

비타민 D의 기능성: 아토피피부염의 조절에 미치는 영향 연구

성 동 은^{1,*}

¹동양미래대학교 식품공학과

An overview of the regulatory effect of vitamin D supplementation on atopic dermatitis

Dong Eun Sung^{1,*}

¹Department of Food Science and Engineering, Dongyang Mirae University

Abstract Atopic dermatitis is a chronic, recurrent, inflammatory skin disease that is a well-known allergic disease with severe itching, making daily life difficult. Since the immunomodulatory action of vitamin D has been reported, several researchers have attempted to determine the correlation between vitamin D and atopic dermatitis. In this review, 41 articles meeting the inclusion criteria were selected and reviewed from the articles published to date. Several studies have reported that low vitamin D levels are associated with the onset of atopic dermatitis and severe atopic dermatitis, but the opinions remain conflicting. Similarly, there are conflicting opinions on the improvement effect of oral vitamin D supplementation on atopic dermatitis, but some possibilities have been suggested. To apply vitamin D as a therapeutic agent for atopic dermatitis, a more systematically designed experiment should be conducted, and an appropriate intake dose for an immunomodulatory function should be obtained.

Keywords: Vitamin D, atopic dermatitis, immunomodulation, vitamin D deficiency

서 론

비타민 D는 칼슘 대사를 조절하여 칼슘과 인의 흡수에 관여하는 지용성 비타민의 한 종류로, 근육과 뼈의 정상적인 발달을 위해 반드시 필요한 영양소이며, 결핍 시 영유아에서는 구루병을, 성인에서는 골연화증을 야기하는 것으로만 알려져 왔다. 하지만 최근 비타민 D가 심혈관질환, 각종 감염성 질환, 당뇨병, 대사증후군, 중양, 자가면역질환 등 여러 만성질환과 관련성이 있음이 보고되며(Jung 등, 2018), 비타민 D의 면역조절기능에 대한 관심이 증가하고 있다. 보다 최근에는 혈중 비타민 D 농도가 낮을수록 COVID-19 감염 발생 가능성이 높으며, 특히 치명률이 높은 것으로 보고됨에 따라(Ilie 등, 2020), 전 세계가 비타민 D의 기능성에 이목을 집중하고 있다.

전 세계적으로 비타민 D 결핍이 증가함에 따라 아토피피부염이나 천식 등의 알레르기 질환들의 유병률이 증가하고 있다는 ‘비타민 D 가설’이 대두된 이후(Shin 등, 2014), 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염의 상관관계 연구 및 비타민 D의 보충에 의한 질환의 개선 여부에 대한 연구가 다양한 국가에서 진행되고 있다. 영아와 어린이에게 집중적으로 발생하는 대표적인 알레르기성 질환인 아토피피부염은 심한 가려움증을 동반하는 만성, 재

발성, 염증성 피부질환으로, 면역 이상반응이 주요 원인이다. 아토피피부염은 1960년을 기준으로 산업화가 급속히 진행된 선진국에서는 2000년대에 접어들면서 그 유병률이 어린이에게서 20% 이상으로 크게 증가되었고, 성인의 경우에서도 2~3% 이상을 넘어설 정도로 매우 빠른 속도로 증가하고 있어 공중보건상 중요한 난치성 피부질환으로 인식되고 있다(Wuthrich, 1999; Wuthrich와 Schmid-Grendelmeier, 2003). 우리나라 아토피피부염 유병률에 대한 정확한 최근 통계는 보고된 바 없지만, 소아 중 약 10%, 성인 중 약 3%가 아토피피부염을 갖고 있으며, 유병률이 꾸준히 증가하는 것으로 추정되고 있다(Hong 등, 2020).

아토피피부염은 발생률이 높을 뿐만 아니라, 없어지지 않고 지속적으로 발생하는데 질환 자체로 인한 통증과 더불어 본인과 가족 구성원의 삶의 질을 저하시키는 평생질환이다. 아토피피부염으로 인한 극심한 가려움은 잦은 피부손상과 수면장애를 초래하고, 이는 신체 이미지의 변화, 자존감 저하, 만성적인 불안감 등으로 이어지며, 우울, 불안 등의 사회 심리적인 변화를 경험하게 되어 결국에는 자살생각을 더 많이 하는 것으로 나타났다(Kim과 Yang, 2017). 또한, 아토피피부염 환자의 가족은 아동이 피부를 긁지 않도록 해야 하거나 수면장애 등을 함께 경험해야 하는 어려움을 겪으며, 질환의 치료 및 관리를 위해 병원을 자주 방문해야 하는 등 많은 시간과 비용 등을 할애하게 된다. 이는 국가의 경제적 부담과 손실로도 연결되는데, 아토피피부염 관리를 위해 소모되는 직접 비용이 미국에서만 연간 1조원 이상으로 보고되었으며(Ellis 등, 2002), 본인 및 가족의 삶의 질 저하에 의한 사회적 비용까지 더한다면 그 비용이 상당하다. 현재까지 아토피피부염의 치료는 약화 요인을 회피하고 급성악화기에 국소 항염증제를 도포하는 것 외에는 특별한 해결책이 없다. 하지만 대다수의 환자들은 장기간의 국소 스테로이드의 사용에 부정적이며 특

*Corresponding author: Dong Eun Sung, Department of Food Science and Engineering, Dongyang Mirae University, Seoul 08221, Korea.

Tel: +82-2-2610-5190

Fax: +82-2-2610-1988

E-mail: sdongeun@dongyang.ac.kr

Received December 4, 2020; revised December 16, 2020;

accepted January 23, 2021

정 식품이나 영양소의 보충에 대한 관심이 높다. 현재까지 발표된 연구결과에 따르면 비타민 D는 면역조절과정에서 중요한 역할을 담당하고 있으며, 비타민 D가 아토피피부염의 개선에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 다양한 연구들을 통해 제시되고 있다. 하지만, 유의적인 연관성이 없거나 오히려 아토피피부염의 가능성을 높인다는 연구 결과들도 발표되고 있어 비타민 D와 알레르기성 질환의 인과관계는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 따라서 본 논문에서는 비타민 D와 아토피피부염의 상관관계에 대한 현재까지 발표된 연구들을 검토해보고자 한다.

재료 및 방법

국의 학술데이터베이스 Pubmed 및 국내 학술 데이터베이스 (DBpia, KISS 등)에서 [“비타민 D (vitamin D)” and “아토피피부염(atopic dermatitis)”]를 키워드로 하여 검색하였다. 무작위대조군 연구(Randomized Control Trials), 코호트연구(Cohort study), 환자-대조군연구(case-control study), 단면조사연구(cross-sectional study), 관찰연구(observational study)가 포함되었으며, 리뷰논문과 의학사례보고(case report)는 제외하였다. 제목과 초록을 검토 후 아토피피부염의 발현 또는 중증도와 혈액 중 비타민 D 농도와의 연관성을 분석하거나 비타민 D 보충이 아토피피부염의 증상 개선에 미치는 영향을 분석한 논문을 선별하였으며, 모유 및 제대혈, 모체의 비타민 D 농도와의 관련성을 분석한 논문은 제외하였다(Fig. 1).

결과 및 고찰

비타민 D

비타민 D는 활성 스테로이드 호르몬으로, 체내에서 합성이 불가능한 다른 비타민들과 달리, 자외선에 노출됨으로써 체내에서 합

성되어 3가지 형태로 존재할 수 있다(Huang 등, 2018). 피부가 자외선 노출 시 체내에서 자연적으로 합성되는 형태인 비타민 D₃ (cholecalciferol), 비타민 D가 체내에 저장된 형태인 25-hydroxyvitamin D [calcidiol; 25(OH)D], 세포와 조직, 기관에 작용하기 위해 활성화된 형태인 1,25-dihydroxyvitamin D [calcitriol; 1,25(OH)D]이다(Khalsa, 2009; Park, 2013). 다양한 비타민 D 대사물질 중 혈액 중 비타민 D 농도를 측정하기 위해서는 25(OH)D를 측정한다. 활성형 비타민 D인 1,25(OH)D는 반감기가 5-8시간으로 짧아 체내 비타민 D 상태를 정확히 반영해줄 수 없지만, 25(OH)D는 반감기가 2주로 상대적으로 길며, 혈액을 따라 순환하다 필요시 활성형으로 바뀌기에 혈액 내에서 일정하게 검출될 수 있기 때문이다(Choi, 2011; Holick, 2004; Park 2013).

