

## 초미세먼지와 소아천식

황윤하, 김성원

부산성모병원 소아청소년과

PM<sub>2.5</sub> and pediatric asthma

Yoon Ha Hwang, Sung Won Kim

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, Busan, Korea

Air pollution does harm to the respiratory tracts. Fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) attacks the lung directly passing through mucosal ciliary clearance, causes new-onset asthma, or exacerbates asthma symptoms in children. Oxidative stresses, immunologic changes, allergic sensitization, and epigenetic modification are associated with bronchial asthma. Furthermore, it causes respiratory tract infection and lung function decline. We have to protect the children who are more vulnerable to PM<sub>2.5</sub> than adults. We will investigate individual exposure, influences by the components of air pollution, and genetic susceptibility. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:116-121)

**Keywords:** Air pollution, Asthma, Child, Particulate matter

## 서론

대기오염물질은 인간의 건강에 해를 끼친다. 우리 나라는 공업화에 이은 자동차의 증가, 중국 등 인접국의 산업화, 공업화로 인해 대기 오염이 심해지고 있다. 이로 인한 건강 위해도 커지고 있으며, 건강 영향에 대한 관심도 증가하고 있다. 특히 대기오염물질 중 PM<sub>2.5</sub> (초미세먼지)는 지름 2.5 μm 이하의 입자상 물질(particulate matter)로, 상부 호흡기 섬모의 청소 작용에 의해 걸러지지 않고 폐까지 직접 도달될 수 있어, 폐에 직접적으로 손상을 가할 수 있다.<sup>1</sup> 최근 초미세먼지의 호흡기에 대한 영향 보고들이 증가하고 있으며, 이 종설은 특히 초미세먼지와 소아천식의 관계에 대해 살펴보고자 한다.<sup>2</sup>

## 입자상 물질(particulate matter)

입자상 물질이란 공기 중에 발견되는 고체와 액체 성분의 혼합물을 말한다. 직경에 따라 지름 10 μm 이하를 PM<sub>10</sub> (미세먼지, coarse particle), 지름 2.5 μm 이하를 PM<sub>2.5</sub> (초미세먼지, fine particle), 지름 0.1 μm 미만을 ultrafine particle (나노입자)로 분류한다(Fig. 1). 크기로 인해 미세먼지는 기도, 초미세먼지는 기관지, 모세기관지

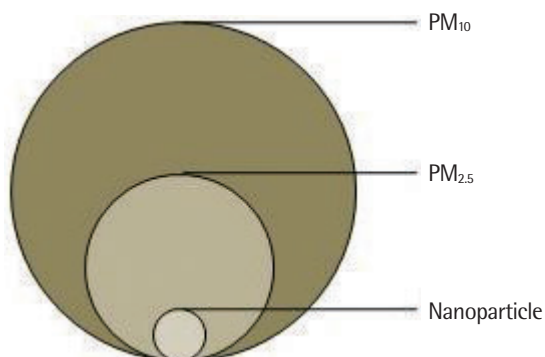
및 폐포, 나노 입자는 폐포에 주로 축적된다. 미세먼지에는 주로 꽃가루, 곰팡이 포자, 부유 먼지, 석탄재 등이 포함되어 있으며, 초미세먼지는 자동차 연료 diesel exhaust particles (DEP)에서 생성된 질소산화물(NOx), 아황산화물(SOx), 탄소산화물(COx), 오존 등과 암모니아, polycyclic aromatic hydrocarbons (다환 방향족 탄화수소, PAHs) 및 금속류(납, 카드뮴, 니켈, 구리, 아연, 망간, 철, 비소 등)가 포함한다.<sup>1</sup> 입자상 물질은 세포 손상, 돌연변이 유발, DNA 손상, 염증성 사이토카인 생산 등을 통해 기도에 손상을 일으키며, 크기가 작을수록 손상의 정도가 심한 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup>

