

Review Article / 종설

# 아토피피부염과 건강한 대조군의 장내미생물에 대한 정량적 분석 문헌에 대한 고찰

이희재<sup>1,5</sup> · 이은경<sup>1</sup> · 홍예은<sup>3</sup> · 박수진<sup>3,5</sup> · 박희준<sup>6</sup> · 김규석<sup>4,6</sup> · 김민희<sup>2,6</sup>

강동경희대학교 한방병원 한방안이비인후피부과 (<sup>1</sup>수련의, <sup>2</sup>교수)

경희대학교 한방병원 한방안이비인후피부과 (<sup>3</sup>수련의, <sup>4</sup>교수)

경희대학교 일반대학원 한의과대학 (<sup>5</sup>대학원생, <sup>6</sup>교수)

## Comparative Analysis of Gut Microbiome Composition in Patients with Atopic Dermatitis and Healthy Controls: A Quantitative Literature-Based Review

Heejae Lee<sup>1,5</sup> · Eun Kyung Lee<sup>1</sup> · YeEun Hong<sup>3</sup> · Sujin Park<sup>3,5</sup> · Hi-Joon Park<sup>6</sup> ·  
Kyuseok Kim<sup>4,6</sup> · Min Hee Kim<sup>2,6</sup>

<sup>1,2</sup>Dep. of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine,  
Kyung Hee University at Gangdong

<sup>3,4</sup>Dep. of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University

<sup>5,6</sup>Dep. of Korean Medical Science, Graduate School of Korean Medicine, Kyung Hee University

### Abstract

**Objective** : To investigate the differences in gut microbiota composition between individuals with atopic dermatitis (AD) and healthy controls by conducting a structured, quantitative review of observational studies published between 2016 and 2025, and to identify microbial patterns potentially associated with AD onset or progression.

**Methods** : A systematic search was performed in PubMed and Embase databases using keywords related to atopic dermatitis and gut microbiota. Observational studies comparing gut microbial compositions between AD patients and healthy subjects were included. Interventional trials, animal studies, and reviews were excluded. Only statistically significant differences in microbial abundance were included. Microbial data were extracted and summarized based on frequency, direction of association, and analytic method.

**Results** : A total of 35 studies were included, comprising diverse age groups and geographic backgrounds. Consistent findings included reduced relative abundance of *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium*, and increased abundance of *Bacteroides*, *Anaerostipes*, and *Ruminococcus* in AD patients. However, several taxa such as *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Blautia*, *Enterococcus* and *Enterobacter* showed inconsistent trends depending on age, geography, and study design. Differences in study methodology, statistical approach, and resolution contributed to observed heterogeneity.

**Conclusions** : This review highlights distinct yet heterogeneous alterations in gut microbiome associated with atopic dermatitis. While *Bifidobacterium* depletion and *Bacteroides* enrichment in AD group are recurrent findings, the relationship between AD and other genera appears context-dependent. Future studies should employ shotgun metagenomics and multi-omics approaches to clarify strain-level functional roles and account for confounders such as diet, age, and antibiotic exposure.

**Key words** : Atopic Dermatitis; Eczema; Gut Microbiota; Microiome; Gut-Skin Axis

This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Ministry of Science and ICT (No. RS-2024-00409969)

## I. 서 론

아토피피부염(atopic dermatitis, AD)은 만성적이고 재발을 반복하는 염증성 피부질환으로, 소아 인구의 10-20%, 성인의 약 3-7%에서 유병하는 흔한 질환이다<sup>1)</sup>.

아토피피부염의 병태생리는 유전, 면역, 피부장벽 기능이상 등으로 설명되며, 최근 장내미생물(gut microbiome)과의 연관성이 주목받고 있다<sup>1)</sup>, 장내미생물의 불균형은 Th2 면역 반응의 편향 및 IgE 증가와 같은 면역기능이상, 단쇄지방산(short chain fatty acid, SCFA) 감소 등의 대사기능 이상, 코르티솔 증가 및 신경전달물질 변화 등의 신경내분비계 이상 등으로 장-피부-면역 축을 교란시켜 아토피피부염의 발생과 악화를 유발한다<sup>2)</sup>. 또한, 피부병변으로 인하여 전신 염증매개체가 증가하고 장내 염증까지 유도되는 경로가 보고됨으로써, 장-피부 축에 대한 다각도의 접근이 이루어지고 있다<sup>3,4)</sup>.

질환에 따라 장내미생물의 변화 양상이 상이하며, 아토피피부염의 경우 일반적으로 *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*<sup>5)</sup>이 증가하고, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Akkermansia*등이 감소한다고 알려져 있다<sup>5)</sup>. 다만 아토피피부염 환자의 장내미생물에 대한 연구간에 상이한 결과가 보고되고 있어, 장내미생물을 기반으로 한 아토피피부염 치료 접근의 일관된 방향

성을 도출하기에는 어려움이 있다<sup>6)</sup>.

이에 본 연구에서 아토피피부염 진단 여부에 따른 정량적으로 장내미생물의 조성 차이를 분석한 관찰연구를 바탕으로 아토피피부염군과 건강인의 장내미생물 구성에 대한 고찰을 하고자 한다.

## II. 방 법

### 1. 문헌 선별기준

2016년부터 2025년까지 10년간 Pubmed 및 Embase 데이터베이스를 활용하여 아토피피부염 진단 여부에 따른 장내미생물을 비교한 인간 대상 관찰연구를 검색하였다. 검색어는 ((Atopic Dermatitis OR Atopic Eczema) AND (Intestine OR Microbiome OR Intestinal Microbiome OR Intestinal microflora OR Gastrointestinal microbiome OR Gut microbiome)) [title/abstract]로 설정하였고, 대상자의 연령에는 제한을 두지 않았다. 이 중 의료행위, 유산균 혹은 분변이식(Fecal Microbiota Transplantation (FMT)) 등의 중재를 대상으로 한 연구는 아토피피부염 환자의 장내미생물의 조성을 확인하고자 배제하였다. 더불어 장내미생물을 정성적으로 분석한 narrative review 연구는 제외하였다.

문헌의 선정 및 제외기준은 다음과 같다.

### 1) 논문 선정기준

(1) 사람 대상 아토피피부염 군과 정상군의 아토피

Corresponding author : Minhee Kim, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, Korea.

(Tel : 02-440-6235, E-mail : chimie@hanmail.net)

• Received 2025/7/16 • Revised 2025/7/31 • Accepted 2025/8/7

- 피부염 장내미생물에 대한 관찰연구 (First objective, Supplementary objective 포함)
- (2) 2016년 01월부터 2025년 06월까지 발표된 논문
- (3) 영문 또는 한글로 발표된 논문
- (4) 전문을 확인할 수 있는 논문

## 2) 논문 제외기준

- (1) 의료행위, 유산균 제제 투여, FMT 등의 제반 중재 전후의 장내미생물의 변화에 관한 연구
- (2) 아토피피부염이 아닌 다른 질환에 대한 연구
- (3) 장내미생물이 아닌 구강미생물, 피부미생물에 관한 연구
- (4) 동물연구
- (5) 기타 언어로 쓰여진 연구
- (6) Abstract만 확인할 수 있거나, 내용을 확인할 수 없는 논문

## 2. 미생물 데이터 정리 및 표기 기준

- 1) 미생물의 분류는 일반적으로 사용되는 계통 분류 체계에 따라 Phylum(문), Class(강), Order(목), Family(과), Genus(속), Species(종)의 6단계로 구분하여 정리하였다. 분석에 포함된 미생물이 이 중 어느 한 수준까지 명확히 정의되어 있지 않은 경우에는, 해당 Group이 속하는 가장 낮은 분류 수준(taxonomic rank)에 포함하여 분석하였다. 예를 들어, 특정 미생물이 Genus 수준까지는 명확히 분류되었으나 Species 수준에서는 불분명한 경우, 해당 항목은 Genus 수준에서만 분석에 포함되었다. 세균의 이름은 List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) [<https://lpsn.dsmz.de>]에 따라 표기하였으며, 해당 데이터베이스에 등재되어있지 않은 경우에는 원 문헌에 기재된 명칭을 그대로 사용하였다.
- 2) 논문의 Result 내용 중 각 군별 우세균을 확인할 수 있거나, 인과성을 정량화한 자료를 바탕으로 하였으며, 만약 한 문헌 내에 여러 결과가 유효하다

면, 두 항목 모두를 인정하여 기록하나 같은 미생물이 한 연구 내에서 중복하여 인정되면 한 번만 기록하였다. 표본의 Subgroup에서 인정된 경우는 기록하되 별도 표시를 병기하였다. 통계적 유의성을 띄는 항목에 한해 기록하였고, 통계적 유의성은 해당 문헌 내의 기준에 따라 판단하였다.

## III. 결 과

중복된 문헌을 제외하고 논문 선정 제외기준을 만족하는 35개의 문헌을 최종 선별하였다. 2세 미만의 소아를 대상으로 한 연구 14건, 2세이상 18세 미만의 연령대를 주된 대상으로 한 연구 7건, 18세 이상의 성인을 주된 대상으로 한 연구 4건, 전 연령대를 대상으로 분석한 연구는 8건 이 포함되었다. 연구는 중국에서 9건, 한국 6건 태국 3건, 러시아 2건 일본, 싱가포르, 이탈리아, 홍콩, 브라질, 캐나다, 네덜란드 및 독일, 스위스, 루마니아 각 1건씩 수행되었으며, 유럽 기반 전장 유전체 연관성 연구 (Genome-Wide Association Study, GWAS)도 4건이 보고되었다.

