

비타민 D와 천식

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 소아청소년과

이 주 석

=Abstract=

Vitamin D and Asthma

Ju Suk Lee, MD

Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Vitamin D deficiency and asthma are common public health problems worldwide. Recently, newer physiologic functions for vitamin D have been identified. Several studies suggest vitamin D plays a vital and complex role in immune system function and regulation. Asthma is one of the most common chronic diseases worldwide and has been increasing in prevalence over the last decades. Common risk factors for both asthma and vitamin D deficiency, such as an urbanized, westernized lifestyle and obesity have led to a hypothesized link between asthma and vitamin D. The purpose of this review is to present the evidence for a role of vitamin D in asthma. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:219-223]

Key Words : Vitamin D, Asthma, Allergy, Immunity

서 론

천식은 소아에서 가장 흔한 만성 알레르기 호흡기 질환으로 전세계적으로 빈도가 증가하고 있다.¹⁾ 천식 환자의 증가에 대해서는 생후 초기에 미생물 노출이 이후 면역 형성에 영향을 준다는 위생가설 등이 제안되고 있으나²⁾ 위생가설의 경우에 비만이 천식 환자에 미치는 영향과 미생물을 노출되기 쉬운 저소득 수준 도시 가정에서 증가된 천식 유병률을 설명하는 데에는 부족하였다. 따라서 이러한 현상을 설명할 수 있는 기전을 찾기 위한 노력이 있어 왔으며 이러한 노력 과정 중 천식 유병률이 적도에서 멀리 위치한 국가에서 높게 나타나고³⁾ 최근 30년간 비타민 D 결핍이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.⁴⁾ 또한 비만에서 비타민 D의 결핍이 증가하고⁵⁾ 도시 거주자에서 비타민 D의 결핍이 증가

한다.⁶⁾ 이에 따라 비타민 D의 결핍이 천식 발생에 영향을 미친다는 가설이 제안되었다.

비타민 D 대사와 생리 작용

인체 내에서 비타민 D는 대부분을 인체 내에서 생합성을 통해서 이루어지며 초기 비타민 D 전구 물질인 7-dehydrocholesterol 이 피부 내에서 ultra-violet B의 영향을 받아 cholecalciferol로 바뀌게 된다. 이후 cholecalciferol은 간에서 25-hydroxy vitamin D3 [25(OH)D]로 바뀌게 되고 25(OH)D는 칼슘-인 평형을 조절하는 부갑상선 호르몬의 영향을 받아 콩팥에서 1,25-dihydroxy vitamin D3 [1,25(OH)D]로 바뀌게 된다. 그러나 25(OH)D의 일부는 콩팥이 아닌 다른 장소에서 hydroxylation이 일어나며 이러한 과정을 통해 여러가지 면역 작용에 관계하게 된다.⁷⁾

접수: 2012년 9월 17일, 승인: 2012년 9월 19일

책임저자: 이주석, 경상남도 창원시 마산회원구 합성동 50
성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 소아청소년과
Tel : 055) 290-6045 Fax : 055) 290-6044
E-mail : ljs8952194@lycos.co.kr

비타민 D 결핍증의 역학

비타민 D의 피부 내 생합성은 피부의 멜라닌 양, 나이, 인체 내 지방, 위도, 계절, 야외 활동 시간, 선크림의 사용 유무 등에 의해 영향을 받게 된다.⁸⁾ 인체 내 비타민 D는 대부분 피부 내 생합성을 통해 이루어지지만 일부는 과류, 유제품, 생선 등의 섭취를 통해 얻어지기도 한다. 비타민 D의 결핍, 부족 혈중 농도는 25(OH)D 농도를 기준으로 <20 ng/mL (50 nmol/L), 21-29 ng/mL (50-70 nmol/L)로 정의 된다.⁹⁾ 이 농도는 골격의 형성, 유지에 대한 효과를 기준으로 정해졌으며 현재 비타민 D의 면역 계통의 효과를 포함하는 비골격계 영향을 고려한 부족, 결핍 농도는 정해지지 않았다. 비타민 D의 하루 요구량은 보고마다 차이가 있지만, 미국 Institute of Medicine's Committee에서는 1세 이상 소아에서 600 IU를 권장하고 있고¹⁰⁾ 미국소아과학회에서는 출생 후부터 청소년 시기까지 400 IU를 권장하고 있다.¹¹⁾ 성인을 대상으로 한 국내의 한 보고에서 비타민D의 부족은 48.2%, 결핍은 7.9%로 국내에서도 비타민 부족, 결핍이 많이 있으리라 추론된다.^{12,13)}

