

비타민 D와 소아 호흡기 감염의 위험성: 무작위 대조 연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

안종균^{1,2} · 이도경¹ · 김경호^{1,2}

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실¹, 이화여자대학교 의과대학연구소 백신효능연구센터²

Vitamin D and Risk of Respiratory Tract Infections in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Jong Gyun Ahn^{1,2}, Dokyung Lee¹, Kyung-Hyo Kim^{1,2}

Department of ¹Pediatrics and ²Center for Vaccine Evaluation and Study, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Recent observational studies have found that vitamin D deficiency is associated with respiratory tract infections. However, randomized controlled trials (RCTs) regarding the efficacy of vitamin D in childhood respiratory tract infection (RTI) have yield inconsistent results. We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the association between vitamin D supplementation and the risk of RTI.

Methods: A comprehensive search was conducted using MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trial. Randomized controlled trials of vitamin D supplementation for prevention of RTI in children were included for the analysis. Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias was used to assess the quality of the studies. Pooled risk ratios with 95% confidence intervals (CIs) were meta-analyzed using Review Manager 5.3.

Results: A total of seven RCTs were included in the meta-analysis. According to a random-effects model, the risk ratio for vitamin D supplementation was 0.82 (95% CI: 0.69-0.98) and $I^2=62%$ for heterogeneity. On subgroup analysis, heterogeneity decreased in the subgroup with follow-up less than 1 year, participants ≥ 5 years of age, patients subgroup, and subgroup with dosing daily. Funnel plot showed that there might be publication bias in the field.

Conclusions: The present meta-analysis supports a beneficial effect of vitamin D supplementation for the prevention of RTI in children. However, the result should be interpreted with caution due to limitations including a small number of available RCTs, heterogeneity among the studies, and potential publication bias.

Key Words: Vitamin D, Respiratory tract infections, Randomized controlled trials, Meta-analysis

접수: 2015년 11월 4일

수정: 2016년 3월 16일

승인: 2016년 4월 5일

책임저자: 김경호

이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 소아청소년과

Tel: 02)2650-5700, Fax: 02)2650-2817

E-mail: kaykim@ewha.ac.kr

서론

비타민 D는 체내에서 칼슘의 항상성 유지와 뼈 대사에 직접적인 역할을 하는 지용성 비타민이다. 최근 인체 내 다양한 조직과 세포에서 비타민 D 수용체와 비타민 D를 활성형으로 전환하는데 필요한 1α -hydroxylase가 발현되는 것이 밝혀지면서 비타민 D 작용에 대한 새로운 조명이

이루어지고 있는데 특히 선천면역과 후천면역 모두에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다^{1,2)}. 선천면역의 경우 비타민 D는 다양한 내인성 항균 펩타이드(antimicrobial peptide, AMP)의 유전적 발현을 증가시킴으로 인플루엔자 바이러스에 대한 광범위한 살균작용을 나타내며^{1,3,4)}, NF- κ B (nuclear factor κ B) 신호를 억제함으로써 호흡기 바이러스가 감염되는 것을 막을 것으로 추정된다^{5,6)}. 또한 이와 동시에 비타민 D는 후천면역 중에서 제 1형 보조 T 세포(type 1 helper T cell, Th1) 반응을 억제하여 염증성 사이토카인의 생성을 감소시키고, 항염증성 사이토카인의 발현을 증가시켜 호흡기 감염으로 인한 사망률을 줄이는데 영향을 미칠 것으로 생각된다^{2,7,8)}. 사람에서 비타민 D의 주요 공급원은 햇빛 노출 시 피부에서 합성되는 경로를 통해서 얻어지는데 비타민 D의 약 90%는 피부의 각질 세포와 섬유모세포 형질막에 있는 7-dehydrocholesterol이 자외선 B에 의해 비타민 D₃로 전환되어 합성되고 나머지 10% 정도만이 식이나 보충제로 공급된다. 최근 많은 관찰연구에서 비타민 D 부족이 호흡기 감염에 걸릴 위험성과 관련이 있다는 결과들이 보고되고 있다⁹⁻¹⁷⁾. 소아를 대상으로 한 다수의 환자-대조군 연구들에서 호흡기 감염을 가진 환자들이 대조군에 비해서 평균 혈중 25(OH)D 농도가 낮음을 보여주었다¹⁰⁻¹²⁾. 또한 출생 후 시행된 여러 코호트 연구들에서 제대혈이나 출생 직후의 혈중 25(OH)D가 낮을 경우 호흡기 감염에 걸릴 상대위험도(risk ratio)나 오즈비(odds ratio)가 높았다¹³⁻¹⁷⁾.