비타민 D는 다음과 같은 경로를 통해 합성된다(Fig. 2). 피부내 7-dehydrocholesterol이 자외선 B(280-320nm 파장)에 노출 시 합성된 비타민 D₃는 간에서 수산화 과정을 거쳐 25(OH)D로 변환되어 혈액과 함께 전신으로 이동한다. 신장, 유방, 대장, 고환, 면역세포 등 다양한 곳에서 CYP27B1에 의해 조절되는 1-알파-수산화효소(1-alpha-hydroxylase)에 의해 1,25(OH)D로 변환되고 비타민 D 수용체(vitamin D receptor; VDR)와 결합하여 기능하게 된다(Shin 등, 2014). 신장에서 전환된 1,25(OH)D는 칼슘과 인 흡수에 관여하는데, 체내 농도가 필요 이상으로 높아지면 음성 피드백을 통해 CYP27B1을 억제하고 24-hydroxylase의 기능을 증가 시킴으로써 24,25(OH)D로 변환시켜 소변으로 배출되게 함으로써 혈액 중 일정한 농도를 유지하게 된다. 이와 달리, 신장 외 조직에서 변환된 1,25(OH)D는 세포 증식이나 고사, 분화, 혈관 생성, 면역조절과 같은 숙주 방어기전에 관여하는데 생성된 장소에서 국소적으로 작용하며, 다른 장소로 순환되지 않는다(Baek 등, 2010; Holick, 2004). 아토피피부염의 정확한 발병기전은 밝혀져 있지 않으나, 최근 많은 연구들은 피부장벽 기능 이상 및 면역조절 기능 이상을 그 원인으로 추정하고 있다. 건강한 사람의 피부

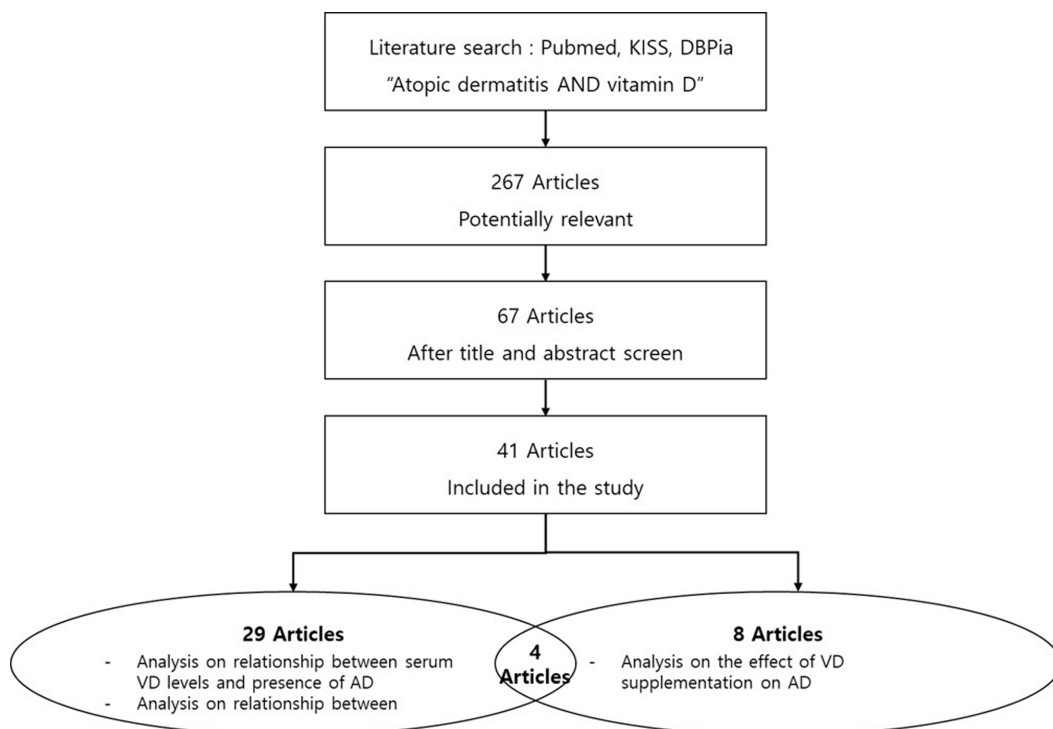


Fig. 1. Flow diagram of study selection

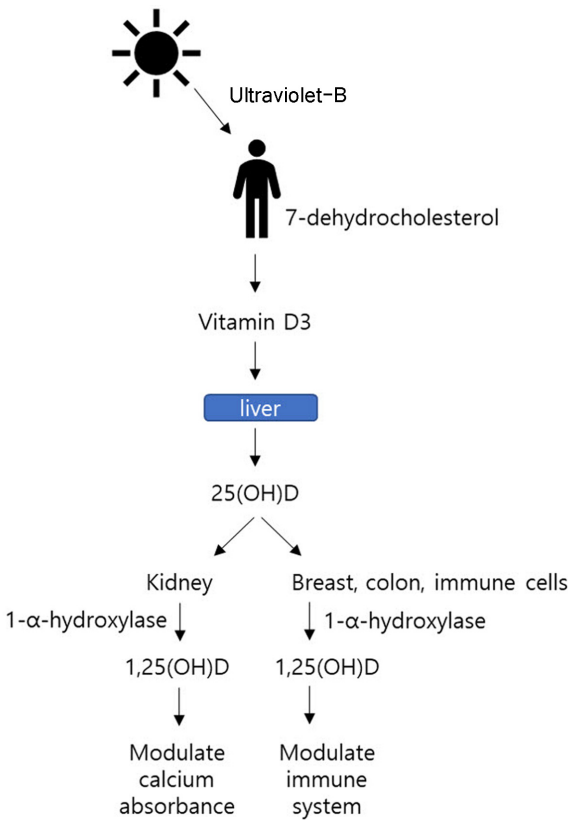


Fig. 2. Schematic diagram of synthesis and metabolism of vitamin D in the body

는 각질층, tight junction으로 구성된 물리적 장벽과 지질, 산, 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)로 구성된 화학적/생화학적 장벽, 그리고 감염성 질환에 대한 면역 장벽을 보유함으로써 항원, 감염원 등 외부 물질의 침입을 막고, 체내 수분을 보호하는 기능을 한다(Kim 등, 2013). 하지만 아토피피부염 환자는 피부장벽 기능의 이상으로 피부를 통한 알레르기 항원의 침투가 용이해지고 세균 및 바이러스 감염에 취약하여, 알레르기 반응이나 감염에 의한 아토피피부염의 발생이나 염증의 악화가 종종 발생한다(KDCA, 2020). 비타민 D는 피부 각질층의 분화와 생성에 관여하는 단백질인 필라그린(filaggrin) 유전자의 전사를 유도하고 항균 펩타이드인 카텔리시딘(cathelicidin) 생성을 촉진하여 세균에 대한 방어작용을 증가시키며, Junction 유전자를 활성화해 인체 내 생체 장벽을 강화시킨다(Nnoaham 등, 2008; Roider 등, 2013). Liu 등(2006)은 사람의 대식세포의 톨-유사 수용체(Toll-like receptors; TLRs) 활성화가 비타민 D 수용체와 비타민 D-1-수산화효소 유전자의 발현을 상향 조절하여 항균 펩타이드인 카텔리시딘을 유도하고 세포 내에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*) 사멸을 유도하는 것을 입증하였다. 면역학적 관점에서 아토피성 피부염은 Th1/Th2 (helper T cell type 1과 2)의 균형이 깨지면서 발생한다고 알려져 있는데, 비타민 D는 T 세포와 B 세포에 직접 영향을 끼치거나 항원 제시 세포의 기능에 영향을 미쳐서 면역반응을 조절하게 된다(Shin, 2014). B세포는 외부 항원의 침입 시 면역글로불린(IgE)을 생성하는데, 면역글로불린의 과잉생산은 염증세포 활성화 및 히스타민과 같은 염증물질의 과다분비를 통해 피부 가려움, 콧물, 코 가려움, 재채기 증상 등을 유발한다. 비타민 D는 B 전구세포가 형질세포로 분화 및 증식하는 것을 억

