

## 新北市政府 111 年度自行研究報告

研究報告名稱：

補充維生素 D 對於純母乳哺育嬰兒改善  
異位性皮膚炎的相關性觀察研究

研究機關：新北市立聯合醫院

研究人員：黃永賢

研究期程：111.01.01-111.12.31

## 新北市政府 111 年度自行研究成果摘要表

計 畫 名 稱	補充維生素 D 對於純母乳哺育嬰兒改善異位性皮膚炎的相關性觀察研究
期 程	自 111 年 1 月 1 日至 111 年 12 月 31 日
經 費	320,000 元
緣 起 與 目 的	本實驗研究之目的在於探討補充維生素 D 對於純母乳哺育的嬰兒在預防異位性皮膚炎上的可能效益。
方 法 與 過 程	預計收案 80 個一歲以下純母乳哺育且患有異位性皮膚炎的嬰兒。用問卷調查嬰兒父母的過敏史，母親懷孕時是否有補充維生素 D，生產的方式、是否有補充維生素 D。檢驗母親血中和多餘母乳中的維生素 D 的含量。檢驗嬰兒血中的維生素 D 數值及過敏指數 IgE 和過敏原 Mast。使用臨床上常用的 SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) 評估異位性皮膚炎的嚴重度。比較食物史中有補充維生素 D 和沒有補充的二組，其 SCORAD、serum vitamin D level、和 IgE level 是否有差別。

<p>研究發現及建議</p>	<p>總共搜集了 16 個病人，其中有 4 個病人有補充維生素 D, 另外 12 個人則沒有。相對於有補充維生素 D 的病人，沒有補充維生素 D 的病人血清中的維生素 D 含量較低(17.82 vs 43.29, p=0.006)，有較高的 IgE(91.86 vs 50.63, p=0.472)，有較高的疾病嚴重指數 SCORAD(33.77 vs 23.15, p=0.159)。在 12 個沒有補充維生素 D 的病人，其血液中的維生素 D 與媽媽血清中的維生素 D 成強度正相關(<math>\rho=0.817</math>, p=0.001)，而與母乳中的維生素 D 成中度正相關(<math>\rho=0.659</math>, p=0.054)，與血清中的 IgE 呈中度負相關(<math>\rho=-0.5740</math>, p=0.051)。</p> <p>純母乳哺餵的嬰兒，如果補充維生素 D，也許可以減少異位性皮膚炎的發生。沒有補充維生素 D 的純母乳哺餵嬰兒，血清中的維生素 D 越低也許與致敏性有相關。</p>
<p>備註</p>	

## 摘要

關鍵字：異位性皮膚(Atopic dermatitis), 維生素 D (vitamin D)

背景：異位性是一種慢性、造成極度搔癢、發炎性皮膚疾病，也是小孩最常見的皮膚疾病。它在小孩的盛行率約 15~30%，在成人約 5~10%，而在六個月以下的嬰兒則約 15.5%~24%。喝母乳跟異位性皮膚炎的發生相關性目前沒有定論。但母乳在營養上、和免疫功能上的優點，讓母乳哺育是目前醫學上所推薦。在我們實驗室過去的研究發現，喝維生素 D 含量較低的母乳的嬰兒，其發生異位性皮膚炎的風險較高。近幾年來，多數的文獻指出維生素 D 的補充可以改善兒童和成人異位性皮膚炎的症狀。但在純母乳哺育的嬰兒從出生開始補充維生素 D，是否可以改善異位性皮膚炎則是沒有相關的文獻。

目的：本研究之目的在於探討補充維生素 D 對於純母乳哺育的嬰兒在預防異位性皮膚炎上的可能效益。

方法：預計收案 80 個一歲以下純母乳哺育且患有異位性皮膚炎的嬰兒。用問卷調查嬰兒父母的過敏史，母親懷孕時是否有補充維生素 D，生產的方式、是否有補充維生素 D。檢驗母親血中和多餘母乳中的維生素 D 的含量。檢驗嬰兒血中的維生素 D 數值及過敏指數

IgE 和過敏原 Mast。使用臨床上常用的 SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) 評估異位性皮膚炎的嚴重度。比較食物史中有補充維生素 D 和沒有補充的二組，其 SCORAD、serum vitamin D level、和 IgE level 是否有差別。

