

실내 공기오염이 천식에 미치는 영향

박동원, 김상헌, 윤호주

한양대학교 의과대학 내과학교실

The impact of indoor air pollution on asthma

Dong Won Park, Sang-Heon Kim, Ho Joo Yoon

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is a common, chronic respiratory disease which is a serious issue for healthcare worldwide. When treating asthma, the main therapeutic goals are to achieve good control of symptoms and to prevent exacerbation. The interaction between genetic predisposition and environmental triggers contributes to the pathophysiology of asthma. In this regard, there is growing public awareness of the risk associated with poor indoor air quality. Because people spend considerable amounts of time every day indoors, it is important to identify and control risk factors in the indoor environment impacting individuals susceptible to asthma for successful treatment and prevention. Along with particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide, carbon monoxide, volatile organic compounds, and second-hand smoke are the most common types of air pollutants encountered indoors. This review highlights epidemiological and experimental data on the role of indoor air pollution in the development and aggravation of asthma. Despite some studies showing significant associations between exposure to indoor air pollution and asthma morbidity, conflicting conclusions are drawn in the literature because of limitations in study design, variation in the methods for assessing exposure, possible confounding factors, and other issues. This review will improve our understanding and facilitate the establishment of a better strategy for asthma management and prevention. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:312-319)

Keywords: Air pollution, Indoor air quality, Asthma

서론

천식은 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 호흡기 증상이 있으며, 가역적인 호기 기류 제한과 폐기능의 변화를 특징으로 한 만성 기도 염증성 질환이다. 천식의 유병률은 한국을 포함하여 전 세계적으로 증가하고 있고, 천식의 악화는 삶의 질을 떨어뜨리며 사회경제적인 부담을 초래한다.¹ 현재 천식 치료는 환자의 천식 증상을 조절하고 악화를 예방하는 것을 주된 목표로 강조하고 있다.² 천식의 악화는 호흡기 감염 외에도 알레르겐 및 직업적 노출, 대기 오염물질, 약물, 운동 등에 의해 유발될 수 있다.³ 특히 대기오염물질 중 미세먼지(particulate matter, PM), 오존(O₃), 이산화질소(NO₂), 이산화황(SO₂) 등은 천식의 이환과 악화 등에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.⁴⁻⁶ 현대에 들어 산업과 주거의 변화로 사람들이 직장과 가정, 학교에 이르기까지 실내에 머무르는 시간이 증

가하면서,⁷ 실내 공기오염이 천식의 발생과 경과에 어떤 영향을 일으키는지를 이해하고 이에 적절히 대처하는 것이 필요하다. 또한 실외 대기오염과는 달리, 실내 공기오염은 환경 개선을 통해 노출 정도를 조절하여 천식 악화를 예방할 수 있는 중요한 목표가 될 수 있다. 저자들은 실내 공기오염물질이 천식에 미치는 영향과 그 기전을 살펴보고 오염물질에 대한 대책에 대하여 최근에 발표된 국내외 문헌을 중심으로 고찰하여 평가하였다. 이 글에서는 다양한 실내 공기오염물질이 천식의 발생과 악화에 미치는 영향을 구체적으로 정리하고자 하였다.

실내 공기오염물질의 종류

공기오염물질은 공기 중에서 입자 혹은 가스의 형태로 존재하며 인체에 해로운 영향을 줄 수 있는 다양한 물질을 의미한다. 실내에

Correspondence to: Ho Joo Yoon  <https://orcid.org/0000-0002-4645-4863>
Department of Internal Medicine, Hanyang University Seoul Hospital, Hanyang University College of Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8349, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: hjyoon@hanyang.ac.kr
• This study was funded by the Korea Ministry of Environment (MOE) as "the Environmental Health Action Program (2016001360003)."

Received: September 1, 2017 Revised: October 13, 2017 Accepted: October 16, 2017

© 2017 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/>).

서 접할 수 있는 공기오염물질에는 미세먼지를 비롯하여, 오존, 이산화질소, 이산화황, 일산화탄소(carbon monoxide), 휘발성 유기화합물(volatile organic compounds), 간접흡연(second-hand smoke) 등이 있다. 이러한 실내 공기오염물질의 발생원은 크게 두 가지로 나뉘볼 수 있는데, 실외 대기오염물질이 유입되는 경우와 실내 환경에서 발생하는 경우이다. 실외 대기오염물질은 산불, 화산, 황사와 같은 자연현상에서 발생되기도 하고, 자동차 배기가스, 연료 연소와 같은 산업환경과 관련하여 발생하기도 한다. 실내 환경 내부에서는 흡연, 난로, 건축재료, 가구, 각종 전기장치 등이 실내 공기오염물질을 생성할 수 있다(Table 1).

