

대기오염과 기후 변화: 천식에 미치는 영향

박혜경

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

Air pollution and climate change: Effects on asthmatic patients

Hye-Kyung Park

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Along with increases in global warming and air pollution, increased asthma prevalence has been reported in most Westernized regions. Air pollutants enhance IgE-mediated response to aeroallergens and increased airway inflammation. Climate changes including global warming have impact on asthma in a variety of ways. Many epidemiologic studies have shown that climate factors including temperature and humidity influence the severity of symptoms and exacerbation in asthmatic patients. Climate changes can lead to deterioration of air pollution and increase the production and allergenicity of pollens which can enhance airway inflammation. In asthmatic patients, health effects from air pollution and climate changes are complex and may be difficult to assess separately. Herein, recent studies on air pollution and climate factors in asthma are reviewed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:79-84)

Keywords: Air pollution, Asthma, Climate change

서 론

최근 천식 등 알레르기질환의 유병률은 증가하고 있으며, 기후 변화와 대기오염과 같은 환경요인이 유병률 증가의 원인으로 제시되고 있다.¹ 지구온난화로 대표되는 기후 변화는 대기온도의 상승, 강우량 변화, 폭우와 가뭄과 같은 극한 날씨 변동으로 인한 생활환경의 변화를 초래하고 건강에도 큰 영향을 미친다. 기후변화보고서에 의하면 1880-2012년까지 지구 평균 기온은 0.85°C (0.65°C-1.06°C)의 온난화가 나타났고, 1850-1900년의 평균 기온 대비 2003-2012년의 평균 기온은 총 0.78°C (0.72°C-0.85°C) 상승하였다.² 전 세계 온실가스 배출량이 앞으로도 수십 년 동안 계속 증가할 것이며, 2016-2035년 중 평균 지표 온도 변화는 0.3°C-0.7°C의 범위가 될 가능성이 높다고 예측하였다.² 기후 변화는 대기오염물질의 농도와 분포에 영향을 주며, 천식 등 알레르기질환의 악화에 관여한다.³ 최근 기후 변화로 인한 아시아 대륙의 사막화 영향으로 우리나라의 황사 발생횟수는 증가 추세를 보이고 있으며, 연평균 황사 발생빈도가 1990년대의 3.3회에서 2000년 이후에는 평균 8.6회로 급격히 증가하는 등 대기오염 문제는 더욱 더 빈번하고 심각한

수준으로 발생하고 있는 상황이다.⁴ 이 논문에서는 기후 변화와 대기오염이 천식의 경과와 발생에 미치는 영향을 조사한 최근 발표된 연구 결과들을 정리하였다.

대기오염물질이 천식에 미치는 영향

대기오염이 천식 환자의 증상 악화에 관여한다는 것은 잘 알려져 있으며 천식 환자에서 기도과민성 증가, 증상완화제의 사용 증가, 천식 악화로 인한 응급실 방문 및 입원과의 연관성이 확인된 바 있다.^{5,6} 시계열 연구에서 도시 지역의 대기오염은 호흡기 및 심혈관 질환으로 인한 사망자 수의 증가와도 연관성을 보였다.⁷⁻⁹ 대기오염이 호흡기에 미치는 영향은 대기오염물질의 농도와 종류, 노출 기간 및 노출된 사람의 환기량에 따라 다르게 나타나며, 꽃가루나 곰팡이 포자와 같이 실외 대기에 존재하는 알레르겐과의 상호작용을 통해 특히 아토피 등 감수성이 있는 사람에게 영향을 주게 된다.¹⁰ 또한, 기온과 습도의 기상 요소에 따라 대기오염물질의 건강 영향은 다르게 작용할 수 있다.³ 대표적으로 천식에 영향을 주는 대기오염물질에는 미세먼지, 오존, 질소산화물, 이산화황 등이 있다.

