교 육 강 좌

아토피피부염에 좋은 음식: 위대한 밥상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과학교실

안 강 모

서 론

아토피피부염은 가려움증을 일으키는 만성 염증성 피부질환으로서 IgE 유무에 따라 내인성과 외인성의 2가지 형태로 구분할 수 있다. 최근 용어 사용의 혼란을 줄이기 위해 Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization에서 2003년에 제안한 바에 따르면 기존의 아토피피부염 혹은 atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS)라고 불리우던 질환을 'eczema'로 통일하고, 그 중 아토피 성향을 가지고 있는 경우는 'atopic eczema', 그렇지 않은 경우를 'nonatopic eczema'로 구분하였다.[1] 성인 아토피피부염의 약 80%가 외인성이며, 내인성은 20% 정도라고 알려져 있다.[2] 그러나 이러한 비율은 연구대상, 대상 수, 연구방법에 따라 많이 다르며, 소아를 대상으로 한 연구에서는 nonatopic eczema의 비율이 45~64%로 보고되고 있다.[3,4]

아토피피부염은 다양한 원인에 의해 발생하는 다인성 질환군으로 이해되고 있고, 치료에 있어서도 환자마다 다른 형태의 치료들이 이루어지고 있다. 특히 음식과 관련하여 일부 환자에서는 특정 식품의 섭취를 제한해야 하는 반면, 또 다른 환자에서는 음식의 섭취를 제한할 필요가 전혀 없다. 이러한 회피요법 이외에 최근에 시도되고 있는 아토피피부염 치료 방법으로는 피부장벽이상을 보상할 수 있는 보습제의 사용, 새로운 면역조절제의 투여 및 식이를 통한 중재(dietary intervention)이 있다.

알레르기 식품

아토피피부염 환자에서 혈청내 총 IgE와 식품 특이 IgE의 농도가 높다는 사실은 아토피피부염과 식품 알레르기간에 연관성이 있다는 점을 시사하고 있다.[5] 이후 아토피피부염 환자를 대상으로 한 여러 임상연구에서 이중맹검식품유발시험을 통해 가려움증과 홍반이 특정 식품의 섭취에 의해 유발됨이 관찰되었고,[6-10] 또한 특정 식품의 섭취를 제한할 경우 이들의 피부증상이 현저히 호전됨을 알 수 있었다.[7,10]

식품 특이 IgE를 갖고 있는 아토피피부염 환자에서 식품유발시험을 했을 때 혈액내 히스타민 농도는 증가되었고[11] 호산구는 활성화되었으며[12] 호산구내 여러 화학매개체들이 분비되었다.[13] 아토피피부염의

병태생리에는 식품 특이 IgE 뿐 아니라 식품 특이 T 림프구도 관여하는 것으로 보인다.[14-16] 이러한 실험결과들은 식품에 의해 아토피피부염 증상이 유발되고 섭취 제한에 의해 호전되는 여러 임상연구를 뒷받침하고 있다.

그러나 최근의 한 연구에 의하면 17명의 아토피피부염 환자를 대상으로 식품 종류별로 총 58회의 식품유발검사를 시행해 보았을 때 1명의 환자에서만 아토피피부염 증세가 악화되는 소견을 보였다.[17] 이러한 결과는 아토피피부염 환자가 특정 식품을 섭취했을 때 나타나는 증상은 주로 두드러기나 아나필락시스와 같은 IgE 매개형 증상일 뿐 아토피피부염 증상 자체가 악화되는 것은 아니라는 것을 보여주고 있으며, 따라서 아토피피부염에서 증상 악화 인자로서의 식품 알레르기는 IgE 매개형 반응과는 구분해야 함을 시사하고 있다.

면역학적 이상이 먼저 발생하고 이후에 피부 염증반응이 일어난다는 “inside-outside hypothesis”로 아토피피부염의 발생 기전을 과거부터 설명해왔던 것에 비해 최근에는 피부장벽을 구성하는 filaggrin (FLG)의 결함이 발견됨으로써[18] 아토피피부염에서의 1차적 원인은 피부장벽의 이상이며 흔히 동반되는 알레르겐에의 감작은 2차적으로 일어나는 현상이라는 “outside-inside hypothesis”가 대두되었다.[19] 또한 땅콩에 대한 감작이 피부를 통해 이루어질 수 있다고 보고된 바 있어서 이러한 가설이 설득력을 얻고 있다.[20] IL-4가 FLG와 desmoglein 3의 발현을 억제한다는 결과들은 “outside-inside hypothesis”보다 더 나아가 “outside-inside-outside hypothesis”까지 발전하였다.[21-23]

