

비타민 D와 아토피피부염

박 양

원광대학교 의과대학 산본병원 소아청소년과

Vitamin D and atopic dermatitis

Yang Park

Department of Pediatrics, Wonkwang University Sanbon Hospital, Wonkwang University College of Medicine, Gunpo, Korea

Recent studies have demonstrated the association between allergic diseases and vitamin D deficiency. In addition to its classical role in calcium homeostasis, vitamin D has been known for its effect on immunomodulation. Because immunologic mechanisms play a role in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD), vitamin D may influence the activity of AD. Epidemiological studies, clinical studies, and *in vitro* studies have suggested that vitamin D may improve the symptoms of AD. The purpose of this paper is to review the present literature that suggests a potentially significant role for vitamin D in AD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:197-202)

Keywords: Vitamin D, Vitamin D deficiency, Immunomodulation, Atopic dermatitis

서 론

골격의 성장과 유지에 필수적인 호르몬으로 알려져 왔던 비타민 D가 면역조절 과정에도 중요한 역할을 담당하고 있음이 최근 들어 밝혀지면서 비타민 D에 대한 관심이 커지고 있다. 신장 외에도 인체 내 다양한 조직과 세포에서 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)와 활성형 비타민 D로 전환되는 데 필요한 1 알파-수산화 효소(1 α -hydroxylase)가 발현되는 것이 알려지면서 비타민 D 작용에 대한 새로운 조명이 이루어지고 있는데^{1,2)} 실제로 최근 5년 동안 PubMed에서 검색되는 비타민 D에 대한 문헌은 약 10배가량 증가되었고, 다양한 분야의 학회에서 비타민 D에 대한 강의가 이루어지고 많은 연구 결과가 발표되고 있다.

특히 최근의 알레르기질환 유병률이 전 세계적으로 급격하게 증가한 원인으로 '서구화된 생활방식 때문에 햇빛 노출 시간이 줄어들어 비타민 D가 부족하게 되고 이 때문에 면역조절 장애를 초래하여 알레르기질환의 발현이 증가하였다'라고 주장하는 "비타민 D 가설"이 일부 학자들에 의해서 제시되고 있다. 이에 따라 비타민 D와 알레르기질환의 발현에 관한 많은 연구가 진행되고 있다. 특

히 대표적인 알레르기질환인 아토피피부염의 병태기전인 장벽 기능 장애, 선천면역, 후천면역에 비타민 D가 관여함이 최근의 연구들에서 확인되고 있고, 아토피피부염의 예방 혹은 치료제로서의 가능성에 관한 연구들이 진행되고 있다. 이에 따라 본 논문에서는 최근까지 진행된 비타민 D와 아토피피부염과의 연관성에 관한 주요 연구들을 검토해 보고자 한다.

본 론

1. 비타민 D의 대사와 작용

체내에 존재하는 비타민 D의 80% 이상이 피부의 각질 세포와 섬유 모세포 형질 막에 있는 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 태양광에 포함된 자외선 B (280-320 nm 파장)에 노출됨으로써 비타민 D₃ (cholecalciferol)로 전환되어 합성된다.²⁻⁵⁾ 20% 정도는 음식 섭취를 통하여 보충되는데 음식물로 섭취하는 비타민 D는 1일 100 IU 정도로 그 양이 매우 미미하다. 피부에서 합성되거나 음식을 통해 섭취된 비타민 D는 혈액으로 들어와 비타민 D 결합 단백질과 결합하여 순환하다 지방조직에 저장되거나 간을 거

Correspondence to: Yang Park
Department of Pediatrics, Wonkwang University Sanbon Hospital, Wonkwang University College of Medicine, 327 Sanbon-ro, Gunpo 435-040, Korea
Tel: +82-31-390-2989, Fax: +82-31-390-2989, E-mail: pyallergy@gmail.com
• This paper was supported by Wonkwang University in 2011.
Received: July 17, 2013 Revised: July 31, 2013 Accepted: August 5, 2013

© 2013 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/3.0/>).

