

분만 방법이 소아 천식의 발생에 영향을 미칠 수 있는가?

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과

김 봉 성

=Abstract=

Is Mode of Delivery Associated with an Increased Risk for Childhood Asthma?

Bong-Seong Kim, MD, PhD

*Department of Pediatrics, Gangneung Asan Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea*

Under the hygiene hypothesis, children born by cesarean section (CS) may consequently have an increased risk of asthma and other allergic diseases. CS has been shown to have a delayed and altered development in establishment of gut flora and altered cytokine production. Concerns about the relations between CS and the risk of children's asthma are rising due to the growing number of CS performed in many countries. However, finding the concrete evidence to correlate CS with higher risk of asthma is still controversial. There were significant covariate imbalance between groups of children born by CS vs. vaginal delivery that include the number of maternal age, gestational age, birth weight, complication during pregnancy, complication during labor, socio-economic status, a parental history of atopy, and maternal smoking history. And there were considerable heterogeneity in methods and study subjects between the studies of delivery by CS and the offspring's risk of asthma and other allergic diseases. Therefore, as we proceed into the further study, researchers must refer to the literatures and look for the best way proving their hypothesis that are based on the methodological subject group. Of which should be accordance with the research purposes. Also, researchers have to search for identifying the core biological mechanism in order to know whether there is a causal relationship exists between the CS and asthma. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:250-260]

Key Words : Mode of delivery, Cesarean section, Vaginal delivery, Asthma, Allergic disease, Risk factors

서 론

제왕절개(cesarean section)에 의한 분만이 천식 발생의 증가에 기여한다는 연구들이 있어 왔다.^{1,2)} 그리고 분만 방법(mode of delivery)은 소아에서 천식 이외에 알레르기 비염, 아토피피부염 그리고 알레르기 감작 등 다른 알레르

기 질환의 발생에도 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다.^{3,4)} 천식을 비롯한 알레르기 질환의 유병률은 우리나라를 비롯하여 대부분의 산업화된 나라들에서 지난 수십 년 동안 극적으로 증가하여 왔다.⁵⁾ 이와 비슷한 추세로 제왕절개의 빈도 역시 대부분의 산업화된 나라들과 일부 개발도상국에서 증가하는 추세를 보이고 있다. 특히 남미의 일부 국가에서는 50%를 상회하는 제왕절개 빈도를 보이고 있다.^{6,7)} 하지만 1970년대만 하더라도 대부분의 국가에서는 세계보건기구(World Health Organization)가 권장하는 수준인 15% 미만이었다.⁸⁾ 미국의 경우 1996년 20.7%였던 제왕절개의

접수 : 2011년 12월 20일, 승인 : 2011년 12월 22일
책임저자 : 김봉성, 강원도 강릉시 사천면 방동길 38-1
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과
Tel : 033)610-3166, Fax: 033)641-8148
E-mail : bskim@gnahn.co.kr

비율이 큰 폭으로 증가하여 2006년 전체 분만 중 31.1%에서 제왕절개로 분만이 이루어졌다.⁹⁾ 우리나라의 경우에도 1990년 제왕절개분만율이 13.3%였던 것이 2001년 40.5%로 증가하였고 이후 소폭으로 감소하여 2010년 36.0% 수준을 보이고 있다.¹⁰⁾

위생가설(hygiene hypothesis)은 신생아 시기의 면역계가 Th2 림프구가 활성화된 방향으로 편위되어 있으나 출생 이후 미생물과 접촉하면서 Th1/Th2 균형 상태로 회복된다고 설명한다.¹¹⁾ 질식분만(vaginal delivery)이 이루어지는 동안 모체의 산도와 장관의 세균총이 신생아의 장내 군 집락 시작의 주요한 공급원이 되는 것으로 여겨지고 있다. 반면에 제왕절개분만에서는 모체의 세균총과 직접적인 접촉이 이루어지지 않아 주변환경의 세균총이 신생아의 장내 군 집락의 주요한 공급원이 된다.¹²⁾

알레르기 질환 유병률의 증가가 이루어진 기간과 비슷한 시기에 제왕절개분만의 비율이 증가하였고 분만 방법에 따라 신생아 장관 내 군 집락 상태가 변화하면서 면역계 발달 과정에 영향을 줄 가능성이 있기에 그동안 여러 연구자들에 의해 역학적 관련성이 연구되어 왔고 일부 연구자들에 의해 구체적인 면역기전을 밝혀 인과관계를 증명하려는 시도가 있어 왔다.^{1-4,12-37)} 하지만 지금까지 이루어진 역학연구들에서 제왕절개분만과 천식 혹은 다른 알레르기 질환과의 관련성을 보인 경우도 있었지만 관련성을 보이지 않은 연구들도 있어 논란의 여지가 있다. 천식을 비롯한 알레르기 질환은 잘 알려진 대로 다인자성 질환으로 분만 방법이라는 하나의 가능성 있는 요인이 질환 발생에 얼마만큼 영향을 미칠 수 있는지 확인하기 어려운 측면이 있다. 하지만 이전 연구들의 대상군과 방법 그리고 결론에 도달하는 과정을 고찰하여 각 연구의 의미를 파악한다면 앞으로 연구방향을 설정하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

관련된 연구들의 결과

제왕절개분만과 천식 및 알레르기 질환 발생 위험도의 관련성에 대한 연구는 최근 수년 간 증가하는 추세이다.^{1,2,4,13-21,23-45)} 이제까지 많은 연구들에서 제왕절개분만과 천식 및 알레르기 질환 발생의 위험도가 관련이 있었다.(Table 1) 하지만 적지 않은 수의 연구에서는 유의한 관련성이 없어 논란의 여지가 있다.(Table 2)

