

총설

대기오염 노출이 출산시 태아에 미치는 건강영향

이보은, 박혜숙¹⁾, 김영주²⁾, 박은애³⁾, 홍윤철⁴⁾, 하은희¹⁾

인하대학교 의학연구센터 의과대학, 이화여자대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실²⁾, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실³⁾, 서울대학교 의과대학 예방의학교실⁴⁾

Air Pollution Exposure and Health Effects in Fetus

Bo-Eun Lee, Hye-sook Park²⁾, Young-Ju Kim³⁾, Eun-Ae Park³⁾, Yun-Chul Hong⁴⁾, Eun-Hee Ha²⁾

Medical Research Center, College of Medicine, Inha University

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University¹⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University²⁾

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University³⁾

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University⁴⁾

As there have been growing concerns about the adverse effects of air pollution on birth outcome, studies for this area has been carried out in different populations and sites. We reviewed the epidemiologic studies that evaluated the effects of air pollution on birth outcome such as low birth weight and preterm births. We identified the air pollution exposure during pregnancy was related with low birth weight and preterm birth, although there are differences among studies for the critical period of vulnerability. The biological mechanisms whereby air pollution might influence health of fetus are not clearly established. The exposure to carbon monoxide(CO) during pregnancy could increase fetal carboxyhemoglobin

and result in tissue hypoxia. On the other hand, ambient particles less than 10 μm in aerodynamic diameter(PM₁₀) could lead to inflammation and increase blood viscosity. Controlling for potential confounders and valid assessment of exposure are the methodological issues remained in these epidemiologic studies. In the future, more studies are needed to investigate the effect of air pollution on preterm birth or stillbirths, considering the various exposure period and the biological mechanism.

J Prev Med Public Health 2004;37(4):291-299

Key Words: Air pollution, Fetal health, Birth outcome

서론

대기오염은 성인이나 어린이에서 사망과 유병률을 증가시킨다는 것이 많은 연구들을 통해 보고되었다 [1-8]. 특히 어린이, 노인, 만성심장 및 폐질환이나 천식과 같은 질환을 앓고 있는 사람들은 대기오염에 민감한 집단으로서 이들에 대한 연구가 활발히 이루어져왔다 [9-12]. 국내에서도 사망, 응급실 방문, 병원내원 등에 대한 주제로 대기오염이 건강에 미치는 영향에 대한 연구들이 이루어졌다 [13-21].

태아는 대기오염의 영향에 매우 민감한 집단으로 고려되고 있으며 [11] 이에 따라 최근에는 대기오염이 생식기계 건강에 미치는 영향에 대한 관심이 증가되었다 [22-24]. 출생시 체중, 임신주수와 태아 발육은

주산기 건강의 중요한 지표이다 [25]. 출생시 체중은 출생 이후의 질병 이환과 사망의 예측인자이기 때문에 공중보건학적으로 그 중요성이 크다고 할 수 있으며 [26] 출생당시 체중이 적게 태어난 아기들이 성인이 되었을 때 관상동맥질환, 뇌졸중, 당뇨, 고혈압 등에 걸릴 위험이 높은 것으로 보고되었다 [27]. 조산의 경우에도 주산기 사망과 유아기나 영아기 유병의 중요한 결정요인이며 [28] 성인기의 질병에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다 [29]. 그러나, 이러한 부정적인 출생 결과의 원인은 매우 복잡하며 현재까지 알려지지 않은 부분이 많이 있다.

대기오염 역학분야에서 대기오염이 태아에 미치는 영향을 살펴보는 연구에 대한 필요성이 제기되면서 대기오염이 저체

중, 자궁내발육지연, 조산, 선천성기형 등 출생결과에 미치는 영향에 대한 연구들이 여러 지역에서 이루어졌다 [23,30-37]. 체코의 연구에서는 임신 첫 번째 달의 미세분진 (particulate matter less than 10 μm in diameter, PM₁₀) 노출이 자궁내 발육지연아 출산을 증가시켰고 [35] 임신 1 분기의 아황산가스 (sulfur dioxide, SO₂)나 총부유분진 (total suspended particles, TSP) 노출이 저체중아와 관련이 있다고 보고되었다 [32]. 한편 Wang 등은 베이징 지역의 연구를 통해 임신 3 분기 동안의 SO₂나 TSP의 노출이 태아의 출생시 체중에 유의한 영향을 미친다는 것을 보고하였고 [31] 미국의 연구에서는 임신 3 분기 동안의 일산화탄소 (carbon monoxide, CO) 노출과 출생시 체중이 관련되어 있음을 보고하였다 [23,36].