치면서 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D)로 전환되고, 이는 다시 신장과 신장 외의 수지상 세포, 대식 세포, 상피 세포를 거치면서 활성형 비타민 D인 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25(OH)D)로 전환된다. 인체 조직 대부분과 세포는 비타민 D 수용체(VDR)를 발현하며 수지상 세포, 대식 세포, 활성화된 T 세포와 B 세포 등은 자체적으로 1 알파-수산화 효소(CYP27B1)를 가지고 있어 혈중 25(OH)D를 1,25(OH)D로 전환하여 이용할 수 있다.^{1,6)} 신장과 신장 외의 조직이나 면역 세포에서 생성되는 비타민 D는 명확히 구분되는 특성이 있는데 신장에서 전환된 1,25(OH)D는 호르몬으로서 내분비 기능을 하며 소장 세포에서 비타민 D 의존-칼슘 수송 단백질의 생성을 조절하며 칼슘과 인의 흡수를 증가시키는 골 대사에 작용한다.⁷⁾ 반면, 신장 외의 조직이나 면역 세포에서 전환되는 1,25(OH)D는 세포 증식이나 고사, 분화, 혈관 생성, 면역조절과 같은 숙주 방어 기전에 관여하며, 즉 분비나 자가분비를 통해 국소적으로 작용하는 사이토카인 임무를 수행하게 된다. 즉, 25(OH)D가 세포 내의 1 알파-수산화 효소(CYP27B1)에 의해 1,25(OH)D로 전환되고 핵에 있는 비타민 D 수용체, retinoid X 수용체(RXR)와 결합하여 heterodimer를 형성하고 유전자 전사(gene transcription)를 일으켜 다양한 숙주 방어 작용을 수행한다.⁷⁾ 혈중 비타민 D는 25(OH)D와 1,25(OH)D 형태로 순환하는데 체내에서 생성되거나 식물로 섭취된 비타민 D의 총체적인 상태를 나타내는 25(OH)D는 대부분 비타민 D 결핍 단백질과 결합하여 순환하고 반감기는 2주이다.³⁾ 반면, 1,25(OH)D는 활성형 비타민으로 반감기는 5-8시간이며 1,25(OH)D는 비타민 D 부족이 있는 경우라도 정상상을 유지하거나 오히려 증가할 수 있기 때문에 전체적인 체내 비타민 D 상태의 측정은 25(OH)D로 측정한다.^{2,4)} 전문가 대부분은 10 ng/mL 미만을 심한 결핍(severe deficiency), 10-20 ng/mL를 결핍(deficiency), 21-29 ng/mL를 상대적 부족(relative insufficiency), 30 ng/mL 이상을 충분한 상태(sufficiency)로 정의하고 있으나,⁸⁾ 결핍과 부족에 대한 농도 기준에는 아직 공식적인 합의가 이루어지지 않았으며 최근 비타민 D의 칼슘 대사 외의 면역조절^{9,10)}에 대한 역할이 알려지면서 결핍과 부족에 대한 기준치가 상향 조정되어야 한다는 여론이 제기되고 있다.¹¹⁾

2. 비타민 D의 결핍

비타민 D는 다양한 기능을 가진 호르몬으로¹⁾ 혈액 속에서 순환하거나 조직에 저장된다.¹²⁾ 비타민 D의 대사산물 중 반감기가 긴 25(OH)D를 측정하여 체내 비타민 D의 총체적 상태를 나타내는데 25(OH)D의 농도는 햇빛의 자외선에 얼마나 노출되느냐에 따라 크게 영향을 받는다. 따라서 계절에 따른 주기적 변동이 있어 11월에서 2월 사이 겨울철에 가장 낮고 6월에서 8월 사이 여름철에 가장 높다. 적도에서 멀어질수록 자외선 노출이 감소하여 위도 37도 이상 지역에서는 11월에서 2월 사이에는 비타민 D의 합성이 거의 이

루어지지 않는다.¹²⁾ 멜라닌 피부색소는 자외선을 99% 가량 흡수하여 투과를 저하하므로 유색인종에서 비타민 D 결핍 가능성이 높는데, 특히 흑인은 백인보다 비타민 D 결핍 가능성이 10배 이상 높다. 나이가 들면 피부 세포의 7-dehydrocholesterol이 감소하여 비타민 D의 합성이 감소하는데 70세 이상에서는 75% 이상 감소한다. 비만할수록 비타민 D 결핍 가능성이 높고, 비타민 D 섭취가 부족한 산모가 모유 수유만 고집할 때도 비타민 D 결핍 가능성이 높다.¹³⁻¹⁵⁾

