

# 아토피 피부염 환자의 지방산 섭취와 혈중 지방산 조성 및 면역 지표에 관한 연구\*

정윤미<sup>1)</sup> · 김수정<sup>1)</sup> · 김낙인<sup>2)</sup> · 이은영<sup>3)</sup> · 조여원<sup>1)3)§</sup>

경희대학교 동서의학대학원 의학영양학과,<sup>1)</sup> 경희대학교 의과대학 피부과학교실,<sup>2)</sup> 경희대학교 임상영양연구소<sup>3)</sup>

## Study of Dietary Fatty acids, Blood Fatty Acid Composition, and Immune Parameters in Atopic Dermatitis Patients\*

Chung, Yun Mi<sup>1)</sup> · Kim, Sujung<sup>1)</sup> · Kim, Nack-In<sup>2)</sup> · Lee, Eun-Young<sup>3)</sup> · Choue, Ryowon<sup>1)3)§</sup>

Department of Medical Nutrition, Graduate School of East-West Medical Science,<sup>1)</sup> Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Department of Dermatology, College of Medicine,<sup>2)</sup> Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Research Institute of Clinical Nutrition,<sup>3)</sup> Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

### ABSTRACT

The prevalence of atopic dermatitis (AD) continues to rise in industrialized countries related to Western lifestyle, including dietary habits, especially imbalance of intake of dietary fatty acids. The purpose of this study was to evaluate the dietary fatty acids and the assess the blood fatty acid composition and immune parameters in AD patients. AD (n = 50) patients and gender · age matched healthy controls (HC) were studied in case-control clinical trail. Current fatty acids intake status was determined by 3-day food record method. Blood sample were collected from 30 subjects in each group and blood fatty acid composition and immune parameters were analysed. AD patients consumed less PUFA and their n-6/n-3 PUFA ratio was higher than that of HC. Both the ratios of PUFA and MUFA were positively correlated with SCORAD in AD patients ( $p < 0.05$ ). In the AD patients, there were abnormalities in the fatty acid composition of the RBC and WBC, SFA being significantly high and most n-3 PUFA being significantly low. Moreover, both the ratios of EPA and DHA in WBC were negatively correlated with dietary n-6/n-3 PUFA ratio in AD patients ( $p < 0.05$ ). Serum total IgE and IL-4 levels of AD patients increased significantly compared with the levels of HC ( $p < 0.01$ ). Ratios of monocyte and eosinophil in WBC of AD patients increased significantly compared with the levels of HC including total WBC count ( $p < 0.01$ ), and ratios of lymphocyte and basophil in WBC of AD patients decreased significantly compared with the levels of HC ( $p < 0.05$ ). Moreover, the ratios of eosinophil in WBC were positively correlated with dietary P/M ratio ( $p < 0.05$ ), and the ratios of monocyte in WBC were positively correlated with n-6/n-3 PUFA ratio ( $p < 0.05$ ) in AD patients. This results indicated that AD patients had significantly high intake of dietary n-6/n-3 PUFA compared with HC. Imbalance of intake of dietary fatty acids affected fatty acid compositions in the RBC and WBC, and these lead to immune imbalance and grow worse of AD. (*Korean J Nutrition* 38(7): 521~532, 2005)

**KEY WORDS** : atopic dermatitis, dietary fatty acids, blood fatty acids composition, immune parameter.

### 서 론

대기오염과 불량한 식습관, 즉석 식품이나 가공 식품에 포

함된 향료나 방부제 등 다양한 화학 성분들, 미생물, 그리고 스트레스 등 다양한 요인들로 인해 현대 사회에서 점차 증가하고 있는 아토피 질환<sup>1-3)</sup>은 n-6/n-3 다중불포화지방산 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 섭취 비율이 높을수록 발병률 또는 위험률이 높은 것으로 많은 연구<sup>4-8)</sup>에서 보고하고 있다. 아토피피부염 환자들에서 eicosadienoic acid (EPA, C20 : 5 n-3)와 docosahexaenoic acid (DHA, C22 : 6 n-3) 등 n-3 PUFA 섭취가 유의적으로

접수일 : 2005년 5월 24일

채택일 : 2005년 8월 24일

\*This study was supported by the grant of Brain Korea 21 Project (2003-2004).

§To whom correspondence should be addressed.

E-mail : rwcho@khu.ac.kr

낮으며,<sup>9,10)</sup> EPA의 섭취가 아토피 질환 발현과 역의 상관관계 즉, EPA 섭취가 높을수록 발병률이 낮아진다는 연구 보고가 있다.<sup>11)</sup> 서구적인 식사에는 식물성 유지류와 동물성 유지류로부터 섭취할 수 있는 linoleic acid (LA, C18 : 2 n-6)와 arachidonic acid (AA, C20 : 4 n-6) 등의 n-6 PUFA가 n-3 PUFA 보다 훨씬 높게 함유되어 있으며,<sup>12)</sup> EPA와 DHA 등의 n-3 PUFA의 급원 식품인 어류는 많이 부족하다.<sup>13)</sup> 체내에서 EPA와 AA의 대사는 서로 경쟁적이고, 특히 n-6/n-3 PUFA의 비율은 prostaglandin (PG), leukotriens (LTs), thromboxane, epoxy-compound 등의 생성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. N-6 PUFA인 LA, AA는 대사되어 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)를 생성하며, 이것은 Helper T (Th) 1 림프구의 활성을 억제하고 Th 2 림프구의 활성을 향상시켜 B 세포에서 immunoglobulin-E (IgE)의 생성을 증가 시킨다.<sup>14)</sup>

또한 아토피피부염 환자들의 적혈구 (Red Blood Cell, RBC)와 백혈구 (White Blood Cell, WBC) 지방산 조성은 포화지방산 (saturated fatty acid, SFA)과 단일불포화지방산 (monounsaturated fatty acid, MUFA)의 비율이 높고, PUFA의 비율은 낮다는 보고가 있는데,<sup>15)</sup> 이것은 세포막의 점성 (micro-viscosity)의 증가와 세포질의 유연성 (flexibility)의 감소를 일으키며, 이러한 변화는 혈액의 유동성을 감소시켜 피부와 모세혈관으로 혈액 공급이 원활하지 못하게 하고 실질적으로 아토피피부염을 증가시킬 수 있다. 또한 아토피 질환 환자에서 선천적으로  $\Delta 6$  de-saturation 작용의 감소로 인하여 LA와 linolenic acid (LNA, C18 : 3, n-3)가 다음 단계로 대사되지 못하고 이들 지방산의 대사산물인 gamma-linolenic acid (GLA, C18 : 3 n-6), AA, EPA, docosapentaenoic acid (DPA, C22 : 5), DHA 등의 PUFA 수치가 낮게 나타난다.<sup>10,16)</sup> AA의 이용도가 감소하면서 염증유발인자인 PGE<sub>2</sub>의 활성이 감소하여 아토피 질환 환자의 IgE의 합성을 억제시킬 것이라고 하지만,<sup>17)</sup> 반면 dihomo-gamma-linolenic acid (DGLA, C20 : 3)로부터 합성되는 항염증인자인 PGE<sub>1</sub>의 피부표피로의 순환 장애로 인해 피부의 민감성이 증가하고, EPA로부터 합성되는 항염증인자 PGE<sub>3</sub>, LT<sub>5</sub> 활성 역시 감소하게 된다.<sup>18)</sup> 또한 아토피피부염 환자에서는 EPA, DHA 등의 n-3 PUFA 섭취가 부족한 것으로 나타나 혈중 n-3 PUFA의 비율은 더욱 감소한다.<sup>19,20)</sup>

아토피 피부염 환자에서 Th 1/Th 2 림프구의 불균형은 여러 연구<sup>21-23)</sup>에서 이미 보고되었다. Th 림프구는 Th 0에서 Th 1과 Th 2로 분화하며 이중 Th 1은 interferon- $\gamma$

(IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-2, tumor necrosis factor (TNF)를 생산하고 주로 지연형 과민반응을 조절한다. 반면 Th 2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-10 등을 주로 생산하며 그 중 IL-4는 B 림프구에서 IgE를 생산하도록 유도하고 IL-5는 호산구증다증을 유발하며 IL-10은 지연형 과민반응을 억제한다. IL-4는 Th 1 림프구의 반응을 억제하고 IFN- $\gamma$ 는 Th 2 림프구의 반응을 억제하여 이들은 정상인에서 상호 억제적인 균형을 유지하나 아토피 질환에서는 Th 2 림프구의 반응이 우세하여<sup>23,24)</sup> 아토피피부염 환자의 80%에서 혈청 IgE 농도가 정상인에 비해 높다.<sup>25,26)</sup>

본 연구에서는 환자-대조군 연구를 통해 아토피피부염 환자의 식이 지방산 섭취와 혈중 지방산 조성 및 면역 지표를 측정하여 이들의 상관관계를 밝히고 이를 토대로 아토피피부염 환자의 특성에 맞는 식이 지방산 섭취의 지침을 제안하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상자

본 연구는 2003년 5월부터 2004년 9월까지 K 의료원 피부과에 내원한 자 중에서 Hanifin과 Rajka<sup>27)</sup>의 분류에 따라 아토피피부염으로 진단된 환자를 대상으로 연구의 취지를 설명하고 이에 동의한 환자 50명을 아토피피부염군으로 선정하였다. 건강대조군으로는 성별과 나이를 matching하여 아토피 질환의 현증 또는 과거력 및 가족력이 없고 기타 아토피 소인이 없으며 연구 참여에 동의한 사람 50명을 대상으로 하였다. 모든 대상자의 식이 지방산 섭취를 조사하였으며, 각 군에서 무작위로 30명을 선별하여 혈액 채취 및 분석을 하였다.