하지만 이러한 관찰연구들에서는 숨어있는 비뚤림(bias)이 존재할 가능성이 있기 때문에 인과 관계를 정확히 평가하기 위해서는 무작위 대조 연구들이 필요하다. 지금까지 보고된 무작위 대조 연구들에서 비타민 D 보충이 호흡기 감염을 예방하는 역할을 하는지에 대해서는 연구자마다 차이를 보이고 있어 아직까지 결론이 나지 않은 상태이다. 또한 기존의 체계적인 고찰이나 메타분석은 주로 소아와 성인의 구분 없이 전 연령층을 대상으로 시행되었고^{18,19)}, 최근 소아에서 시행된 메타분석은²⁰⁾ 폐렴환자에서 치료제로 사용한 비타민 D에 대한 연구까지 포함되어 있으며 일부의 연구들이 누락되어 있어 소아 호흡기 감염의 예방요법으로서 비타민 D의 역할을 평가하는 데에 한계가 있다. 따라서, 이번 연구에서는 소아에서 비타민 D의 보충 요법이 호흡기 감염 예방에 미치는 영향을 체계적 문헌고찰을 통하여 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 설계

이번 연구의 목적은 비타민 D 보충이 대조군과 비교하였을 때 호흡기 감염의 발생에 미치는 영향을 분석하는 것이다. 분석대상이 되는 논문의 선택기준은 첫째, 18세 이하 소아를 대상으로 한 연구들이어야 하고, 둘째, 중재 방법으로서 비타민 D 보충군이 존재하여야 하며, 셋째, 대조군은 비타민 D 치료를 받지 않았거나 위약군을 투여한 군이어야 하고, 넷째, 결과는 두 군 사이의 호흡기 감염 발생을 또는 호흡기 감염과 관련된 증상 발현 여부를 평가한 논문들이어야 하며, 마지막으로 연구 설계는 무작위 대조 연구이어야 한다. 제외기준은 첫째, 호흡기 감염에서 결핵만을 다룬 논문들은 제외되었고, 둘째, 환자-대조군 연구나 코호트 연구들은 분석 대상에서 배제되었다.

2. 문헌검색 및 선택

문헌 검색은 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library를 이용하였다. 검색식은 중재방법, 결과를 설명하는 용어들을 병합하여 구성하되, 연구논문이 누락되지 않도록 포괄적인 용어들을 검색어로 설정하였다. MeSH (Medical Subjects Headings) 검색과 함께 민감도를 향상시키기 위하여 유의어와 대안어를 확인하여 검색어에 포함시켰고, 출판언어와 연도에 제한을 두지 않았다. 검색전략은 다음과 같다.

- 1) Vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D OR 25(OH)D OR calcidiol OR ergocalciferols OR cholecalciferol OR vitamin D deficiency
- 2) Respiratory tract infections OR infection OR respiratory infections
- 3) 1 AND 2

문헌선택은 연구목적에 맞추어 2명의 평가자가 독립적으로 실시하여 1차적으로 초록 및 제목을 중심으로 선택 또는 배제를 실시하고, 이견이 있었던 문헌들은 2차적으로 전문을 확인하여 선택 또는 배제를 하였다.