비타민 D 부족은 다양한 인구집단에서 높은 비율로 보고되고 있고¹⁾ 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 심각한 건강 문제가 되고 있다. 특히 우리나라는 비타민 D 결핍이 가장 심한 국가 중 하나이다.^{4,16)} 미국의 National Health and Nutrition Examination Survey 자료를 보면 성인의 약 77%가 비타민 D 부족(30 ng/mL 미만) 상태인 것으로 나타났으며, 1-21세의 나이에서도 약 61%가 비타민 D가 부족하거나 결핍된 상태인 것으로 나타났다.¹⁷⁾ 우리나라도 2008년 시행된 국민건강영양조사 결과에서 30 ng/mL 이하를 비타민 D 부족 기준으로 하였을 때 비타민 D 부족 비율은 남성 86.8%, 여성 93.3%에 이르러 미국보다 더 심각한 비타민 D 부족 상태인 것으로 나타났다.¹⁸⁾

3. 비타민 D와 면역

간과 신장 이외의 T 세포, B 세포, 수지상 세포 등의 면역 세포와 상피 세포에서도 비타민 D는 유사한 과정을 거쳐 활성 비타민 D로 전환될 수 있다. 면역 세포에서 발현되는 1 알파-수산화 효소와 신장의 효소는 같지만, 그 발현의 조절은 다르다. 신장의 효소가 칼슘과 뼈의 항상성을 유지하는 부갑상선 호르몬과 활성 비타민 D 자체에 의해 조절되는 반면, 면역 세포의 효소는 감마 인터페론과 같은 사이토카인에 의해 조절된다.¹⁹⁾ 면역 세포로부터 국소적으로 생산된 1,25(OH)D는 핵 수용체인 VDR과 결합하여 RXR과 heterodimer를 이루어, 유전자의 promotor에 존재하는 비타민 D 반응 요소(vitamin D responsive element)에 작용한다.⁶⁾ 면역 세포에서 활성화된 비타민 D는 전신적인 고칼슘혈증을 동반하지 않고 국소적으로 작용하는 사이토카인 임무를 수행하게 된다.⁶⁾

비타민 D는 선천면역과 후천면역 모두에서 중요한 역할을 한다.^{19,20)} 비타민 D의 면역조절 작용은 혈중에서 면역 세포 내로 이동한 25(OH)D가 hydroxylation을 통해 1,25(OH)D로 활성화되면서 시작된다.^{6,14,21)}

1) 선천면역반응

세균 침입 시 상피 세포 표면에서 선천면역에 관여하는 세포들이 위험 신호를 감지하여 1차적인 방어 작용이 빠르게 작동한다. 침입하는 세균 세포막의 lipopolysaccharides (LPS)가 선천면역 세포의 Toll like receptor (TLR)에 인식되면서 다양한 사이토카인이 분비

되고 추가적인 선천면역 세포와 후천면역 세포를 불러들인다.²²⁾

비타민 D는 선천면역에 두 가지 상반된 작용을 하는데 하나는 병적인 염증 반응을 억제하고 항원제시기능을 감소시킨다.²²⁾ 항원제시기능이 가장 강력하며 T 세포 매개 면역반응의 일차적 유발 세포인 수지상 세포의 TLR과 동시 자극자(costimulatory molecule)를 감소시켜 LPS에 의한 수지상 세포의 활성을 막고 항원제시기능을 감소시킨다.^{19,22)} 1,25(OH)D에 노출된 수지상 세포는 MHC class II의 발현과 동시 자극자, 즉 CD40, CD80, CD86 등의 표면 발현이 억제되어 T 세포를 자극하는 능력이 감소한다.²³⁾ 수지상 세포의 성숙도 억제하여²⁴⁾ 단핵구 혹은 골수의 전구 세포로부터 수지상 세포로의 분화도 1,25(OH)D에 의해 억제된다.