정상군과 아토피피부염군의 장내미생물에 대한 단면연구 결과를 정량적으로 분석한 연구기법으로는 Linear discriminant analysis Effect Size(LEfSe) 기법을 활용한 12개의 연구, Mendelian randomization(MR) 기법을 활용하여 인과성을 분석한 연구 6개의 연구, Wilcoxon-Mann Whitney U test를 활용한 4개의 연구 등이 있었고, 이 외에 Kruskal-Wallis rank sum test, Recursive Feature Elimination Support Vector Machine (RFE-SVM), ANCOM-BC(Analysis of Composition of Microbiomes with Bias Correction), unweighted UniFrac distance 분석, SHapley Additive exPlanations(SHAP) 등이 있었다. LEfSe 기법은 Python 기반 소프트웨어로, 통계적 검정과 생물학적 일관성 평가를 결합하여 연구자가 정의한 그룹 간에 유의하게 풍부한 특징을 식별하는 데 사용된

Table 1 Summary of Included Studies Comparing Gut Microbiome in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Control (Genus and Species)

Author (Year) (Country/Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
H. Song <sup>(13)</sup> (2016) (Korea)	<1y	case-control study	AD: 15 NC:5	16S rRNA	RFE-SVM	<i>Escherichia</i> <i>Shigella</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Subdoligranulum</i> <i>Lachnobacterium</i> <i>Megamonas</i> <i>Anaerostipes</i> <i>Alistipes</i>		
M. J. Lee <sup>(4)</sup> (2018) (Korea)	6m	case-control study	AD: 63 NC:66 (milk-mixed feeding)	16S rRNA sequencing Whole-Metagenome Sequencing	Kruskal-Wallis rank sum test			<i>Akkermansia muciniphila</i> <i>Ruminococcus gnavus</i> <i>Lachnospira caelebs</i> <i>acterium 2158FAA</i>	
C. Cutler <sup>(5)</sup> (2019) (Canada)	1y	case-control study	AD:160 (E:109, I:51) NC:567	16S rRNA sequencing	Fold change-based selection	<i>Akkermansia</i> <i>(3m)† 1</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Blautia</i> <i>Clostridium</i> <i>Lachnospira</i> <i>Aggregatibacter</i> <i>Epulopiscium</i> <i>Turicibacter</i> <i>Phascolarctobacterium</i> <i>m</i> <i>Prevotella</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Collinsella</i> <i>Veillonella</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Epulopiscium</i>		
L. D. H. Ta <sup>(6)</sup> (2020) (Singapore)	3w, 6m, 12m	Prospective cohort study	AD: 33 (E:19, I:14) NC:30	metagenomic shotgun sequencing metatranscriptomic sequencing	General linear model Linear mixed model			<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Escherichia coli</i>	

Author (Year) (Country/Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
A. Kingkaw <sup>17)</sup> (2020) (Thailand)	9m-12m	case-control study	AD: 7 NC:11	shotgun metagenomic sequencing, metatranscriptomic sequencing	Wilcoxon-Mann-Whitney test				
G. Galazzo <sup>18)</sup> (2020) (Netherlands, Germany)	5w, 13w, 21w, 31w, 6~11y	Prospective cohort study	U/C (total:440)	16S rRNA sequencing	unweighted UniFrac	<i>Corynebacterium</i> (126-151 <sup>†</sup> d) <i>Atopobium</i> (25-79d) <i>Prevotella</i> (104-133d) <i>Lachnobacterium</i> (25-61,108-129,208-269d) <i>Faecalibacterium</i> (47~201d)			
Y. M. Park <sup>19)</sup> (2020) (Korea)	6m	Prospective cohort study	AD: 48 (T:22, P:26) NC:84	16S rRNA sequencing MetagenomeShotgunSequencing	LEfSe	<i>Actinomyces</i> (†P) <i>Raoultella</i> (P) <i>Kosakonia</i> (P) <i>Citrobacter</i> (P) <i>Enterobacter</i> (P) <i>Pseudocitrobacter</i> (P) <i>Eggerthella</i> (P) <i>Rothia</i> (†T)	<i>Streptococcus</i> (P) <i>Intestinibacter</i> (P) <i>Faecalibacterium</i> (P) <i>Parabacteroides</i> (P) <i>Terrisporobacter</i> (P) <i>Romboutsia</i> (P) <i>Granulicatella</i> (P) <i>Coprobacillus</i> (P) <i>Bifidobacterium</i> (†T)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (P) <i>Ruminococcus</i> 4(P) <i>Ruminococcus</i> 2(P) <i>Escherichia coli</i> (P) <i>Bacteroides fragilis</i> (†T)	
L. Yu <sup>20)</sup> (2021) (China)	<1y	case-control study	AD: 20 NC:25	16S rRNA sequencing	Wilcoxon-Mann-Whitney test	<i>Streptococcus</i>			
M. Sung <sup>21)</sup> (2022) (Korea)	12m	Prospective cohort study	AD(P): 6 NC:9	16S rRNA sequencing	DESeq2 package	<i>Bifidobacterium</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Akkermansia</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Ruminococcus</i>	<i>Bifidobacterium breve</i> <i>Clostridiumparapaprificum</i> <i>Akkermansiamucini</i> <i>slactaria phila</i>	<i>Dorea longicatena</i> <i>Ruminococcus slactaria</i>

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
M. Sasaki <sup>22)</sup> (2022) (Switzerland)	3m, 6m, 12m	Prospective cohort study	AD: 27 NC: 39	16S rRNA sequencing	Wilcoxon-Mann-Whitney test	<i>Roseburia</i> (12m)	<i>Defluviitaleaceae</i> <i>UCC-011</i> (0m) <i>Aliterlia</i> (0m) <i>Meiothermus</i> (0m) <i>Eubacterium xylophilum</i> group(0m) <i>Anaeroglobus</i> (6m) <i>Klebsiella</i> (6m) <i>UBA1819</i> (6m)(12m) <i>Anaerostignum</i> (12m) <i>Candidatus Soleaferria</i> (24m) <i>Ruminococcus gaurvea</i> uigroup(12m) <i>Dialister</i> (12m) <i>Parabacteroides</i> (12m) <i>Gemella</i> (24m) <i>Eubacterium staurum</i> group(24m) <i>Frisingicoccus</i> (24m)	<i>Eubacterium rectale</i> (12m) <i>Ruminococcus bromii</i> (12m)	<i>Akkermansia muciniphila</i> (3m)
X. Fan <sup>23)</sup> (2022) (China)	0m-24m	Prospective cohort study	AD: 10 NC: 26	16S rRNA sequencing	Wilcoxon-Mann-Whitney test	<i>Proteus</i> (0m) <i>Dechloromonas</i> (0m) <i>Faecalibaculum</i> (6m) <i>Helicobacter</i> (6m) <i>Rothia</i> (6m) <i>Candidatus Soleaferria</i> (24m) <i>UCC-002</i> (24m) <i>Veillonella</i> (24m)	<i>Defluviitaleaceae</i> <i>UCC-011</i> (0m) <i>Aliterlia</i> (0m) <i>Meiothermus</i> (0m) <i>Eubacterium xylophilum</i> group(0m) <i>Anaeroglobus</i> (6m) <i>Klebsiella</i> (6m) <i>UBA1819</i> (6m)(12m) <i>Anaerostignum</i> (12m) <i>Candidatus Soleaferria</i> (24m) <i>Ruminococcus gaurvea</i> uigroup(12m) <i>Dialister</i> (12m) <i>Parabacteroides</i> (12m) <i>Gemella</i> (24m) <i>Eubacterium staurum</i> group(24m) <i>Frisingicoccus</i> (24m)	<i>Eubacterium rectale</i> (12m) <i>Ruminococcus bromii</i> (12m)	<i>Akkermansia muciniphila</i> (3m)
M. K. Cheung <sup>24)</sup> (2023) (HongKong)	1m-1y	Prospective cohort study	AD: 33 NC: 30	16S rRNA sequencing	ANCOM-B C	<i>Bacteroides</i> <i>Phascolarctobacterium</i> <i>m</i> (3m) <i>Bifidobacterium</i> (12m) <i>Eubacterium eligens</i> group(12m) <i>Actinomyces</i> (12m)	<i>Defluviitaleaceae</i> <i>UCC-011</i> (0m) <i>Aliterlia</i> (0m) <i>Meiothermus</i> (0m) <i>Eubacterium xylophilum</i> group(0m) <i>Anaeroglobus</i> (6m) <i>Klebsiella</i> (6m) <i>UBA1819</i> (6m)(12m) <i>Anaerostignum</i> (12m) <i>Candidatus Soleaferria</i> (24m) <i>Ruminococcus gaurvea</i> uigroup(12m) <i>Dialister</i> (12m) <i>Parabacteroides</i> (12m) <i>Gemella</i> (24m) <i>Eubacterium staurum</i> group(24m) <i>Frisingicoccus</i> (24m)	<i>Eubacterium rectale</i> (12m) <i>Ruminococcus bromii</i> (12m)	<i>Akkermansia muciniphila</i> (3m)

Author (Year) (Country/Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
P. Patumcharoenpol <sup>(25)</sup> (2023) (Thailand)	9m~30m	Prospective cohort study	AD: 23 NC:39	16S rRNA sequencing	ANCOM-B C	<i>Oscillibacter</i> (24-30m) <i>Eisenbergiella</i> (24-30m) <i>Lachnospirillum</i> (24-30m) <i>Lactobacillus</i> (24-30m)	<i>Ruminococcus</i> <i>Anaerostipes</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Anaerostipes</i> (9-12m) <i>Lachnospirillum</i> (9-12m) <i>Lactobacillus</i> (24-30m)		
A. C. Pantazi <sup>(26)</sup> (2024) (Romania)	1m-1y	case-control study	AD: 91 NC:30	Culture	Descriptive statistics	<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Providencia</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Escherichia coli</i>
J. Ma <sup>(27)</sup> (2025) (China)	0-3y	case-control study	AD: 43 NC:69	16S rRNA sequencing	LEfSe SHAP	<i>Bifidobacterium</i> <i>Prevotella7</i> <i>Enterobacter</i> <i>Collinsella</i> <i>Lachnospiraceae</i> NK44 136 <i>Peptoclostridium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Peptoclostridium</i>	<i>Holdemania</i> <i>Pseudobutyrvibrio</i> <i>Serratia</i> <i>Anaerofilum</i> <i>Ruminococcaceae_NK44214</i> <i>Lachnospirillum_5</i>		
A. Senavongse <sup>(28)</sup> (2025) (Thailand)	9m-12m	Prospective cohort study	AD: 16 NC:26	16S rRNA sequencing realtimePCR Metaproteomics	Linear mixed-effects model (MaAsin2)		<i>Escherichia</i> . <i>Shigella</i>		
H. Song <sup>(13)</sup> (2016) (Korea)	1\age(6	case-control study	AD:58 NC:15	16S rRNA	RFE-SVM	<i>Turicibacter</i> <i>Coprobacillus</i>			
S. Reddel <sup>(29)</sup> (2019)	0-6y	case-control study	AD: 19 NC:18	16S rRNA sequencing	LEfSe	<i>Coprococcus</i> <i>Eubacterium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Faecalibacterium</i>		