3. 문헌의 질 평가

문헌의 비뚤림 위험도를 평가하기 위해 코크란 연합의 질 평가 방법(Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias)을 사용하였다²¹⁾. 코크란 연합의 질 평가

방법은 7개의 영역(무작위 배정순서 생성, 배정순서 은닉, 참여자·연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과변수, 선택적 결과 보고, 타당도를 위협하는 다른 잠재적 비뚤림 위험)으로 구성되어 있는데, 각 평가 영역에 대하여 비뚤림 위험이 높음(high risk of bias), 낮음(low risk of bias), 불확실(unclear risk of bias)로 구분하였다. 7가지 영역 중 한 가지 이상에서 비뚤림의 위험이 높은 영역이 존재할 경우 해당 문헌을 비뚤림이 높음으로 간주하였다. 정확한 분석 및 평가를 위해서 2명의 평가자가 독립적으로 평가한 후 평가자 사이에 이견이 있을 경우에는 논의를 통해 조정하는 것을 원칙으로 하였으나, 평가자간 이견이 없었다.

4. 메타분석

연구논문들의 효과크기를 통합하여 산출하기 위해 연구별로 상대위험도와 95% 신뢰구간을 추출하였다. 숲그림(forest plot)을 통해 효과추정치 및 신뢰구간을 요약하여 제시하였다. 통계 모델은 포함된 연구 수가 적어 이질성이 존재할 것으로 예상되어 임의효과모형(random effect model)을 사용하였다²²⁾. 이질성 여부를 알아보기 위하여 먼저 숲그림을 통하여 시각적으로 확인한 후 I^2 test를 사용하여 검정하였다²³⁾. I^2 가 0%인 경우는 이질성이 없는 상

태이고 I^2 가 클수록 이질성이 증가하는데 I^2 의 25%, 50%, 75%를 각각 이질성이 낮음(low), 중간 정도(moderate), 높음(high)으로 분류하였다^{23,24)}. 이질성이 존재할 때 이질성의 원인을 분석하기 위해 연구 수행 장소의 위도(문헌에 명시되어 있지 않은 경우에는 연구 국가의 평균위도를 사용함), 대상군의 나이, 대상군의 건강상태, 비타민 D 투여 방법, 추적관찰 기간 등의 기준으로 하위 집단을 나누어 분석하였다²⁵⁾. 메타분석에 포함된 각 문헌들의 출판 비뚤림(publication bias) 유무를 확인하기 위하여 깔때기그림(funnel plot)을 그려서 조사하였다²⁶⁾. 메타분석은 Review Manager 5.3 (RevMan) 프로그램을 이용하여 수행하였다.

결과

1. 선정된 문헌의 개요

전자문헌검색으로 검색된 총 2,664편의 문헌들 중에서 중복 검색된 문헌 730편을 제외한 1,934편을 토대로 선정 및 배제기준에 따라 먼저 제목과 초록을 중심으로 제외한 후 전문을 확인하여 본 연구의 목적에 맞는 총 7편의 문헌이 최종 평가에 포함되었다(Fig. 1).

