

대기오염과 소아 알레르기 질환

유 영^{1,2,3}¹고려대학교 안암병원 소아청소년과, ²고려대학교 안암병원 환경보건센터, ³고려대학교 알레르기면역연구소

Air pollution and childhood allergic disease

Young Yoo^{1,2,3}¹Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul; ²Environmental Health Center, Korea University Anam Hospital, Seoul; ³Allergy Immunology Center, Korea University, Seoul, Korea

Epidemiological studies suggest that there is a strong relationship between air pollution and childhood allergic disease. This review will summarize the association between exposure to air pollutants and subsequent development of asthma, allergies, and sensitization. Air pollutants probably induce oxidative stress, epigenetic change, and altered microRNA expression in the airway and skin, leading to immune dysregulation. This review considers acute and chronic effects of air pollution on the development and aggravation of allergic disease; the adverse health effect of air pollution on susceptible population, particular time period, and coexposure to allergens; and potential mechanisms involving development of allergic disease by exposure to air pollutants. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:248-256)

Keywords: Air pollution, Allergy, Environment

서 론

전 세계적으로 천식을 비롯한 알레르기 질환의 유병률이 증가하고 있으며, 이러한 유병률 증가의 원인으로 실내외 대기오염의 관련성이 제시되고 있다. 근래 우리나라에서도 산업화, 도시화에 따른 미세먼지 등 대기오염 문제가 더욱 빈번하고 심각하게 발생하고 있고 이에 따른 알레르기 질환의 증가가 사회 문제로 대두되고 있다. 이 글에서는 소아에서 대기오염의 영향에 대하여, 알레르기 질환의 유병률 증가, 민감 집단에서의 영향, 알레르겐과 동시 노출의 결과 그리고 대기오염 물질의 알레르기 질환 발생 기전 등에 대해 주로 우리나라 연구 결과를 중심으로 정리하였다.

본 론

1. 대기오염과 알레르기 질환

우리나라를 포함하여 전세계적으로 알레르기 질환의 유병률이 증가하고 있다. 이러한 유병률 증가는 유전적 인자와 함께 환경적

요인의 변화로 설명하고 있는데, 대부분의 연구에서는 대기오염 노출은 알레르기 질환의 발생, 지속 및 악화와 관련되어 유병률과 사망률에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹ 알레르기 질환과 관련된 대표적인 대기오염물질로는 미세먼지, 이산화황, 이산화질소, 일산화탄소, 오존 등이 있으나 대부분 대기 중에 서로 섞여서 복합체 형태로 존재하기 때문에 개별 오염물질에 대한 영향을 따로 분리하여 평가하기는 어렵다.² 대기오염 노출은 천식, 알레르기비염, 아토피피부염과 알레르겐 감작의 위험을 증가시킨다. 대기오염의 노출 영향은 노출 시기, 개인의 감수성, 알레르겐과 동시 노출 등에 의해 그 영향이 다르게 나타날 수 있다.³

1) 단기 노출 영향

단기간 고농도 대기오염 노출에 의한 건강 피해를 입증한 예로 가장 많이 인용되는 것은 2001년 미국 세계무역센터 붕괴사고 이후 구조에 관여했던 사람들의 건강 영향을 추적 관찰한 연구를 들 수 있다.⁴ 9년 동안의 추적 관찰 기간 동안 천식의 누적발생률은 27.6%였고, 41.8%에서 낮은 폐활량이 관찰되었다. 또 다른 연구에

서도 높은 미세먼지 농도에 노출된 경우 노출 당일에서 약 4일 후까지도 천식으로 인한 입원의 위험이 유의하게 높았다고 하여 단기간의 고농도 대기오염 노출은 천식의 발생과 악화에 연관이 있다고 하였다.⁵ 우리나라에서도 2003년 부천에서 대기오염 농도 변화에 따른 호흡기 질환으로 인한 병원 방문 양상을 연구한 결과 역시, 부천 지역에서 미세먼지 농도가 가장 높은 4월에 천식으로 인한 외래 방문, 응급실 방문이 연관이 있음을 보고하여, 고농도 대기오염 노출에 의한 영향이 단기간에 나타날 수 있다고 하였다.⁶ 이전에 환자 교차설계방법을 적용한 소아 천식 입원에 대한 도시 대기오염의 급성 영향 평가 연구에서도 서울지역의 미세먼지, 이산화질소 농도와 소아 천식 관련 입원은 유의한 상관관계를 보였다.⁷ 황사로 인한 천식의 악화는 단기간의 고농도 미세먼지 노출에 의한 건강 영향의 다른 예이다. 2004년 봄 황사로 인해 급격히 미세먼지 농도가 증가했을 때 소아 천식 환자에서 황사가 발생한 날과 그 후 약 3일까지도 호흡기계 증상과 기관지확장제 사용의 증가 및 최대호기속도 일 증변동이 증가하는 것을 확인하여 천식 환자에서 단기간의 고농도 미세먼지 노출이 천식 악화와 관련이 있음을 보고하였다.⁸ 따라서 단기간 대기오염 노출은 천식 증상을 악화시키고 폐기능을 감소시키는 등 호흡기계에 영향을 미칠 수 있다.

대기오염은 천식 이외에 아토피피부염이나 비염에도 영향을 미칠 수 있는데, 대만의 전국적인 중학생 대상의 연구에서 대기오염 노출은 습진성 병변의 위험도를 유의하게 높인다는 결과를 보여주었다.⁹ 최근 미세먼지 농도가 우리나라의 평균보다 높은 지역인 인천의 공장지대 인근 초등학교 아토피피부염 학생 41명을 대상으로 한 연구에서도 전일 미세먼지 농도는 유의하게 다음날 피부 가려움증 증상을 3.1% 증가시킨다고 하여, 높은 대기오염물질 농도는 호흡기계 영향뿐 아니라 피부에 직접 영향을 미쳐 아토피피부염을 악화시킬 수 있음을 시사한다.¹⁰ 근래 천식이 없는 아토피피부염 소아에서 미세먼지 노출 이후 정상 소아에 비해 낮은 최대호기속도치를 보이고 미세먼지 농도와 최대호기속도는 유의한 역상관관계를 보인 우리나라의 연구는¹¹ 현증천식이 아니라 하더라도 미세먼지 노출은 호흡기계에 악영향을 미칠 수 있는 것으로 해석된다. 동물실험에서도 피부를 통한 알레르겐 감작으로 인한 피부방어기능 저하가 기도 염증을 증폭한다고 하여 아토피피부염과 같이 방어기전이 손상된 피부에서는 오염물질의 투과를 용이하게 하고 이로 인한 전신 알레르기염증 반응이 증가하는 것으로 설명할 수 있다.¹² 대기오염에 단기간 노출된 경우 알레르겐 감작을 증폭시키고 정상적인 방어기능을 저하시켜 알레르기 질환의 증상을 악화시킨다.