2008년 제왕절개분만과 천식 및 알레르기 질환 발생의 위험도의 관련성에 관한 연구를 정리한 2개의 메타분석이 있었다.^{46,47)} 제왕절개와 천식의 관련성에 대한 23개의 연

구들을 바탕으로 시행한 메타분석의 경우, 분만 방법과 천식의 상관관계 분석에서 제왕절개분만군의 천식 발병 교차비(odds ratio, OR)는 1.22였다. 하지만 이 메타분석에 포함된 각각의 연구들 간에는 통계적으로 의미 있는 수준의 이질성(heterogeneity)을 보였다. 18세 미만의 소아를 대상으로 시행한 연구로 범위를 축소하였을 때 이질성의 정도가 유의하게 줄었고, 제왕절개분만군이 질식분만군과 비교하여 알레르기 질환 발병의 위험도가 20% 증가한다고 보고하였다.⁴⁶⁾ 또 다른 메타분석 연구에는 26개의 연구가 포함되었고 제왕절개에 의한 분만과 식품 알레르기, 흡입 알레르기겐에 대한 감작, 아토피피부염, 알레르기비염, 천식과 천식으로 인한 입원과의 관련성을 조사하였다.⁴⁷⁾ 이 연구에 의하면, 제왕절개분만군에서 알레르기비염 발병은 1.23, 천식은 1.18, 그리고 천식으로 인한 입원과의 교차비는 1.21로 제왕절개분만군에서 알레르기 질환의 위험이 증가한다고 보고하였다. 그러나 식품 알레르기나 아토피피부염 발생과는 상관관계를 보이지 않았고, 흡입 알레르기겐에 대한 감작도 증가하지 않는다고 보고하였다. 그리고 이 연구에서 관련성을 보인 알레르기 질환의 경우에도 제왕절개의 일반인구 기여위험도(population attributable risk, PAR)가 1-4%로 낮았다. 즉 질환 발생의 증가에서 1-4% 정도에서만 제왕절개분만의 영향을 받는 것으로 제왕절개분만의 증가가 알레르기 질환 발생의 증가에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 추정하여 두 메타분석이 조금은 다른 결론을 제시하였다.

메타분석 이후에도 제왕절개분만과 알레르기 질환 위험도의 관련성에 관한 여러 연구가 계속 발표되고 있다. 최근 발표된 노르웨이 모자코호트 연구(Norwegian Mother and Child [MoBa] Cohort Study)에서는 제왕절개에 의한 분만이 생후 36개월경의 천명, 천식 그리고 재발성 하부기도감염(recurrent lower respiratory tract infections)에 어떤 영향을 미치는지 연구하였다.¹⁾ 이 연구에서는 제왕절개분만군과 질식분만군간에 다양한 혼란변수(confounding factor)를 교정하였다. 그 결과 제왕절개분만군의 현증 천식에 대한 교차비가 1.17이었고, 특히 알레르기 질환이 없는 산모의 경우 제왕절개분만군의 현증 천식에 대한 교차비가 1.33으로 보다 높은 관련성을 보였다. 하지만 단순 천명이나 재발성 하부기도감염의 경우는 관련성이 없었다. 그리고 이런 결과는 제왕절개를 응급으로 시행한 군(emergency CS)과 선택적으로 시행한 군(planned CS)사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 연구자들은 연구의 결과변수(outcome variable)들이 여러 혼란변수의 영향을 크게

Table 1. Characteristics and Relative Risks of Selected Studies which Showed Cesarean Section is Associated with an Increased Risk for Asthma and Other Allergic Diseases^{46,47)}