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
(Italy)						<i>Actinomyces</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Eggerthella</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bulleidia</i> <i>Blautia</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Oscillospira</i> <i>Sutterella</i> <i>Parabacteroides</i>		
Lcf Mell <sup>30</sup> (2020) (Brazil)	5y~11y	case-control study	AD: 23 NC: 58	16S rRNA sequencing	Wilcoxon-Mann-Whitney test Multiplelogistic regression analysis	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Escherichiacoli</i> <i>Methanobrevibacter smithii</i>	<i>Clostridium difficile</i>
S. Ye <sup>31</sup> (2021) (China)	6y< age<22y	case-control study	AD: 44 NC: 49	16S rRNA gene sequencing	LEfSe	<i>bifidobacterium</i> <i>Phascolarectobacterium</i> <i>Alistipes</i>	<i>Blautia</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Bacteroides</i>		
R. P. Hong <sup>32</sup> (2022) (China)	2y~12y (Autism)	case-control study	AD: 25 NC: 20	16S rRNA sequencing	LEfSe	<i>Akkermansia</i> <i>Haemophilus</i> <i>Rothia</i>	<i>Anaerostipes</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i> <i>Roseburia intestinalis</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Rothia mucilaginoso umbifidum</i>	<i>Anaerostipes caccae</i> <i>Eubacterium</i> <i>allii</i> <i>Bifidobacteri</i> <i>Bifidum</i>
I. G. Kalashnikova <sup>33</sup> (2024) (Russia)	3y~12y	case-control study	AD(B) 50 NC: 50	16S rRNA sequencing	LEfSe				

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
A. I. Nekrasova (2024) (Russia) <sup>34)</sup>	3y-12y	case-control study	AD: 49 NC:32	16S rRNA sequencing	LEfSe			<i>Bacteroides vulgatus</i> <i>Holdemanella</i> <i>Phocaeicolaplebeius biformis</i> <i>Phocaeicotavulgatus Klebsiellaoxyt</i> <i>Ruminococcaceae oca</i> <i>acterium Bacteroidesce</i> <i>Roseburiaulinivor</i> <i>ans illoshyticusBif</i> <i>idobacterium</i> <i>Bifidobacteriumlon pseudocatenu</i> <i>gum latum</i> <i>Bacteroidescaccae</i>	
X. Zhang <sup>35)</sup> (2024) (China)	2-12 y	case-control study	AD: 50 NC:50	16S rRNA sequencing	LEfSe	<i>Bifidobacterium</i> <i>Phascolarectobacteri</i> <i>um Alistipes</i>	<i>Yokenella</i>		
H. Song <sup>13)</sup> (2016) (Korea)	6y-	case-control study	AD:17 NC:22	16S rRNA sequencing	RFE-SVM	<i>Paraprevotella</i> <i>Anaerotruncus</i> <i>Butyriconas</i> <i>Collinsella</i> <i>Coproccoccus</i> <i>Holdemania</i>	<i>Robinsoniella</i>		
T. Liu <sup>36)</sup> (2022) (China)	18y-	case-control study	AD:22 (A:12, NA:10)NC:10	16S rRNA sequencing	LEfSe	<i>Agathobacter</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Roseburia</i>	<i>Lachnospiraceae</i> <i>NK44136 group*(nA)</i> <i>Clostridia UCG-014(nA)</i> <i>Dorea(nA)</i> <i>Escherichia-shigella(+A)</i>		
Y. Wang <sup>37)</sup> (2023) (HongKong)	18y-	case-control study	AD:104 NC:130	16S rRNA sequencing	LEfSe	<i>Clostridium sensu stricto 1</i> <i>Romboutsia</i>	<i>Blautia</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Lachnoclostridium</i>		

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
H. Tokuno (2023) (Japan) <sup>38)</sup>	20y-79y	case-control study	AD: 45 NC: 321	16S rRNA sequencing	ALDex2	Streptococcus Erysipelatoclostridium <sup>(M†M)</sup> Ruminiclostridium <sup>(M)</sup> Christensenellaceae <sup>R</sup> -7group <sup>(M)</sup> Faecalibacterium <sup>(M)</sup> Fusicatenibacter <sup>(F)</sup> Agathobacter <sup>(F)</sup> Ruminococcaceae <sup>UC</sup> G-005 <sup>(F)</sup>	Eubacteriumhalligrup Erysipelatoclostridium Megaspheera Oscillibacter Flavonifractor  Coprobacter Collinsella Oscillibacter <sup>(M)</sup> Erysipelatoclostridium <sup>(F)</sup> Coprobacter <sup>(F)</sup> Butyrimonas <sup>(F)</sup> Alistipes <sup>(F)</sup> Oscillibacter <sup>(F)</sup>	Oscillospiraceae bacterium Catenibacteriummit suokai ClostridiumspCAG798 Gemmigerformicilis Roseburiahominis Dorealongicatena Anaerobutyricum-h allii MycoplasmaspCAG472 Firmicutebacterium CAG124 FirmicutesbacteriumCAG176 Faecalibacteriumsp	Enterocloster bolae Ruminococcus sgnavus
Y. Zeng (2024) (China) <sup>39)</sup>	18y-60y	case-control study	AD: 28 NC: 23	metagenomic analysis	LEfSe	Faecalibacterium Catenibacterium Dorea Coproccoccus			

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
X. Liu <sup>40)</sup> (2023) (China)	all range	case-control study	AD: 68 NC:77	metagenomic shotgun sequencing	LEfSe	<i>Eubacterium</i>	<i>Megamonas</i> <i>Lachnospira</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Intestinibacter</i>	<i>Butyrivimonas virosa</i> <i>Parabacteroidesgolg dsteinii</i> <i>Prevotellastercorea ccae</i> <i>Eubacteriumelgens</i> <i>Megamonash ypermegale</i> <i>Lachnospirap ectinoschiza</i> <i>Bacteroidesfi negoldii</i> <i>Intestinibacte rbartleii</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Prevotella copri</i> <i>Bacteroidespl ebeius</i> <i>Roseburiaintul inivorans</i> <i>Megamonastu niformis</i> <i>VibrioPhagep YD38A</i> <i>Bacteroidesco procola</i> <i>Bacteroidesca ccae</i> <i>Megamonash ypermegale</i> <i>Lachnospirap ectinoschiza</i> <i>Bacteroidesfi negoldii</i> <i>Intestinibacte rbartleii</i> <i>Streptococcus</i>
								<i>CAG_74_58_120</i> <i>Faecalibacteriumsp CAG74</i> <i>Ruminococcaceaeab acteriumAF1016</i> <i>Ruminococcaceaeab acteriumIT00643</i> <i>Firmicutebacterium CAG170</i> <i>RuminococcusspCA G254</i>	

Author (Year) (Country of Subjects)	Age	Study Type	Size of Sample	Bacterial Detection Method	Statistic Analysis Method	Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
Y. Xue <sup>41)</sup> (2023) (Europe)	All populations	MR study	AD: 5321 NC: 218467	GWAS database	MR	<i>Bifidobacterium Christensenellaceae</i> <i>γ</i> group <i>Anaerostipes</i>	<i>Bacteroides Anaerotruncus Lachnospiraceae</i> <i>UCCG 01</i> <i>Eubacterium hallii</i> group		<i>sibiricus Clostridiumsp CAG299 RoseburiaspC AG182</i>
R. Mao <sup>42)</sup> (2023) (Europe)	All populations	MR study	AD: 7021 NC: 198140	GWAS database	MR	<i>Bifidobacterium Christensenellaceae</i> <i>γ</i> group <i>Dialister</i>	<i>Bacteroides</i>		
W. Li <sup>43)</sup> (2024) (Europe)	All populations	MR study	AD: 60653 NC: 804329	GWAS database	MR	<i>Rothia Collinsella Oscillibacter Pseudoflavonifractor</i>	<i>Oscillibacter unclassified Roseburia hominis Rothia mucilaginosa Parabacteroidesmerdae</i>	<i>Burkholderiales bacterium _1_1_47 Desulfotribrio piger</i>	
Y. Gu <sup>44)</sup> (2024) (Europe)	All populations	MR study	AD: 11964 NC: 306909	GWAS database	MR	<i>Dialister Eubacterium coprostanoligenes</i> group <i>Ruminococcaceae</i> <i>UC G003</i>	<i>Ruminococcaceae NK4214</i> group <i>Ruminococcaceae</i> <i>UCG 011</i>		
Y. Zhong <sup>45)</sup> (2024) (Europe)	All populations	MR study	AD: 13473 NC: 336589	GWAS database	MR				
Z. Huang <sup>46)</sup> (2025) (Europe)	All populations	MR study	AD: 30,359 NC: 278,795	GWAS database	MR				

\*m: months from birth, †d: days from birth, ††I: Intrinsic(not elevated IgE), ††E: Extrinsic(elevated IgE), ††P: Persistent (exists after 1 year) ††T: Transient (exist for less than 1 year) ††M: Male, ††F: Female ††A: :Adult onset Atopic dermatitis (AOAD) ††n4: persistent Atopic dermatitis (non-AOAD)