Correspondence to: Hye-Kyung Park  <https://orcid.org/0000-0003-4065-2962>
Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7802, Fax: +82-51-254-3127, E-mail: parkhk@pusan.ac.kr
Received: September 6, 2017 Revised: December 12, 2017 Accepted: December 15, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

1. 미세먼지

미세먼지(particulate matter, PM)는 고체 또는 액체 성상의 물질들로 구성된 부유 입자성 분진으로 오염원에서 발생하는 일차입자와 이들 물질이 다른 물질과의 화학반응을 통해 생성되는 이차입자로 구성된다. 입자의 크기에 따라 미세먼지, 초미세먼지와 극초미세먼지로 구분한다. PM10 (미세먼지)은 지름이 10 μm 보다 작은 크기의 먼지로 입자가 크기 때문에 상기도나 큰 기관지에 주로 침착한다. PM2.5 (초미세먼지)는 지름이 2.5 μm 이하인 먼지로 자동차 배기가스, 발전소와 산업공정 등을 포함한 연소과정을 통해 발생한다. 큰 입자에 비해 상대적으로 입자의 크기가 작아 소기도와 폐포에 침착하여, 호흡기에 미치는 건강영향이 PM10에 비해 더 크다고 알려져 있다. 지름이 0.1 μm 보다 작은 PM0.1 (극초미세먼지)은 폐포와 혈관을 통해 흡수되어 심혈관 질환과 사망률 증가에 영향을 준다.

천식 환자에서 미세먼지의 건강 영향에 대해서 최근 많은 역학 연구 결과들이 발표되고 있다. 국내외 여러 연구에서 천식 환자에서 단기간 고농도의 미세먼지 노출은 천식 증상 악화로 인한 응급실 방문의 증가와^{5,11,12} 입원을 증가시키는 결과를 보였다.¹³⁻¹⁵ 또한, 이러한 미세먼지의 건강 영향은 연령에 따라 다르게 나타날 수 있다. 국내 7개 대도시지역에서 PM10 농도와 천식으로 인한 입원율과의 연관성을 평가한 연구에서는 65세 이상 노인군에서 가장 유의한 연관성이 관찰되었다.¹⁴ 건강보험자료를 이용하여 부산 지역의 호흡기질환으로 인한 입원율을 평가한 연구에서는 미세먼지 농도와 이상 기온, 낮은 상대습도와 같은 기상 요소 모두가 알레르기 비염과 천식 등 호흡기질환으로 인한 입원율 증가와 연관성을 보였다.¹³ PM10과 PM2.5는 이상 기온과 상대습도를 보정한 후에도 호흡기질환으로 인한 입원율과 유의한 연관성이 있었고, 이러한 결과는 특히 65세 이상 노인군과 15세 이하 연령군에서 유의하게 관찰되었다.¹³ 뉴욕에서 시행된 연구에서는 천식 환자에서 PM2.5가 입원에 미치는 영향을 평가한 결과, 6-18세의 소아청소년군에서 가장 높은 위험도를 보여 PM2.5 농도가 12 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ 증가함에 따라 중환자실 입원은 26%, 일반병실 입원은 19% 증가하였다.¹¹ 미국 3개 도시에서 대기오염물질이 천식으로 인한 응급실 방문율을 조사한 연구에서도 지역에 관계없이 5-18세 연령군에서 천식 악화의 위험도가 가장 높게 관찰되었다.¹⁶ 이러한 결과들을 볼 때 미세먼지가 천식 악화에 주는 영향은 연령에 따라 차이를 보이며, 성인에 비해 소아와 노인이 취약함을 알 수 있다. 그러나, 일부 연구에서는 미세먼지 노출과 천식 악화의 유의한 연관성이 관찰되지 않았다.^{17,18} 서울 지역에서 성인 천식 환자를 대상으로 시행된 연구에서 미세먼지와 천식 악화로 인한 응급실 방문에 유의한 연관성이 없었다.¹⁷ 춘천 지역에서 천식 악화로 인한 응급실 방문을 조사한 연구에서도 대기오염물질 농도와 천식 급성악화로 인한 응급실 방문과 유의한 연관성이 없었으나, 낮은 상대습도와 강한 바람이 천식 악화로 인한