제하며, IgE를 포함한 항체 생성을 억제함으로써 아토피피부염의 발현을 조절하는 기능을 한다. 또한, 비타민 D는 조절 T 세포(regulatory T cell: Treg)를 유도함으로써 염증반응을 줄이고 억제 사이토카인을 분비하여 과도한 면역반응을 억제함으로써 아토피피부염의 증상을 개선할 수 있는 것으로 알려져 있다(Dongru, 2018; Park, 2013; Yum, 2015).

비타민 D의 결핍

적정 비타민 D 농도에 대한 명확한 국제적 기준은 없으나, 일반적으로 근육격계의 정상적인 기능을 위해서는 혈액 중 비타민 D 농도, 즉 25-hydroxyvitamin D 농도가 10 ng/mL 이하인 경우 심각한 결핍, 10 ng/mL 이상 20 ng/mL 미만인 경우 결핍상태, 20 ng/mL 이상 30 ng/mL 미만인 경우 부족, 30 ng/mL 이상인 경우 충분하다고 본다(Holick, 2007). 비타민 D는 전세계적으로 결핍율이 높은 비타민인데, 25(OH)D가 12 ng/mL 미만으로 정의되는 심각한 비타민 D 결핍이 미국에서는 5.9%, 캐나다에서는 7.4%, 유럽에서는 13%로 보고되었으며, 인도, 파키스탄, 아프가니스탄, 튀니지에서는 전체 인구의 20% 이상이 비타민 D가 심각하게 결핍된 상태임이 보고되었다(Cashman 등, 2016; Cashman, 2020; Sarafin 등, 2015; Schleicher 등, 2016). 우리나라 역시 비타민 D 결핍 빈도가 세계에서 높은 편에 속하는데, 건강보험심사평가원의 보고에 따르면, 우리나라 국민 중 2017년 비타민 D 결핍으로 진료받은 환자는 9만여 명으로, 2013년 대비 3.8배 증가하였으며, 연평균 48.1% 증가하였다(HIRA, 2019). 또한 비타민 결핍의 정도도 점차 심화되어, 우리나라 국민의 평균 체내 비타민 D 농도는 2008년 19.2 ng/mL에서 2014년 16.1 ng/mL로 감소한 것으로 보고되었으며, 이러한 추이는 지속될 것으로 예측된다(Jung 등, 2018).

비타민 D는 식품을 통해 섭취하거나 자외선 조사를 통해 체내에서 합성될 수 있다. 1회 제공량 당 비타민 D가 가장 많은 식품은 대구 간유로 1360 IU를 포함하고 있으며, 그 다음으로 정어리 기름(500 IU), 연어(360 IU), 고등어(345 IU), 참치 기름(238 IU), 비타민 D 강화 우유(115-124 IU), 비타민 D 강화 오렌지 주스(100 IU), 비타민 D 강화 요구르트(80 IU), 마가린(80 IU), 비타민 D 강화 시리얼(40 IU), 달걀(25 IU), 치즈(6-12 IU) 순으로 보고되었다(Gilberte 등, 2011). 하지만 비타민 D가 많이 포함된 식품은 종류 및 양이 제한적이고, 식품 섭취만을 통해 필요한 비타민 D의 양을 모두 공급하는 것은 현실적으로 불가능하기에, 나머지는 자외선 노출이나 비타민제 보충을 통해 얻어야 한다.

비타민 D를 가장 손쉽게 얻을 수 있는 방법은 자외선 조사로, 태양광 중 자외선량이 높은 지역에서는 자외선 시간이 최고가 되는 시점에 30분 정도만 피부를 노출시킨다면 충분한 양의 비타민 D를 합성할 수 있다. 하지만 고위도 지역일수록 자외선의 집적도가 떨어지기에 같은 시간 동안 자외선에 노출되어도 충분한 양의 비타민 D를 합성할 수 없다. 우리나라는 위도 37도 이상의 고위도 지역에 속할 뿐만 아니라, 자외선 차단제 사용 비율이 높고 실내에서 많은 시간을 보내며, 피부 멜라닌의 양이 많은 특성을 가지는데, 이들은 모두 비타민 D 합성을 방해하는 요소들이다(Khalsa, 2009). 이러한 이유로 우리나라에서 향후 비타민 D 결핍은 더욱 증가할 것으로 생각된다.

미국은 건강한 사람에 있어서 정상적인 칼슘 대사와 뼈 건강을 유지할 수 있기에 충분한 비타민 D 일일 섭취량을 제시하고 있는데, 1세 이하의 영아는 400 IU, 1세 이상 70세 이하, 임신부, 수유부는 600 IU, 70세 초과는 800 IU의 비타민 D를 섭취하도록 권장하고 있다(NIH, 2020). 한편, 우리나라에서는 비타민 D의

Table 1. Summary of studies analyzing correlation between serum vitamin D levels and the presence or severity of atopic dermatitis

No.	Author (year)	Sample size (n)	Avg. age (y)	Results	Correlation with	
					AD ²⁾ severity	AD presence
1	Raj (2020)	35	5.6	Significant inverse correlation between the AD severity and serum VD ¹⁾ levels was shown ($[r]=-0.52, p=0.02$).	Y	N
2	Jaworek (2020)	31	42	No significant correlation between the serum VD levels and the AD severity was shown ($p=0.057$).	N	-
3	Sanmartin (2020)	134	0.17-14	Serum VD levels are not significantly correlated with the severity of AD as well as the occurrence of AD. In case of patients with light Fitzpatrick skin type, serum VD levels were significantly lower in moderate and severe AD than in mild AD ($p=0.045$).	N	N
4	Lee (2019)	135	8.6	Significant correlation between the serum VD levels and the AD severity was shown ($p=0.021$), but it showed no correlation with AD expression ($p=0.616$).	Y	N
5	Xiang (2019)	81	2-12	The VD concentration was significantly correlated with not only AD expression but also the severity ($p<0.001$).	Y	Y
6	Wei (2019)	265	45.4	Higher odds ratio of eczema in VD deficiency group compared to sufficiency group ($OR=1.81, p=0.02$).	-	Y
7	Lara-Corrales (2019)	77	7.4	Significant inverse correlation between the AD severity and serum VD levels was shown ($p=0.015$).	Y	-
8	Machura (2018)	57	8.7	Significant correlation between the concentration of 25(OH)D in serum and AD occurrence ($p<0.0047$).	-	Y
9	Dongru (2018)	69	5.5	Significant correlation between mean VD levels and AD expression was shown ($p=0.002$), and there was a negative correlation between VD levels and AD severity ($p<0.05$).	Y	Y
10	Sharma (2017)	40	4.92	Significant inverse correlation between serum VD concentration and the disease severity was shown ($p<0.001$). Mean value of serum 25-hydroxyvitamin D levels in cases was significantly lower than that of controls ($p<0.001$).	Y	Y
11	Byun (2017)	268	14.39	No significant correlation between serum VD status and AD occurrence ($p=0.8887$).	-	N
12	Su (2017)	60	8.37	Significant correlation between VD level and the disease severity was shown ($p<0.005$), although there was no significance in relationship between VD concentration and occurrence of AD ($p=0.065$).	Y	N
13	Lombardi (2017)	45	37.5	Significant inverse association between the VD levels and AD expression ($OR=1.55, p=0.042$).	-	Y
14	D'Auria (2017)	52	6.2	Significant correlation between the AD presence and the serum VD level was shown ($p=0.04$), but it was not related to the severity.	N	Y
15	Mesquita (2016)	54	9.1	Significant correlation between the VD concentration and AD occurrence ($p=0.018$), but no significant correlation between severity and VD levels ($p=0.727$).	N	Y
16	Robl (2016)	105	<14	No significant correlation between serum VD concentrations and AD severity was shown ($p=0.6, [r]=0.009$).	N	-
17	Jung (2016)	60	12.77	Inverse correlation between disease severity and serum VD levels was shown 25(OH)D ($[r]=-0.309, p=0.015$).	Y	N
18	Cheon (2015)	91	6	Significant correlation between VD level and the occurrence of AD ($p<0.05$), and serum 25(OH) D levels showed weak but significant inverse correlations with SCORAD index ($p=0.01$).	Y	Y
19	Han (2015)	72	1 - 51	No significant correlation between VD levels and AD occurrence ($p>0.05$). Serum VD levels were lower in children with AD than control; however, the same association was not shown between adults with AD and healthy adults.	-	N
20	Barman (2015)	55	13	No relationship between the AD presence at 13 years old and serum VD levels in adolescents ($p=0.19$). There were only 3 subjects with deficient VD levels.	-	N
21	Kim (2015)	23	19.2	VD levels was significantly lower in AD patients than control ($P=0.006$), but it was not related with severity ($p=0.196, [r]=-0.28$).	N	Y
22	Baek (2014)	168	0.66	Significant inverse association between the serum VD levels and the disease severity was shown ($[r]=-0.196, p=0.043$).	Y	-