重要發現：總共搜集了 16 個病人，其中有 4 個病人有補充維生素 D，另外 12 個人則沒有。相對於有補充維生素 D 的病人，沒有補充維生素 D 的病人血清中的維生素 D 含量較低(17.82 vs 43.29,  $p=0.006$ )，有較高的 IgE(91.86 vs 50.63,  $p=0.472$ )，有較高的疾病嚴重指數 SCORAD(33.77 vs 23.15,  $p=0.159$ )。在 12 個沒有補充維生素 D 的病人，其血液中的維生素 D 與媽媽血清中的維生素 D 成強度正相關( $\rho=0.817$ ,  $p=0.001$ )，而與母乳中的維生素 D 成中度正相關( $\rho=0.659$ ,  $p=0.054$ )，與血清中的 IgE 呈中度負相關( $\rho=-0.5740$ ,  $p=0.051$ )。

主要建議：純母乳哺餵的嬰兒，如果補充維生素 D，也許可以減少異位性皮膚炎的發生。沒有補充維生素 D 的純母乳哺餵嬰兒，血清中的維生素 D 越低也許與致敏性有相關。

## 壹、主旨及背景說明

異位性皮膚炎(Atopic dermatitis)是一種慢性、造成極度搔癢、發炎性皮膚疾病，也是小孩最常見的皮膚疾病<sup>1</sup>。它在小孩的盛行率約15~30%，在成人約5~10%，而在六個月以下的嬰兒則約15.5%~24%<sup>2</sup>。此病會造成病人生活上很多的併發症和副面影響<sup>3</sup>。病人因為極度的搔癢，影響生活品質，也連帶睡眠品質不好。外表明顯的皮膚病灶，也造成病人在社交上的困難。病人因為此疾病，必須塗很多保濕產品，多次就醫，也造成經濟上很大的負擔<sup>4</sup>。異位性皮膚炎也是過敏進行式(atopic march)的首部曲，後續可能造成氣喘和過敏性鼻炎<sup>5</sup>。身為兒科醫師，希望可以找到造成此疾病的風險因子及預防方法，減少兒童承受疾病的折磨。

喝母乳跟異位性皮膚炎的發生相關性目前沒有定論。但母乳在營養上、和免疫功能上的優點，讓母乳哺育是目前醫學上所推薦。母乳的維生素D含量平均只有20IU/L，純母乳哺餵的嬰兒每日獲得維生素D量不到世衛組織建議的量(400IU/day)的20%<sup>6,7</sup>。很多研究顯示，血清中的維生素D的濃度，與異位性皮膚炎的嚴重度成負相關<sup>8,9</sup>

本研究之目的在於探討補充維生素D對於純母乳哺育的嬰兒在預防異位性皮膚炎上的可能效益。如實驗結果顯示維生素D在異位

性皮膚炎預防上有幫助，在兒童預防保健的門診時，便可以建議純母乳哺餵的爸媽，應該讓嬰兒補充維生素 D。

## 貳、相關研究及文獻之探討

異位性皮膚炎的疾病機制可能是複合形的因性所造成，這包括皮膚屏障的缺損、免疫失調、環境因子及感染因子的交互結果<sup>10,11</sup>。皮膚屏障的缺損使得過敏原、細菌和病毒容易侵入體內，先天性的免疫(innate immune)的失衡也使得這樣的情形更加嚴重。這使得發炎反應趨向 T helper-2 反應，而釋放了白細胞介性 4 和 5 (interleukin [IL]-4, IL-5)，促使了免疫球蛋白 E 製造(IgE)。最終造成了皮膚發炎以及搔癢感。

近年來的研究顯示維生素 D 在過敏性皮膚疾病，尤其是異位性皮膚炎，扮演著重要的角色<sup>12,13</sup>。很多研究顯示，血清中的維生素 D 的濃度，與異位性皮膚炎的嚴重度成負相關<sup>8,9</sup>。使用補充維生素 D 治療維生素 D 缺乏的異位性皮膚炎患者，症狀有明顯改善<sup>9,14</sup>。這背後的原因，可能是因為維生素 D 影響著先天性的免疫及後天免疫(adaptive immune)，影響細胞的分化，調節角質細胞(keratinocyte)的增生與分化，而且與角質細胞分泌抗微生物肽(antimicrobial peptie)有關<sup>15-17</sup>。而這些過程，跟異位性皮膚炎的形成機制有關。