Table 2. The Frequency of Gut Microbial Genera and Species Reported to be Significantly Enriched in Atopic Dermatitis or Healthy Control Groups

Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
<i>Actinomyces</i> (2)	<i>Alistipes</i> (2)*	<i>Akkermansia muciniphila</i> (3) *	<i>Akkermansia muciniphila</i> *
<i>Aggregatibacter</i>	<i>Aliterlla</i>	<i>Anaerobutyricum-hallii</i>	<i>Anaerostipescaccae</i>
<i>Agathobacter</i> (2)	<i>Anaerofilum</i>	<i>Bacteroidescaccae</i> *	<i>Bacteroidescaccae</i> *
<i>Akkermansia</i> (2)	<i>Anaeroglobus</i>	<i>Bacteroidesfragilis</i> (2)*	<i>Bacteroidescelluloslyticus</i>
<i>Alistipes</i> *	<i>Anaerostignum</i>	<i>Bacteroidesvulgatus</i>	<i>Bacteroidescoprocola</i>
<i>Anaerostipes</i> *	<i>Anaerostipes</i> (4)*	<i>Bifidobacteriumbreve</i>	<i>Bacteroidesfinegoldii</i>
<i>Anaerotruncus</i> *	<i>Anaerotruncus</i> *	<i>Bifidobacteriumlongum</i>	<i>Bacteroidesfragilis</i> *
<i>Atopobium</i>	<i>Bacteroides</i> (5)*	<i>Butyricimonasvirosa</i>	<i>Bacteroidesplebeius</i> *
<i>Bacteroides</i> *	<i>Bifidobacterium</i> ssp.*	<i>Catenibacteriummitsuokai</i>	<i>Bifidobacteriumbifidum</i>
<i>Bifidobacterium</i> (6)*	<i>Blautia</i> (2)*	<i>Clostridiumparaputrificum</i>	<i>Bifidobacteriumpseudocatenulatum</i>
<i>Bilophila</i>	<i>Butyricoccus</i> (2)	<i>Clostridium</i> spCAG798	<i>Burkholderialesbacterium_1_1_47</i>
<i>Blautia</i> (2)*	<i>Butyricimonas</i>	<i>Dorealongicatena</i> *	<i>Clostridiumdifficile</i>
<i>Bulleidia</i>	<i>Citrobacter</i> (2)*	<i>Eubacteriumeligens</i>	<i>Clostridium</i> spCAG299
<i>CandidatusSoleaferra</i>	<i>Clostridia</i> UCG-014	<i>Eubacteriumrectale</i>	<i>Desulfovibriopiger</i>
<i>Catenibacterium</i>	<i>Clostridiuminnocuum</i> group	<i>Escherichiacoli</i> *	<i>Dorealongicatena</i> *
<i>ChristensenellaceaeR-7</i> group(2)	<i>Clostridiumsensustricto</i> 1*	<i>Faecalibacterium</i> spCAG74	<i>Enteroclosterboltae</i>
<i>Citrobacter</i> *	<i>Collinsella</i> (2)*	<i>Faecalibacterium</i> spCAG_74_58_120	<i>Escherichiacoli</i> (3)*
<i>Clostridia</i> *	<i>Coprobacillus</i> *	<i>Firmicutesbacterium</i> CAG176	<i>Eubacteriumhallii</i>
<i>Clostridium</i> (2)	<i>Coprobacter</i> (2)	<i>Firmicutebacterium</i> CAG124	<i>Holdemanellabiformis</i>
<i>Clostridiumsensustricto</i> 1*	<i>Defluviitaleaceae</i> UCG-011	<i>Firmicutebacterium</i> CAG170	<i>Intestinibacterbartletti</i>
<i>Collinsella</i> (3)*	<i>Dialister</i> *	<i>Gemmigerformicilis</i>	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
<i>Coprobacillus</i> *	<i>Dorea</i> *	<i>Haemophilusparainfluenzae</i>	<i>Klebsiellapneumoniae</i>
<i>Coprococcus</i> (2)	<i>Enterobacter</i> (3)*	<i>Lachnospiraceae</i> bacterium2158FAA	<i>Klebsiellapneumoniae</i>
<i>Corynebacterium</i> (2)	<i>Enterococcus</i> (2)*	<i>Methanobrevibactersmithii</i>	<i>Lachnospirapectinoschiza</i>
<i>Dechloromonas</i>	<i>Epulopiscium</i> *	<i>Morganellamorganii</i>	<i>Megamonasfuniformis</i>
<i>Dialister</i> (2)*	<i>Erysipelatoclostridium</i> (2)*	<i>Mycoplasmasp</i> CAG472	<i>Megamonashypermegale</i>
<i>Dorea</i> *	<i>Escherichia</i> . <i>Shigella</i> (2)	<i>Oscillibacterunclassified</i>	<i>Prevotellacopri</i>
<i>Eggerthella</i> (2)	<i>Eubacteriumhallii</i> group(2)	<i>Oscillospiraceae</i> bacterium	<i>Roseburiaulinivorans</i> *
<i>Enterobacter</i> (2)*	<i>Eubacteriumsiraum</i> group	<i>Parabacteroidesgoldsteinii</i>	<i>Roseburiasp</i> CAG182
<i>Enterococcus</i> (2)*	<i>Eubacteriumxylanophilum</i> group	<i>Parabacteroidesmerdae</i>	<i>Ruminococcusgnavus</i> *
<i>Epulopiscium</i> *	<i>Faecalibacterium</i> (3)*	<i>Phocaeciotavulgatus</i>	<i>Ruminococcuslactaris</i>
<i>Escherichia</i> . <i>Shigella</i> *	<i>Flavonifractor</i>	<i>Phocaeicolaplebeius</i> *	<i>Streptococcusalivarius</i>
<i>Erysipelatoclostridium</i> *	<i>Frisingicoccus</i>	<i>Prevotellastercorea</i>	<i>Vibrio</i> phageYD38A
<i>Eubacterium</i> (2)	<i>Gemella</i>	<i>Roseburiahominis</i> (2)	
<i>Eubacteriumcoprostanoligenes</i> group	<i>Granulicatella</i>	<i>Roseburiaulinivorans</i> *	
<i>Faecalibaculum</i>	<i>Holdemania</i> *	<i>Roseburiaintestinalis</i>	
<i>Faecalibacterium</i> (3)*	<i>Intestinibacter</i> (2)	<i>Rothiamucilaginoso</i> (2)	
<i>Fusicatenibacter</i>	<i>Klebsiella</i> (2)	<i>Ruminococcaceae</i> bacterium	
<i>Haemophilus</i>	<i>Lachnoclostridium</i> (3)*	<i>Ruminococcaceae</i> bacteriumAF1016	
<i>Helicobacter</i>	<i>Lachnoclostridium_5</i>	<i>Ruminococcaceae</i> bacteriumTF0643	
<i>Holdemania</i> *	<i>Lachnobacterium</i> *	<i>Ruminococcusbromii</i> (12m)	
<i>Kosakonia</i>	<i>Lachnospira</i> *	<i>Ruminococcusg2</i> (P)	
<i>Lachnoclostridium</i> *	<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136group*	<i>Ruminococcusg4</i> (P)	
<i>Lachnobacterium</i> *	<i>Lachnospiraceae</i> UCG001	<i>Ruminococcusgnavus</i> *	
<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136*	<i>Lactobacillus</i> (2)*	<i>Ruminococcus</i> spCAG254	
<i>Lachnospria</i> *	<i>Megamonas</i> (2)		
<i>Lactobacillus</i> (2)*	<i>Megasphaera</i>		

Genus (Normal Control)	Genus (Atopic Dermatitis)	Species (Normal Control)	Species (Atopic Dermatitis)
<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Oscillibacter</i> (3)		
<i>Parabacteroides</i> *	<i>Oscillospira</i>		
<i>Paraprevotella</i>	<i>Parabacteroides</i> (4)*		
<i>Peptoclostridium</i> (2)	<i>Pseudobutyrvibrio</i>		
<i>Phascolarctobacterium</i> (2)	<i>Romboutsia</i> *		
<i>Prevotella</i> (2)	<i>Robinsoniella</i>		
<i>Prevotella</i> 7	<i>Rothia</i> (2)*		
<i>Propionibacterium</i>	<i>Ruminococcus</i> (3)		
<i>Proteus</i>	<i>Ruminococcusgavvreauii</i> group		
<i>Providencia</i>	<i>Ruminococcaceae</i> NK4A214 group(2)		
<i>Pseudocitrobacter</i>	<i>Ruminococcaceae</i> UCG011		
<i>Pseudoflavonifractor</i>	<i>Salmonella</i> spp.		
<i>Raoultella</i>	<i>Serratia</i>		
<i>Romboutsia</i> *	<i>Staphylococcus</i> (2)*		
<i>Roseburia</i> (2)	<i>Streptococcus</i> (3)*		
<i>Rothia</i> (3)*	<i>Subdoligranulum</i>		
<i>Ruminiclostridium</i> 9	<i>Sutterella</i>		
<i>Ruminococcaceae</i> UCG-005*	<i>Terrisporobacter</i> (2)		
<i>Ruminococcaceae</i> UCG003	<i>UBA1819</i>		
<i>Staphylococcus</i> (2)*	<i>Veillonella</i> (2)*		
<i>Streptococcus</i> (2)*	<i>Yokenella</i>		
<i>Turicibacter</i> (2)*			
UCG-002			
<i>Veillonella</i> *			

\*: Microbial genera or species with conflicting enrichment patterns in AD versus healthy cohorts

다<sup>7)</sup>. Wilcoxon-Mann Whitney test는 데이터가 정규분포를 따르지 않거나, 샘플 수가 적은 경우 두 독립적인 집단의 중앙값 차이를 비교하기 위한 비모수 통계검정(non-parametric test)이다<sup>8)</sup>. Mendelian randomization 연구는 임의의 변수에 노출되었을 때 결과에 대한 인과성을 평가하는 방법으로, 변수에 노출된 정도를 유전적 변이를 통하여 간접적으로 측정한다<sup>9)</sup>. 본 연구에 수록된 연구들은 GWAS에서 얻은 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 연관성을 도구 변수로 활용하여 장내미생물과 아토피피부염간의 인과관계를 연구하고 밝혀내었다. REF-SVM 기법은 특정 표본에서 가장 중요하지 않은 기법을 하나씩 소거하는 후방 제거(backward elimination) 방법을 사용하는 특징 선택(feature selection)을 위한 머신러닝 기법이다<sup>10)</sup>. ANCOM-BC 기법은 하나의 미생물군이 증가할 때, 전체 합이

일정하다는 제약으로 인해 다른 미생물군이 상대적으로 감소한 것처럼 나타나는 구성 편향(compositional bias)을 보정함으로써, 각 미생물군의 절대적인 풍부도(absolute abundance)를 추정할 수 있도록 설계된 통계적 방법이다<sup>11)</sup>. SHAP 기법은 입력 값에 대한 머신러닝 모델의 예측 결과에 대한 각 특성의 기여도를 확인하고자 하는 방법으로 다른 방법보다 정확도가 높고 처리 속도가 개선되고 있어 최근 주목받고 있다<sup>12)</sup>.