Table 1. Continued

No.	Author (year)	Sample size (n)	Avg. age (y)	Results	Correlation with	
					AD ²⁾ severity	AD presence
23	Ronceraey (2014)	30	24	Significant inverse relationship between the VD concentration and disease severity ($[r]=-0.47, p<0.001$)	Y	-
24	Cheng (2014)	392	35.5	The VD levels was significantly correlated with both presence of AD and severity of disease ($p=0.02$).	Y	Y
25	Wang (2014)	498	10.5	Significant negative correlation between AD severity and serum 25(OH)D levels was shown ($p=0.00036$).	Y	-
26	Hata (2014)	30	31.2	No significant relationship between serum VD level and AD severity was shown ($p=0.85$)	N	-
27	Shin (2014)	251	4.72	Significant inverse correlation between the VD concentration and the disease severity was shown in children ($[r]=-0.24, p<0.000$).	Y	-
28	El Taieb (2013)	29	6.1	The VD levels was significantly correlated with both diagnosis of AD and severity ($p<0.001$).	Y	Y
29	Lee (2013)	157	9.92	No significant correlation between serum VD levels and AD severity was shown ($[r]=-0.028, p=0.731$), but in case of patients with food sensitization, there was significant association between serum VD concentration and AD severity ($p<0.05$).	N	-
30	Samochocki (2013)	95	29.9	No significant association between serum VD concentration and the presence of AD was shown ($p>0.05$).	-	N
31	Chiu (2013)	94	3	No significant relationship between serum VD level and AD severity was shown ($p=0.99$).	N	
32	Akan (2013)	73	2.75	Significant inverse correlation between the VD concentration and the disease severity in the group with allergic sensitization was shown ($p=0.047, [r]=-0.349$), whereas there was no correlation in the group without sensitization ($p=0.30, [r]=-0.168$).	N	-
33	Peroni (2011)	37	5.6	Significant correlation between VD level and severity ($p<0.05$)	Y	-

¹⁾VD means vitamin D²⁾AD means atopic dermatitis

권장섭취량을 제시하지 않고 충분섭취량과 상한 섭취량만을 제안하고 있는데, 11세 이하 영아 및 어린이에 있어서 200 IU, 12세 이상 65세 미만은 400 IU, 65세 이상은 600 IU를 충분섭취량으로 제시하고 있으며, 상한 섭취량은 1세 미만 1000 IU, 1-2세 1200 IU, 3-5세 1400 IU, 1600 IU, 9-11세 2400 IU, 12세 이상 4000 IU로 설정하고 있다(MFDS, 2020).

혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 발현의 연관성

본 논문에서는 국내외 학술 데이터베이스의 검색 후 관련성이 있다고 나타난 267개의 문헌 중 본 논문에서 정한 요건에 부합하지 않는 문헌을 제외 후 67개의 문헌에 대해 제목과 초록을 검토하여 41개의 문헌을 선정하여 본문을 확인하였다(Fig. 1). 혈액 중 비타민 D 농도와 아토피피부염의 상관관계를 연구한 33개의 문헌 중 비타민 D 농도와 아토피피부염 발생의 관련성을 분석한 문헌은 7건, 비타민 D 농도와 아토피피부염 중증도의 연관성을 분석한 문헌은 12건, 두 가지 모두를 분석한 문헌은 14건이었다(Table 1).

혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 발현의 상관관계를 분석한 문헌 중 57.1% (12/21)가 유의적인 상관관계가 있다고 보고하였다. Wei 등(2019)은 환자 인구 통계, 생활 습관 변수, 스트레스 및 의학적 동반 질환을 조정한 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 사이의 연관성을 분

석한 결과, 혈중 비타민 D 농도가 충분한 그룹(30 ng/mL 초과)보다는 결핍(20 ng/mL 미만)인 그룹에서 아토피피부염 발생 비율이 높았다고 보고하였다(OR=1.81, 95% CI:1.09-3.01, P=0.02). 연구자들은 또한 질환의 발생 가능성은 혈중 비타민 D 농도가 18 ng/mL 근처일 때 가장 높으며, 비타민 D 농도가 이보다 높거나 낮은 경우 위험률이 떨어지는 U자형의 상관관계를 보인다는 특징을 밝혔다. 이와 유사하게, 이탈리아 18개 기관에서 함께 진행한 다기관 연구 결과 역시, 비타민 D 농도는 천식, 비염과는 연관성이 없지만, 아토피피부염과는 유의적인 상관관계가 있음을 보고하였다(Lombardi 등, 2017). Machura 등(2018) 역시 아토피피부염을 가진 어린이의 혈중 비타민 D 농도(16.71 ng/mL)는 대조군(22.55 ng/mL)에 비해 유의적으로 낮았음을 밝혔다. 하지만 참고 문헌에서 제시한 결과들 중 40%는 이와 상반되는 결과를 보고하였다. Byun 등(2017)은 10-18세 청소년을 대상으로 진행한 단면조사연구에서 아토피피부염 발생 가능성과 비타민 D 부족은 유의적 관련성이 없었다고 하였으며, Jung 등(2016) 역시 한국인 소아청소년을 대상으로 진행한 연구에서 아토피피부염 환자군과 대조군의 비타민 D 농도는 15.63, 15.49 ng/mL로 환자군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 존재하지 않았으며, 다만 질환의 중증도와 비타민 D 농도는 음의 상관관계를 보였다고 하였다. 또한, Barman 등(2015)은 혈중 비타민 D 농도가 낮은 청소년의 경우 13세에 아토피피부염이 발생할 확률이 약간 높았

나 대조군 대비 유의적인 차이가 없었음을 밝히며, 청소년기 혈중 비타민 D 농도 또는 비타민 D 보충과 알레르기성 질환과는 상관관계가 없음을 보고하였다.