미세먼지는 공기 중에 부유하는 입자성 분진을 의미하며, 입자의 크기에 따라 분류할 수 있다. 통상적으로 기도와 폐에 침착하여 건강에 영향을 미칠 수 있는 10 µm보다 작은 크기의 미세먼지를 PM₁₀이라 한다. 입자의 크기가 2.5 µm 이하 크기의 미세먼지를 PM_{2.5}, 0.1 µm 이하 크기의 미세먼지를 PM_{0.1}로 구분한다. 미세먼지는 먼지의 크기, 표면적, 양과 입자 상태에 따라 건강에 미치는 영향도 다르며, 특히 PM_{2.5}는 폐포까지 도달하고 폐혈관을 따라 혈액 속에 흡수되어 폐와 전신에 영향을 미친다고 알려져 있다.⁸ 실외에서 발생하는 미세먼지는 꽃가루, 곰팡이, 세균, 동식물의 잔해물 등 자

연에서 발생하는 미세먼지와, 산업장, 자동차 연료 연소와 같은 인위적인 미세먼지를 포함한다. 하지만 실내 미세먼지는 외부에서의 유입만이 아니라, 간접흡연, 요리, 난방장치, 건물 자재 및 진공 청소와 같은 실내활동에서도 발생할 수 있다. 흡연은 실내 미세먼지의 주요 기여 인자로 알려져 있는데, 실내에서 청소하거나 요리하는 것이 PM_{2.5}를 3-6 µg/m³ 증가시키는 것에 비해, 흡연은 25-45 µg/m³ 증가시켜 건강상태에 더 영향이 클 수 있다.⁹ 이전 연구들에서 가정과 직장에서의 실내 간접흡연은 노출의 양과 비례하여 만성 호흡기 증상과 관련이 있다고 보고하였다.¹⁰ 미국 가정에서 소아는 약 30%에서 간접흡연을 경험하며, 저소득 가정에서 약 45%까지 간접흡연의 빈도가 증가한다고 알려져 있어, 간접흡연은 중요한 실내 공기오염물질이다.¹¹

실내 연소는 요리를 위한 가스레인지의 사용, 벽난로, 가스난방기와 같은 난방 장치, 심지어 흡연을 포함하며, 이때 이산화질소, 이산화황, 일산화탄소 및 미세먼지 등이 발생한다. 실내 연소과정에서 발생한 이산화질소, 일산화탄소의 실내 농도 상승은 천식과 같은 민감 집단에서 호흡기 증상 악화와 천식 질병 경과에 부정적 영향을 끼친다.¹²⁻¹⁴ 오존은 일반적으로 대기의 성층권 내에 밀집되어 있고, 오존층을 형성하여 지상 생물들의 보호막 역할을 하지만 지

Table 1. Sources of indoor air pollutants and the strength of evidence linking specific indoor air pollutant exposure to exacerbation of asthma in asthmatic individuals

Pollutant	Sources	Strength of evidence related to exacerbation of asthma (IOM 2015 updated*)
Particulate matter (PM)	Numerous sources including combustion (cigarettes, wood stoves, fireplaces, cooking, candles); resuspended materials (crystal, industrial operations, house dust)	Not included in IOM reports
Ozone (O ₃)	Infiltration of outdoor air; ozone generating air purifiers (air cleaning device with high voltage); office machines (photocopiers)	Not included in IOM reports
Nitrogen dioxide (NO ₂)	Kerosene heaters, unvented gas heaters, gas stove, tobacco smoke, auto exhaust from attached garages	Limited or suggestive evidence of an association (despite of confounding effect by other consistently correlated emissions from gas stoves)
Sulfur dioxide (SO ₂)	Primarily associated with oil and coal burning appliances; unvented or malfunctioning kerosene, gas, wood or coal burning appliances	Not included in IOM reports
Environmental tobacco smoke (ETS)	Cigarettes, cigars, and pipes	Sufficient evidence of an association (chronic ETS exposure in preschool-age children); limited or suggestive evidence of an association (chronic ETS exposure in older children and adults); limited or suggestive evidence of an association (acute ETS exposure in asthmatics sensitive to ETS exposure)
Carbon monoxide (CO)	Unvented or malfunctioning gas appliances, wood stoves, fireplaces, tobacco smoke	Not included in IOM reports
Formaldehyde, other aldehydes	Composite wood products such as plywood and particleboard, furnishings, wallpaper, paints, adhesives, insulations, combustion appliances; tobacco smoke	Limited or suggestive evidence of an association, particularly in formaldehyde (nonoccupational exposure) through enhanced response to other allergens
Volatile organic chemicals (VOCs; benzene, chloroform, paradichlorobenzene, methylene chloride, phthalates, styrene)	Solvents, glues, cleaning agents, pesticides, building materials, paints, treated water, moth repellents, dry-cleaned clothing, air fresheners	Inadequate or insufficient evidence, in indoor residential VOC exposures (other than formaldehyde)

IOM, Institute of Medicine of the National Academies (in United States).

*In 2000, the Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air of the IOM reviewed and summarized the scientific evidence for relationship between indoor air pollutant exposures and the exacerbation and development of asthma. Recently, IOM reported update to the 2000 review.⁴⁷

상의 오존은 대기오염에 의해 이차적으로 생성되어 건강에 해로운 영향을 끼친다. 실내 오존은 알레르겐에 감작된 성인에서 미세먼지와 상호작용을 통해 천식 증상을 악화시키며, 폐기능 감소에 영향을 미칠 수 있다.¹⁵ 실내 오존 농도는 실외 오존의 유입에 큰 영향을 받을 수 있으며,¹⁶ 환기가 부족한 실내에서 복사기, 레이저 프린터, 팩스 등과 같은 높은 전압의 전기를 사용하거나, 최근 가정에서 사용하는 공기청정 효과를 위한 이온발생장치가 실내 오존 농도를 증가시킬 수 있다.¹⁷ 포름알데하이드를 포함하는 휘발성 유기화합물은 실내에서 가구, 건축자재, 청소용품 및 페인트와 같은 마감재에서 발생할 수 있다. 실제 휘발성 유기화합물 농도는 실외보다 실내에서 높을 수 있으며, 실내의 휘발성 유기화합물 노출이 천식의 증상에 영향을 준다고 알려져 있다.¹⁸