결국 아토피피부염의 발생이 면역학적 이상부터 시작하였는지, 아니면 피부장벽 이상부터 시작하였는지는 아직 잘 모르지만 결과적으로는 면역학적 이상과 피부장벽 이상이 공존하게 되면서 임상적으로는 식품알레르겐(예, 계란, 우유)에의 감작이 아토피피부염의 발생 혹은 중증도와 관련된 위험인자로 작용하는 것으로 보인다. 또한 이러한 기전에 의해 식품알레르겐에 감작되어 있는 환자들은 아토피피부염이 지속적인 경과를 밟을 위험이 높다.[24] 앞으로 아토피피부염의 치료 혹은 예방에 있어서 식품알레르겐에의 감작 및 식품알레르기 발생 억제가 치료의 목표가 되어야 함은 틀림없을 것으로 판단된다.

특정 식품 알레르겐의 섭취를 제한해야 할 경우에는 알레르기를 일으키는 음식물을 철저히 확인한 후에 해당 식품 뿐 아니라 그 특정 단백질이 성분으로 포함된 식품까지를 철저히 제한해야 하며, 동시에 이로 인한 영양학적 불균형을 해소하기 위해 대체식품을 개발하고 알려주어야 한다. 예를 들어 우유 알레르기가 있는 경우 우유대신 대체식품으로서 완전가수분해 조제유(HA 분유, Pregestimil, Neutramigen, Alimentum 등)가 추천되고, amino acid-based formula (Neocate)가 이용되기도 한다. 그러나 IgE 비매개형 우유알레르기의 경우에는 약 50%의 환자에서 대두에도 동시에 반응을 보이므로 대체식품으로서 대두를 섭취하는 것은 주의를 요하며,[25] 산양유는 우유와 교차반응을 보이므로 대체음식으로서는 부적절하다. 또한 우유 알레르기가 있는 경우에는 우유를 가공한 요구르트, 버터, 치즈, 크림 등의 유가공품과 우유를 넣어 만든 식품도 섭취하지 말아야 한다. 우유를 제한하는 경우 어린이의 칼슘 섭취가 제한되기 때문에 칼슘을 대치할 수 있는 식품을 선택해주어야 한다. 칼슘강화제품이나 칼슘이 많은 식품으로는 뼈째 먹는 생선, 두부, 녹색채소 등이 있다.

우유와 더불어 가장 흔한 식품 알레르겐으로 알려진 계란은 영유아기에 특히 문제가 되고 있다. 계란의 섭취를 제한하기 위해서는 직접적인 계란의 섭취도 제한해야 하지만 계란이 재료로 들어가는 케이크, 빵,

과자, 소스, 마요네즈와 어묵, 핫도그, 튀김 등의 음식물에 대해서도 섭취를 제한해야 한다. 한편 성장기에 있는 영유아에게 계란은 완전 단백질 식품이기도 하여 계란의 섭취를 제한하는 경우에는 성장과 발육을 위하여 육류, 생선, 두부, 유제품 등 다른 단백질원을 선택하여 충분히 공급해주어야 한다.

2007년 10월 19일에 식품의약품안전청에서 고시한 식품 등의 세부표시기준에 의하면 한국인에게 알레르기를 유발하는 것으로 알려진 난류, 우유, 메밀, 땅콩, 대두, 밀, 고등어, 게, 새우, 돼지고기, 복숭아, 토마토를 함유하거나 이들 식품으로부터 추출 등의 방법으로 얻은 성분과 이들 식품 및 성분을 함유한 식품 또는 식품첨가물을 원료로 사용하였을 경우에는 함유된 양과 관계없이 원재료명을 표시하도록 하였다. 따라서 이제는 특정 식품의 섭취를 제한해야 하는 경우에는 각 제품의 성분명을 꼼꼼하게 확인함으로써 원하지 않는 알레르겐의 섭취를 예방할 수 있게 되었다.