응급실 방문을 증가시키는 결과를 보여, 대기오염물질뿐만 아니라 습도와 바람과 같은 기상 요소가 천식 악화에 유의한 영향을 준다는 것을 보여 주었다.¹⁸

천식 환자의 경과에 대한 미세먼지의 영향을 평가한 여러 연구들에서 이렇게 다양한 결과들을 보이는 것은 기상 요인, 천식 환자의 인구학적 요인과 연구를 시행한 디자인 등이 연구마다 상이하여 이들 요소가 연구 결과에 영향을 미치기 때문이다. 특히, 기상 요소에 따라 천식 환자에서 대기오염물질에 의한 건강 영향이 달라질 수 있으므로 대기오염물질의 호흡기질환에 미치는 영향을 평가할 때에는 온도나 습도 등의 기상 요인을 고려해야 하겠다.

미세먼지가 천식의 악화와 발생에 관여하는 기전은 감수성이 있는 환자에서 미세먼지는 기도 염증을 유발하고 투과성을 증가시키며, 유발된 기도 염증은 알레르겐의 점막 내 침투를 증가시키고 면역반응을 증강시킴으로써 기도 염증을 악화시키는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 또한, 미세먼지 노출은 기도과민성유발에도 관여한다. 디젤 분진은 미세먼지의 대표적인 구성물질로 단기간 고농도 노출 시 기도과민성 증가를 유발하여 천식의 급성악화에 관여한다.²⁰ 장기간의 미세먼지 노출 시 기도과민성의 발생에도 관여하며, 국내에서 시행된 코호트 연구에서 2년간 추적 관찰하였을 때, 거주지가 주요 도로와 가까운 곳에 거주하는 소아에서 기도과민성이 증가한 결과를 보였다.²¹ 또한 미세먼지 노출은 알레르겐 감작에도 관여하여, 메타분석에서 소아기의 PM2.5 노출과 성장 후 알레르기항원의 감작 간의 연관성이 확인된 바 있다.¹⁰ 미세먼지는 다양한 기전을 통해 천식의 악화와 발생에 관여하므로 천식 환자에서 미세먼지 노출에 대한 각별한 주의가 필요하겠다.

2. 오존

오존은 자동차 배기가스에서 발생하는 질소산화물과 탄화수소가 태양 광선과 광화학산화반응을 일으킴으로써 생성된다. 지리적 위치, 날씨와 계절에 따라 대기 중 오존의 농도는 차이가 나며, 기온이 높아질수록 오존의 농도가 증가하여 특히 여름철에 더 문제가 된다.²²

대기 중 오존 농도의 증가는 천식의 경과에 영향을 주는데, 단기간의 오존 노출은 특히 고온 환경에서 천식 환자의 증상 악화를 유발하며,²³ 천식 악화로 인한 응급실 방문, 입원 및 사망률 증가와 연관성을 보였다.^{24,25} 최근 홍콩에서 시행된 연구에서 여름철의 30°C 이상의 고온은 천식으로 인한 입원을 증가와 유의한 연관성을 보였으며, 대기오염물질 중 특히 높은 오존 농도가 천식으로 인한 입원과 연관된 강력한 인자로 나타나서 고온 환경에서 오존에 의한 건강 영향이 증강됨을 확인할 수 있다.²³ 또한, 대기 중 높은 오존 농도는 천식 환자의 증상 악화뿐 아니라 폐기능 감소와 기도과민성 증가를 유발한다는 보고도 있다.²⁶

장기간의 오존 노출은 흡입항원에 대한 감작을 증가시키고, 기도

상피세포 자체에 염증을 유발함으로써 천식 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.²⁷ 코호트 연구에서 소아와 성인에서 장기간의 오존 노출은 폐기능을 감소시키고 천식 유병률을 증가시킨다는 보고가 있다.²⁸ 지구온난화와 같은 기후 변화에 따라 많은 지역에서 오존의 농도는 증가하고 있으며, 향후에도 증가 추세가 지속될 것으로 전망된다.²⁹ 천식 환자에서 오존 노출은 천식 악화 및 발생에 관여하므로 이에 대한 모니터링과 예방대책이 필요하겠다.

