

급성세기관지염과 혈청 비타민 D와의 상관관계

정영권, 우병우, 이동원

대구파티마병원 소아청소년과

Relationship between serum vitamin D levels and clinical features of acute bronchiolitis

Young Kwon Jung, Byung Woo Woo, Dong Won Lee

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: Vitamin D plays an important role in calcium homeostasis and bone metabolism. It is associated with various diseases such as cardiovascular, immune, allergic and infectious disease. The aim of this study was to investigate the difference in clinical manifestations according to the concentration of vitamin D in mild bronchiolitis.

Methods: We performed a retrospective review of medical records of patients with mild bronchiolitis from November 2016 to April 2017 in Daegu Fatima Hospital. Mild bronchiolitis was classified by the modified Tal's score method. Patients were divided into 2 groups according to a 25-hydroxyvitamin D level of 20 ng/mL. We analyzed the clinical characteristics and laboratory data from the 2 groups.

Results: Of the 64 patients, 19 were included in the deficiency group and 45 in the normal group. Vitamin D levels were 11.7 ± 4.9 ng/mL in the deficiency group and 28.8 ± 5.0 ng/mL in the normal group. There were no differences in clinical features between both groups. However, the vitamin D deficiency group had significantly longer hospitalization than the normal group (6.78 ± 2.74 days vs. 5.3 ± 1.7 days, $P = 0.045$). In the deficiency group, the incidence of previous respiratory diseases was significantly higher ($P = 0.001$). No significant difference in blood and respiratory virus tests was observed.

Conclusion: Low vitamin D levels in mild bronchiolitis were associated with longer hospitalization and prior respiratory disease. Vitamin D may affect the course of mild bronchiolitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:284-289)

Keywords: Vitamin D, Mild bronchiolitis

서론

비타민 D를 정확하게 측정할 수 있는 방법이 보편화되면서 연구자들뿐 아니라 일반인들도 비타민 D에 대한 관심을 가지게 되었다. 세계보건기구의 정의에 따라 혈청 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D) 농도가 20 ng/mL 이하를 부족(deficiency)으로 정하였을 때, 비타민 D 부족 인구는 전 세계적으로 10억 명에 이르고, 우리나라에서도 모든 연령에서 비타민 D가 부족한 상태이다.^{1,2} 혈중 비타민 D의 농도는 계절, 연령, 거주지역, 인종, 개인의 질병 상태에 따라 영향을 받으며, 주로 체내에서 칼슘과 골조직의 항상성 유지와 관련이 있다. 최근에는 비타민 D가 비타민 D 수용체가 있는 모든 조직의 대

사와 기능에 영향을 미친다는 연구가 많이 보고되었다.³ 비타민 D와 감염증과의 상관관계에 대한 연구에서, 외부활동이 줄어드는 겨울철에 체내 비타민 D의 합성이 줄어, 낮아진 비타민 D의 농도에 따라 겨울철 유행하는 바이러스성호흡기감염, 폐렴 등의 유병률이 증가하는 경향을 보였다.⁴

한편 소아에서 흔하게 발생하는 호흡기감염질환인 세기관지염은 주로 겨울철 호흡기바이러스가 유행하는 시기에 발병하며, 최근 20년간 계속해서 증가하는 경향을 보인다. 호흡기융합바이러스(respiratory syncytial virus)가 가장 흔한 원인 바이러스이며, 리노바이러스(rhinovirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 아데노바이러스(adenovirus) 등이 각각 감염되거나 여러 바이

러스가 동시에 감염이 되기도 한다. 감염 이후 호흡기 증상과 발열을 보이며, 천명음과 흉부함몰의 증상이 동반하게 된다. 바이러스 감염으로 유발된 염증반응이 상피세포의 괴사를 유발하고 이로 인해 부산물과 점액, 부종이 생기게 되고, 그 결과 세기관지가 막히면서 좁아진 내경으로 천명음이 들리게 되고, 빈호흡과 흉부함몰의 증상이 동반된다.⁵ 또한 차고 건조한 겨울철 공기도 기도를 자극하는 원인이 되어 기도의 점막기능을 저해하고, 면역체계의 기능을 저하시켜 증상을 악화시키기도 한다.⁶