喝母乳跟異位性皮膚炎的發生相關性目前沒有定論<sup>18</sup>。很多國家的世代研究也顯示，延長純母乳哺餵（沒有在 4~6 個月大時導入副食品），會提高異位性皮膚炎的風險<sup>19-21</sup>。我們團隊之前的研究顯



示，純母乳的異位性皮膚炎的嬰兒，如果暫時改成配方奶，可以改善異位性皮膚炎的症狀<sup>22</sup>。我們的團隊進一步分析，母乳裡的維生素D含量與純母乳有異位性皮膚炎嬰兒的嚴重成反比<sup>23</sup>。這些證據顯示，純母乳可能導致嬰兒維他命D攝取不足，而容易形成異位性皮膚炎。但目前沒有研究真正指出，純母乳的嬰兒有異位性皮膚炎，其血中的維生素D真的有缺乏。

研究顯示，維生素D缺乏，會使腸胃道黏膜裡的CD103+樹突細胞(dendritic cell)數量減少，而CD103+樹突細胞與形塑腸胃道的T調節細胞有關。這可能導致腸胃道容易發炎，也使得腸胃道的耐受性下降，而容易導致過敏<sup>24</sup>。腸胃道容易發炎，也造成腸內菌容易滋生壞菌為主<sup>25</sup>。補充維生素D將可使腸胃道的發炎獲得改善<sup>26</sup>，也可以降低腸內菌的壞菌減少<sup>27</sup>。

根據以上，我們將搜集純母乳且患有異位性皮膚炎的嬰兒，去檢驗他們血清中的維生素D是否有缺乏。我們同時檢驗母親的血清及母乳中的維生素D含量，以了解嬰兒的維生素缺乏是否真的因為攝取不足。我們也要分析嬰兒血清中的維生素D含量與其異位性皮膚炎的嚴重度的相關性。

## 參、研究方法

此計畫預計在台大兒童醫院兒科門診、新北市立聯合醫院及輔大附設醫院收案80個一歲以下純母乳哺育且患有異位性皮膚炎的嬰兒。我們根據嬰兒的dietary history (問卷調查), 分成出生後有補充維生素D, 跟沒有補充維生素D二個組別。用問卷調查嬰兒父母的過敏史, 母親懷孕時是否有補充維生素D, 生產的方式。檢驗母親血中和多餘母乳中的維生素D的含量。同時, 檢驗嬰兒血中的維生素D數值及過敏指數IgE和過敏原Mast。使用臨床上常用的SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)評估異位性皮膚炎的嚴重度。

檢驗血清中維生素D使用維生素D 25(OH)D的kit, 讓血清中的25(OH)D與螢光抗體結合, 最後用螢光reader, 計算出血清中25(OH)D的含量。

檢驗母乳中的25-OH-VitD, 我們用維生素D 25-OH-VitD標準試劑, 在高效液相層析儀上建立標準模式。我們把搜集到的母乳離心後, 去除大分子蛋白, 取出懸浮液, 利用高效液相層析(high performance liquid chromatography)方法, 去偵測母乳中25-OH-VitD的含量。

我們使用20版的SPSS 統計軟體 (International Business Machines Corp., Armonk, New York, USA)。病人的年紀、臨床評估

(SCORAD)、還有檢驗數據用平均數 (mean) $\pm$  標準差 (standard deviation, SD)表現。維生素D檢驗數值和IgE及SCORAD的相關性，用斯皮爾曼等級相關係數 (Spearman's rank correlation)計算。相關程度依照相關係數的絕對值 ( $|\rho|$ ) 分為: 當  $|\rho| > 0.7$ , 為強相關，當  $|\rho|$  介於0.4-0.7之間，為中度相關，當  $|\rho| < 0.4$ , 為弱相關。檢驗數值和SCORAD之間的關係用散佈圖 (scatter plot)表現。有無補充維生素D二者檢驗數值和SCORAD的比較，使用t檢定。本研究的所有統計，p value小於0.05，視為具有顯著性差異 (statistical significance)。

## 肆、研究發現

本研究總共搜集了16個病人，有4個嬰兒出生即補兒維生素 D，有12個病人沒有補充維生素 D。這16人的實驗數值如表一。有補充維生素 D 的病人血清維生素 D 濃度比沒有補充維生素 D 的高。有補充維生素 D 的病人的 IgE 及 SCORAD 平均數值比沒有補充維生素 D 的還要低，雖然沒有達到統計上的意義。