비타민 D와 인체 면역과의 관계

비타민 D와 감염에 대항하는 숙주 면역에 주요한 역할을 하는 것은 널리 알려져 있으며 비타민 D의 면역 조절 작용은 대식 세포, 수지상 세포 등을 포함하는 각 세포에서 혈중에서 세포 내로 이동한 25(OH)D의 hydroxylation을 통해 이루어진다.¹⁴⁾ 세포 내에서 활성화된 1,25(OH)D는 세포 내의 비타민 D 수용체인 vitamin D receptor (VDR)과 결합하여 선천 면역, 후천 면역에 관계하게 된다. 선천 면역의 경우 antimicrobial peptide의 형성을 유도하는 것으로 알려져 있는데, 세균 감염시 대식 세포 내에서 25(OH)D가 1,25(OH)D로 바뀌게 되고 활성화된 1,25(OH)D는 antimicrobial peptide가 coding된 세포 내의 유전자를 활성화 시켜 결과적으로 cathelicidin을 생성하게 한다.^{7,15)} 또한 비타민 D는 Junction 유전자를 활성화 시켜 인체 내 생체 장벽을 강화시킨다.¹⁶⁾ 비타민 D는 T 세포의 활성화 과정에 직접 영향을 미쳐 후천 면역 반응을 조절하기도 하고 antigen presenting cell의 기능에 영향을 미쳐 후천 면역 반응을 조절한다.

실험실 연구에서 비타민 D는 CD4+T 세포와 interleukin (IL)-2, granulocyte macrophage colony stimula-

ting factor, interferon-gamma와 같은 Th1 사이토카인을 억제하는 것으로 알려져 있으나^{17,18)} Th2 사이토카인에 대한 역할은 일정치 않다. 비타민 D가 T 세포에서 IL-4의 생성을 억제하는 것으로 알려져 있고, VDR 결핍 생쥐의 경우 IL-13, immunoglobulin E (IgE)의 증가가 보고되고 있다.^{19,20)} 비타민 D의 면역 조절 작용은 IL-10 분비 조절 T 세포의 분화 유도를 통해 이루어진다.²¹⁾ 또한 비타민 D는 Th2 면역 반응과 관계되는 수지상 세포의 OX40L를 억제함으로써 transforming growth factor-β 양성 조절 T 세포의 생성을 증가시킨다.²²⁾

비타민 D와 천식과의 관계

비타민 D와 천식과의 연관성에 있어서 많은 연구가 있었으나 천식과 비타민 D의 연관성에 대해서는 일관된 결과가 나오지 않았다. 이에 대한 이유로는 각 연구의 연구 설계, sample 크기, 비타민 D 분석 방법의 차이에 의한다고 추론된다.

핀란드 성인을 대상으로 했던 단면 연구에서는 신생아 시기의 비타민 D 투여가 이후 천식 발현을 높인다고 보고하였으나 신생아 시기의 비타민 D의 측정이 이루어지지 않았고²³⁾ 미국 흑인을 대상으로 한 연구에서는 비타민 D의 부족이 천식과 유의한 상관관계를 보고하였다.²⁴⁾ 비록 추적 관찰 기간이 짧기는 하지만 출생 코호트 연구를 살펴보면 임신 시 산모의 비타민 D 섭취가 이후 출생아의 천식 빈도를 감소시키는 것을 관찰할 수 있었다.²⁵⁾ 그러나 영국 소아를 대상으로 실시한 연구에서는 임신 후반기 산모의 높은 혈중 비타민 D 농도가 9세 때 출생아의 천식 빈도를 증가시킨다고 보고하였으나 70%의 출생아가 추적 관찰 동안 소실되었다.²⁶⁾ 그 외 대부분의 출생 코호트 연구들에서는 임신 시 산모의 비타민 D 부족 상태가 출생아의 천식 빈도를 증가시킨다고 보고하고 있으나 25.5-53.2%까지 상당수의 출생아가 추적 관찰 기간 동안 소실되었다.^{25,27-30)} 이상의 연구 결과로 아직 비타민 D와 천식 발생과의 관계가 명확하지는 않지만 적어도 임신 시 산모의 비타민D 상태가 이후 출생아의 천식 발현과 연관 있다고 추정된다.