First author, year (reference number)	Year of births	Country	Design	Exclusion*	Ascertainment method	Risk adjustment [†]	Asthma	Other allergic disease
Magnus, ¹¹⁾ 2011	1999-2008	Norway	Cohort	No	Parental questionnaire (diagnosis)	Basic+PaSmSe	1.17 (1.03-1.32)	
Tollånes, ²⁾ 2008	1988-1998	Norway	Cohort	No	Medical records (ICD code)	Basic+PaSe	1.42 (1.25-1.61) P-CS 1.59 (1.44-1.75) E-CS	
Metsäla, ³⁸⁾ 2008	1996-2004	Finland	Case-control	No	Nationwide register (medication)	Basic+PaSm	1.19 (1.07-1.31) P-CS 1.39 (1.27-1.58) E-CS	
van Beijsterveldt, ³⁹⁾ 2008	1991-2000	Nederland	Cohort	No	Questionnaire (diagnosis)	Basic+Sm	1.59 (1.23-2.06) 1st twin 0.91 (0.69-1.19) 2nd twin	
Roduit, ³²⁾ 2009	1996-1997	Nederland	Cohort	No	Parental questionnaire (symptoms)	Basic+PaSmSe	1.79 (1.27-2.51)	
Renz-Polster, ³¹⁾ 2005	1990-1992	USA	Cohort	Yes	Health maintenance organization medical records (diagnosis)	Basic+SmSe	1.24 (1.01-1.53)	AR 1.37 (1.14-1.63) AD 0.9 (0.70-1.16) FA 1.34 (0.54-3.29) [‡]
Salam, ³⁴⁾ 2006	1975-1987	USA	Cohort	Yes	Parental questionnaire (diagnosis)	Basic+PaSmSe	1.33 (1.01-1.75)	AR 1.57 (1.24-1.99) AD 1.07 (0.67-1.70) FA 1.18 (0.85-1.62)
Negele, ²⁸⁾ 2004	1997-1999	Europe	Cohort	Yes	Parental questionnaire (diagnosis)	PaSe	1.41 (1.02-1.96) RW	AD 1.04 (0.79-1.39) FA 1.64 (1.03-2.63) IA 1.75 (0.98-3.12) IA 0.75 (0.39-1.44) [§]
Vonk, ⁴⁰⁾ 2004	1975-1978	Nederland	Cohort	No	Methacholine test (bronchial hyperactivity)	No		AR 1.28 (0.73-2.24)
Xu, ³⁶⁾ 2001	1966	Finland	Cohort	No	Questionnaire (diagnosis)	Basic+PaSmSe	3.23 (1.53-6.80)	AD 1.19 (0.62-2.28) FA 0.96 (0.59-1.56)
McKeever, ²⁴⁾ 2002	1988-1999	UK	Cohort	No	Physician diagnosis		1.09 (1.01-1.18)	AR 1.01 (0.85-1.21) AD 1.04 (0.98-1.10)
Bager, ¹⁴⁾ 2003	1973-1977	Denmark	Cohort	No	Interview (diagnosis)	Basic	1.31 (1.01-1.71)	AR 1.15 (0.90-1.48)
Gessner, ¹⁷⁾ 2007	1990-2001	USA	Cohort	No	Hospital clinic (ICD code)	No	1.46 (1.28-1.67) [§] 1.09 (1.00-1.18) [§]	
Smith, ⁴³⁾ 2004	1992-95	UK	Cohort	Yes	Hospital admissions (ICD code)	No	1.17 (1.02-1.57) [§]	
Debley, ¹⁶⁾ 2005	1987-1994	USA	Case-control	No	Hospital admissions (ICD code)	Sm	1.20 (1.04-1.39)	
Kero, ²¹⁾ 2002	1987	Finland	Cohort	No	1) Hospital admissions and medications databases (ICD code) 2) Clinical visit (diagnosis)	Basic	1.21 (1.08-1.36)	
Håkansson, ¹⁹⁾ 2003	1984-1996	Sweden	Case-control	Yes	Hospital discharge records (ICD code)	Basic+SmSe	1.35 (1.27-1.44)	

Table 1. Characteristics and Relative Risks of Selected Studies which Showed Cesarean Section is Associated with an Increased Risk for Asthma and Other Allergic Diseases^{46,47)} (Continue)

First author, year (reference number)	Year of births	Country	Design	Exclusion*	Ascertainment method	Risk adjustment [†]	Asthma	Other allergic disease
Annesi-Maesano, ⁴⁾ 2001	1958	UK	Cohort	No	Questionnaire (symptoms)	Basic+PaSm	1.46 (1.02-2.07) [§]	E-CS
Xu, ³⁷⁾ 2000	1985-1986	Finland	Cohort	No	Parental questionnaire (diagnosis)	Basic+Pa	1.38 (1.00-1.92)	

FA, food allergy; IA, inhalant allergen sensitization; AD, eczema/atopic dermatitis; AR, allergic rhinitis; NS, not significant; E-CS, emergency cesarean section; P-CS, planned cesarean section.

*Exclusion of preterm delivery (<37 weeks) or low birth weight (<2,500 g). [†]Basic: Maternal age, prematurity (gestational age or birth weight), parity and birth order. Pa, parental allergy; Sm, smoking in pregnancy or ETS perinatal period; Se, socioeconomic status (household income, parental education, or social class). [§]Not adjusted. [§]Odds ratios or incidence rate ratios, and 95% confidence intervals were not presented in the article, but calculated for the previous study⁴⁷⁾ based on numbers of cases and controls extracted from the article.

Table 2. Characteristics and Relative Risks of Selected Studies which Showed Cesarean Section is Not Associated with an Increased Risk for Asthma and Other Allergic Diseases^{46,47)}

