

Review Article / 종설

아토피 피부염에서 프로바이오틱스 치료 유효성에 관한 문헌적 고찰

홍수정¹ · 정명수² · 안성훈³

원광대학교 일반대학원 한의학과 박사과정 (¹연구생)

원광대학교 한의학전문대학원 예방의학과 (²교수)

안성훈한방병원 병원장 (³한의학박사)

A Review on Effects of Probiotics in Atopic Dermatitis

Soo-Jeong Hong¹ · Myong-Soo Chong² · Sung-Hun Ahn³

¹Dep. of Korea medicine, Graduate School of Wonkwang University, Wonkwang University

²Dep. of Preventive medicine, College of Korean Medicine, WonKwang University

³Ahn Sung Hun Oriental Medical Clinic

Abstract

Objective : The purpose of this study is to investigate the use of probiotics for cure of atopic dermatitis and suggest for the better method of studies in order to seek more effective treatment.

Methods : We searched from Korean Traditional Knowledge Portal(KTKP), Reserach Information Sharing Service(RISS), National Discovery for Science Leader(NDSL) and PubMed. We selected among the papers published from 2005 to 2019 using terms related to 'Atopic dermatitic & Allergy diseases & Probiotics'.

Results : 41 papers were selected from the database worldwide. In these collected 41 related theses, there were 14 experimental studies(34.1%), 16 clinical studies(39.0%), 11 review studies (26.9%). 23 papers(76.7%) insisted that the effects is but 9 papers(30%) said not effective.

Conclusion : The effects of probiotics in atopic dermatitis is investigated positively, however, we have to consider the methods to approach the result including the sort, amount of probiotics, how to culture, how to eat and so on.

Key words : Atopic Dermatitis, Allergic disease, Probiotics, Lactic acid bacteria.

I. 서 론

아토피 피부염은 홍반, 부종, 삼출, 건조, 소양 등의 증상이 연령과 체질에 따라 특이적으로 전신에 분포되어 나타나는 만성적 재발 염증성 피부질환이다. 현재 아토피 피부염에 관한 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 유전적 요인, 환경적 요인¹⁾, 면역학적 요인²⁾ 등과 관련이 있을 것이란 보고가 제기되었고 최근에는 아토피 피부염의 발생 원인을 표피장벽의 이상³⁾이란 주장과 장관내 미생물 불균형⁴⁾과의 상관성이란 주장이 새롭게 제기되고 있다. 한의학계에서는 아토피 피부염을 風熱, 濕熱, 血熱, 脾虛濕盛, 陰虛를 원인으로 보고 있으며 병증으로 胎熱 등이 나타난다고 보고 있다⁵⁾. 아토피 피부염은 국가마다 차이는 있지만 15-25%의 유병률을 보이며 세계적으로 증가추세에 있고⁶⁾ 한국의 경우에는 소아 인구의 약 10%, 성인인구의 3%가 아토피 피부염을 갖고 있으며 유병률 또한 꾸준히 증가하는 추세를 보인다⁷⁾는 보고가 있다.

지금까지 알려진 아토피 피부염의 치료 방법으로는 부신피질호르몬제나 사이클로스포린 등의 면역억제제 혹은 면역조절제가 사용되고 있다⁸⁾. 그러나 이런 약제들의 장기간 사용 할 경우 피부 위축 등 부작용이 야기되고 있다⁹⁾. 따라서 최근 들어 이를 극복하기 위한 치료법의 개발에 대한 노력이 활발히 이루어지고 있으며 그 중에서 프로바이오틱스를 이용하여 장내의 미생물을 조절하여 아토피피부염을 치료하려는 시도가 활발히 진행 중이다.

프로바이오틱스(Probiotics)란 World Health Organization(WHO)에서는 ‘적절한 양으로 투여되었을 때 숙주의 건강에 이로움을 주는 살아있는 미생물’로 정의하고 있다(WHO 2002)¹⁰⁾. Lactobacillus나 Bifidobacterium으로 대변되는 유산균은 프로바이-

티크스의 대부분을 차지하고 있으며¹¹⁾ 국내에서는 정장작용을 하는 대표적인 건강기능식품으로 인식되어왔으나 2010년 이후부터는 ‘유산균 이용제품’을 표기할 때 ‘프로바이오틱스’로 변경하도록 하였다¹⁰⁾. 따라서 본 연구에서는 프로바이오틱스와 유산균을 갖은 개념으로 이해하고 혼용하기로 하였다. 프로바이오틱스는 섭취했을 때 체내에서 유익한 효과를 나타낼 뿐 아니라 부작용도 거의 없어 비교적 안전하다고 알려져 있다¹¹⁾. 특히 프로바이오틱스와 아토피 피부염과 관련된 연구 중에는 과민면역반응을 억제해 아토피 피부염과 알레르기성 피부염 등에 효과가 있다는 가능성이 꾸준히 연구되어 오고 있으며^{12,13)} 균주에 대한 안전성과 유효성에 관한 평가 기준이 확립되면서 많은 연구들이 지속되고 있다. 본 연구는 기존의 연구 보고된 문헌을 고찰해 봄으로써 아토피 피부염과 관련된 프로바이오틱스의 유효성에 대한 상관관계를 알아보고 좀 더 효율적인 연구방법 등을 제안하고자 한다.

II. 연구방법

연구 자료 수집은 국내전자데이터베이스 검색을 통해서 수행하였다. 자료의 수집을 위해 ‘한국학술정보(KISS)(DBpia)’, ‘한국전통저서포털(KTKP)’, ‘학술연구정보서비스(RISS)’, ‘한국의학정보포털’, ‘Pubmed’ 중심으로 on-line 검색을 실행하였다. 검색어로는 ‘아토피 피부염과 프로바이오틱스’, ‘아토피 피부염과 유산균’, ‘알레르기성 피부염과 프로바이오틱스’, ‘알레르기성 피부염과 유산균’ 등을 순차적으로 조합하여 검색하였고 원문보기가 가능한 논문을 열람하였다. 검색은 2005년부터 2019년도까지 출간된 논문들 중 학위논문을 제외한 학회에 발표된 논문만으로 한정하였는데 국내의 총 41편이 검색되었다.

Corresponding author : Myong-Soo Chong, Dep. of Preventive medicine College of Korean Medicine Wonkwang University, Iksandaero 460 Iksan city, Jeollabukdo, 54538, Korea.(Tel : 063-850-6912, E-mail : neurokid@wku.ac.kr)

•Received 2020/1/5 •Revised 2020/1/30 •Accepted 2020/2/6

Ⅲ. 결 과

1. 연도 및 유형별 분류

연구를 진행한 논문 총 41편 가운데 국내 19편의 논문을 연도별로 살펴보면 2005년 1편(5.3%), 2007년 4편(21.1%), 2008년 1편(5.3%), 2010년 2편(10.5%), 2011년 2편(10.5%), 2012년 1편(5.3%), 2013년 2편(10.5%), 2014년 1편(5.3%), 2015년 3편(15.8%), 2016년 1편(5.3%), 2017년 1편(5.3%)으로 조사되었다. 이 중 문헌고찰논문은 9편(47.4%)으로 가장 많았고 실험 논문이 8편(42.1%) 임상실험이 2편(10.5%) 순으로 나타났다. 국외논문은 총 22편이 검색되었는데 연도별로 분류해보면 2005년 2편(9.1%), 2006년 2편(9.1%), 2008년 3편(13.7%), 2015년 1편(4.5%), 2017년 1편(4.5%), 2018년 10편(45.4%), 2019년 3편(13.7%) 등으로 나타났고 그 중 임상실험논문이 14편(63.6%) 실험논문이 6편(27.2%) 문헌고찰이 2편

(9.1%)으로 조사되었다(Table 1).

2. 국내 논문 분석 결과

1) 동물실험 분석결과

아토피 피부염 관련 동물실험 논문 총 6편 중 대상 동물로 2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB)로 유도된 NC/Nga mouse를 사용한 논문이 4편(80%)이었고 BALB mouse를 사용한 논문이 1편(20%), C3H/HeJ mouse를 사용한 논문이 1편이었다. 그 중 4편의 논문에서는 아토피 유발 생쥐에게 유산균을 직접 경구투여시켰고 두 편에서는 병변부위에 도포하는 방법으로 변화를 관찰하였다(Table 2).