비타민 D는 천식의 발생뿐 아니라 천식의 상태 악화와 연관성이 있다고 보고 되고 있다. Costa Rica에서 천식을 가진 616명 소아를 대상으로 한 연구에서 혈중 비타민 D 농도가 낮을수록 총 IgE, 호산구 수, 병원 입원 빈도, 항 염증 약물 사용빈도, 기관지 과민성이 증가한다고 보고하였고³¹⁾ 1,024 명의 경증 혹은 중등증 지속성 천식 소아를 대상

으로 한 북미 연구에서도 비타민 D 농도가 낮을수록 응급실 방문 빈도가 증가한다고 보고하였다.³²⁾ 비타민이 직접적으로 천식 발작의 예방 효과가 있는지를 알아보는 임상 시험에서도 비타민D (500 IU/d)를 고식적 천식 치료와 같이 투여하였던 군에서 천식 발작 빈도가 감소한다고 보고되었다.³³⁾ 이탈리아 소아 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 비타민 D의 혈중 농도와 운동 유발성 천식의 빈도 사이에 음의 상관관계가 있음이 보고되어 비타민 D가 부족한 군에서 적절한 비타민 D의 투여는 운동 유발성 천식의 빈도를 줄일 수 있을것으로 생각된다.³⁴⁾

천식 이환율에서 비타민 D의 역할

혈중 비타민 D 농도의 증가는 바이러스 감염의 감소, 스테로이드 반응성의 증가, 아토피의 감소, 폐 형성 및 발달의 촉진을 통하여 천식 이환율을 감소 시키는 것으로 추론된다.

비타민 D는 대식 세포의 활성화, antimicrobial peptide의 증가 등을 통하여 바이러스 감염으로부터 기도를 보호하는 역할을 한다. 167명의 일본 학동기 소아를 대상으로 한 연구에서 겨울 기간 동안 비타민 D (1,200 IU/d)를 투여한 경우에 influenza A의 감염 빈도가 감소하였다고 보고하였다.³⁵⁾ 비타민 D 농도가 낮으면 천식 발생과 관련 있다고 알려진 respiratory syncytial virus 감염의 빈도와 감염 중증도가 증가한다는 보고가 있어³⁶⁾ 비타민 D는 천식 환자의 천식 증상 발현뿐만 아니라 천식 발생에도 어느 정도 관여 할 수 있으리라 추론된다.

IL-10은 조절 T 세포에서 생성되는 사이토카인으로 Th1, Th2 면역 반응을 억제한다고 알려져 있다. 스테로이드는 조절 T 세포의 IL-10 분비를 향상시켜 천식과 같은 Th2 면역 반응을 억제시키는 것으로 알려져 있는데 비타민 D도 조절 T 세포의 IL-10 분비를 향상시키는 것으로 알려져 있으며 스테로이드와 비타민 D를 같이 투여하는 경우에는 각각 투여하는 경우에 비해 조절 T 세포에서 IL-10 분비가 보다 더 증가하는 것으로 알려져 있다.³⁷⁾ 비타민 D는 스테로이드 투여 후 조절 T 세포에서 IL-10의 분비를 증가시키지 못하는 스테로이드 저항성 천식 환자에서도 스테로이드와 비타민 D를 같이 투여하는 경우에 조절 T 세포에서 의미 있는 IL-10의 분비 증가를 야기 할 수 있다고 보고되고 있다.³⁸⁾ 비타민 D의 스테로이드 반응성에 대한 역할은 스테로이드 저항성 유무에 관계없이 일어난다고 생각된다.