대기오염과 알레르기비염과의 관계에 대한 동남아시아¹³ 유럽의¹⁴ 연구들에서도 교통관련 대기오염이나 고농도 미세먼지 노출은 꽃가루와 같은 실외알레르겐 감작을 높이고 알레르기비염의 증상을 증가시킨다고 하였다. 우리나라의 6-14세 학생 4,261명을 대상으로 한 연구 결과에서도¹⁵ 주요도로에 인접하여 대기오염 노출이 많은

경우에 유의하게 알레르기비염 유병률이 높게 나타났다. 비록 상기도라는 차이만 있을 뿐 천식과 마찬가지로 기도 점막에서 발생하는 동일한 만성알레르기 염증 반응으로 해석할 수 있겠다. 캐나다에서는 2004년 4월부터 2010년 10월까지 2,905명에서 대기질 변동에 따라 대기질 악화 2-3일 후 두드러기 증상으로 응급실 방문의 위험도가 유의하게 높음을 관찰하여 대기오염이 피부 상태에 직접 영향을 미칠 수 있음을 나타내었다.¹⁶

2) 장기 노출 영향

장기간에 걸친 대기오염 노출은 천식을 비롯한 알레르기 질환의 이환율을 높이는 것으로 알려져 있다. 네덜란드의 출생코호트¹⁷ 따르면 환자들의 임상정보와 출생주소를 기반으로 하는 Land Use Regression 방법으로 대기오염의 개인노출 정도를 추정하여 분석한 결과 대기오염 노출은 천명 및 천식의 위험도를 높이는 것으로 나타났다. 최근 지리정보시스템(geographic information system, GIS) 이용한 서울시의 미세먼지 농도와 알레르기 질환 유병률과의 상관성 분석 결과에서도 건강보험심사평가원 자료에서의 아토피피부염 유병률과 서울 시내 25개 측정소를 통해 측정된 미세먼지 농도가 관련이 있는 것을 발견하였다.¹⁸ 이 연구에서는 미세먼지 농도가 높은 지역에 사는 인구에서 아토피피부염 유병률이 높으며 특정 지역의 높은 미세먼지 농도는 온도, 습도 등 기상학적 지표나 사회경제적 소득 수준 등을 보정한 후에도 통계적으로 유의하게 높은 아토피피부염 유병률을 설명할 수 있었다.

유럽의 출생코호트로¹⁴ 3,061명의 소아를 6세까지 GIS를 이용한 자동차관련 대기오염물질의 개인 노출량을 평가하고 알레르기 발생과의 관련성을 살펴본 연구에서도 주요도로에 인접하여 대기오염물질 노출이 많은 소아의 경우 알레르기 질환과 알레르겐 감작의 위험도를 높인다는 강한 근거를 제공하였다. 이 연구에서는 대기오염노출에 민감한 연령인 출생 시부터 6세까지의 장기적인 영향을 평가하였는데, 특히 주요도로에서 50 m 이내에 인접하여 거주하는 경우 노출량도 많을 뿐 아니라 더 유해한 매연에 노출되어 알레르겐 감작과 알레르기 질환 발병에 악영향을 미치게 된다고 하였다. 미국 뉴욕 도심의 5-7세의 소아 408명에서도 자동차 매연과 천명 발생은 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 양의 상관관계를 보였으며,¹⁹ 실내 미세먼지 농도와 유의한 상관관계를 보여 실외 공기오염은 쉽게 실내로 침투하여 실내 공기오염의 주원인이 되는 것으로 생각할 수 있다. 이 연구에서는 실내 미세먼지 농도를 6개월 간격으로 2주간 2번 측정하여 비교적 장기간의 노출로 볼 수 있으며 실외의 자동차 배기가스와 실내 난방을 대기오염의 주 배출원이라고 하였다.

일본의 요카이치천식(Yokkaichi Asthma)은 장기간 노출에 의한 천식 이환의 또 다른 예이다.²⁰ 제2차 세계대전 이후 요카이치 지역에 석탄 연료를 주 발전 원동력으로 하는 발전소, 정유공장 등이

들어서면서 일대의 대기오염은 매우 심각한 수준으로 증가하였다. 인근 주민들의 천식을 비롯한 호흡기 질환의 유병률과 사망률은 인근의 다른 지역과 비교하여 매우 높게 나타났다. 현재는 비록 대기오염물질의 저감 노력으로 현재는 더 이상의 높은 천식 유병률과 사망률은 나타나고 있지 않지만 기대수명의 감소 등 장기적인 영향은 아직도 남아있다. 우리나라에서도 지역별로 도심과 농촌 사이에 알레르기 질환 유병률이 차이가 있는 결과로 보아, 지역에 따른 장기적인 대기오염에 의한 건강 영향이 있을 수 있으나 최근 우리나라 전역이 편서풍을 타고 고농도의 미세먼지에 노출될 경우 거의 우리나라 전역에 이르게 되므로 이러한 지역적 차이는 무의미할 것으로 생각한다. 그러나, 2008년 우리나라의 인천과 제주지역 초등학생 2,974명을 대상으로 한 대규모 연구에서는²¹ 인천지역의 학교에서 측정한 실내의 미세먼지와 일산화탄소 농도가 제주지역에 비해 높았고, 비염의 증상이나 천명의 유병률 또한 인천지역 학생에서 더 유의하게 높게 나타나, 높은 농도의 대기오염에 장기간 노출되는 경우 알레르기 질환의 발생 또는 악화와의 관련이 있음을 시사한다고 하였다. 정리하면 장기적인 대기오염 노출은 천식의 발생 및 악화와 관련이 있어 폐기능을 감소시키고 천식 조절에 부정적인 영향을 미치며 그로 인한 병원 이용을 증대시키고, 알레르겐 감작, 비염 증상과 아토피피부염의 악화와도 관련이 있다.