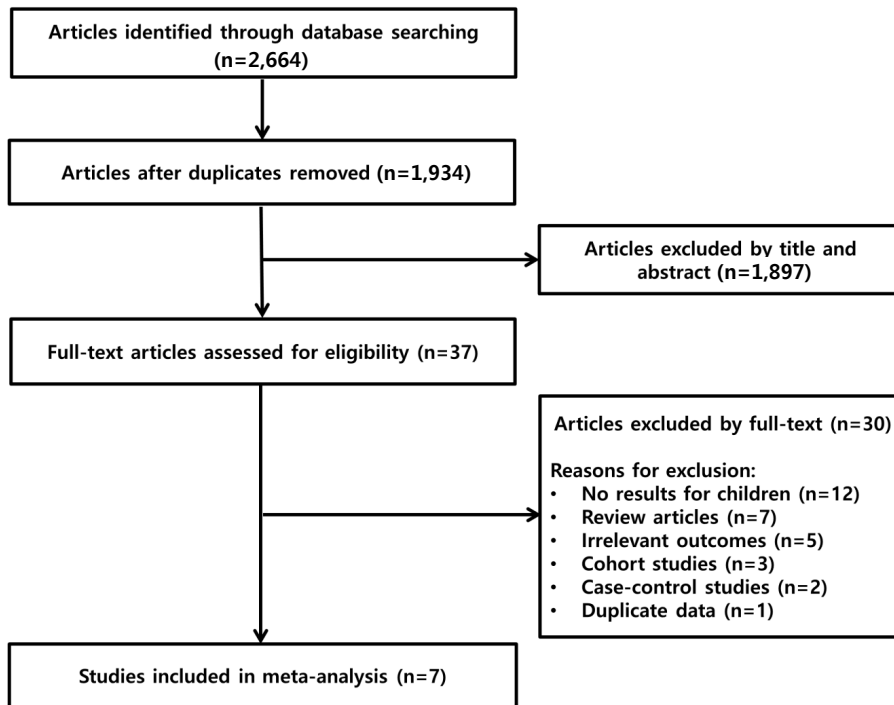


Fig. 1. Flow chart for selection of eligible studies.

이번 연구에서 분석한 총 7편의 무작위 대조 연구들의 일반적인 특성은 Table 1에 요약하였다. 아시아에서 진행된 연구가 총 5편으로 가장 많았고, 유럽과 오세아니아에서 각각 1편이 발표되었다. 분석 문헌 7편 중 일부에서 참여자·연구자의 눈가림, 불완전한 결과변수, 선택적 결과 보고 영역에서 비뿔림의 위험이 불확실하였으나 전체적으로는 비뿔림의 위험이 높은 것으로 판단되는 연구는 없었다(Table 2).

2. 호흡기 감염에서 비타민 D 보충의 효과

분석에 이용된 문헌들 사이에 통계적으로 유의한 이질

성이 있는 것으로 나타났다($I^2=62\%$, $P=0.01$). 비타민 D 보충군에서 상대적 위험도는 0.82 (95% CI: 0.69-0.98, $Z=2.20$, $P=0.03$)로 대조군에 비하여 호흡기 감염 예방효과가 있는 것으로 나타났다(Fig. 2).

연구 간의 이질성 원인을 파악하기 위해 시행한 하위 집단 분석에서 추적 관찰 기간이 1년 미만인 경우, 대상군의 나이가 5세 이상인 경우, 대상군이 환자인 경우, 비타민 D 투여 요법이 매일 요법인 경우 이질성이 감소하였다(Table 3).

Table 1. Characteristics of Randomized Trials Included in the Meta-analysis

First author, year, country (latitude)	Participants				Regimen of vitamin D ₃	Follow-up	Main outcomes measured
	N, Total (vitamin D/placebo)	Age, years (range)	Sex, male%	Population source			
Camargo, 2012, Mongolia (48°N) ²⁸⁾	244 (141/103)	9.97 (ND)	52	Healthy school children	300 IU/day	7 weeks	Rate of maternally reported ARI
Grant, 2014, New Zealand, (41°S) ²⁹⁾	260 (lower dose-87, higher dose-86, placebo-87)	ND (0-1.5)	47	Healthy pregnant women, from 27 weeks' gestation to birth and their infants	Woman/infant pairs (placebo/placebo, 1,000 IU/400 IU daily, 2,000 IU/800 IU daily)	18 months	Proportion of children making any ARI visits
Majak, 2011, Poland (52°N) ³⁰⁾	48 (24/24)	11.5 (5-18)	67	Asthma patients	500 IU/day	6 months	Asthma exacerbation by ARI
Manaseki-Holland, 2010, Afghanistan (35°N) ³¹⁾	453 (224/229)	1.2 (0.08-3)	56	Pneumonia patients	Single bolus dose of 100,000 IU	3 months	Repeat episode of pneumonia within 90 days of supplementation
Manaseki-Holland, 2012, Afghanistan (35°N) ³²⁾	3,046 (1,524/1,522)	0.8 (0.08-0.92)	52	Healthy infant	3 monthly bolus dose of 100,000 IU	18 months	Incidence of first or only pneumonia
Urashima, 2010, Japan (36°N) ³³⁾	334 (167/167)	10.2 (6-15)	56	Healthy school children	1200 IU/day	4 months	Incidence of Influenza A infection
Urashima, 2014, Japan (35°N) ³⁴⁾	247 (148/99)	ND (15-18)	66	Healthy high school children	2000 IU/day	2 months	Incidence of Influenza A infection during the 2009 H1N1 pandemic