비타민 D의 감소는 천식뿐 아니라 비염, 아토피 역시 감소시키는 것으로 알려져 있어^{25,32)} 비타민 D의 감소가 천식

외 다른 알레르기 질환의 발현을 촉진하고 이후 이러한 알레르기 환자에서 천식의 발생을 추론해 볼 수 있다. 비타민 D가 감소하는 경우에 성인 폐 기능의 감소를 관찰 할 수 있었으며³⁹⁾ 동물 실험에서 비타민 D가 결핍된 모체에서 태어난 경우에 폐 기능 감소와 폐 조직의 변화가 관찰되어⁴⁰⁾ 비타민 D는 폐의 형성, 발달에 주요한 역할을 한다고 추론된다. 2형 당뇨 환자에서 비타민 D의 결핍이 관찰되고⁴¹⁾ 혈중 비타민 D의 감소와 체지방 증가의 연관성이 보고되고 있는데⁴²⁾ 이는 비타민 D의 결핍이 체중 증가를 담당하는 뇌하수체를 자극하여 비만이 발생한다는 제안이 있으나⁴³⁾ 아직까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 천식과 비만과의 관계를 고려해 볼 때 비타민 D의 투여가 천식 환자의 체중 감소를 통하여 천식 조절에 영향을 미칠 수 있으리라 짐작된다.

비타민 D의 세포 내 작용은 VDR을 통해서 이루어지는데 VDR 유전자의 변이와 천식과의 관계가 보고되고 있어 천식과 비타민 D 결핍을 설명할 수 있는 공통 유전자가 있으리라 추론된다.⁴⁴⁾

결 론

천식과 비타민 D의 관계에 대해 최근 많은 보고가 이루어지고 있고 현재로서는 비타민 D의 조절 T 세포에 의한 작용으로 천식 발생, 천식 증상 악화를 설명하고 있다. 특히 비만이 동반된 조절되지 않는 천식 환자에서 비타민 D의 결핍을 고려해 볼 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-43.
2. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000;55 Suppl 1:S2-10.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59:469-78.
4. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demogra-

- phic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
5. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3893-9.
 6. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
 7. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
 8. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:693-702.
 9. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12:4-18.
 10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
 11. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
 12. Choi HS, Kim KA, Lim CY, Rhee SY, Hwang YC, Kim KM, et al. Low serum vitamin D is associated with high risk of diabetes in Korean adults. *J Nutr* 2011;141:1524-8.
 13. 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.
 14. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:437-41.
 15. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, Blumberg HM, Ziegler TR, Ray SM, et al. Vita-
 - min D status and antimicrobial peptide cathepsin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:603-11.
 16. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:96-108.
 17. Iho S, Kura F, Sugiyama H, Takahashi T, Hosino T. The role of monocytes in the suppression of PHA-induced proliferation and IL 2 production of human mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1985; 11:331-6.
 18. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:3385-9.
 19. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* 2002;168: 1181-9.
 20. Wittke A, Chang A, Froicu M, Harandi OF, Weaver V, August A, et al. Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:306-13.
 21. Urry Z, Xystrakis E, Hawrylowicz CM. Interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:363-71.
 22. Kreindler JL, Steele C, Nguyen N, Chan YR, Pilewski JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to Aspergillus fumigatus mounted by CD4+ T cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Invest* 2010;120: 3242-54.
 23. Hypponen E, Sovio U, Wijst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84-95.
 24. Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton AS, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington,

- DC. J Pediatr 2010;156:948-52.
25. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kipila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. Clin Exp Allergy 2009;39: 875-82.
26. 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.
27. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007;85: 853-9.
28. 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.
29. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. Eur Respir J 2010;35:1228-34.
30. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. Pediatrics 2011;127:e180-7.
31. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.
32. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. Eur Respir J 2011; 38:1320-7.
33. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:52-8.e5.
34. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Eur Respir J 2011;37:1366-70.
35. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010; 91:1255-60.
36. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the anti-viral state. J Immunol 2010;184:965-74.
37. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. J Exp Med 2002;195: 603-16.
38. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. J Clin Invest 2006;116:146-55.
39. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest 2005;128: 3792-8.
40. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. Am J Respir Crit Care Med 2011;183: 1336-43.
41. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2017-29.
42. Tidwell DK, Valliant MW. Higher amounts of body fat are associated with inadequate intakes of calcium and vitamin D in African American women. Nutr Res 2011;31:527-36.
43. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. Med Hypotheses 2009;72: 314-21.
44. Bosse Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. Respir Res 2009;10:98.