3) 실내 공기오염

현대사회에서 점차 실내에서 생활하는 시간이 길어지게 됨에 따라 실내 공기오염물질 노출과 알레르기 질환과의 연관성에 대해 주목할 필요가 있다. 주요 실내 공기오염물질은 미세먼지, 이산화질소, 간접흡연, 오존 등이며 이들은 또한 집먼지진드기, 동물의 털, 바퀴, 곰팡이와 같은 주요 실내 알레르겐과 혼합된 형태로 존재한다. 알레르겐과 실내 공기오염의 동시 노출은 도시지역의 천식 유병률 증가와 밀접한 관계를 가진다.²² 대표적인 실내 오염물질인 미세먼지는 가정 내에서 요리, 난방, 청소 또는 실내흡연 등에 의해 발생한다. 실제 천식 소아에서 실내 미세먼지 농도와 폐기능이 역상관 관계를 보이는데, 이들에서 호기산화질소 농도의 증가는 미세먼지가 기도 염증을 유발하여 폐기능의 저하를 초래하는 것으로 해석할 수 있다.²²

간접흡연은 주요한 실내 공기오염원 중의 하나이다. 부모가 흡연을 하는 경우 자녀의 천명성 질환 발생과의 유의한 연관성이 있으며, 천식 증상이 더 어린 연령에서 그리고 더 심하게 나타난다고 한다.²³ 국내 연구진들은 간접흡연은 주로 호흡기계의 영향 이외에도 소아 아토피피부염의 위험도를 높인다고 하였다.²⁴ 7,030명의 6-13세 소아를 대상으로 한 이 연구에서 간접흡연 노출이 특히 임신 중 산모의 흡연에 노출된 소아에서 아토피피부염 위험이 2배 이상 증가하는 것으로 나타났다.²⁴ 대기오염물질은 대체로 피부나 점막을 자극하여 알레르겐의 침투를 용이하게 하고 임신 중 간접흡연 노

출은 장관 면역반응에 영향을 미쳐 알레르겐 감작을 유발하고 아토피피부염의 발생에 영향을 미치는 것으로 생각할 수 있다. 한편 이러한 간접흡연의 영향은 IgE가 높은 소아에서 정상 IgE 소아보다 더 크게 나타난다고 하며,²⁴ 실제 같은 정도의 간접흡연에 노출된 소아에서 아토피 소인이 있는 경우 아토피피부염의 유병률은 더 높게 나타났다.²⁴ 부모의 알레르기 유전적 성향은 간접흡연 노출 시 알레르기 질환 발현에 더 강한 요인으로 작용할 수 있다.

2. 대기오염과 취약계층 및 동시 노출의 영향

대기오염의 알레르기 질환에 대한 영향은 유전적 소인, 노출 시기, 동반질환이나 동시 노출되는 다른 환경적 요소에 의해 달라질 수 있다. 특정유전자 다형성을 가진 경우, 알레르기 질환의 가족력이 있거나 또 가장 민감한 시기인 생후초기에 노출된 경우, 다른 알레르겐과 동시에 노출되는 경우에는 그 영향이 더욱 크게 나타난다.

1) 노출 시기의 영향

대기오염 노출 시기도 알레르기 질환 발생에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 많은 역학 연구들에서 출생 시부터 자동차배기가스 등을 비롯한 대기오염물질의 농도가 높은 곳에 거주하는 경우 알레르기 질환의 위험도가 높아진다고 보고하고 있다.²⁵ 출생 시부터 고농도의 대기오염에 노출된 경우 천명이나 천식 발생의 위험이 증가하며 노출 후 약 3년까지 그 영향이 지속될 수 있다고 하였다.³ 더 나아가 산모가 주요도로에 인접하여 거주한 경우 출생아가 알레르겐 감작, 천명 그리고 천식의 위험이 높아진다고 한다.²⁶ 아주 어린 연령이 아니더라도 성장기에 대기오염에 노출될 경우 성인기의 폐기능에 영향을 미칠 수 있다는 연구 결과가 있다. 미국 캘리포니아 지역 12개 학교 1,759명의 10-18세까지의 학생을 대상으로 8년간 폐기능을 추적 조사한 결과, 높은 대기오염에 노출된 집단이 그렇지 않은 집단에 비해 낮은 폐기능을 보일 위험이 4.9배나 높았다.²⁷ 우리나라 10개 도시 6-14세 소아 대상 대규모 단면연구에서도 주요도로에 인접하여 자동차 관련 대기오염 노출이 많을수록 천식, 비염의 위험이 높았고, 알레르겐 감작 및 낮은 폐기능과도 관련을 보여 주관적인 증상뿐 아니라 알레르기 질환의 객관적인 지표에서도 그 영향이 나타남을 보여주었다.¹⁵

비록 대기오염 노출에 의한 천식 입원률이 성인에 비해 소아에서 더 높지 않다고 보고한 우리나라 연구 결과가 있지만,²⁸ 대부분의 연구들에서는 소아가 성인보다 미세먼지나 오존 등 대기오염물질 노출에 의한 심한 천식 발생에 더 취약한 것으로 보고하고 있다.²⁹ 8년 동안 미국 뉴욕의 병원 중환자실과 일반병실에 천식 악화로 인한 입원률은 나이에 따른 차이를 보였는데, 6-18세 소아군에서 미세먼지 농도 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가에 따라 중환자실 입원은 26%, 일반병실 입원은 19%의 증가를 보여 학동기 소아에서 가장 높게 나타났다.²⁹ 더 어린 연령군보다 학교에 다니는 학생군에서 그 영향은 더