3. 질소산화물

산화질소는 고온에서 질소와 산소가 반응하여 생성되는 광화학 스모그의 전구 물질로 도시와 산업화된 지역에 주로 존재한다. 산화질소는 태양 광선 및 탄화수소와 결합하여 오존을 생성한다. 오존과 같은 산화성 물질이지만, 오존에 비해 화학활성이 낮고 독성이 덜하다. 대기 중 이산화질소의 대부분은 화석연료의 연소에 의해 발생하며, 자동차 배기가스가 가장 중요한 배출원이다. 실내의 이산화질소는 가스 스토브나 등유를 이용하는 실내 난방기에서 주로 배출된다.

대기 중 산화질소 농도의 증가가 천식 증상의 악화 및 천식 발생에 관여한다는 보고가 있으나, 실외 이산화질소 농도와 천식 악화의 연관성에 대해서는 일관된 결과가 관찰되지 않는다. 일부 연구에서는 이산화질소에 대한 노출 증가 시 민감군에서 기도과민성을 증가시켰고, 천식 환자에서 폐기능이 감소하는 결과를 보였다.³⁰⁻³³ 그러나, 다른 연구에서는 천식 환자에서 단기간의 이산화질소 노출은 기도과민성 증가를 유발하지 않았다.³⁴

장기간의 대기 중 이산화질소 노출은 천식 발생의 위험 요인이라는 연구 결과도 보고되고 있다. 최근 보고된 메타분석 결과에서 소아에서 이산화질소의 노출은 천식 발생과 연관성이 있었으며, 특히, 산화질소 노출은 천식 발생의 위험성 증가와 유의한 연관성을 보였다.³⁵ 다른 연구에서도 NO₂가 10 µg/m³씩 증가할 때마다 평생 천식 발생률이 1.9% 늘어나는 결과를 보였다.³⁶ 이산화질소 노출에 따른 천식 발생 위험도의 증가는 Glutathione S-transferase (GST)의 GSTT1 null 유전형에서 관찰되어, 개인의 유전형이 대기오염물질에 의한 천식 발생 위험성에 영향을 준다는 것을 시사한다.³⁷

4. 이산화황

이산화황은 주로 석탄이나 석유 등 화석연료의 연소에 의해 발생한다. 천식 환자가 이산화황에 노출되면 단기 내 급성기도수축이 일어나며, 구강 호흡을 하거나 호흡 수가 빠른 경우에 그 위험성이 증가한다고 알려져 있다.^{38,39} 이산화황에 의한 기도수축은 콜린성 신경을 매개로 발생하며, 다른 대기오염물질이나 운동 등 기도수축을 유발하는 요인들과의 상호작용을 통해 기도수축의 정도를 증강시킬 수 있다.^{39,40} 천식 환자에서 이산화황 흡입 후 폐기능 감소는 tumor necrosis factor-α promotor 유전형에 따라 유의한 차이

Table 1. Effects of climate change on asthma

Affect types and extents of air pollution
Increase exposure to pollens
Increase exposure to mold allergens
Induce extreme weather and thunderstorm