실내 공기오염물질이 천식에 미치는 영향

여러 연구들을 통하여 실내 공기오염이 천식의 발생과 악화에 영향을 미칠 수 있다고 알려졌지만 어떤 물질이 천식에 어떠한 영향을 나타내는지 개별적인 영향을 평가하기는 쉽지 않다. 이는 공기오염물질이 하나만 농도가 증가하는 것이 아니라 여러 오염물질이 함께 증가하기도 하고 상호 영향을 주기도 하기 때문이다. 따라서 개별 오염물질의 영향을 평가하기 위해서는 역학적 관찰 연구에서 혼란 변수를 제거하여 그 영향을 보정하고 오염물질과 천식과의 상관관계를 확인하거나, 실험실 연구에서 급성 노출을 통해 그 영향을 확인하는 연구가 주로 이뤄졌다. 다음에서는 실제 연구를 통해 각 개별 실내 공기오염물질과 천식의 상관관계를 두 가지 측면—천식의 발생, 기존 천식의 악화—에서 살펴보고자 한다.

1. 실내 공기오염물질이 천식의 발생에 미치는 영향

현재까지 여러 연구에서 실외의 대기공기오염이 천식의 발생에 영향을 미친다고 보고하였다.¹⁹ 프랑스에서 9-11세 소아를 대상으로 역학적 관찰 연구에서 운동유발 천식의 발생은 이산화황(odds ratio [OR], 1.27), PM₁₀ (OR, 1.24), 질소산화물(OR, 1.25), 일산화탄소(OR, 1.29), 휘발성 유기화합물의 하나인 벤젠(OR, 1.32)의 농도 증가와 유의한 관련성을 보였다. 또한 지난 1년 동안의 천식 진단은 벤젠(OR, 1.36), 이산화황(OR, 1.29), 질소산화물(OR, 1.32), 일산화탄소(OR, 1.45)의 농도와 연관이 있었다.²⁰ 또한 독일에서 대규모 출생 코호트 연구 결과를 분석한 바에 따르면 대로에서 50 m 이내에 거주하는 경우와 PM_{2.5} 농도가 천식성 기관지염의 발생과 관련이 있었다.²¹ 실내 공기오염물질에 의한 실내 공기 질의 악화는 실외로부터의 오염물질 유입이 상당히 관여하며, 때로는 실외보다 실내의 오염물질 측정치가 높은 경우도 보고되어,²² 실내 공기오염물질은 천식의 발생에 관여할 것으로 생각되었다.

미국의 국민건강영양조사에서 벤젠을 비롯한 여러 종류의 휘발

성 유기화합물의 노출이 의사 진단 천식과, 천식이 없더라도 지난 1년간의 천명의 발생과 관계가 있었다.²³ 실내 공기오염물질 중 소아의 천식 발생과 가장 강한 연관성을 보여준 오염물질은 간접흡연이었다.^{24,25} 미국의 3,357명의 청소년을 대상으로 한 연구 결과에 따르면 임신 중 어머니의 흡연은 폐기능을 감소시켰고,²⁶ 또 다른 5,933명의 7-18세 학생을 대상으로 한 연구에서는 폐기능의 감소는 어머니의 흡연과 5세 이전의 의사 진단 천식 발생과 관련성을 보여주었다.²⁷ 간접흡연과 천식 발생의 연관성을 확인하기 위해 호주에서 대규모 중단 연구가 시행되었다. 1961년에 태어난 5,729명의 초등학생을 1968년에 등록하여 그들이 중년이 된 2004년까지 설문을 통해 분석한 바에 따르면 가정에서의 간접흡연이 의사 진단 천식과 천식 관련 증상의 위험 인자임을 확인하였다.²⁸ 최근 메타분석 연구에서는 출생 전후의 간접흡연 노출이 소아의 천명과 천식 발생의 위험도를 증가시킬 수 있음을 보여주기도 했다.²⁹ 따라서 어머니의 흡연과 그 태아의 천식 발생은 상당한 인과관계를 보여주고 있다.³⁰

또한 실내공기에서 미세먼지를 직접 측정하여 천식 발생을 확인하는 연구도 진행되었다. 프랑스 6개 도시 학생들을 대상으로 진행된 연구에서는 높은 측정치의 PM_{2.5} (OR, 1.21), 휘발성 유기화합물의 한 종류인 acrolein (OR, 1.22), 이산화질소(OR, 1.16)가 노출되었을 때, 지난 1년 동안 천식의 발생률이 증가했다.³¹ 또한 휘발성 유기화합물은 생후 6개월에서 3년 사이 소아의 천식 발생과 연관이 있었다.³² 스웨덴에서 진행된 627명의 학생들을 대상으로 한 연구에서 학교 교실의 휘발성 유기화합물 측정치(OR, 1.3)와 현재 천식 진단과 의미 있는 연관성을 보여주었다.³³ 포름알데하이드는 대표적인 휘발성 유기화합물로, 과거 연구에서는 천식 발생에 의미 있는 결과를 보여주는 못했다.³⁴ 하지만 여러 단면 관찰 연구에서 실내 포름알데하이드의 증가가 천식의 발생을 높인다고 보고하였고,^{33,35} 최근 메타분석에서는 포름알데하이드 농도가 10 µg/m³ 증가할 때, 17%의 천식의 위험이 증가(OR, 1.17)하였다.³⁶ 흥미롭게도 독일에서 진행된 출생 코호트 분석 연구에서 어머니의 휘발성 유기화합물 노출이 신생아의 면역체계에 영향을 미친다고 보고하여,³⁷ 천식 발생과 휘발성 유기화합물의 연관성에 대한 중요한 단서를 제시하였고, 이를 증명하기 위한 추가적인 연구가 더 필요하다. 한편 실내 이산화질소 노출은 몇몇 단면 연구와 출생 코호트 연구에서 천식의 발생에 일관된 결론을 보여주지는 못했다.^{38,39} 따라서 천식의 발생에서 실내 공기오염물질의 노출이 명백히 관여한다는 결론을 내리기는 어렵지만, 간접흡연이나 휘발성 유기화합물의 일부 오염물질이 천식 발생에 의미 있는 관련성을 보이는 점은 주목할 만하다.