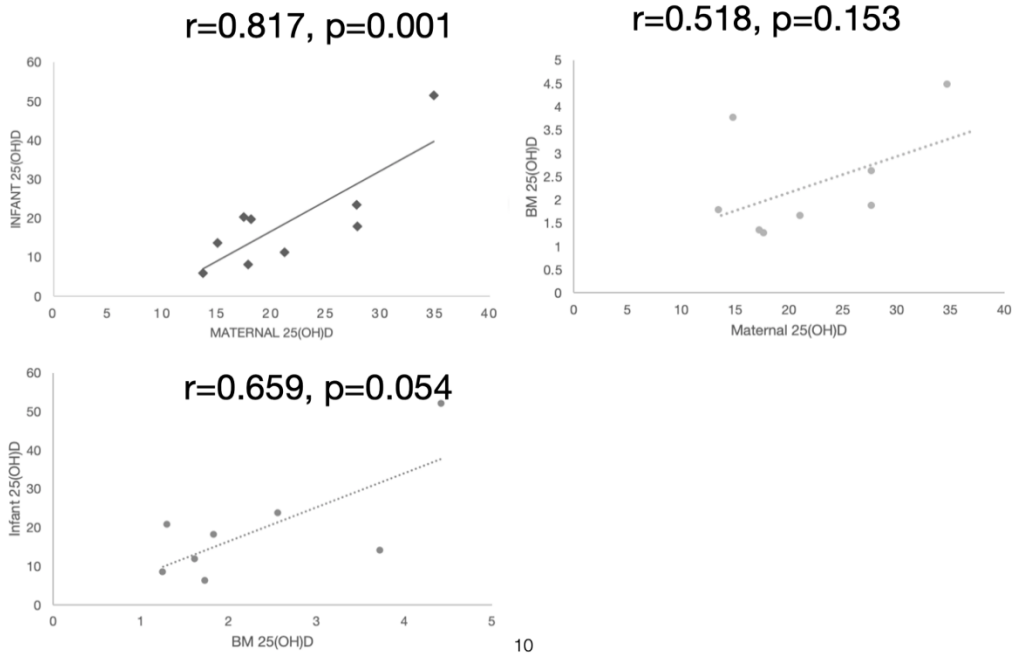
表一、異位性皮膚炎病人有無補充維生素 D 的相關檢驗數值

	Vitamin D supplement	No Vitamin D supplement	p value
Number	4	12	
Infant 25(OH)D (ng/ml)	43.29	17.82	0.006
Maternal 25(OH)D (ng/ml)	33.05	21.62	0.058
BM 25OH-VitD (ng/dL)	2.71	2.16	0.491
IgE	50.63	91.86	0.472
SCORAD	23.15	33.77	0.159

再進一步分析這12個沒有補充維生素D的病人，其母親血液和母乳中維生素D的關係如圖(一)。我們發現媽媽血液的維生素D濃度與寶寶血液中的維生素D濃度呈強度相關。寶寶血液中的維生素D與母乳中的維生素D呈中度正相關。