이 연구에서는 비타민 D가 호흡기질환에 미치는 영향에 대해 알아보고, 혈중 비타민 D의 농도에 따라 소아에서 겨울철 세기관지염으로 입원한 환자의 임상 양상의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2016년 11월부터 2017년 4월까지 대구 파티마병원에서 세기관지염으로 진단되어 입원한 환아들을 대상으로 하였으며, 폐렴과 같은 다른 호흡기질환을 동반한 환아들은 제외하였다. 환아들은 입원 당시 발열, 기침, 흉부함몰, 천명음, 호흡곤란, 수유곤란의 증상이 있었다. 일반적으로 세기관지염의 증상의 정도와 경과를 예측할 수 있도록 다양한 점수체계가 있다. Modified Tal's score system은 최근 연구에서 세기관지염의 정도를 평가하는 데 널리 이용되고 있고, 여기에는 분당 호흡 수, 천명음, 산소포화도, 부가적인 호흡근육의 운동 정도가 포함되고, 각각의 항목은 증상의 정도에 따라 0-3점으로 나누어 각각의 합이 5점 이하에 해당하는 군을 경증, 6-10점까지를 중등증, 11-12점을 중증으로 나누어 평가한다.⁷ 이 연구에서는 modified Tal's score system의 분류에 따라 경증에 해당하는 환아들을 대상으로 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였고, 스테로이드 및 흡입치료를 시행하여 질병의 경과에 영향을 주었거나, 기록이 불충분한 경우, 세기관지염으로 진단되었으나 25(OH)D 검사가 시행되지 않은 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 방법

환아를 혈청 비타민 D 농도가 20 ng/mL 미만을 부족군, 20 ng/mL 이상을 정상군으로 분류하여, 각 군 간의 성별, 입원 당시의 나이, 출생력, 분만 형태, 출생 후 3개월 전/후의 수유 형태, 임신 중 산모의 비타민 D 복용 여부, 출생 후 환아의 비타민 D 약제 복용 여부, 가족 중 흡연자의 유무, 애완동물의 유무, 과거력상 호흡기질환의 유무(기관지염, 모세기관지염, 폐렴, 신생아호흡곤란증후군, 일과성 빠른 호흡으로 입원, 외래진료를 받은 경우), allergy의 가족력, 형제의 유무, 보육기관 등원 유무, 입원 기간, 발열 정도, 입원 전후의 기침 기간 등의 병력과 혈액검사 결과를 비교하였다. 입원 당시

시행한 혈액검사 항목은 말초혈액의 백혈구 수(white blood cell), 혈소판 수(platelet count), 혈색소수치(hemoglobin level), 적혈구 용적률(hematocrit), 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate), C-반응단백질(C-reactive protein), 전해질, 아스파르테아미노전달효소(aspartate aminotransferase), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase), 총빌리루빈, 총단백, 알부민, 혈청 총 IgE (total IgE), 혈청 철(serum iron), 페리틴(ferritin), 총철결합능(total iron binding capacity), 25(OH)D, Mycoplasma 감염 여부, 호흡기바이러스 중합효소연쇄반응검사(총 14종) (respiratory virus polymerase chain reaction)가 포함되었다. 25(OH)D의 경우 차광 처리된 serum separating tube에 채혈한 뒤, 화학 발광체를 이용한 chemiluminescence immunoassay 방법으로 검사하였다. 또한, 퇴원의 기준은 modified Tal's score system의 항목에서 분당 호흡 수가 30회 미만이거나, 천명음이 소실되고, 산소포화도가 95% 이상을 유지하고, 흉부함몰 증상이 없는 상태를 모두 만족할 때로 삼았다.