2) 세포실험 및 시험관 분석 결과

아토피 피부염 관련해 유산균 균주를 이용한 세포 실험논문은 총 2편이었는데 이들 모두 유산균을 다른 식물과 함께 발효시켜 실험하였다(Table 3).

Table 1. Classification of Article Associated with Atopic Dermatitis and Probiotics

Year	Animal testing		Cell experiment		Literature		Clinical case				Total	
	Domestic	Foreign	Domestic	Foreign	Domestic	Foreign	Domestic		Foreign		Domestic	Foreign
							Case	RCT	Case	RCT		
2005					1				2		1	2
2006									2			2
2007	1				2		1				4	
2008	1								3		1	3
2009												
2010					2						2	
2011	1				1						2	
2012					1						1	
2013	2										2	
2014					1						1	
2015			1	1	1		1				3	1
2016	1										1	
2017		1	1								1	1
2018		4				1			5			10
2019						1			2			3
S.total	6	5	2	1	9	2	2		14		19	22
Total						41						

Table 2. Methods of Treatment and Evaluation in the Animal Experiment

No.	1st Author (year)	Subject	Method	Species of Animals
1	Lee Ki-Sun et al. (2007)	Selection of Anti-Allergic Lactobacillus in Murine Model of Peanut Allergy ¹⁴⁾	5-week-old C3H/HeJ mice were sensitized by administration of peanut protein to the gastrointestinal tract, and then treated with Lactobacillus monoclonal culture strains. to select strains with the most effect	5-week-old C3H/HeJ
			Result	
		Lactobacillus species that reduced peanut-specific IgE were checked and found that <i>L. casei</i> IBS041, <i>L. casei</i> 346, <i>L. casei</i> 699, and <i>L. acidophilus</i> AD031 decreased the production of IgE antibodies by 50% or more than reference group.		
2	Lee In-Hoe et al. (2008)	Effects of probiotic extracts of Kimchi on immune function in NC/Nga mice ¹⁵⁾	<i>L. plantarum</i> K8 lysate and Lactobacillus mixture (<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. lactis</i> Bb-12Lb, <i>L. plantarum</i> K8, <i>L. plantarum</i> K8 lysate, γ -linolenic acid) were orally administered for 4 weeks	6-week-old NC/Nga mice
			Result	
		Oral administration of lactobacillus lysate and a mixture of lactic acid bacteria and gamma-linolenic acid reduced the serum IgE, IL-4, and IL-5, and was effective in treating atopy.		
3	Kim Seong-Beom et al. (2011)	Antiinflammatory and Antiallergic Activity of Fermented Turmeric by Lactobacillus johnsonii IDCC 9203 ¹⁶⁾	Turmeric fermented by <i>L. Johnsonii</i> IDCC 9203 was orally administered for 5 weeks	5-week-old NC/Nga mice
			Result	
		Turmeric material fermented by <i>L. Johnsonii</i> IDCC 9203 increases the curcuminoid, an active ingredient, strengthening the anti-inflammatory and anti-allergic activity of turmeric.		
4	Choi Mi-Ok et al. (2013)	Anti-allergic activities of <i>Castanea crenata</i> inner shell extracts fermented by Lactobacillus bifermentans ¹⁷⁾	<i>Castanea crenata</i> inner shell extracts fermented by Lactobacillus bifermentans were applied for 3 weeks	6-week-old NC/Nga mice
			Result	
		Groups treated with fermented <i>Castanea crenata</i> extracts showed the decreased skin erythema and inhibited the expression of inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α , proving the effects in treating atopy.		
5	Kim Bae-Jin et al. (2013)	Anti-atopic effects of <i>castanea crenata</i> inner shell extracts fermented by Lactobacillus bifermentans ¹⁸⁾	<i>Castanea crenata</i> inner shell extracts fermented by <i>L. bifermentans</i> were applied to DNCB-coated Na/Nga mice in different concentrations (0.1%, 1%, 5%)	6-week-old Nc/Nga mice
			Result	
		No change in body weight was observed between the two groups, but the scores indicating the severity of symptoms decreased in the group treated with Lactobacillus-fermented <i>castanea crenata</i> . Skin melanin index, erythema index, water index and spleen levels, IL-1 β , TNF- α , and serum IgE contents were all decreased in the group applied by Lactobacillus-fermented <i>castanea crenata</i> .		
6	Lee Seung-Hun et al. (2016)	Anti-allergic effect of Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201 isolated from breast milk-fed Korean infant ¹⁹⁾	Oral administration of <i>L. rhamnosus</i> GG ID3201 as dead cell bodies and supernatant concentrate	BALB mouse
			Result	
		In the group that <i>L. rhamnosus</i> IDCC3201 cell bodies isolated from breastfeeding feces and their cultures were orally administered, there was an atopic therapeutic effect through immunobalance.		

Table 3. Methods of Treatment and Evaluation in the Cell Experiment

No.	1st Author (year)	Subject	Method	Cells
1	Park Cheol-Seon et al. (2015)	Upsized anti-inflammation and anti-allergic effect of fermented Mistletoe Extract by <i>Pediococcus acidilactici</i> J9 ²⁰⁾	Mistletoe Extract experiment fermented by <i>Pediococcus acidilactici</i> J9	Macrophage
		Result		
		Lactobacillus-fermented mistletoe extracts showed a high inhibitory effect on macrophage activity and a degranulation inhibitory effect on mast cells.		
2	Lee Yeong-Geun et al. (2017)	Anti-allergic Activity of the Extracts from <i>Houttuynia cordata</i> Thunb Femented by Lactic Acid Bacteria ²¹⁾	Lactobacillus casei 383, <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 4395	
		Result		
		<i>Houttuynia Cordata</i> Thunb extracts femented by Lactic Acid Bacteria showed anti-granulation inhibitory effect in 5-LO, COX-2 and RBL-2H3 cells, increasing anti-allergic activity.		

Table 4. Subjects and Methods in the Review Studies

No.	1st Author (year)	Subject	Method 1	Method 2
1	Ji Geun-Eok (2005)	Probiotics in Prevention Allergy ²²⁾	PR*	Presentation of the literary reviews on allergic and atopic developmental mechanisms and allergic reduction effect of probiotics and the animal test results
		Result		
		In the Ovalbumin-induced allergic mouse model, allergy was reduced when probiotics were orally administered. The timing of <i>Bifidobacterium</i> affects the incidence of OVA allergy in mice, and it was most effective when it was administered before the occurrence of allergy. All the living cells, heat-treated dead cells and crushed cells of <i>Bifidobacteria</i> were effective, but living bacteria were most effective.		
2	Jeong Seok-Geun et al. (2007)	Anti-Allergy Effect of Lactic Acid Bacteria ²³⁾	PR*	Survey of anti-Allergy Effect of Lactic Acid Bacteria
		Result		
		The immune boosting effect of lactic acid bacteria has been scientifically recognized, and the immune boosting can be converted to allergic prevention effects. It has been reported that the probiotics such as lactic acid bacteria can act as a defense against early onset of allergies and thus for early atopy, but more verification is required.		
3	Ji Geun-Eok et al. (2007)	Understanding Allergies and Preventing Allergies with Probiotics <i>Lactobacillus</i> ²⁴⁾	<i>Bifidus</i> BGN4, <i>Bifidus</i> AD011, <i>Lactobacillus</i> AD031	Study of Probiotics Effects on Atopic Dermatitis through Animal and Clinical Experiments
		Result		
		1. Oral administration of lactic acid bacteria, such as BGN4, to mice with peanut-induced allergy reduced allergic symptoms. 2. The results of experimental papers showing low incidence of atopic dermatitis after ingestion of lactic acid bacteria such as BGN4 before and after delivery to pregnant women with atopic family history were analyzed to check if probiotics were effective for atopic dermatitis.		