First author, year (reference number)	Year of births	Country	Design	Exclusion*	Ascertainment method	Risk adjustment [†]	Asthma	Other allergic disease
Menezes, ²⁵⁾ 2011	1993-2004	Brazil	Cohort	No	Parental questionnaire (diagnosis)	Basic+PaSmSe	1.16 (0.81-1.68) 1.18 (0.94-1.48) 1.02 (0.80-1.31)	
Rusconi, ³³⁾ 2007	1994-1995	Italy	Cross-sectional	No	Parental questionnaire (symptoms)	Basic+PaSmSe	0.97 (0.78-1.19)	
Maitra, ²³⁾ 2004	1991-1992	UK	Cohort	No	Parental questionnaire (diagnosis)	Basic+PaSmSe	1.14 (0.9-1.4)	IA 1.04 (0.8-1.3)
Sugiyama, ³⁵⁾ 2007	2002-2003	Japan	Cohort	Yes	Physician diagnosis	No		AD 0.77 (0.22-2.73)
Bernsen, ⁴¹⁾ 2005	1988-1990	Nederland	Cohort	No	Medical records (diagnosis)	Basic+PaSe	1.03 (0.51-2.08)	AD 0.94 (0.26-3.33)
Nafstad, ²⁷⁾ 2000	1992-1993	Norway	Cohort	Yes	Questionnaire (diagnosis and symptoms)	No	1.1 (0.7-1.8)	AR 1.2 (0.7-2.1)
Montgomery, ²⁶⁾ 2000	1970	UK	Cohort	No	Medical records (diagnosis)	Basic+PaSe		AR 1.21 (0.84-1.74)
Calvani, ¹⁵⁾ 2004	1991-98	Italy	Case-control	No	Parental questionnaire (diagnosis)	No	0.78 (0.58-1.06) [‡]	
Juhn, ²⁰⁾ 2005	1976-1982	USA	Cohort	No	Medical records (diagnosis or symptoms)	Se	0.93 (0.6-1.4)	
Olivetti, ²⁹⁾ 1996	1983-1989	USA	Case-control	No	Hospital clinic (diagnosis and medication)	No	1.09 (0.62-1.91) [‡]	
Werner, ⁴²⁾ 2007	1984-1987	Denmark	Cohort	Yes	Parental questionnaire (diagnosis)	SmSe	1.11 (0.88-1.39)	
Benn, ⁴⁴⁾ 2002	1992-1994	Denmark	Cohort	No	Hospital clinic (medication)	Sm	1.2 (0.3-4.3)	
Al-Kubaisy, ¹³⁾ 2005	1988-1996	Iraq	Case-control	No	Questionnaire (diagnosis and medication)	No	0.92 (0.64-1.34)	
Hagendorens, ¹⁸⁾ 2005	1997-2001	Nederland	Cohort	No	Parental questionnaire (symptoms)	PaSmSe	1.31 (0.80-2.13)	
Park, ³⁰⁾ 2010	Around 2003	Korea	Cross-sectional	No	Medical records (diagnosis)	Basic+PaSm	0.76 (0.37-1.57)	AR 1.14 (0.61-2.10) AD 1.01 (0.59-1.71)
Lee, ⁴⁵⁾ 2011	Around 1997	Korea	Cross-sectional	No	Parental questionnaire (diagnosis and symptoms)	Basic+PaSmSe	NS	AR NS AD NS
Kim, ²²⁾ 2011	1976-1979	USA	Cohort	No	Medical records (diagnosis or symptoms)	Basic+PaSmSe	NS	

FA, food allergy; IA, inhalant allergen sensitization; AD, eczema/atopic dermatitis; AR, allergic rhinitis; NS, not significant; E-CS, emergency cesarean section; P-CS, planned cesarean section.

*Exclusion of preterm delivery (<37 weeks) or low birth weight (<2,500 g). [†]Basic: Maternal age, prematurity (gestational age or birth weight), parity and birth order. Pa, parental allergy; Sm, smoking in pregnancy or ETS perinatal period; Se, socioeconomic status (household income, parental education, or social class). [‡]Odds ratios or incidence rate ratios, and 95% confidence intervals were not presented in the article, but calculated for the previous study⁴⁷⁾ based on numbers of cases and controls extracted from the article.

받고 있어서 태어난 신생아의 기저질환 유무, 후성유전 기전(epigenetic mechanisms) 혹은 산모의 사회 정신적 요인(psychosocial factors) 등 교정되지 않은 혼란변수가 존재할 가능성을 제시하였다. 브라질의 두 코호트 집단(1993년과 2004년)을 분석한 연구에서는 제왕절개분만군에서 소아기와 청소년기 현증 혹은 지속성 천명의 위험도가 증가하는지 연구하였다.²⁵⁾ 1993년 코호트 당시 제왕절개분만율은 30.5%였고 2004년 코호트에서 45.2%로 증가하였다. 하지만 제왕절개분만군에서 질환의 위험도는 증가하지 않았다. 이 연구에서 저자들은 제왕절개분만으로 인한 생물학적 개연성(biological plausibility)을 인정하더라도 다른 환경적인 요인이 알레르기 질환 발생에 중요하고 많은 연구가 수행된 미국이나 유럽에 비해 낮은 소득 수준과 높은 제왕절개 비율이 다른 결과를 보인 원인일 것으로 제시하였다. 브라질의 경우 소득 수준이 낮은 계층에서 천식의 발병률이 높은 반면 미국이나 유럽 등과는 달리 사회경제적 수준이 높은 계층에서 제왕절개분만이 많이 이루어지는 것이 두 군간의 차이를 보이지 않는 원인이 될 수 있다고 하였다.²⁵⁾ 실제로 두 연구가 이루어진 나라의 제왕절개분만이 이루어지는 상황은 매우 대조적이다. 노르웨이의 경우 연구가 수행될 당시 제왕절개분만율은 13.5%였고 이 중에서 응급으로 시행된 경우가 57.1%, 선택적으로 시행된 경우가 35.1%였다. 제왕절개를 한 산모는 상대적으로 나이가 많고, 미혼인 경우가 많으며, 첫 아이 분만인 경우가 많았고, 제왕절개에 대한 선호도가 높았으며, 비만도가 높고, 교육 수준은 낮으며, 알레르기 질환을 보다 많이 갖고 있었다. 그리고 임신과 관련된 합병증, 양막과열의 기간이 긴 특성이 있었다.¹⁾ 반면 브라질의 경우 전반적인 제왕절개의 비율이 높고 제왕절개가 의학적인 적응증과 더불어 환자의 편의성에 의해서 시행되는 의료 문화를 갖고 있어 대상군의 차이가 결과에 영향을 미칠 가능성이 있다.²⁵⁾

최근 국내에서 수행된 두 연구도 다소 차이가 있는 결과를 보여주고 있다. 초중등학교 학생들을 대상으로 시행한 역학조사에서 제왕절개분만과 천식, 알레르기비염, 아토피피부염의 유병률의 관계를 조사하였다. 이 연구에서 알레르기 질환의 가족력이 있는 대상자들의 경우, 제왕절개분만군이 질식분만군과 비교하여 일생 동안 천식 진단의 유병률이 유의하게 높았다.(11.3% vs. 9.2%, $P=0.032$)⁴⁵⁾ 그러나 다른 한 연구는 단일 병원을 방문한 환자를 대상으로 한 연구로 분만 방법과 알레르기 질환의 유병률 사이에 유의한 상관관계가 없었다.³⁰⁾ 앞의 연구 역시 전체 대상군에서는 분만 방법과 천식, 알레르기비염, 아토피피부염 발생과는 유의