3. 통계 분석

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 혈청 비타민 D의 농도에 따른 각 변수와의 관계를 비교하기 위해 대상 환자의 임상 양상 및 과거력, 가족력 등은 빈도분석, 혈액검사 결과는 기술통계의 방법으로 분석하였고, 두 군 간의 차이를 확인하기 위해 chi-square test 및 Fisher exact test를 이용하였으며, 두 군 간의 평균값 차이를 확인하기 위해 독립 t-검정을 시행하였다. 이때 P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 의미가 있다고 하였다. 또한 정규분포를 따르지 않는 경우에는 Mann-Whitney U-test를 추가로 실시하였다.

결 과

2016년 11월부터 2017년 4월까지의 연구 기간 동안 급성세기관지염으로 진단된 환아는 총 198명으로 그중 연구 대상에 해당하는 환아는 총 64명이었다. 대상 환자 중 비타민 D 부족군은 45명(70.3%), 비타민 D 정상군은 19명(29.7%)으로 나타났다. 연구 대상에서 제외된 환아는 총 134명이었고, 이들 가운데 중증도가 중증에 해당하는 환아는 3명, 중등도에 해당하는 환아는 9명, 연구에 동의하지 않았거나 자료가 불충분한 환아가 28명, 치료가 먼저 진행되어 질병의 경과에 영향이 있었다고 판단된 환아의 수는 21명, 25(OH)D 검사가 시행되지 않은 환아는 73명이었다.

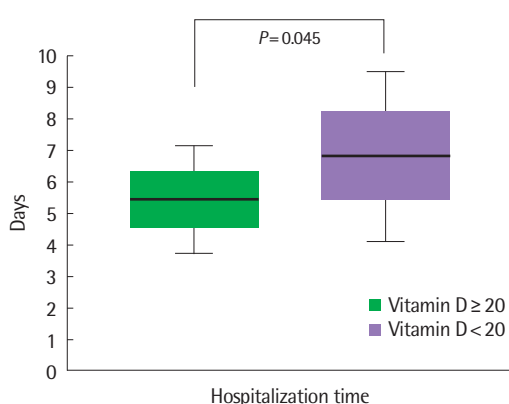
비타민 D 정상군에서 남아는 35명(77.8%), 여아는 10명(22.2%)이었고 비타민 D 부족군에서 남아는 13명(68.4%), 여아는 6명(31.6%)으로 두 군에서 성별에 대한 차이는 없었다(Table 1).

두 군 간의 임상 양상에 대한 비교에서는 입원 당시의 나이, 출생력, 분만 형태, 가족 중 흡연자의 유무, 애완동물의 유무, allergy의

Table 1. Comparisons in clinical characteristics

| Variable | Vitamin D \geq 20 (n=45) | Vitamin D < 20 (n=19) | P-value |
|---|-------------------------------|--------------------------|---------|
| Age (mo) | 3.0 (2.5–6.0) | 5.0 (3.0–9.0) | 0.240 |
| Sex, male:female | 35:10 | 13:6 | 0.430 |
| Gestational age (wk) | 38.2 \pm 1.4 | 38.6 \pm 1.3 | 0.329 |
| Birth weight (kg) | 3.2 \pm 0.3 | 3.3 \pm 0.4 | 0.372 |
| Body weight at admission (kg) | 7.9 \pm 2.5 | 8.0 \pm 2.3 | 0.816 |
| Hospitalization time (day) | 5.4 \pm 1.7 | 6.8 \pm 2.7 | 0.045 |
| Body temperature at admission ($^{\circ}$ C) | 38.3 \pm 0.1 | 38.5 \pm 0.4 | 0.254 |

Values are presented as median (interquartile range), number of patients, or mean \pm standard deviation.

**Fig. 1.** Comparisons of hospitalization time between vitamin D \geq 20 and vitamin D < 20 groups.

가족력, 형제의 유무, 보육기관 등원 유무, 입원 기간, 발열 정도, 입원 전후의 기침 기간 등은 두 군 간의 유의미한 차이가 없었다.