Abbreviations: ARI, acute respiratory infection; ND, not done.

Table 2. Risk of Bias in Included Studies, as Evaluated with the Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials

Study (first author, year, country)	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Camargo, 2012, Mongolia ²⁸⁾	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Grant, 2014, New Zealand ²⁹⁾	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Majak, 2011, Poland ³⁰⁾	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Manaseki-Holland, 2010, Afghanistan ³¹⁾	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Manaseki-Holland, 2012, Afghanistan ³²⁾	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Urashima, 2010, Japan ³³⁾	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Urashima, 2014, Japan ³⁴⁾	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Low

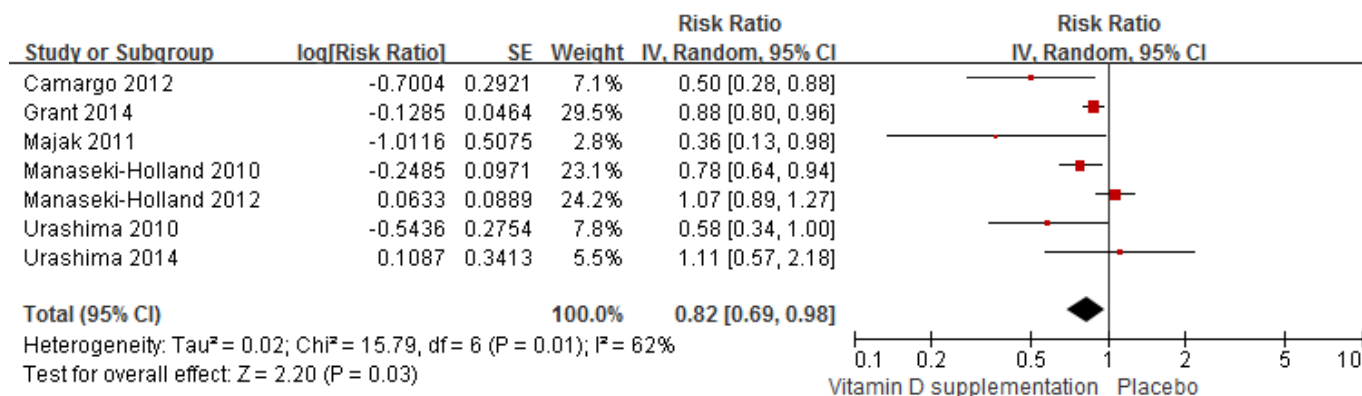


Fig. 2. Forest plot of vitamin D supplementation effects for prevention of respiratory tract infections.