우리나라에서는 2000년경에 이 분야의 연구가 처음 시도되어 서울 지역의 임신기간 동안의 대기오염 노출이 저체중아

이 논문은 보건복지부의 중점연구개발사업(02-PJ1-FG1-CH03-0001)의 지원으로 수행되었음.
책임저자: 하은희(서울특별시 양천구 목6동 911-1, 전화: 02-2650-5757, 팩스: 02-2653-1086, E-mail: eunheeha@ewha.ac.kr)

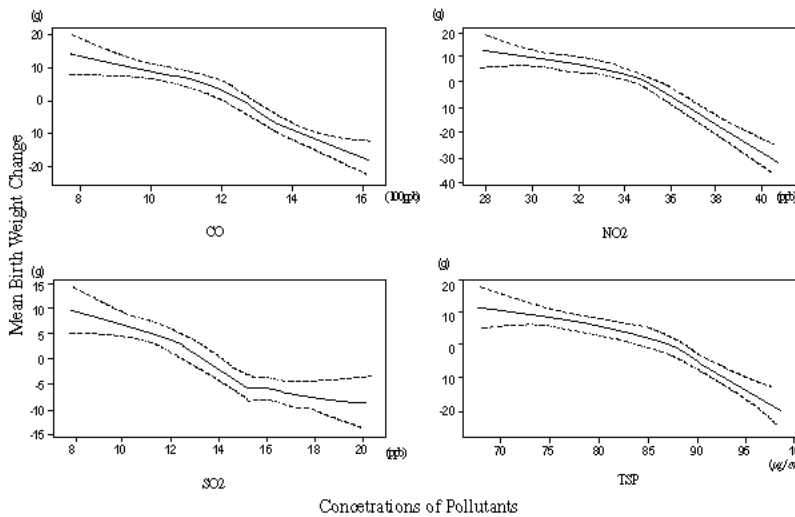


Figure 1. Relationship between maternal CO, NO₂, SO₂ and TSP exposure and birth weight in the first trimester of pregnancy.
출처 : Ha et al. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? Epidemiology 2001;12:646

출산에 영향을 미친다는 것이 보고되었다 [38,39]. 이 연구들에서 공통적으로 나타난 것은 우리나라의 경우 주로 임신 전반기 동안의 PM₁₀(또는 TSP), SO₂, NO₂, CO 노출이 저체중아 출산과 관련이 있고 출생시 체중을 감소시킨다는 것이다 (Figure 1).

출생시 평균 체중이나 태대 연령에 있어 작은 감소라 할지라도 인구집단 수준에서는 실제적인 건강영향을 줄 수 있기 때문에 영향을 미치는 크기가 작은 정도라 할지라도 그 관련성이 존재하는지를 확인하는 것이 중요하다고 사료된다 [40]. 본 고에서는 대기오염물질이 태아의 건강에 미치는 영향에 대하여 보고한 역학 연구들을 고찰하였다. 저체중아, 조산, 자궁내 발육지연아와 같은 출생결과들은 각기 다른 원인적 기전을 가질 수 있기 때문에 출생 결과의 형태별로 나누어 기존 연구들의 결과를 정리하고 생물학적 기전을 살펴보았다. 마지막으로 지금까지 이루어진 연구들의 제한점에 대하여 서술하였다.

따라서 본 고에서는 기존의 역학 연구를 비판적으로 고찰하기 보다는 현재까지 진행된 국내외 연구 결과를 살펴봄으로써 대기오염 노출이 태아의 건강에 미치는 영향을 정리하고자 하였다.

연구 방법

1. 저체중아 연구

대기오염 노출과 임신결과와의 관련성에 대한 역학연구에서 가장 많이 다루어진 주제는 저체중아 연구이다. 1970년대에 대기오염이 출생결과에 미치는 영향에 대한 연구가 처음 이루어졌는데 이 연구에서는 CO 농도가 높은 지역에 사는 산모들이 평균 체중이 낮은 아이를 출산한다는 것이 보고된 바 있다 [41]. 출생시 체중을 살펴본 연구에서는 출생시 체중이 2,500 g 미만인 경우를 저체중아로 정의하여 이분변수로 살펴본 연구가 대부분이며 출생 당시의 체중을 연속변수로 고려한 연구들도 일부 있다. 대기오염과 저체중아의 관련성에 대한 연구들에서는 조산아에 의한 영향을 배제하기 위하여 37주 이전의 조산아를 제외하고 만삭아만을 대상으로 하여 37주에서 44주 사이 [31,34,36,38,39] 또는 37주에서 42주 기간의 출생아를 대상으로 하였다 [42].

대부분의 연구에서 대기오염의 노출이 저체중아 출산에 영향을 주는 것으로 보고하였으며 그 비차비의 크기는 1.03에서 1.31사이였다. 다만 자궁내 발육지연에 대한 한 연구에서는 높은 농도의 미세분진에 노출되었을 경우 자궁내 발육지연이 2.6배 증가하는 것으로 보고하여 [35] 다른 연구에 비해 큰 위험비를 나타내었다.

임신 어느 기간동안의 어떤 대기오염 물질에 대한 노출이 저체중아를 초래하는지에 대해서는 현재까지 일치되지 않는 결

과들이 보고되고 있다.

CO 측정소로부터 2마일 내의 거리에 거주하는 산모들을 대상으로 CO 노출과 저체중아의 관련성을 분석한 결과 임신 3분기 동안에 5.5 ppm 이상의 CO 노출이 저체중아에 영향을 미치는 것으로 나타났으며 [23] 미국 북동부 지역의 연구에서도 임신 3분기 동안에 146 ppm을 초과하는 CO 노출이 저체중아와 관련성이 있었다 [36]. 반면 CO 농도가 상대적으로 낮았던 덴버 연구에서는 임신 3분기의 CO 농도와 저체중아 사이에는 명확한 관련이 없었다 [43]. 최근의 브라질에서의 연구는 임신 각 분기 동안의 대기오염물질 농도를 사분위수로 구분하여 저체중아와의 관련성을 살펴 보았는데 임신 1분기와 2분기에서 일산화탄소 농도가 25백분위인 경우에 비해 높은 농도에서 저체중아의 위험이 증가하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다 [42]. 우리나라의 연구에서 임신 1분기 동안의 CO 노출로 인한 저체중아의 비차비는 1.08 (95% CI=1.04-1.12) 이었으며 [38] 노출시기를 세분화하여 살펴본 연구에서 임신 2개월부터 5개월 사이의 일산화탄소 노출이 저체중아와 관련이 있는 것으로 나타났다 [39].