반면에 대식 세포에서 자가포식작용을 유도하여 기회감염을 방어하고 피부 세포에서 항균펩타이드 발현을 촉진하여 선천적인 피부장벽의 지지를 통한 세균에 대한 방어작용은 증가한다.²⁵⁻²⁷⁾ 세균 감염 시 다핵구나 단핵구, 대식 세포, 표피 세포의 TLR이 활성화되면 이들 세포 내 1 알파-수산화 효소에 의해 25(OH)D가 1,25(OH)D로 활성화되고 이렇게 생성된 1,25(OH)D는 항균펩타이드가 coding된 유전자의 유전자 전사(gene transcription)를 일으켜 cathelicidin의 생성을 촉진, 세균을 사멸시킨다.²⁸⁾ 또한 비타민 D는 Junction 유전자를 활성화해 인체 내 생체 장벽도 강화시킨다.²⁹⁾

2) 후천면역반응

후천면역반응은 사이토카인과 면역글로불린을 분비하는 T 세포와 B 세포에 의해 일어난다. 비타민 D는 T 세포와 B 세포에 직접 영향을 미치기도 하고 항원제시 세포의 기능 조절을 통해³⁰⁾ 간접적으로 영향을 미치기도 하는데 일반적으로 후천면역계를 억제하는 작용을 한다.

Interleukin (IL)-2³¹⁾와 Interferon- γ 같은 1형 T 도움 세포 사이토카인을 억제하여^{30,32)} T 세포의 증식³³⁾을 억제하고 항원제시나 T 세포의 동원을 억제하는 반면, 2형 T 도움 세포에 대한 역할은 일정치 않다.³⁴⁻³⁶⁾ 비타민 D는 CD4 T 세포에서 forkhead box P3 (Foxp3)와 IL-10, IL-17 유전자 발현의 조절에 직접 작용하여 조절 T 세포(regulatory T lymphocyte, Treg)의 Foxp3의 발현을 증가시키고³⁷⁾, anti-inflammatory IL-10을 분비하는 T 세포의 분화를 항진시키며^{38,39)} 이와는 반대로 proinflammatory IL-17을 생산하는 17형 T 도움 세포의 증식은 억제하여 중요한 면역조절 효과를 이룬다.³⁴⁾ *In vivo* 실험에서 비타민 D에 의해 실험 쥐의 장 조직과 림프절에서 IL-17의 발현이 억제되었으며^{40,41)} 피부에 비타민 D를 처리한 경우 Foxp3를 발현하는 T 세포가 증가되었다.^{42,43)} *In vitro* 실험에서 비타민 D가 직접 CD4 T 세포의 Foxp3의 발현을 증가시키고, IL-17의 생산을 억제하는 것이 확인되었다.^{44,45)}

B 세포는 외부항원의 침입 시 형질 세포로 분화가 일어나며 면역글로불린을 생성한다. 이러한 B 전구 세포의 형질 세포로의 분화와

증식, 면역글로불린 E (immunoglobulin E, IgE)를 포함한 항체 생성이 비타민 D에 의해 억제된다.^{23,34,46)}

4. 비타민 D와 아토피피부염

비타민 D의 면역조절반응이 알려지고, 알레르기질환 유병률 증가의 원인으로 “비타민 D 가설”이 제시된 후 비타민 D와 아토피피부염의 발현에 관한 많은 연구가 진행되고 있다. 역학조사, 실험실 연구 그리고 전향적 임상 연구들이 진행 중이고, 많은 연구 결과들에서 비타민 D가 아토피피부염의 발현에 관여할 가능성과 비타민 D 투여가 아토피피부염 경과에 긍정적인 영향을 미칠 가능성을 보여주고 있다.

피부는 각질층, tight junction으로 구성된 물리적 장벽과 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)로 구성된 생화학적 장벽, 면역장벽 등을 보유하고 있는데⁴⁷⁾ Vitamin D는 각질 세포의 loricrin, involucrin과 filaggrin의 유전자 전사를 유도하고,⁴⁸⁾ 각질 세포, 면역 세포 등에서 분비되는 항균 펩타이드 cathelicidin (hCAP18 or LL-37)과 beta defensin의 promotor에 작용^{22,49,50)}하여 피부장벽을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 1 알파-수산화 효소가 없는 실험 쥐에서 각질 세포의 loricrin, involucrin과 filaggrin의 분화가 감소하였음이 관찰되었고⁴⁸⁾ 중등증 또는 중증의 아토피피부염 환자에게 하루 4000 IU 비타민 D를 21일간 복용시킨 후 시행한 피부조직검사에서 cathelicidine의 발현이 유의하게 증가한 것이 보고되었다.⁴⁹⁾ 이는 비타민 D가 피부장벽의 생성과 유지에 중요한 역할을 담당하고 있고, 아토피피부염의 발현과 관련이 있을 것을 시사하는 결과들이다.