2. 실내 공기오염물질이 천식의 악화에 미치는 영향

여러 연구에서 간접흡연이 소아 천식 환자에서 기도 염증의 증가, 폐기능의 감소 및 천식 악화를 포함한 호흡기 증상과 관련될 수 있음을 보고하였다.⁴⁰ 그러나 4-9세의 소아 천식 환자를 대상으로

한 연구에서는 가정에서의 간접흡연 노출이 증가할수록 동절기 최고호기유속은 감소하였지만, 천명의 증가나 의료시설 이용 빈도와는 유의한 관련성을 확인할 수 없었다.⁴¹ 미국 애리조나 출생 코호트를 대상으로 시행된 11년간의 종단 연구 결과에 따르면, 간접흡연이 3세 미만 소아의 호흡기 증상에만 영향을 미치며, 3-11세에는 의미 있는 영향을 보여주지 못해 간접흡연이 연령이 증가할수록 천식 및 호흡기 증상에 미치는 영향이 감소할 수 있음을 보여주기도 하였다.⁴² 하지만 많은 다른 연구에서는 간접흡연이 소아 천식 환자에서 급성 악화와 의료시설 이용의 빈도를 증가시켜 사회경제적 부담을 증가시킨다고 보고하기도 하였다.⁴³ 최근 미국에서 시행된 실내금연정책을 도입한 주에서, 도입하지 않은 주에 비해 현재 천식 증상(adjusted OR, 0.57)과 심한 천식 증상 악화로 인한 의사 방문의 빈도(adjusted OR, 0.80)를 줄인다는 흥미로운 보고도 있었다.⁴⁴ 또한 성인 천식 환자에서 간접흡연에 노출되면 추적 관찰 기간 동안의 천식의 중증도와 응급실 방문, 천식으로 인한 입원이 증가하였다.^{45,46} 이처럼 일부 일관되지 않은 결과도 있지만, 실내 간접흡연 노출은 천식의 악화에 상당히 기여하고 있는 것으로 생각한다.⁴⁷

천식 증상의 악화에 실내 이산화질소 농도가 관련이 있다는 연구가 있었다. 미국의 5-10세 소아 천식 환자를 대상으로 진행된 연구에서, 환경청(Environmental Protection Agency) 실외 기준인 53 ppb보다 낮은 level의 실내 이산화질소가 노출되더라도 천식 증상 악화와 응급 약물 사용을 증가시킬 수 있었다.⁴⁸ 배관이 없는 가스 난방기구를 사용하는 가정에 거주하는 6-13세의 소아 천식 환자 연구에서도 실내 이산화질소 농도는 호흡기 감염, 기침, 천명 증상 증가와 폐기능 감소와 관련이 있었다.⁴⁹ 그러나 일부 소아 천식 환자 연구에서는 실내 이산화질소 농도와 응급 약물 사용, 의료기관 이용의 빈도는 유의한 관련성이 확인되지 않았고,⁵⁰ 비아토피성 천식 환자에서만 증상 악화의 관련성을 보여주었다.⁴¹ 일관되지 않은 이러한 결과들은 실내 이산화질소 농도가 천식의 악화에 미치는 영향이 아주 크지는 않거나, 여러 다른 요인에 의하여 영향을 받을 수 있음을 시사한다. 실내 이산화질소의 주된 발생원이 가스레인지, 가스 난방기구 등의 실내 연소이기 때문에 연소과정에서 동시에 발생할 수 있는 일산화탄소, 이산화황, 포름알데하이드를 비롯한 휘발성 유기화합물, 미세먼지 등의 다른 측정되지 않는 실내 공기오염 물질이 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다.

실내 PM₁₀과 PM_{2.5} 노출이 증가하면 천식을 앓고 있는 소아에서 폐기능이 감소하며,⁵¹ 특히 PM_{2.5}는 기도의 염증반응을 의미하는 호기산화질소 증가와 관련이 있었다.⁵² 가정 내의 PM₁₀과 PM_{2.5}가 10 µg/m³ 증가함에 따라 천식 증상이 7%-14% 증가하였고, 응급 약물 사용도 빈번해졌다.⁵³ 성인 천식을 포함한 환자의 연구에서도 실내 PM_{2.5} 노출이 기관지염과 천식 증상 악화와 관련이 있었다.⁵⁴

한편, 실내 오존 농도 또한 천식 환자에서 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로 실외 대기 중의 오존 농도가 천식에 미치는 영향이 주

로 연구되었다. 대기 오존 농도의 증가는 알레르겐의 감작에 영향을 미치고,⁵⁵ 기도 염증을 증가시켜 기도 천식 질환이 있는 환자에서 폐기능과 운동능력을 감소시킨다고 알려져 있다.^{56,57} 또한 역학적 관찰 연구에서 대기 오존은 천식 환자에서 천식 증상 악화,⁵⁸ 천식으로 인한 입원을 증가시켰다.⁵⁹ 실내 환경에서의 오존은 일부에서 알레르겐에 감작된 성인에서 미세먼지와 상호작용을 통해 증상 악화와 폐기능 감소에 영향을 미칠 수 있음이 보고되기도 하였다.¹⁵ 그러나 아직까지 실내 오존과 천식 환자의 증상 악화와 관련성은 더 연구가 필요한 상태이다.