크게 그리고 대기오염 노출 당일 또는 다음날 그 영향이 가장 크게 나타났다. 소아에서는 성인보다 더 실외 활동량이 많아 노출의 기회가 크며, 분당 환기량도 성인에 비해 높아 소아에서 그 영향이 큰 것으로 생각할 수 있다. 즉 소아와 같은 취약계층에서 고농도의 대기오염 노출은 생명을 위협하는 원인으로 작용할 수도 있다는 경고로 볼 수 있다. 미국 시애틀의 학생을 대상으로 한 또 다른 연구에서도³⁰ 미세먼지 농도가 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 높아짐에 따라 15%의 응급실 방문율이 증가한다고 하였고, 미세먼지농도 증가는 기관지확장제 사용 증가, 소변 류코트리엔 농도 증가와 관련이 있음을 보고하였다.³¹ 따라서 소아 연령에서 장기간 지속적으로 노출된 경우 그 영향이 더욱 크게 나타난다고 볼 수 있다. 출생 전후 대기오염 노출은 면역불균형을 초래하기 쉬워 추후 알레르기 질환 발병에 영향을 미친다.²⁵ 출생 초기 다양한 유해 환경 노출은 면역 장애와 불균형을 초래하여 소아 천식 및 알레르기 질환 발생에 영향을 미치며 이후 성인기까지의 발달 과정에도 영향을 주는 것이 확인되었다.²⁵

2) 민감계층의 영향

비슷한 정도의 대기오염에 노출되더라도 건강 영향은 개인의 감수성에 따라 차이가 있을 수 있다. 연령, 성별, 유전적 소인 및 사회경제적 요인에 따라 대기오염에 대한 영향은 차이를 보일 수 있는데, 대기오염물질과 같은 환경 유해 인자 노출은 특히 사회경제적 취약계층에 더 집중될 가능성이 높다. 사회경제적 취약계층은 열악한 주거 환경과 낮은 사회적 지위로 인하여 여러 환경 위험 인자에 노출량이 많을 뿐만 아니라 의료서비스의 부족, 특이한 행동양식 등으로 이들에 미치는 건강상의 영향은 더욱 커지게 된다. 우리나라 사회경제적 취약계층 소아를 대상으로 실내 환경오염도 측정과 아토피피부염 유병률과의 상관관계를 분석한 연구에서는,³² 개별적인 실내 공기오염물질의 농도보다는 전체적인 실내 공기오염 정도를 대표하는 지표인 이산화탄소 농도가 아토피피부염의 중증도와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 즉, 개별적인 환경 유해 인자보다는 전체적인 실내 공기질 저하가 아토피피부염 증상과 관련이 있을 것으로 해석할 수 있겠으며, 민감한 계층에서 그 영향이 더욱 크게 나타날 수 있겠다. 한편, 천식과 같은 호흡기 질환을 앓고 있는 만성 질환자들에서도 대기오염물질 노출에 더욱 취약하다는 보고가 있다.³³ 건강한 인구에 비해서 천식 환자들은 대기오염 노출 시 호흡기 증상의 악화를 보인다. 비록 천식 환자가 아니더라도 천식의 가족력이 있는 소아에서 높은 교통량에 노출될 경우 감작과 알레르기비염의 위험도는 더욱 증가한다는 연구 결과는³⁴ 유전적 소인이 있는 경우에 후천적인 환경 요인이 서로 복합적으로 작용하여 알레르기 질환의 위험을 더욱 유발하는 것이라고 볼 수 있다. 특정 유전자다형성을 가지고 있는 경우에도 대기오염과 천식과의 관련성이 더욱 높다는 보고도 있다.³⁵

3) 동시 노출의 영향

미국의 7-8세 알레르기비염 소아 347명을 대상으로 3년간의 추적 관찰 연구 결과 관찰 기간 동안 자동차배기가스 농도가 높은 곳에서 거주하며 동시에 높은 농도의 집먼지진드기 알레르겐에 노출된 경우 낮은 농도의 알레르겐에 노출된 소아에 비해서 비염 증상이 지속될 개연성이 높은 것으로 분석되었다(unpublished data). 이는 물론 자동차배기가스 등 대기오염물질이 알레르기 질환을 유발, 지속시키는 요인으로 직접 작용할 수 있겠지만, 대기오염물질과 고농도의 알레르겐에 동시 노출된 경우 그 영향이 더욱 심하게 나타나는 것으로 해석할 수 있다. 알레르겐 노출은 감작과 알레르기 질환 발생에 가장 중요한 요인이다. 그러나 알레르겐 노출과 알레르겐 특이 면역반응의 관계는 좀 더 복잡하며 실생활에서는 알레르겐과 대기오염물질에 동시에 노출되게 된다. 자동차배기가스에서 나오는 디젤연소입자나(diesel exhausted particle, DEPs) 다환방향족탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAHs) 등은 알레르겐 감작의 보조 인자로 작용한다.³⁶ 동물실험에서도 알레르겐과 DEP 동시노출 시 알레르겐 단독 노출에 비해 Th2 사이토카인 및 IgE 농도가 증가되고 비만 세포의 활성화가 확인되었다.³⁷ 동시 노출 시 더 높은 Th2 사이토카인 농도를 보이는 기전은 완전히 밝혀지지는 않았지만 대기오염물질들이 산화손상을 유발하고 수지상 세포에서 알레르겐 유입에 영향을 미쳐 항원 제시 세포와 Th2 세포 생성에 영향을 준다고 설명하고 있다.³⁷ 즉 대기오염물질들은 알레르겐 감작 단계에서 보조적인 역할을 하거나 알레르기 반응을 더욱 증폭시키는 역할을 한다.³⁶

알레르겐 노출과 대기오염물질 상호관계는 알레르겐 감작 나아가 알레르기 질환 발생에 상호 복잡하게 연결되어 있으며 일반 인구 집단에서 유해 환경 노출에 대한 회피는 알레르기 질환 유병률 증가를 역전시키는데 일조할 수 있을 것으로 생각한다. 알레르겐 감작은 알레르기 질환 발생의 필수적인 첫 단계이다. 대기오염물질들은 알레르겐에 노출되어 감작을 일으키는 과정에서 보조적인 역할을 수행한다. 대기오염물질은 기도나 점막에 염증반응, 면역반응을 유발하고 산화손상을 일으켜 상피 세포의 투과성을 증가시켜 알레르겐에 의한 염증반응을 촉진하게 된다.^{38,39} 천식 환자에서 대기오염물질에의 노출은 상피 세포의 구조적 변화, 항산화작용의 감소, 선천면역기능의 손상 등을 초래하여 기도 상피 세포의 정상적인 방어 역할을 방해한다.^{38,39} 이러한 손상된 상피 세포를 통하여 알레르겐은 쉽게 세포 안으로 통과하고 근처의 면역체계에 알레르겐의 이동을 촉진하여 감작을 유발하게 된다. 대만의 취약 전 연령의 2,661명의 어린 소아를 대상으로 한 대규모 연구에서도³⁹ 주요 실내 알레르겐인 집먼지진드기와 실외 미세먼지의 동시 노출은 천식과 비염 발생에 상승 효과를 보인다고 하였다. 피부단자시험으로 확인한 집먼지진드기에 감작된 소아에서는 대기오염의 영향이 더욱 크게 나타났다. 어린 연령에서 DEP에 노출 시 알레르겐 특이