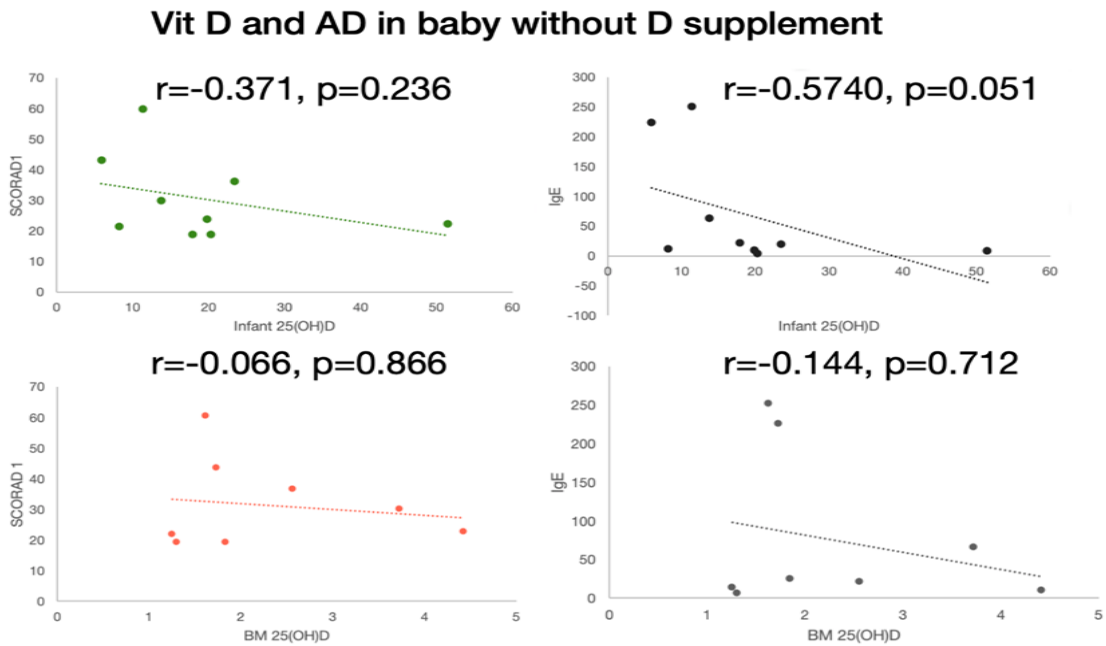
圖一、嬰兒血中維生素D與媽媽血液及母乳中維生素D的相關性

### Vit D between mother and baby without D supplement



這12個病人的疾病嚴重度和IgE與母嬰維生素D的相關性如圖(二)。我們發現IgE與寶寶血液中的維生素D成中度負相關。

圖二、沒有補充維生素D病人的疾病嚴重度和IgE與母嬰維生素D的相關性



## 伍、結論與建議

在本研究中，純母乳有補充維生素D的病人，只有搜集到四個病人，這有可能是取樣的偏差。但也有可能是因為補充維生素D具有保護效果，使得嬰兒較不容易得到異位性皮膚炎，導致搜集到的個案明顯比沒有補充維生素D的個案少。

本研究進行期間，剛好遇到新型冠狀病毒疫情流行，使得收案不易，樣本數不高。但從初步的資料，可以看到，有補充維生素D的病人比起沒有補充維生素D的病人的IgE及疾病嚴重度SCORAD的平均值低。雖然樣本數不高沒有達到統計意義。但相信日後搜集個案變多，其統計結果會逐漸顯著。

純母乳哺育且有補充維生素D的病人個案較少、而且IgE和SCORAD的平均值相關較低。這顯示了維生素D在異位性皮膚炎這個疾病上，可能扮演了保護的角色。

純母乳沒有補充維生素D的病人中，我們發現病人血清中的維生素D濃度與母親的血清維生素D濃度呈強度正相關、而與母乳中的維生素D呈中度正相關。這代表著，純母乳沒有補充維生素D的病人，其維生素D的攝取來源，主要是母乳。而病人血清中的維生素D濃度與過敏指數IgE呈中度負相關。所以，如果可能讓嬰兒有足夠的維生素D來源，也許可以減少過敏指數IgE的上升，也許可以進而預防異位性皮膚炎的發生。

我們的研究顯示了維生素D在異位性皮膚炎上可能的保護效果。可惜疫情期間，民眾不願意走進醫院，增加了收案的困難。再加

上，母乳比起配方奶哺餵的嬰兒，也較不容易得到異位性皮膚炎，以致於收案數不如預期。但可以期待的是，當疫情和緩之後，父母較願意帶小孩來醫院，可以搜集到更多的個案，讓這份研究在統計上，更具有意義，說服力也更強！

以現有的數據來看，我們可以建議，純母乳哺餵嬰兒的爸媽，應該讓嬰兒補充維生素D，以降低得到異位性皮膚炎的風險。而純母乳哺餵沒有補充維生素D的病人，應該補充維生素D來矯正血清中可能較低的維生素D濃度。