### 2. 지방산 섭취량 분석

식사를 통한 지방산 섭취량을 조사하기 위해 식사일지를 주중 2일, 주말 1일의 3일간 식사 기록법 (food record)으로 작성하게 하여 조사하였다. 일대일 면접으로 식품 모델, 계량컵, 계량스푼 등을 제시하여 정확한 눈대중 분량과 음식의 재료와 조리방법을 확인하였다. 조사한 자료를 기초로 영양평가 프로그램 (Can-pro, 한국영양학회, 2002)을 이용하여 개인의 지방산 섭취량을 분석하였다.

### 3. 아토피피부염 중증도 (Scoring of atopic dermatitis, SCORAD index) 판정

아토피피부염 증상정도는 중증도 판정<sup>28)</sup>을 실시하여 조사한 후 증상정도와 식이요인과의 상관성을 분석하였다.

#### 4. 혈액분석 및 RBC막 백혈구 지방산 조성, 면역 지표 분석

##### 1) 시료채취

Heparin (10  $\mu$ l/ml)으로 처리된 vacutainer에 혈액을 채취하여 ficoll 시약 3.0 ml에 전혈을 넣고 원심분리 (2500 rpm, 15 min)한 후 혈청은 분석 전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동 보관하였다. WBC 층은 혈액을 원심분리 (3000 rpm, 15 min)하여 WBC를 가라앉혀  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동 보관하였다. RBC는 PBS buffer로 3회 세척한 후 원심분리 (1500 rpm, 10 min)하여 동량의 buffer에 넣고 RBC suspension으로  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관한 후 분석에 사용하였다.

##### 2) 혈액분석

채취한 혈액 1.0 ml을 EDTA로 처리된 튜브에 수집한 후, 24시간 이내에 complete blood count (CBC)를 실시하였다. CBC에는 hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct), white blood cell (WBC) count, neutrophil (%), lymphocyte (%), monocyte (%), eosinophil (%), basophil(%)이 포함되었다. 혈액 5.0 ml는 clot activator 처리된 튜브에 수집하여 1시간 실온 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리하고 혈청만 분리하여 자동분석기 (Spotchem 4420, Japan)를 이용해 간기능 검사, 중성지방, 총콜레스테롤, 총 지방, 인지질을 분석하였다. 이 분석은 K의료원 임상병리 검사실에 의뢰하여 결과를 얻었다.

##### 3) 지방산 분석

지방산 조성은 Bligh와 Dyer<sup>29)</sup>의 방법으로 RBC와 WBC에서 지질을 추출한 후, Morrison과 Smith<sup>30)</sup>의 방법에 따라 methylation하여 gas chromatography (5890 II series, Shimadzu Co., Japan)를 이용하여 분석하였다. Column은 omega wax 320 Fused Silica Capillary column (30 m  $\times$  0.32 mm i.d., 25  $\mu$ m film thickness, Supelco, Sigma Aldrich Co., USA)을 사용하였으며, gas flow rate는 He (carrier gas) 75 kPa, H<sub>2</sub> 60 kPa, air 50 kPa로 하고 split flow rate를 10 : 1로 하여 분석하였다. 각 지방산의 retention time을 표준지방산과 비교하여 확인한 후 총 지방산의 백분율로 표시하였다.

##### 4) Immunoglobulin 및 cytokine 측정

IgE 함량 측정은 sandwich ELISA method<sup>31)</sup>에 의해 실시하였다. 즉, 항체 측정은 항체의 F (ab)<sub>2</sub> 단편과 항원간의 특이적 결합을 정량적으로 분석하였으며 항원을 microplate에 고정한 다음, 혈청을 첨가하여 반응시켰다. Anti-human IgE의 항체를 carbonate buffer (pH 9.7)에 1000배 희석하여 100  $\mu$ m씩 첨가한 후 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 overnight 하였

다. 1차 항체를 coating 시킨 후 0.05% PBST로 4번 세척하고 항체의 비특이적 결합을 저해하기 위하여 25% block ace (대일본제약(주), Japan)를 300  $\mu$ l씩 첨가하여 blocking 조작을 행한 후 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응 후 0.05% PBST로 4번 세척하고, 혈청을 100  $\mu$ l씩 첨가하여 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 후 0.05% PBST로 4번 세척하고, 효소표식한 2차 항체를 10% block ace에 1000배 희석하여 각 well당 100  $\mu$ l씩 첨가하여 실온에서 2시간 방치시켰다. PBST로 4차례 세척 후 1000배 희석한 HRP-streptavidin conjugate를 100  $\mu$ l씩 주입한 후 실온에서 30분 동안 방치한 후 8회 세척 과정을 거친 뒤 기질용액을 100  $\mu$ l씩 넣고 20분간 반응시킨 후 1.5% oxalic acid 100  $\mu$ l씩을 주입하여 효소반응을 정지시켰다. 발색 반응을 정지 시킨 후 ELISA reader (405 nm)로 측정하였다.

IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 함량 측정은 Quantikine<sup>®</sup> kit (R & D System Inc. USA)를 이용하여 측정하였다. 각 well에 assay diluent를 100  $\mu$ l씩 첨가한 후 혈청을 각 well에 50  $\mu$ l씩 첨가하여 실온에서 2시간 방치시켰다. Wash buffer로 IL-4와 IFN- $\gamma$  각각 3번과 4번 세척 후 각 well 당 conjugate 200  $\mu$ l 첨가 후 실온에서 2시간 방치시켰다. 반응 후 wash buffer로 IL-4와 IFN- $\gamma$  각각 3번과 4번 세척 후 각 well에 substrate solution을 200  $\mu$ l씩 넣고 빛을 차단 한 상태에서 실온에서 IL-4와 IFN- $\gamma$  각각 20분과 30분간 방치시켰다. 각 well에 stop solution을 50  $\mu$ l씩 넣어 효소 반응을 정지 시킨 후 ELISA reader (405 nm)로 측정하였다.

##### 5. 통계분석

모든 연구 결과는 Statistical Analysis System (SAS) version 8.2 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 대상자들의 혈액분석 결과는 평균과 표준편차를 산출하였고, 그 외의 결과는 평균과 표준오차를 산출하였다. 건강대조군과 아토피피부염군의 비교는 t-test를 이용하였으며, 변수간의 상관관계는 Pearson's correlation coefficient로 구하였다. 모든 결과는  $p < 0.05$  수준에서 유의성을 검증하였다.

## 결 과

##### 1. 대상자의 일반적 특성

본 연구에 참여한 대상자는 건강대조군 50명, 아토피피부염군 50명이었으며, 평균 연령은 각각  $20.7 \pm 2.8$ ,  $21.1 \pm 5.0$ 세로 군 간에 차이가 없었고, 남성의 비율은 두 군 모

**Table 1.** General characteristics of the subjects

	HC <sup>1)</sup> (n = 50)	AD (n = 50)
Age (yr)	20.7 ± 2.8 <sup>3)</sup>	21.1 ± 5.0
Male, n (%)	30 (60)	30 (60)
Duration of disease (yr)	-	13.1 ± 9.0
Family history, n (%)	-	28 (56)
SCORAD <sup>2)</sup>	-	27.7 ± 12.7
Have smoking family (%)	30 (60)	28 (56)
Regularity of exercise, n (%)	25 (50)	11 (22)

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis<sup>2)</sup>SCORAD: scoring of atopic dermatitis, SCORAD index<sup>3)</sup>Values are mean ± SD or n (%)

두 60%에 해당하였다. 아토피피부염군의 평균 유병기간은 13.1 ± 9.0년이었으며, 가족력을 가진 경우는 56%이었고, 아토피피부염 중증도 (SCORAD)는 평균 27.7 ± 12.7이었다. 아토피피부염의 중증도 평가는 0~14점이 경증 (mild), 15~40점이 중등증 (moderate), 41점 이상은 중증 (severe)으로 판정하고 있으므로,<sup>28)</sup> 본 연구의 아토피피부염 중증도는 중등증 정도인 것으로 평가되었다. 각 군의 본인 또는 가족의 흡연 여부에서는 건강대조군, 아토피피부염군이 각각 60%, 56%이었고, 규칙적인 운동 여부는 건강대조군, 아토피피부염군이 각각 50%, 22%이었다 (Table 1).