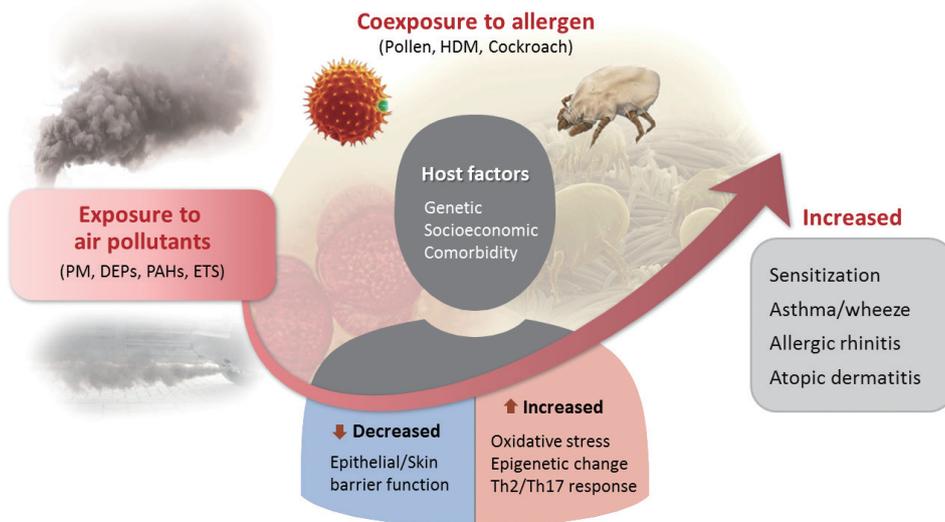


Fig. 1. Exposure to air pollutants in susceptible population can elicit epithelial barrier dysfunction, oxidative stress, epigenetic change and immune imbalance which subsequently increases allergic disease morbidity. PM, particulate matter; DEP, diesel exhaust particle; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; ETS, environmental tobacco smoke; HDM, house dust mite.

Th2/Th17 세포가 폐에 축적되면서 2차적인 알레르겐 회상반응을 유발하여 알레르기천식을 발생하게 한다.³⁹ 집먼지진드기 알레르겐은 대기오염의 알레르기 질환 발생에 대한 영향을 변화시킬 수 있으므로 동시 노출을 회피하는 것이 중요하다.

대기오염 노출이 알레르기 질환에 영향을 미치는가를 평가하기 위해서는 출생코호트가 가장 이상적인 방법이다. 출생코호트의 메타분석 결과 대기오염물질의 종류나 노출 시기에 따라 가장 강한 연관성을 보이는 연령이나 질환의 종류는 약간 다르게 나타났지만 대부분의 경우에서 천식 위험도를 높이고 알레르겐 감작률도 증가시키는 것으로 나타났다. 자동차배기가스에서 나오는 미세먼지와 꽃가루 알레르겐이 결합을 하여 IgE 매개 반응을 개시할 수 있고, 대기오염의 천식 발생 영향은 노출 후 수년까지도 지속된다고 한다.³

3. 알레르기 질환 관련 기전

미세먼지를 비롯한 대기오염물질이 알레르기 질환에 미치는 영향은 다양한 기전으로 설명하고 있다. 대기오염물질에 노출되는 경우 기도 상피 세포나 피부의 장벽기능이 감소하고, 산화손상, 후생학적 변화 및 면역 불균형을 초래하게 되어, 특히 개인의 감수성이 큰 경우 알레르겐 감작과 알레르기 질환 발생이 증가하게 된다(Fig. 1).

1) 산화손상

미세먼지 등 대기오염 노출 시 기도 상피 세포의 산화손상으로 면역반응을 변화시키고, 식세포 작용을 저해하고 염증매개물질 증가로 다양한 염증반응을 유도하여 기도의 염증성 손상을 유발한다. 남아프리카의 대기오염이 심각한 지역의 소아에서 대기오염농

도와 폐기능을 관찰한 코호트연구 결과, 항산화물질인 글루타치온 (glutathione) 대사에 관여하는 글루타치온 S-전달효소(glutathione S-transferase) P 유전자(*GSTP1*) 돌연변이에 따라 대기오염에 의한 폐기능 저하가 유의한 차이가 있음이 관찰되었다.⁴⁰ 이는 특정 유전자를 가진 경우에 대기오염에 의해 유발되는 산화손상에 대해 효과적인 항산화반응이 감소되어 나타나는 것으로 생각할 수 있다. 활성산소는 피부의 단백질, 지질에 직접적인 손상을 유발하여 피부장벽기능을 손상시켜 아토피피부염을 악화시킨다.⁴¹ 대기오염에 의한 피부의 산화손상으로 아토피피부염의 악화와 Th2 면역반응은 동물실험에서도 증명되었다.