Hartmann 등⁵¹⁾은 VDR agonist를 실험 쥐에 전신적으로 투여한 후 습진이 유의하게 호전됨을 관찰하였는데, VDR agonist 투여 후 호전된 피부에서 Foxp3 발현 T 조절 세포가 증가하고 피부장벽 유전자와 항균 펩타이드 유전자가 발현됨을 보고하였다. *In vitro* 연구에서 VDR ligand 존재하에 사람의 B 세포를 배양 후 분석한 결과 IgE 생산이 현저하게 감소함이 관찰되었고, *in vivo* 연구의 type I 알레르기 실험 쥐 모델에서도 VDR agonist에 의해 IgE 반응이 감소함이 증명되어⁵²⁻⁵⁴⁾ VDR을 표적으로 하는 치료가 IgE를 포함한 체액 면역반응을 조절할 가능성을 보여주고 있다. Heine 등⁵⁵⁾은 비타민 D가 B 세포에서 anti-inflammatory IL-10 유전자의 promotor에 작용하여 IL-10의 발현을 3배 이상 증가시켰음을⁵⁵⁾ 관찰하여 비타민 D의 면역반응 조절자로서의 역할을 시사하였다. 이처럼 비타민 D는 피부의 면역 시스템에 다양한 영향을 발휘하여 아토피피부염을 비롯한 알레르기질환의 발현에 관여할 것으로 추정된다.

유전적 소인도 비타민 D 신호에 영향을 미칠 수 있는데 흥미롭게도 특정한 VDR 유전자형이 성인의 중증 아토피피부염과 연관이 있음이 보고되었다. Heine 등⁵⁶⁾은 265명의 아토피피부염 환자와 265명의 대조군에서 비타민 D 수용체 유전자의 4개의 흔한 poly-

morphism 유전자형을 분석한 결과 중증 아토피피부염 환자에서 비타민 D 수용체 Bsm1 G allele, Apal C allele, Taq1 T allele가 대조군보다 과발현됨을 관찰하였다. 이러한 single nucleotide polymorphism는 서로 강하게 연결되어 있고 VDR haplotype GCT는 중증 아토피피부염과 연관이 있고 상보적인 AAC는 아토피피부염으로부터 보호하는 작용을 하는데 특정한 VDR haplotype이 중증 아토피피부염에서 대조군보다 자주 발견되는 것은 VDR이 피부장벽 기능이나 면역반응조절 등을 통해 아토피피부염을 조절하는 것을 시사한다.

비타민 D 결핍과 아토피피부염의 중증도를 관찰하는 임상 연구에서 Peroni 등⁵⁷⁾은 비타민 D 결핍(20 ng/mL 미만)이 소아에서 아토피피부염의 중증도와 연관이 있었다고 보고하였고, Lee 등⁵⁸⁾은 아토피피부염 환자 157명의 전체 분석에서 혈청 비타민 D 수치와 아토피피부염의 중증도가 관계가 없었으나, 음식항원에 감작되어 있는 36명의 아토피피부염 환자에서는 중등증 혹은 중증 아토피피부염 그룹의 혈청 비타민 D 수치가 경증 아토피피부염 그룹보다 유의하게 더 낮았다고 보고하였다.

비타민 D를 투여하여 아토피피부염의 임상적 중증도가 호전되는지를 관찰하는 전향적 중재 연구도 시행되었는데 Sidbury 등⁵⁹⁾은 보스턴 지역에 거주하는 겨울에 나타나는 아토피피부염이 있는 11명의 어린이를 대상으로 30일 동안 매일 1,000 IU의 비타민 D를 복용시킨 후 Investigator's Global Assessment score를 비교하였고 비타민 D군이 위약군보다 아토피피부염의 유의한 호전을 보였다고 보고하였다. Amestajani 등⁶⁰⁾은 60명의 아토피피부염 환자들을 대상으로 하루에 1,600 IU의 비타민 D를 60일간 투여한 군에서는 임상적 중증도가 치료 전보다 유의하게 감소하였으나 같은 기간 동안 위약을 투약한 대조군 30명에서는 임상적 중증도의 유의한 변화가 없었다고 보고하였다. Nahm 등⁶¹⁾은 14명의 아토피피부염 환자들을 대상으로 하루에 2,000 IU의 비타민 D를 60일간 투여 후 임상적 중증도가 치료 전보다 유의하게 감소함을 보고하였다.