Table 4. 계속

No.	1st Author (year)	Subject	Method 1	Method 2
4	Seo Jae-Gu et al. (2010)	Development of Probiotic Products and Challenges ²⁵⁾	PR*	Probiotics development trend, probiotic product stability and functionality research
Result				
To date, the probiotic market is dominated by living bacteria-oriented products, but products made of dead bacteria and antimicrobial agents such as bacteriocins should also be studied, and the clinical studies on improvement effects for immune diseases such as atopy should be continued.				
5	Baek Yeong-Mi et al. (2010)	Health Improvement and Treatment Effect of Probiotics ²⁶⁾	Data were collected by searching related papers on Pubmed and RISS	Domestic and foreign papers and clinical reports demonstrating the efficacy of probiotics treatment, and reviews on applicable diseases
Result				
Probiotics are effective in the treatment of atopic dermatitis. And it is better to consume the probiotics in harmony with the interaction between probiotics and the human host.				
6	SeppoSa lminen et al. (2011)	LGG: Effects on Intestinal Immunity, Allergies and Obesity ²⁷⁾	PR*	Efficacy Study of Lactobacillus GG
Result				
Lactobacillus rhamnosus GG has its own peculiarities and is effective in allergic disease, obesity and intestinal immunity.				
7	Hwang Ji-Seon et al. (2012)	Probiotics as an Immune Modulator for Allergic Disorders ²⁸⁾	PR*	Efficacy, Mechanism of Probiotics, Current Status and Research for Atopic Dermatitis and Allergy Treatment
Result				
In the prevention and treatment of atopic dermatitis and allergic diseases using probiotics, the results may vary depending on the type of probiotics, the dosage and the duration of ingestion.				
8	Lim Gwang-Se et al. (2014)	Bioactive Molecules Produced by Probiotics to Control Enteric Pathogens ²⁹⁾	PR*	Health functional research of probiotics
Result				
The health functions of probiotics include the followings: reducing the incidence of colorectal cancer and other colon-related diseases such as Colorectal Cancer and IBS; relieving the atopic dermatitis by promoting the immune system; antihypertensive and anticholesterol effects; reducing the effects of antibiotics on intestinal bacteria; preventing the gastrointestinal tract infections.				
9	An Kang-Mo (2015)	The preventive and Therapeutic Effect of Probiotics in Allergic Diseases ³⁰⁾	PR*	Study on preventive and therapeutic effect of orally administered probiotics in allergic diseases
Result				
When probiotics were given to pregnant women with atopic family history before delivery, the incidence of atopic dermatitis was lower in newborns after birth. And when probiotics were administered to patients with atopic dermatitis, the severity was reduced.				

* PR: personal research of data.

3) 문헌고찰 논문 분석 결과

문헌고찰은 아토피 피부염과 프로바이오틱스를 주제로 관련된 선행논문 및 자료를 수집해 분석해 놓은 형태로 아토피 피부염과 프로바이오틱스의 상관관계 및 유효성을 고찰형태로 발표하였다(Table 4).

4) 임상사례 분석 결과

임상논문은 인체를 대상으로 일정한 처치를 시행하여 경과 및 효과를 관찰, 분석한 연구를 말한다. 본 논문에서는 아토피 피부염 환자에게 직접 유산균이 들어있는 음료수를 복용시킨 실험이 1편이었고 Lactobacillus와 plantarum을 혼합 배양한 팩을 환부에 직접 발라 관찰한 증례보고 1편만이 조사되었다(Table5).

3. 국외 논문 분석 결과

2005년부터 2019년까지 검색된 국외논문은 총 22편이었다. 그 중 아토피 피부염 환자에게 직접 프로바이오틱스를 경구투여한 임상실험 논문이 14편(63.6%), 아토피 유발 마우스를 대상으로 프로바이오틱스를 경구투여한 실험논문이 5편(22.7%), 문헌고찰 연구가 2편

(9.1%), 세포를 대상으로 프로바이오틱스의 유효성을 분석한 세포실험 논문이 1편(4.5%)으로 검색되었다.

1) 동물실험 분석결과

아토피 피부염 관련 동물실험논문은 총 5편이 검색되었다. 모든 실험 대상동물은 아토피 유발생쥐인 BALB mouse를 사용하였고, 실험방법 또한 모두 경구투여를 실행하였다(Table 6).

2) 세포실험 분석결과

유산균과 아토피 피부염간의 유효성을 연구하는 과정에서 두 가지가 섞인 혼합균주를 이용해 배양방법에 따른 유효성의 차이를 실험한 논문 1편이 검색되었다(Table 7).

3) 문헌고찰 분석결과

문헌고찰 논문은 아토피 피부염과 프로바이오틱스의 유효성을 검토한 논문 1편과 프로바이오틱스 서플리먼트를 섭취했을 때 나타나는 효과를 고찰한 논문이 각 1편씩 검색되었다(Table 8).

Table 5. Methods of Treatment and the Types of Study in the Clinical Studies

No.	1st Author (year)	Subject	Method
1	Kong Do-Yeon et al. (2007)	The Effects on Treatment of Atopic Dermatitis with Oral Lactobacillus casei Supplements in Korean Children ³¹⁾	For 44 patients with atopic dermatitis who visited the pediatrics, yogurt containing Lactobacillus casei were administered to 22 and not to 22. Then, SCORAD score and IgE blood test were carried out for 2 groups.
			Result
		The SCORAD score was decreased for atopic dermatitis, but there was no difference in total IgE, IFN- γ , IgE distribution, and eosinophils ratio in peripheral blood. L.casei colonies increased in the intake group.	
2	Cho Eul-Hwa et al. (2015)	The case study of Lactobacillus mixture culture fluid on Atopic dermatitis ³²⁾	Mixture of lactobacillus and plantarum culture solution was directly applied to affected area for 3 patient children
			Result
		When the mixed culture solution was repeatedly applied to the atopic lesion of patients, the symptom was improved.	

Table 6. Methods of Treatment and Evaluation in the Animal Experiment

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method
		Result	
1	Park Mi-Sung (2017)	Oral administration of lactobacilli isolated from Jeotgal, a salted fermented seafood~~ ³³⁾	Lactobacillus plantarum (JBcc105645 and JBCC105683) isolated from Jeotgal was orally administered to 5-week-old female BALB/c mice
		Lactobacilli Lactobacilli isolated from Jeotgal inhibited atopic cytokines such as IL-4 and IFN- γ in skin lesions of mice with atopic dermatitis.	
2	Kim Han-Wool (2018)	A probiotic Mixture Regulates T cell Balance and Reduces Atopic Dermatitis Symptoms in Mice. ³⁴⁾	Duolac ATP(Mixture of L.casei CBTL5, L.pantarum CBT LP3,L. rhamnosus CBTLR5,B.lactis CBT BL3) was orally administered to Balb/c mice and NC/Nga mice
		When Duolac ATP mixed with probiotics was administered to mice with atopic dermatitis, PD-L1 was promoted and anti-inflammatory cytokines IL-10 and TGF- β were increased.	
3	Kwon Min-Sung (2018)	Lactobacillus sakei WIKIM30 Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions~~~ ³⁵⁾	L.sakei WIKIM30 was orally administered to Balb/c mice and BMDC/T cell experiment was carried out.
		Oral administration of L. sakei WIKIM30 reduced the atopic dermatological lesions and IgE & IL-4 levels in lymph nodes. It also lowered cytokine levels of Th2 and increased IL-10 in peripheral lymph nodes. WIKIM 30 modulated the intestinal microbiota in the mice with atopic dermatitis.	
4	Yoshihiro Tokudome (2018)	Influence of Oral Administration of Lactic Acid Bacteria Metabolites~~~ ³⁶⁾	Lactic acid bacteria metabolites was orally administered to mice with atopic dermatitis.
		Oral administration of liquid Lactobacillus metabolites to the mice with atopic dermatitis improved the water content of the stratum corneum, the transdermal moisture loss, the AP of ceramide, and the epidermal thickness.	
5	Kim Jong-Hwa (2018)	Cream Cheese-Derived Lactococcus chungangensis CAU 28 Modulates the Gut Microbiota and Alleviates Atopic Dermatitis in BALB/c Mice ³⁷⁾	Cream Cheese-Derived Lactococcus chungangensis CAU 28 was orally administered to BALB/c mice
		When cream cheese-derived Lactococcus chungangensis CAU 28 was orally administered, it showed the atopic dermatitis improvements, such as the immune response related to single-chain fatty acids and the intestinal environment.	