실내에서 휘발성 유기화합물은 다양한 발생원을 갖는데, 그 중 가구, 건축자재, 실외로의 환기, 실내 청소나 수리 등의 실내 활동에 영향을 많이 받게 된다. 아직까지 실내 휘발성 유기화합물의 노출과 천식 환자에서의 급성 악화와 연관성은 잘 알려지지 않았다. 최근 휘발성 유기화합물의 발생원이 될 수 있는 실내 페인트가 천식 악화에 미치는 영향을 관찰한 연구들이 있었다. 성인 천식 환자를 대상으로 실내 페인트 작업을 통해 휘발성 유기화합물을 급성으로 노출시켰지만, 기도과민성과 폐기능의 악화는 관찰되지 않았다.^{60,61} 포름알데하이드의 실내 노출이 소아에서 천식의 발생과 의미 있는 관련성을 보여주는 했지만,³⁶ 소아 천식 환자의 악화와는 유의한 연관성은 확인되지 않았다. 성인 천식 환자에서 포름알데하이드를 급성으로 노출시켰을 때, 기도 염증 반응에 영향을 미치지 않았고,⁶² 호흡기 증상 변화나 폐기능의 악화는 관찰되지 않았다.⁶³ 이처럼 오존이나 휘발성 유기화합물이 기존 천식의 악화에 미치는 영향은 보다 많은 연구가 필요하다.

최근 미국의학한림원(Institute of Medicine)에서 업데이트⁴⁷한 실내 공기오염물질이 천식의 악화와 발생에 관련하여 제시한 근거를 살펴보면(Table 1), 간접흡연에 만성적으로 노출되는 경우 천식의 발생과 악화에 상당한 근거가 있음을 보여주고 있다. 또한 이산화질소와 포름알데하이드의 실내 노출이 천식 악화에 제한된 근거를 보여주었다. 그러나 그 외의 많은 실내 공기오염물질이 천식 환자에 미치는 영향은 아직 더 연구가 필요하다.

공기오염물질의 작용기전

실내 공기오염물질이 천식의 질병 경과에 미치는 영향을 설명하기 위해 여러 가지 메커니즘이 제안되었지만 아직까지 완전히 이해되지 않았으며, 오염물질의 종류에 따라 그 근거가 조금씩 차이가 있다. 현재까지 두 개의 메커니즘이 제안되어 있는데, 그 중 하나가 산화스트레스(oxidative stress)와 활성산소(reactive oxygen species)의 생성이다.⁶⁴ 이러한 반응은 공기오염물질에 노출되는 정도에 따라 염증을 일으켜서 작용을 하게 되는데, 그에 따른 결과는 차이가 있다. 낮은 농도의 오염물질에 노출되면 기도에서는 항산화반응을 활성화시키는 활성산소가 생성된다. 이어서 해독작용, 세포

보호 및 항산화 반응에 중요한 효소를 전사하게 된다. 이러한 효소에는 해독 메커니즘의 역할을 하는 NAD(P)H quinone oxidoreductase-1과 glutathione S-transferase와 같은 phase II 효소가 있다. 높은 농도의 오염물질에 노출되면 활성산소는 전사인자 nuclear factor-kappa B와 activator protein-1 반응을 활성화시키고 이를 통해 세포 내 신호전달체계가 활성화되며 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인(tumor necrosis factor- α , interleukin-6, -8)과 접합 분자를 코딩하는 유전자의 발현이 증가한다. 강화된 염증 반응은 산화 DNA 손상과 함께 또 다른 활성산소, 활성질소(reactive nitrogen species) 생성을 촉진하게 된다. 오존, 이산화질소, PM_{2.5} 또는 디젤배기입자(diesel exhaust particulate)와 같은 오염물질이 기도에 흡입되면 기관지 안쪽 표면의 얇은 액체막(respiratory tract lining fluids)의 항산화 방어막과 반응하게 된다. 이러한 방어기제가 과도하게 될 때, 활성산소 생성이 증가하게 되고, 염증반응과 사이토카인과 케모카인, 접합 분자 유리를 조장하며, 호중구를 활성화시킨다.⁶⁴⁻⁶⁶ 이러한 경로를 통해 천식의 질병 경과에 영향을 미칠 수 있다. 또 하나의 메커니즘은 알레르겐과 오염물질의 상호작용이다. 디젤배기입자, 이산화질소, 오존, 이산화황 등의 오염물질은 흡입 알레르겐에 대한 기도 반응성을 높인다고 알려져 있다.^{55,64} 디젤배기입자는 상기도 점막에서 Th2 사이토카인을 일으켜서 알레르겐 특이 IgE 생산을 높인다고 알려져 있으며,⁶⁵ 최근에 휘발성 유기화합물과 포름알데하이드가 알레르겐과 상호작용이 있다는 연구 결과도 있었다.^{32,63} 그 외에도 실내 PM_{2.5} 중, 1 μm 이하의 매연 입자는 표면에 고양이나 개 등의 알레르겐을 부착하여 운송하는 역할을 하여 기관지 깊숙이 알레르겐을 전달하는 보조적인 역할을 통해 천식의 악화에 기여한다고 제시하기도 하였다.⁶⁷