재원 기간에서는 비타민 D 부족군에서는 5.4 \pm 1.7일, 비타민 D 정상군에서는 6.8 \pm 2.7일로 비타민 D 부족군에서 비타민 D 정상군보다 재원 기간이 통계학적으로 유의하게 길었다($P=0.045$) (Table 1, Fig. 1).

호흡기질환의 이환력 비교에서는 호흡기질환의 과거력이 있었던 경우가 비타민 D 정상군에서 전체 42명 중 5명(11.9%), 비타민 D 부족군에서는 18명 중 9명(50%)으로 비타민 D 부족군에서 호흡기질환의 과거력을 가지고 있는 경우가 통계학적으로 많았다($P=0.001$; odds ratio, 7.4) (Table 2).

다음으로, 출생 후 3개월 동안 수유 형태와, 출생 3개월 이후의 수유 형태의 비교에서는 모유를 먹은 군, 분유를 먹은 군, 혼합수유를 한 군으로 나누어 비교를 해보았을 때, 비타민 D 부족군과 비타민 D 정상군에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었고, 임신 중 산모의 비타민 D 보충제 복용 여부와 환자의 비타민 D 복용 여부를 비교했을 때에도 두 군에서 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

비타민 D 부족군과 비타민 D 정상군 간의 혈액검사 수치 비교에

Table 2. Comparisons of disease morbidity between vitamin D \geq 20 and vitamin D < 20 groups

| Variable | Previous respiratory infection | | Total |
|---------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| | Positive | Negative | |
| Vitamin D \geq 20 | 5 (11.9) | 37 (88.1) | 42 (100) |
| Vitamin D < 20 | 9 (50.0) | 9 (50.0) | 18 (100) |
| Total | 14 (76.7) | 46 (23.3) | 60 (100) |

Values are presented as number of patients (%). Odds of previous respiratory infection are 7.4 on serum vitamin D levels ($P=0.001$).

Table 3. Comparisons of clinical features

| Variable | Vitamin D \geq 20 | Vitamin D < 20 | Total | P-value |
|--------------------------------------|---------------------|----------------|-------|---------|
| Feeding form (first 3 months of age) | | | | |
| Breast milk | 10 | 5 | 15 | 0.668 |
| Formula milk | 9 | 5 | 14 | |
| Mixed | 25 | 8 | 33 | |
| Feeding form (3 months after birth) | | | | |
| Breast milk | 5 | 5 | 10 | 0.303 |
| Formula milk | 34 | 12 | 46 | |
| Mixed | 5 | 1 | 6 | |
| Maternal vitamin D supplement | | | | |
| Positive | 18 | 12 | 30 | 0.065 |
| Negative | 26 | 6 | 32 | |
| Patients vitamin D supplement | | | | |
| Positive | 4 | 3 | 7 | 0.404 |
| Negative | 40 | 15 | 55 | |

Values are presented as number of patients.

서는, 혈중 25(OH)D 수치는 비타민 D 부족군에서 11.7 \pm 4.9 ng/mL, 비타민 D 정상군에서 28.8 \pm 5.0 ng/mL로 두 군에서 차이가 있었고($P<0.001$), 백혈구 개수, 혈색소수치, 혈소판 개수, 전해질(칼슘, 인), 혈청 총 빌리루빈, 혈청 총 IgE, 아스파르트이트아미노 전달효소, 알라닌아미노 전달효소, 혈청 철, 페리틴, 총철결합능, Mycoplasma 감염 유무 항목에서는 차이가 없었다.