Table 7. Methods of Treatment and Evaluation in the Cell Experiment

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method
		Result	
1	Jo You-Ran (2015)	Double-culture Method Enhances the in Vitro Inhibition of Atopy-inducing Factors by Lactococcus lactis ³⁸⁾	Study on reduction of straphylococcus according to the double-culture method of Lactococcus Lactis and Lactobacillus plantarum
		Among the Lactobacillus culturing methods for inhibiting the atopic dermatitis, the mixture of Lc. Lactis to Lb. plantarum culture supernatant turned to be the most effective.	

Table 8. Subjects and Methods in the Review Studies

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method
		Result	
1	Garima Sharma (2018)	Probiotics as a potential Immuno-modulating Pharmabiotics in Allergic Diseases: Current Status and Future Prospects ³⁹⁾	Study on probiotics including B. bifidum strain, L. plantarum CJLP133, B. lactis CECT8245 and improvement of atopic dermatitis
		There have been many researches on probiotics effective to atopy and allergy, but the proven results are not sufficient. Therefore, demonstrable international standards for probiotics are needed and guidelines should be established.	
2	Li L ¹ (2019)	Probiotic supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children ⁴⁰⁾	Probiotic supplement studies for Prevention of Atopic Dermatitis carried out till March 8, 2018 in PubMed, EBSCO, Embase and Web of Science databases
		In a total of 28 studies including theses, probiotic supplements turned out to be effective for atopy. Ingestion of probiotics, especially when pregnant or newborn, can prevent the development of atopy in infancy and school age.	

Table 9. Methods of Treatment and the Types of Study in the Clinical Studies

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method
		Result	
1	Viljanen M ¹ (2005)	Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infant ⁴¹⁾	2LGG For 230 infants with milk allergy, SCORAD was checked in the experimental group fed with LGG lactobacillus and placebo-controlled group for 4 weeks
		In all subjects, the SCORAD score was reduced. Meanwhile, it was significantly lowered in the infants with IgE-sensitized allergies than those in the control group.	
2	Weston S ¹ (2005)	Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial ⁴²⁾	For 53 children aged 6-18 months with severe atopic dermatitis, the double-blind method was used to check SCORAD score in Lactobacillus intake group and placebo-controlled group
		Latobacillus fermentum VRI-033 PCC was given to the experimental group for 8 weeks and the same amount of placebo was also given to the placebo control group during the same period. The SCORAD score was significantly decreased in the experimental group taking the lactic acid bacteria than in the placebo control group, showing the biggest difference at the end of the 16 weeks. After the experiment, the lactobacillus intake group changed from severe atopic to mild.	
3	Folster-Ho 1st R ¹ (2006)	Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants ⁴³⁾	For a total of 54 severe atopic infants aged 1-55 months, LGG was orally administered to the experimental group and placebo to the control group for 8 weeks. Emollients, 1,2-stage topical corticosteroids, antihistamines were allowed. Then SCORAD was observed
		As the steroids and the antihistamines were allowed to severe atopic infants aged 1-55 months, no significant difference was found between the experimental group administered with LGG and the placebo-controlled group.	

Table 9. 계속

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method	Result
4	Sistek D ¹ (2006)	Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confine~~ ⁽⁴⁴⁾		29 atopic patients who were orally administered with LGG and B. lactis lactobacillus were compared to 30 in placebo-controlled group. The SCORAD scores were checked in both groups after 2 and 12 weeks
		After feeding the mixture of LGG and B. lactis to food-oriented atopic children, there was no difference in SCORAD score at the end of the experiment.		
5	Kopp MV ¹ (2008)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention~~ ⁽⁴⁵⁾		94 pregnant women with family history of atopic dermatitis were administered with LGG for 4-6 weeks during the pregnancy and their newborn babies were given for 6 months. Then the atopic outbreak and severity were checked for them
		Atopic dermatitis symptoms were found in 28% of pregnant women and newborns who were administered with LGG lactobacillus while it was found in 27.3% of non-ingested group. Thus, there was no difference between the groups fed or not fed with LGG.		
6	Wickens K ¹ (2008)	A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy~~ ⁽⁴⁶⁾		L rhamnosus HN001 and B.animalis subsp lactis HN019 were fed to pregnant women for 35 weeks daily and up to 6 months during the breastfeeding. Infants were also fed with the same lactobacillus for 2 years. Then, eczema and atopy were checked among them.
		L. rhamnosus had the effect to reduce the eczema in the infants but B. animalis subsp lactis showed no effect. In contrast, both bacteria did not affect the atopy.		
7	Soh SE ¹ (2008)	Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk ~~ ⁽⁴⁷⁾		253 children with atopic family history were fed with milk containing B.longum and L. rhamnosus for 12 months. The reference group was fed with milk without them. Then, IgE was measured.
		Even oriental infants were fed with milk containing lactobacillus from early stages, it did not affect the development of eczema, atopy and allergies within a year.		
8	Michelle Lise (2018)	Use of probiotics in atopic dermatitis ⁽⁴⁸⁾ .		Lactobacillus mixtures (Bifidobacterium lactis HN019, Lactobacillus acidophilus NCFm, Lactobacillus rhamnosus HN001, Lactobacillus paracasei LPC37) was fed to the girls diagnosed with atopic dermatitis
		After 18 months of probiotics treatment for 18-month-old female patients (hospitalized with atopic dermatitis, cleft lip, asthma, bronchiolitis), erythema and other lesions began to improve after two weeks. SCORAD, body surface area (BSA) and Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI) were all improved.		
9	Kim Min-Hye (2018)	Lactobacillus plantarum-derived Extracellular Vesicles Protect Atopic Dermatitis Induced by Staphylococcus aureus-derived Extracellular Vesicles ⁽⁴⁹⁾		27 AD patients and 6 healthy control subjects. Lactococcus, Leuconostoc and Lactobacillus EVs were checked in the Serum of 29 Patients with Atopic Dermatitis
		In cell experiments, IL-6 in keratinocytes and macrophages was reduced, and the extracellular vesicles derived to Lb. plantarum showed higher cell viability than those to S. aureus.		

Table 9. 계속

No	1st Author (year)	Subject	Materials & Method	Result
10	M. Dolores Ibanes (2018)	Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study ⁵⁰⁾	Synbiotic supplementation (Lb.casei, Bd. lactis, Lb.rhamnosus, Lb. plantarum, fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, biotin) were orally administered to patients with atopic dermatitis for 8 weeks	
		When synbiotic (a mixture of probiotics and prebiotics) was orally administered to children with atopic dermatitis, both SCORAD and VAS were reduced. The number of patients with moderate severity was also lowered.		
11	Edyta Krzch Falta (2018)	Probiotics: Myths of facts about their role in allergy prevention ⁵¹⁾	Lb. rhamnosus, Lb.helveticus, Trilac were orally administered to patients with food allergy, atopic dermatitis, asthma and rhinitis	
		According to the questionnaire survey for Polish people, the ingestion of live lactic acid bacteria in childhood (6-7 years) was not closely associated with atopic dermatitis, while supplementing the live lactic acid bacteria through habitual diets in adolescence (13-14 years) was more effective for allergic diseases.		
12	Vicente Navarro-Lopez (2018)	Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients with Moderate Atopic Dermatitis ⁵²⁾	A mixture of Bifidobacterium lactis CECT 8145, B longum CECT 7347 and Lactobacillus casei CECT 9104 was orally administered to 50 patients aged 4-17 years with severe atopic dermatitis for 12 weeks.	
		Children with atopic dermatitis who ate oral probiotics mixtures had significantly lower levels of SCORAD than those who did not ingest. The amount of steroids used locally was also reduced.		
13	Sofia Reddel (2019)	Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of probiotic mixture. ⁵³⁾	B.breve BR03 and L. salivarius LS01 were orally administered to 19 atopic dermatitis patients aged 0-16 years	
		Consuming the probiotics alone does not improve the atopic dermatitis. These probiotics are effective when the time for their transformation into beneficial bacteria in the intestine, their duration, and their balance with harmful bacteria are all met.		
14	Schmidt RM ¹ (2019)	Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema : A randomized controlled trial ⁵⁴⁾	290 preschool children were divided into a group fed with mixture of L. rhamnosus and B. animalis subsp lactis and a placebo-controlled group and tested for 6 months.	
		There was no significant difference in the incidence of eczema between the mixed Lactobacillus intake group and the placebo control group. The period of preschoolers seems to have little to do with lactic acid bacteria.		

