

VI Air Pollution and Asthma

김정현

국립중앙의료원 호흡기내과

The importance of air pollution on public health has been emerged since the increase of air pollution was notable. From the early studies of sulfur-dioxide (SO₂), nitric oxide (NO_x) and ozone (O₃), the effect of particulate matter (PM₁₀, and PM_{2.5}) also have been considered as important indicators emitted by traditionally industrial pollutants or traffic related-emission. Asthma is a well-known pulmonary and allergic disease which is affected by various environmental causes as stimulants. The health impact of air pollutant on asthma has been emerged as a short-term stimulant on asthma exacerbation or a long-term stimulant on asthma control. In this short review, I described the studies of air pollutant related asthma and the future perspectives for air pollutants and asthma control with recent evidences.

Key Words: Air pollution, Asthma

Corresponding author: Junghyun Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, National Medical Center, 245, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04564, Korea

Tel: +82-2-2276-2140, Fax: +82-2-2267-8685, E-mail: junghyun.kim@nmc.or.kr

1. 서론

천식은 만성기도질환으로 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 증상이 가역적인 호기기류 제한과 함께 나타나는 것을 특징으로 한다. 도시화로 인한 대기오염으로 인하여 이미 천식을 진단받은 환자에서 증상을 악화시킨다는 것이 보고된 바가 있으며¹ 소아 천식환자의 약 14%와 이들에게서 발생하는 천식 급성악화의 15%가 배기가스 연소 시 발생하는 물질들과 연관이 있다는 결과가 보고되었다². 이러한 증상 악화를 대상으로 한 연구 외에 인과적 연관성을 살펴본 연구에서는 결과에 차이를 보이고 있어 아직까지 명확한 결론을 내리기 힘든 상황이다. 지금까지의 연구결과들을 바탕으로 대기오염이 천식에 미치는 영향에 대해 그 기전과 각각의 오염물질의 특성에 대하여 살펴보려고 한다³.

2. 본론

1) 기전

대기오염물질이 천식에서 작용하는 기전을 살펴보면 기존에 알려진 천식의 발생 기전 대부분에 관여한다고 알려져 있다. 산화 스트레스와 손상(oxidative stress and damage), 기도 리모델링(airway remodeling), 염증 및 면역체계(inflammatory pathway and immunological response), 감작(sensitization) 등 천식 발생의 대부분의 기전에 작용한다. 항산화 작용(anti-oxidant effect)의 경우 오존(O₃), 이산화질소(NO₂), 디젤연소물질(Diesel

exhaust particulates, DEP) 등을 흡입하게 되면 비효소적 항산화제(non-enzymatic antioxidant)와 GSH (glutathione) 비타민C, 비타민E, 요산(uric acid), extracellular superoxide dismutase (ecSOD), extracellular glutathione peroxidase (ecGSHpx) 같은 효소적 항산화제(enzymatic antioxidant)를 감소시켜 방어기전을 강화함으로써, 반응성 산화물질(reactive oxygen species, ROS)을 증가시키고, 유기 분자화합물(protein, lipid)과 반응하면서 상피세포를 변형시켜 염증 반응물질(neutrophil, inflammatory cytokines)을 증가시킨다^{4,5}. 실험연구에서 멕시코에서 6명의 천식 환자와 11명의 건강인의 혈액 내 중성구를 얻어 PM_{2.5} (particulate matter 2.5)와 함께 배양했을 때, 천식 환자에서 혈장 내 항산화 효소 활성이 낮게 관찰되었고, 반응성 산소 및 질소 생산이 증가하였다. 또한 반응성 산화물질로서 산화스트레스의 표지자 중 하나인 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)가 천식환자에서 더 많이 생성되었다⁶. 영국에서 209명의 천식으로 인한 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 내 비타민C 또는 비타민E 농도가 낮을 경우 PM₁₀으로 인한 만성폐쇄성폐질환(COPD) 및 천식의 급성악화가 증가하는 경향을 보였다⁷. 남아프리카 소아를 대상으로 3주 간격으로 5일 연속 1초간 노력 호기량(FEV₁)을 측정된 연구에서 항산화 작용과 관련된 글루타티온 효소인 GSTM1 (glutathione-S-transferase M1 gene) 양성인 대상자의 경우 5일 평균 유의하게 FEV₁의 감소가 관찰되었고, GSTP1 (glutathione-S-transferase P1 gene) genotype 중에서 AA allele이 존재하는 경우 PM₁₀에 노출 시 2~3일 뒤에 뚜렷한 FEV₁ 감소가 관찰되었으나, 5일 평균치에는 유의한 차이가 없었다⁸. 이는 대기오염 물질 노출에 따른 천식의 경과에서 유전적 감수성이 미치는 영향에 대한 가능성을 제시한 결과라고 할 수 있다.