## 2. 지방산 섭취상태

지방산 섭취상태를 분석한 결과는 Table 2와 같다. 총지방산 섭취량은 건강대조군 31.6 ± 2.4 g/day, 아토피피부염군 28.1 ± 3.2 g/day로 두 군간 유의적인 차이가 없었으나, PUFA는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 9.3 ± 0.6 g/day, 6.5 ± 0.5 g/day로 아토피피부염군에서 유의적으로 낮았다 ( $p < 0.001$ ). MUFA는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 11.8 ± 1.0 g/day, 10.9 ± 1.4 g/day, SFA는 각각 10.6 ± 0.9 g/day, 10.7 ± 1.5 g/day로 두 군간 유의적인 차이가 없었다. 이를 P : M : S 비로 나타내 보면, 건강대조군은 1.1 : 1.2 : 1.0, 아토피피부염군은 1.0 : 1.2 : 1.0으로 차이를 나타내지는 않았다.

N-6계열 지방산 섭취량에서는 LA가 건강대조군, 아토피피부염군 각각 798.6 ± 58.4 mg/day, 565.0 ± 47.8 mg/day로 아토피피부염군에서 유의적으로 섭취량이 낮았고 ( $p < 0.01$ ), C20 : 2의 섭취는 각각 4.4 ± 0.6 mg/day, 9.3 ± 2.0 mg/day로 아토피피부염군에서 유의적으로 섭취량이 높았다 ( $p < 0.05$ ). N-3 계열 지방산 섭취량에서는 LNA가 건강대조군, 아토피피부염군 각각 89.3 ± 7.1 mg/day, 50.8 ± 4.9 mg/day로 아토피피부염군에서 유의적으로 섭취량이 낮았다 ( $p < 0.001$ ). N-6, n-3계열의

**Table 2.** Intake of fatty acids of the subject

Fatty acid	HC <sup>1)</sup> (n = 50)	AD (n = 50)
Total FA (g/day)	31.6 ± 2.4 <sup>2)</sup>	28.1 ± 3.2
PUFA (g/day) <sup>4)</sup>	9.3 ± 0.6	6.5 ± 0.5***
MUFA (g/day)	11.8 ± 1.0	10.9 ± 1.4
SFA (g/day)	10.6 ± 0.9	10.7 ± 1.5
P : M : S	1.1 : 1.2 : 1.0	1.0 : 1.2 : 1.0
n-6/n-3	7.7 ± 0.4	10.3 ± 0.9**
n-6 FA (mg/day)		
18 : 2	798.6 ± 58.4	565.0 ± 47.8**
20 : 2	4.4 ± 0.6	9.3 ± 2.0*
20 : 3	7.9 ± 0.9	7.8 ± 0.9
20 : 4 (n-6)	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3
22 : 5 (n-6)	ND <sup>3)</sup>	ND
n-3 FA (mg/day)		
18 : 3	89.3 ± 7.1	50.8 ± 4.9***
18 : 4	0.8 ± 0.4	1.6 ± 0.6
20 : 4 (n-3)	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1
20 : 5	6.9 ± 2.4	8.3 ± 2.1
22 : 5 (n-3)	1.5 ± 0.8	0.4 ± 0.3
22 : 6	14.7 ± 0.5	17.4 ± 4.3

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis<sup>2)</sup>Values are Mean ± SEM. \*Significantly different at \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  by t-test<sup>3)</sup>ND: not detected<sup>4)</sup>PUFA (P): polyunsaturated fatty acids MUFA (M): monounsaturated fatty acids, SFA (S): saturated fatty acids P/M/S, PUPA: MUFA: SFA ratio. 18 : 2: linoleic acid, 18 : 3: linolenic acid, 18 : 4: stearidonic acid, 20 : 2: eicosadienoic acid, 20 : 3: eicosatrienoic acid, 20 : 4 (n-3): eicosatetraenoic acid, 20 : 4 (n-6): arachidonic acid 20 : 5: eicosapentaenoic acid, 22 : 5 (n-3) or (n-6): docosapentaenoic acid, 22 : 6: docosahexaenoic acid

다른 지방산 섭취량에서는 두 군 간의 유의적인 차이가 없었다. N-6/n-3 PUFA 섭취비는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 7.7 ± 2.9, 10.3 ± 6.0으로 아토피피부염군에서 유의적으로 n-6 계열 지방산 섭취 비율이 높은 것으로 나타났다 ( $p < 0.01$ ) (Table 2).

지방산 섭취 비율과 아토피피부염 중증도의 연관성은 Fig. 1과 같다. SFA의 섭취 비율을 1로 기준하였을 때 PUFA의 섭취 비율 (P/S ratio)과 아토피피부염 중증도의 관계에서 양의 상관관계가 있었으며 ( $p < 0.05$ ), MUFA의 섭취 비율 (M/S ratio)과의 관계에서도 역시 양의 상관관계가 있었다 ( $p < 0.05$ ). N-6/n-3 PUFA 섭취 비율과 아토피피부염 중증도와의 유의적인 상관관계가 관찰되지 않았다.

## 3. 혈액 분석 결과

혈액 분석 결과는 Table 3과 같다. 일반혈액검사 결과에서 Hgb, Hct는 건강대조군과 아토피피부염군 간의 유의적인 차이는 없었고, 두 군 모두 정상치 범위에 속하였다. 간

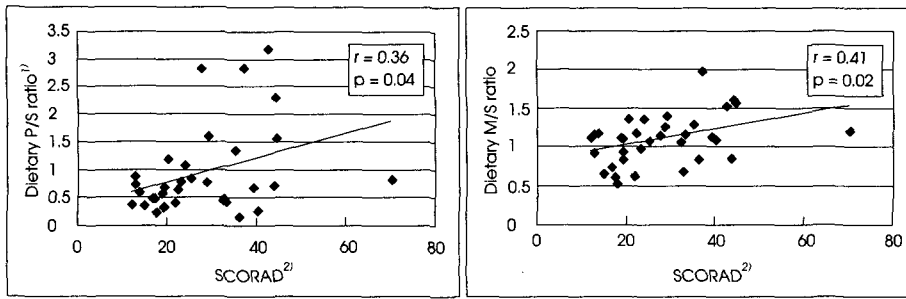


Fig. 1. Correlation between dietary P/S & M/S ratio and SCORAD in AD patients. <sup>1</sup>P: polyunsaturated fatty acids, M: monounsaturated fatty acids, S: saturated fatty acids. <sup>2</sup>SCORAD: Scoring index of atopic dermatitis.

Table 3. Blood analysis of the subjects

	HC <sup>1)</sup> (n = 30)	AD (n = 30)
Hgb (g/dl) <sup>3)</sup>	14.4 ± 1.2 <sup>2)</sup>	14.4 ± 1.9
Hct (%)	41.6 ± 3.3	41.9 ± 5.3
ALP (U/L)	64.0 ± 16.4	88.4 ± 30.4***
AST (U/L)	21.1 ± 5.0	27.1 ± 19.8
ALT (U/L)	16.6 ± 8.1	35.5 ± 56.4
TG (mg/dl)	87.8 ± 51.5	125.6 ± 66.3*
Total-cholesterol (mg/dl)	171.8 ± 21.8	172.7 ± 37.4
Total-lipid (mg/dl)	448.6 ± 71.6	483.5 ± 126.4
Phospholipid (mg/dl)	182.8 ± 20.0	176.9 ± 34.2

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis

<sup>2)</sup>Values are Mean ± SD

<sup>3)</sup>Hgb: hemoglobin, Hct: hematocrit, ALP: alkaline phosphatase, AST: Aspartate amino transferase, ALT: Alanine amino transferase, TG: triglyceride

\*Significantly different at \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01, \*\*\*: p < 0.001 by t-test

기능 검사에서 aspartate amino transferase (AST)와 alanine amino transferase (ALT)는 두 군 간의 유의적인 차이가 없었고, 두 군 모두 참고치 범위에 해당하였으며, alkaline phosphatase (ALP)는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 64.0 ± 16.4 (U/L), 88.4 ± 30.4 (U/L)로 아토피피부염군에서 유의적으로 높았다 (p < 0.001). 또한 총콜레스테롤, 총지방, 인지질은 두군 간에 차이가 없었고, 두 군 모두 참고치 범위에 해당하였으며, 혈중 중성지방의 농도는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 87.8 ± 51.5 (mg/dl), 125.6 ± 66.3 (mg/dl)으로 아토피피부염군에서 유의적으로 높았다 (p < 0.05).