4) 임상실험 분석결과

임상논문은 총 14편이 검색되었다. 실험대상을 아토피 피부염을 가지고 있는 영. 유아에게 유산균을 복용시킨 후 변화를 관찰한 논문이 14편이었고 아토피피부

염 가족력이 있는 임신부에게 출산전후 일정기간동안 유산균을 복용시키고 그녀들이 출산한 신생아들에게도 복용시키는 방법으로 연구한 논문이 2편이 검색되었다 (Table 9).

4. 연구 방법에 따른 분류

총 실험논문 30편을 각각 실험 진행 방법에 따라 분류한 결과, 동물실험에서 가장 많이 사용된 동물은 아토피 유발 생쥐인 NC/Nga mice가 5편(16.7%)으로 가장 많았고, 임상실험에 참여한 대상에는 유아가 가장 많았으며 5편(16.7%), 실험 진행방법은 유산균을 직접 경구 투여시키는 경우가 24편(80%)으로 도포하는 방법 3편(10%)보다 우세하게 많았다. 아토피피부염이 유산균과의 유효성을 검증하는 척도로는 SCORAD 방법 8편(26.7%), IgE 항체의 변화 5편(16.7%), 염증에 관여하는 사이토카인 3편(10%) 순으로 나타났다.

5. 연구에 사용된 유산균 균주 종류별 순위

아토피 피부염과 프로바이오틱스 유효성을 검증하기 위해 사용된 균주의 종류를 분석해보았다. 실험논문 총

30편 중에 제일 많이 중복 사용된 균주는 *Lactobacillus rhamnosus* 13편(43.3%)였고 *Bifidobacterium lactis* 7편(23.3%), *Lactobacillus casei* 6편(20%), *Lactobacillus plantarum* 5편(16.7%)순으로 나타났다(Table 11).

6. 아토피피부염과 유산균의 유효성 분석

아토피피부염과 프로바이오틱스의 유효성을 분석한 결과 총 실험논문 30편 가운데 23편(76.7%)이 유효하다는 결과를 나타냈고 유효하지 않다는 내용이 9편(30%)으로 나타났다. 유효하다는 논문들의 내용을 살펴보면 염증을 유발시키는 사이토카인의 감소 7편(30.4%), SCORAD 점수 감소 5편(21.7%), 염증을 억제시키는 사이토카인 증가 4편(17.3%) 순으로 이용되었고 유효내용으로는 다음과 같은 순서대로 나타났다(Table 12).

Table 10. Classification of subjects, method, and evaluation for experiment

Test subject	Animal	NC/Nga mice ^{15-18,34)}	5 papers(16.7%)
		BALB mice ^{19,33,34,37)}	4 papers(13.3%)
		C3H/HeJ ¹⁴⁾	1 paper(3.3%)
	Cell	macrophage ²⁰⁾	1 paper(3.3%)
		RBL-2H3 cell ²¹⁾	1 paper(3.3%)
		BMDC/T cell ³⁵⁾	1 paper(3.3%)
	Clinic	Infants ^{41-44,47)}	5 papers(16.7%)
		Toddlers ^{31,32,52,54)}	4 papers(13.3%)
		Pregnant women and newborns ^{45,46)}	2 papers(6.7%)
Test method	Oral administration ^{14-16,18,31,33-37,41-54)}		24 papers(80%)
	Coating ^{17,18,32)}		3 papers(10%)
Test evaluation	SCORAD ^{31,41,42-44,48,50,52)}		8 papers(26.7%)
	IgE Antibody ^{14,18,31,47,49)}		5 papers(16.7%)
	Inflammatory cytokines ^{17,18,35)}		3 papers(10%)
	Anti-Inflammatory Cytokines ^{34,35)}		2 papers(6.7%)
	BSA ^{48,50)}		2 papers(6.7%)
	VAS ⁵⁰⁾		1 paper(3.3%)
	Ceramide ³⁶⁾		1 paper(3.3%)
	Epidermal thickness ³⁶⁾		1 paper(3.3%)
	Water content of horny layer ³⁶⁾		1 paper(3.3%)
	Cell survival rate ⁴⁹⁾		1 paper(3.3%)
	Questionnaire survey ⁵¹⁾		1 paper(3.3%)

Table 11. The Sorts of Probiotics to Use in Experiment

Order	Name of strain	No. of usage
1	Lactobacillus rhamnosus ^{15,18,19,34,42-48,51,54)}	13(43.3%)
2	Bifidobacterium lactis ^{15,34,44,46,48,50,52)}	7(23.3%)
3	Lactobacillus casei ^{14,21,31,34,50,52)}	6(20%)
4	Lactobacillus plantarum ^{15,32-34,38)}	5(16.7%)

Table 12. The Efficacy in Atopic Dermatitis with Probiotics

Validity checkup	Validity content	
Valid. 23 papers (76.7%)	1. Reduction of inflammatory cytokine ^{19,31,41,42,49,50,52)}	7 papers(30.4%)
	2. Reduction of SCORAD score ^{31,41,42,50,52)}	5 papers(21.7%)
	3. Increase of inflammatory inhibitory cytokines ^{16,21,34,35)}	4 papers(17.3%)
	4. Reduction of serum IgE ^{14,15,18)}	3 papers(13.0%)
	5. Inhibition of Mast Cell Degranulation ^{20,21)}	2 papers(8.7%)
	6. Improvement of stratum corneum ³⁶⁾	1 paper (4.3%)
	7. Increase of cell survival rate ⁴⁶⁾	1 paper (4.3%)
Not valid. 9 papers (30%)	1. No difference between control group and experimental group ^{31,43-45,48,54)} .	6 papers(66.7%)
	2. Effective for eczema but not for atopy ⁴⁶⁾ .	1 paper(11.1%)
	3. Not effective within 1 year after ingestion ⁵³⁾ .	1 paper(11.1%)
	4. Depends on the period, but little effective ⁵¹⁾ .	1 paper(11.1%)

Ⅳ. 고 찰

아토피 피부염(Atopic dermatitis)는 주로 영, 유아부터 성인에 까지 광범위하게 유발되는 만성적 또는 재발성 염증 피부질환이다. 한번 발병하면 과민 반응으로 인해 피부를 긁게 되고 이는 홍반, 짓무름, 부종과 혈중, 가려움, 그리고 태선화 등으로 이어진다. 아토피 피부염의 발병 원인은 아직까지 명확히 규명되지 않았으나 서양의학 분야에서는 유전적인 요인, 환경적인 요인¹⁾, 그리고 면역학적 이상²⁾, 피부장벽의 손상³⁾, 장관미생물과의 상관관계⁴⁾ 등 복합적인 요인들이 동시에 관여하는 것으로 알려져 있다. 반면 한의학계에서는 아토피 피부염을 風熱, 濕熱, 血熱, 脾虛濕盛, 陰虛를 원인으로