대기오염물질이 면역반응기전에 미치는 영향을 살펴보면 운송수단 관련 대기오염(traffic-related air pollution, TRAP)의 경우 후성적 메커니즘(epigenetic mechanism)을 통하여 regulatory T-cell에 영향을 미치고, effector T-cell의 인터페론-감마(interferon-gamma)에 과메틸화(hypermethylation)를 유발하여 Th2 response로의 shifting에 관여한다. 또한 PM과 관련한 동물 실험연구에서 Th2, Th17의 phenotypic differentiation을 통한 알레르기 염증기전(allergic inflammation)을 제시하고 있다. 이러한 염증기전은 기도상피에서 interleukin (IL)-6, IL-8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) 등 사이토카인을 증가시키고, 후천면역으로 IL-4, IL-5, IL-13, IL-8, IL-17A, IL-33 등을 증가시키며, CXC 케모카인 발현을 증가시켜 중성구와 호산구 등 염증세포의 기도 유입을 증가시켜 천식환자의 기도염증을 유발한다⁹. 유럽의 출생코호트를 대상으로 미세먼지와 천식에 대한 메타분석에서 PM_{2.5} 증가 시 알레르겐 감작위험이 증가함을 관찰하였으며¹⁰, 기도 과민성과 관련하여 우리나라에서 시행한 연구에서 도로와 가까운 곳에 살수록 기도과민성이 증가한다는 역학 연구가 보고된 바 있다¹¹.

2) 오염물질에 따른 분류

대기 오염을 야기하는 오염물질은 각각의 특성을 가지고 있다. PM은 고체 또는 액체 성상의 부유 입자성 분진으로 지름이 10 μ m보다 큰 경우 코나 목에 걸려 기도에 침착하지 않기 때문에 건강에 영향을 주는 미세먼지는 지름 10 μ m 이하의 PM₁₀, 지름 2.5 μ m 이하의 PM_{2.5} (fine particle, 초미세먼지)로 분류할 수 있다. 지름 0.1 μ m 이하를 PM_{0.1} (ultrafine particle, 극초미세먼지)로 분류하기도 한다. PM₁₀은 상기도나 큰 기관지에 침착하고 PM_{2.5}는 소기도와 폐포에 침착할 수 있으며, 대기 중에 머무르는 기간도 더 길어 호흡기와 심혈관계에 미치는 영향이 PM₁₀에 비해 더 크다고 할 수 있다. PM_{0.1}은 폐포를 지나 혈관까지 침투할 수 있다. PM의 구조나 크기는 오염물질의 종류나 연소와 관련이 있고 PM과 결합하는 금속이나 다원성 방향성 수소화탄소(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) 그리고 지속적으로 높게 유지되는 free radical과 관련이 있다. 이러한 물질과의 결합은 산화 스트레스(oxidative stress) 및 천식과 연관된 표현형의 변화에 있어 중요한 부분이다. PM의 증가는 천식환자의 의료기관 방문 횟수를 증가시키며, 이는 알레르기 유발인자에 대한 감작의 증가에 기인하는 것으로 생각된다⁵. 단기간 PM에 노출되어도 천식에 악영향을 미치는데 캘리포니아에서 6~11세 소아 천식 환자 315명을 대상으로 한 코호트 연구에서 24시간 평균 PM농도와 천식환자의 악화 위험을 살펴본 결과 PM에 노출 후 수일 내에 천명발생 위험이 증가하였고(PM_{10-2.5} OR 1.11, 95% CI 1.01~1.22; PM_{2.5} OR 1.09, 95% CI 0.93~