호흡기바이러스 중합효소연쇄반응검사(총 14종)에서 전체 대상 환자 중 56명(87.5%)에서 원인 바이러스가 검출되었고, 비타민 D 정상군에서 40명(88.9%), 비타민 D 부족군에서 16명(84.2%)으로 두 군 간에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다($P=1.000$). 각 군에서 확인된 바이러스는 비타민 D 정상군에서는 A형 호흡기융합 바이러스 감염이 34명(85%), 아데노바이러스와 A형 호흡기융합 바이러스의 복합 감염이 3명(7.5%), 코로나바이러스 감염이 2명(5%), 아데노바이러스와 4형 파라인플루엔자 바이러스 감염이 1명(2.5%) 순서로 나타났고, 비타민 D 부족군에서는 A형 호흡기융합 바이러스 감염이 14명(87.5%), 리노바이러스, 4형 파라인플루엔자 감염이 각각 1명(6.3%)의 순서로 나타났고, 각 군에서 바이러스의 종류에 따른 재원 기간의 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Comparisons of clinical features according to the type of virus

| Variable | No. of patients | Hospitalization time (day) | P-value |
|------------------------|-----------------|----------------------------|---------|
| Vitamin D ≥ 20 | | | |
| RSV A | 34 | 5.5±1.7 | 0.239 |
| Adenovirus coinfection | 4 | 4.0±0.8 | |
| Coronavirus | 2 | 6.0±2.8 | |
| Vitamin D < 20 | | | |
| RSV A | 14 | 6.8±2.9 | 0.940 |
| Parainfluenza virus | 1 | 6.0 | |
| Rhinovirus | 1 | 6.0 | |

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.
RSV A, respiratory syncytial virus A.

고 찰

비타민 D는 주로 태양광(UV 290–39 nm)과 식품을 통해 생성되고, 간과 신장에서 대사되어 저장형인 25(OH)D 형태로 활성화된 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)2D3) 형태로 전환되어 체내에서 칼슘 항상성 유지에 관여하고, 이와 관련된 구루병의 원인이 된다. 최근에는 칼슘 항상성 유지 이외에도 비타민 D 수용체가 피부, 대장, 전립선, 유방, 췌장, 심장, 면역세포에도 존재하여, 각각의 기관과 연관된 질병의 발병기전에도 연관이 있다는 연구 결과가 발표되기 시작하였고, 또한 체내 비타민 D의 상태가 정상과 부족의 중간 상태인 불충분(insufficiency)인 상태에서도 질병을 일으킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었다.²

비타민 D는 체내에서 25(OH)D 형태로 존재하고, 주로 신장에서 CYP27B1 효소에 의해 1,25(OH)2D3 형태로 수산화되고 이들은 주로 부갑상선 호르몬 조절을 통해 골 대사와 칼슘 항상성에 작용한다. 이외에도 현재는 비타민 D 수용체와 CYP27B1이 존재하는 모든 세포에서 비타민 D와 결합하여 세포분화와 기능에 영향을 미친다고 알려져 있다. 특히나 선천성 면역과 획득성 면역계에 영향을 주게 된다. 알려진 대로 단핵구(monocyte)는 Toll-like receptor (TLR)를 통해 항균작용을 하게 되는데, 한 번 TLR을 통해 항원을 인지한 이후에는 TLR 결합부위를 지닌 CYP27B1과 비타민 D 수용체에 강한 유도반응을 일으켜서 바이러스, 세균, 곰팡이 등의 항원의 세포막을 약화시킨다. 그리고, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12, tumor necrosis factor- α 같은 염증성 cytokine 생성을 억제하기도 하고, 단핵구를 대식세포(macrophage)로 분화시켜 탐식작용을 활발하게 한다. 비타민 D는 또 다른 항원제시세포(antigen presenting cell)인 수지상세포(dendritic cell)의 작용에도 중요한 역할을 하게 된다. 수지상세포의 성숙과 분화과정에 관여하여, T cell과 B cell에 항원을 제시하여 획득면역반응을 시작하도록 하고, 각종 cytokine을 분비하여 면역반응을 조절할 수 있도록 한다. 또한 비타민 D는 T cell과 B cell에 존재하는 비타민 D 수용체와 비타민 D 활성효소(CYP27B1)의 발현을 조절하여 획득면역체계