또한 출생시 체중에 대한 연구에서 Gouveia 등 [42]은 임신 1분기 동안에 일산화탄소 노출의 1 ppm 증가는 출생시 체중을 23 g 감소시키는 것으로 보고하였고 우리나라의 연구에서도 일산화탄소 농도가 사분위 구간(0.42 ppm)으로 변화할 때 출생시 체중을 11.55 g 감소시키는 것을 볼 수 있었다 [38].

PM₁₀ 노출의 경우 Wang 등 [31]의 연구에서는 임신 3분기의 TSP 노출이 저체중아와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 그러나 Dejmek 등 [35]의 연구에서는 임신 첫 번째 달의 PM₁₀ 노출이 자궁내 발육지연을 증가시키는 것으로 나타났으며 또 다른 체코 연구에서도 출생아의 성별, 출산 경력, 산모의 연령, 교육 수준, 결혼 상태, 국적 등을 통제하여 분석하였을 때 임신 1,2분기의 TSP 노출이 저체중아 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 보고되었다 [33]. 미국에서 인종별로 분석을 실시한 연구에

서는 임신 1 분기의 PM₁₀ 노출이 라틴 아메리카계에서 저체중아의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다 [36]. 최근 브라질의 연구에서는 임신 1, 2, 3 분기의 PM₁₀ 노출이 모두 저체중아 발생에 영향을 주는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며 임신 2 분기의 노출이 특히 용량-반응 관계를 보였다 [42]. 우리나라 연구에서는 1996년도부터 1998년도까지의 출생아 자료를 이용하여 분석하였을 때 임신 1, 2 분기의 PM₁₀ 노출이 저체중아의 발생을 증가시켰으며 특히 임신 2개월, 4개월의 PM₁₀ 노출이 저체중아 발생과 유의한 관련성이 있었다 [39].

한편 임신시 PM₁₀ 노출과 출생시 체중과의 관련성을 살펴본 연구들을 보면, Yang 등 [44]은 임신 1 분기 동안의 PM₁₀ 노출이 1 µg/m³ 증가함에 따라 출생시 체중이 0.52 g 감소하는 것을 보고하였고 Gouveia 등 [42]의 연구에서는 임신 1 분기에서 PM₁₀ 노출의 10 µg/m³ 증가는 출생시 체중을 13.7 g 감소시키는 것으로 나타났다.

SO₂, TSP, NO_x의 연평균 농도와 저체중아의 관련성을 살펴보았던 생태학적 연구에서 이들 물질 모두 저체중아 출산에 영향을 미치는 것으로 나타났으나 세 물질을 한 모델에 넣었을 때는 SO₂만이 그 유의성

이 유지되었으며 SO₂의 50 µg/m³ 증가에 따른 저체중아의 교차비는 1.10 (95% CI=1.02-1.17)이었다 [32]. Bobak [33]의 연구에서는 임신 1, 2, 3 분기의 SO₂ 노출이 저체중아와 관련성이 있었으나 잠재적인 혼란요인을 통제한 후에는 임신 1 분기의 SO₂ 노출만이 관련성이 유지되었다. Maisonet 등 [36]의 연구에서는 임신 2 분기에 25백분위 미만의 SO₂ 노출에 비해 25-50 백분위 (교차비 1.18; 95% CI=1.12-1.25), 50-75 백분위 (교차비 1.12; 95% CI=1.07-1.17), 75-95 백분위 (교차비 1.13; 95% CI=1.05-1.22)에서 각각 저체중아의 위험이 높게 나타난 것을 관찰할 수 있었다. 또한 임신 첫 번째 달의 SO₂ 노출이 저체중아의 위험을 1.11배(95% CI=1.01-1.22) 증가시킨다는 보고가 있었다 [25]. 우리나라의 연구에서도 임신 1, 2 분기의 SO₂ 노출이 저체중아의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다으며 임신 2 분기에서 SO₂의 사분위구간의 변화에 따른 저체중아의 교차비는 1.06 (95% CI=1.02-1.11)이었다 [39]. 반면 베이징에서 수행한 연구에서는 임신 3 분기의 SO₂ 노출이 저체중아와 관련이 있는 것으로 보고되었다 [31]. 그밖에 지역사회를 기반으로 한 환자 대조군 연구에서 임신 기간동안 SO₂와 TSP에 대한 평균 노출

이 1,500 g 미만의 저체중아 출산에 영향을 미치는 지를 살펴보았을 때 SO₂와 TSP 노출에 대한 저체중아의 교차비는 50-75 백분위에서 0.99 (95% CI=0.51-1.72), 75-95 백분위에서 1.27 (95% CI= 0.68-2.37), 95 백분위에서 2.88 (95% CI=1.16-7.13)로 나타나 양-반응 관계를 볼 수 있었다 [45].