1.27), 알레르겐에 대한 피부 반응검사가 증가하였으며 아토피가 동반된 경우 그 영향이 더 크게 나타났다¹². 지름 10~2.5 μm 의 coarse PM의 경우에도 PM_{2.5}, 오존, 이산화질소, 일산화탄소, 이산화황 등 다른 동반물질들의 영향을 배제하더라도 천식 급성악화로 인한 응급실 방문을 증가시켰다(2-day lag, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 당 초과위험 =3.3%, 95% CI 2.0~4.6)¹³. 캘리포니아에서 1,502명의 천식 환자를 대상으로 매년 미세먼지의 평균농도와 천식과의 관계를 평가한 연구에서도 오존, PM₁₀, PM_{2.5}의 평균 농도가 증가할 때 천식 증상의 악화가 관찰되었으며, 응급실 방문횟수와 입원의 증가도 관찰되었다. 연령에 따라 나누어보면 성인 천식환자의 증상악화에서 유의한 결과를 보였으며 소아 및 청소년 연령에서는 유의하지 않은 결과가 관찰되었다¹⁴. 우리나라 연구에서는 서울지역의 15세 이하 소아를 대상으로 한 연구에서 대기오염 물질이 증가할수록 천식으로 인한 입원이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다¹⁵.

대표적인 가스(gas) 형태의 오염물질에는 오존, 질소산화물, 이산화황을 들 수 있다. 오존은 특히 따뜻한 환경에서 여름에 광화학 작용으로 발생하며 질소산화물은 화석연료 연소에서 이산화황은 에너지 생성과정에서 주로 발생한다. 이는 천식환자에서 단기효과로 기도 반응의 증가, 기도 염증 및 감각의 증가 등에 영향을 미치며 산화 작용(oxidative reaction)의 주된 기전으로 알려져 있다. 질소산화물과 관련된 실험연구에서는 일관되지 않는 결과를 보였으나, 멕시코에서 시행한 소아를 대상으로 한 연구에서 속효성 기관지확장제 사용 후 기관지 확장 반응의 감소를 보였고 폐기능의 감소를 보이는 결과가 보고되었다^{16,17}. 마찬가지로 질소산화물 노출 시기에 따라 천식을 진단받은 소아에서 급성악화로 인한 입원이 통계적으로 유의하진 않으나 증가하는 양상을 보였고, 천식의 발생률 및 유병률과 관련하여 초기에 질소산화물에 노출된 소아에서 인종에 따른 차이를 보였지만 전체 소아에서 천식과 연관이 있음을 관찰할 수 있다^{18,19}. 소아 591,386명을 대상으로 한 다기관 연구에서 오존에 단기간 노출된 경우 천식 급성악화 빈도가 증가하며 장기적으로 노출된 경우 천식 발생과도 연관이 있다는 보고는 있으나, 성별에 따라 성인에서는 남자에서만 유의한 결과가 관찰되어 제한적인 결과를 보였다. 소아에서는 오존에 고농도로 노출된 경우 천식 발생 위험이 증가하였으며 알레르기 감작이 증가한다는 보고가 있었다^{20,21}. 이산화황은 선진국에서는 지속적으로 감소 중인 상태이나 개발도상국에서는 여전히 공중보건 문제로 여겨지며 중국의 경우 여성에서 유의하게 천식 진단이 증가되는 결과를 확인할 수 있다²².

운송수단 관련 대기오염(TRAP) 물질의 특성은 연소 과정에서 배출되는 PM 뿐만 아니라, 연소와는 관계없이 배출되는 물질(타이어, 브레이크 등)과 질소산화물이 혼합되어 있다는 점이다. 일반적으로 도로에서부터 300~500 m 거리가 건강에 영향을 미치는 거리로 알려져 있고, 자동차 배기가스 물질 단독으로는 일관된 결과를 보이지 않았으나 다른 오염물질들이 섞여 있어 알레르기 감작을 활성화시킨다. 해당 오염물질이 높은 날이 오래 유지될수록 천식으로 인한 병원 사망률이 높아지는데, TRAP과 관련된 물질을 모두 포함하여 분석하면 TRAP이 median 이상인 경우 뚜렷한 병원 사망률의 증가가 관찰되었다²³. 5개 대륙의 500,000명의 14세 이하 소아를 대상으로 한 연구에서 천명음, 습진성 피부질환 등 천식 증상에 대해 TRAP 노출 정도에 따라 위험도가 증가하는 용량 반응(dose-response)관계를 확인할 수 있었다²⁴.

