

아토피 피부염에서의 마이크로바이옴 연구

김민혜

이화여자대학교 내과학교실

Microbiome Research in Atopic Dermatitis

Min-Hye Kim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Atopic dermatitis (AD) is a representative allergic disease that is accompanied with high disease prevalence and considerable socioeconomic burden. While the pathophysiology is largely unknown, the role of microbes in health and diseases has drawn attention. The development of metagenomics that is a recent advance in analyzing microbiome has enabled us to research how microbiome impacts the development and aggravation of AD. Skin microbiome and intestinal microbiome are assumed to affect the AD. Research has shown a difference in skin and intestinal microbial composition between AD patients and normal controls. Based on the findings of microbial impacts on the AD, efforts to use probiotics for the treatment or prevention of AD have been made. However, further research is needed until the firm conclusion is reached.

Key words: Dermatitis; Atopic; Microbiota; Microbiome

Corresponding Author: Min-Hye Kim
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: +82-2-2650-6018
Fax: +82-2-2655-2076
E-mail: mineyang81@ewha.ac.kr

Received 3 Apr 2018
Revised 5 May 2018
Accepted 12 Jun 2018

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/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

아토피 피부염은 만성 염증성 질환으로, 재발을 반복하며 극심한 가려움과 건조함을 특징으로 하는 습진성 피부병변이다 [1]. 전 세계적으로 2백만명의 소아들이 이 질환으로 인해 고통받고 있으며, 이로 인한 재정적 영향은 미국에서 한 해에만 10억 달러에 이른다 [1]. 또한 대표적인 IgE 매개성 질환 중 하나로, 다른 알레르기 질환인 알레르기 비염, 천식으로 이어지는 알레르기 행진의 시작점이 되기도 한다 [2].

아토피 피부염의 발생 원인이나 위험인자로써는 가족력이나 환경인자 등 여러가지 요인이 있고 [2], 그 중에서도 위생 가설 (hygiene hypothesis)이 알레르기 질환의 발생 원인을 설명하는 중요한 기전으로 받아들여지고 있다 [3]. 이 위생 가설의 중요한

축으로 미생물의 역할을 생각하지 않을 수 없으며, 최근 아토피 피부염 관련 연구들에서 미생물에 대한 연구들이 많이 이루어지고 있다. 인체에는 인간의 세포 수의 10배에 달하는 10^{14} 개의 미생물이 존재하며, 이들은 인간과 공생하며 인간의 소화 기능, 영양분 흡수, 면역 체계 등에서 여러 중요한 역할을 맡고 있다 [4]. 현대의 식이 습관이나 환경 변화, 항생제 사용 증가 등이 인체의 미생물 구성이나 환경에 변화를 일으키고, 이러한 마이크로바이옴의 변화가 알레르기 질환의 발생 위험을 높인 것으로 추측해볼 수 있다 [5].

하지만, 이러한 미생물 구성과 알레르기 질환의 관계를 파악하고자 해도 기존의 배양 기술로는 전체 세균의 1% 밖에 식별할 수 없는 한계점이 있다 [6]. 최근 배양 가능 여부와 상관없이 환경에 존재하는 모든 미생물을 유전자 분석 방법으로 규명할 수

있는 메타게놈(metagenomics) 분석 방법이 발달하고 이용됨에 따라 미생물 관련 분야의 연구도 폭발적으로 늘어나고 있는 추세이다 [7]. 이에 저자는 아토피피부염과 관련된 마이크로바이옴 연구 현황들을 정리하여 살펴보고, 연구들의 의미와 향후 나아갈 방향에 대해 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 피부 마이크로바이옴 연구