한 관련성을 보이지 않았다.⁴⁵⁾

분만 방법과 천식 및 알레르기 질환 발생 위험도의 관련성에 대한 현재까지의 연구들은 다양한 정도의 이질성을 보이고 있다.(Tables 1, 2) 분만이 이루어진 연도가 1958년에서 2008년까지로 다양하지만 지역에 있어서는 대부분의 연구가 미국과 유럽에서 수행되었다. 연구방법도 대부분 코호트연구(cohort study)이나 일부 환자-대조군 연구(case-control study)와 단면 연구(cross-sectional study)가 포함되어 있다. 결과에 영향을 줄 수 있는 주요한 혼란변수인 제태연령 37주 미만의 미숙아와 2,500 g 미만의 저출생 체중아가 포함되어 있는 연구가 있는 반면에 이를 제외시킨 연구들도 있다. 천식 및 알레르기 질환을 확인하는 방법도 설문지, 의무기록, 의사의 진단 혹은 기도과민성 검사를 시행한 경우도 있다. 알레르기 질환을 확인하는 연령 역시 생후 3년 이내의 대상군부터 성인에 이르기까지 연구에 따라 다양하다. 그리고 주요 혼란변수들을 조정하는 방법도 연구들마다 차이가 있다. 최근의 한 연구는 다변량분석 방법을 사용하여 연구의 결과변수들이 여러 혼란변수에 어떻게 영향을 받고 있는지 언급하였고,¹⁾ 한 연구는 제왕절개분만군과 질식분만군 사이의 공변량(covariate) 불균형을 해소하기 위한 통계적 방법의 하나인 propensity score matching을 사용한 연구도 있었다.²²⁾

제왕절개분만이 알레르기 질환 이외에 다른 질환의 발생에 미치는 영향

이전 세대에는 제왕절개에 의한 분만이 주로 산과적 합병증이 예견되거나 모체의 상태가 위중한 경우 주로 시행되어 왔다. 하지만 마취와 산과술기가 발전하면서 이전에 제왕절개로 분만이 이루어진 기왕력이 있거나 둔위(breech presentation) 분만인 경우에 일반화 되었고 최근에는 많은 나라에서 단순히 산모의 요구에 의해서 시행되는 경우가 많아 제왕절개분만이 산모와 아기에 미치는 영향에 대한 면밀한 검토가 요구되고 있다.⁴⁸⁾

질식분만을 한 만삭 신생아의 경우 호흡기 질환의 이환율이 적은 것으로 알려져 있다. 분만 중 카테콜라민 분비가 이루어지면서 태아의 폐 속 양수가 흡수되고 surfactant가 분비된다. 선택적 제왕절개의 경우 이런 일련의 과정들이 생략되면서 신생아의 폐 적응과정이 미흡하여 신생아 일과성 빈호흡(transient tachypnea of the newborn), 지속성 폐고혈압증(persistent pulmonary hypertension of the neonate) 그리고 기흉과 저산소증의 빈도가 높아진다.⁴⁹⁾

이러한 호흡기 질환의 이환율은 제왕절개 이외에 제태연령의 영향을 많이 받아 37주와 40주 사이에도 2-4배 가량 이환율에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다.⁵⁰⁾

제1형 당뇨병(type 1 diabetes) 역시 제왕절개분만과 연관이 있다는 보고들이 있다. 한 메타분석에서 제태 연령, 출생 체중, 산모 연령, 출생 순서(형제 수), 모유 수유와 산모의 당뇨 병력 등 혼란변수들을 보정하고도 제왕절개분만으로 출생한 경우 20% 정도 당뇨병의 위험도를 높이는 것으로 보고되었다.⁵¹⁾ 이외에 신경모세포종(neuroblastoma) 혹은 급성 림프구성 혹은 골수성 백혈병과 같은 악성 종양의 발생과 관련이 있다는 보고도 있다.⁵²⁻⁵⁴⁾

제왕절개분만이 알레르기 질환의 발병 위험도를 높이는 가능한 기전

제왕절개로 태어난 영아들이 질식분만으로 태어난 영아들과는 다른 장내 세균 분포를 보이고 이는 이후의 면역학적인 미숙함으로 이어져 향후 알레르기 질환의 발생 위험도가 증가할 것으로 추정되고 있다.⁵⁵⁾ 그리고 몇몇의 연구에서 신생아의 대표적인 호흡기 질환인 신생아 일과성 빈호흡과 호흡부전증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 향후 기관지 천식과 연관이 있다고 발표된 바 있는데,^{43,56)} 제왕절개분만은 신생아 일과성 빈호흡과 호흡부전증후군의 잘 알려진 원인 중 하나이다.⁵⁷⁾