각 연구별 세부정보 및 상세한 박테리아의 종류를 분류하여 대상자의 연령 및 출판연도 순으로 Genus(속), Species(종)에 대한 내용에 한해 Table 1에 정리하였다. Song 등의 연구는 연령별로 그룹을 나누어 진행하여, 각 항목으로 나누어 기재하였다. (모든 수준별 Table은 Supplementary table에 정리하였다.)

각 미생물 별로 각 군에 우세 경향 혹은 인과성을

보인 문헌 개수를 Table2에 기록하였다.

*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* 등의 상대적 감소는 주로 AD군에서 반복적으로 보고되었으며, *Bacteroides*, *Anaerostipes*, *Ruminococcus* 등은 주로 AD군에서 상대적으로 증가하였으며, 일부 종에서는 병리적 연관성이 제시되었다.

그러나 *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Blautia*, *Enterococcus*, *Enterobacter* 등 일부 균주는 연구에 따라 서로 다른 경향을 보여, 연령, 지역, 분석 방법에 따라 결과가 이질적으로 나타났다.

#### IV. 고 찰

아토피피부염은 피부장벽 기능이상과 면역계 불균형을 중심으로 설명되는 복합적인 기전으로 설명되는 질환이나, 최근에는 장내미생물과의 연관성이 중요한 병태생리 요소로 주목받고 있다. 장내미생물은 장-피부 축을 통해 전신 염증, 면역 항상성, 피부 면역반응에까지 영향을 미치며, 이러한 배경에서 장내미생물의 조성 변화는 아토피피부염의 병태생리를 이해하고 새로운 치료 목표를 탐색하는 데 핵심적인 단서를 제공한다<sup>47)</sup>.

최근에는 한약 투여나 칩 치료가 장내미생물 조성을 변화시켜 아토피 피부염과 같은 피부질환에 대한 치료효과 및 기전을 규명하는 연구가 진행되고 있다<sup>48,49)</sup>. 또한, 아토피피부염 환자를 대상으로 한 한방 치료 중재 연구에서 장내 미생물에 대한 제균 후 증상 개선 효과가 소실되거나, 치료군의 분변을 이식받은 군에서 증상 완화가 관찰된 결과는 장내미생물의 조성이 한방 치료 효과의 매개요소 또는 필수조건으로 작용할 가능성을 시사한다<sup>50,51)</sup>.

본 연구에서는 아토피피부염과 건강인 대조군 간 장내미생물 군의 차이를 정량적 통계 기법을 통하여 분석한 연구의 결과를 종합하여 미생물별 경향성을 확인하였다. 아토피피부염 환자에서 가장 일관되게 관찰되는 특징 중 하나는 *Bifidobacterium*의 상대적

결핍이다. 이 균주는 모유수유를 하는 유아의 장내미생물에서 가장 비율이 높으며, 이후 가령에 따라 차츰 감소하나 성인기에도 비교적 높은 비율을 유지한다<sup>52)</sup>. *Bifidobacterium*는 acetate, butyrate 등의 SCFA를 생산하여 장점막의 투과성과 산성도 및 에너지를 유지하도록 한다<sup>53,54)</sup>. 또한, 조절 수지상세포(regulatory dendritic cell)를 유도하여 Treg 세포의 분화를 촉진하며, Th2 및 Th17와 같은 염증성 T 세포 반응을 억제한다<sup>55)</sup>. *Bifidobacterium*의 조기 장내정착은 B세포의 성숙을 유도하고 sIgA 분비를 증가시켜, 항원으로부터 장 점막을 보호하여 면역 항상성에 기여한다<sup>55,56)</sup>. 다만, Suzuki 등의 연구에서는 알레르기 질환이 있을 때 조성이 증가한다고 보고되어 있으며, 건강군 대비 *B.pseudocatenulatum*, *B.adolescentis* 등 *Bifidobacterium*의 일부 종이 아토피피부염 군에서 상대적으로 높은 비율이 보였다고 하여, 종에 따른 분포 경향성에 대한 후속 연구가 필요하다<sup>30,57-59)</sup>.

*Faecalibacterium*은 *Faecalibacterium prausnitzii* (*F.prausnitzii*) 단일 종으로 구성되어 있으며 NF-κB 경로를 억제하고 SCFA의 일종인 butyrate을 생산하여 염증 기전을 억제하며, 장 상피세포의 에너지원으로 작용한다고 알려져 있다<sup>60)</sup>. 일부 아토피피부염 환자에서는 *F.prausnitzii*의 증가가 보고되는데, 이는 염증 상태의 장점막이 SCFA 생산을 하지 않는 특정 아종의 성장을 유도하여 SCFA 생산이 저하되는 경우로 해석된다<sup>29)</sup>.

*Akkermansia*와 이의 대표적인 종인 *Akkermansia muciniphila*는 가장 잘 알려지고 배양 가능한 종으로, 장내 점막층에 주로 분포하여 장내 뮤신(mucin)을 분해하는 미생물이다<sup>61)</sup>. 이와 같은 작용은 장내 선천면역에 관여하여 장 장벽기능 강화와 대사 기능, 면역 항상성을 유지할 수 있도록 한다<sup>62)</sup>. 아토피 피부염군과 건강인 군을 대조하였을 때 주로 건강인에 우세한 경향을 확인할 수 있으나, 생후 3개월에 일시적으로 아토피군에 우세하거나, 혹은 1년 이내의

일시적인 아토피군에서 유의하게 증가함을 볼 수 있었다<sup>19)</sup>. *Akkermansia*는 장내 항상성 유지에 기여하는 보호적 역할을 수행하며, 감소는 아토피 피부염의 만성화 및 지속성과 관련될 수 있음을 시사한다. 이러한 결과는 *Akkermansia*가 점막 면역 조절 및 장-면역 축을 통해 전신 염증성 질환, 특히 피부 염증과의 연관성에서도 중요한 기능을 가질 수 있음을 보여준다. 따라서 *Akkermansia*의 조기 발현 패턴과 장내 정착의 안정성은 아토피 피부염의 예후 및 중증도와 관련된 생체표지자로서의 가능성을 내포하고 있다.

*Roseburia*, 특히 *R. hominis*과 *R. intestinalis*는 장에서 butyrate 등의 SCFA를 생성하여 장 점막의 항상성 유지에 기여한다<sup>63-5)</sup>. 또한, 아토피피부염 환자에서는 *Roseburia*가 감소하며, 이와 함께 조절T세포 (Treg) 감소 및 IgE 증가가 관찰되어, *Roseburia*와 면역 기능 간의 연관성이 시사된다<sup>66)</sup>.

*Bacteroides*는 아토피피부염 환자에서 증가하는 경향을 보였다. 이들 균주는 지속적으로 Lipopolysaccharide(LPS)를 생산해 선천면역을 자극하고, 장 투과성을 증가시켜 염증을 유발한다<sup>29)</sup>. 또한, 수지상 세포로 하여금 IL-6과 IL-23을 분비하도록 유도하여 Th17 분화와 IL-17 생성에 관여 및 이로 인한 염증 경로와 알레르기 상태를 일으킨다<sup>23)</sup>. 이 중 *B. fragilis*는 Park 등의 연구에서는 일시적인 아토피를 유발할 수 있다고 하였으나, Melli, Ta 등의 연구에서 아토피 피부염보다 건강군에 우세하게 분포한다고 보고되었다<sup>16,19,30)</sup>. *B. fragilis*는 Polysaccharide A (PSA)와 같은 면역물질들을 통하여 Th1/Th2 비율, 및 Th17 등의 면역 항상성에 영향을 주고, 이를 통해 아토피피부염과 같은 피부질환의 발병을 억제한다<sup>67)</sup>.

*Anaerostipes*는 *Lachnospiraceae*에 속하는 대표적인 genus로 acetate, propionate, butyrate 등의 SCFA 생성균인 *Anaerostipes caccae*가 있다<sup>68)</sup>. 다만, 본 연구에서의 경향성으로 볼 때 아토피피부염군에서 주로 비율이 유의하게 높았다. 본 연구 중에서 Hong 등의 연구는 자폐를 호소하는 소아를 대상으로

진행하여 SCFA 등의 장내 대사물질의 상이함으로 결과가 상이하게 나왔을 가능성이 있다<sup>32)</sup>. 또한, Zhang 등의 동물연구에서 butyrate 생산 균주인 *Anaerostipes hadrus* BPB5를 대장염 모델과, 건강 대조군 모델 쥐에게 주입했을 때, 건강한 쥐에서는 유해한 영향이 없었지만, 대장염을 더욱 악화시키는 것으로 나타난 것을 토대로 보아, 장내 미생물 환경의 전반적인 상태와 다른 요인들과의 복합적인 상호작용에 따라 그 영향이 달라질 수 있음을 시사한다<sup>69)</sup>.