반대되는 결과들도 보고되었는데 Hypponen 등⁶²⁾은 비타민 D 수치가 정상인 그룹(100-125 nmol/L)에 비해 낮은 그룹(<25 nmol/L)과 높은 그룹(>135 nmol/L)에서 IgE가 높았다고 보고하여 비타민 D 결핍과 과잉 모두 알레르기질환 발현과 관계가 있을 가능성을 시사했다. Javanbakht 등⁶³⁾은 비타민 D와 E를 동시에 투여한 경우 아토피피부염의 중증도가 현저하게 감소하였으나 비타민 D만 투여하였을 경우는 위약군과 큰 차이가 없었다고 보고하였다. 산모의 비타민 D 수치가 75 nmol/L 이상이었던 경우 아이가 9개월에 아토피피부염의 위험도가 높았고 9세에 천식의 위험도가 높았다.⁶⁴⁾ Back 등⁶⁵⁾은 출생 코호트 연구에서 비타민 D를 하루에 13.1 µg 이상 복용한 경우 아토피피부염, 알레르기비염, 알레르기천식 발생 위험이 컸다고 보고하였고 핀란드 출생 코호트 연구에서 Hypponen 등⁶⁶⁾은 생후 1년간 고용량 비타민 D (2,000 IU/day)를

꾸준히 복용한 소아에서 성인의 알레르기질환 발현이 높았다고 보고하였다.

지금까지 많은 역학 연구, 동물 실험, 임상 연구 등의 결과물에서 비타민 D가 피부장벽과 면역 시스템의 조절에 중요한 역할을 담당하고 있음이 관찰되었고, 따라서 비타민 D의 투여가 아토피피부염의 호전에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 있음을 제시하고 있다. 그러나 일부의 연구들에서는 비타민 D의 결핍과 아토피피부염의 중증도 사이에 유의한 관련성을 관찰하지 못했으며, 고용량의 비타민 D 투여가 오히려 알레르기질환을 일으킬 가능성을 제시했다. 현재까지 진행된 연구들은 대부분 후향적 연구이거나 단면적 연구들이 대부분이고 표본 대상이 너무 적다는 단점이 있어 아토피피부염과 관련하여 비타민 D의 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않은 상태이며 비타민 D 결핍이 실제로 알레르기질환의 발병에 원인적인 인자로 관여하는지 단지 부수적인 현상인지 명확하게 증명되지는 못하였다.⁶¹⁾ 앞으로 비타민 D 결핍이 과연 아토피피부염을 악화시키는지, 비타민 D 투여가 실제로 아토피피부염의 치료에 도움이 되는지, 아토피피부염을 예방하거나 치료하기 위해 어느 정도 양의 비타민 D를 투여해야 하는지, 과량의 비타민 D 투여가 2형 T 도움 세포 반응을 일으켜 오히려 아토피피부염을 유발하거나 악화시키는 것은 아닌지 등에 관한 추가적인 연구와 논의가 필요하다. 이를 위해서는 분자적 기전, 유전자 연구, 많은 표본을 대상으로 전향적 무작위 위약대조 임상 연구 등이 필요하다. 또 현재 비타민 D의 권장량은 칼슘과 골 대사의 항상성 관점에 맞추어진 것이기에, 면역조절 관점에서의 권장량이 새롭게 논의되어야 하며, 비타민 D 투여의 장기적인 부작용 가능성에 대해서도 자세히 관찰되어야 한다.