출생시 체중에 대한 영향을 살펴보았을 때 임신 각 분기에서의 아황산가스 노출과 출생시 체중과의 관련성을 분석한 연구에서는 임신 1 분기의 SO₂ 노출이 10 µg/m³ 증가할 때 출생시 체중은 24.2 g 감소한다는 것을 보고하였고 [42] Yang 등 [44]의 연구에서도 임신 1 분기의 SO₂ 1 µg/m³의 증가는 출생시 체중을 0.52 g 감소시키는 것으로 나타났다.

NO_x 노출과 저체중아 관련성에 대한 연구에서는 다른 대기오염 물질에 비해 의미 있는 연구 결과가 적었다. 1986년부터 1988년까지 NO_x의 연평균 농도를 이용하여 저체중아와의 관련성을 분석한 연구에서 교차비는 1.14 (95% CI=1.04-1.24) 이었으나 사회경제적인 특성을 통제한 후에는 그 유의성이 사라졌다 [32]. 또 다른 연구에서는 NO_x가 50 µg/m³ 증가함에 따라 저체중아의 보정교차비는 임신 1 분기에 1.05 (95% CI=0.95-1.16), 임신 2 분기와 3 분

Table 1. Studies for the effect of air pollution on low birth weight

Area/Study period(Author)	Air pollutant	Findings by Effect period	Adjusted confounders
California LA/ Early 1970s (Williams et al.,1977)[41]	CO	Decrease 314g of mean birth weight in heavily polluted areas	-
Beijing/ 1988-1994 (Wang et al., 1997)[31]	SO ₂ ,TSP	Third trimester: SO ₂ (per 100µg/m ³)-1.11(1.06-1.16) Third trimester: TSP(per 100µg/m ³)-1.10(1.05-1.14)	GA, residential area, maternal age, year of birth, infant gender
LA/ 1989-1993 (Ritz and Yu, 1999)[23]	CO	Third trimester: CO(>5.5ppm) -1.22(1.03-1.44)	GA, GA(square), female child, maternal race, education, age, prenatal care, last birth>12months, travel time to work<60min, walking to work
Teplioz, Czech/ 1994-1996 (Dejmek et al., 1999)[35]	PM ₁₀	First month: PM ₁₀ (Medium)-1.62(1.07-2.50) PM ₁₀ (High)-2.64(1.48-4.71)	maternal height, pregnancy weight, completed high school, currently married, month-specific smoking habits, year, season
Czech/1991 (Bobak, 2000)[33]	TSP, SO ₂	First trimester: TSP(per 50µg/m ³)-1.20(1.11-1.30) First trimester: SO ₂ (per 50µg/m ³)-1.15(1.07-1.24)	sex, parity, maternal age, education, marital status, nationality, month of birth, GA
Northeastern US/ 1994-1996 (Maisonet et al.,2001)[36]	CO, SO ₂ , PM10	Third trimester: CO(per 1ppm)-1.31(1.06-1.62) Second trimester: SO ₂ (<25th-ref) - .75th>95th; 1.21(1.03-1.43)	alcohol consumption, smoking during pregnancy, maternal education, age, and race, marital status, weight gain during pregnancy, previous termination, gender of infant, season of birth, firstborn, prenatal care, GA, other pollutants
Seoul, Korea/1996-1997 (Haet al.,2001)[38]	CO, SO ₂ , NO ₂ , TSP, O ₃	First trimester: CO-1.08(1.04-1.12), NO ₂ -1.07(1.03-1.11), SO ₂ -1.06(1.02-1.10)	Time trend, GA, maternal age, parental education, parity, infant's birth order and gender
Vancouver, Canada/1986-1998(Liu et al., 2003)[25]	SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃	TSP-1.04(1.00-1.08) First month: SO ₂ (per 5ppb)-1.11(1.01-1.22)	date, GA, infant sex, infant order, maternal age, education level
Seoul, Korea/1996-1998 (Lee et al. 2003)[39]	PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO	Months 2-5 of pregnancy: CO Months 2, 4 of pregnancy: PM ₁₀ Months 3-5 of pregnancy: SO ₂ , NO ₂	maternal age, parity, infant sex, GA, season of birth
Kachsiung,Taiwan/1995-97 (Yang et al.,2003)[44]	SO ₂	First trimester: SO ₂ (per 1µg/m ³)-0.52g reduction	maternal age, season, marital status, education, baby gender
Sao Paulo, Brazil/ 1997 (Gouveia et al., 2004)[42]	PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃	First trimester: PM ₁₀ (per 1µg/m ³)-0.52g reduction First trimester: PM ₁₀ (per 10µg/m ³)-13.7g reduction First trimester:CO(per 1ppm) -23.1g reduction	infant gender, GA, maternal age, and education, antenatal care, parity, delivery type

기에 각각 1.06 (95% CI= 0.94-1.19), 1.05 (95% CI=0.94-1.15) 이었으나 임신 주수까지 통제하였을 때는 그 위험성이 유지되지 않았다 [33]. 임신 각 분기별 NO₂ 농도를 사분위수로 나누어 살펴본 연구에서는 임신 1, 2, 3 분기 모두에서 전반적으로 NO₂ 농도가 높아질수록 저체중아 발생의 교차비가 증가하는 경향을 보였다 [42]. 한편, 우리나라의 경우 임신 1, 2 분기에서의 NO₂ 노출은 다른 혼란요인을 통제한 상태에서 저체중아에 영향을 주는 것으로 나타났다 [39].