2) 염증반응

대기오염 노출 시 기도 내 염증 매개 물질의 발현을 증가시키고 면역반응의 불균형을 야기하여 알레르기 질환 발생 가능성을 높인다. 정상적인 식세포작용을 방해하며 기도 내 염증 매개 물질의 발현을 촉진하고 기도 상피 세포의 손상으로 기도 개형을 유발하고, interleukin (IL)-8,⁴² IL-17A,⁴³ IL-33⁴⁴ 등과 같은 염증 매개 물질을 통해 기도 염증 세포의 기도 내 유입을 증가시킨다. 집먼지진드기 알레르겐과 동시 노출 시에는 대기오염은 Th2 면역반응을 증가시킨다. 2003년 Lambert 등⁴⁵은 미세먼지 노출은 호흡기합포체바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 감염 후 정상적인 바이러스 방어기전 대신에 Th2 면역반응을 활성화시킨다고 하였다. 미세먼지에 노출된 쥐에 RSV를 감염시키면, 미세먼지 노출 없이 RSV에만 감염된 경우에 비해 기관지폐포액의 염증 세포와 IL-13과 같은 Th2 사이토카인의 농도가 높아지고 Th1 면역반응은 낮게 측정됨을 관

찰하였다.⁴⁵ 미세먼지 노출이 RSV 감염 후 Th1/Th2 면역반응의 불균형을 초래하고 기도 내 염증을 증가시켜 기도과민성과 같은 천식의 특징적인 현상을 나타낼 수 있을 것이다. 2015년 Brandt 등³⁷도 생후 초기 DEP와 집먼지진드기 알레르겐에 동시 노출된 신생아에서 7주 후 다시 집먼지진드기 알레르겐에 노출시킨 결과 생후 초기 집먼지진드기 알레르겐에만 노출되었던 쥐에 비해 중증 천식 표현형과 관련 있는 알레르겐 특이 Th2/Th17 세포가 폐에서 증가되어 알레르겐 회상반응이 유도되는 것을 확인하였다. 이는 Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study를 통해 흡입 알레르겐에 감작된 소아에서 생후 초기에 고농도의 대기오염에 동시 노출된 경우 천식의 유병률이 증가하는데 비해 감작이 없는 소아에서는 그렇지 않다는 임상 결과의 근거를 뒷받침하는 것이다.³⁷ 즉 생후 초기 알레르겐과 대기오염의 동시 노출은 알레르기 회상반응을 증폭하고 천식 발생을 촉진한다.

3) 알레르겐 감작 촉진

대기오염은 기도 상피 세포의 투과성을 증가시켜 면역 세포의 노출 증대 또는 외부 알레르겐의 항원성을 증가시켜 감작을 증가시킨다. 알레르기비염이나 아토피피부염 등에서는 아직 많은 연구가 이루어진 바 없으나 천식에서 기도 상피 세포를 통하는 것과 같이 코와 피부를 통한 염증반응 증가, 감작 촉진의 기전으로 설명하고 있다. 알레르겐 감작에 있어 보조적인 중요한 역할을 하는 대기오염 물질은 미세먼지와 자동차 배기가스의 성분인 DEP 또는 PAH 등이 있다. DEP는 자동차 배기가스에서 나오는 주요 성분으로 알레르겐과 동시 노출 시 IgE 생성을 증가시키고 Th2 사이토카인 증가, 비만 세포 활성화를 통해 알레르겐 감작을 유발한다. 미국에서 0-5세까지 어린 소아를 5년 동안 추적 관찰한 연구 결과 주요도로에 인접하여 대기오염노출이 많은 군에서 그렇지 않은 군보다 혈청 총 IgE 농도가 높았으며, 이는 알레르기 발생 과정 중에 대기오염관련 물질들이 부착된 알레르겐을 기도 내로 운반하여 감작을 일으키는 것으로 해석할 수 있다.²⁶ 과거 꽃가루 알레르겐에 단독 노출에 비해 꽃가루와 DEP에 동시 노출된 경우 비좁은 Th2 사이토카인 농도가 16배 더 증가했다는 연구 결과는⁴⁶ 알레르겐 감작과 알레르기염증 반응에 대기오염물질이 보조 인자로 중요한 역할을 하는 것으로 생각할 수 있다. PAH는 자동차의 불완전 연소 시에 배출되는 물질로 알레르겐 감작의 보조 요인의 역할을 하며 2차 반응을 증폭시키는 역할을 하는 것이 동물실험에서 증명되었다.⁴⁷ 이는 미국의 출생코호트에서 바퀴알레르겐과 PAH에 동시 노출된 경우 감작의 위험이 더 커진다고 하여 알레르겐과 대기오염에 동시 노출될 경우 알레르기 질환 발생과 강하게 연관된다는 결과와 일치한다.⁴⁸

그러나, 대기오염물질이 알레르기 질환 발생에 알레르겐 감작 이외에 다른 기전을 통해 기여할 수도 있다는 연구 결과도 있다. 근래 네덜란드에서 출생 시부터 8세까지 추적 관찰한 출생코호트 연구

에서는 미세먼지 농도는 천식 발생, 증상 발현의 위험을 높이지만, 흡입항원 감작과는 무관한 것으로 나타났다.¹⁷ 이는 높은 대기오염 노출이 알레르겐 감작의 단계에 기여하여 알레르기 질환 발생에 영향을 미칠 것이라는 과거 연구와는^{45,46,48} 다른 결과이다. 더 나아가 위 출생코호트에서는 대기오염의 영향이 비아토피 개체에서 더 크게 나타날 가능성이 있어 알레르겐 감작 이외에 다른 기전이 내포될 수 있음을 시사하였다. 우리나라에서도 제주지역과 인천지역의 미세먼지 농도와 알레르기 질환 유병률 조사 연구에서²¹ 인천지역이 미세먼지 농도가 높고 알레르기 질환의 증상 빈도도 높았으나, 제주에서 알레르겐 감작률이 더 높게 나타난 점은 미세먼지 농도 증가가 알레르기 질환 증상을 유발하는 기전이 단순한 알레르겐 감작 이외에 다른 이유가 있을 것을 시사하는 결과라고 하겠다. 외국의 연구에서도 기도염증지표인 호기산화질소 농도에 강한 영향을 미칠 수 있는 아토피 소인이 없는 비아토피 소아에서 대기오염은 호기산화질소 농도와 상관관계를 보여 비록 아토피만큼 강하지는 않지만 대기오염 노출이 기도 염증반응을 일으킬 수 있음을 보여 주었다.⁴⁹

4) 후생유전학

임신 중 또는 출생 초기 환경 노출이 알레르기 질환 발병과 밀접한 관련이 있음은 이미 알려져 왔는데, 근래 후생유전학의 발전으로 그 기전이 점차 밝혀지고 있다. 후생유전학적인 변화는 환경 노출에 의해 유전자 자체는 변화하지 않지만 유전자의 발현이나 활동성의 변화하는 것이다. 환경 노출에 의한 유전자 발현의 변화는 일생에 걸쳐 일어날 수 있으나 태내에서나 어린 영아기에 그 영향이 더욱 크게 나타날 것으로 생각할 수 있다. 몇몇 태내 유해 환경 노출과 천식 발생 위험의 변화에 관련한 연구 결과는 이러한 내용을 입증하는데, 예를 들어 태내에서 자동차 배기가스나 간접흡연의 노출은 알레르기 질환의 발병 위험을 변화시키는데 중요한 요인으로 작용한다고 한다.^{50,51} 임신 중 유해 환경 노출은 조절 T 세포나 FoxP3 등 알레르기관련 물질 DNA 메틸화에 작용하여 알레르기 질환 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{52,53} 앞으로 천식에 관련된 후생유전학적인 생체지표에 대한 연구가 활발히 이루어져 환경 개선을 통해 유해 오염 인자에 대한 노출을 줄이고 나아가 알레르기 질환에 대한 맞춤형 치료가 가능할 것이다.