앞서의 연구들에 의하면 장내 세균이 출생 후 면역계의 발달에 중요한 역할을 한다는 증거들이 많이 있다.⁵⁸⁾ 장내 세균이 분만 방법에 따라 다르게 증식하고 그에 따라 면역계의 발달도 다르게 이루어 질 수 있다. 따라서 출생 초기 수일간의 장내 세균총의 구성이 향후 개체의 일생 동안의 건강에 중요한 결정 요소일 가능성이 있다. 앞으로 신생아의 장내 생태계를 정확하게 연구하는 것이 중요할 것으로 여겨지고 있는데, 일부 이미 수행된 연구에 의하면 신생아시기의 장내 세균총의 구성은 특히 모유를 수유하는 영아에서 오랜 기간 유지되는 것으로 보고되었다.⁵⁹⁾ 제왕절개로 태어난 영아들의 경우 1차적인 장내 세균총이 출생 후 6개월까지도 안정되지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 다른 연구에서 분만 방법의 차이에 의해 출생 후 7년 뒤의 장내 세균 구성에도 차이를 보였던 결과가 있다.⁶⁰⁾ 하지만 이러한 변화가 어떤 임상적인 차이를 만드는지는 아직 알려진 바 없고 비록 오랜 기간 추적 관찰을 했다고 할지라도 1차적인 장내 세균총이 얼마나 길게 유지되는지는 확인이 필요하다.

장내 세균총이 출생 후 면역계의 발달에 중요한 역할을

한다는 증거들이 많아지고 있지만 아직 정확한 기전은 알지 못하고 있다. 한 연구에서 질식분만을 한 개체에서만 신생아의 면역계 발달에 필요한 여러 사이토카인 생산이 이루어질 수 있다는 보고가 있었다.¹²⁾ 또한 다른 한 연구에 의하면 미숙아에서 제왕절개로 출생한 경우 장내 세균 집락화에 실패하여 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis)의 빈도가 증가하는 것과 관련이 있다는 보고가 있었다.⁶¹⁾ 여러 의학 연구들이 분만 방법, 특히 선택적 제왕절개가 알레르기 질환의 위험도를 증가시킨다고 보고하고 있지만 제왕절개와 관련된 여러 혼란변수가 어느 정도 역할을 하고 있는 것이 사실이다.^{62,63)} 제왕절개로 태어난 많은 영아들이 생리적인 장내 세균총의 축진제라고 여겨지는 모유 수유를 초기에 시작하지 못하는 것이 대표적이다. 생리적이지만 못한 장내 세균의 집락화 그리고 모유 수유가 늦어짐으로써 발생하는 식이 보조의 결핍 등이 효과를 지속시키는 역할을 하고 있는 것 같다.

가능성 있는 또 다른 기전으로 후성유전 기전이 있다. 위생 가설을 비롯한 기존의 가설들이 제왕절개와 알레르기 질환과의 관계를 충분히 설명하지 못하는 것과 관련하여 질식분만과 분만과정의 스트레스의 차이에 주목하는 의견이다. 분만 시 저산소증 과정에 분비되는 카테콜라민은 생존에 필요한 에너지를 발생시키는 데 필수적이고 후성유전 기전을 통해 주산기 스트레스가 출생아의 향후 행동과 성인기 스트레스에 대한 반응을 조절하는 데 필수적이라는 것이다.⁶⁴⁾ 실제로 한 연구에서 제왕절개로 출생한 영아에서 질식분만 영아에 비해서 백혈구의 높은 DNA methylation을 보고하였다.⁶⁵⁾ 이는 제왕절개 출생으로 변형된 epigenome이 어떤 특정 환경 조건에서 발현할 수 있음을 시사한다.

현재까지 연구들의 문제점

메타분석의 결과에도 불구하고 현재까지도 제왕절개분만과 천식 및 알레르기 질환 발생의 위험도의 관련성에 대해 확실한 결론을 내리기 어렵다. 현재까지의 대부분의 연구들은 미국과 유럽에서 나온 것으로 한국을 포함한 제왕절개의 빈도가 높은 나라에 바로 적용하기는 어려우며 더욱이 나라마다 혹은 지역마다 제왕절개의 기준이 다르다는 점도 고려의 대상이다. 메타분석 역시 관찰연구(observational study)들로부터 나온 결과로 관찰연구가 갖고 있는 여러 제한점들을 극복하기 어렵다. 관찰연구의 경우 인과관계(causal relationship)를 확인할 수 없고 분만 방법은 무작위배정(randomization)이 불가능하며 제왕절개로 분만하는 산

모와 태아의 여러 조건들과 제왕절개에 수반되는 처치들이 질식분만 방법과 많은 차이를 보이게 된다. 따라서 많은 혼란변수를 보정하고 분만 방법을 좀 더 세분화하여 연구할 필요가 있다. 하지만 지금까지의 여러 연구들이 이러한 점을 충분히 반영하지 못한 경우가 있었다. (Tables 1, 2)

저출생체중(low birth weight, preterm or *in utero* growth retardation)은 중요한 혼란변수 중 하나이다. 저출생체중 단독으로도 면역기전 혹은 폐의 구조적 발달부전으로 인해 천식의 위험 요소로 알려져 있다.¹⁶⁾ 대부분의 연구가 저출생체중을 보정하였으나 일부 연구에서 이에 대한 보정이 이루어지지 못하였다. 모유는 면역을 조절하고 일부의 항염증 요소가 있는 것으로 알려져 있어 출생 후 4-6개월 동안의 모유 수유는 천식 이행을 막는 보호 인자로 알려져 있다.⁶⁶⁾ 제왕절개분만으로 출생한 영아에서 모유 수유를 초기에 시작하지 못하거나 기간이 짧은 경우가 많다.¹⁹⁾ 따라서 모유 수유 여부가 제왕절개로 출생한 소아에서 혼란변수의 하나로 작용할 가능성이 있다. 이 역시 현재까지의 많은 연구에서 이에 대한 보정이 이루어지지 않았다. 주산기 혹은 소아기의 간접 흡연(passive smoking) 역시 천식 발생의 위험 인자이다. 태아기에 간접 흡연에 노출되면 태아의 폐 발달에 장애와 연관이 있으며 기도폐쇄와 기도과민성(airway hyper-responsiveness)을 초래할 수 있다.⁶⁷⁾ 산모의 흡연 역시 제왕절개분만과 양의 상관관계가 있어 혼란변수로 작용할 가능성이 있고 일부 연구들에서 보정이 이루어지지 못하였다.