그밖에 출생시 체중을 결과변수로 살펴본 캐나다의 연구에서는 임신 첫 번째 달과 마지막 달의 이산화질소 노출이 모두 저체중아와 관련성이 없는 것으로 나타났다 [25].

대기오염이 어떠한 기전을 통하여 저체중아를 발생시키는가에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없다.

그 중 CO가 태아에 미치는 독성 영향이 가장 잘 이해되고 있다 [46]. 자궁내에서 태아는 산모 혈액내의 CO 수준이 유독하지 않은 상태라 할지라도 저산소증에 아주 민감한 것으로 알려져 있으며 [47] 임신 기간동안 대기 중의 CO 노출은 산모와 태아에 있어 일산화탄소헤모글로빈의 농도를 증가시키고 이는 태아의 산소압과 산소운반 능력을 감소시켜 조직 저산소증을 초래할 수 있다 [48,49]. 동물 연구에서 임신 기간동안 90 ppm의 CO에 노출된 토끼는 출생시 체중이 12% 감소하는 것을 볼 수 있었고 [50] 임신기간동안 150 ppm의

CO에 노출된 쥐는 출생시에 대조군보다 몸무게가 가벼웠다 [51]. 일산화탄소가 태아에게 주는 영향은 임신 중의 흡연이 성장 지연, 조산, 신생아 사망 등 출생결과에 미치는 영향을 평가하는 역학연구들에 의해서도 증거가 제시되고 있다 [52,53].

분진이 성인의 사망이나 유병에 미치는 영향에 대한 기전은 분진노출이 태아의 건강에 미치는 영향에 대해서도 적용될 수 있다 [40]. 이러한 생물학적 기전이란 혈액응고를 변경시키는 염증 반응, 알려지성 면역반응, 심박변이성의 감소를 초래하는 심장 자율신경기능의 변화를 포함한다. 산모의 대기분진 노출은 태반경유 기능의 효율성을 감소시켜 결과적으로 태아에게 산소와 영양분 공급을 감소시키고 [54] 태아의 성장과 발달에 악화를 초래할 수 있다 [55].

즉, PM₁₀ 노출은 산소성 손상을 초래하며 [56,57] PM₁₀이나 SO₂, NO₂와 같은 가스성 물질들은 사이토카인을 방출시켜 폐포 내에 염증 반응을 일으키고 [58,59] 혈액의 점성을 증가시키는 것으로 알려져 있다 [60,61]. 한편 혈액 응고도의 증가는 산소의 확산에 영향을 미치며 [62] 태아에게 전달되는 산소와 영양소의 공급을 방해할 수도 있다.

한편 다양한 오염원, 특히 교통수단에서 가솔린이나 디젤 연료의 불완전 연소, 공업적 목적으로 석탄 또는 석유의 사용, 주거지의 난방 등으로 오염된 공기 내에는 다환 방향족 탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, PAH)가 존재한다. 산전에 대

기 중 오염물질에 있는 PAH에 노출된 경우 출생시 체중과 머리 둘레가 감소되었으며 [63] 임신 첫 달에 15 ng/m³가 넘는 PAH에 노출된 산모들은 자궁내 발육지연아를 출산할 확률이 높은 것으로 보고되었다 [64]. 또한 대기오염에 대한 노출은 태반내의 DNA adducts 수준을 증가시켰고 [65], 자궁내 발육지연아로 태어난 아기는 정상아보다 DNA adducts 수준이 높은 것으로 나타났다 [66].

그러나, 현재까지 분진의 독성요소나 SO₂, NO_x, O₃과 같은 물질들이 태아의 성장이나 발달에 미치는 영향에 대한 기전이 정립되었다고 할 수는 없다.

2. 조산아 연구

대부분의 대기오염과 조산아 관련성 연구에서 37주 이전에 출산한 경우를 조산아로 정의하고 있으며 [25,30,33,34] 32주 이전의 조산아를 함께 살펴본 연구도 있다 [22]. Ritx 등 [34]은 연구대상을 26주-44주로 한정하였고 Liu 등 [25]은 22주 이전의 출생아를 제외하였다. 임신주수는 마지막 월경일을 토대로 하여 산부인과 의사가 추정한 것과 초음파 기계를 이용한 것을 함께 고려하여 결정된 자료를 이용하였다.

대부분의 연구에서 임신 말기의 대기오염 노출이 조산아와 관련성이 있었고 임신 초기의 노출도 영향을 주는 경우가 있었다 (Table 2). 통계적으로 유의한 결과들을 고려할 때 교차비의 범위는 1.08에서 1.27이었다.