5) microRNA

알레르기 질환은 유전적인 소인이 있는 상태에서 환경 인자와의 상호작용에 의해 감수성이 결정된다. 즉, 알레르기 질환에서 염증 조절 반응은 관련된 면역체계의 유전자 발현의 조절이 관여될 것으로 추측되고 있는데, 이러한 유전자의 발현에 microRNAs (miRNAs)가 영향을 미치는 것으로 최근 주목 받고 있다.^{53,54} miRNA는 그 크기가 21-25개의 염기에 불과한 아주 작은 noncod-

ing RNA로 주로 특이 mRNA와 결합하여 표적유전자의 단백질 합성을 억제하거나 촉진하는 기능으로 유전자 발현을 조절하는 기능을 갖는다.^{53,54} 근래 여러 보고에서는 miRNA가 세포의 성장, 분화 및 신호 전달 등 다양한 과정에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.^{54,55} 따라서, miRNA는 세포 내에서 많은 유전자를 조절함으로써 알레르기 질환에 있어서는 면역 세포의 성장, 분화 및 증식에 관여하여 질환을 조절할 것으로 생각한다. 현재까지 아토피 피부염과 관련된 몇몇 miRNA가 알려져 있는데, 건강인에 비해 아토피 피부염 환자에서 miRNA의 발현이 증가 또는 감소되는 등의 조절 장애가 아토피 피부염을 일으키는 병인과 관련이 있을 것으로 생각하고 있다. 제대혈의 낮은 조절 T 세포 수는 miRNA-223의 발현 증가와 관련되어 아토피 병인에 영향을 줄 것이라는 연구 결과도 있다.⁵⁵

결론

본 글에서는 실내외 대기오염 노출과 알레르기 질환과의 관계를 고찰하였으며, 알레르기 질환 유병률, 민감계층에서의 영향, 노출 시기에 따른 영향을 살펴보고 관련 기전을 설명하고자 하였다. 그러나, 대기오염과 알레르기 질환과의 직접적인 인과관계를 증명하기 위해서는 향후 개인의 감수성 차이, 개인 노출량, 알레르겐과 동시 노출 등 알레르기 질환 발생의 결정 인자들에 대한 세밀한 조사와 개별 대기오염물질의 위해에 대한 연구가 필요하다. 대기오염물질의 종류, 분포 및 농도가 지역적, 시간적으로 변화한다는 점을 감안할 때, 우리나라에서 대기오염 노출 평가 연구, 유전-환경 상호작용 연구, 출생코호트 연구 등 환경 요인에 대한 장기적이고 과학적인 연구를 통해 그 영향력을 평가할 필요가 있다. 대기오염이 알레르기 질환 발생의 가장 주요한 원인은 아니다. 하지만, 대기오염을 회피하려는 노력과 산화손상이나 후생유전학 등 대기오염에 의한 알레르기 발생 기전을 차단하는 노력으로 알레르기 질환의 예방이 가능할 것이다. 특히 알레르기 고위험 소아에서는 생후 초기부터 적극적으로 대기오염의 노출을 최소화하려는 노력으로 증가하고 있는 알레르기 질환 유병률을 감소시킬 수 있을 것이다. 아직도 전 세계적으로 알레르기 질환의 유병률은 감소하고 있지 않는데, 국가적인 차원에서 대기오염물질 배출규제 강화 등을 통해 대기오염물질 농도가 감소한다면 결국 알레르기 질환의 유병률 저감이 가능해질 수 있을 것이다.

감사의 글

저자는 그림 작업에 도움을 주신 고려대학교 김승현 선생님께 감사사를 포함합니다.

REFERENCES

- Jenerowicz D, Silny W, Danczak-Pazdrowska A, Polanska A, Osmola-Mankowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann Agric Environ Med* 2012;19:475-81.
- Brandt EB, Myers JM, Ryan PH, Hershey GK. Air pollution and allergic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:724-35.
- 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.
- Wisnivesky JP, Teitelbaum SL, Todd AC, Boffetta P, Crane M, Crowley L, et al. Persistence of multiple illnesses in World Trade Center rescue and recovery workers: a cohort study. *Lancet* 2011;378:888-97.
- Nastos PT, Paliatatos AG, Anthracopoulos MB, Roma ES, Priftis KN. Outdoor particulate matter and childhood asthma admissions in Athens, Greece: a time-series study. *Environ Health* 2010;9:45.
- Jang AS, Kim BY, Lee CH, Park JS, Lee JH, Park SW, et al. Hospital visits and admissions in patients with asthma, COPD, and cardiovascular diseases according to air pollutants. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:233-8.
- Lee JT. Associations between air pollution and asthma-related hospital admissions in children in Seoul, Korea: a case-crossover study. *Korean J Prev Med* 2003;36:47-53.
- Yoo Y, Choung JT, Yu J, Kim DK, Koh YY. Acute effects of Asian dust events on respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with mild asthma. *J Korean Med Sci* 2008;23:66-71.
- Lee YL, Su HJ, Sheu HM, Yu HS, Guo YL. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol* 2008;128:2412-20.
- Song S, Lee K, Lee YM, Lee JH, Lee SI, Yu SD, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis. *Environ Res* 2011;111:394-9.
- Song S, Paek D, Lee K, Lee YM, Lee C, Park C, et al. Effects of ambient fine particles on pulmonary function in children with mild atopic dermatitis. *Arch Environ Occup Health* 2013;68:228-34.
- He R, Kim HY, Yoon J, Oyoshi MK, MacGinnitie A, Goya S, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:761-70.e1.
- Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003;21:964-70.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer 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.
- Jung DY, Leem JH, Kim HC, Kim JH, Hwang SS, Lee JY, et al. Effect of traffic-related air pollution on allergic disease: results of the children's health and environmental research. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:359-66.
- Kousha T, Valacchi G. The air quality health index and emergency department visits for urticaria in Windsor, Canada. *J Toxicol Environ Health A* 2015;78:524-33.
- Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:596-603.
- Seo S, Kim D, Min S, Paul C, Yoo Y, Choung JT. GIS-based association