Table 3. Subgroup Analyses of Vitamin D Supplementation and Risk of Respiratory Tract Infections

Group	Number of studies	Pooled risk ratio	95% confidence interval	I ²
Latitude of study location				
> 40°N, <40°S	3	0.62	0.36-1.07	70%
Between 40°N and 40°S	4	0.87	0.67-1.13	65%
Age of participants				
<5 years	3	0.90	0.78-1.05	67%
≥5 years	4	0.61	0.40-0.92	36%
Health status of participants				
Healthy children	5	0.86	0.70-1.06	63%
Patients	2	0.63	0.32-1.23	54%
Intervention method				
Daily	5	0.70	0.50-0.98	57%
Bolus	2	0.91	0.67-1.24	82%
Follow-up				
<1 year	5	0.68	0.51-0.90	37%
≥1 year	2	0.95	0.79-1.15	73%

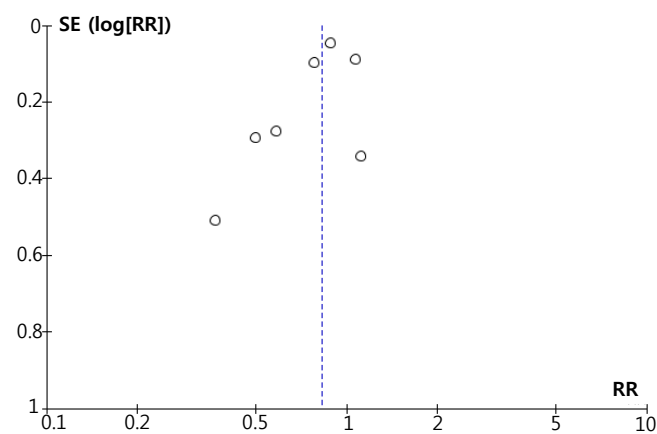


Fig. 3. Funnel plot of included studies. SE, standard error, RR, risk ratio.

3. 출판 비둘림

깔때기 그림에서 우측 하단이 비어있는 약간의 비대칭이 관찰되었는데, 이는 비타민 D 보충 효과에 대한 부정적인 결과를 가진 소규모 연구들이 존재하지 않거나 이러한 결과를 보여주는 연구들이 출판되지 않았음을 의미하는 출판 비둘림의 가능성을 시사한다(Fig. 3).

고찰

이번 메타 분석은 소아에서 비타민 D 보충이 호흡기 감염을 예방하는 효과를 가지고 있음을 보여준다(RR 0.82, 95% CI: 0.69-0.98, Z=2.20, P=0.03). 하지만, 분석된 총 7편의 무작위 대조 연구들 사이에 이질성이 관찰되어 해석에 주의할 필요가 있다. 하위 집단 분석에서 연구 장소의 위도에 따라 나누어 분석하였을 때 여전히 이질성이 관찰되었으나 추적 관찰 기간이 1년 미만인 경우, 대상군의 나이가 5세 이상인 경우, 대상군이 환자인 경우, 비타민 D를 매일 요법으로 투여한 경우로 나누어 분석한 경우 이질성이 해소됨을 확인할 수 있었다.

분석된 논문 중 2편이 18개월 동안 추적 관찰을 한 반면, 나머지 5편은 짧게는 7주에서 6개월 사이의 짧은 추적 관찰을 가졌다. 추적기간이 길수록 비타민 D의 호흡기 감염 예방 효과가 감소하였고 연구간의 이질성이 증가하였는데 이는 추적관찰 기간이 길수록 비타민 D의 효과 이외의 호흡기 감염을 일으킬 수 있는 다른 변수들이 개입할 수 있는 가능성을 시사한다. 소아에서 호흡기 감염은 계절에 따라 또한 지역 사회에서의 전염성에 따라 유행하는 특징이 있다. 또한 대부분 비타민 D 부족은 겨울철에 자외선 B 감소로 인한 합성 저하로 발생하는 경우가 많기 때문에 소아

에서 호흡기 감염 예방목적으로의 비타민 D 보충은 전략적으로 부족이 예상되는 시기나 호흡기 감염 유행시기에 짧게 사용하는 것을 고려해 볼 수 있다.