혼란변수 이외에 우리가 주목해야 할 것은 노출변수(exposure variable)라 할 수 있는 제왕절개분만의 세부 범주(category)이다. 우선 모든 제왕절개분만을 각각의 적응증으로 나누지 않고 포괄적인 하나의 범주에 포함시키는 것은 적절하지 않다. 질식분만을 진행하면서 양수막이 터진 상태에서 오랜 시간을 끌다가 제왕절개로 전환하여 분만이 이루어진 경우와 양수막이 온전한 상태로 선택적 제왕절개가 이루어진 경우는 신생아가 접하는 세균 환경이 많이 다를 수 밖에 없다. 양수막 조기파열의 경우 역시 신생아가 접할 수 있는 미생물 환경 역시 간과되어서는 안된다. 그리고 과거와 현재의 태아감시의 방법이 차이가 있어 수십 년 전의 제왕절개의 적응증과 최근 제왕절개의 적응증이 같지 않다. 또한 적게는 5%에서 많게는 50%에 이르는 각 나라별 제왕절개의 비율 역시 상이한 의료 환경과 문화의 차이를 반영하는 것으로 일률적으로 비교하기에 어려움이 있다.⁶⁸⁾ 향후 연구에서는 이러한 점들에 대한 세심한 배려가 있어야 제왕절개가 장 내 세균 집락화와 알레르기 질환에 어느 정도 영향을

미치는지 알 수 있을 것이다.

분만 전 혹은 분만 과정에서 사용되는 항생제 역시 향후 연구에서 고려하여야 할 점이다. 이 시기의 항생제 사용이 태아의 미생물 환경 혹은 이어서 발생하는 질병에 어떤 영향을 미치는지 아직 알지 못한다. 미국의 조사에서 임신부의 20%에서 B군 연쇄상구균(group B streptococci)이 집락화되어 있어 분만과정에서 항생제를 투여하고 있다. 또한 제왕절개 전 항생제 투여가 일상화되어 있고 미숙아 분만과 조기 양막 파열인 경우에도 항생제가 사용되고 있다. 중남미에서 수행된 한 연구에 의하면 분만방식에 따라 태아 장 내 세균 집락화의 정도가 달랐지만 이 연구에서 질식분만으로 분만한 경우는 아무도 항생제를 투여받지 않았고 제왕절개로 분만한 경우는 모두가 수술 몇 시간 전에 cephalosporin 계열의 항생제를 투여받은 것으로 조사되었다.⁶⁹⁾ 이런 경우 항생제에 대한 노출이 장 내 세균 집락화에 영향을 주는지 혹은 다른 나라의 진료지침에서 제왕절개 시 항생제 투여의 적응증이 다른 경우에도 같은 결과를 보일 지는 향후 연구에서 규명되어야 한다.

연구의 결과변수(outcome variable)인 알레르기 질환의 확인 방법 역시 결과에 영향을 미칠 수 있는 요소이다. 메타분석 자료에 의하면 천식 혹은 천식으로 인한 입원 같은 일부 알레르기 질환과 제왕절개분만과 상관관계를 다룬 연구들에서 연구간 이질성이 큰 것으로 나타났다.⁴⁷⁾ 이질성은 주로 대상 인구집단 특성의 차이와 연구 방법의 차이에 기인하였다. 연구들은 연구설계에 있어서 대다수의 코호트 연구와 소수의 환자-대조군연구 혹은 단면연구로 나눌 수 있었다. 그리고 대상군의 연령군에 따라 잠재적인 분류 오류(misclassification bias)의 가능성이 있는데 이는 또 하나의 중요한 문제로 결과변수인 천식을 어떻게 정의할 것인가 하는 문제와 연결되어 있다. 소아에서 비아토피 일과성 천명 환자를 포함할 것인지 아니면 전형적인 아토피천식 환자만 다룰 것인지가 연구 결과에 영향을 미칠 수 있고 일과성 천명 환자가 포함될 가능성이 적은 성인 연구에서의 결과와 소아에서의 결과가 차이가 있을 가능성이 있다. 그리고 임상적 천식 환자를 모두 포함할 것인지 기도과민성 검사 혹은 알레르기검사 등 객관적인 자료가 충족된 경우로 한정할 것인지 하는 문제도 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다.

결론

분만 방법, 특히 제왕절개와 알레르기 질환과의 관계에 대해 많은 역학 연구가 수행되었다. 제왕절개분만은 신생아

가 접하는 최초의 세균 환경을 변화시킨다. 최근의 연구들은 이와 같은 초기 세균 집락화에 대한 기초적인 지식들을 제공하였고 세균 집락화는 모유 수유 같은 다른 인자에 영향을 받을 수 있다. 제왕절개분만과 장 내 세균총의 변화 그리고 알레르기 질환을 비롯한 소아청소년기 질환의 인과관계에 대한 연구가 지속적으로 이루어 지고 있다. 하지만 이러한 연구들은 몇 가지 문제점들을 갖고 있다.