를 보여 개인의 유전적 다형성이 이산화황에 대한 감수성에 영향을 줄을 시사한다.⁴¹

기후 변화가 천식에 미치는 영향

기후 변화는 기온과 습도의 변화로 인해 천식 증상을 악화시킬 뿐만 아니라 대기오염물질의 분포를 변화시키고 대기 중 꽃가루나 곰팡이 포자 등의 알레르겐 농도에 영향을 미침으로써 천식 환자의 경과 및 발생에 영향을 줄 수 있다(Table 1).¹ 기온의 변화는 천식 환자에서 응급실 방문 증가, 입원의 증가에 관여한다. 호주에서 진행된 연구에서 극한적으로 높은 기온은 천식 환자의 응급실 방문 증가와 연관성을 보였다.⁴² 미국에서 시행된 연구에서 여름철의 폭서는 천식으로 인한 입원율을 유의하게 증가시켰다.⁴³ 대만에서 시행된 연구에서도 극한적인 높은 기온은 노인에서 호흡기질환으로 인한 외래방문을 유의하게 증가시켰고, 낮은 기온은 전 연령층에서 천식 등 만성기도질환을 포함하는 호흡기질환으로 인한 외래방문의 증가와 유의한 연관성을 보였다.⁴⁴ 미국 솔트레이크 지역에서 겨울철 기온역전과 천식으로 인한 응급실 방문 빈도를 조사한 연구에서 기온역전현상이 발생한 1일당 천식으로 인한 응급실 방문의 상대위험도가 1.03씩 유의하게 증가하는 결과를 보였고, 특히 PM10이 중간값 이상일 때 유의한 연관성이 관찰되었다.⁴⁵ 서울과 경기도에 거주하는 중증 천식 환자를 대상으로 한 국내 연구에서도 기상 요소와 대기오염물질이 중증천식 환자의 급성악화에 미치는 영향을 평가하였고, 겨울철 기온 하강과 이산화황 농도의 증가가 천식의 급성악화와 유의한 연관성을 보였다.⁴⁶ 이러한 연구 결과들은 기상 요소가 대기오염과 복합적으로 작용하여 천식 악화에 영향을 준다는 것을 보여준다.

기온 변화가 천식 환자에서 응급실 방문과 입원에 주는 영향은 성별이나 연령에 따라 다르게 작용할 수 있다. 국내 8개 도시에서 2003-2008년 동안 기온 변화와 순환기 및 호흡기 질환으로 인한 입원율을 조사한 연구에서 평균기온 15°C와 비교하여 기온이 25°C로 증가되면 순환기 질환으로 인한 입원율이 4.5% 증가하였고, 2°C의 낮은 기온일 때 천식으로 인한 입원율이 43.6% 증가하는 결과를 보였다.⁴⁷ 이 연구에서 기온 변화에 따른 입원율 증가는 여성과 소아청소년군에서 유의하게 나타나, 기온에 의한 건강 영향이 연령과 성별에 따라 다르게 작용함을 알 수 있다. 다른 연구에서도 기온 변화와 천식과 관련된 응급실 방문과의 유의한 연관성이 관

찰되었으며, 전날에 비해 기온이 1°C씩 변화함에 따라 천식으로 인한 응급실 방문이 3.5%씩 증가하는 결과를 보였다.⁴⁸ 특히 기온 변화의 건강 영향은 가을철에 65세 이상의 노인에서 가장 크게 나타나서, 기온 변화에 의한 영향은 계절에 따라 다양하게 나타나며 노인이 취약한 군임을 알 수 있다.⁴⁸ 중국에서 시행된 연구에서도 일교차가 1°C씩 증가할수록 응급실 방문이 2.49% 증가하였으며, 이러한 효과는 겨울철에 현저하였고 특히 남성과 여성 소아에서 유의하게 위험성이 증가하는 결과를 보였다.⁴⁹ 이러한 결과들을 통해 천식 환자에서 증상 악화에 대한 기온 변화의 영향은 계절에 따라 다르게 나타나며, 성별 및 연령 등의 인자에 따라 다양하게 작용함을 알 수 있다.

1. 뇌우 천식

뇌우의 발생은 천식의 급성악화와 관련성이 있으며, 지리적으로 발생빈도의 차이가 있어 주로 호주나 유럽에서 보고되고 있다. 뇌우로 인한 천식 증상 악화의 기전은 뇌우 발생 시 삼투압 충격으로 꽃가루의 세포질 내 성분이 터져나오게 되고 크기가 작은 꽃가루 입자들이 강한 바람에 분산되는 것으로 설명된다.⁵⁰ 이들은 입자의 크기가 꽃가루 항원보다 작기 때문에 천식 환자의 기도 내로 침투하여 기도과민성을 증가시키게 된다. 따라서 뇌우로 인한 천식의 급성악화는 주로 꽃가루가 비산되는 계절에 꽃가루 알레르기가 있는 환자에서 보고되고 있으며, 천식 환자 이외에 계절성알레르기비염이 있는 환자에서도 급격한 증상 악화를 유발할 수 있다.⁵¹ 꽃가루 이외에 뇌우 발생 시 대기 중 알테나리아 등 곰팡이 포자의 농도가 급격하게 증가하면서 천식 급성악화를 유발한다는 연구 결과도 있다.^{52,53} 향후 지구온난화로 인해 대기 중 꽃가루와 곰팡이 항원의 농도는 지속적으로 증가할 것으로 예상되며, 뇌우 발생 시 천식 환자에서 중증 악화의 증가에 영향을 줄 것으로 예상된다.