*Ruminococcus*은 장내 미생물 중 *Firmicutes*에 속하는 주요한 공생균으로, SCFA, 특히butyrate를 생성하여 장 점막의 건강과 면역 조절에 중요한 역할을 한다<sup>25)</sup>. 여러 연구에 따르면 아토피 피부염 환자에서 *Ruminococcus*의 풍부도가 건강인 대비 유의하게 감소되어 있는 경향이 관찰된다. 예를 들어, Sung 등의 한국 소아 AD 환자군의 장내 미생물 분석, Patumcharoenpol 등의 태국 소아 AD 환자군 분석에서 *Ruminococcus*의 상대적 풍부도가 건강 대조군에 비해 현저히 낮았다고 보고하였으며, 이는 장내 SCFA 생성 미생물의 감소가 장 점막 장벽의 손상 및 전신 염증 반응의 유발과 관련될 수 있음을 시사한다<sup>21,25)</sup>. 그러나 *Ruminococcus* 속은 매우 다양한 종으로 구성되어 있으며, 그 기능 또한 상이하다. 특히 *R. gnavus*는 일부 연구에서 아토피 환자에서 오히려 증가된 것으로 보고되며, 염증 유발 물질을 생성하고, 장 점막 장벽을 손상시켰다<sup>70)</sup>. 반면, *R. bromii*등의 같은 다른 종들은 butyrate을 생성하여 장내 항상성과 면역 조절에 기여하므로, AD 환자군에서 이들의 감소는 질병 악화와 관련될 수 있다<sup>22)</sup>.

*Clostridium*은 종에 따라 아토피피부염과의 관계가 상이하다. 일부 *Clostridium* 종은 butyrate를 생성함으로써 장 점막의 염증을 조절하고 면역 항상성을 유지하는 데 기여할 수 있다. 특히 *Clostridium sensu stricto 1*의 일종인 *C. butyricum*은 강력한 젖산 생성 능력을 통해 Treg 분화를 유도하며, 장내 유익균의 증식을 촉진한다<sup>37)</sup>. 반면 *C. difficile*은

Melli 등의 연구에서 통계적으로 아토피피부염을 유발하는 요인으로 작용하며, 이전 연구에서도 미생물의 독소로 인한 장 투과성의 증가로 습진과 알레르기 감작을 촉진한다고 보고되었다<sup>71)</sup>. 이와 같이 종별 상이함이 크므로 genus 수준의 분석보다도 종별 분포에 따른 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

*Collinsella*도 연구에 따라 아토피피부염에서의 임상적 의의가 서로 다르다. *Collinsella*는 장내 담즙산 대사에 관여하며, ursodeoxycholic acid를 생성하여 TNF- $\alpha$ , IL-6 등의 염증성 사이토카인을 억제하고 항산화 작용을 수행하는 것으로 보고되었다<sup>72)</sup>. 이러한 기능적 특성은 *Collinsella*가 장내 염증 환경을 완화시키고, 면역 항상성을 유지하는 데 기여할 수 있음을 시사한다. 실제로 일부 연구에서는 *Collinsella*의 풍부도가 AD 발생 위험과 음의 상관관계를 보여, 보호적 역할을 시사하였다<sup>43)</sup>. 다만 본 연구에서 인용한 일부 연구에서는 아토피 피부염군에서 상대적으로 풍부하거나, 아토피피부염과 양적 인과성이 규명되어 경향성에 대한 논란의 여지가 있다.

*Blautia*는 SCFA를 생산하는 균으로 알려져 있으며, Reddel 등의 연구에서 아토피피부염군 대비 건강인 군에서 분포도가 높게 확인되었고, Cutler 등의 연구에서는 생후3개월의 IgE가 상승한 아토피피부염군 대비 건강군에서 높게 확인되었다<sup>15,29)</sup>. 반면, Ye 등의 연구에서는 아토피군에서 보다 풍부한 분포도를 보이고, Wang 등의 연구에서는 증증도에 따라서 증가하는 경향을 보였다<sup>31,37)</sup>. 이는 인종적 차이에 의한 장내미생물군 조성 이질성에 대한 결과이거나 혹은 다른 미생물군의 변화에 따른 이차적인 변화일 수 있다.

AD 유아에서는 *Escherichia coli*(*E. coli*)가 증가하는 경향이 있으며, 이들은 장 투과성을 증가시키고 SCFA 생산자들의 정착을 방해한다. 더불어 *E. coli*은 장 투과성 증가로 인한 면역반응을 유발하기도 한다<sup>22)</sup>. 반면 *E. coli*의 생후 2개월 내의 초기 정착이 이루어지지 않을 경우 IL-10 매개 면역조절 기전이 적절히 활성화되지 못하고, 6세 경에 이로 인한 장내 염

증 반응이 아토피피부염과 같은 알레르기 질환의 발생과 연관된다는 보고도 있어, 장기적 관점으로 보았을 때 신생아에게 절대적으로 *E.coli*가 아토피피부염을 유발한다고 보기 어렵다<sup>73)</sup>. 본 연구에서도 1세 이전의 *E.coli*가 아토피피부염군에 유의하게 증가하였다고 하더라도 1세 이후로 지속되지 않았으며, 5세~12세를 대상으로 한 연구에서 아토피피부염군에서 유의하게 *E.coli*가 적었다<sup>19,30)</sup>.

*Lactobacillus*는 건강인에서 상대적으로 더 높게 존재하며, Treg와 Th1을 유도해 IgE 및 호산구 수치를 낮추고 장내 면역 항상성을 유지하는 역할을 한다<sup>41)</sup>. 본 연구에서 고찰한 관찰연구 중 태국인, 중국인을 대상으로 한 일부 연구는 아토피피부염군에서 *Lactobacillus*의 분포도가 높았다. 이와 관련된 기전 연구가 이루어지지 않았으나, 낮아진 butyrate 등의 SCFA를 생산하기 위하여 *Lactobacillus*가 보상적으로 소폭 증가했을 가능성이 있다<sup>74)</sup>. 혹은 생리적으로 서구권과 달리 비 서구권에서는 *Lactobacillus*가 가령에 따라 감소하기에 서구권처럼 건강인에서 *Lactobacillus*가 높은 분포도를 보이는 패턴이 뚜렷하지 않을 수 있다<sup>75)</sup>.

*Rothia*는 그람양성균으로, Cheng 등의 연구에서는 생후 1개월에 *Rothia*가 일시적으로 유의하게 아토피군에서 증가하였음이 보고되었으나 대표적인 종인 *R. mucilaginosa*는 최근 연구에서는 아토피피부염(AD)에 대한 예방적 역할의 가능성이 제시되고 있다<sup>24,43)</sup>. 일부 연구에서는 장내 *Rothia*의 상대적 풍부도가 AD 위험성과 음의 상관관계를 보이며, 특히 *R. mucilaginosa*의 증가는 AD 발생 위험 감소와 연관된 것으로 나타났다<sup>43)</sup>. 이와 같이 *Rothia*는 세부 종 및 시기에 따라서 아토피 피부염에 대한 임상적 의의가 달라질 수 있다.

*Enterococcus*는 동물실험상 IgE 억제, IFN- $\gamma$ 를 증가시켜 항알레르기 효과를 나타낸다고 알려져 있으나<sup>76)</sup>, 일부 연구에서는 이른 아토피 발병 시 *Enterococcus*가 유의하게 많이 분포하였다<sup>41)</sup>.

*Enterobacter*, *Escherichia*도 아토피피부염 환자에서 더 많이 발견되었다는 연구가 있으나, 신생아에서 호기성 세균인 *Enterobacter*, *Escherichia*가 증가 시 *Bifidobacteria*과 같은 혐기성 세균이 더 빠르게 정착할 수 있다는 보고도 있다<sup>77)</sup>. 이와 같이 아토피피부염 증가 시 아직 뚜렷한 경향성을 보이고 있지 않아 아토피피부염의 진단과 치료에 있어 활용하기에 보다 많은 데이터를 통하여 경향을 파악하는 것이 필요하다.

이와 같이 일부 균주는 건강인군과 아토피군 모두에서 우세하게 보고되거나, 연구마다 반대되는 경향을 보였다. 본 연구에서 근거로 한 많은 연구에서 16sRNA 시퀀싱을 통하여 미생물을 검출하였는데, 동일한 genus 안에서도 strain에 따라 면역조절 기능이 다르며, 16S rRNA 기반 분석의 해상도로는 species 수준 구별이 어려운 경우가 있다. LEfSe, Wilcoxon rank-sum test, Mendelian Randomization study 등 목적성과 방법이 상이한 통계학적 기법을 사용한 연구들이 있어 이로 인한 비일관성이 발생했을 가능성도 있다.

환자군의 연령 외에도 인종, 식이습관, 증상 지속기간 및 중증도, IgE 상승 여부, 위장관 증상등의 동반 증상 등 다양한 변수에 따라서 미생물이 달라질 수 있다<sup>15,78)</sup>. 유사한 지역에 거주하는 사람이라도, 장내미생물 군집 유형(Enterotype)에 따라서 생리적인 장내미생물의 조성 및 대사기전이 상이하여, 장내미생물 변화의 임상적 영향이 일관되지 않을 수 있다<sup>79)</sup>. 이와 같은 인구학적 요인 혹은 병력 관련 요인으로 인하여 상이한 미생물군이 채취되었을 수 있다.

이에 strain-level 해석을 위한 shotgun metagenomics을 통하여, 아토피피부염군과 건강인군의 미생물군 차이를 보다 자세히 분석할 필요가 있다. 또한 환자군을 연령, 인종, 장내미생물 군집 유형에 따라 세분화하고, 다기관 대규모 코호트연구를 통하여 환자군별로 아토피피부염이라는 변수가 장내미생물에 어떻게 영향을 주는지 상세히 분석할 필요가

있다. 이를 통해 연령, 식이, 항생제 등의 교란변수를 통제된 연구를 통하여 보다 상세한 결과를 얻어 환자 정보에 따른 맞춤형 치료를 수립할 수 있을 것으로 사료된다.