분만 방법과 이후 소아청소년기 알레르기 질환의 발생과의 연관성은 중요한 연구 과제이다. 산모들에서 제왕절개의 요구가 점차 많아지고 대부분의 국가에서 질식분만 비율이 저하하고 있는 시점에서 더욱 중요해지고 있다. 분만 방법에 따라 장 내 세균 집락화가 어떻게 달라지는지 규명하는 향후의 연구는 위생가설이 어떻게 작동하는지 알려주는 열쇠가 될 것이다. 그리고 연구를 시작하면서 인과관계가 어디에서 오는지, 인과관계에 영향을 미치는 요소들이 어떤 것들인지 미리 정리하는 것이 필요하다. 이 과정을 통해 제왕절개를 어떻게 분류할 것인지 혼란변수가 인과관계에 어떤 영향을 미치는지 혹은 혼란변수 상호간의 작용은 어떻게 이루어지는지 예측할 수 있다. 연구의 결과를 해석함에 있어서도 다양한 독립변수와 혼란변수의 상호작용을 고찰함으로써 문제를 해결하는 데 도움을 받을 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Magnus MC, Håberg SE, Stigum H, Nafstad P, London SJ, Vangen S, et al. Delivery by cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the norwegian mother and child cohort study. *Am J Epidemiol* 2011; 174:1275-85.
2. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr* 2008;153:112-6.
3. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Nafstad P, Magnus P. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:420-6.
4. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001;56:491-7.
5. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997;314:1795-9.
6. Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD; Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Births: preliminary data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-17.
7. Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics--2002. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1215-30.
8. Porreco RP, Thorp JA. The cesarean birth epidemic: trends, causes, and solutions. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:369-74.
9. Hamilton BE, Martin JC, Ventura SJ. Birth: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2007;56:1-18.
10. Health Insurance Review & Assessment Service. 2007 Annual report on the appropriacy of the caesarean section delivery. Seoul: Health Insurance Review & Assessment Service, 2008.
11. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
12. Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev* 2005;81:387-92.
13. Al-Kubaisy W, Ali SH, Al-Thamiri D. Risk factors for asthma among primary school children in Baghdad, Iraq. *Saudi Med J* 2005;26:460-6.
14. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:51-6.
15. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy* 2004;59:99-106.
16. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:228-33.
17. Gessner BD, Chimonas MA. Asthma is associated with preterm birth but not with small for gestational age status among a population-based cohort of Medicaid-enrolled children <10 years of age. *Thorax* 2007;62:231-6.
18. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal

- risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005;35:733-40.
19. Håkansson S, Källén K. Cesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:757-64.
20. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:510-6.
21. Kero J, Gissler M, Grönlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma -- is there a connection? *Pediatr Res* 2002;52:6-11.
22. Kim BS, Qin R, Katusic S, Juhn YJ. The influence of cesarean section on the incidence of childhood asthma: a propensity score approach [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB80.
23. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J; ALSPAC Study Team. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1349-55.
24. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800-2.
25. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy* 2011;41:218-23.
26. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL, Pounder RE, Murch SH. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy* 2000;55:916-22.
27. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:867-73.
28. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:48-54.
29. Oliveti JF, Kercsmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American children. *Am J Epidemiol* 1996;143:570-7.
30. Park YH, Kim KW, Choi BS, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:28-33.
31. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466-72.
32. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009;64:107-13.
33. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:16-21.
34. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol* 2006;16:341-6.
35. Sugiyama M, Arakawa H, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Early-life risk factors for occurrence of atopic dermatitis during the first year. *Pediatrics* 2007;119:e716-23.
36. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:732-3.
37. Xu B, Pekkanen J, Järvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma* 2000;37:589-94.
38. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood--a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol* 2008;168:170-8.
39. van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Asthma and mode of birth delivery: a study in 5-year-old Dutch twins. *Twin Res Hum Genet* 2008;11:156-60.
40. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, van Aalderen WM, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness

- and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:270-6.
41. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aar-doom HA, van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35: 1135-40.
42. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr* 2007;96:595-6.
43. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Came-ron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004;89:956-60.
44. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:72-7.
45. Lee YJ, Jee HM, Kim BJ, Kim HB, Yu JH, Lee SY, et al. Prevalence of allergic diseases in children according to mode of delivery. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2011;21:197-206.
46. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
47. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:634-42.
48. Bergholt T, Østberg B, Legarth J, Weber T. Danish obstetricians' personal preference and general attitude to elective cesarean section on maternal request: a nation-wide postal survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:262-6.
49. van den Berg A, van Elburg RM, van Geijn HP, Fetter WP. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:9-13.
50. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111-20.
51. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-35.
52. Bluhm E, McNeil DE, Cnattingius S, Gridley G, El Ghormli L, Fraumeni JF Jr. Prenatal and perinatal risk factors for neuroblastoma. *Int J Cancer* 2008;123:2885-90.
53. Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, Gunderson P, King FL, Neglia JP. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;68:1351-5.
54. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4: 441-5.
55. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011;38:321-31.
56. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:978-84.
57. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97:439-42.
58. Björkstén B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25:257-70.
59. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
60. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53:1388-9.
61. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol*

- Infect Dis 2004;23:463-70.
62. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):607-19.
63. Evans KC, Evans RG, Royal R, Esterman AJ, James SL. Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F380-2.
64. Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001;13:113-28.
65. Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth - altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr* 2009; 98:1096-9.
66. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139:261-6.
67. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med* 2000;21:37-46, vii-viii.
68. Rebelo F, da Rocha CM, Cortes TR, Dutra CL, Kac G. High cesarean prevalence in a national population-based study in Brazil: the role of private practice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:903-8.
69. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-5.