한편, 참고된 문헌 중 6건만이 성인을 대상으로 분석한 연구결과였는데, 이들은 상충되는 결과를 보고하였다. Han 등(2015)은 어린이(1-16세)와 성인(18-50세)을 포함하여 연구를 진행하였는데, 어린이의 경우 아토피피부염 환자의 혈중 비타민 D 농도가 건강한 어린이의 비타민 D 농도보다 유의적으로 낮았지만 성인을 대상으로 하는 경우 환자와 대조군 사이에 비타민 D 농도의 유의적인 차이가 없었다. Samochocki 등(2013) 역시 성인을 대상으로 연구를 진행한 결과, 아토피피부염의 발생과 비타민 D 농도 간에 유의적 관련성이 없음을 보고하였다. 하지만 이와는 반대로 Wei 등(2019), Lombardi 등(2017), Cheng 등(2014)은 성인을 대상으로 상관성을 분석하였을 때 아토피피부염 유병률과 혈중 비타민 D 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다고 보고하였다. 다수의 논문들에서 아토피피부염 발생과 혈중 비타민 D 농도 사이에는 유의적인 상관관계가 있음을 보고하였지만, 일부 상충되는 의견들이 존재하였다. 아토피피부염의 발병에는 환자의 유전적, 환경적 요인, 환자의 면역학적 이상과 피부 보호막 역할을 하는 피부장벽기능의 이상 등 여러 원인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다(KDCA, 2020). 다양한 변수들로 인해 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 발생 사이의 유의성에 있어서 상충된 의견들이 존재하며, 이들 사이의 명확한 상관관계를 밝히기 위해서는 다양한 변수들을 통제한 후 연구를 진행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 중증도의 연관성

본 리뷰에서 활용된 대다수의 논문들이 아토피피부염의 중증도를 평가하기 위해 SCORAD 지수를 사용하고 있었다(Table 1). SCORAD (Scoring atopic dermatitis/아토피 등급 측정)는 아토피피부염의 심한 정도를 점수화 한 것으로 피부 병변의 범위, 병변의 심한 정도(홍반, 부종/구진양, 삼출/가피, 줄가짐, 태선화), 환자의 주관적 증상(가려움증, 수면 장애)에 대한 점수를 수식을 사용하여 통합하여 확인하고 비교하는 방법이다. 일반적으로 SCORAD 지수가 15 미만인 경우 경증으로, 15 이상 40 미만인 경우 중증으로, 40 이상인 경우 중증 아토피피부염으로 분류한다(Park 등, 2013; Kwak 등, 2018). 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 중증도의 상관관계를 분석한 결과 중 61.5% (16/26)가 이들 사이에 연관성이 있음을 밝히고 있었으며, 상관계수를 밝힌 12개 문헌 중 하나를 제외하고는 모두 질환의 중증도와 혈중 비타민 D 농도 간에 음의 상관관계가 있음을 보고하였다(Table 2). Wang 등(2014)은 총 862명을 대상으로 하는 환자-대조군 연구를 통해 아토피피부염의 중증도와 비타민 D 사이에 연관성을 분석하였는데, 중증도 평가 수단인 SCORAD와 NESS (Nottingham Eczema Severity Score) 두 가지 모두에서 동일하게 질환의 중증도와 혈중 비타민 D 농도 사이에는 음의 상관관계가 있었음을 보고하였다. 이는 다른 결과에서도 유사하게 나타났는데, Lara-Corrales 등(2019)은 아토피피부염을 가지는 0-18세 환자 77명을 대상으로 단면조사연구를 진행한 결과, 64.9%는 비타민 D가 29 ng/mL 미만으로 정상 수준에 미치지 못하였으며, 비타민 D 농도가 낮은 환자일수록 질환의 중증도가 높다고 보고하였다. 일부 문헌들은 아토피피부염의 발현 및 중증도를 동시에 분석하였는데, 14편 중 6편은 혈중 비타민 D 농도는 아토피피부염 발생 및 증상의 심각도 모두와 상관관계가 있음을 밝혔으며(Cheng 등, 2014; Cheon 등, 2015; Dongru, 2018; Sharma 등, 2017; El Taieb 등,

2013; Xiang 등, 2019), 4편은 혈중 비타민 D 농도가 질환의 심각성은 음의 상관관계가 있지만 질환의 발현여부와는 유의적인 연관성을 찾지 못하였다고 밝혔다(Jung 등, 2016; Lee 등, 2019; Raj 등, 2020; Su 등, 2017).

이와 상반되는 결과들도 보고되었는데, 성인을 대상으로 진행한 단면조사연구에서는 중등도 아토피피부염 환자군과 중증 환자의 비타민 D 농도가 각각 32.7, 20.2 ng/mL로, 중등도 환자군의 비타민 D 농도가 중증 환자군에서 약간 높긴 하였지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Jaworek 등, 2020). D'Auria 등(2017), Mesquita 등(2016), Kim 등(2015) 역시 비타민 D 농도가 낮은 경우 아토피피부염 발생률이 더 높았지만 질환의 중증도와 혈액 중 비타민 D 농도 사이에는 유의적 상관관계가 없었다고 보고하였다. 한편, 아토피피부염의 중증도와 혈중 비타민 D 수준 사이의 상관성을 부정한 일부 논문들 중에도 특정 인구집단에서는 유의적인 상관관계를 찾을 수 있었다고 보고하였다. Sanmartin 등(2020)은 아토피 환아 2개월-14세 134명을 대상으로 진행한 결과, 혈중 25(OH)D 농도는 아토피피부염의 발현과 증상의 심각성 모두와 상관관계를 보이지 않았다. 하지만, 피츠패트릭(Fitzpatrick) 피부 유형 분류 중 I-III 단계에 해당하는 밝은 피부색을 가진 환자들에 있어서는 혈중 비타민 D 수준과 질환의 심각성 간에 유의적인 음의 상관관계를 보였다. 피부 멜라닌의 양은 비타민 D 합성에 영향을 미치는 인자로, 멜라닌이 자외선 B를 흡수하기 때문에 멜라닌 양이 많을수록, 즉, 피부가 검을수록 자외선 노출 시 생산되는 비타민 D의 양이 적은 것으로 알려져 있다(Khalsa, 2009). 실제로, Hata 등(2014)은 피츠패트릭 피부 유형에서 피부색이 짙은 사람이 밝은 사람보다 혈중 25(OH)D 수준이 유의적으로 낮음을 밝혔다. Lee 등(2013)과 Akan 등(2013)은 일반적으로는 아토피피부염의 중증도와 비타민 D 농도 간에 관련성이 없지만, 알레르기성 감작이 있는 경우에는 유의적인 상관관계를 보였다고 보고하였다. Udompataikul 등(2015)은 피부에 황색포도상구균 집락이 있는 환자의 혈중 비타민 D 농도는 환자 증상의 중증도와 완전한 역 상관관계를 보임을 밝혔다(|r|= -1, p<.001).

아토피피부염의 발병에는 환자의 유전적, 환경적 요인, 환자의 면역학적 이상과 피부 보호막 역할을 하는 피부장벽기능의 이상 등 여러 원인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 현재까지 성별, 인종, 가족력, 내독소 노출, 식이 등 다양한 위험요인이 보고된 바 있다(KDCA, 2020; Rha와 Choi, 2009). 대부분의 연구들이 이러한 변수들을 통제하지 않고 단면조사연구로 진행되었기에 발표된 연구들 간에 상충성이 존재하지만 과반수 이상의 연구결과들이 유의적인 상관관계를 보고하고 있고, 알레르기성 감작이 있는 경우, 피부색이 옅은 경우 등으로 조건을 세분화하였을 때, 상관관계를 보였다는 연구 결과를 토대로 하면 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염의 발생 또는 중증도 사이에는 약한 상관관계가 있을 것으로 생각된다. 그러나 명확한 상관관계를 파악하기 위해서는 다양한 변수를 통제한 연구가 진행되어야 할 것이며, 비타민 D 보충과 아토피피부염의 증상개선 사이의 인과관계를 분석할 수 있는 체계적인 연구가 필요하다고 판단된다.