#### 4. 혈중 지방산 조성

##### 1) 적혈구 지방산 조성

적혈구 지방산 조성은 Table 4와 같다. SFA인 myristic acid (C14 : 0)는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 1.2 ± 0.1%, 1.6 ± 0.1%로 아토피피부염군에서 높았고 (p < 0.001), palmitic acid (C16 : 0)도 각각 14.8 ± 0.8%, 19.3 ± 1.0%로 역시 아토피피부염군에서 높았으며 (p < 0.01), tetracosanoic acid (C24 : 0)는 각각 4.5 ± 0.2%,

Table 4. Fatty acid composition of erythrocyte of the subjects

Fatty acid	HC <sup>1)</sup> (n = 30)	AD (n = 30)
Myristic acid C14 : 0	1.2 ± 0.1 <sup>2)</sup>	1.6 ± 0.1***
Palmitic acid C16 : 0	14.8 ± 0.8	19.3 ± 1.0**
Stearic acid C18 : 0	38.6 ± 3.1	36.5 ± 2.5
Linoleic acid C18 : 2 (n-6)	1.8 ± 0.5	2.0 ± 0.3
Linolenic acid C18 : 3 (n-3)	2.7 ± 0.6	1.4 ± 0.2*
Stearidonic acid C18 : 4 (n-3)	1.8 ± 0.4	1.5 ± 0.3
Arachidic acid C20 : 0	1.8 ± 0.3	2.5 ± 0.4
Gadoleic acid C20 : 1	1.9 ± 0.3	1.5 ± 0.3
Eicosadienoic acid C20 : 2 (n-6)	1.6 ± 0.2	2.1 ± 0.4
Arachidonic acid C20 : 4 (n-6)	5.5 ± 0.5	4.8 ± 0.6
Eicosapentaenoic acid C20 : 5 (n-3)	3.9 ± 0.3	3.1 ± 0.3
Behenic acid C22 : 0	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.4
Erucic acid C22 : 1	3.1 ± 0.3	3.3 ± 0.3
Docosatetraenoic acid C22 : 4 (n-6)	7.1 ± 0.7	7.0 ± 0.6
Docosapentaenoic acid C22 : 5 (n-3)	5.0 ± 0.5	4.2 ± 0.3
Docosahexaenoic acid C22 : 6 (n-3)	5.0 ± 0.4	3.7 ± 0.3*
Tetracosanoic acid C24 : 0	4.5 ± 0.2	5.5 ± 0.4*
C20 : 4/C18 : 2	9.0 ± 2.8	3.2 ± 0.6*
C20 : 4/C20 : 5	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis

<sup>2)</sup>Values are mean ± SEM. \*Significantly different at \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01, \*\*\*: p < 0.001 by t-test

5.5 ± 0.4%로 아토피피부염군에서 그 비율이 높았다 (p < 0.05).

N-3 지방산 계열 PUFA 인 LNA는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 2.7 ± 0.6%, 1.4 ± 0.2%, DHA는 각각 5.0 ± 0.4%, 3.7 ± 0.3%로 아토피피부염군에서 그 비율이 유의적으로 낮았다 (p < 0.05). 나머지 다른 지방산 비율은 군 간의 유의적인 차이가 없었다.

AA/LA의 비율은 각각 9.0 ± 2.8, 3.2 ± 0.6으로 아토피피부염군에서 유의적으로 낮았고 (p < 0.05), AA/EPA의 비율은 각각 1.6 ± 0.2, 1.6 ± 0.2로 유의적인 차이가 관찰되지 않았다.

2) 백혈구 지방산 조성

백혈구 지방산 조성은 Table 5와 같다. SFA인 palmitic acid는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 23.7 ± 2.3%, 30.7 ± 2.1% 아토피피부염군에서 높았다 ( $p < 0.05$ ). N-6 계열의 PUFA인 docosatetraenoic acid (C22 : 4)는 건강대조군, 아토피피부염군 각각 3.9 ± 0.8%, 1.5 ± 0.2%로 아토피피부염군에서 그 비율이 낮았고 ( $p < 0.05$ ), n-3 계열의 PUFA인 DHA (C22 : 6)는 각각 3.2 ± 0.6%, 1.5 ± 0.3%로 역시 유의적으로 아토피피부염군에서 그 비율이 낮았다. 나머지 다른 지방산은 군 간의 유의적인 차이가 없었으며, AA/LA, AA/EPA의 비율 또한 건강대조군, 아토피피부염군 각각 1.1 ± 0.2, 1.0 ± 0.2로 유의적인 차이가 없었다.

아토피피부염군의 식이 n-6/n-3 지방산 섭취 비율과 백혈구 지방산과의 상관관계는 Fig. 2와 같다. 건강대조군에서는 식이로 섭취한 n-6/n-3 비율과 WBC의 AA, EPA, DHA간의 유의적인 상관관계가 관찰되지 않았으나 아토피피부염군에서는 식이로 섭취한 n-6/n-3 비율과 WBC의 EPA와 DHA에 유의적인 음의 상관관계가 나타났다 ( $p < 0.05$ ).

5. 면역 지표 측정 결과

면역 지표 측정 결과는 Table 6과 같다. IgE의 수치는

Table 5. Fatty acid composition of white blood cells

Fatty acid	HC <sup>1)</sup> (n = 13)	AD (n = 13)
Myristic acid C14 : 0	1.9 ± 0.2 <sup>2)</sup>	2.4 ± 0.2
Palmitic acid C16 : 0	23.7 ± 2.3	30.7 ± 2.1*
Stearic acid C18 : 0	53.1 ± 2.4	50.0 ± 3.4
Linoleic acid C18 : 2 (n-6)	ND <sup>3)</sup>	ND
Linolenic acid C18 : 3 (n-3)	0.6 ± 0.4	0.3 ± 0.1
Stearidonic acid C18 : 4 (n-3)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.0
Arachidic acid C20 : 0	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.2
Gadoleic acid C20 : 1	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eicosadienoic acid C20 : 2 (n-6)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2
Arachidonic acid C20 : 4 (n-6)	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1
Eicosapentaenoic acid C20 : 5 (n-3)	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.2
Behenic acid C22 : 0	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.6
Erucic acid C22 : 1	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.3
Docosatetraenoic acid C22 : 4 (n-6)	3.9 ± 0.8	1.5 ± 0.2*
Docosapentaenoic acid C22 : 5 (n-3)	2.6 ± 0.5	1.6 ± 0.3
Docosahexaenoic acid C22 : 6 (n-3)	3.2 ± 0.6	1.5 ± 0.3*
Tetracosanoic acid C24 : 0	3.3 ± 0.5	2.1 ± 0.3
C20 : 4/C20 : 5	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis

<sup>2)</sup>Values are mean ± SEM

<sup>3)</sup>ND: not detected, \*Significantly different at \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  by t-test.

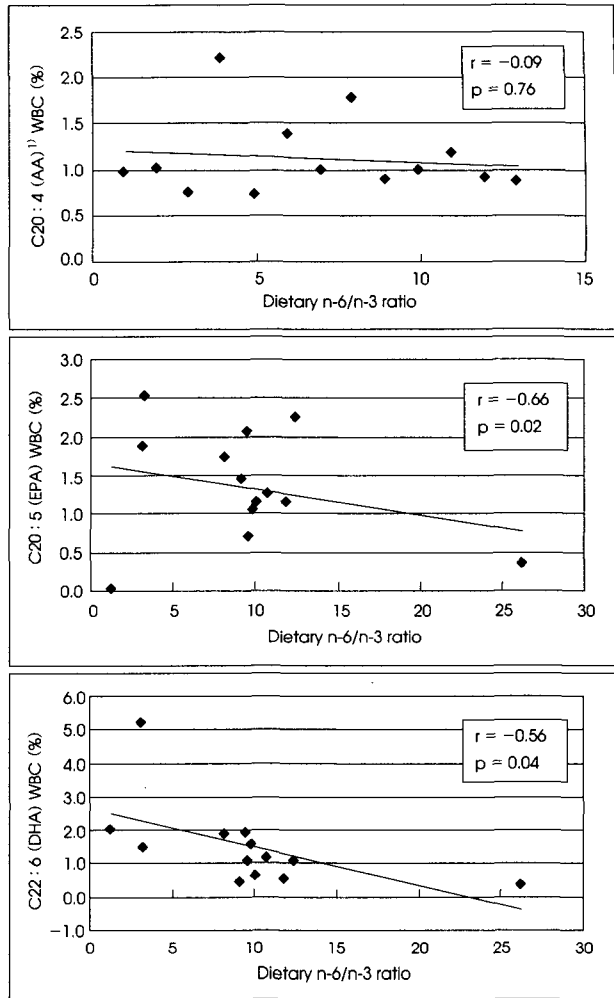


Fig. 2. Correlation between dietary n-6/n-3 ratio and fatty acids of WBC in AD patients. 1) C20 : 4 (AA): arachidonic acid, C20 : 5 (EPA): eicosapentaenoic acid, C22 : 6 (DHA): docosahexaenoic acid.