대기오염과 기후 변화: 꽃가루 항원에 대한 영향

알레르기질환을 유발하는 항원에 노출되는 시기와 정도는 알레르기비염이나 천식 등 호흡기 알레르기질환의 발생을 결정하는 주요 요인이 된다. 기후 변화는 다양한 기전을 통해 꽃가루 알레르기에 영향을 준다(Table 2). 지구온난화로 인한 기온 상승과 대기 중 이산화탄소의 증가는 식물의 성장을 촉진시켜 알레르기 원인 항원으로 작용하는 꽃가루의 생성을 증가시키고, 꽃가루 유행 시기를

Table 2. Suggested mechanism of the effect of climate change on pollen allergy

Rapid growth of plants
Increase in the amount of pollen production
Increase allergenicity of pollen
Increase the exposure to pollen: earlier and longer duration of pollen season

앞당기고 기간을 연장시킴으로써 꽃가루 노출을 증가시킨다.^{50,54,55} 또한, 기후 변화로 인해 이전에 존재하지 않았던 식물이 새롭게 번식함으로써 새로운 알레르기항원에 대한 감작을 유발하며, 알레르기항원의 항원성을 증가시켜서 천식 증상 악화에 기여할 수 있다.⁵⁶ 지구온난화로 인해 알레르기질환의 원인으로 작용하는 꽃가루 항원의 섭생은 더욱 더 변화할 것이며, 이러한 변화는 일조량, 자외선 노출량 및 강수량 등의 차이에 따라 지역별로 다양하게 나타날 것으로 예상된다. 국내 연구에서도 13년간 꽃가루 농도를 측정하여 평균치를 비교하였을 때, 서울지역에서 전체적으로 꽃가루 농도가 증가함을 보였고 꽃가루 농도 증감과 함께 알레르기비염 증상 지수가 변화하는 양상을 보였다.⁵⁷

기후 변화와 함께 대기오염도 꽃가루의 항원성에 영향을 준다. 대기오염물질이 꽃가루 항원의 항원성을 변화시킬 뿐만 아니라, 기관지 점막을 손상시키고 기관지점막의 점액섬모 청소율을 감소시켜 알레르겐이 점막을 쉽게 투과하도록 하고 면역세포와의 반응성을 증가시킨다.⁵⁸ 또한, 대기오염물질은 꽃가루 항원에 대한 IgE 반응을 증가시키고 기도 염증을 증강시킴으로써 호흡기 알레르기질환의 발생에 영향을 준다.⁵⁵

결론

대기오염은 천식 환자에서 증상의 악화를 유발하여 응급실 방문과 입원을 증가시키고, 장기간 노출 시 천식 발생을 증가시킬 수 있다. 기온이나 습도 등의 기상 요소는 그 자체만으로 천식 환자의 경과에 영향을 주지만, 대기오염물질과의 상호작용을 통해 천식 환자의 경과에 대한 악영향은 증강된다. 천식 환자에서 대기오염과 기상 요소는 상호 영향을 미치며, 연령, 성별, 개인의 노출 수준과 지역에 따라 다양하게 나타난다. 따라서, 개인별 기후환경 지표와 천식 악화에 대한 연구가 필요하고 이러한 연구 결과를 이용해 천식 악화 예방 등의 프로그램 등을 개발하여 국민보건 의료향상에 기여할 수 있는 보건정책이 필요하겠다.