비타민 D 보충의 아토피피부염 증상 개선 효과

Morison 등(1978)은 자외선 광선 요법을 사용하는 것이 아토피피부염의 증상 개선에 도움이 될 수 있음을 발표하였다. 많은 아토피피부염 환자가 여름철에 눈에 띄는 개선을 보이는 것을 관찰한 것에서 시작된 이 연구는 아토피피부염 환자를 위해 자외선을 이용한 광화학 요법의 이점을 문서화했으며, 이후 아토피피

Table 2. Summary of studies analyzing the effect of vitamin D supplementation on atopic dermatitis

No.	Author (year)	Study type	Sample			Avg. age (y)	Supplementation (IU / day)	Duration (month)	Severity measurement	Initial severity		Final severity		p value	Effectiveness
			n	VD ¹⁾	Cont ²⁾					VD	Cont	VD	Cont		
1	Mansour (2020)	RCT ³⁾	86	43	43	11.5	VD ₃ 1600	3	EASI ⁴⁾	44.4	46.4	20.4 (56.4% improvement)	27.5 (42.1% improvement)	0.035	Y
2	Raj (2020)	Cross-sectional	30	30	0	5.6	VD 1000	3	SCORAD ⁵⁾	-	-	Severe AD: -41.4 Moderate AD: -22.8 Mild AD: -2.4		0.0003	Y
3	Lara-Corrales (2019)	RCT	45	21	24	8.3	VD 2000	3	SCORAD	27.3	24.4	15.4	15.1	0.9	N
4	Sánchez-Armendáriz (2018)	RCT	58	29	29	12.6	VD ₃ 5000	3	SCORAD	21.3	21.6	58.5	22.2	<0.001	Y
5	Di Filippo (2015)	cross-sectional	39	39	0	4	VD 1000	3	SCORAD	46.1	-	22.57	-	<0.001	Y
6	Udompataikul (2015)	RCT	20	10	10	8.3	VD ₂ 2000	1	SCORAD	18.2	19.2	55.8% improvement	-	<0.001	Y
7	Camargo (2014)	RCT	104	57	47	9	VD ₃ 1000	1	EASI	21	21	14.5	17.7	0.02	Y
8	Hata (2014)	RCT	60	30	30	31.2	VD ₃ 4000	0.75	EASI						N
9	Samochocki (2013)	Cross-sectional	20	20	0	30.5	VD ₃ 2000	3	SCORAD	45.1	-	25.7	-	0.001	Y
10	Amestejani (2012)	RCT	60	30	30	23.3	VD ₃ 1600	2	SCORAD	24.8	25.3	15.3	23.46	0.01	Y
11	Javanbakht (2011)	RCT	45	12	11	16.4	VD ₃ 1600	2	SCORAD	36	31.7	23.3	22.3	-	N
12	Sidbury (2008)	RCT	11	5	6	7	VD ₂ 1000	1	IGA ⁶⁾			80% improvement	17% improvement	0.04	Y

¹⁾VD means vitamin D supplemented group

²⁾Cont means placebo group

³⁾RCT means Randomized Control Trial

⁴⁾EASI means Eczema Area and Severity Index

⁵⁾SCORAD means SCORing Atopic Dermatitis

⁶⁾IGA means Investigator's Global Assessment

부염에 대한 UV 광선 요법에 대한 많은 보고가 이어졌다. 국제 소아천식 및 알레르기질환의 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC)는 위도가 높고 기온이 낮은 지역에서 아토피피부염 유병률이 높다는 사실을 밝혔으며, 아토피피부염 완화제로서 자외선의 이용 가능성을 제시하였다(Weiland 등, 2004). Byremo 등(2006)은 위도가 높고 기온이 낮은 북극에 가까운 지역에 거주하는 중증 아토피피부염 환아들을 자외선 집약도가 높은 아열대 지역에서 4주간 보내게 하였을 때, 증상의 심각도는 67% 이상 감소하였고, 삶의 질 역시 유의적으로 개선되었으며, 이러한 결과는 원래 거주지로 돌아온 후 3개월 까지도 지속되는 것으로 보고하였다. 이러한 연구결과들은 자외선에 의해 체내에서 합성된 비타민 D에 의해 아토피피부염이 개선될 수 있음을 시사하였으며, 이후 비타민 D의 면역조절기능이 밝혀짐에 따라 비타민 D를 보충함으로써 아토피피부염이 개선되는지 여부를 분석하는 연구들이 지속적으로 수행되고 있다.

본 논문에서는 비타민 D 보충에 관한 12개의 문헌을 분석하

였으며(Table 2), 이 중 75% (9/12)가 비타민 D 보충이 아토피피부염의 증상을 유의적으로 개선하였다고 보고하였다. 이는 Huang 등(2018)이 밝힌 67%보다 더 높은 수준이었다. 문헌 중 75% (9/12)가 무작위대조시험(Randomized Control Trial, RCT)이었다. 연구자들은 비타민 D 보충을 위해 비타민 D₂ 또는 D₃를 경구로 투여하였으며, 하루 1000 IU에서 5000 IU까지 다양한 양을 짧게는 21일부터 길게는 3개월까지 섭취 후 아토피피부염 개선효과를 SCORAD, EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment) 등으로 평가하였다. Sidbury 등(2008)은 겨울에 악화되는 아토피피부염이 있는 어린이 11명을 대상으로 비타민 보충 시험을 한 달 동안 진행하였으며, 비타민 D 보충군이 위약군보다 아토피피부염의 유의한 호전을 보였다는 결과는 아토피피부염 완화제로서 비타민 D의 가능성을 시사하였다. Mansour 등(2020)은 비타민 D 투여군에서 56.4%, 위약 대조군에서 42.1%의 아토피피부염 증상 개선 효과가 나타났으며, 실험군과 위약 대조군 사이에는 유의적인 차이가 있었음을 보고하

었다. 또한 Udompataikul 등(2015)은 비타민 D의 경구투여가 아토피피부염 환자의 피부에 황색포도상구균 집락화를 방지하여 아토피피부염 증상 개선에 탁월한 효과를 보인다고 보고하였다. 비타민 D 보충에 의한 아토피피부염의 개선 효과는 대조군이 없이 비타민 D를 3개월간 보충하는 단면조사연구에서도 동일하게 유의적으로 나타났다(Di Filippo 등, 2015; Raj 등, 2020; Samochocki 등, 2013). 특히, Raj 등(2020)은 경증 아토피피부염 9명, 중등도 22명, 중증 4명을 대상으로 3개월간 1000 IU의 비타민 D 보충 후 증상을 보이는 환자가 없어졌으며, 9명의 환자는 완전히 증상이 없어졌음을 보고하였다. 비타민 D 보충 연구 중 가장 많은 인원을 대상으로 진행한 Camargo 등(2014)은 겨울에 악화되는 아토피피부염 환자에게 한 달 동안 비타민 D 투여 후 아토피피부염의 중증도를 나타내는 EASI 수치가 유의적으로 감소하였다고 보고하였다.

반면에, 비타민 D 보충이 아토피피부염 개선에 유의적이지 않다는 보고들도 있었다. Javanbakht 등(2011)은 13-45세 아토피피부염 환자를 위약군, 비타민 D 보충군, 비타민 E 보충군, 비타민 D 및 E 보충군의 4 그룹으로 나누어 60일간 투여 후 결과를 비교하였는데, 비타민 D만 보충 시에는 증상의 완화 정도에 있어서 위약군과 유의적인 차이가 없었으며, 비타민 D와 E를 동시에 보충 시에만 아토피피부염 중증도가 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다. Hata 등(2014)은 여러 연구 중 가장 짧은 기간 동안 비타민 D 투여 시험을 진행하였는데, 피부 카텔리시딘, 인간 베타 디펜신(human beta-defensin)-3, 인터루킨(Interleukin; IL)-13, EASI 수치에 유의적인 변화가 없어 아토피피부염 개선에 비타민 D 투여가 긍정적인 효과를 발휘하지 못한 것으로 보고하였다.