Table 6. Immune parameters of the subjects

	HC <sup>1)</sup> (n = 30)	AD (n = 30)
IgE (IU/ml) <sup>2)</sup>	136.4 ± 25.6	1902.9 ± 623.0**
IL-4 (pg/ml)	8.0 ± 0.2	9.7 ± 0.5**
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	18.0 ± 1.7	14.9 ± 0.2
WBC count (cells/mm <sup>3</sup> )	6.4 ± 0.3	7.9 ± 0.3**
Neutrophil (%)	56.3 ± 1.6	57.0 ± 1.6
Lymphocyte (%)	33.2 ± 1.4	27.7 ± 1.6*
Monocyte (%)	5.0 ± 0.3	7.4 ± 0.5**
Eosinophil (%)	2.4 ± 0.3	6.6 ± 0.8***
Basophil (%)	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1**
TLC (cells/mm <sup>3</sup> )	2100.3 ± 132.2	2144.2 ± 126.6

<sup>1)</sup>HC: Healthy Control, AD: Atopic Dermatitis

<sup>2)</sup>IgE: immunoglobulin-E, IL-4: interleukin-4, IFN- $\gamma$ : interferon- $\gamma$ , WBC count: white blood cell count, TLC: total lymphocyte count

<sup>3)</sup>Values are mean ± SEM

\*Significantly different at \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  by t-test

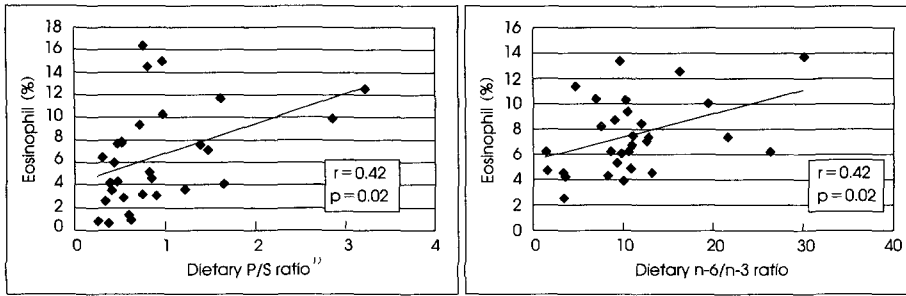


Fig. 3. Correlation between intake fatty acids and immune parameters in the AD.  
<sup>1)</sup>P: polyunsaturated fatty acids, S: saturated fatty acids.

건강대조군, 아토피피부염군 각각  $136.4 \pm 25.6$  (IU/ml),  $1902.9 \pm 623.0$  (IU/ml)로 아토피피부염군에서 유의적으로 높았다 ( $p < 0.01$ ). IL-4의 수치는 건강대조군, 아토피피부염군 각각  $8.0 \pm 0.2$  (pg/ml),  $9.7 \pm 0.5$  (pg/ml)로 아토피피부염군에서 유의적으로 높았으며 ( $p < 0.01$ ), IFN- $\gamma$ 의 수치는 각각  $18.0 \pm 1.7$  (pg/ml),  $14.9 \pm 0.2$  (pg/ml)로 두 군 간의 유의적인 차이는 관찰되지 않았다.

WBC count에서 건강대조군, 아토피피부염군 각각  $6.4 \pm 0.3$  (cells/mm<sup>3</sup>),  $7.9 \pm 0.3$  (cells/mm<sup>3</sup>)으로 아토피피부염군의 수치가 높았다. ( $p < 0.01$ ), WBC를 구성하는 호중구 (neutrophil)의 비율은 건강대조군, 아토피피부염군 각각  $56.3 \pm 1.6\%$ ,  $57.0 \pm 1.6\%$ 로 유의적인 차이가 없었으나, 림프구 (lymphocyte)의 비율은 각각  $33.2 \pm 1.4\%$ ,  $27.7 \pm 1.6\%$  ( $p < 0.05$ ), 단핵구 (monocyte)의 비율은 각각  $5.0 \pm 0.3\%$ ,  $7.4 \pm 0.5\%$  ( $p < 0.01$ ), 호산구 (eosinophil)의 비율은 각각  $2.4 \pm 0.3\%$ ,  $6.6 \pm 0.8\%$  ( $p < 0.001$ ), 호염기구 (basophil)의 비율은 각각  $0.9 \pm 0.1\%$ ,  $0.5 \pm 0.1\%$  ( $p < 0.01$ )로 유의적인 차이가 있었다. Total lymphocyte count (TLC)는 건강대조군, 아토피피부염군 각각  $2100 \pm 132.2$  (cells/mm<sup>3</sup>),  $2144 \pm 126.6$  (cells/mm<sup>3</sup>)으로 유의적인 차이가 없었다.

아토피피부염군의 식이 지방산 섭취 비율과 면역 지표와의 상관관계는 Fig. 3과 같다. 아토피피부염군에서 식이로 섭취한 P/S 비율과 WBC를 구성하는 호산구의 비율은 양의 상관관계가 있었으며 ( $p < 0.05$ ), 식이로 섭취한 n-6/n-3 비율은 단핵구의 비율과 양의 상관관계를 보였다 ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3).

## 고 찰

### 1. 지방산 섭취

한국인 영양권장량에서 권장하고 있는 n-6/n-3 섭취 비율은 4~10 : 1을 권장하고 있다. 미국과 영국의 n-6/n-3 섭취 비율은 각각 17 : 1, 7 : 1 수준인 반면, 일본은 4 :

1을 권장하고, 독일에서는 그 평균 섭취 비율이 10 : 1 정도이나 심혈관 질환 및 염증성 질환의 위험을 감소시키는 n-3 지방산 섭취를 늘려 n-6/n-3 비율을 5 : 1로 유지해야 한다는 의견이다.<sup>32,33</sup> 최근 50년간 서구적인 식사에서 SFA 및 n-6 지방산 소비가 높아지고 n-3 지방산 소비는 점차 감소하여 그 n-6/n-3 비율은 10~25 : 1 수준에 이른다.<sup>12,13</sup> 국가별로 관찰된 n-6/n-3 섭취 비율은 10 : 1~16 : 1 정도로 증가하는 추세이나, 세계보건기구 및 세계농업식량기구 (WHO/FAO)는 만성질환을 예방하기 위한 목표로 4~5 : 1(하루열량 중 PUFA 섭취량은 6~10%, n-6 섭취량은 5~8%, n-3 섭취량은 1~2%)을 권장하고 있다.<sup>34,35</sup> 본 연구에서 아토피피부염군의 n-6/n-3 PUFA 섭취비는  $10.3 \pm 6.0$ 으로 한국인 영양권장량 범위인 4~10 : 1에서 크게 벗어나지는 않으나 건강대조군에 비하여 유의적으로 그 비율이 높은 것으로 나타났으며 ( $p < 0.01$ ), 아토피피부염 환자들은 건강인에 비해 더 낮은 n-6/n-3 비율을 권장하고 있으므로 n-6계열 지방산을 n-3계열로 대체하여 섭취하도록 하는 영양중재가 요구된다.

N-6계열 지방산은 염증성 매개인자 (pro-inflammatory mediators) 또는 알레르기 감각의 promoters로 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>36</sup> 반면 n-3계열 지방산은 n-6계열 지방산인 LA가 AA로 전환되는 것을 감소시키고, AA와 경쟁적으로 작용하면서 eicosanoid 대사에 영향을 주어 염증 작용을 억제하는 항염증성 효과를 나타낸다.<sup>33</sup> 따라서 아토피 질환을 치료하기 위해 n-3계열 지방산의 보충 또는 섭취 비율 변화에 대한 중요성은 보고되었으나 적절한 보충량과 그 효과에 대한 전향적인 연구들이 요구되어진다.<sup>6</sup> 12주 동안 EPA 1.8 g 포함된 10 g의 fish oil을 보충 받은 아토피피부염 환자에서 olive oil을 보충 받은 대조군에 비해 가려움과 증증도가 호전되었으며,<sup>37</sup> 증상이 심한 아토피피부염 환자에게 10일간 정맥주사로 n-3 지방산을 투여한 경우 증증도가 개선된 것이 관찰되었으나,<sup>38</sup> Ring 등<sup>39</sup>의 연구에서는 아토피성 습진 환자에게 n-3계열 지방산인 EPA를 보충하였을 때 치료효과가 나타나지 않았으며, 아

토피피부염 환자를 대상으로 fish oil을 보충한 5개 위약 비교 임상연구를 메타분석한 결과, n-3 지방산 보충이 아토피피부염 중증도를 개선하지 못했다고 보고하였다.<sup>40)</sup> 또한 아토피성 천식 환자에게서 n-3지방산 보충이 증상 완화에 유익한 효과를 주었다는 연구가 있는 반면 뚜렷한 효과가 없다는 연구들도 있다.<sup>41-46)</sup> 천식 환자에게 fish oil 보충한 연구 (childhood asthma prevention study, CAPS)는 이미 발병한 환자보다 가족력 위험이 있는 아이들의 일차적 예방으로 n-3 지방산 보충하였을 때 아토피 증상 완화에 효과적이라고 제안하였다.<sup>47)</sup> 따라서 아토피 질환에서 적절한 n-3 지방산 권장량은 예방과 치료, 대상자별로 다양하게 적용되도록 추가적인 연구가 필요하다.