## 초미세먼지는 소아에서 미치는 영향이 성인보다 크다

소아의 폐는 아직 완전히 발달하지 않았으며, 이로 인해 손상받기 쉽고, 회복도 불완전하다. 소아는 외부에서 활동하는 시간이 성인보다 많으며, 이로 인해 외부 오염 물질에 더 많이 노출된다. 또 대체로 입으로 호흡하므로, 코를 통해 대기오염물질이 걸러지는 비율이 낮다. 체중에 비해 호흡수가 많아 폐로 노출이 더 많이 되며, 면역 체계가 미숙하여 쉽게 호흡기감염이 일어나고, 이들 손상들은 천식으로 진행할 수 있다.<sup>4,5</sup>

Correspondence to: Yoon Ha Hwang <https://orcid.org/0000-0002-6508-8168>  
Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, 25-5 Yongho-ro 232beon-gil, Nam-gu, Busan 48574, Korea  
Tel: +82-51-933-7986, Fax: +82-51-932-8600, E-mail: hyh190@naver.com  
Received: March 12, 2019 Revised: April 10, 2019 Accepted: April 10, 2019

© 2019 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/>).



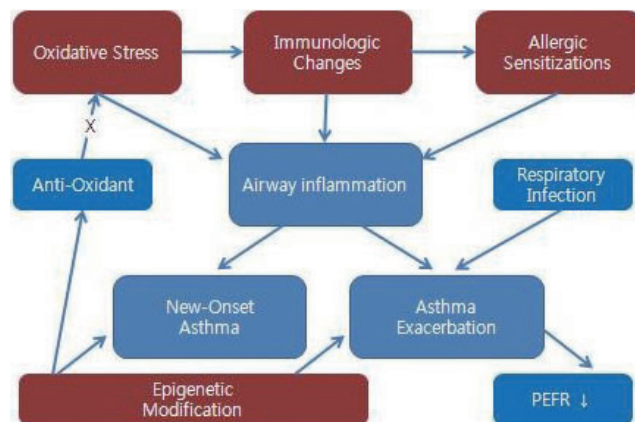
**Fig. 1.** The classification of particulate matter (PM).

### 초미세먼지가 천식의 발생과 악화를 유발하는 기전

초미세먼지가 천식을 유발하는 기전은 단순하지 않고, 복잡하게 서로 얽혀 있다. 가장 중요한 기전은 산화 스트레스와 면역학적 변화로 인한 기도 염증, 알레르기 감작 증가, **epigenetic modification** 을 들 수 있다(Fig. 2).<sup>2</sup>

첫째, 산화 스트레스로 인한 기도 손상 및 염증이 있다. 입자상 물질은 산화 물질이나 자유 라디칼을 생산한다. 이들은 기도의 세포 단백을 산화시키고 DNA를 손상시켜 기도 손상을 일으킨다. 항산화 물질 및 효소는 기도 손상으로부터 보호한다. 외인성 산화 물질(오존, 이산화질소, 이산화황, 입자상 물질)과 내인성 산화 물질(염증 세포, 미토콘드리아, 효소)은 감수성이 있는 개체(연령, 유전적 배경, 영양, 기저질환)를 만나면 산화 스트레스를 일으키며, 생체 분자(지질, 단백질, DNA)와의 상호작용, 신호 전달체계의 변화 등을 통해 기도 손상 및 염증을 일으키게 되는 것이다.<sup>6</sup> 반대로 항산화화 기전은 기도 및 폐 손상을 막고, 기도 염증을 줄인다.<sup>7</sup> 반응성 산화 물질을 대사하는 **Glutathione-S-transferases**은 대표적인 항산화 효소이며, 제 기능을 하지 못할 경우, 기도 염증이 발생하였다.<sup>8</sup>