다수의 연구에서 비타민 D 보충이 아토피피부염의 증상을 호전시키는 것으로 보고하였지만, 일부 문헌에서는 비타민 D의 경구 보충이 아토피피부염의 증상을 개선하지 못하는 것으로 나타났다(Hata 등, 2014; Javanbakht 등, 2011; Lara-Corrales 등, 2019). Camargo 등(2014)과 Mansour 등(2020)은 비교적 많은 인원을 대상으로 무작위대조시험을 진행함으로써 연구의 신뢰성을 높였지만, 아토피피부염의 증상을 확인하기 위해 많은 연구진들이 사용하는 SCORAD가 아닌 EASI라는 도구를 사용하였기에 연구결과들을 정확히 비교할 수는 없었다. 또한, 아토피피부염의 중증도, 계절성 아토피 등 다양한 변수들이 존재하였기에 아토피피부염 개선에 대한 비타민 D 보충의 효과를 판단하기 위해서는 더 많은 연구대상자를 포함하는 체계화된 연구가 필요할 것으로 사료된다.

비타민 D는 지용성 비타민으로 과용량 복용 시 독성을 나타낸다고 알려져 있다. 하지만 이는 하루 10000 IU 이상의 고용량의 비타민 D를 매일 6개월 동안의 장기간 복용 시 고칼슘혈증이나 신장 결석 등이 생길 수 있지만 이러한 사례는 드물다는 의견이 지배적이다. 물론 비타민 D를 아토피피부염 개선을 위한 치료제로서 적용하기 위해서는 좀 더 체계적으로 설계된 실험이 진행되어야 할 것으로 생각되며, 면역조절기능을 위한 적절한 섭취용량이 도출되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

아토피피부염은 성인 및 어린이에서 모두 발생할 수 있지만, 특히 어린이에게서 많이 발생하는 질환으로 만성, 재발성, 염증성 피부질환이며, 심한 가려움증을 동반해 일상생활을 힘들게 한다. 현재까지 아토피피부염에 대한 치료법은 스테로이드성 연고를 도포하는 것뿐이지만, 많은 환자들은 스테로이드 장기 사용에

의한 부작용을 겁내고, 이는 스테로이드 포비아로까지 번지고 있어 아토피피부염의 완화를 위한 천연 대체제가 절실한 상황이다. 과거 뼈 건강과 칼슘 대사만을 담당하는 것으로 알려져 왔던 비타민 D가 면역조절에서 있어서 중요한 역할을 담당한다는 사실이 밝혀지며, 대표적인 알레르기성 질환의 하나인 아토피피부염과 비타민 D 사이의 상관관계를 분석한 연구가 다수 보고되었다. 아토피피부염의 발병 또는 중증도는 다양한 원인이 복합적으로 작용한다고 알려져 있다. 많은 연구들이 이러한 변수들을 통제하지 않고 단면조사연구로 진행되었기에 발표된 연구들 간에 상충성이 존재하지만 과반수 이상의 연구결과들이 유의적인 상관관계를 보고하고 있고, 인구집단을 특정하였을 때, 상관관계를 보였다는 연구 결과를 토대로 하면 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염의 발생 또는 중증도 사이에는 약한 상관관계가 있을 가능성이 있는 것으로 생각된다. 그러나 명확한 상관관계를 파악하기 위해서는 다양한 변수를 통제한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 최근에는 혈중 비타민 D 농도와 아토피피부염 간의 관계를 파악하기 위해 단면조사연구보다는 아토피피부염 환자에게 직접 비타민 D를 투여 후 질환의 개선효과를 확인하는 무작위대조군 연구가 많이 시도되고 있다. 본 논문에서 검토한 논문 중 70%는 경구로 1000-5000 IU의 비타민 D를 21일-3개월 투여 시 아토피피부염의 중증도가 유의적으로 개선되었음을 보고하였다. 연구들 간의 상충성은 연령, 계절, 위도, 자외선 선량 및 자외선 조사 시간 등 다양한 변수들이 작용하였기 때문이라 생각된다. 다소 상반되는 연구결과들이 있지만, 비타민 D가 아토피피부염을 유의적으로 개선하였다는 결과들은 아토피피부염을 비롯한 알레르기성 질환의 완화에 있어서 비타민 D의 활용 가능성을 제시하고 있다. 비타민 D를 아토피피부염 개선을 위한 치료제로서 적용하기 위해서는 좀 더 체계적으로 설계된 실험이 진행되어야 할 것으로 생각되며, 면역조절기능을 위한 적절한 섭취용량이 도출되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문은 2018학년도 동양미래대학교 교내 연구지원사업에서 연구비를 지원받아 수행되었으며, 이에 깊이 감사드립니다.

References

- Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, Ozcan C, Ginis Z, Kocabas CN. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr. Dermatol.* 30: 359-363 (2013)
- Amestjani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, Kamrava SK, Shamspour N, Ghalehbaghi B, Behzadi AH. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J. Drugs Dermatol.* 11: 327-330 (2012)
- Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, Jee HM, Chang YE, Han MY. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J. Pediatr.* 165: 849-854 (2014)
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 10: 482-496 (2010)
- Barman M, Jonsson K, Hesselmar B, Sandin A, Sandberg AS, Wold AE. No association between allergy and current 25-hydroxy vitamin D in serum or vitamin D intake. *Acta Paediatr.* 104: 405-413 (2015)
- Byremo G, Rod G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy.* 61: 1403-1410 (2006)
- Byun EJ, Heo J, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Suboptimal vitamin D