아토피피부염 환자의 피부 마이크로바이옴의 변화를 알기 위해서는 건강한 인간의 피부 마이크로바이옴을 이해하는 것이 선행되어야 한다. 미생물은 우리 피부에서 다양한 역할을 하는데, 단위면적(cm^2) 당 10^7 개나 되며 [8], cathelicidin이나 β -defensin과 같은 항균 펩타이드를 생성하여 피부의 선천 면역 반응을 강화시키기도 하고, 피부공생균은 interleukin (IL)-1 신호 전달 경로를 통해 Th1 세포 기능을 촉진하고 반대로 알레르기 질환을 일으킬 수 있는 Th2 세포 기능은 억제하여 면역 체계 발달을 조절한다 [1]. 이러한 피부 마이크로바이옴은 태아 때부터 모체의 미생물에 의해 영향을 받는다는 것이 알려졌다. 태아의 피부 상재균은 분만 과정에서 영향을 받는데, 질식 분만으로 태어난 신생아의 피부는 모체의 질 내 세균과 유사하게 *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* 종(species)이 많이 발견되고, 제왕절개로 태어난 신생아의 피부는 모체의 피부와 비슷하게 *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* 종이 많이 발견되었다 [9]. 건강한 성인의 피부 마이크로바이옴에 대한 연구들에서는 Grice 등의 연구에서 대표적으로 4가지 문(phylum), Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (17%), Bacteroidetes (7%)와 종(species), *Corynebacteria* (22.8%), *Propionibacteria* (23.0%), *Staphylococci* (16.8%)가 흔히 발견되었으며 [10], Fierer 등의 연구에서도 *Propionibacteria* (32%), *Streptococcus* (17%), *Staphylococcus* (8%), *Corynebacterium* (4%), *Lactobacillus* (3%)가 가장 흔한 균주로 나타났다 [11].

아토피피부염과 피부 마이크로바이옴의 연구는 아직까지는 충분하지는 않은 편이며, 일부에서는 서로 다른 결과를 보이기도 한다(Table 1). 피부 마이크로바이옴의 풍부함이나 다양성이 감소한 소아에서의 아토피피부염 발생이 증가한 것을 보면 초기 피부 마이크로바이옴은 알레르기 감작이 생기지 않도록 긍정적인 영향을 미치는 것일 수 있다 [1]. 하지만 이에 대해서는 아직 상반되는 결과들이 있어 결론을 내리기 어렵다. 보육원 노출이 미생물 항원 노출을 증가시키고 아토피피부염 발생 위험을 낮춘다는 보고들도 있지만 [12,13], 이러한 상관관계가 증명되지 않은 연구들도 있다 [14,15]. 집안 내의 세균 endotoxin에 대한 초기 노출도 어떤 연구에서는 아토피피부염 발생에 대해 보호 효과 있다고 밝힌 반면 [16,17], 어떤 연구에서는 그 장기적인 이득에 대해서는 불분명하거나 오히려 알레르기반응의 위험을 증가시

킬 수 있다고 보고하고 있어 아직 확실한 결론을 내리기는 어렵다 [18,19]. 항염증 치료와 항생제 치료로 아토피피부염을 치료하게 되면 미생물 다양성, 특히 *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*이 증가하게 되며 [20], 다른 연구에서는 아토피피부염의 증상이 호전된 환자의 미생물 다양성은 질병이 없는 환자의 피부와 비슷한 수준으로 회복되는 것을 관찰하였다 [21]. 또한 아토피피부염 환자의 피부 병변 조직에서는 바람직하지 않은 미생물로부터 방어해주는 cathelicidin이나 β -defensin과 같은 항균 펩타이드가 더 적게 생성되며 [22], 이는 아마도 항균 펩타이드를 생성하는 피부 공생균이 감소하기 때문일 가능성이 있다 [23]. 이러한 연구 결과들을 종합했을 때, 피부 마이크로바이옴이 인간의 피부에서의 염증 반응과 임상 증상에 중요한 역할을 갖고 있을 가능성이 높다고 할 수 있다.

그 중에서도 아토피피부염과 *S. aureus*의 상관관계는 오래 전부터 제시된 바 있다. 아토피피부염 병변의 90% 이상에서 *S. aureus*가 발견되는 반면, 정상인 피부에서는 5% 미만에서만 *S. aureus*가 상재균으로 발견되었다 [22,24]. 아토피피부염에서 *S. aureus*는 세균 감염 이상의 역할이 있는 것으로 생각된다. *S. aureus* 초항원(superantigens)은 말초 T 림프구를 자극하여 피부염 병변을 만들 수 있고, 항균 펩타이드 생성을 촉진하는 IL-17과 IL-22를 생성하는 Th17 세포를 막을 수도 있다 [25,26]. 또한 아토피피부염 환자에서는 이러한 초항원에 대한 특이 IgE를 만들어내고 질병 중증도와 상관관계를 보이기도 한다 [27]. Kong 등의 연구에서는 *S. aureus*와 아토피피부염 중증도 사이에 상관관계를 보여 *S. aureus*의 증가와 피부 세균 다양성 감소가 아토피피부염의 발병 또는 악화 기전과 관련이 있으며, *S. aureus*가 다른 미생물들과도 상호작용을 할 가능성이 높다는 것을 보여주었다 [20]. 또한 다른 연구에서는, 피부보습제 치료 후 호전된 치료 반응군에서 세균 다양성이 증가하고 *Staphylococcus* 균이 감소하는 것을 관찰하기도 하였다 [21].