모 유

2000년 American Academy of Pediatrics (AAP) Committee on Nutrition[26]과 1999년 European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI)와 European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)[27]에서 알레르기를 예방하기 위해 권장하고 있는 방법은 적어도 출생 후 4~6개월간은 모유수유만을 시행하는 것이다(exclusive breast-feeding). 총 4,089명의 출생코호트를 생후 4년까지 전향적으로 관찰한 스웨덴의 연구를 보면 출생후 4개월 이상 모유수유만을 시행한 군에서 아토피피부염의 발생 위험이 감소함을 알 수 있었다(OR, 0.78; 95% CI 0.63~0.96).[28] 18개의 전향적 연구를 메타분석한 결과에서도 출생 후 3개월 이상 모유수유만을 시행한 군에서 아토피피부염의 발생이 낮게 나타났다(OR, 0.68; 95% CI 0.52~0.88).[29] 그러나 1,314명의 출생코호트를 생후 7년까지 전향적으로 관찰했던 독일의 연구에서는 모유수유의 기간이 길어질수록 아토피피부염의 유병률이 높아지는 결과를 보이고 있어서(OR, 1.03; 95% CI 1.00~1.06)[30] 모유수유가 오히려 아토피피부염의 발생을 유발하고 있음을 보여주고 있다. 또한 일부 중증의 아토피피부염 환자에서는 모유수유를 중단하는 것이 오히려 피부증상을 호전시키기도 한다.[31] 따라서 현재로서는 아토피피부염의 발생 위험성이 있는 군을 포함한 모든 영아에서 아토피피부염의 발생을 예방하기 위해 모유수유를 적극 권장해야 하나, 일부 환자의 경우에는 모유를 통한 식품 알레르겐 감작과 이로 인한 아토피피부염의 증상 악화가 나타나므로 이들에서는 모유수유를 오히려 중단해야 한다.

가수분해 조제유

아토피피부염의 발생 위험성이 높지만 여러 가지 사정으로 인해 모유수유가 불가능한 경우에는 대체식이로 저알레르기성 조제유, 즉 완전가수분해 조제유가 추천된다. 이에 대한 근거로는 생후 첫 4개월 동안 완전가수분해 조제유 섭취를 하면서 동시에 solid food 섭취를 제한하는 경우 생후 4년 동안의 아토피피부염 및 식품 알레르기의 발생빈도가 감소한다는 보고가 나와 있고,[32,33] 특히 이러한 예방효과는 아토피피부염의 가족력이 있는 경우에 현저하였다.[34] 최근 보고된 출생코호트 결과를 보면 생후 4개월 동안 일반

조제유를 섭취한 아이들에 비해 가수분해 조제유(partially hydrolyzed whey formula, extensively hydrolyzed whey formula, extensively hydrolyzed casein formula)를 섭취한 경우에 아토피피부염의 발생이 감소하였고(각각의 OR 0.79, 0.92, 0.71), 이러한 예방 효과는 생후 6년까지도 유효하였다.[35)]

프로바이오틱스(Probiotics)

프로바이오틱스의 알레르기 질환 발생에 대한 예방효과를 증명하기 위해 알레르기 질환의 가족력이 있는 임산부를 모집하여 출산 4~8주 전부터 *Lactobacillus* GG를 투여하고 아기가 태어나면 출생 후 6개월까지 *Lactobacillus* GG를 투여한 후 아토피피부염을 비롯한 알레르기 질환의 발생률을 비교하는 무작위 이중맹검 위약대조 시험을 시행하였다. 2세가 되었을 때 *Lactobacillus* GG 비투여군은 46%에서 아토피피부염이 발생한데 비해 *Lactobacillus* GG 투여군에서는 23%만이 발생하였고,[36)] 이러한 예방효과는 4세 및 7세가 될 때까지도 지속되었다.[37,38)] 그러나 이들 영아에서 식품 알레르겐에의 감작에는 예방효과가 없었으며, 아토피피부염의 발생이 감소한 정확한 기전은 알 수 없지만 프로바이오틱스 투여군의 모유에서 더 많은 양의 TGF-β2가 관찰되는 사실과 관련이 있는 것 같다.[39)]

최근 Ovalbumin (OVA)으로 감작을 유도하는 CH3/HeJ mice 모델에서 *Bifidobacterium*을 미리 투여한 군은 투여하지 않은 군에 비해 OVA-특이 IgE와 IgG1의 혈중 농도가 감소하고 꼬리에 나타나는 알레르기 증상이 감소하였다는 결과가 보고되었다.[40)] 이러한 결과는 *Lactobacillus* GG 이외에 *Bifidobacterium*에 의한 알레르기 질환 예방 가능성을 시사하고 있다. 최근 국내에서도 알레르기질환의 고위험군을 대상으로 출생코호트를 1세까지 추적관찰하여 프로바이오틱스 혼합물(*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus*) 아토피피부염 발생 예방 효과를 볼 수 있었다.[41)]

이러한 예방효과에도 불구하고 이미 아토피피부염이 발생한 환자에게 프로바이오틱스를 투여하였을 때의 치료효과에 대해서는 메타분석을 시행한 결과 뚜렷한 효과를 볼 수 없었다.[42)]