REFERENCES

- Beggs PJ. Adaptation to impacts of climate change on aeroallergens and allergic respiratory diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:3006-21.
- Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change (Core Writing Team; Pachauri RK, Meyer LA, editors). *Climate change 2014: synthesis report*. Geneva (Switzerland); Intergovernmental Panel on Climate Change, 2015:151.
- D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J* 2002;20:763-76.
- National Climate Data Service System [Internet] Daejeon (Korea): Korea-

- an Meteorological Administration. 1991-2016 [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.index.go.kr/main.do>.
5. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 1999;13:257-65.
6. Cacciola RR, Sarv M, Polosa R. Adverse respiratory effects and allergic susceptibility in relation to particulate air pollution: flirting with disaster. *Allergy* 2002;57:281-6.
7. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-58.
8. Brunekreef B, Hoek G, Fischer P, Spijkema FT. Relation between airborne pollen concentrations and daily cardiovascular and respiratory-disease mortality. *Lancet* 2000;355:1517-8.
9. Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
10. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56.
11. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:367-73.
12. Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. *Am J Epidemiol* 2013;178:58-69.
13. Jo EJ, Lee WS, Jo HY, Kim CH, Eom JS, Mok JH, et al. Effects of particulate matter on respiratory disease and the impact of meteorological factors in Busan, Korea. *Respir Med* 2017;124:79-87.
14. Park M, Luo S, Kwon J, Stock TH, Delclos G, Kim H, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in metropolitan cities of Korea. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:543-51.
15. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1860-6.
16. Alhant BA, Chang HH, Winquist A, Mulholland JA, Darrow LA, Sarnat SE. Ambient air pollution and emergency department visits for asthma: a multi-city assessment of effect modification by age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016;26:180-8.
17. Kim SH, Son JY, Lee JT, Kim TB, Park HW, Lee JH, et al. Effect of air pollution on acute exacerbation of adult asthma in Seoul, Korea: a case-crossover study. *Korean J Med* 2010;78:450-6.
18. Kwon JW, Han YJ, Oh MK, Lee CY, Kim JY, Kim EJ, et al. Emergency Department visits for asthma exacerbation due to weather conditions and air pollution in Chuncheon, Korea: a case-crossover analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:512-21.
19. D'Amato G. Airborne paucimicronic allergen-carrying particles and seasonal respiratory allergy. *Allergy* 2001;56:1109-11.
20. Nordenhall C, Pourazar J, Ledin MC, Levin JO, Sandstrom T, Adelroth E. Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2001;17:909-15.
21. Kim BJ, Lee SY, Kwon JW, Jung YH, Lee E, Yang SI, et al. Traffic-related air pollution is associated with airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1763-5.e2.
22. Sacks JD, Rappold AG, Davis JA Jr, Richardson DB, Waller AE, Luben TJ. Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ Health Perspect* 2014;122:506-12.
23. Lam HC, Li AM, Chan EY, Goggins WB 3rd. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax* 2016;71:1097-109.
24. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:307-16.
25. Mar TF, Koenig JQ. Relationship between visits to emergency departments for asthma and ozone exposure in greater Seattle, Washington. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:474-9.
26. Holz O, Mucke M, Paasch K, Bohme S, Timm P, Richter K, et al. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:681-9.
27. Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E, et al. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1073-7.
28. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
29. Chen KS, Ho YT, Lai CH, Tsai YA, Chen SJ. Trends in concentration of ground-level ozone and meteorological conditions during high ozone episodes in the Kao-Ping Airshed, Taiwan. *J Air Waste Manag Assoc* 2004;54:36-48.
30. Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Gibb FR. Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1203-8.
31. Goldstein IF, Lieber K, Andrews LR, Kazembe F, Foutarakis G, Huang P, et al. Acute respiratory effects of short-term exposures to nitrogen dioxide. *Arch Environ Health* 1988;43:138-42.
32. Molter A, Agius R, de Vocht F, Lindley S, Gerrard W, Custovic A, et al. Effects of long-term exposure to PM10 and NO2 on asthma and wheeze in a prospective birth cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:21-8.
33. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344:1733-6.
34. Hazucha MJ, Ginsberg JE, McDonnell WF, Haak ED Jr, Pimmel RL, Sallaam SA, et al. Effects of 0.1 ppm nitrogen dioxide on airways of normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:730-9.
35. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017;100:1-31.
36. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, Blangiardo M, Burton PR, Fortier I, et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *Eur Respir J* 2017;49(1). pii: 1502127. <https://doi.org/10.1183/13993003.02127-2015>.
37. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M, et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:122-9.
38. Sheppard D, Wong WS, Uehara CF, Nadel JA, Boushey HA. Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:873-8.
39. Kehrl HR, Roger LJ, Hazucha MJ, Horstman DH. Differing response of