보고 있으며 병증으로 胎熱 등이 나타난다고 보고 있다⁵⁾. 아토피 피부염의 발현과 증증 여부를 진단하는 기준 중에는 염증을 유발하는 사이토카인, 항염 작용을 하는 사이토카인의 수치와 혈청 내 immunoglobulin-E(IgE) 농도 등이 있는데 증상이 심할수록 염증유발 사이토카인과 혈청 내 IgE 수치가 높게 나타난다. 또한 피부염이 나타나는 각 병변에 따라 점수를 매기는 SCORAD 점수도 아토피피부염의 진단 지표 중 하나로 흔하게 제시된다. 혈청 내 IgE 수치와 염증사이토카인 그리고 SCORAD 점수가 감소하였다는 것은 아토피 피부염 증상이 완화되었다는 것을 말한다 할 수 있다. 현재까지 널리 알려진 아토피 피부염의 치료 방법은 건조된 피부에 보습을 주거나 염증 억제제인 스테로이드제

의 연고 등 외용제, 항히스타민제의 도포나 복용 그리고 면역반응 억제제 등이 흔히 사용되고 있다⁸⁾. 이러한 치료제는 매우 짧은 기간에는 효과적인 증상 완화 결과를 나타내고 있으나, 만성적 증상에 장기간 사용할 때에 피부가 위축되는 등 부작용이 따르며 약 복용을 중단하며 병변의 재발 가능성이 높으므로⁹⁾ 안전하고 효과적인 새로운 보완 대체 치료법이 요구되고 있다. 가장 대표적인 것이 프로바이오틱스인데 ‘프로바이오틱스(Probiotics)란 World Health Organization(WHO)에서는 ‘적절한 양으로 투여 되었을 때 숙주의 건강에 이로운 효과를 주는 살아있는 미생물’로 정의하고 있다(WHO 2002)¹⁰⁾. Lactobacillus나 Bifidobacterium으로 대변되는 유산균은 프로바이오틱스의 대부분을 차지하고 있으며¹¹⁾ 처음 국내에서는 정장작용을 하는 대표적인 건강기능식품으로 인식되어왔으나 2010년 이후 프로바이오틱스를 표기할 때 ‘유산균 이용제품’에서 ‘프로바이오틱스’로 변경되면서 보다 포괄적인 개념으로 전이되었다¹⁰⁾. 따라서 본 연구에서는 프로바이오틱스와 유산균을 갖춘 개념으로 이해하고 사용하기로 하였다. 프로바이오틱스는 섭취했을 때 체내에서 유익한 효과를 나타낼 뿐 아니라 부작용도 거의 없어 비교적 안전하다고 알려져 있다. 프로바이오틱스중 Lactobacillus GG균, Rhamnosus균, Bifidus균 등은 아토피 피부염과 관련해서 지나치게 항진된 Th2 사이토카인을 억제하고 저하된 Th1 사이토카인을 증진시켜 면역의 균형을 맞춰줌으로 아토피 피부염을 치료하는데 매우 긍정적인 효과가 있다¹²⁾. 실제로 아토피 피부염 질환을 가진 유아에게 프로바이오틱스를 섭취시켰을 때 상당한 치료효과가 나타난다는 보고가 발표되면서¹³⁾ 균주에 대한 안전성, 유효성에 관한 평가 기준이 제고되면서 많은 연구들이 가속화 되고 있다. 2005년부터 2019년까지 프로바이오틱스와 아토피 피부염, 프로바이오틱스와 알레르기성 피부염의 상관관계 중 유효성에 관련된 논문을 검색해 분석해 보았을 때, 국내외의 모두 41편이 검색되었다. 검색어로는 아토피 피부염과 프로바이오틱스가 활용되었다. 알레르기성 피부염과 프로바이오틱스에 대

해 국내외 학회지에 발표된 논문들을 검색한 결과 국내 논문 19편 중 동물과 세포로 한 실험논문이 8편(42.1%)으로 제일 많았고 임상논문이 2편(10.5%)으로 가장 적은 반면, 국외논문은 총 22편 가운데 임상논문이 14편(63.6%)으로 가장 많았고 문헌을 고찰한 논문이 2편(9.1%)으로 가장 적었다. 국내 동물대상 실험논문 6편에서는 주로 아토피 유발 생쥐모델인 NC/Nga마우스(4편)를 사용해 아토피 피부염을 유발시킨 후 유산균등을 직접 경구투여 시키거나 병변에 도포하였다. 전후를 비교한 실험 결과는 6편 모두 유산균을 처치하기 전 보다 처치하고 난 후 혈청 IgE가 감소하고 IL-4, TNF- α 와 같은 염증을 일으키는 사이토카인이 감소되었고 항알레르기과 면역균형에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다. 국내 세포실험 2편에서 실험대상으로 사용한 유산균 균주로는 *Pediococcus acidilactici* J9와 *Lactobacillus casei* 383, *Leuconostoc mesenteroides* 4395의 혼합균주가 이용되었으며 2편에서도 염증 유발 사이토카인인 TNF- α 등이 감소되었거나 항알레르기에 유의한 효과를 나타내는 것으로 나타났다.

국외논문에서는 검색된 총 22편의 논문 가운데, 동물을 대상으로 실험한 논문 5편 중 아토피 유발 생쥐모델을 BALB/c 모델을 사용한 경우가 4편으로 가장 많았고, 5편 모두 경구투여 시키는 방법을 진행하였다. 결과로는 아토피 유발 생쥐 모두에게 유산균을 복용시켰더니 표피 각질층의 경피 수분 손실과 세라마이드가 개선되었고³⁶⁾, 항염 사이토카인(IL-10)은 증가하였고 염증을 일으키는 사이토카인(IL-4 등)은 줄어드는 것³⁵⁾으로 나타났다. 국외 논문들 중 세포실험에서는 유산균 단일균주를 사용했을 때와 두 가지 균주를 혼합 배양했을 때를 비교해 혼합방법에 따라 효과의 차이가 있음을 보여주었다. 최근에 발표된 국외논문 중 문헌고찰 2편에서는 유산균과 아토피 피부염의 상관관계에서는 유의한 효과가 있는 것을 연구한 반면, 유산균 섭취시기에 따라 다른 효과가 나타날 가능성을 제기하면서 빠른 시일 내에 광범위하게 아토피 피부염 등을 치료 가능한 유산균의 종류와 국제적 기준 및 가이드라인 확립이 필요함

을 제안³⁹⁾하였다. 국내논문에 비해 국외논문에는 같은 기간 동안 임상연구 실험이 더 많이 발표되었는데, 총 14편의 논문 모두 아토피피부염을 가지고 있는 유. 소 아거나 아토피 피부염 가족력이 있는 임신부 그리고 그 임신부가 출산한 신생아들을 대상으로 하였다. 방법은 유산균을 복용시킨 실험군과 복용시키지 않은 위약대조군을 선정하였으며 대상 모두 직접 경구 투여하는 방법을 선택하였다. 결과는 실험 종료 후 아토피피부염 증상인 습진, 홍반 등을 직접 관찰하거나 SCORAD 점수치를 비교분석하는 방법으로 진행되었다. 실험 종료 후 실험 전보다 SCORAD 점수가 감소되어 아토피피부염이 호전된 경우가 5편, 세포생존율이 증가된 경우가 1편으로 대부분 유의한 효과는 있었으나, 섭취시기에 따라 결과가 다르게 나타난다는 의견⁵¹⁾도 있었다. 반면, 스테로이드와 항히스타민제 사용을 제한하지 않고 프로바이오틱스를 병행 사용했을 때에는 실험군, 위약대조군간의 차이는 거의 없었으며⁴³⁾, 두 가지 유산균 균주를 혼용 복용했을 때에도 크게 효과가 없다는 결과⁴⁴⁾도 나왔다. 한편, 유산균 균주 중에 LGG균은 대조군, 실험군간 별 차이가 없다는 논문이 1편이 검색되었고, ‘섭취 후 1년 안에는 변화가 없었다⁴⁷⁾.’ 가 1편, ‘L. Rhamnosus 복용은 습진에는 효과가 있었으나 아토피 피부염에는 효과가 없다⁴⁶⁾.’ 가 1편, ‘유산균 복용 특정 시기가 각각 다른 영향을 미친다.’ 가 1편, ‘숙주 장내 환경에 따라 효과가 달라진다.’ 가 1편으로 나타났다. 선행 문헌을 바탕으로 한 문헌고찰 논문 중에는 유산균과 아토피 피부염과의 유효성에 있어 긍정적인 상관관계가 있음을 시사하나, 진행 과정에서 몇 가지 함께 검토되어야 할 사항들을 제시되었다. 먼저 유산균을 사람에게 투여할 시 복용 시기에 따른 유의한 결과가 나타날 수 있다는 점이다. 가족력을 가진 아토피 피부염이 있는 임신부에게 프로바이오틱스를 복용시킬 때 출산 전부터 할 것인지에 대한 여부와 갓 태어난 신생아에게도 복용을 시키되 얼마동안 지속적으로 복용시킬 것인지에 대한 결정이다. 아토피 피부염 발병 후 초기에 혹은 만성으로 진행된 후에 복용하는지 등 언제 섭취하느냐에 따른 결과가 유의함을 제시하였다. 또한 유산균 형태에 있어서도 생균으로 복용했을 때가 사균이거나 동결 건조시킨 후 복용하는 것에 비해 가장 효과가 크다는 점으로 보아 유산균의 복용 형태도 결과에 영향을 미치는 것으로 보인다. 마지막으로 유산균을 복용했을 때 대상별 인간 숙주와의 장내 환경과의 상태에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있을 뿐만 아니라 투여량도 결과에 미치는 변수가 될 수 있다는 점이다. 주목할 만한 것은 국내에서 발표된 임상증례 논문에서는 유산균 두 가지 이상을 혼합배양한 후 아토피피부염 병변에 직접 도포한 후 개선효과를 관찰한 결과 시간이 경과함에 따라 호전되는 변화도 검토되었다.