또다른 마이크로바이옴 연구에서는, *Staphylococcus epidermidis*도 아토피피부염 환자에서 더 많이 발견되고 [28], 아토피피부염의 악화 시에도 증가하는 양상을 보였다 [21]. 효모 균인 *Malassezia*에 대한 IgE 항체도 아토피피부염 환자에서 정상대조군보다 높게 측정되고, ketoconazole이나 itraconazole과 같은 항진균제 사용 후 아토피피부염 증상의 중증도가 감소하는 양상을 보이기도 하였다 [29]. 이렇게 여러 마이크로바이옴 연구들을 통해 미생물들과 그들간의 불균형이 아토피피부염과 매우 밀접한 상관관계가 있음을 추측해 볼 수 있다.

2. 장내 마이크로바이옴 연구

아토피피부염은 피부 염증이 대표적이지만 전신적인 알레르기 반응을 수반하는 질환이므로 전신적인 면역반응에 중요한 역할을 하는 장내 세균을 고려해야 하며 이와 관련된 연구들을 살펴보고자 한다. 인간의 장에는 100조개나 되는 미생물이 서식하

Table 1. Human microbiome studies on atopic dermatitis* [40]

Researcher	Disease	Subjects	Design	Sample	Method	Key findings	Comments
Dekio et al. (2007) [41]	Atopic dermatitis (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 significantly more commonly in AD patients, whilst <i>Dietzia maris</i> was detected significantly more commonly in normal controls.	Profile
Penders et al. (2007) [42]	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 to 3.04). Infants colonised with <i>Clostridium difficile</i> (▲) were at higher risk of developing eczema (OR=1.40; 95% CI 1.02 to 1.91) and diagnosis of atopic dermatitis during the home visit (OR=1.73; 95% CI 1.08 to 2.78).	Profile Longitudinal
Wang et al. (2008) [32]	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) [11]	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) [10]	Normal skin flora	Adults 10 (healthy control)	Observative	Skin swab and scraping	16S rRNA gene sequencing	<i>Propionibacteria</i> species and <i>Staphylococci</i> species predominated in sebaceous sites. <i>Corynebacteria</i> species predominated in moist sites, although <i>Staphylococci</i> species were also represented. A mixed population of bacteria resided in dry sites, with a greater prevalence of β -Proteobacteria and Flavobacteriales.	Profile

Table 1. Continued 1

Researcher	Disease	Subjects	Design	Sample	Method	Key findings	Comments
Dominguez-Bello et al. (2010) [9]	Normal skin flora	Mother & neonates 4 (vaginal delivery) 6 (cesarian section, C-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 C, Cavalleri D (2010) [31]	Normal gut flora	Children 15 (from Burkina Faso, Africa) 15 (from Florence, Italy)	Case-control	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
Capone et al. (2011) [43]	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 <i>Staphylococci</i> , their significant decline contributes to increased population evenness by the end of the first year.	Profile Longitudinal
Human Microbiome Project Consortium (2012) [4]	Normal skin flora	Adults 242 (Human Microbiome Project (HMP) 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 HH, Segre JA (2012) [20]	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 Longitudinal

Table 1. Continued 2

Researcher	Disease	Subjects	Design	Sample	Method	Key findings	Comments
Gosalbes et al. (2013) [44]	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 Longitudinal
Seite et al. (2014) [21]	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
Kim et al. (2017) [45]	AD	Children 27 (case) 6 (control)	Case-control	Skin washing fluid	16S rRNA gene sequencing	Microbial diversity was decreased in AD, and was restored following treatment. AD was characterized by the domination of <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , and <i>Streptococcus</i> , whereas <i>Alcaligenaceae</i> (f), <i>Sediminibacterium</i> , and <i>Lactococcus</i> were characteristic of healthy skin.	Profile

EU, European Union; ▲, increase; ▼, decrease; * Table was cited and modified with permission from Allergy Asthma & Respiratory Disease Journal.