Brown 등<sup>48)</sup>의 연구에 의하면 LA와 같은 PUFA의 섭취가 증가하면서 아토피 질환이 증가하였는데, 본 연구에서 오히려 LA의 섭취가 유의적으로 낮은 것은 이미 아토피피부염 환자들이 아토피 질환에 좋지 않은 튀김이나 패스트푸드 식품을 기피하고 있기 때문인 것으로 사료된다. 또한 선행연구<sup>49)</sup>에서 아토피피부염 환자의 3일간 식사일지를 통한 지방산 섭취량 결과는 EPA 또는 DHA 섭취량에 건강인과 비교하여 차이가 나타나지 않았으나, 식품섭취빈도조사에서는 n-3 지방산 공급원인 어류군의 섭취빈도가 건강인에 비해 유의적으로 낮은 것으로 나타났다. 이와 같은 요인이 아토피 피부염군에서 PUFA의 섭취량에 영향을 준 것으로 사료된다.

지난 20년간 서구 식사에서 PUFA의 섭취가 증가되었다. 이것은 심혈관질환의 문제가 대두되면서 이를 예방하기 위해 SFA 섭취를 줄이고 불포화지방산의 섭취를 늘렸기 때문인 것으로 관찰되었다. 그러나 이것은 아토피 질환의 증가와 일치하는데<sup>50-52)</sup> 특히 식이성 n-6 지방산 섭취의 증가로 인한 것임을 여러 논문에서 증명하고 있다. Solvoll 등<sup>4)</sup>의 연구에서 남녀 모두 아토피피부염군에서 P/S ratio가 유의적으로 높게 나타났으며, Dunder 등<sup>6)</sup>의 연구에서도 아토피피부염 환자에서 P/S ratio가 높게 나타났다. Schafer 등<sup>36)</sup>의 연구에서도 PUFA 섭취와 알레르기 민감성이 양의 상관관계를 갖는 것으로 보고하였다. 반면, 본 연구에서는 아토피피부염군의 PUFA의 섭취량이 유의적으로 낮게 나타났는데, 이것은 앞서도 언급한 바와 같이 아토피피부염군 환자들이 이미 PUFA가 많이 함유되어 있는 식물성 기름으로 만든 튀김이나 패스트푸드 또는 어류의 섭취를 피하기 때문인 것으로 사료된다. 한편, 아토피피부염군의 PUFA의 섭취 비율 (P/S ratio)과 아토피피부염 중증도의 관계에서는 유의적인 양의 상관관계를 나타내어 (Fig. 1) 위의 연구들과 일치하는 결과를 나타내었다.

MUFA의 섭취 또한 아토피 질환과 양의 상관관계를 나타내었다. Trak-Fellermeier 등<sup>5,11)</sup>에 의하면 MUFA를 대표하는 palmitoleic acid와 oleic acid는 아토피 질환 민감도, 발열의 위험과 유의적인 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다으며, Heinrich 등<sup>53)</sup>의 연구에서도 MUFA의 섭취가 아토피 발현과 양의 관계가 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 MUFA 섭취량에서는 두 군간의 유의적인 차이가 나타나지 않았지만, MUFA의 섭취 비율 (M/S ratio)과 아토피피부염 중증도의 관계에서는 유의적인 양의 상관관계를 나타내어 (Fig. 1) 위의 연구들과 일치하는 결과를 나타내었다.

## 2. 혈액 지표

Alkaline phosphatase (ALP)는 간담도 질환이나 골절시에 높아지지만 AST와 ALT가 두 군 간에 차이가 없었던 것으로 보아 호중구 과립의 alkaline phosphatase가 증가한 것으로 사료되며, 두 군 모두 ALP의 참고치 (39~117 U/L) 범위에 해당하였다. 아토피피부염군에서 혈중 중성지방의 농도가 높은 것은 선행연구의<sup>49)</sup> diet quality index (DQI)에 의한 식사의 질 평가 결과에서 아토피피부염군이 당질의 열량 기여 비율이 높은 것과 관계가 있는 것으로 사료되며, 이 역시 정상범위 (50~130 mg/dl)에 해당하는 수치이다.

## 3. 혈중 지방산 조성

### 1) 적혈구 지방산 조성

적혈구 지방산 조성은 식이 지방 섭취 상태를 반영하며 아토피 환자에게서 불충분한 PUFA 섭취도, 불균형 또는 대사적 이상을 관찰할 수 있는 지표가 된다.<sup>54)</sup> Oliwiecki 등<sup>15)</sup>의 연구에서 아토피피부염 환자의 적혈구 지방산 조성을 분석한 결과 palmitic acid (C16 : 0), stearic acid (C18 : 0), oleic acid (C18 : 1) 비율이 건강인에 비해 유의적으로 높고, DGLA (C20 : 3), AA (C20 : 4), adrenic acid (C22 : 4), EPA (C20 : 5), DPA (C22 : 5), DHA (C22 : 6)는 유의적으로 낮아 본 연구와 유사한 결과를 나타냈다. N-3 PUFA의 대사 전단계인 LNA (C18 : 3)는 아토피 질환에서 나타나는 비정상적인  $\Delta$ -6-desaturation에 의해 보통 높게 나타난다고 제안되었다.<sup>10)</sup> 그러나 본 연구에서는 이 지방산의 섭취 비율이 아토피피부염군에서 유의적으로 낮게 나타났는데 이는 낮은 섭취량을 반영한 것으로 사료된다. N-6 PUFA의 대사산물인 AA는 두 군 간에 유의적인 차이는 관찰되지 않았으나 AA/LA의 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 낮아 아토피 질환에서의 LA



대사 장애이거나, AA가 PGE<sub>2</sub>, LT<sub>4</sub> 등의 염증유발인자 합성에 다량 사용된 결과로 유추된다. 반면 n-6/n-3 지방산 섭취 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 높았음에도 불구하고 (Table 1), RBC의 n-6와 n-3 지방산의 대사 산물인 AA/EPA의 비율은 두 군 간의 유의적인 차이가 나타나지 않아 아토피피부염 환자에서 AA가 염증 유발인자 합성에 다량 사용된 것으로 유추할 수 있다.

비록 아토피 질환에서 Δ6 de-saturation의 장애로 인해 상대적으로 AA의 비율이 낮아질 수 있으나 n-6 PUFA 섭취가 많아지면 AA로의 대사가 증가하여 염증유발인자인 PGE<sub>2</sub> 등의 합성이 증가할 수 있다.<sup>18)</sup> PGE<sub>2</sub>는 Th 1 림프구의 cytokine 생산을 억제하고 Th 2 림프구의 cytokine 생산을 증진시키며,<sup>55,56)</sup> B 세포에서의 IgE 생성을 자극하여<sup>57,58)</sup> 아토피 질환을 발전시킨다. 반면 어유의 n-3 PUFA를 많이 섭취하게 되면 염증세포에서 EPA가 AA의 대사 산물인 PGE<sub>2</sub> 등의 염증유발인자들을 감소시킬 수 있다.<sup>59)</sup> 따라서 아토피질환 환자들에게는 n-6 PUFA 섭취를 낮추고 n-3 PUFA의 섭취를 높여 n-6/n-3 비율을 감소시킬 것을 권장하고 있다.

## 2) 백혈구 지방산 조성

Wright<sup>60)</sup>의 연구에서는 WBC와 같은 단핵세포에서의 지방산 조성은 아토피 질환에서 더욱 비정상적으로 나타나는 것으로 보고하였다. 앞에서 언급한 바와 같이 아토피 질환에서는 Δ6 de-saturation의 장애로 n-6 PUFA와 n-3 PUFA의 대사산물이 불균형을 이룬다고 제안되었다.<sup>10)</sup> 본 연구 결과에서 n-6 PUFA의 대사 지방산인 docosatetraenoic acid와 n-3 PUFA의 대사 지방산인 DHA가 아토피피부염군에서 유의적으로 낮게 나타났다. 그러나 두 군의 WBC의 지방산 조성 및 식이섭취 지방산 비교에서 이들 지방산의 전구체인 LA와 LNA의 섭취가 아토피피부염군에서 유의적으로 낮게 나타나 ( $p < 0.05$ ) WBC에서의 이들 지방산 조성 차이가 섭취량의 차이로 인한 결과인지 혹은 아토피 질환에서의 Δ6de-saturation의 장애로 인한 결과인지는 단정내리기 어렵다.

또한 n-6/n-3 지방산 섭취 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 높았음에도 불구하고 (Table 1), WBC의 n-6와 n-3 지방산의 대사산물인 AA/EPA의 비율은 두 군 간의 유의적인 차이가 나타나지 않아 아토피피부염 환자에서 AA가 염증 유발인자 합성에 다량 사용되었다고 유추할 수 있다.