Table 2. Studies for the effect of air pollution on preterm births

Area/Study period(Author)	Air pollutant	Findings by effect period	Adjusted confounders
Southern Sweden(Landgren, 1996)[22]	SO ₂ , NO	In municipality with the highest pollutant level, NO₂_{<37weeks preterm}-1.09(0.97-1.21) SO₂_{<32weeks preterm}-1.16(0.60-2.26)	year of birth, maternal age and parity
Beijing, China/ 1988 (Xu et al., 1995)[30]	TSPs,SO ₂	7-d lagged moving average before delivery: SO₂(per ln μg/m³)- 1.21(CI 1.01-1.45) TSPs(per 100 μg/m³)-1.10(CI 1.01-1.20)	quintile of temperature and humidity, day of week, season, residential area, maternal age, gender of child
Southern California, US/1989-1993 (Ritz et al., 2000)[34]	PM₁₀,CO, NO₂, O₃	first month of pregnancy: PM10(per 50μg/m³)-1.12(0.97-1.29) CO(per 3ppm)-1.03(0.96-1.10) 6weeks before birth: PM10-1.19(1.01-1.40) CO-1.05(0.97-1.12)	infant gender, prenatal care, no siblings, time to previous livebirth ≥12months, race, education, age, tobacco use during pregnancy, previous preterm and LBW, season of birth and conception, other pollutant
Czech/1991(Bobak 2000)[33]	TSP, SO₂, NO_x	1 trimester: SO₂-1.27(1.16-1.39), TSP-1.18(1.05-1.31) 2 trimester: SO₂-1.25(1.14-1.38) 3 trimester: SO₂-1.24(1.13-1.36)	sex, parity, maternal age, education, marital status, nationality, month of birth
Vancouver, Canada/1986-1998(Liu et al., 2003)[25]	SO₂, NO₂, CO, O₃	Last month: SO₂-1.09(1.01-1.19), CO-1.08(1.01-1.15)	maternal age, parity, infant sex, birth weight, season of birth

Table 3. Studies for the effect of air pollution on other birth outcomes

Area/Study period(Author)	Air pollutant	Outcome	Findings by effect period	Adjusted confounders
Southern Sweden/1985-1990 (Landgren, 1996)[22]	SO ₂ , NO	Stillbirth	SO ₂ -0.26(0.04-1.59) NO-0.82(0.56-1.21)	year of birth, maternal age and parity
Czech/1996-1988 (Bobak, 1999)[32]	TSP, SO ₂ NO _x	Stillbirth	Annual average concentration(per 50µg/m ³): TSP-0.92(0.74-1.15), SO ₂ -0.90(0.70-1.16), NO _x -1.21(0.89-1.64)	socioeconomic characteristic -mean income, mean savings, mean number of people/car, births outside marriage, divorces to new marriage, legally induced abortions/100 live birth, gypsies in population
Sao Paulo, Brazil/1991-1992 (Pereira et al., 1998)[73]	PM ₁₀ , CO, NO ₂ , SO ₂ , O ₃	Stillbirth	Poisson regression coefficient: NO ₂ (mg/m ³)-0.0013(p<0.01)[single-pollutant model] NO ₂ (mg/m ³)-0.0012(p<0.01)[multi-pollutant model] cardiac ventricular septal defects: Second month: CO(2nd quartile)-1.62(1.05-2.48) CO(3rd quartile)-2.09(1.19-3.67) CO(4th quartile)-2.95(1.44-6.05)	month and year, day of week, temperature, humidity, 2-day moving averages of temperature and humidity
Southern California, US/1990-1993 (Ritz et al., 2003)[37]	CO, NO ₂ , PM ₁₀ , O ₃	Birth Defects	Second month: CO(2nd quartile)-1.62(1.05-2.48) CO(3rd quartile)-2.09(1.19-3.67) CO(4th quartile)-2.95(1.44-6.05)	infant sex, born in the 1980s vs. 1990s, maternal race, age, single vs. multiple birth, no prenatal care, maternal education, season of conception

Xu 등 [30]은 지역사회에 기반한 코호트 연구를 통해 TSP와 SO₂가 조산아 출생에 미치는 급성영향을 분석하였는데 출산 전의 7일 동안의 평균 SO₂ 노출이 조산아 출산과 관련이 있었고 (교차비 1.21; 95% CI=1.01-1.45) TSP 100 µg/m³ 증가에 따른 교차비는 1.10(95% CI=1.01-1.20)이었다. 또한 임신주수를 결과변수로 살펴보았을 때 SO₂와 TSP의 100 µg/m³ 변화에 따라 임신주수가 각각 0.075주(12.6시간), 0.042주(7.1시간) 단축되는 것으로 나타났다. Ritz 등 [34]은 1989년부터 1993사이에 남부 캘리포니아 지역에서 재태기간 26-44주 사이에 출산한 산모들을 대상으로 연구를 실시하였는데 출산 6주전에 PM₁₀ 50 µg/m³ 증가에 따라 조산아 출산이 20% 증가하였고 임신 첫 번째 달의 노출에 따라서는 16%가 증가하는 것을 볼 수 있었다. 또한 출산 6주전의 CO 노출은 내륙지역에서만 조산아 출산에 영향을 주는 것으로 나타났다. Bobak [33]의 연구에서는 각 분기별로 SO₂, TSP, NO_x 노출이 조산아 출산에 미치는 영향을 살펴보았는데 성, 출산력, 산모의 연령과 교육수준, 결혼상태, 국적, 출생 달을 통제한 후에 SO₂의 경우 1, 2, 3 분기 모두에서 조산아 출생에 유의한 영향을 미치는 것을 볼 수 있었으며 TSP는 임신 1 분기의 노출만이 유의한 영향을 주었다. 가스성 대기오염 물질과 조산아 출산과의 관련성을 살펴본 연구에서 임신 마지막 달의 SO₂ 노출(교차비 1.09; 95% CI=1.01-1.19)과 CO 노출(교차비 1.08; 95% CI=1.01-1.15)이 조산아 출산에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다 [25]. Landgren [22]은 37주 미만의 조산아와 32주 미만의

조산아를 분석하였는데 오염물질 수준이 가장 높은 지역에서 NO₂는 37주 미만의 조산아 출산에 영향을 미쳤고 SO₂는 32주 미만의 조산아 출산과 관련이 있었다. 우리나라에서는 Ha 등 [67]이 수행한 연구가 있는데 임신 3 분기 동안의 미세먼지 노출이 조산아 출산에 영향을 주는 것으로 나타났다. 특히 임신 7개월 시의 노출이 유의한 영향을 미치는 것으로 분석되었다.