둘째, 면역학적 변화가 기도 염증을 일으킨다. 산화 스트레스는 알레르기와 관련된 면역학적 변화도 일으킨다.<sup>9</sup> 대표적인 알레르기 면역과 관련된 Th2 염증 표지자인 호기 산화 질소는 기도의 알레르기 염증을 반영하며, 초미세먼지가 많은 지역의 소아에서 높은 수치를 나타내었다.<sup>10,11</sup> Th17과 관련된 면역학적 변화도 관찰되었다. 동물 실험에서 자유 라디칼은 Th17 염증과 폐의 호산구증가를 유발하였으며, 특히 입자상 물질의 **aryl hydrocarbon receptor (AHR) ligand**는 T세포의 AHR에 작용하여 Th17 세포 분화를 일으켰다. 특히 대기 오염으로 인한 천식에서 Th17 면역반응의 활성화가 중요한 기전 중 하나로 추측되며, 잠재적인 치료의 목표로 연구되고 있다.<sup>12-14</sup> 감수성 있는 개체가 따로 있을 가능성도 보고되고 있다. **Cysteinyl Leukotriene Receptor 1**의 표현이 감소하면서 CysLT이 증가하여 천식을 유발하는 **genetic locus**가 최근 보고되



**Fig. 2.** The mechanism of fine particulate matter induces bronchial asthma. PEFR, peak expiratory flow rate.

었으며, 초미세먼지에 감수성이 예민한 집단의 가능성을 시사한다.<sup>15</sup> 이 외에도 T effector의 **interferon-γ**의 표현을 감소시켜 천식 증상을 유발하기도 한다.<sup>16</sup>

셋째, 항원의 감작을 증가시킬 수 있다. 대기오염물질은 알레르기 면역의 **adjuvant** 역할을 한다고 알려져 있다. 대기오염물질은 면역 반응이 Th2쪽으로 기울도록 하며, IgE와 Th2 연관 사이토카인을 생산하여 항원의 감작이 증가하는 것이다. 꽃가루, 집먼지진드기 등의 흡입 항원, 때로는 식품 항원까지 감작을 증가시킬 수 있다고 보고하고 있다.<sup>17-20</sup> 하지만 항원 감작과 무관하다는 보고도 있으므로, 항원 감작에 대한 기전은 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.<sup>21</sup>

마지막으로 **epigenetic modification**이 있다. 대기오염이 유전자를 불규칙적으로 변화시키는 것이다. 항산화 기전에 관여하는 유전자는 **epigenetic modification**을 통해 폐포의 세포 투과성은 증가되고, 점막 섬모 운동을 통한 청소율은 낮아지고, 포식세포의 기능은 저하되면서 기도 염증을 일으킬 수 있다.<sup>22</sup> 또 **Foxp3**의 과메틸화를 통한 **epigenetic modification**이 조절 T세포의 기능을 약화시켜, 알레르기 면역 반응을 유발하기도 한다.<sup>23,24</sup>

이들 기전들은 알레르기 경향이 있는 개체에서 더 뚜렷하게 작용하는지는 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 중국의 연구에서는 알레르기 경향이 없는 남아, 알레르기 경향이 있는 여아에서 각각 통계적으로 의미 있는 천식 발생률을 보고하고 있으며,<sup>25</sup> 알레르기 경향과 관계없이 천식을 일으킨다는 보고도 있다.<sup>9</sup> 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

### 초미세먼지는 호흡기감염을 유발한다

호흡기감염은 천식 증상과 발작의 중요한 요인이다. 동물 실험에서 초미세먼지에 포함된 금속 성분(특히 철)은 호흡기 및 전신의 면

역 기능을 저해하여 호흡기감염을 증가시켰다.<sup>26</sup> 디젤 연료의 흡입은 세균 청소가 제대로 되지 않도록 하여 *pseudomonas aeruginosa*를 포함한 호흡기 세균 감염을 증가시켰다는 보고도 있으며,<sup>27</sup> 나이가 어릴수록 더 예민하여 초미세먼지 농도가 낮아도 호흡기감염이 증가하였다.<sup>28</sup> 3세 미만에서 대기오염은 호흡기감염으로 인한 입원을 증가시켰으며,<sup>29</sup> 이들은 이후 천식 증상이나 알레르기 항원 감각까지 이어졌다.<sup>30</sup>