아토피피부염군에서 식이로 섭취한 n-6/n-3 비율과 WBC의 EPA와 DHA는 유의적으로 음의 상관관계가 있었다. 이

것은 아토피피부염 환자에서 n-3 PUFA에 비해 n-6 PUFA의 섭취율이 높을수록 WBC의 n-3 PUFA의 비율이 낮아지는 것을 의미하며, WBC의 n-3 PUFA의 비율 감소는 항염증인자인 PGE<sub>3</sub>, LT<sub>5</sub> 활성의 감소로 이어지고,<sup>18)</sup> n-6 PUFA 대사와의 경쟁력이 떨어져 PGE<sub>2</sub>, LT<sub>4</sub> 등의 염증유발인자의 합성은 증가한다.<sup>59)</sup> 따라서 식이 n-6/n-3 비율의 증가는 아토피피부염에서 염증 반응을 더욱 상승시킬 것으로 사료된다.

## 4. 면역 지표

대부분의 아토피피부염 환자에서 혈청 IgE 농도가 증가되어 있는 것으로 밝혀져 있으며,<sup>61,62)</sup> 이러한 증가는 피부염의 증상이 심할수록 더 큰 것으로 알려져 있다.<sup>62,63)</sup> 본 연구에서도 아토피피부염군의 혈청 IgE 수치가 건강대조군에 비해 유의적으로 높게 증가되어 있었다. 국내 연구에서 아토피피부염 환자의 총 혈청 IgE 농도는 강 등,<sup>61)</sup> 정 등,<sup>64)</sup> 김 등<sup>65)</sup>의 연구에서도 높게 나타났다.

노 등<sup>66)</sup>의 연구에서 우리나라 아토피피부염 환자의 경우, 혈중 IL-4는 건강대조군에 비하여 높았으며, 혈중 IFN- $\gamma$ 의 농도는 낮은 것으로 보고하였다. 아토피피부염에서 Th 1/Th 2 림프구의 불균형은 이들을 대변하는 cytokine인 IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 불균형을 의미하는 것이며, 아토피피부염에서 IL-4와 IFN- $\gamma$ 에 대한 연구는 생체 외에서 연구가 주로 되어왔다.<sup>67)</sup> 이들 cytokine의 생리적인 농도와 정상 혈중 농도에 관하여 아직 확실하게 밝혀진 바가 없으며, 이들의 농도는 매우 낮아서 임상적으로 큰 의미를 두지 있지 않다. 특히, IFN- $\gamma$ 에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 많다. 그러나 노 등<sup>66)</sup>의 연구에서 아토피피부염 환자에서 IL-4 농도는 정상인에 비해 높고, IFN- $\gamma$ 는 정상인에 비해 낮게 검출되어, 이들 cytokine의 혈중 농도가 임상적으로 의미가 있음을 시사하였다. *In vivo*에서 증명된 기전으로 PGE<sub>2</sub>는 T 림프구에 의한 cytokine 생성을 조절하며, IL-4의 활성은 촉진하고 IFN- $\gamma$ 의 생성은 저해시킨다. 또한 IL-4는 B 세포에서 IgE를 합성하도록 작용하고, IFN- $\gamma$ 는 IgE 합성을 저해하므로<sup>68,69)</sup> 결국 PGE<sub>2</sub> 활성은 IgE의 합성을 증가시켜 아토피 질환이 유도되는 것이다. PGE<sub>2</sub>는 AA에서 cyclo-oxygenase의 활성으로 생성되기 때문에 결국 AA의 전단계인 n-6 지방산 LA의 섭취 증가가 PGE<sub>2</sub> 생성을 촉진시키는 원인이 된다. 반대로 식이성 n-3 지방산 LNA의 섭취를 증가는 LA에서 AA로의 전환과 AA에서 cyclo-oxygenase의 활성 저해로 PGE<sub>2</sub> 생성을 감소시킨다. EPA와 DHA 역시 cyclo-oxygenase의 활성을 저해하는 것으로 알려져 있다.<sup>19)</sup>

본 연구에서는 아토피피부염군에서 건강대조군에 비해 IFN- $\gamma$ 의 농도는 차이를 나타내지 않았으나 IL-4의 농도는 유의적으로 높게 나타나 Th 2 림프구의 활성화 증가 이론<sup>21-23)</sup>을 뒷받침하고 있다. 아토피피부염군에서 증가된 혈청 IgE, IL-4와 식이성 n-6, n-3 지방산 간의 유의적인 상관관계는 관찰되지 않았으나 *in vivo*에서의 각 인자들의 영향이 밝혀진 바, 심도 있는 연구가 더 이루어져야 할 것으로 제안된다.

아토피피부염에서는 T 세포의 증식능력이 감소하고 이와 함께 일반적으로 림프구 수가 감소하며 단핵구의 수는 증가하여 많은 양의 PGE<sub>2</sub>를 생산한다. 아토피피부염 환자에서는 염증세포인 호산구의 증가가 동반되며, 이러한 면역적인 변화는 여러 연구를 통해 객관적으로 입증되었다.<sup>70-72)</sup> 호산구가 깨져서 분비되는 major basic protein의 병변 내 증가에 의해 호염기구의 탈과립이 촉진되나, 알레르기성 질환에서는 호염기구가 감소되는 것으로 보고되어<sup>73)</sup> 본 연구에서의 WBC 구성 비율 결과가 일반적인 아토피피부염의 WBC 구성 비율과 유사함을 알 수 있다. 그러나 건강대조군과 아토피피부염군 모두 호중구의 비율이 정상수치 (40~50%)를 조금 넘는 것을 제외하고는 두 군의 WBC count, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구의 비율 모두 정상수치에 해당하였다.

결과적으로 아토피피부염군에서 식이로 섭취한 P/S 비율과 호산구의 비율이 유의적인 양의 상관관계를 나타내었고, 식이로 섭취한 n-6/n-3 비율과 단핵구의 비율 또한 유의적인 양의 상관관계를 나타내어 PUFA의 섭취 비율이 높을수록, 특히 그 중 n-6 PUFA의 섭취 비율이 높을수록 면역 지표의 불균형을 초래하는 것으로 나타났다.

## 요약 및 결론

본 연구에서는 아토피피부염 환자와 건강대조군 연구를 통해 아토피피부염 환자의 식이 지방산 섭취와 혈중 지방산 조성, 면역 지표를 측정하여 이들의 상관관계를 밝히고자 하였다.

1) 건강대조군, 아토피피부염군의 평균 연령은 각각 20.7 ± 2.8, 21.1 ± 5.0세, 남성 비율은 두 군 모두 60%에 해당하였으며, 아토피피부염군의 중증도는 27.7 ± 12.7으로 중등증 정도로 평가되었다.

2) 아토피피부염군에서 n-6계열의 LA와, n-3계열의 LNA, 총 PUFA를 유의적으로 적게 섭취하였으며, n-6/n-3 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 높았다. 아토피피부염군에서 식이 n-6/n-3 섭취 비율은 아토피피

부염 중증도와 유의적인 양의 상관관계를 나타내었다.

3) 혈액 분석 결과 ALP와 혈중 중성지방 농도가 아토피피부염군에서 유의적으로 높았고 다른 수치는 두 군간 차이를 보이지 않으면서 모두 정상범위에 해당하였다.

4) 적혈구 지방산 조성에서 myristic acid, palmitic acid, tetracosanoic acid의 비율이 아토피피부염군에서 유의적으로 높았으며, n-3 PUFA인 LNA, EHA의 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 낮았다. 한편, 백혈구 지방산 조성에서 palmitic acid의 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 높았으며, docosatetraenoic acid, DHA의 비율은 아토피피부염군에서 유의적으로 낮았다. 아토피피부염군에서 식이 n-6/n-3 PUFA 비율과 WBC의 EPA, DHA 비율 간의 유의적인 음의 상관관계를 나타냈다.

5) 아토피피부염군에서 IgE와 IL-4 수치가 유의적으로 높았으며, IFN- $\gamma$ 의 수치는 두 군간의 차이가 없었다. WBC count는 아토피피부염군에서 유의적으로 높았으며, 그 구성 비율에서는 림프구와 호염기구의 비율이 아토피피부염군에서 유의적으로 낮았고, 단핵구와 호산구의 비율은 유의적으로 높았다. 식이 P/S 섭취 비율과 호산구의 비율, 식이 n-6/n-3 섭취비율과 단핵구의 비율에 유의적인 양의 상관관계가 있었다.

결론적으로, 아토피피부염 환자는 n-6/n-3 지방산 섭취 비율이 건강대조군에 비해 유의적으로 높았으며, 이러한 지방산 섭취의 불균형은 혈중 지방산 조성과 면역 지표의 불균형을 초래하여 피부 염증 반응 관련 cytokine을 상승시켰다. 따라서 아토피피부염 환자들은 적절한 지방산 섭취의 균형을 통하여 혈중 지방산 조성과 면역 지표의 균형을 이루는 것이 중요할 것이다.