또한 본 연구에서 인용된 다수의 단면연구는 건강군과 아토피 피부염군 간 미생물의 상대적 비율을 비교하고 있으나, 이러한 접근은 특정 유익균의 감소에 따라 다른 균주가 상대적으로 증가하는 결과를 초래할 수 있으며, 이로 인해 실제로는 질병과 관련 없는 균이 유해한 것으로 오인될 우려가 있다<sup>80)</sup>. 이에 중재 연구를 대상으로도 아토피피부염과의 관계성을 규명하거나 ANCOM-BC 등의 다중 통계 기법으로 보완 및 검증하는 것이 필요하다<sup>81)</sup>.

본 연구는 2016년 이후 발표된 35편의 단면연구를 정량적으로 분석하여 아토피피부염군과 건강인 간 장내미생물의 경향성을 확인하고, 정성적 연구 및 중재 연구를 배제함으로써 보다 객관적인 비교 근거를 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 이러한 결과는 아토피피부염에 대한 한의학적 중재가 장내미생물 조성에 미치는 임상적 효과를 간접적으로 추정할 수 있는 근거가 되며, 장내미생물의 변화를 기반으로 새로운 한의학적 치료전략을 모색하는 데 기여할 수 있다.

예를 들어, 황백과 창출로 구성된 이묘환 투여 시 *Faecalibacterium* 및 *Bifidobacterium*의 증가가 관찰되었으며, 황련, 황백, 황금, 금은화, 포공영 등을 포함한 한약 중재에서는 *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Prevotella*의 증가가 보고되었다<sup>82,83)</sup>. 이는 본 연구에서 건강인군에서 우세했던 미생물의 증가와 부합하는 결과로, 한의학적 중재가 장내미생물의 불균형을 조절함으로써 질환 개선에 기여할 가능성을 시사한다.

향후에는 장내미생물 기반 분석을 통해 아토피피부염의 병태생리 이해를 확장하고, 장-피부 축 관점에서 한의학적 중재의 생리학적 기전을 규명함으로써 개인 맞춤형 치료 전략 개발로 이어질 수 있을 것으로 기대된다.

## V. 결 론

1. 아토피피부염군에서는 *Bifidobacterium*, *Faecali bacterium*, *Roseburia*의 상대적 풍부도가 일관 되게 감소하였으며, 반대로 *Bacteroides*, *Anaero stipes*, *Ruminococcus*는 상대적으로 증가하는 경향을 보였다.
2. *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Blautia*, *Enterococ cus*, *Enterobacter*등의 균주는 연구에 따라 상이 한 경향성을 보여, 연령, 인종, 식이습관, 분석방법 등 다양한 교란변수의 영향을 받는 것으로 사료된 다.
3. 본 연구에 포함된 논문들은 주로 16S rRNA 시퀀 싱 기반의 단면연구였으며, 분석기법(LEfSe, MR, ANCOM-BC 등)의 다양성과 resolution의 한계 로 인해 결과 해석에 주의가 필요함이 확인되었다.
4. 아토피피부염과 장내미생물의 보다 정확한 연관성 규명을 위해 strain-level 분석이 가능한 shotgun metagenomics, multi-omics 기반 분석, 다기관 대규모 코호트 연구의 필요성이 강조되며, 연령, 인종, 식이, 항생제 노출, 장내미생물 군집 유형 등 주요 교란변수를 통제한 연구 설계가 필요하다.

## VI. 사사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부의 지원을 받아 한국 연구재단에서 시행한 연구과제(No. RS-2024-00409969)의 지원을 받아 수행되었음.

## ORCID

Heejae Lee  
(<https://orcid.org/0009-0008-0810-4767>)

EunKyung Lee  
(<https://orcid.org/0000-0003-3529-1912>)

YeEun Hong  
(<https://orcid.org/0009-0007-16008-8040>)

Sujin Park  
(<https://orcid.org/0000-0002-2585-9837>)

Hi-Joon Park  
(<https://orcid.org/0000-0002-0538-2664>)

Kyuseok Kim  
(<https://orcid.org/0000-0002-2585-9837>)

Minhee Kim  
(<https://orcid.org/0000-0002-6593-2410>)

## VII. 참고문헌

1. Association Textbook Committee of Korean Dermatitis. Textbook of Dermatology. 7th ed. Seoul: Korean Dermatological Association : McGraw-Hill Education Korea; 2020:156-60
2. Alghamdi HA, Behieldin A, Edris S. Gut microbiome skin axis in the development of atopic dermatitis. J Pak Med Assoc. 2021;71(4):12217.
3. Jimenez-Sanchez M, Celiberto LS, Yang H, Sham HP, Vallance BA. The gut-skin axis: a bi-directional, microbiota-driven relationship with therapeutic potential. Gut Micro bes. 2025;17(1):2473524.
4. Dokoshi T, Rahman G, Cavagnero K, Brinton S, Schwarz H, Nakamura Y, et al. 975 Skin inflammation disrupts intestinal antimicrobial activity and the gut microbiome. Journal of Investigative Dermatology. 2023;143(5):S167.
5. Pai VV, Sarath AP, Kerkar Z. Gut microbiome in dermatologyA narrative review. Indian Journal of Dermatology,

- Venereology and Leprology. 2025:111.
6. Diez-Madueno K, de la Cueva Dobao P, Torres-Rojas I, Fernandez-Gosende M, Hidalgo-Cantabrana C, Coto-Segura P. Gut Dysbiosis and Adult Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024;14(1).
  7. Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome biology*. 2011;12: 118.
  8. DePuy V, Berger VW, Zhou Y. WilcoxonMannWhitney Test. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*2005.
  9. Nguyen K, Mitchell BD. A guide to Understanding Mendelian randomization studies. *Arthritis care & research*. 2024;76(11):1451.
  10. Duan K-B, Rajapakse JC, Wang H, Azuaje F. Multiple SVM-RFE for gene selection in cancer classification with expression data. *IEEE transactions on nanobioscience*. 2005;4(3):22834.
  11. Lin H, Peddada SD. Analysis of compositions of microbiomes with bias correction. *Nature communications*. 2020; 11(1):3514.
  12. Hu L, Wang K. Computing SHAP Efficiently Using Model Structure Information. *arXiv preprint arXiv:230902417*. 2023.
  13. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):85260.
  14. Lee MJ, Kang MJ, Lee SY, Lee E, Kim K, Won S, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):13109.
  15. Cutler C, Sbihi H, Dai D, Petersen C, Boutin RCT, Sears MR, et al. Early-life gut microbiome dysbiosis in childhood atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2019;15.
  16. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut Microbes*. 2020;12(1):122.
  17. Kingkaw A, Nakphaichit M, Suratannon N, Nitisinprasert S, Wongoutong C, Chatchatee P, et al. Analysis of the infant gut microbiome reveals metabolic functional roles associated with healthy infants and infants with atopic dermatitis using metaproteomics. *PeerJ*. 2020;8: e9988.
  18. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6):158496.
  19. Park YM, Lee SY, Kang MJ, Kim BS, Lee MJ, Jung SS, et al. Imbalance of Gut Streptococcus, Clostridium, and Akkermansia Determines the Natural Course of Atopic Dermatitis in Infant. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(2):32237.

20. Yu L, Deng YH, Huang YH, Ke HJ, Guo Y, Wu JL. Comparison of Gut Microbiota Between Infants with Atopic Dermatitis and Healthy Controls in Guangzhou, China. *J Asthma Allergy*. 2021;14:493500.
21. Sung M, Choi Y, Park H, Huh CS. Gut Microbiome Characteristics in Mothers and Infants According to the Presence of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8145462.
22. Sasaki M, Schwab C, Garcia A, Li Q, Ferstl R, Bersuch E, et al. The abundance of *Ruminococcus bromii* is associated with faecal butyrate levels and atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2022;77(12):362940.
23. Fan X, Zang T, Dai J, Wu N, Hope C, Bai J, et al. The associations of maternal and children's gut microbiota with the development of atopic dermatitis for children aged 2 years. *Front Immunol*. 2022;13:1038876.
24. Cheung MK, Leung TF, Tam WH, Leung ASY, Chan OM, Ng RWY, et al. Development of the early-life gut microbiome and associations with eczema in a prospective Chinese cohort. *mSystems*. 2023;8(5):e0052123.
25. Patumcharoenpol P, Kingkaw A, Nakphaichit M, Chatchatee P, Suratannon N, Panagiotou G, et al. Exploring Longitudinal Gut Microbiome towards Metabolic Functional Changes Associated in Atopic Dermatitis in Early Childhood. *Biology (Basel)*. 2023;12(9).
26. Pantazi AC, Nori W, Kassim MAK, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, et al. Gut microbiota profile and atopic dermatitis in the first year of life. *J Med Life*. 2024;17(10):94852.
27. Ma J, Fang Y, Li S, Zeng L, Chen S, Li Z, et al. Interpretable machine learning algorithms reveal gut microbiome features associated with atopic dermatitis. *Front Immunol*. 2025;16:1528046.
28. Senavongse A, Nakphaichit M, Vongsangnak W, Roytrakul S, Patumcharoenpol P, Kingkaw A, et al. Dysbiosis involving methionine and PPAR- $\gamma$  pathways is associated with early onset atopic dermatitis and food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2025.
29. Reddel S, Del Chierico F, Quagliariello A, Giancristoforo S, Vernocchi P, Russo A, et al. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Sci Rep*. 2019;9(1):4996.
30. Melli L, Carmo-Rodrigues MSD, Araujo-Filho HB, Mello CS, Tahan S, Pignatari ACC, et al. Gut microbiota of children with atopic dermatitis: Controlled study in the metropolitan region of Sao Paulo, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(2):10715.
31. Ye S, Yan F, Wang H, Mo X, Liu J, Zhang Y, et al. Diversity analysis of gut microbiota between healthy controls and those with atopic dermatitis in a Chinese population. *J Dermatol*. 2021;48(2):15867.
32. Hong RP, Hou YY, Xu XJ, Lang JD, Jin YF, Zeng XF, et al. The Difference of Gut Microbiota and Their Correlations With