에도 영향을 미친다. B cell 증식과 분화를 억제하고 세포자멸사(apoptosis)를 유발하고 면역글로불린 생성을 억제하기도 한다. T cell의 아형 중 T-helper cell의 증식과 분화, cytokine 분비를 억제하고 regulatory T cell을 유도하여 IL-17같은 염증성 cytokine을 감소시키고, IL-10같은 항염증성 cytokine의 분비를 증가시킨다.^{8–11}

호흡기는 잠재적인 항원에 항상 노출이 되어 있고, 위에서 말한 면역반응이 활발하게 이루어지고, 기도의 상피 조직은 호흡기바이러스감염의 1차 방어선 역할을 하게 된다. 섬모로 덮여 있는 점액질 층은 선천성면역반응의 주된 역할을 한다. 비타민 D는 흡입된 항원을 제거하는 역할을 함과 동시에 TLR을 가지고 있어서 이들을 통해 바이러스 RNA를 감지하게 된다. 최근 연구에 따르면 기도 상피층에서 CYP27B1 유전자의 발현이 상대적으로 많이 존재해서, 저장형인 25(OH)D를 활성형태인 1,25(OH)2D3로 변화시킬 수 있고 이를 통해 바이러스의 항원 노출에 대한 숙주의 반응을 높일 수 있다.¹² 비타민 D는 기도와 폐에 존재하는 대표적인 antimicrobial peptide인 beta-defensin의 생성을 증가시킨다.¹³ 그리고, 비타민 D는 대식작용을 조절하는 매개체 역할을 한다. 한 연구에 따르면 기도 상피에서 비타민 D는 활성형태인 1,25(OH)2D3로 존재하고, 이들은 바이러스를 인지하여 면역반응을 유도하는 nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway를 억제하는 역할을 한다. 호흡기융합바이러스의 경우는 기도 상피에서 감염되고, 복제되는데, NF- κ B pathway에 의해서 호흡기융합바이러스가 인지되면, 이 pathway가 각종 cytokine들의 분비를 유도하여 면역반응을 활성화시켜 감염 증상이 나타나게 된다. 비타민 D는 NF- κ B pathway가 viral DNA를 인식하는 것을 막아서 NF- κ B pathway가 활성화되는 것을 억제시키고, 또한 이를 통해 염증반응이 일어나는 것을 억제시키는 역할을 한다.¹⁴ 이러한 비타민 D의 호흡기바이러스에 대한 면역 기능으로 인해 비타민 D 농도가 정상인 군에서 바이러스 복제가 억제되며, 호흡기감염의 유병률이 낮아진다. 이 연구에서도 비타민 D 정상군에서 부족군에 비해 과거 호흡기감염의 유병률이 유의하게 낮았다. 또한 여러 임상 양상 중 재원 기간이 비타민 D 정상군에서 짧은 것도, 비타민 D의 호흡기면역체계에 대한 영향으로 바이러스 제거가 빨리 되어 호전된 것으로 생각한다.

여러 연구에서도 비타민 D의 농도와 호흡기질환의 상관관계에 대한 결과가 보고되었다. 성인을 대상으로 한 연구이기는 하지만, 핀란드 연구에서는 혈청 비타민 D의 농도가 낮을수록 호흡기질환으로 근무를 하지 못하거나 운동능력이 떨어진다는 보고가 있었다.¹⁵ 일본에서도 호흡기질환으로 중환자실에 입원한 28명의 환자들 중 혈청 비타민 D가 낮을수록 세기관지염의 정도가 심해서 산소와 인공호흡기를 사용해야 하는 경우가 많았다는 연구가 있다.¹⁶ 이외에도 여러 나라의 연구에서 비타민 D와 염증성질환에 대한 연구가 보고되었고, 낮은 비타민 D 농도에서 염증성질환, 특히 호흡기질환의 유병률이 높았다는 연구가 있었다. 또한 비타민 D 보충