비타민 D

아토피피부염의 병태생리와 관련하여 선천면역(innate immunity)의 이상이 많이 거론되고 있다. 특히 아토피피부염에서는 cathelicidin과 같은 antimicrobial peptide의 생산이 감소하여 감염에 취약하며, 이러한 이유로 인해 피부 염증이 지속 및 악화되는 것으로 알려져 있다. 피부의 각질세포(keratinocytes)에서는 Toll-like receptor 2가 활성화되면 CYP27B1이 발현되고, 이 CYP27B1은 비활성형인 25-hydroxyvitamin D를 활성형인 1,25-dihydroxyvitamin D으로 전환시킴으로써 cathelicidin의 생산을 유도한다.[43)] 최근 14명의 아토피피부염과 14명의 대조군을 대상으로 경구용 vitamin D3 (cholecalciferol) 4,000 IU을 21일간 매일 복용하도록 했던 연구에서 cathelicidin의 발현이 증가됨이 밝혀졌으며, 이로써 아토피피부염 피부에서의 면역결핍 상태를 호전시킬 수 있는 계기가 마련되었다.[44)]

아토피피부염의 발병 및 악화에 관여하는 염증세포 중 T 림프구는 가장 중요한 세포 중 하나이다. 특히 skin-homing T 림프구의 표적기관 내 침윤은 아토피피부염의 특징적인 병리 소견이며, 이러한 침윤에는

세포 표면에 있는 cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)가 관여하는 것으로 알려져 있다.[45-47] 이와 관련하여 아토피피부염 환자의 말초혈액으로부터 T 림프구를 분리하여 1,25D(3) (vitamin D3의 활성형)을 투여하여 배양하면 CLA의 발현이 감소하고, C57BL/6 mice에 1,25D(3)를 투여하였을 때 effector CD4+ T 림프구의 침윤이 감소하였다고 보고되었다.[48] 이러한 결과들은 아토피피부염 환자에서 vitamin D의 투여가 임상적으로 유용할 가능성이 있음을 시사하고 있으며, 앞으로 많은 환자들을 대상으로 하는 무작위 연구가 필요할 것으로 보인다.

기타 음식물

역학조사에서는 사회가 경제적으로 발달하면서 알레르기질환의 유병률이 함께 증가하는 것으로 보고 있으며, 그 이유 중 하나는 식이섭취의 변화 때문일 것으로 추정하고 있다. 그중 항염 작용이 있는 Omega-3 지방산의 섭취 감소가 아토피피부염과 같은 염증성 피부질환을 증가시킬 가능성이 있다는 연구결과도 있으나,[49-51] 아토피피부염의 발생을 예방하는 효과는 별로 없는 것으로 보이며[52] 아토피피부염 환자에서 omega-3 지방산을 투여했을 때의 치료효과에 대해서는 아직 연구 중에 있다.[53]

외래 진료를 하다보면 아토피피부염의 치료를 위해 환자의 식사를 모두 유기농 농산물로 하는 경우를 종종 볼 수 있다. 유기농법은 기존의 농사방법에 비해 인위적인 항생물질, 제초제 등의 화학물질들을 사용하지 않는 방법을 말하며, 이렇게 재배된 농산물은 안전성이나 영양 측면에서는 유리한 점이 있을지 몰라도 식품알레르기 측면에서는 알레르겐에 해당하는 단백질을 기존 농산물과 다름없이 함유하고 있으므로 더 유리한 점이 없다고 할 수 있다. 따라서 특정 식품의 섭취를 제한해야 하는 환자의 경우에 해당 농산물을 재배방법만 다른 유기농 농산물로 대체할 이유는 없다. 또한 아토피피부염의 발생과 유기농 농산물 섭취와의 관계를 연구한 단면연구 혹은 출생코호트 연구에서는 연관성이 없는 것으로 보인다.[54,55]

