, Rhee CK, Jung JY, Kang HR, Cho SH. Current status of microbiome research in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:321-7.
20. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19:2317-23.
21. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Zhang YQ, Hobson SA, Garcia Lloret M, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:201-12.
22. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:243-9.
23. Stefa AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:13145-50.
24. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337-41.
25. Rodriguez B, Priault G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol* 2012;79:192-202.
26. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232-6.
27. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy - a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 2):e394-400.
28. Berni Canani R, Sangwan N, Stefa AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016;10:742-50.
29. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45:632-43.
30. Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine* 2015;3:172-9.
31. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:2546-54.
32. Apostolou E, Peltó L, Kirjavainen PV, Isolauri E, Salminen SJ, Gibson GR. Differences in the gut bacterial flora of healthy and milk-hypersensitive adults, as measured by fluorescence in situ hybridization. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:217-21.
33. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:737-44.e8.
34. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:167-9.
35. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr* 2010;156:20-5.
36. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One* 2008;3:e3056.
37. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013;43:198-211.
38. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131:2026-32.
39. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190-2.
40. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17994-9.
41. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
42. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
43. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:680-7.
44. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1365-72.
45. Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-14.
46. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
47. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:479-83.
48. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:1974-80.
49. Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, Amagai M, Suematsu M, Benno Y. Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12):1675-83.
50. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-48.
51. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-6.
52. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:587-91.
53. Björkstén 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.
54. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy

- was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
55. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-7.
 56. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:674-81.
 57. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-40, 440.e1-2.
 58. Nylund L, Satokari R, Nikkilä J, Rajilić-Stojanović M, Kalliomäki M, Isolauri E, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol* 2013;13:12.
 59. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:144-5.
 60. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 2:S58-61.
 61. Kalliomäki 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.
 62. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
 63. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
 64. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure. *Clin Exp Allergy* 2015;45:779-87.
 65. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of Lactobacillus salivarius LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol* 2014;48 Suppl 1:S47-51.
 66. Niccoli AA, Artesi AL, Candio F, Ceccarelli S, Cozzali R, Ferraro L, et al. Preliminary results on clinical effects of probiotic Lactobacillus salivarius LS01 in children affected by atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48 Suppl 1:S34-6.
 67. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006135.
 68. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:217-26.
 69. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:232-42.
 70. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008;159:1357-63.
 71. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014;134:96-104.
 72. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191-6.
 73. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, Vieites JM, Khanna S, Edwards C, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:325-32.
 74. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:254-62.
 75. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:129-34.
 76. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-5.