- status in Korean adolescents: a nationwide study on its prevalence, risk factors including cotinine-verified smoking status and association with atopic dermatitis and asthma. *BMJ Open*. 7: e016409 (2017)
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134: 831-835 (2014)
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lambert-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 103: 1033-1044 (2016)
- Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcified Tissue Int.* 106: 14-29 (2020)
- Cheng HM, Kim S, Park GH, Chang SE, Bang S, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133: 1048-1055 (2014)
- Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J. Pediatr.* 58: 96-101 (2015)
- Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, Galbraith SS, Lyon VB, Drolet BA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69: 40-46 (2013)
- Choi HJ. New Insight into the action of vitamin D. *Korean J. Fam. Med.* 32: 89-96 (2011)
- D'Auria E, Barberi S, Cerri A, Boccardi D, Turati F, Sortino S, Banderali G, Ciprandi G. Vitamin D status and body mass index in children with atopic dermatitis: A pilot study in Italian children. *Immunol. Lett.* 181: 31-35 (2017)
- Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, Chuang K, Di Pillo S, Chiarelli F. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int. Arch. Allergy Imm.* 166: 91-96 (2015)
- Dongru M. Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergol. Immunopath.* 46: 546-551 (2018)
- El Taieb MA, Fayed HM, Aly SS, Ibrahim AK. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis.* 24: 296-301 (2013)
- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Leibold M, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Cheng JW, Tong KB. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46: 361-370 (2002)
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. Vitamin D: evidence and controversies. *Actas Dermosifiliogr.* 102: 572-88 (2011)
- Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae JD, Lee JH, Son SJ. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* 27: 10-14 (2015)
- Hata TR, Audish D, Kotol P, Coda A, Kabigting F, Miller J, Alexandrescu D, Boguniewicz M, Taylor P, Aertker L, Kesler K, Hanifin JM, Leung DY, Gallo RL. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 28: 781-789 (2014)
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 1678S-1688S (2004)
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med.* 357: 266-281 (2007)
- Hong SJ, Chong MS, Ahn SH. A Review on Effects of Probiotics in Atopic Dermatitis. *J. Korean Med. Ophthalmol. Otolaryngol. Dermatol.* 33: 25-44 (2020)
- Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr. Dermatol.* 35: 754-760 (2018)
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 32: 1195-1198 (2020)
- Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, Seirafi H, Ehsani AH, Chamari M, Mirshafiey A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Treat.* 22: 144-150 (2011)
- Jaworek AK, Obtulowicz A, Halubiec P, Krzysztofik E, Wojas-Pelc A. Is vitamin D concentration an indicator of the severity of atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria in adults? *Pol. Med. J.* 48: 166-169 (2020)
- Jung HA, Lee HJ, Oh IB, Lee JH, Choi YS, Suh HS. Correlation between the severity of atopic dermatitis and serum vitamin D levels. *Korean J. Dermatol.* 54: 105-111 (2016)
- Jung S, Hwangbo Y, Jung J, Kim J, Kim H, Jeong K, Lee D, Cho S, Kim H. Recent Trends in Serum Vitamin D Levels among Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008~2014. *Korean J. Clin. Geri.* 19: 55-62 (2018)
- KDCA (Korea Disease Control and Prevention Agency). National Health Information Portal: Atopic dermatitis. Available from: https://health.kdca.go.kr/healthinfo/biz/health/gnrlzHealthInfo/gnrlzHealthInfo/gnrlzHealthInfoView.do?cntnts_sn=4561. Accessed Aug. 28. 2020.
- Khalsa S. The vitamin D revolution. (Jang SJ, Trans). Vitabooks, Seoul, Korea (2009)
- Kim H, Shin JU, Lee KH. Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 1: 20-28 (2013)
- Kim JY, Yang Y. Effects of Atopic Dermatitis on Suicidal Ideation, Plans and Attempts in Young Adult. *J. Korean Acad. Community Health Nurs.* 28: 504-512 (2017)
- Kim WJ, Kim JY, Park MY, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Vitamin D status and its relationship with disease severity/activity in patients with atopic dermatitis, psoriasis, and chronic idiopathic urticaria in Korea. *Korean J. Dermatol.* 53: 209-216 (2015)
- Kwak JY, Kim MH, Kang MS, Choi IH. The Correlation between SCORAD Index and Serum Total IgE or Eosinophil Count in Individual Patients of Atopic Dermatitis. *J. Korean Med. Ophthalmol. Otolaryngol. Dermatol.* 31: 42-51 (2018)
- Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, Rubio-Gomez GA, Posso-De Los Rios CJ, Maguire J, Pope E. Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *J. Cutan. Med. Surg.* 23: 44-49 (2019)
- 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.* 5: 207-210 (2013)
- Lee YW, Choon SE, Izham S. Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *Med. J Malaysia.* 74: 259-265 (2019)
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science.* 311: 1770-1773 (2006)
- Lombardi C, Passalacqua G: Italian Vitamin D Allergy Group. Vitamin D levels and allergic diseases. An Italian cross-sectional multicenter survey. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 49: 75-79 (2017)
- Machura E, Szczepańska M, Mazur B, Ziora K, Kasperska-Zajac A. Interleukin 1-β, interleukin-1 receptor antagonist and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Cent. Eur. J. Immunol.* 43: 180-185 (2018)
- Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, Nassar N, Ghaith D, Mohamed SE. The impact of

- vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacol. Res. Perspect.* 8: e00679 (2020)
- Mesquita Kde C, Igreja AC, Costa IM. Ultraviolet index: a light in atopic dermatitis and vitamin D research? *An. Bras. Dermatol.* 91: 34-39 (2016)
- MFDS (Ministry of Food and Drug Safety). Korean Dietary Reference Intakes. Available from: http://www.foodsafetykorea.go.kr/foodcode/01_03.jsp?idx=12131. Accessed Dec. 03. 2020 (2015)
- Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Brit. J. Dermatol.* 98:25-30 (1978)
- NIH (National Institute of Health). Vitamin D: Fact Sheet for Health Professionals. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed Dec. 03. 2020.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 37: 113-119 (2008)
- Park GH, Park JH, Hwang YH, Sung MS, Kim SW. The correlation between the severity of atopic dermatitis classified by SCORing atopic dermatitis index and the laboratory tests. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 1: 79-83 (2013)
- Park Y. Vitamin D and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 1: 197-202 (2013)
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Brit. J. Dermatol.* 164: 1078-1082 (2011)
- Raj KAP, Handa S, Narang T, Sachdeva N, Mahajan R. Correlation of serum vitamin D levels with severity of pediatric atopic dermatitis and the impact of vitamin D supplementation on treatment outcomes. *J Dermatol. Treat.* 12: 1-4 (2020)
- Rha YH, Choi SH. Risk Factors Associated with Development of Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis.* 19: 91-94 (2009)
- Robl R, Uber M, Abagge KT, Lima MN, Carvalho VO. Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity. *Pediatr. Dermatol.* 33: 283-288 (2016)
- Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin d, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy Asthma Immun.* 5: 119-128 (2013)
- Ronceray S, Benkalfate L, Saillard C, Ezzedine K, Adamski H, Dupuy A, Droitcourt C. Atopic dermatitis severity and vitamin D concentration: a cross-sectional study. *Ann. Dermatol. Vener.* 141: 265-271 (2014)
- Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, Sysa-Jędrzejowska A, Glińska O, Karczmarewicz E, McCauliffe DP, Woźniacka A. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69: 238-244 (2013)
- Sánchez-Armendáriz K, García-Gil A, Romero CA, Contreras-Ruiz J, Karam-Orante M, Balcazar-Antonio D, Domínguez-Cherit J. Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *Int. J. Dermatol.* 57: 1516-1520 (2018)
- Sanmartin R, Pardos C, Doste D, Aguilera J, Alijarde R, Jesús Agón-Banzo P, García-Malinis AJ, Puzo J, Hernández-Martín Á, Gilaberte Y. The association between atopic dermatitis and serum 25-hydroxyvitamin D in children: Influence of sun exposure, diet, and atopy features-A cross-sectional study. *Pediatr. Dermatol.* 37: 294-300 (2020)
- Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, Merkel J, Green E, Sempos CT, Brooks SP. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 102: 1044-1050 (2015)
- Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, Taylor CL, Durazo-Arvizu RA, Maw KL, Chaudhary-Webb M, Johnson CL, Pfeiffer CM. National estimates of serum total 25-Hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry in the US population during 2007-2010. *J. Nutr.* 146: 1051-1061 (2016)
- Sharma S, Kaur T, Malhotra SK, Rai J, Chaudhari S. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 11: WC01-WC03 (2017)
- Shin YH, Park JH, Sung MS, Kim SW. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 2: 114-121 (2014)
- 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. *Brit. J. Dermatol.* 159: 245-247 (2008)
- Su O, Bahalı AG, Demir AD, Ozkaya DB, Uzuner S, Dizman D, Onsun N. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 34: 224-227 (2017)
- Udompataikul M, Huajai S, Chalermchai T, Taweechotipatr M, Kamanamool N. The Effects of Oral Vitamin D Supplement on Atopic Dermatitis: A Clinical Trial with *Staphylococcus aureus* Colonization Determination. *J. Med. Assoc. Thai.* 98 Suppl 9: S23-30 (2015)
- Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 25:30-35 (2014)
- Wei J, Jaleel T, MacLeod AS, Ji JS. Inverted U-shaped relationship between vitamin D and ever-reported eczema in US adults. *Allergy.* 74: 964-975 (2019)
- Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med.* 61: 609-615 (2004)
- Wuthrich, B, Schmid-Grendelmeier, P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 13: 1-5 (2003)
- Wuthrich, B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83: 464-470 (1999)
- Xiang J, Wang H, Li T. Comorbidity of Vitamin A and Vitamin D Deficiency Exacerbates the Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Dermatology.* 235: 196-204 (2019)
- Yum HY. Vitamin D in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 3: 95-98 (2015)