### 초미세먼지가 천식의 발생을 증가시킨다 (new-onset asthma)

도시화, 산업화는 대기오염물질을 증가시키며, 이로 인해 현대 사회에서는 소아 천식의 발생률이 급증하였다.<sup>31-33</sup> 특히 초미세먼지는 미세먼지보다 천식 발생에 미치는 영향이 더 강한 것으로 알려져 있다.<sup>34</sup> 대부분 임신 중이나 나이가 어릴수록 초미세먼지 노출 시에 천식의 발생 위험이 증가한다고 한다.<sup>35</sup> 1세 미만에 대기오염 물질에 노출될수록, 모세기관지염의 위험도가 높아진다고나, 1세 미만에 초미세먼지의 노출이 증가할수록 7세에 천식이 발생할 위험이 증가한다는 코호트 연구, 임신 중의 노출이 천식 발생의 위험성을 증가시킨다는 코호트 연구 등이 이를 뒷받침한다.<sup>36-38</sup> 메타 분석에서도 초미세먼지는 10세까지 천식 및 천명 발생률을 증가시켰다.<sup>39</sup> 하지만 메타 분석에서 천식 발생과는 무관하다는 보고도 있다.<sup>40</sup> 또 대기오염물질이 천식 발생과 연관성이 있으나 그리 크지 않고, 일부 사람에게만 작용한다는 보고도 있어, 감수성 있는 개체에 대한 연구가 필요하다.<sup>41</sup>

### 초미세먼지가 천식 발작, 천식 증상, 폐기능 감소, 응급실 방문이나 입원을 증가시킨다 (asthma symptoms and exacerbation)

초미세먼지는 우선 폐기능을 감소시킨다고 알려져 있다. 입자상 물질의 단기적 노출이 소아천식 환자에서 peak expiratory flow rate (PEFR)를 떨어뜨리며,<sup>42</sup> 초미세먼지의 시간당 최고치나 일일 평균의 증가가 forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)를 감소시키는 것으로 보고하고 있다.<sup>43</sup> 단기적인 초미세먼지의 증가는 폐기능을 저하시키며,<sup>44</sup> 3일간 평균 농도가 증가할 때 FEV<sub>25</sub>, FEV<sub>75</sub>를 감소시키면서 기도 염증을 증가시킨다는 보고도 있다.<sup>45</sup> 장기간 축적 및 지연 효과도 있어, 오랫동안 노출될 경우 특히 아침 PEFR를 감소시켰다.<sup>46</sup> 천식이 잘 조절되지 않는 소아, 중증지속성천식의 경우에는 더 예민하여 초미세먼지의 일 평균과 시간당 최고치가 높을 때 PEF의 감소가 더 두드러지는 것으로 알려져 있으나,<sup>47</sup> 일부 보고에서는 초미세먼지로 인한 폐기능 감소가 천식 환자가 아니라 건강한 소아에서 더 두드러진다는 보고도 있다.<sup>48</sup> 정말 알레르기 경

향 여부로 인한 차이인지, 천식 조절 약물의 사용이나 대기오염 예보로 인한 외출 자제 등의 요인이 작용하는지 추가적인 연구가 필요하다.