대기오염이 조산아 출산을 초래하는 생물학적 기전에 대해서는 아직 명확히 규명된 바가 없으나 몇 가지 가설들이 제시되고 있다.

이러한 기전에 기여하는 대기오염 물질들은 조기 수축이나 조기 파막 등을 유발하여 조산아 출산을 초래할 수 있는 것으로 생각된다. 분만이 시작되기 전에 용모양막이 파열되는 현상인 조기파막에 대해서는 감염이나 염증반응을 포함한 다양한 기전들이 제시되고 있다 [68]. 산모의 감염은 조산아 출산의 주요한 요인으로 생각되고 있으며 자궁내 감염은 조산을 초래하는 중요한 원인이라는 것이 보고된 바 있다 [28,69]. 대기오염은 산모들의 호흡기, 생식-요로, 전신감염의 위험을 증가시킴으로써 조산아 출산을 촉진시킬 수 있다 [30,70]. PM₁₀ 노출은 출생 전 몇 주 동안에 감염에 대한 산모의 감수성을 증가시킬 수 있으며 PM₁₀의 독성 요소나 PAH와 같이 분진과 상관성이 있는 복합체들이 태아의 발달과 영양에 영향을 주는 과정을 방해하고 태아 스트레스를 초래할 수 있다 [34]. 이러한 요소들이 흡입되고 산모의 혈류로 흡수된다면 이들은 태반의 기능에 영향을 미치고 태반을 경유하여 태아에게

직접적인 영향을 줄 수 있다. 또한 사이토카인이 조산과 만기 임신의 병태생리학적 기전에서 관련되어 있을 수 있는데 많은 연구들이 사이토카인을 조산의 예측인자로 지적하고 조기 자궁 수축 기전의 일부를 설명하였으며 분만 동안에 IL-6 농도의 증가는 분만 시작의 면역학적 기전에서 사이토카인의 역할을 시사해준다 [71]. 분진이나 가스성 물질에 대한 노출은 사이토카인을 방출시켜 폐포 내에 염증 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다 [58,59].

대기오염 노출은 DNA에 직접 영향을 미칠 수도 있다. 대기오염 농도가 높은 지역에 거주하는 산모들에서 태반 DNA adduct가 많았다는 보고들이 있었다 [63,65,72]. 대기오염물질이 DNA adduct 수준에 미치는 영향은 흡연의 영향과 유사하다는 의견이 있다 [65,72].

혈액 요소와 관련된 잠재적인 기전들도 제시되고 있는데 대기오염의 노출은 혈액의 점성도와 혈장 피브리노젠을 증가시키며 [60] 이러한 요소들은 태반의 혈액 관류에 영향을 줄 수 있고 [60,72] 높은 농도의 대기오염에 만성적으로 폭로되었을 경우 태반 기능에도 영향을 줄 수 있다.

3. 사산, 선천성기형에 대한 연구

Landgren 등 [22]의 연구에서는 태아-영아 사망을 사산, 태어난지 일주만에 사망, 이후 영아기의 사망으로 구분하여 살펴보았고 Bobak과 Leon [32]의 연구에서는 사산을 체중이 1000 g이 넘고 임신 주수가 28주 이상이면서 죽어서 태어난 경우로 정의하였으며 Pereira 등 [73]의 연구에서도 임신 28주 이후에 자궁내 사망을 고려하였다.

중앙 등록 자료를 이용하여 이루어졌던 스웨덴의 연구에서는 SO_2 나 NO_x 가 사산출산에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다 [22]. 생태학적 연구를 통해 TSP, SO_2 , NO_x 의 연평균 농도가 사산에 미치는 영향을 살펴보았을 때 NO_x 는 사회경제학적인 요인을 통제하거나 다른 물질을 함께 통제하였을 때 각각 1.10(95% CI=0.86-1.39)와 1.21(95% CI=0.89-1.64)의 교차비를 보였다 [32]. 시계열 분석을 통해 자궁내 사망과 대기오염 물질(NO_2 , SO_2 , CO, O_3 , PM_{10})간의 관련성을 살펴본 연구에서는 특히 NO_2 가 자궁내 사망에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다 [73]. 한편 선천성기형에 대해서는 그동안 한편의 연구가 이루어졌을 뿐인데 CO, NO_2 , O_3 , PM_{10} 의 임신 각 달의 노출과 선천성기형과의 관련성에 있어 임신 두 번째 달의 일산화탄소 노출이 증가함에 따라 심장 심실 중격 기형의 발생이 양방울 관계를 보이며 증가하는 것을 볼 수 있었고 동맥과 판막기형, 폐동맥과 판막기형, conotruncal defect가 두 번째 달의 오존 노출과 관련이 있었다 [37].