실내 공기 질의 평가

실내 공기오염물질로 인한 공기 질 악화를 평가하는 데 다양한 방법이 있다. 실내 공기오염물질의 실내 농도를 직접 측정할 수도 있고, 설문문을 통해 각각의 실내 공기오염물질의 노출 여부를 확인하기도 한다. 실내 공기오염물질을 직접 측정하더라도 측정의 횟수, 간격 등이 연구마다 다를 수 있으며, 오염물질마다의 연구 방법의 차이가 있을 수 있다. 간접흡연의 경우 다양한 오염물질이 혼합되어 있어 개별적인 실내 공기오염물질을 각각 측정하기도 하며, 간접흡연의 노출 강도를 측정하기 위해 실내 공기의 니코틴을 직접 측정하거나 타액, 모발, 소변이나 혈액에서 니코틴의 대사체인 코티닌 농도를 측정하기도 한다. 휘발성 유기화합물의 노출을 확인하기 위해 실내 청소, 도색작업, 실내 수리 및 장식 등을 설문문을 통해 조사하기도 하며, 건물의 환기 시스템이 어떤 방식으로 이뤄지는지 확인하기도 한다.

Table 2. Interventions to reduce indoor air pollution

Interventions on the source of pollution (source control)
Alternative fuels
Improved stoves
Interventions to the living environment (improving ventilation)
Heating, ventilation, and air conditioning system
Interventions to user behavior (air cleaner)
Mechanical filters (high efficiency particulate air)
Electrostatic precipitators
Sorption filters
Photocatalytic oxidation cleaners
Ozone generators

실내 공기오염물질을 조절하기 위한 방법

실내 공기오염물질로 인해 악화된 실내 공기 질을 개선하기 위한 방법은 크게 3가지로 접근할 수 있다(Table 2). 먼저 각각의 실내 공기오염물질의 발생원을 원천적으로 제거하는 방법이 있다. 휘발성 유기화합물이 발생할 수 있는 압축목재를 대신하여, 원목이나 대체재를 사용하거나 도색 작업에 휘발성 유기화합물이 첨가되지 않은 페인트를 사용할 수 있다. 간접흡연 노출을 조절하기 위한 가장 좋은 방법은 실내에서 흡연을 줄이는 것인데, 미국에서 시행된 실내 금연 정책은 천식 증상과 악화로 인한 의사 방문을 효과적으로 줄일 수 있었다.⁴⁴ 실내 연소과정에서 이산화질소, 이산화황, 일산화탄소 및 미세먼지 등의 오염물질이 발생할 수 있어 가스레인지, 벽난로와 같은 요리나 난방장치를 개선하는 것도 중요하다. 다음으로 배관이나 냉난방구조(heating, ventilation, and air conditioning) 시스템 등의 구조적인 문제는 없는지 확인하여야 한다. 배관이 없는 가스 난방기구를 사용하는 학교의 환경을 개선하여, 배관이 있는 난방기구 혹은 전기난방기구로 교체한 후 교실 내 이산화질소수치가 의미 있게 감소한 것을 확인할 수 있었고, 천식이 있는 학생들은 천식 증상과 급성 악화의 빈도가 감소한 것을 확인할 수 있었다.⁶⁸

또한 high-efficiency particulate air (HEPA) 필터와 같이 오염물질을 경감하는 방법을 고려할 수 있다. HEPA 정화 장치는 소아 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 실내 PM 농도를 약 25%~50% 감소시킬 수 있었고, 천식 증상과 급성 악화를 줄이기도 했다.⁶⁹ 미국에서 시행된 한 연구에서는 5-11세 아토피성 소아 천식 환자를 돌보는 보호자에게 1년간 환경 개선의 필요성과 정보를 교육하고, HEPA 필터 청소기를 포함한 환경 개선을 시행하였을 때, 소아 천식 환자의 천식 관련 증상을 개선할 수 있었고 천식 급성 악화로 인한 의료이용을 줄였다고 보고하였다.⁷⁰ 또 다른 연구에서는 소아 천식 환자를 대상으로 휴대용 HEPA 정화 장치를 사용하여 1년의 추적 관찰 기간 동안 예정되지 않은 천식 방문을 줄일 수 있었다. 하지만 실제 부모가 작성한 천식 증상, 호기산화질소, 공기 중 니코틴 농도, 혈청과 모발의 코티닌 농도에서는 통계적인 차이를 확인할 수

없어 추가적인 연구가 필요하다.⁷¹ 이러한 노력은 천식 환자의 증상 악화를 호전시키는 데 그치지 않고, 천식의 일차예방으로 천식의 발생을 줄이려는 연구 또한 진행되었다. 천식의 가족력이 있는 고위험 유아를 출생 직후와 생후 1년 동안 각종 알레르겐 노출을 피하고 간접흡연 노출을 줄이는 등의 다면적인 중재 프로그램을 시행한 후, 연구에 참여한 유아가 7세가 되었을 때 천식 유병률을 유의하게 감소시킬 수 있었다.⁷²