아직까지도 아토피 피부염의 발병 원인에 대한 정확한 원인 규명은 이루어지지 않고 있으나 장관 내 면역 기전의 불균형이라는 가설에서는 프로바이오틱스의 역할이 크다는 것이 공통된 주장이다. 아토피 피부염과 관련해서 프로바이오틱스의 치료 유효성에 대한 연구는 국내외 실험을 통해 검증된 논문도 다수 발표되고 있다. 선행논문들의 결과에 따르면 아토피 피부염에 프로바이오틱스가 유효하다는 긍정적인 연구 결과가 우세한 반면 특별한 효과가 없다는 연구 결과도 주장되고 있다. 이러한 상반된 결과가 나타나는 데는 실험과정에서 독립변수의 조건 설정이 연구자마다 서로 달랐기 때문이라 생각된다. 연구대상의 나이 및 숫자, 아토피 피부염의 중증도, 프로바이오틱스의 균주, 투여기간, 투여량, 투여방법 그리고 인간 숙주들의 장내환경 등이 실험들마다 모두 달랐기 때문이라고 보인다.

V. 결 론

최근 들어 아토피피부염을 치료할 때 프로바이오틱스를 활용하는 방법에 대한 관심이 증가하고 있어 그 유효성에 대해 연구된 국내외 선행논문들을 검토해보았다. 연구 자료 수집은 국내전자데이터베이스 검색을 통해서 수행하였고 자료의 수집을 위해 ‘한국학술정보(KISS)(DBpia)’, ‘한국전통지식포털(KTKP)’, ‘학술연구

정보서비스(RISS), '한국의학정보포탈', 'Pubmed', 중심으로 on-line 검색을 실행하였다. 검색어로는 '아토피 피부염과 프로바이오틱스', '아토피 피부염과 유산균', '알러지 피부염과 프로바이오틱스', '알러지 피부염과 유산균' 등을 순차적으로 조합하여 검색하였고 원문 보기가 가능한 논문을 열람하였다. 검색은 2005년부터 2019년도까지 출간된 논문들 중 학위논문을 제외한 학회에 발표된 논문만으로 한정하였는데 국내외 총 41편이 검색되었다. 검색 결과 국내외 총 41편이 검색되었는데 국내 논문은 총 19편이 검색되었고 국외논문은 총 22편이 검색되었다. 국내 논문 중 문헌고찰 논문은 9편(47.4%)으로 가장 많았고 실험논문이 8편(42.1%) 임상실험이 2편(10.5%) 순으로 나타났다. 연구에 가장 많이 중복 사용된 균주로는 *Lactobacillus rhamnosus*가 13편(43.3%) 검색되었고, 총 논문 41편 중 실험논문 30편에서는 아토피 피부염과 프로바이오틱스 상관관계가 유효하다고 말한 논문은 23편(76.7%), 유효하지 않다가 9편(30%)으로 나타났다. 선행논문들을 분석해 본 결과 유산균과 아토피 피부염에 있어 유효하다는 긍정적인 결과가 우세하게 나타났지만 연구과정 중에는 몇 가지 검토되어야 할 세부사항들이 제시되었다. 아토피 피부염에 프로바이오틱스를 적용하는 과정에서 대상자의 증정도 여부와 프로바이오틱스의 균주 종류와 배양 방법, 복용시기와 복용량, 복용방법, 복용형태에 따라 연구 결과가 달라질 수도 있다는 점이다.

ORCID

Soo-Jeong Hong

(<https://orcid.org/0000-0002-8974-0560>)

Myong-Soo Chong

(<https://orcid.org/0000-0002-8140-9566>)

Sung-Hun Ahn

(<https://orcid.org/0000-0002-8974-0560>)

References

1. Kwon HJ. Atopic Dermatitis an Environmental Disease. *J Skin Barrier Res.* 2012;14(2):28-37.
2. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl Med.* 2008;358(14):1483-94.
3. Kim HJ, Shin JW, Lee KH. Atopic Dermatitis and Skin Barrier Dysfunction. *Allergy Asthma & Respir Dis.* 2013;1(1):20-8.
4. Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal Gut Bacteria: Mechanisms of Immune Modulation. *Trends Immunol.* 2005;26(6):326-33.
5. Kim YH, Lee HC. East-West Medical Research on Atopic Dermatitis. *The Association of Pediatrics of Korean Medicine.* 1993;7(1):121-33.
6. Maziak W, Behrens T, Brasky TM. Are Asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy.* 2003;58(7):572-9.
7. Kim KH. Current Status and Characteristics of Atopic Dermatitis in Korea. *J Korean Assoc.* 2014;57(3):208-11.
8. Nahm DH. Present and Future of Allergen Immunotherapy for Allergic Diseases. *Journal of the Korean Medical Association.* 2015;58(5):433-40.
9. Kim JM, Park SH. Risk and Benefit of Steroid Therapy. *Korean Journal of Medicine.* 2009;77(3): 298-303.
10. Hotel ACP, Cordoba A. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid

- Bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nation. 2001;5.
11. Klein G, Park A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and Physiology of Probiotic Lactic Acid Bacteria. International Journal of food microbiology. 1998;41(2):103-25.
12. Ljungh A, Wadstrom T. Lactic acid Bacteria as Probiotics. Current Issues in Intestinal Microbiology. 2006;7(2):73-90.
13. Nermes M, Salminen S, Isolauri E, Is There a Role for Probiotics in The Prevention or Treatment of Food Allergy?. Current Allergy and Asthma Reports. 2013;13(6):622-30.
14. Lee KS, Oh SJ, Ji GE, LEE SY. Selection of Anti-Allergic Lactobacillus in Murine Model of Peanut Allergy. Allergy Asthma & Respiratory Disease. 2007;17(3):260-70.
15. Lee IH, Lee SH, Lee IS, Park YK, Chung DK, Ryowon Choue. Effects of Probiotic Extracts of Kimchi on Immune Function on NC/Nga Mice. Korean J. Food SCI. Technol. 2008;40(1):82-7.
16. Kim SB, Kang BH, Kwon HS, Kang JH. Anti inflammatory and Antiallergic Activity of Fermented Turmeric by Lactobacillus Johnsonii IDCC 9203. Korean J. Microbiol & Biotechnol. 2011;39(3):266-73.
17. Choi MO, Kim BJ, Jo SK, Jung HK, Lee JT, Kim HY, Kweon DJ. Anti-allergic Activities of Castanea crenata Inner Shell Extracts Fermented by Lactobacillus bifementans. The Korean Society of Food Preservation. 2013;20(4):583-91.
18. Kim BJ, Son WR, Choi MO, Jo SK, Jung HK, Lee JT, Kim HY, Kwoen DJ. Anti-atopic Effects of Castanea creanta Inner Shell Extracts Fermented by Lactobacillus bifementans. J. Korean Soc Food Sci Nutr. 2013;42(9):1378-86.
19. Lee SH, Kang JH, Kang DJ. Anti-allergic Effect of Lactobacillus rhamnosus IDCC3201 Isolated from Breast Milk-fed Korean infant. Korean journal of Microbiology. 2016; 52(1):18-24.
20. Park CS, Ahn SJ, Yoo GE, Lee DC, Lee KY. Upsized anti-inflammation and anti-allergic Effect of Femented Mistletoe Extract by Pediococcus acidilactici J9. The Plant Resources Society of Korea. 2015;145.
21. Lee YG, Kim YM, Jeong HJ, Lee BK, Lee SE, Im DS, Kim HA. Anti-allergic Activity of the Extracts from Houttuynia cordata Thunb Fermented by Lactic Acid Bacteria. Journal of Environmental Science International. 2017;26(12):1355-62.
22. Ji GE, Probiotics in Prevention Allergy. Allergy, Asthma & Immunology Research AAIR 2005;25(3)
23. Jeong SG, Ham JS, Kim HS, Noh YB, Chae HS, Ahn CN, Han GS, Choi SH. Anti-Allergy Effect of Lactic Acid Bacteria. Korean J. of Dairy Dci. & Technol. 2007;25(1):21-5.
24. Ji GE. Understanding Allergies and Preventing Allergies with Probiotics Lactobacillus. Bulletin of Food Technology. 2007;20(3):71-9
25. Seo JG, Lee GS, Kim JE, Chung MJ. Development of Probiotic Products and Challenges. KSBB Journal. 2010;25(4); 303-10.
26. Baek YM, Kim KS, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Health Improvement and Treatment

- Effect of Probiotics. *Journal of Haehwa Medicine*. 2010;19(1):25-34.
27. Salminen S, Endo A. LGG: Effects on Intestinal Immunity, Allergies and Obesity. *Food Science and Industry*. 2011;44(1):62-8
28. Hwang JS, Im SH. Probiotics as an Immune Modulator for Allergic Disorders. *Pediatr Allergy Respir Dis*. 2012;22(4):325-35.
29. Lim GS, Park DJ. Bioactive Molecules Produced by Probiotics to Control Enteric Pathogens. *Journal of Milk Science and Biotechnology*. 2014;32(2):141-5.
30. An KM. The Preventive and Therapeutic Effect of Probiotics in Allergic Diseases. *Food Science and Industry*. 2015;48(1): 56-61.
31. Kong DY, Yang HJ, Pyun BY. The Effects on Treatment of Atopic Dermatitis with Oral *Lactobacillus casei* Supplements in Korean Children. *Pediatr Allergy & Respir Dis, Korea*. 2006;17:27-37.
32. Jo EH, Hong SJ, Kim TK, Jung DY, Hwang SY, Ahn SH. The case study of *Lactobacillus* mixture culture fluid on Atopic dermatitis. *Journals of the Korean Oriental Medical*. 2015;36(3):135-43.
33. Park MS, Song NE, Baik SH, Pae HO, Park SH. Oral administration of *Lactobacilli* isolated from Jeotgal, a salted fermented seafood, inhibits the development of 2,4-dinitro- fluorobenzene induced atopic dermatitis in mice. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;14(1):635-41.
34. Kim HW, Hong RR, Choi EY, Yu KS, Kim Narae, Hyeon JY, Vho KK, Choi IS, Yun CH. A Probiotic Mixture Regulates T cell Balance and Reduces Atopic Dermatitis Symptoms in Mice. *Frontiers in Microbiology*. *Front. Microbiol*. 2018;9:e02414.
35. Kwon MS, Lim SK, Jang JY, Lee Jieun, Park HK, Kim NH, Yun MS, Shin MY, Jo HE, OH YJ, Roh SW, Choi HJ. *Lactobacillus sakei* WIKIM30 Ameliorates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions by Inducing Regulatory T Cells and Altering Gut Microbiota Structure in Mice. *Front. Immunol*. 2018;9:e01905.
36. Tokudome Y. Influence of Oral Administration of Lactic Acid Bacteria Metabolites on Skin Barrier Function and Water Content in a Murine Model of Atopic Dermatitis. *Nutrients*. 2018;10(12):1858.
37. Kim JH, Kim KY, Kim WY. Cream Cheese-Derived *Lactococcus chungangensis* CAU 28 Modulates the Gut Microbiota and Alleviates Atopic Dermatitis in BALB/c Mice. *Sci Rep*. 2019;9:446.
38. Jo YR, Kang SM, Kim HP. Double-culture Method Enhances the in Vitro Inhibition of Atopy- inducing Factors by *Lactococcus lactis*. *Journal of Life science*. 2015;25(7): 810-8.
39. Sharma G, Im SH. Probiotic as a potential immunomodulating Pharmabiotics in Allergic Diseases: Current Status and Future Prospects. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(6):575-90.
40. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, He C. Probiotic supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):367-77.

41. Vilianen M, Savilahti F, Haahela T, Iuntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the Treatment of Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005;60(4):494-500.
42. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott S. Effects of Probiotics on Atopic Dermatitis: a Randomized Controlled Trial. *Arch Dis Child*. 2005;90(9):892-7.
43. Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, von Ruden U, Schrezenmeir J, Christophers E, Weichenthal M. Prospective, Randomized Controlled Trial on Lactobacillus rhamnosus in Infants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Br J dermatol*. 2006;155(6):1256-61.
44. Sistek D, Kellv R, Wickens K, Stanlev T, Fitzharris P, Crane I. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy*. 2006;36(5):629-33.
45. Kopp M, Hennemuth I, Urbanek R. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 2008;121(4):850-6.
46. Wickens K, Black P, Stanley T, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock G, Purdie G, Crane J. A Differential Effect of 2 Probiotics in the Prevention of Eczema and Atopy: a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):788-94.
47. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YPM, Wong HB, Pai N, Lee BW, Shek LPC. Probiotic Supplementation in the First 6 months of Life in at Risk Asian Infants-Effects on Eczema and Atopic Sentitization at the Age of 1 Year. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):571-8.
48. Lise M, Mayer I, Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Pontificia Universidade Carolica do Rio Grande do Sul, Dermatology, Porto Alegre, Rev. Assoc. Med. Bras*. 2018;64(11):997-1001.
49. Kim MH, Choi SJ, Choi HI, Choi JP, Park HK, Kim Ek, Kim MJ, Moon BS, Min TK, Rho MN, Cho YJ, Yang SH, Kim YK, Kim YY, Pyun BY. Lactobacillus plantarum-derived Extracellular Vesicles Protect Atopic Dermatitis Induced by Staphylococcus aureus-derived Extracellular Vesicles. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):516-32.
50. Ibanes MD, Rodriguez DRP, Gonzalez-Segura AD., Villegas IV. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *European Journal of Pediatrics*. 2018;177(12):1851-8.
51. Edyta KF, Konrad F, Aneta T, Dominik O, Boleslaw S, Urszula SZ. Probiotics: Myths of facts about their role in allergy prevention. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(1):119-24.
52. Vicente NL, Ana RB, Daniel RV, Beatriz RC, Salvador GM, Empar CC, Miguel CG, Jose HP, David PM, Francisco MC. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients with

- Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(1):37-43.
53. Reddel S, Del Chierico F, Quagliariello A, Giancristoforo S, Vernocchi P, Russo A, Fiocchi A, Rossi P, Putignani L, El Hachem M. Gut Microbiota Profile in Children Affected by Atopic Dermatitis and Evaluation of Intestinal Persistence of Probiotic Mixture. *Scientific Reports.* 2019;9(1):4996.
54. Schmidt R, Pilmann LR, Bruun S, Larnkiaer A, Michaelsen KF, Host A. Probiotics in Late Infancy Reduce the Incidence of Eczema: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):335-40.