3. 맺음말

이전 연구들에서 제기되었던 교란요인(risk modifier)으로서 대기오염물질과 천식의 연관성에서 고려해야 하는 점은 소아 대상 연구에서 남자아이에서 더 영향이 크게 관찰되었고, 인종과 사회경제적 수준에 따라 차이가 있었으며, 흡연 외에도 간접흡연과 같은 추가적인 요인도 영향을 미칠 수 있으므로 함께 고려되어야 한다는 점이다. 또한 주변 환경에 녹지가 얼마나 있는지, 개인의 스트레스, 식이 조절 및 체중 조절과 같은 요인이 천식의 발병이나 경과에 영향을 미칠 수 있다는 점도 염두에 두어야 한다. 현재 우리나라는 오존 정보, 미세먼지 정보를 운영하고, 해당 등급에 따라 외출 자제 등 어떻게 행동해야 할지를 권고하고 있으나, 실외 오염물질에 대해 어느 정도의 이격거리를 두어야 하는지, 실내 오염물질은 어느 정도 영향을 미치는지, 천식 치료 중인 환자에서 해당 오염물질이 높은 날에 치료 변경이 있어야 할지, 임상 의사가 천식환자에 대해 어떤 행동변화를

권고해야 할지는 아직 정해진 바가 없고, 외출 자제 외에는 마땅한 권고사항이 없는 것이 현실이다. 환경과 인체에 여러 영향을 미치는 대기오염물질에 대하여 노출 지속기간 및 기 누적된 노출된 양에 대한 추정을 위한 명확한 추산 방법 역시 추후 연구를 위해 반드시 고려되어야 하겠다. 앞으로의 연구 결과를 바탕으로 소아, 성인, 그리고 인종에 따른 치료 전략에 어떤 변화를 가지고 올 것인지 추후 연구를 통해 기대되는 부분이라 하겠다.

References

- Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;118:449-57.
- Perez L, Declercq C, Ifiguez C, Aguilera I, Badaloni C, Ballester F, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* 2013;42:594-605.
- Künzli N, Bridevaux PO, Liu IJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009;64:664-70.
- Edwards MR, Saglani S, Schwarze J, Skevaki C, Smith JA, Ainsworth B, et al. Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms: From the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP) Work Package (WP)2 collaborators. *Eur Respir J* 2017;49.
- Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
- Sierra-Vargas MP, Guzman-Grenfell AM, Blanco-Jimenez S, Sepulveda-Sanchez JD, Bernabe-Cabanillas RM, Cardenas-Gonzalez B, et al. Airborne particulate matter PM2.5 from Mexico City affects the generation of reactive oxygen species by blood neutrophils from asthmatics: an in vitro approach. *J Occup Med Toxicol* 2009;4:17.
- Canova C, Dunster C, Kelly FJ, Minelli C, Shah PL, Caneja C, et al. PM10-induced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: the modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology* 2012;23:607-15.
- 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.
- Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016;47:304-19.
- 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.
- Kim BJ, Lee SY, Kwon JW, Jung YH, Lee E, Yang SI, et al. Traffic-related air pollution is associated with airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1763-5.e2.
- Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B, et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect* 2010;118:1497-502.
- Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. *Am J Epidemiol* 2013;178:58-69.
- Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:142-7.
- Lee JT, Kim H, Song H, Hong YC, Cho YS, Shin SY, et al. Air pollution and asthma among children in Seoul, Korea. *Epidemiology* 2002;13:481-4.
- Hernández-Cadena L, Holguin F, Barraza-Villarreal A, Del Río-Navarro BE, Sienra-Monge JJ, Romieu I. Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma. *Chest* 2009;136:1529-36.

17. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009; 117:668-74.
18. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res* 2011;111:418-24.
19. Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:309-18.
20. Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:307-16.
21. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
22. Dong GH, Chen T, Liu MM, Wang D, Ma YN, Ren WH, et al. Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: northeast Chinese children health study. *PLoS One* 2011;6:e22470.
23. Delfino RJ, Wu J, Tjoa T, Gullesserian SK, Nickerson B, Gillen DL. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology* 2014;25:48-57.
24. Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CK, Strachan DP, Pearce N; ISAAC Phase 3 Study Group. Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC phase 3. *Environ Health Perspect* 2009;117:1791-8.