이번 연구는 대상군의 나이가 5세 이상인 연구에서 호흡기 감염의 상대적 위험도가 감소하고 연구들 간의 이질성도 감소하였는데 5세 이상인 경우 호흡기 감염의 빈도가 5세 미만보다 감소하는 시기이고, 비타민 D 투여에 대한 순응도도 좋을 것으로 예상되므로 연구에 있어 동질성을 유지하기 쉬울 것으로 생각된다. 향후 5세 미만의 소아를 대상으로 하는 연구에 있어서는 비뿔함을 최소로 할 수 있는 연구 설계를 가진 무작위 대조 연구들이 계획되어야 할 것이다.

이번 대상 연구들에서 비타민의 투여방법은, 2편에서 일시적으로 다량의 양을 투여한 경우(bolus supplementation)로 진행되었고 나머지 5편은 매일 주는 방법으로 시행되었다. 아직까지 호흡기 감염 예방에 있어서 소아 및 성인에서 권장되는 비타민 D의 투여량과 방법에 대해서는 정해진 가이드라인이 없다. 다만 여러 연구들에서 일시적 요법보다는 매일 요법이 효과가 좋고 안전한 것으로 보고되고 있다^{18,27)}. 이전 연구들과 유사하게 이번 메타 분석에도 일시 요법보다는 매일 요법이 상대적 위험도가 감소하였고, 연구들 간의 이질성도 낮음을 보여주었다.

지금까지 발표된 환자-대조군 연구들이나 코호트 연구들에서 비타민 D 부족이 호흡기 감염과 연관되어 있음을 보여주고 있지만, 소아에서 시행된 7편의 무작위 대조 연구에서는 총 3편만이 비타민 D 보충 전과 보충 후의 혈중 25(OH)D의 농도를 기술하고 있고²⁸⁻³⁰⁾ 나머지 4편은 연구 대상군들의 혈중 25(OH)D를 측정하지 않았다³¹⁻³⁴⁾. 또한 혈중 25(OH)D의 농도를 기술한 3편 중에서도 1편만이 비타민 D 보충 전 치료군과 대조군에서 평균 혈중 25(OH)D가 각각 17.5 nmol/L와 17 nmol/L로 감소된 상태에서 비타민 보충이 시작되었고, 비타민 D 보충 후에 치료군에서 평균 혈중 25(OH)D가 47.3 nmol/L로 상승한 반면 대조군은 18 nmol/L로 치료 전과 큰 차이를 보이지 않았으며 치료군에서 호흡기 감염의 발생이 대조군에 비해 감소함을 보여주었다²⁸⁾. 아직까지는 혈중 비타민 D 농도가 정상인 군에서 호흡기 감염 예방을 위한 비타민 D의 보충 효과에 대한 연구 결과는 없다. 이러한 상황에서 과연 비타민 D의 보충이 혈중 비타민 D 농도가 정상인 건강한 소아에서도 호흡기 감염의 예방을 위해 사용되어야 하는가에 대해서는 논란의 여지가 남는다. 호흡기 감염 예방을 위한 비타민 D 보충에 대한 무분별한 남용을 막고, 보충이 필요한 군에서 선별적으로 적절하게 사용되기 위해

서는, 향후 비타민 D 부족군이나 고위험군에서 비타민 D가 호흡기 감염을 예방하는 효과를 증명하는 무작위 대조 연구들과 함께 비타민 D 정상군에서의 비타민 D의 효과를 알아보는 무작위 대조 연구들이 같이 시행되어야 할 것이다.

소아에서 시행된 총 7편의 무작위 대조 연구를 분석한 결과 소아에서 비타민 D 보충요법이 호흡기 감염을 예방하는데 효과가 있을 수 있음을 보여주었다. 하지만, 이번 연구는 최종 분석에 포함된 연구들이 적어 효과 크기의 제시가 제한적이었고 연구들 간에 이질성이 존재한다는 취약점이 있었으며 갈때기 그림으로 확인한 결과 출판 비뿔함이 존재할 가능성이 있어 결과를 주의해서 해석할 필요가 있다. 향후 다양한 대상군을 구별하여 분류하고, 나이나 비타민 D 투여방법의 영향을 분석하는 연구설계를 가진 추가적인 무작위 대조 연구들이 요구된다.