- asthmatics to sulfur dioxide exposure with continuous and intermittent exercise. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:350-5.
40. Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, Boushey HA. Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:486-91.
41. Winterton DL, Kaufman J, Keener CV, Quigley S, Farin FM, Williams PV, et al. Genetic polymorphisms as biomarkers of sensitivity to inhaled sulfur dioxide in subjects with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:232-8.
42. Khalaj B, Lloyd G, Sheppard V, Dear K. The health impacts of heat waves in five regions of New South Wales, Australia: a case-only analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:833-42.
43. Soneja S, Jiang C, Fisher J, Upperman CR, Mitchell C, Sapkota A. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, U.S.A. *Environ Health* 2016;15:57.
44. Wang YC, Lin YK. Temperature effects on outpatient visits of respiratory diseases, asthma, and chronic airway obstruction in Taiwan. *Int J Biometeorol* 2015;59:815-25.
45. Beard JD, Beck C, Graham R, Packham SC, Traphagan M, Giles RT, et al. Winter temperature inversions and emergency department visits for asthma in Salt Lake County, Utah, 2003-2008. *Environ Health Perspect* 2012;120:1385-90.
46. Kim S, Kim Y, Lee MR, Kim J, Jung A, Park JS, et al. Winter season temperature drops and sulfur dioxide levels affect on exacerbation of refractory asthma in South Korea: a time-trend controlled case-crossover study using soonchunhyang asthma cohort data. *J Asthma* 2012;49:679-87.
47. Son JY, Bell ML, Lee JT. The impact of heat, cold, and heat waves on hospital admissions in eight cities in Korea. *Int J Biometeorol* 2014;58:1893-903.
48. Kim J, Lim Y, Kim H. Outdoor temperature changes and emergency department visits for asthma in Seoul, Korea: a time-series study. *Environ Res* 2014;135:15-20.
49. Qiu H, Yu IT, Tse LA, Chan EY, Wong TW, Tian L. Greater temperature variation within a day associated with increased emergency hospital admissions for asthma. *Sci Total Environ* 2015;505:508-13.
50. D'Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. *Allergy* 2007;62:11-6.
51. D'Amato G, Cecchi L, Annesi-Maesano I. A trans-disciplinary overview of case reports of thunderstorm-related asthma outbreaks and relapse. *Eur Respir Rev* 2012;21:82-7.
52. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest* 2003;123:745-50.
53. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:610-7.
54. Ziska LH, Beggs PJ. Anthropogenic climate change and allergen exposure: the role of plant biology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:27-32.
55. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62:976-90.
56. Steinvil A, Fireman E, Kordova-Biezuner L, Cohen M, Shapira I, Berliner S, et al. Environmental air pollution has decremental effects on pulmonary function test parameters up to one week after exposure. *Am J Med Sci* 2009;338:273-9.
57. Kim JH, Oh JW, Lee HB, Kim SW, Chung HL, Kook MH, et al. Evaluation of the association of vegetation of allergenic plants and pollinosis with meteorological changes. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:48-58.
58. Motta AC, Marliere M, Peltre G, Sterenberg PA, Lacroix G. Traffic-related air pollutants induce the release of allergen-containing cytoplasmic granules from grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:294-8.