## Literature cited

- 1) Yoon SP. The Environment and Lifestyles of Atopic dermatitis Patients. *Korean J Dermatol* 37(8): 983-991, 1999
- 2) Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. *J Am Acad Dermatol* 35: 1-13, 1996
- 3) McNally NJ, Williams HC, Phillips DR. Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet* 352: 527-531, 1998
- 4) Solvoll K, Soyland E, Sandstad B, Drevon CA. Dietary habits among patients with atopic dermatitis. *Eur J Clin Nutr* 54(2): 93-97, 2000
- 5) Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 23(4): 575-582, 2004
- 6) Dunder T. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy* 56: 425-428, 2001
- 7) Wakai K, Okamoto K, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno

- Y. Seasonal allergic rhinoconjunctivitis and fatty acid intake: a cross-sectional study in Japan. *Ann Epidemiol* 11: 59-64, 2001
- 8) Oddy WH, Klert NH, Kendall GE. Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and children asthma. *J Asthma* 41 (3): 319-326, 2004
  - 9) Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 110: 643-648, 1984
  - 10) Biagi PL, Hrelia S, Celadon M. Erythrocyte membrane fatty acid composition in the children with atopic dermatitis compared to age-matched controls. *Acta Paediatr* 82: 789-790, 1993
  - 11) Nagel G, Nieters A, Becker N, Linseisen J. The influence of the dietary intake of fatty acids and antioxidants on hay fever in adults. *Allergy* 58 (12): 1277-1284, 2003
  - 12) Simopoulos AP. Omega n-3-fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 54: 438-463, 1991
  - 13) Sanders TA. Polysaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 71 (1): 176S-178S, 2000
  - 14) Calder PC. Polysaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Lipids* 36: 1007-1024, 2001
  - 15) Oliwiecki S. Levels of essential and other fatty acids in plasma and red cell phospholipids from normal controls and patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 71 (3): 224-228, 1991
  - 16) Sauerwald TU, Hachey DL, Jensen CL, Heird WC. New insights into the metabolism of long chain polyunsaturated fatty acids during infancy. *Eur J Med Res* 2 (2): 88-92, 1997
  - 17) Melnik BC, Plewig G. Atopy: a prostaglandin E precursor- and receptor-dependent defect in T-cell maturation and function? *Br J Dermatol* 123: 126-128, 1990
  - 18) Calder PC, Miles EA. Fatty acids and atopic disease. *Pediatric Allergy Immunol* 11 (13): 29S, 2000
  - 19) Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 10: 6-12, 1997
  - 20) Hodge L, Peat JK, Salome C. Increased consumption of polyunsaturated oils may be a cause of increased prevalence of childhood asthma. *Aust NZ J Med* 24: 727, 1994
  - 21) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136: 234-257, 1986
  - 22) William WB. Mechanisms and advances in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 105: S593-S598, 2000
  - 23) Kapsenberg ML, Wierenga EA, Stiekema FEM. Th1 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4+ lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 98: 59-63, 1992
  - 24) Mark R, Kilkenny M, Plunkett A, Merlin K. The prevalence of common skin conditions in Australian school student. *Br J Dermatol* 140: 468-473, 1999
  - 25) Hanifin JM. Immunologic aspects of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 8: 747-750, 1990
  - 26) Jones HE. Atopic disease and serum immunoglobulin-E. *Br J Dermatol* 92: 17-25, 1975
  - 27) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener (suppl)* 92: 44-47, 1980
  - 28) Kunz B. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 195: 10-19, 1997
  - 29) Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37: 911-917, 1959
  - 30) Morrison WR, Smith LM. Precipitation fatty acid methylesters and dimethylacetals from lipids with boron fluoridemethanol. *J Lipid Res* 5: 600-608, 1964
  - 31) Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W. Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Curr Opin Immunol* 11: 648-656, 1999
  - 32) Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 17 (5): 449-459, 2004
  - 33) Wahrburg U. What are the health effects of fat? *Eur J Nutr* 43 (Suppl 1): I/6-11, 2004
  - 34) Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56 (8): 365-379, 2002.
  - 35) WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation, 2003.
  - 36) Schafer T. Intake of unsaturated fatty acids and HDL cholesterol levels are associated with manifestations of atopy in adults. *Clin Exp Allergy* 33: 1360-1367, 2003
  - 37) Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe GE, Rajka G, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 117 (4): 463-469, 1987
  - 38) Mayser P, Mayer K, Mahludjian M, Benzing S, Kramer HJ, Schill WB, Seeger W, Grimminger F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 26 (3): 151-158, 2002
  - 39) Ring J, Kunz B. Unsaturated fatty acids in the treatment of atopic eczema. Handbook of atopic eczema. Berlin: Springer, pp.429-434, 1991
  - 40) van Gool CJ, Zeegers MP, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol* 150 (4): 728-740, 2004
  - 41) Dry J, Vincent D. Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 95: 156-157, 1991
  - 42) Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, et al. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med* 39: 107-111, 2000
  - 43) Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 16: 861-865, 2000
  - 44) Stenius-Aarniala B, Aro A, Hakulinen A, Ahola I, Seppala E, Vaapatalo H. Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma. *Ann Allergy* 62: 534-537, 1989
  - 45) Thien FC, Mencia-Huerta JM, Lee TH. Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 147: 1138-1143, 1993
  - 46) Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in

- children. *Eur Respir J* 11: 361-365, 1998
- 47) Mahrshahi S, Peat JK, Webb K, Oddy W, Marks GB, Mellis CM. CAPS Team. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 15 (6): 517-522, 2004
  - 48) Brown WR, Hansen AE. Arachidonic acid and linoleic acid of serum in normal and eczematous human subject. *Pro Soc Exp Biol Med* 30: 113-116, 1937
  - 49) Chung YM, Kim BS, Kim NI, Lee EY, Choue RW. Study of nutritional status, dietary patterns, and dietary quality of atopic dermatitis patients. *Korean J Nutrition* 38 (6): 419-431, 2005
  - 50) Peat JK, Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 308: 1591-1596, 1994
  - 51) Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 300: 1306-1310, 1990
  - 52) Roberts DCK. Dietary factors in the fall in coronary heart disease mortality. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 44: 97-101, 1991
  - 53) Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M. European Community respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie* 56: 297-303, 2002
  - 54) Zamaria N. Alteration of polyunsaturated fatty acid status and metabolism in health and disease. *Reprod Nutr Dev* 44 (3): 273-282, 2004
  - 55) Snijdewint FGM, Kalinski P, Wieringa EA. Prostaglandin E2 differentially modulates cytokine secretion profiles in human T-helper lymphocytes. *J Immunol* 150: 5321-5329, 1993
  - 56) Gold KN, Weyand CM, Goronzy JJ. Modulation of helper T-cell function by prostaglandins. *Arth Rheum* 37: 925-933, 1994
  - 57) Roper RL, Phipps RP. Prostaglandin E2 and cAMP inhibit B-lymphocyte activation and simultaneously promote IgE and IgG1 synthesis. *J Immunol* 149: 2984-2991, 1992
  - 58) Roper RL, Brown DM, Phipps RP. Prostaglandin E2 promotes B-lymphocyte Ig isotype switching to IgE. *J Immunol* 154: 162-170, 1995
  - 59) Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 61: 345-358, 2002
  - 60) Wright S. Essential fatty acids and the skin. *British J Dermatol* 125: 503-515, 1991
  - 61) Kang K, Tian R. Atopic dermatitis. An evaluation of clinical and laboratory findings. *Int J Dermatol* 26: 27-32, 1987
  - 62) Stone SP, Muller SA, Gleich GJ. IgE levels in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 108: 806-811, 1973
  - 63) Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 73: 62-63, 1993
  - 64) Chung JW, Kim HJ, Kim YW, Chang CY. Serum IgE and Peripheral Blood T- Lymphocytes in Patients with Atopic Dermatitis. *Korean Dermatological Association* 20: 365-373, 1982
  - 65) Kim JS, Rhim KJ, Son SJ. A Study on Serum IgE Levels in Various Dermatoses. *Korean Dermatological Association* 20: 839-843, 1982
  - 66) Noh GW, Lee KY. Plasma Interferon (IFN)- $\gamma$ , Interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-10 Concentrations in Atopic Dermatitis. *Kor Pediatr Allergy Respir* 8 (1): 72-78, 1998
  - 67) Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DYM. Decreased interferon gamma and increase interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes Ig synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 90: 323-332, 1992
  - 68) LeGros GS, Ben-Sasson Z, Seder R, Finkelman FD, Paul WE. Generation of interleukin-4 producing cells *in vivo* and *in vitro*: IL-2 and IL-4 are required for *in vitro* generation of IL-4 producing cells. *J Exp Med* 172: 921-929, 1990
  - 69) Gajewski TF, Joyce J, Fitch FW. Antiproliferative effect of IFN- $\gamma$  in immune regulation. III. Differential selection of Th1 and Th2 murine helper T-lymphocyte clones using recombinant IL-2 and recombinant IFN- $\gamma$ . *J Immunol* 143: 15-22, 1989
  - 70) Walker C, Kagi MK, Ingold P, Braun P. Atopic dermatitis: Correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin Exp Allergy* 23: 145-53, 1993
  - 71) Waller PF. Eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 73: 1-11, 1984
  - 72) Leiferman KM. Eosinophils in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 94 (6 Pt 2): 1310-1317, 1994
  - 73) Yonsei Univ Wonju Christian Hospital Laboratory Medicine.