맺음말

아토피피부염의 치료에 있어서 음식물의 위치는 회피 혹은 치료목적의 투여를 고려할 수 있다. 아토피피부염 환자 중 일부는 특정 음식물의 섭취에 의해 증상이 지속되고 악화될 수 있으므로 정확한 진단을 통해 해당 음식물을 찾아내어 섭취 제한을 할 수 있도록 도와주되, 대체식이를 제시하여 정상적인 성장과 발달이 이루어질 수 있도록 환자 관리를 하는 것이 중요하다. 아토피피부염의 예방을 위한 식이섭취 방법으로는 과거부터 모유 수유 혹은 가수분해 조제유의 섭취를 권장하였고, 이들의 예방효과는 연구를 통해 증명되고 있으므로 현재 임상의들이 외래에서 적용할 수 있겠다. 조금 더 적극적인 아토피피부염 치료방법으로서 피부장벽 이상을 보상할 수 있는 보습제 혹은 국소적으로 사용할 수 있는 새로운 면역조절제가 최근에 개발되고 있으며, 이와 더불어 프로바이오틱스나 비타민 D 등을 섭취하는 방법이 긍정적인 효과를 보이고 있어 앞으로의 연구결과에 따라 임상에서 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
2. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 2003;112:252-62.
3. Carbon N, Ducombs G, Mortureux P, Perromat M, Taieb A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 1996;35:27-32.
4. Bohme M, Wick man M, Nordvall SL, Svartengren M, Wahlgren CF. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to four years. Clin Exp Allergy 2003;33:1226-31.
5. Johnson EE, Irons JS, Patterson R, Roberts M. Serum IgE concentration in atopic dermatitis. Relationship to severity of disease and presence of atopic respiratory disease. J Allergy Clin Immunol 1974;54:94-9.
6. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998;101:E8.
7. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:13-9.
8. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. J Pediatr 1985; 107:669-75.
9. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. Jama 1992;268:2840-4.
10. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. J Pediatr 1989; 115:23-7.
11. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. N Engl J Med 1984;311:372-6.
12. Magnarin M, Knowles A, Ventura A, Vita F, Fanti L, Zabucchi G. A role for eosinophils in the pathogenesis of skin lesions in patients with food-sensitive atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1995;96:200-8.
13. Suomalainen H, Soppi E, Isolauri E. Evidence for eosinophil activation in cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:27-31.
14. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. Allergy 1997;52:755-9.
15. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:1053-8.
16. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy 2000;55:281-5.
17. Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. Dermatol Ther 2006;19:97-103.
18. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-6.
19. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. Trend Mol Med 2008;14:20-7.
20. Lack G, Gox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 2003;348:977-85.
21. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Bouniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol 2007;120:150-5.
22. Kobayashi J, Inai T, Morita K, Moroi Y, Urabe K, Shibata Y, et al. Reciprocal regulation of permeability through

a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. Cytokine 2004;28:186-9.
23. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-Inside” (and Now Back to “Outside”) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol 2008;128:1067-70.
24. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-31.
25. Murano MA, Giampietro PG, Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:9-101.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000;106:346-9.
27. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
28. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. J Allergy Clin Immunol 2005;116:657-61.
29. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol 2001;45:520-7.
30. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. Clin Exp Allergy 2002;32:205-9.
31. Eigenmann PA. Breast-feeding and atopic eczema dermatitis syndrome: protective or harmful? Allergy 2004;59 Suppl 78:42-4.
32. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:173-81.
33. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1179-90.
34. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow’s milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. J Allergy Clin Immunol 2003;111:533-40.
35. Von Berg A, Filipaik-Pittroff B, Kramer, U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study(GINI). J Allergy Clin Immunol 2008;121:1442-7.
36. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1076-9.
37. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:1869-71.
38. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1019-21.
39. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. J Allergy Clin Immunol 2002;109:119-21.
40. Kim H, Lee SY, Ji GE. Timing of bifidobacterium administration influences the development of allergy to ovalbumin in mice. Biotechnol Lett 2005; 27:1361-7.
41. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SK, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotics (*Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of atopic dermatitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Allergy Immunol (in submission).
42. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:116-21.

43. Liu P, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science 2006;311:1770-3.
44. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2008;122:829-31.
45. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerdineg D, Kupper TS. Cutaneous lymphocuyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. Nature 1997;389:978-81.
46. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. N Engl J Med 1999;341:1817-28.
47. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 2004;4:211-22.
48. Yamanaka K, Dimitroff CJ, Fuhlbrigge RC, Kakeda M, Kurokawa I, Mizutani H, et al. Vitamin A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression. J Allergy Clin Immunol 2008;121:148-57.
49. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune response and clinical outcomes in infants at risk of atopic: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1178-84.
50. Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. Allergy 2006;61:1009-15.
51. Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:335-8.
52. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. Allergy 2009;64:840-8.
53. Bath-Hextall F, Delamere F, Humphreys R, Williams HC, Zhang W. Dietary supplements for established atopic eczema (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD005205. DOI: 10.1002/14651858.CD005205. pub2.
54. Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. J Allergy Clin Immunol 2006;117:59-66.
55. Kummeling I, Thijs C, Huber M, van de Vijver LPL, Snijders BEP, Penders J, et al. Consumption of organic foods and risk of atopic disease during the first 2 years of life in the Netherlands. Br J Nutr 2008;99:598-605.