- between PM10 and allergic diseases in Seoul: Implications for Health and Environmental Policy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:32-40.
19. Jung KH, Hsu SI, Yan B, Moors K, Chillrud SN, Ross J, et al. Childhood exposure to fine particulate matter and black carbon and the development of new wheeze between ages 5 and 7 in an urban prospective cohort. *Environ Int* 2012;45:44-50.
 20. Guo P, Yokoyama K, Suenaga M, Kida H. Mortality and life expectancy of Yokkaichi asthma patients, Japan: late effects of air pollution in 1960-70s. *Environ Health* 2008;7:8.
 21. Jeong SH, Kim JH, Son BK, Hong SC, Kim SY, Lee GH, et al. Comparison of air pollution and the prevalence of allergy-related diseases in Incheon and Jeju City. *Korean J Pediatr* 2011;54:501-6.
 22. Matsui EC, Hansel NN, McCormack MC, Rusher R, Breyse PN, Diette GB. Asthma in the inner city and the indoor environment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:665-86.
 23. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
 24. Yi O, Kwon HJ, Kim H, Ha M, Hong SJ, Hong YC, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res* 2012;113:40-5.
 25. Dietert RR, Zelikoff JT. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008;83:547-60.
 26. Patel MM, Quinn JW, Jung KH, Hoepner L, Diaz D, Perzanowski M, et al. Traffic density and stationary sources of air pollution associated with wheeze, asthma, and immunoglobulin E from birth to age 5 years among New York City children. *Environ Res* 2011;111:1222-9.
 27. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
 28. Park M, Luo S, Kwon J, Stock TH, Deldos G, Kim H, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age group in metropolitan cities of Korea. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:543-51.
 29. 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.
 30. Norris G, YoungPong SN, Koenig JQ, Larson TV, Sheppard L, Stout JW. An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environ Health Perspect* 1999;107:489-93.
 31. Rabinovitch N, Strand M, Gelfand EW. Particulate levels are associated with early asthma worsening in children with persistent disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1098-105.
 32. Seo SC, Kang IS, Lim SG, Choung JT, Yoo Y. Indoor air pollutants and atopic dermatitis in socioeconomically disadvantaged children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:206-12.
 33. Holgate ST, Sandstrom T, Frew AJ, Stenfors N, Nordenhall C, Salvi S, et al. Health effects of acute exposure to air pollution. Part I: Healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. *Res Rep Health Eff Inst* 2003;(112):1-30.
 34. Hansell AL, Rose N, Cowie CT, Belousova EG, Bakolis I, Ng K, et al. Weighted road density and allergic disease in children at high risk of developing asthma. *PLoS One* 2014;9:e98978.
 35. MacIntyre EA, Brauer M, Melén E, Bauer CP, Bauer M, Berdel D, et al. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect* 2014;122:418-24.
 36. Yoo Y, Perzanowski MS. Allergic sensitization and the environment: latest update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:465.
 37. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:295-303.e7.
 38. Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:183-7.
 39. Wang IJ, Tung TH, Tang CS, Zhao ZH. Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:66-71.
 40. Reddy P, Naidoo RN, Robins TG, Mentz G, Li H, London SJ, et al. GSTM1 and GSTP1 gene variants and the effect of air pollutants on lung function measures in South African children. *Am J Ind Med* 2012;55:1078-86.
 41. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol* 2003;149:248-54.
 42. Watanabe M, Kurai J, Tomita K, Sano H, Abe S, Saito R, et al. Effects on asthma and induction of interleukin-8 caused by Asian dust particles collected in western Japan. *J Asthma* 2014;51:595-602.
 43. Saunders V, Breyse P, Clark J, Sproles A, Davila M, Wills-Karp M. Particulate matter-induced airway hyperresponsiveness is lymphocyte dependent. *Environ Health Perspect* 2010;118:640-6.
 44. Shadie AM, Herbert C, Kumar RK. Ambient particulate matter induces an exacerbation of airway inflammation in experimental asthma: role of interleukin-33. *Clin Exp Immunol* 2014;177:491-9.
 45. Lambert AL, Trasti FS, Mangum JB, Everitt JL. Effect of preexposure to ultrafine carbon black on respiratory syncytial virus infection in mice. *Toxicol Sci* 2003;72:331-8.
 46. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Casillas A, Dotson AR, Saxon A. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:114-23.
 47. Kanoh T, Suzuki T, Ishimori M, Ikeda S, Ohasawa M, Ohkuni H, et al. Adjuvant activities of pyrene, anthracene, fluoranthene and benzo(a)pyrene in production of anti-IgE antibody to Japanese cedar pollen allergen in mice. *J Clin Lab Immunol* 1996;48:133-47.
 48. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Jung KH, Ridder R, Tang D, et al. Early-life cockroach allergen and polycyclic aromatic hydrocarbon exposures predict cockroach sensitization among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:886-93.
 49. Cornell AG, Chillrud SN, Mellins RB, Acosta LM, Miller RL, Quinn JW, et al. Domestic airborne black carbon and exhaled nitric oxide in children in NYC. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22:258-66.
 50. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009;4:e4488.
 51. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:457-63.
 52. de Planell-Saguer M, Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetic regulation: the interface between prenatal and early-life exposure and asthma susceptibility. *Environ Mol Mutagen* 2014;55:231-43.
 53. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9.
 54. Yoon WS, Ryu SR, Lee SS, Chae YS, Kim EJ, Choi JH, et al. Suppression of inflammation by recombinant Salmonella typhimurium harboring

CCL22 microRNA. *DNA Cell Biol* 2012;31:290-7.
55. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Roder S, Olek S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco

smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:543-50.