초미세먼지의 단기간 노출은 천명 같은 천식 증상을 유발할 수 있다. 6-11세의 연령, 고양이나 곰팡이 감각을 가진 천식 소아에서 단기간 노출이 천명을 유의하게 일으켰다.<sup>49</sup> 초미세먼지가 천식 발작으로 인한 입원도 증가시켰다.<sup>50</sup> 메타 분석에서 초미세먼지는 응급실 방문과 입원 모두 증가시키며, 나이가 어릴수록 이런 경향이 더 강하였다.<sup>51</sup>

장기간 노출 역시 천식 증상의 빈도를 높이고, 천식 조절을 저해하였다. 초미세먼지의 1년간 평균 농도의 증가가 천식 조절 상태를 나쁘게 한다는 보고가 있으며,<sup>52</sup> 집중 치료나 중증 발작으로 이어질 가능성이 높았다. 6-18세 사이의 소아가 가장 위험성이 높았으며, 초미세먼지 농도가 12 µg/m<sup>3</sup> 증가할 때 입원을 19%, 집중 치료를 26% 증가시켰다.<sup>53</sup>

## 대기오염에 대한 대책

### 1. 국가적인 대책

현재 우리나라는 대기오염물질에 대한 지속적인 모니터링을 시행하고 있으며, 예보, 주의보, 경보 체제를 도입하고 있다. 예보시스템이 대기오염물질에 취약한 천식 환자에서 입원이나 응급실 방문을 줄이는 것으로 알려져 있으므로, 마스크나 언론 매체를 통한 예보 시스템을 좀 더 활성화시킬 필요가 있다.<sup>54,55</sup> 국가적인 대기 질 개선 활동이 필요하다. 대기 질 개선이 소아천식을 줄인다는 보고들이 있다. 애틀란타 올림픽 기간 동안 대기오염물질을 규제하자 소아 천식 발작이 유의하게 줄었으며, 대만에서도 대기 질 개선으로 인해 소아천식의 발생과 악화가 줄어들었다는 보고가 있다.<sup>56,57</sup> 이 외에도 대체 에너지원에 대한 연구가 필요하며,<sup>58</sup> 중국과 인도의 산업화에 따른 대기오염의 악화에 대한 대책이 자구되어야 할 것이다.

### 2. 개인적인 대책

대기오염으로 인한 천식 발작이 생길 경우의 대처는 일반적인 천식 발작의 대처와 다르지 않다. 대기오염이 심할 경우 마스크를 착용하거나 외출을 피하는 것이 도움이 된다. 초미세먼지의 농도의 변화는 천식 약물의 사용으로 이어지며, 장기간(2주)의 증가는 스테로이드 흡입 증가로, 단기간(5일)의 증가는 기관지확장제의 사용 증가로 이어질 수 있다.<sup>59</sup> 지속적인 항염증 치료(스테로이드 흡입)는 입자상 물질의 농도가 갑자기 높아져도, 천식 증상의 발생을 억제하는 것으로 알려져 있으므로,<sup>60</sup> 장기적인 천식 조절제는 대기오염물질로 인한 천식 발작을 예방할 수 있다.<sup>61</sup> 또 대기 질 개선 시 개인적인 흡입기 사용도 감소하므로 상당한 의료 비용의 절감으로 이어질 수 있겠다.<sup>62</sup> 도시에 위치한 교실에 HEPA (high-efficiency



particulate air) 필터 공기청정기를 사용할 경우, 초미세먼지를 거의 50% 정도 감소시킬 수 있다는 보고가 있으나, 실제 천식에 도움이 되는지 임상적 효용은 증명되지 않았다.<sup>63</sup> 또 꽃가루나 흡연 등의 자극은 대기오염과 상승 작용을 일으킬 수 있으므로, 동시에 노출이 되지 않도록 주의해야 한다.

## 미래의 연구 방향

이후 유전자-환경 상호작용, 대기오염-알레르기 상호작용, 대기오염물질 중 각 성분에 따른 건강 영향, 단기간, 장기간 영향, 개인별 실제 노출량에 따른 건강 영향, 실내 대기오염물질의 영향 등에 대한 연구가 필요하다.