제를 섭취하는 것이 소아에서 호흡기질환의 증상의 정도를 낮춰주거나 예방하는 역할을 한다는 보고도 있다.¹⁷⁻²⁰ 비타민 D와 호흡기 감염의 연관성을 보다 분명히 증명하기 위해서는, 이 연구와 같은 후향적인 연구가 아닌, 비타민 D 정상군과 부족군을 먼저 나눈 뒤, 두 군에서의 호흡기질환 유병률을 조사하는 전향적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

Yang 등²¹은 모유수유와 관련성에 관한 연구에서, 수유모에게 비타민 D가 풍부한 식품을 섭취하고, 비타민 D 보충제를 1,000-2,000 IU를 공급하여도 모유 내 비타민 D 농도가 부족했다. 이때문에 완전 모유만 수유하는 소아에서 비타민 D 부족이 일어날 수 있으며, 모유수유보다는 비타민 D 보충제를 공급하는 것이 비타민 D 부족 환자에서 혈중 비타민 D 농도를 높이는 데 도움이 된다고 발표하였다. 이 연구에서는 수유모, 환아에게 비타민 D 보충제의 사용 유무에 따른 비타민 D 농도 차이는 없었다. 그러나, 이러한 결과는 연구 당시 수유모의 비타민 D 농도를 확인하지 못한 점, 비타민 D 보충제 복용 시점의 비타민 D 농도를 알 수 없어 결과를 분석하기에 한계가 있다.

임신 중 산모의 비타민 D와 관련성에 대한 연구도 많이 보고되어 있다. 임신 중 산모의 비타민 D를 공급받았을 경우 태아의 면역체계와 관련된 유전자 발현에 영향을 미치고, 이를 통해 면역계의 성숙과 출생 이후 알레르기의 발생을 줄여주는 역할을 함과 동시에 출생 이후 호흡기질환의 가능성을 낮추는 역할을 하게 된다.²²⁻²⁶

이 연구에서는 의무기록을 후향적으로 분석하여, 기간이 한정되어 있고, 기록이 불분명한 경우를 제외하여 연구에 포함된 환자의 수가 적었다. 또한 이전의 환아와 산모의 과거력을 보호자의 기억에 의존했다는 점이 연구의 제한점이 될 수 있다. 이 연구에서는 비타민 D의 부족이 입원 기간의 연장을 초래하고 과거의 호흡기질환과도 연관이 있다는 결과를 얻을 수 있었다. 이를 통해 비타민 D가 부족한 소아에서 이를 보충하는 치료가 입원 기간을 단축시키고 이후의 호흡기질환 발생률을 낮출 수 있을지, 추후 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Park HA, Kim SY. Recent advance on vitamin D. *J Korean Med Assoc* 2013;56:310-8.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12:976-89.
- Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69-87.
- Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1019-34.
- Rafiq R, Thijs W, Prein R, de Jongh RT, Taube C, Hiemstra PS, et al. Associations of serum 25(OH)D concentrations with lung function, airway inflammation and common cold in the general population. *Nutrients* 2018;10.
- McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and redictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013;48:797-803.
- Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009;65(5 Pt 2):106R-13.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011;59:881-6.
- Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
- Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm* 2011;86:217-37.
- Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
- Hansdottir S, Monick MM, Lohan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010;184:965-74.
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-7.
- Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011;53:199-201.
- Larkin A, Lassetter J. Vitamin D deficiency and acute lower respiratory infections in children younger than 5 years: identification and treatment. *J Pediatr Health Care* 2014;28:572-82.
- Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr* 2012;1:6-14.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- Charan J, Goyal JB, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-3.
- Yang HR, Seo JW, Kim YJ, Kim JY, Ryoo E, Sim JG, et al. Recent concepts on vitamin D in children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2009;52:1082-9.
- Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and post-natal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:422-6.
- Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology* 2012;23:64-71.
- Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:473-7.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:

- 788-95.
26. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.