감사의 글

이 연구는 2012년 대한소아감염학회 일성신약 학술상 연구비 보조에 의해 수행되었습니다.

References

1. 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.
2. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
3. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
4. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007;179:2060-3.
5. Nimmerjahn F, Dudziak D, Dirmeier U, Hobom G, Riedel A, Schlee M, et al. Active NF-kappaB signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J Gen Virol* 2004;85:2347-56.
6. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syn-

- cytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010;184:965-74.
7. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
 8. Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2001;119:16-29.
 9. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9.
 10. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
 11. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu 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.
 12. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99:389-93.
 13. 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.
 14. Mohamed WA, Al-Shehri MA. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Trop Pediatr* 2013;59:29-35.
 15. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.
 16. Luczynska A, Logan C, Nieters A, Elgizouli M, Schottker B, Brenner H, et al. Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol* 2014;29:585-94.
 17. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA, Lee E, et al. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr* 2013;56:439-45.
 18. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 2013;8:e65835.
 19. Charan J, Goyal JP, 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.
 20. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:1026-34.
 21. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
 22. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010;1:97-111.
 23. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
 24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
 25. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84.
 26. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 27. Kimball S, Vieth R, Dosch HM, Bar-Or A, Cheung R, Gagne D, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2826-34.
 28. Camargo CA, Jr, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130:e561-7.
 29. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2015;104:396-404.

30. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1294-6.
31. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
32. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2012;379:1419-27.
33. 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.
34. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA, Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct* 2014;5:2365-70.

요약

목적: 최근 관찰연구들에서 낮은 혈중 25(OH)D 농도가 호흡기 감염과 관련이 있다는 결과들이 보고되고 있다. 하지만, 소아의 무작위 대조 연구에서 비타민 D의 투여가 호흡기 감염을 예방하는 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 이번 연구는 비타민 D 보충 요법이 호흡기 감염 예방에 미치는 영향을 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 알아보고자 한다.

방법: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trial을 이용하여 소아의 호흡기 감염 예방을 위해 비타민 D 보충을 실험한 무작위 대조 연구들이 분석 대상에 포함되었다. 문헌의 비뚤림 위험도를 평가하기 위해 코크란 연합의 질 평가 방법(Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias)을 사용하였다. 연구별로 상대위험도와 95% 신뢰구간을 추출한 후, Review Manager 5.3을 이용하여 메타분석을 시행하였다.

결과: 총 7편의 무작위 대조 연구들이 메타분석 대상에 포함되었다. 임의효과모형을 사용하여 산출된 전체 비타민 D 보충군에서 상대적 위험도는 0.82 (95% CI: 0.69-0.98)이었고, 이질성에 대한 $I^2=62\%$ 이었다. 연구 간의 이질성 원인을 파악하기 위해 시행한 하위 집단 분석에서 추적 관찰 기간이 1년 미만인 경우, 대상군의 나이가 5세 이상인 경우, 대상군이 환자인 경우, 비타민 D 투여 요법이 매일 요법인 경우 이질성이 감소하였다. 깔때기 그림에서 출판 비뚤림의 가능성을 시사하는 비대칭 소견을 보였다.

결론: 메타분석 결과는 소아에서 비타민 D 보충요법이 호흡기 감염을 예방하는 데 효과가 있을 수 있음을 보여준다. 하지만, 이번 연구에서는 분석대상에 포함된 연구들이 적고, 연구들 간에 이질성이 존재하며, 출판 비뚤림이 존재할 가능성이 있어 결과를 주의해서 해석할 필요가 있다.