결론

현대인들은 실내에서 많은 시간을 보내고 있으며, 실내 공기오염 물질로 인한 실내 공기 질의 악화는 낮은 농도라고 하더라도 만성적으로 노출될 수 있어 외부의 대기오염보다 더 심각한 건강상의 영향을 줄 수 있다. 실내 공기오염물질은 산화스트레스와 활성산소를 생성하고, 알레르겐과 상호작용하는 등의 다양한 메커니즘으로 천식의 발생 및 악화에 관여한다고 알려져 있다. 이를 근거로 실내 공기오염물질의 노출을 줄이고, 공기 질을 향상하는 HEPA 정화장치 등을 통해 천식의 증상을 조절하고, 악화를 줄이는 임상적 결과를 얻기도 했다. 또한 다면적인 중재 프로그램을 통해 일부 연구에서는 일차예방으로 천식의 유병률까지 줄이는 효과를 얻을 수 있었다. 그러나 아직까지 실내 공기오염물질과 천식 사이에 인과관계에 관하여 명확한 근거가 부족한 것이 사실이다. 향후 실내 공기오염물질이 천식에 미치는 영향에 대해 더 많은 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Kim CY, Park HW, Ko SK, Chang SI, Moon HB, Kim YY, et al. The financial burden of asthma: a nationwide comprehensive survey conducted in the republic of Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:34-8.
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
3. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193-202.
4. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
5. Kim SH, Yang HJ, Jang AS, Kim SH, Song WJ, Kim TB, et al. Effects of particulate matter in ambient air on the development and control of asthma. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:313-9.
6. Yang HJ, Kim SH, Jang AS, Kim SH, Song WJ, Kim TB, et al. Guideline for the prevention and management of particulate matter/yellow dust-induced adverse health effects on the patients with bronchial asthma. *J Korean Med Assoc* 2015;58:1034-43.
7. Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JB, Tsang AM, Switzer P, et al. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J Expo Anal Environ*

- Epidemiol* 2001;11:231-52.
8. Ristovski ZD, Miljevic B, Surawski NC, Morawska L, Fong KM, Goh F, et al. Respiratory health effects of diesel particulate matter. *Respirology* 2012;17:201-12.
9. Wallace LA, Mitchell H, O'Connor GT, Neas L, Lippmann M, Kattan M, et al. Particle concentrations in inner-city homes of children with asthma: the effect of smoking, cooking, and outdoor pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111:1265-72.
10. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:52-70.
11. Delva J, Tellez M, Finlayson TL, Gretebeck KA, Siefert K, Williams DR, et al. Cigarette smoking among low-income African Americans: a serious public health problem. *Am J Prev Med* 2005;29:218-20.
12. Cibella F, Cuttitta G, Della Maggiore R, Ruggieri S, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effect of indoor nitrogen dioxide on lung function in urban environment. *Environ Res* 2015;138:8-16.
13. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int J Epidemiol* 2013;42:1724-37.
14. Harrison RM, Thornton CA, Lawrence RG, Mark D, Kinnersley RP, Ayres JG. Personal exposure monitoring of particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide, including susceptible groups. *Occup Environ Med* 2002;59:671-9.
15. Mølhave L, Kjaergaard SK, Sigsgaard T, Lebowitz M. Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air* 2005;15:383-92.
16. Breyse PN, Buckley TJ, Williams D, Beck CM, Jo SJ, Merriman B, et al. Indoor exposures to air pollutants and allergens in the homes of asthmatic children in inner-city Baltimore. *Environ Res* 2005;98:167-76.
17. Hubbard HE, Coleman BK, Sarwar G, Corsi RL. Effects of an ozone-generating air purifier on indoor secondary particles in three residential dwellings. *Indoor Air* 2005;15:432-44.
18. Wieslander G, Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Boman G. Asthma and the indoor environment: the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:115-24.
19. Holguin F. Traffic, outdoor air pollution, and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:577-88, viii-ix.
20. Pénard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J* 2010;36:33-40.
21. 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.
22. McCormack MC, Breyse PN, Hansel NN, Matsui EC, Tonorezos ES, Curtin-Brosnan J, et al. Common household activities are associated with elevated particulate matter concentrations in bedrooms of inner-city Baltimore pre-school children. *Environ Res* 2008;106:148-55.
23. Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:711-9.
24. Treyster Z, Gitterman B. Second hand smoke exposure in children: environmental factors, physiological effects, and interventions within pediatrics. *Rev Environ Health* 2011;26:187-95.
25. Wu P. Maternal smoking during pregnancy and its effect on childhood asthma: understanding the puzzle. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:941-2.
26. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappa-