고 있으며, 외부 항원에 대한 면역 반응과 면역 관용을 관장하는 기관이 된다 [30]. 한 연구에서 선진국과 개발도상국으로 대표되는 유럽과 아프리카의 소아를 대상으로 장내 세균의 종류와 다양성이 다르게 나타나는 것을 증명하였는데, 유럽 소아에서는 Actinobacteria와 Bacteroidetes가, 아프리카 소아에서는 Firmicutes와 Proteobacteria가 많이 관찰되었으며, 아프리카 소아에서 유럽 소아에 비해 세균의 다양성도 더 높게 관찰되었다 [31]. 이는 유럽 소아에서 아토피피부염과 알레르기 질환의 유병율이 훨씬 더 높게 나타나는 현상과도 관련이 있을 것으로 생각된다. 직접적으로 아토피피부염 환아를 대상으로 한 장내 마이크로바이옴 연구를 살펴보면, 아토피피부염을 가진 환아에서 정상대조군과 비교하여 첫 18개월 동안 대변에서의 미생물 다양성이 더 감소해있었고 [32], 이와 유사하게 알레르기 고위험군 소아에서 생후 1주에 관찰한 장내 마이크로바이옴의 다양성이 높을 수록 아토피피부염 발생 위험이 낮아지는 연구도 있었다 [33]. 이 외에도, 생후 1개월 대변 내의 세균 다양성 저하가 2세 때 아토피피부염 발생과 관련있음을 밝힌 연구도 있었다 [34]. 대변 내 16S rRNA sequencing을 이용한 장내 세균 연구에서, 속 수준에서는 아토피피부염 환자의 경우 *Escherichia/Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Clostridium XIVa* 이 많이 발견되었고, 정상대조군에서는 *Bifidobacterium*, *Megasphaera*, *Haemophilus*, *Streptococcus* 가 많이 발견되었다. 종 수준에서는, 아토피피부염 환자의 경우, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnavus*, *Akkermansia muciniphila* 등이 많이 발견되었고, 정상대조군에서는 *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus salivarius* 등이 많이 발견되었다 [35]. 여러 연구에서 아토피피부염 환자의 장내 마이크로바이옴이 정상인과 다른 양상을 보이고 다양성도 떨어지는 것을 종합해 볼 때, 장내 세균의 다양성과 특정 세균의 번식도 아토피피부염의 발생에 영향을 미치는 것으로 생각해 볼 수 있다.

결론

그 동안의 정상 건강인 혹은 아토피피부염 환자들의 마이크로바이옴 연구 결과를 종합해 보았을 때, 아토피피부염과 피부/장내 마이크로바이옴의 다양성에는 중요한 상관성이 있어 보인다. 또한 전체 마이크로바이옴 뿐만 아니라 특정 세균, 특히 피부에서는 *S. aureus*가 중요한 미생물로 작용함을 추측해 볼 수 있었다. 이렇게 마이크로바이옴 연구는 기존 배양 기반의 미생물 연구의 한계를 벗어나 전체 미생물 구성을 알 수 있는 편견없는 정보를 주며, 배양 가능성과 관계없이 중요한 역할을 하는 미생물 후보를 알 수 있다는 점에서 큰 장점을 가지고 있다. 하지만 아직까지 마이크로바이옴 연구에서도 유의할 점이 몇 가지 있다. 마이크로바이옴 분석에 사용되는 검체가 해당 장기나 질환을 대표