## 결론

초미세먼지는 산화 스트레스, 면역학적 기전 변화, 알레르기 감작, epigenetic modification 등을 통해 천식을 발생시키고, 천식 증상을 악화시킨다. 특히 어릴수록 그 영향은 크며, 호흡기감염 증가나 폐기능 감소 등을 초래하기도 한다. 우리는 초미세먼지에 대한 국가적인 대책과 개인적인 대책을 마련하여 천식에 취약한 소아를 보호하려는 노력이 필요하다. 아직 밝혀지지 않은 부분이 많으므로, 이에 대한 연구가 이어져야 할 것이다.

## 감사의 글

평생 황사와 미세먼지, 초미세먼지와 천식과의 관계를 연구해 오신 국립병원기구 후쿠오카 병원 오다지마 히로시 선생님께 감사 말씀드립니다.

## REFERENCES

- Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ* 2012; 60:504-26.
- Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383:1581-92.
- de Kok TM, Driessens HA, Hogervorst JG, Briedé JJ. Toxicological assessment of ambient and traffic-related particulate matter: a review of recent studies. *Mutat Res* 2006;613:103-22.
- Bateson TF, Schwartz J. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:238-43.
- Miller MD, Marty MA. Impact of environmental chemicals on lung development. *Environ Health Perspect* 2010;118:1155-64.
- Cieniewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:456-68.
- Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engi-

- neered nanoparticles. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1689-99.
- Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet* 2004; 363:119-25.
- Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res* 2013;121:71-8.
- Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K, et al. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114:1736-43.
- Dales R, Wheeler A, Mahmud M, Frescura AM, Smith-Doiron M, Netherery E, et al. The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2008;116:1423-7.
- Wang P, Thevenot P, Saravia J, Ahlert T, Cormier SA. Radical-containing particles activate dendritic cells and enhance Th17 inflammation in a mouse model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:977-83.
- van Voorhis M, Knopp S, Juliard W, Fechner JH, Zhang X, Schauer JJ, et al. Exposure to atmospheric particulate matter enhances Th17 polarization through the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS One* 2013;8:e82545.
- Brandt EB, Kovacic MB, Lee GB, Gibson AM, Acciani TH, Le Cras TD, et al. Diesel exhaust particle induction of IL-17A contributes to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1194-204.e2.
- Rabinovitch N, Jones MJ, Faino A, Strand M, Morin AM, MacIsaac J, et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 and health effects of particulate exposure in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(Supplement\_2):S129.
- Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:845-52.e10.
- Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):539-54.
- Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-7.
- 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.
- Gruzdeva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:767-76.e7.
- Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1059-71.
- Brunst KJ, Leung YK, Ryan PH, Khurana Hershey GK, Levin L, Ji H, et al. Forkhead box protein 3 (FOXP3) hypermethylation is associated with diesel exhaust exposure and risk for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:592-4.e1-3.
- Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, Humblet O, Hammond SK, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN- $\gamma$  in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics* 2012;4:17.
- Dong GH, Chen T, Liu MM, Wang D, Ma YN, Ren WH, et al. Gender

- differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: northeast Chinese children health study. *PLoS One* 2011;6:e22470.
26. Zelikoff JT, Schermerhorn KR, Fang K, Cohen MD, Schlesinger RB. A role for associated transition metals in the immunotoxicity of inhaled ambient particulate matter. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 5: 871-5.
  27. Harrod KS, Jaramillo RJ, Berger JA, Gigliotti AP, Seilkop SK, Reed MD. Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicol Sci* 2005;83:155-65.
  28. Lin M, Stieb DM, Chen Y. Coarse particulate matter and hospitalization for respiratory infections in children younger than 15 years in Toronto: a case-crossover analysis. *Pediatrics* 2005;116:e235-40.
  29. Yang Q, Chen Y, Krewski D, Shi Y, Burnett RT, McGrail KM. Association between particulate air pollution and first hospital admission for childhood respiratory illness in Vancouver, Canada. *Arch Environ Health* 2004; 59:14-21.
  30. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;29:879-88.
  31. Wong GW, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:107-16.
  32. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, Combe JM, Gomez A, Gilman RH, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax* 2011;66:1051-7.
  33. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CK, Strachan DP, Pearce N, et al. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect* 2009;117:1791-8.
  34. Keet CA, Keller JP, Peng RD. Long-term coarse particulate matter exposure is associated with asthma among children in medicaid. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:737-46.
  35. T  treault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, et al. Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Qu  bec. *Environ Health Perspect* 2016; 124:1276-82.
  36. Zhou C, Ba  z N, Zhang T, Banerjee S, Annesi-Maesano I; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:506.
  37. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occup Environ Med* 2011;68:291-5.
  38. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2010;118:284-90.
  39. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:47-56.
  40. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to outdoor air pollution and the prevalence of asthma: meta-analysis of multi-community prevalence studies. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:57-68.
  41. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology* 2012;17:887-98.
  42. Odajima H, Yamazaki S, Nitta H. Decline in peak expiratory flow according to hourly short-term concentration of particulate matter in asthmatic children. *Inhal Toxicol* 2008;20:1263-72.
  43. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen D, Kleinman MT, Sioutas C, et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2008;116:550-8.
  44. O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1133-9.e1.
  45. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattini G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009;117:668-74.
  46. Tang CS, Chang LT, Lee HC, Chan CC. Effects of personal particulate matter on peak expiratory flow rate of asthmatic children. *Sci Total Environ* 2007;382:43-51.
  47. Yamazaki S, Shima M, Ando M, Nitta H, Watanabe H, Nishimura T. Effect of hourly concentration of particulate matter on peak expiratory flow in hospitalized children: a panel study. *Environ Health* 2011;10:15.
  48. Jacobson Lda S, Hacon Sde S, Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Ponce de Leon AC. Association between fine particulate matter and the peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian subequatorial Amazon: a panel study. *Environ Res* 2012;117:27-35.
  49. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect* 2010;118:1497-502.
  50. Delamater PL, Finley AO, Banerjee S. An analysis of asthma hospitalizations, air pollution, and weather conditions in Los Angeles County, California. *Sci Total Environ* 2012;425:110-8.
  51. Iskandar A, Andersen ZJ, B  nnelykke K, Ellermann T, Andersen KK, Bisgaard H. Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children. *Thorax* 2012;67: 252-7.
  52. Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:142-7.
  53. 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.e5.
  54. Neidell M. Air quality warnings and outdoor activities: evidence from Southern California using a regression discontinuity design. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:921-6.
  55. McLaren J, Williams ID. The impact of communicating information about air pollution events on public health. *Sci Total Environ* 2015;538:478-91.
  56. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA* 2001;285:897-905.
  57. Chen BY, Chen CH, Chuang YC, Wu YH, Pan SC, Guo YL. Changes in the relationship between childhood asthma and ambient air pollution in Taiwan: results from a nationwide survey repeated 5 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:188-94.
  58. West JJ, Smith SJ, Silva RA, Naik V, Zhang Y, Adelman Z, et al. Co-benefits of global greenhouse gas mitigation for future air quality and human health. *Nat Clim Chang* 2013;3:885-9.
  59. von Klot S, W  lke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J* 2002;20:691-702.
  60. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect*

- 2002;110:A607-17.
61. Hasunuma H, Yamazaki S, Tamura K, Hwang YH, Ono R, Amimoto Y, et al. Association between daily ambient air pollution and respiratory symptoms in children with asthma and healthy children in western Japan. *J Asthma* 2018;55:712-9.
62. Williams AM, Phaneuf DJ, Barrett MA, Su JG. Short-term impact of PM(2.5) on contemporaneous asthma medication use: behavior and the value of pollution reductions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:5246-53.
63. Jhun I, Gaffin JM, Coull BA, Huffaker ME, Petty CR, Sheehan WJ, et al. School environmental intervention to reduce particulate pollutant exposures for children with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:154-9.e3.