결론

최근 비타민 D 결핍이 세계적으로 만연하고 있고 자외선 B가 부족한 겨울철에 특히 심하다. 비타민 D 부족 현상이 알레르기질환 유병률의 급격한 증가에 관여할 수 있다는 비타민 D 가설이 제기되었고 이와 관련된 연구들이 활발히 이루어지고 있다. 비타민 D가 면역조절 과정에 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀지면서 아토피피부염의 경과에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 다양한 연구들을 통해 제시되고 있다. 하지만 반대의 결과들도 일부 발표되고 있고 비타민 D 작용의 명확한 기전과 아토피피부염과의 인과관계가 명확하게 증명되지는 못하였다. 앞으로 분자적 기전, 유전자 연구, 많은 표본을 대상으로 전향적 무작위 위약대조 임상 연구 등이 필요하며 비타민 D의 면역조절 효과를 위한 권장량 등이 새롭게 논의되어야 하고 비타민 D 투여의 장기적인 부작용 유무 등이 면밀하게 관찰되어야 한다. 이러한 연구들이 진행되고 결과물이 발표되는 시점에 비타민 D가 아토피피부염에 미치는 영향과 예방 혹은 치료에 도움이 되는지가 밝혀질 것으로 기대된다.

감사의 글

본 논문의 작성과정에 도움을 주신 대한 천식 알레르기학회 산하 난치성 아토피피부염 Work Group 참여자 여러분께 감사드립니다.

REFERENCES

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Choi HJ. New Insight into the action of vitamin D. *Korean J Fam Med* 2011;32:89-96.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-1688S.
- Park HA, Kim SY. Recent advance on vitamin D. *J Korean Med Assoc* 2013;56:310-8.
- Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin: facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol* 2009;18:97-108.
- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:81-7.
- Hollis BW. Nutrition: US recommendations fail to correct vitamin D deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:534-6.
- Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:693-702.
- Lee JS. Vitamin D and asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:219-23.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
- 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.
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
- Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:383-8.
- 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.
- Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin d, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:119-28.
- Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993;38:535-40.
- Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-11.
- Schauber J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 2006;118:509-19.
- Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Gorman S, Judge MA, Burchell JT, Turner DJ, Hart PH. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4+ CD25+ cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses. *Immunology* 2010;130:181-92.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-9.
- 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.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
- Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunol* 1986;98:311-22.
- Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:599-602.
- Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74:657-61.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- Iho S, Kura F, Sugiyama H, Takahashi T, Hoshino 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.
- 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.
- Chambers ES, Nanzer AM, Richards DF, Ryanna K, Freeman AT, Timms PM, et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:542-4.
- Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabrysova L, et al. The role of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2012;42:2697-708.
- Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, et al.

- Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119:387-98.
40. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:23-33.
 41. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Mariani R, Sanvito F, et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol* 2006; 177:8504-11.
 42. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA, Dixon KM, McGlade JP, Mason RS, et al. Topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the suppressive activity of CD4+CD25+ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007;179:6273-83.
 43. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005;19:1067-77.
 44. Kang SW. Vitamin D and immune responses. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:16-22.
 45. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009;183:5458-67.
 46. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-47.
 47. Kim H, Shin JU, Lee KH. Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:20-8.
 48. Bikle DD, Chang S, Crumrine D, Elalieh H, Man MQ, Dardenne O, et al. Mice lacking 25OHD 1 α -hydroxylase demonstrate decreased epidermal differentiation and barrier function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:347-53.
 49. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
 50. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
 51. Hartmann B, Riedel R, Jorss K, Loddenkemper C, Steinmeyer A, Zugel U, et al. Vitamin D receptor activation improves allergen-triggered eczema in mice. *J Invest Dermatol* 2012;132:330-6.
 52. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zugel U, Radbruch A, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy* 2011;66:540-8.
 53. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production *in vitro*. *Eur J Immunol* 2002;32:3395-404.
 54. Milovanovic M, Heine G, Hallatschek W, Opitz B, Radbruch A, Worm M. Vitamin D receptor binds to the ϵ germline gene promoter and exhibits transrepressive activity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1016-23, 1023.e1-4.
 55. Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zugel U, Zuberbier T, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol* 2008;38:2210-8.
 56. Heine G, Hoefler N, Franke A, Nothling U, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 2013;168:855-8.
 57. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
 58. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:207-10.
 59. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7.
 60. Amestegui M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:327-30.
 61. Nahm DH, Kim ME, Shin YS, Ye YM, Park HS. Prevalence of vitamin D deficiency and clinical efficacy of vitamin D supplementation in patients with atopic dermatitis [abstract]. In: Program and Abstract, the Annual Spring Meeting of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2012 May 25-26; Seoul, Korea. Seoul: the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2012.
 62. Hypponen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
 63. Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011;22:144-50.
 64. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javadi MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:68-77.
 65. Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
 66. Hypponen E, Sovio U, Wjst 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.