- port EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
27. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:917-24.
28. Mészáros D, Burgess J, Walters EH, Johns D, Markos J, Giles G, et al. Domestic airborne pollutants and asthma and respiratory symptoms in middle age. *Respirology* 2014;19:411-8.
29. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
30. Zacharasiewicz A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Res* 2016;2(3). pii: 00042-2016.
31. Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raherison C, Kopferschmitt C, de Blay F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* 2012;67:682-8.
32. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004;59:746-51.
33. Smedje G, Norbäck D, Edling C. Asthma among secondary schoolchildren in relation to the school environment. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1270-8.
34. Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 1999;54:330-7.
35. Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002;20:403-8.
36. McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2010;118:313-7.
37. Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U, Schulz R, et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol* 2002;17:203-10.
38. Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Abramson MJ. Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:891-5.
39. Diette GB, Hansel NN, Buckley TJ, Curtin-Brosnan J, Eggleston PA, Matsui EC, et al. Home indoor pollutant exposures among inner-city children with and without asthma. *Environ Health Perspect* 2007;115:1665-9.
40. Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:21-7.
41. Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, Visness CM, Mitchell HE. Health effects of indoor nitrogen dioxide and passive smoking on urban asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:618-24.
42. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:1030-7.
43. Jin Y, Seiber EE, Ferketich AK. Secondhand smoke and asthma: what are the effects on healthcare utilization among children? *Prev Med* 2013;57:125-8.
44. Lin HC, Park JY, Seo DC. Comprehensive US statewide smoke-free indoor air legislation and secondhand smoke exposure, asthma prevalence, and related doctor visits: 2007-2011. *Am J Public Health* 2015;105:1617-22.
45. Eisner MD, Yelin EH, Katz PP, Earnest G, Blanc PD. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes: environmental tobacco smoke, gas stoves, and woodsmoke. *Thorax* 2002;57:973-8.
46. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;60:814-21.
47. Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, Wang G, Phipatanakul W. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015;123:6-20.
48. Belanger K, Holford TR, Gent JF, Hill ME, Kezik JM, Leaderer BP. Household levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. *Epidemiology* 2013;24:320-30.
49. Gillespie-Bennett J, Pierse N, Wickens K, Crane J, Howden-Chapman P; Housing Heating and Health Study Research Team. The respiratory health effects of nitrogen dioxide in children with asthma. *Eur Respir J* 2011;38:303-9.
50. Hansel NN, Breyse PN, McCormack MC, Matsui EC, Curtin-Brosnan J, Williams DL, et al. A longitudinal study of indoor nitrogen dioxide levels and respiratory symptoms in inner-city children with asthma. *Environ Health Perspect* 2008;116:1428-32.
51. Delfino RJ, Quintana PJ, Floro J, Gastañaga VM, Samimi BS, Kleinman MT, et al. Association of FEV1 in asthmatic children with personal and microenvironmental exposure to airborne particulate matter. *Environ Health Perspect* 2004;112:932-41.
52. Koenig JQ, Mar TE, Allen RW, Jansen K, Lumley T, Sullivan JH, et al. Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2005;113:499-503.
53. McCormack MC, Breyse PN, Matsui EC, Hansel NN, Peng RD, Curtin-Brosnan J, et al. Indoor particulate matter increases asthma morbidity in children with non-atopic and atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:308-15.
54. Simoni M, Carrozzi L, Baldacci S, Scognamiglio A, Di Pede F, Sapigni T, et al. The Po River Delta (north Italy) indoor epidemiological study: effects of pollutant exposure on acute respiratory symptoms and respiratory function in adults. *Arch Environ Health* 2002;57:130-6.
55. Peden DB. Air pollution in asthma: effect of pollutants on airway inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6 Suppl 3):12-7.
56. McDonnell WF. Use of submaximal inhalation and spirometry to assess the effects of ozone exposure. *Arch Environ Health* 2004;59:76-83.
57. Alexis NE, Becker S, Bromberg PA, Devlin R, Peden DB. Circulating CD11b expression correlates with the neutrophil response and airway mCD14 expression is enhanced following ozone exposure in humans. *Clin Immunol* 2004;111:126-31.
58. Ross MA, Persky VW, Scheff PA, Chung J, Curtis L, Ramakrishnan V, et al. Effect of ozone and aeroallergens on the respiratory health of asthmatics. *Arch Environ Health* 2002;57:568-78.
59. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: a bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:50-5.
60. Beach JR, Raven J, Ingram C, Bailey M, Johns D, Walters EH, et al. The effects on asthmatics of exposure to a conventional water-based and a volatile organic compound-free paint. *Eur Respir J* 1997;10:563-6.
61. Park DW, Kim SH, Moon JY, Song JS, Choi J, Kwak HJ, et al. The effect of low-volatile organic compounds, water-based paint on aggravation of allergic disease in schoolchildren. *Indoor Air* 2017;27:320-8.
62. Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, et al. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled al-

- lergen challenge. *Environ Health Perspect* 2007;115:210-4.
63. Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61:1344-50.
64. Romieu I, Castro-Giner F, Kunzli N, Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *Eur Respir J* 2008;31:179-97.
65. Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *Int Immunopharmacol* 2014;23:347-55.
66. Hulin M, Simoni M, Viegi G, Annesi-Maesano I. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J* 2012;40:1033-45.
67. Ormstad H. Suspended particulate matter in indoor air: adjuvants and allergen carriers. *Toxicology* 2000;152:53-68.
68. Pilotto LS, Nitschke M, Smith BJ, Pisaniello D, Ruffin RE, McElroy HJ, et al. Randomized controlled trial of unflued gas heater replacement on respiratory health of asthmatic schoolchildren. *Int J Epidemiol* 2004;33:208-14.
69. Butz AM, Matsui EC, Breysse P, Curtin-Brosnan J, Eggleston P, Diette G, et al. A randomized trial of air cleaners and a health coach to improve indoor air quality for inner-city children with asthma and secondhand smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:741-8.
70. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R 3rd, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
71. Lanphear BP, Hornung RW, Khoury J, Yolton K, Lierl M, Kalkbrenner A. Effects of HEPA air cleaners on unscheduled asthma visits and asthma symptoms for children exposed to secondhand tobacco smoke. *Pediatrics* 2011;127:93-101.
72. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49-55.