할 수 있는 지에 대해서는 아직 미지수이다. 또한 검체를 수집하는 방법과 데이터를 분석하는 방법에 있어서도 아직은 합의된 방법이 도출된 것이 아니라서 연구마다 각각 다른 방법을 사용하고 이로 인한 결과의 상이성을 보일 수 있다는 점이다. 또한 각 연구가 서로 다른 분류 체계로 보고하고 있다는 점도 고려 대상이다. 최근에는 분석 방법의 발전으로 종(species) 수준의 보고가 이루어지고 있으나, 이전에는 문(phylum), 강(class), 목(order), 과(family), 속(genus) 등의 상위 분류 체계로 보고하여 정확한 마이크로바이옴 해석에 문제가 있었다. 그 외에도 아직까지 한국인 대상의 마이크로바이옴 연구가 거의 없다는 점, 현재의 마이크로바이옴 연구가 동물실험이나 임상실험, 대규모 환자 연구 등으로 기전 연구가 뒷받침 되지는 못한 점 등은 앞으로 극복되어야 할 마이크로바이옴 연구의 한계점이라고 할 수 있다. 또한 아토피피부염은 여러 요인들의 복합적인 상호 작용의 결과로 발생하는 질환으로 피부 또는 장내 마이크로바이옴 연구 만으로는 이 질환의 병인을 모두 설명하기에는 한계가 있다. 이러한 한계점에도 불구하고, 아토피피부염에서 마이크로바이옴 연구는 현재의 미생물 현황과 그 영향을 파악할 수 있다는 점에서 매우 중요한 시도이며, 이러한 시도를 바탕으로 향후 아토피피부염의 진단, 치료, 예방 등에 다양하게 이용될 가능성이 매우 높다. 실제로 마이크로바이옴 연구 결과를 바탕으로, 건강하고 다양한 마이크로바이옴의 재건, 병원균 억제 또는 치료, 프로바이오틱스의 보충 등을 통해 아토피피부염을 극복해보고자 하는 시도들이 이루어지고 있다. 아토피피부염 뿐만 아니라, 미생물이 중요한 역할을 할 것으로 예상되는 염증성 장 질환에서도 마이크로바이옴 분석을 통해 장내 미생물과 면역 반응의 불균형을 증명하고, 여러가지 치료 효과에 대한 반응 지표로 측정하는 시도를 하고 있어 마이크로바이옴 연구가 실제 진단이나 치료에 이용될 가능성을 높이고 있다 [36]. 물론 프로바이오틱스를 통하여 장내 세균의 변화를 꾀하는 방법으로는 아토피피부염의 발생을 예방할 수 있는 효과는 보였으나, 아직까지 아토피피부염의 치료에 대한 효과는 엇갈린 결과들이 보고되고 있어 향후 더 많은 연구 결과를 통한 결론이 필요한 시점이다 [37-39]. 이에 앞으로 통일된 검사 방법으로 마이크로바이옴 연구가 가진 한계점들을 극복하고, 더 큰 규모로 한국인 대상의 마이크로바이옴 연구를 시행하며, 기전 연구와 임상 실험이 뒷받침된다면, 마이크로바이옴으로 아토피피부염의 발병을 줄이고 이미 발생한 아토피피부염의 치료에도 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. J Dermatol 2015;42: 1137-42.
2. Thomas CL, Fernandez-Penas P. The microbiome and atopic ec-

- zema: More than skin deep. *Australas J Dermatol* 2017;58:18-24.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
 4. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
 5. Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med* 2011;3:14.
 6. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 2008;18:1043-50.
 7. Mathieu A, Vogel TM, Simonet P. The future of skin metagenomics. *Res Microbiol* 2014;165:69-76.
 8. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:167-9.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1378-87.
 13. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *Bmj* 2004;328:1223.
 14. Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, von Berg A, Lehmann I, et al. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAplus. *Allergy* 2011;66:68-75.
 15. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006;61:447-53.
 16. Phipatanakul W, Celedon JC, Raby BA, Litonjua AA, Milton DK, Sredl D, et al. Endotoxin exposure and eczema in the first year of life. *Pediatrics* 2004;114:13-8.
 17. Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:847-54.
 18. Gillespie J, Wickens K, Siebers R, Howden-Chapman P, Town I, Epton M, et al. Endotoxin exposure, wheezing, and rash in infancy in a New Zealand birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1265-70.
 19. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:770-6.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, Darst MA, Travers JB, Leung DY. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1195-202.
 24. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
 25. McFadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993;128:631-2.
 26. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:455-72; quiz 73-4.
 27. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
 28. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999;38:265-9.
 29. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36.
 30. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124:837-48.
 31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-40, 40 e1-2.
35. Zheng H, Liang H, Wang Y, Miao M, Shi T, Yang F, et al. Altered Gut Microbiota Composition Associated with Eczema in Infants. *PLoS One* 2016;11:e0166026.
36. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, Bosman ES, Jacobson K, Sly LM, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology* 2018;155:36-52.
37. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006135.
38. 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.
39. Panduru M, Panduru NM, Salavastru 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.
40. Kim MH, Suh DI, Lee SY, Kim YK, Cho YJ, Cho SH. Microbiome research in food allergy and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:389-98.
41. 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;56:1675-83.
42. 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.
43. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131: 2026-32.
44. Gosalbes MJ, Llop S, Valles 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.
45. Kim MH, Rho M, Choi JP, Choi HI, Park HK, Song WJ, et al. A Metagenomic Analysis Provides a Culture-Independent Pathogen Detection for Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:453-61.