## 陸、参考文献

### Uncategorized References

- 1 Kapur, S., Watson, W. & Carr, S. Atopic dermatitis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* **14**, 52, doi:10.1186/s13223-018-0281-6 (2018).
- 2 Kamer, B., Pasowska, R., Dolka, E., Blomberg, A. & Rotsztejn, H. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. *Postepy dermatologii i alergologii* **30**, 277-281, doi:10.5114/pdia.2013.38355 (2013).
- 3 McKenna, S. P. & Doward, L. C. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **8**, 228-231, doi:10.1097/ACI.0b013e3282ffd6cc (2008).
- 4 Barbeau, M. & Bpharm, H. L. Burden of Atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol* **45**, 31-36, doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02345.x (2006).
- 5 Spergel, J. M. & Paller, A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology* **112**, S118-127, doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033 (2003).
- 6 vieth Streym, S. *et al.* Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *The American journal of clinical nutrition* **103**, 107-114, doi:10.3945/ajcn.115.115105 (2016).
- 7 Bae, Y. J. & Kratzsch, J. Vitamin D and calcium in the human breast milk. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **32**, 39-45, doi:10.1016/j.beem.2018.01.007 (2018).
- 8 Baek, J. H. *et al.* The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *The Journal of pediatrics* **165**, 849-854 e841, doi:10.1016/j.jpeds.2014.06.058 (2014).
- 9 Mutgi, K. & Koo, J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* **30**, 303-307, doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01850.x (2013).
- 10 Egawa, G. & Kabashima, K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology* **138**, 350-358.e351, doi:10.1016/j.jaci.2016.06.002 (2016).
- 11 Nomura, T. & Kabashima, K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *The Journal of allergy and clinical immunology* **138**, 1548-1555, doi:10.1016/j.jaci.2016.10.004 (2016).
- 12 Benson, A. A., Toh, J. A., Vernon, N. & Jariwala, S. P. The role of vitamin D in



- the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* **67**, 296-301, doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02755.x (2012).
- 13 Debinska, A., Sikorska-Szaflik, H., Urbanik, M. & Boznanski, A. The role of vitamin D in atopic dermatitis. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug* **26**, 155-161, doi:10.1097/DER.000000000000128 (2015).
- 14 Kim, M. J., Kim, S. N., Lee, Y. W., Choe, Y. B. & Ahn, K. J. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **8**, doi:10.3390/nu8120789 (2016).
- 15 Hewison, M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm* **86**, 23-62, doi:10.1016/b978-0-12-386960-9.00002-2 (2011).
- 16 Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* **5**, 2502-2521, doi:10.3390/nu5072502 (2013).
- 17 Wang, T. T. *et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* **173**, 2909-2912, doi:10.4049/jimmunol.173.5.2909 (2004).
- 18 Kim, J. H. Role of Breast-feeding in the Development of Atopic Dermatitis in Early Childhood. *Allergy, asthma & immunology research* **9**, 285-287, doi:10.4168/aaair.2017.9.4.285 (2017).
- 19 Chuang, C. H. *et al.* Infant feeding practices and physician diagnosed atopic dermatitis: a prospective cohort study in Taiwan. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **22**, 43-49, doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01007.x (2011).
- 20 Miyake, Y. *et al.* Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **20**, 234-241, doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00778.x (2009).
- 21 Sears, M. R. *et al.* Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* **360**, 901-907, doi:10.1016/s0140-6736(02)11025-7 (2002).
- 22 Lin, H. P. *et al.* The influence of breastfeeding in breast-fed infants with atopic dermatitis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* **52**, 132-140, doi:10.1016/j.jmii.2017.06.004 (2019).
- 23 Wang, L. C. *et al.* Lower vitamin D levels in the breast milk is associated with atopic dermatitis in early infancy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* **31**, 258-264, doi:10.1111/pai.13179 (2020).
- 24 Scott, C. L., Aumeunier, A. M. & Mowat, A. M. Intestinal CD103+ dendritic

- cells: master regulators of tolerance? *Trends Immunol* **32**, 412-419, doi:10.1016/j.it.2011.06.003 (2011).
- 25 Ooi, J. H., Li, Y., Rogers, C. J. & Cantorna, M. T. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* **143**, 1679-1686, doi:10.3945/jn.113.180794 (2013).
- 26 Gorman, S. *et al.* Reversible control by vitamin D of granulocytes and bacteria in the lungs of mice: an ovalbumin-induced model of allergic airway disease. *PloS one* **8**, e67823, doi:10.1371/journal.pone.0067823 (2013).
- 27 Mai, V., McCrary, Q. M., Sinha, R. & Gleib, M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J* **8**, 49, doi:10.1186/1475-2891-8-49 (2009).