- Urinary Organic Acids Between Autistic Children With and Without Atopic Dermatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:886196.
33. Kalashnikova IG, Nekrasova AI, Korobeynikova AV, Bobrova MM, Ashniev GA, Bakoev SY, et al. The Association between Gut Microbiota and Serum Biomarkers in Children with Atopic Dermatitis. *Biomedicines.* 2024;12(10).
34. Nekrasova AI, Kalashnikova IG, Bobrova MM, Korobeinikova AV, Bakoev SY, Ashniev GA, et al. Characteristics of the Gut Microbiota in Regard to Atopic Dermatitis and Food Allergies of Children. *Biomedicines.* 2024;12(3).
35. Zhang X, Huang X, Zheng P, Liu E, Bai S, Chen S, et al. Changes in oral, skin, and gut microbiota in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Front Microbiol.* 2024;15:1442126.
36. Liu T, Yang C, He J, Wang Y, Hu T, Zhang X. Study of The specificity of gut microbiota in adult patients with delayed-onset of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022;50(6):12836.
37. Wang Y, Hou J, Tsui JC, Wang L, Zhou J, Chan UK, et al. Unique Gut Microbiome Signatures among Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Southern Chinese. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16).
38. Tokuno H, Itoga T, Kasuga J, Okuma K, Hasuko K, Masuyama H, et al. Method for estimating disease risk from microbiome data using structural equation modeling. *Front Microbiol.* 2023;14:1035002.
39. Zeng Y, Fan N, Gu X, Zhang Y, Min W, Mao Q, et al. Characteristics of gut microbiota and serum metabolism in patients with atopic dermatitis. *Skin Res Technol.* 2024;30(7):e13792.
40. Liu X, Xu J, Wang Z, Xu X, Wen H, Su H, et al. Differential changes in the gut microbiota between extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Autoimmun.* 2023; 141:103096.
41. Xue Y, Zhang L, Chen Y, Wang H, Xie J. Gut microbiota and atopic dermatitis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne).* 2023;10: 1174331.
42. Mao R, Yu Q, Li J. The causal relationship between gut microbiota and inflammatory dermatoses: a Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:1231848.
43. Li W, Li A. Exploring the causal relationship between gut microbiota and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(52):e40193.
44. Gu Y, Zhang W, Zhao W, Zeng X. Investigating causal relationships between the gut microbiota and inflammatory skin diseases: A Mendelian randomization study. *Australas J Dermatol.* 2024;65(4): 31927.
45. Zhong Y, Wang F, Meng X, Zhou L. The associations between gut microbiota and inflammatory skin diseases: a bi-directional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024;15:1297240.

46. Huang Z, Lu T, Lin J, Ding Q, Li X, Lin L. Exploring Causal Relationships Between Gut Microbiota, Inflammatory Cytokines, and Inflammatory Dermatoses: A Mendelian Randomization Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2025;18:57992.
47. Kim J, Han C-Y, Seo G-Y, Kim K-S, Kim Y-B. A Review of the Latest Discussions on the Mechanism of Itching-A Study on Recent Research Trend and the Relationship between Gastrointestinal Tract and Itching. *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology.* 2021;34(3):5569.
48. Ko MM, Shin S, Kim MH, Kang M, Baek M-g, Yi H, et al. Multi-omics analysis of Gwakhyangjeonggi-san for gastrointestinal complications in atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Journal of ethnopharmacology.* 2024;319:117256.
49. Kim J, Kwon S-K, Lee I-S, Yeom M, Hahm D-H, Park H-J, et al. Effect of Acupuncture on Gut-Brain Axis Parameters in Patients with Atopic Dermatitis: A Study Protocol for a Randomized, Participant-and Assessor-Blind, Sham-Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021(1):5584247.
50. Kim H-J, Lee S-H, Hong S-J. Antibiotics-induced dysbiosis of intestinal microbiota aggravates atopic dermatitis in mice by altered short-chain fatty acids. *Allergy, asthma & immunology research.* 2019;12(1):13748.
51. Jiang X, Liu Z, Ma Y, Miao L, Zhao K, Wang D, et al. Fecal microbiota transplantation affects the recovery of AD-skin lesions and enhances gut microbiota homeostasis. *International Immunopharmacology.* 2023;118:110005.
52. Arbolea S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Frontiers in microbiology.* 2016;7:1204.
53. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):388498. e11.
54. Russell DA, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *International Journal of Food Microbiology.* 2011;149(1):88105.
55. Lundell A-C, Bjornsson V, Ljung A, Ceder M, Johansen S, Lindhagen G, et al. Infant B cell memory differentiation and early gut bacterial colonization. *The Journal of Immunology.* 2012;188(9):431522.
56. Park J-H, Um J-I, Lee B-J, Goh J-S, Park S-Y, Kim W-S, et al. Encapsulated Bifidobacterium bifidum potentiates intestinal IgA production. *Cellular Immunology.* 2002;219(1):227.
57. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clinical & Experimental Allergy.* 2007;37(4):50611.

58. Gore C, Munro K, Lay C, Bibiloni R, Morris J, Woodcock A, et al. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* is associated with atopic eczema: a nested case-control study investigating the fecal microbiota of infants. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(1):13540.
59. ?t?epetova J, Sepp E, Julge K, Vaughan E, Mikelsaar M, De Vos WM. Molecularly assessed shifts of *Bifidobacterium* ssp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2007;51(2):2609.
60. Quevrain E, Maubert M, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):41525.
61. Fujio-Vejar S, Vasquez Y, Morales P, Magne F, Vera-Wolf P, Ugalde JA, et al. The gut microbiota of healthy Chilean subjects reveals a high abundance of the phylum Verrucomicrobia. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:1221.
62. *Akkermansia muciniphila* plays critical roles in host health. *Critical reviews in microbiology*. 2023;49(1):82.
63. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, Romano KA, Kerby RL, Vivas EI, et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nature microbiology*. 2018;3(12):146171.
64. Duncan SH, Holtrop G, Lobley GE, Calder AG, Stewart CS, Flint HJ. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(6):91523.
65. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):127583.
66. Andriivna AA, Yaroslavivna KZ. RATIONAL NUTRITION IN CHRONIC PANCREATITIS: A CLINICAL AND EDUCATIONAL PERSPECTIVE. *CULTURAL SCIENCE*.46.
67. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2010;15:25.
68. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature reviews microbiology*. 2014;12(10):66172.
69. Zhang Q, Wu Y, Wang J, Wu G, Long W, Xue Z, et al. Accelerated dysbiosis of gut microbiota during aggravation of DSS-induced colitis by a butyrate-producing bacterium. *Scientific reports*. 2016;6(1):27572.
70. Hall AB, Yassour M, Sauk J, Garner A, Jiang X, Arthur T, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome medicine*. 2017;9:112.
71. Penders J, Stobberingh E, Van den Brandt P, Van Ree R, Thijs C. Toxigenic and

- non-toxicogenic *Clostridium difficile*: determinants of intestinal colonisation and role in childhood atopic manifestations. *Gut*. 2008;57(7):10256.
72. Nishiwaki H, Ueyama J, Kashihara K, Ito M, Hamaguchi T, Maeda T, et al. Gut microbiota in dementia with Lewy bodies. *npj Parkinson's Disease*. 2022;8(1):169.
  73. Orivuori L, Mustonen K, De Goffau M, Hakala S, Paasela M, Roudit C, et al. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clinical & experimental allergy*. 2015;45(5):92839.
  74. Ling Z, Zhu M, Yan X, Cheng Y, Shao L, Liu X, et al. Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients with Alzheimer's disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;8:634069.
  75. Ghosh TS, Arnoux J, O'Toole PW. Metagenomic analysis reveals distinct patterns of gut lactobacillus prevalence, abundance, and geographical variation in health and disease. *Gut microbes*. 2020;12(1):1822729.
  76. Baba K, Oomori A, Miyazaki T. Preventive effect of *Enterococcus faecalis* and  $\beta$ -glucan on the onset and exacerbation of symptoms of atopic dermatitis in mice. *AIMS Allergy and Immunology*. 2023;7(3):18394.
  77. Linehan K, Dempsey EM, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. First encounters of the microbial kind: perinatal factors direct infant gut microbiome establishment. *Microbiome research reports*. 2022;1(2):10.
  78. Han C-Y, Kwon S-K, Yeom M, Hahm D-H, Park J-W, Park H-J, et al. Exploring the differences in the gut microbiome in atopic dermatitis according to the presence of gastrointestinal symptoms. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(13):3690.
  79. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*. 2011;473(7346):17480.
  80. Pang S. Improving linear discriminant analysis effect size analysis to enhance its reliability in small sample sizes. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2025;67(2):2901.
  81. TESTING FOR DIFFERENTIAL ABUNDANCE IN COMPOSITIONAL COUNTS DATA, WITH APPLICATION TO MICROBIOME STUDIES. *Annals of Applied Statistics*. 2022;16(4):2648.
  82. Chen J, Cheng J, Li F, Deng Y, Li Y, Li H, et al. Gut microbiome and metabolome alterations in traditional Chinese medicine damp-heat constitution following treatment with a Chinese patent medicine and lifestyle intervention. *Phytomedicine*. 2024;131:155787.
  83. Gao J, Wang R, Liu J, Wang W, Chen Y, Cai W. Effects of novel microecologies combined with traditional Chinese medicine and probiotics on growth performance and health of broilers. *Poult Sci*. 2022;101(2):101412.