4. 기존 연구의 제한점

1) 노출평가

대기오염 노출과 출생 결과와의 관련성을 살펴본 기존의 연구들은 생태학적 또는 semi-individual 연구 모형을 적용하여 노출 평가 시에 개인 노출이 아닌 대기오염 측정망 자료를 이용하였기 때문에 노출의 분류 오류가 있을 수 있다. 또한 연구대상을 대기오염 측정망으로부터의 일정 반경 이내(예를 들면 2 마일)에 거주하는 산모로 제한한 연구들도 있지만 그렇지 못한 연구들도 있기 때문에 이에 따른 노출 오분류도 존재할 수 있다. 특히 CO의 경우 도시의 다른 지역마다 상당한 변동을 보일 수 있고 [32,42] 따라서 모든 측정망 자료를 평균하여 사용하였을 때 개인노출은 과소평가되거나 과대평가될 수 있는 가능성이 있다. 한편 거주지를 고려한 연구 설계도 제한점을 갖는데 왜냐하면 산모들이 일을 하러 가거나 이동하여 지역 내의 정해진 대기오염 측정망 범위를 벗어났을 경우 또한 노출 추정치에 오류가 생길 수 있

기 때문이다. 따라서 현재까지의 연구에 적용된 연구 설계들은 어느 정도 오류를 가질 수밖에 없다. 그러나, 이러한 노출 오분류는 무작위로 발생할 가능성이 많고 대기오염의 실제 영향을 과소평가하는 쪽으로 작용하였을 것이다 [74,75]. 개인 노출을 대신하여 고정된 측정망에서 얻은 대기오염 노출자료를 사용하였을 때 대기오염 물질의 영향에 대한 추정치가 개인 노출에 기초하여 평가된 것 보다 일반적으로 더 작은 것으로 알려져 있다 [76]. 어떤 연구들은 비차별적 노출 오분류는 대기오염 측정망 자료와 개인의 시간-행동 양식(time-activity-pattern)을 함께 사용함으로써 줄여질 수 있다고 제시하였다 [77,78].

한편, 산모들은 실내에서 가스나 나무를 연료로 쓰는 난방기구, 음식조리, 청소, 간접흡연 등에 의해 여러 가지 오염물질에 노출될 수 있다. 따라서 실외의 고정된 지점에서 측정된 대기오염 자료를 사용한 연구는 실내 공기의 오염 정도는 반영하지 못하기 때문에 산모 개인의 노출 추정에 있어 잠재적인 측정 오류를 발생시켜 영향력의 유의성을 발견하는 검정력을 감소시키는데 기여하였을 것이다 [31]. 그러나, 이러한 측정 오류가 있다 하더라도 대기오염이 태아의 건강에 미치는 영향을 혼란시키지는 않고 비차별적 측정오류(nondifferential misclassification)로서 대기오염의 영향을 실제보다 과소평가 했을 수 있을 것으로 사료된다.

2) 혼란요인의 통제

대부분의 연구들에서 태아의 성별, 임신 주수, 산모의 연령, 교육수준 등을 잠재적인 혼란요인으로 보정하였다. 그러나, 이외에도 저체중이나 조산과 같은 출생결과에 영향을 주는 위험 요인들이 있는데, 예를 들면 부모의 체중과 신장, 좋지 않은 임신력, 산모의 영양, 임신기간 동안의 체중 증가, 흡연, 음주, 사회경제적 상태, 직업적인 폭로 등이다 [79-82]. 일부 연구에서는 산모의 신장이나 체중, 흡연력, 음주력 등을 통제하였으나 이러한 요소를 모두 고려한 연구들은 거의 이루어지지 못하였다. 특히 산모의 흡연력은 임신결과에 나쁜 영향을 주는 것으로 잘 알려진 위험요인

이지만 이를 통제하지 못한 연구들이 많았다. 하지만 산모의 흡연이 혼란요인으로 작용하려면 노출 즉, 대기오염 수준과 상관관계가 있어야 하는데 흡연이 대기오염과 관련이 있다고 볼 수 없으므로 혼란요인으로 작용하였다고 단정하기는 어려울 것이다. 한편, 산모의 흡연은 교육수준과 관련성이 있고 따라서 교육수준을 통제하는 것이 어느 정도 흡연의 영향을 보정하는데 기여할 것이라는 의견이 제시되었다 [42].

요 약

본고에서는 대기오염이 태아의 건강에 영향을 주는 지를 살펴보기 위하여 저체중, 조산 또는 기타 출생결과에 미치는 영향을 다루었던 기존의 역학 연구들을 고찰하였다.

임신 기간 중의 대기오염 노출이 저체중이나 조산아 출산을 초래할 수 있다는 것이 여러 지역에서의 연구를 통해 보고되었다. 이들 연구들은 임신 기간 중 어느 시기에 어떤 대기오염에 대한 노출이 태아의 건강에 영향을 주는 지에 대해서는 다양한 결과들을 제시하고 있다. 그러나, 여러 연구들을 통해 공통적으로 중요하게 지적되고 있는 시기는 임신 1 분기와 임신 3 분기의 대기오염 노출이다. 임신 1 분기는 태아의 착상과 태반의 형성이 일어나는 시기이고 반면 체중증가는 주로 임신 3 분기에 발생한다. 이러한 기전을 고려할 때 두 시기의 노출이 출생시의 체중이나 임신주수에 영향을 미칠 가능성이 존재한다고 사료된다.

대기오염 노출이 태아의 건강에 영향을 준다고 가정할 때 구체적으로 어떤 생물학적 기전을 통해 영향을 주는지에 대해서는 아직 충분히 밝혀져 있지 않다. 임신 기간동안의 대기 중의 일산화탄소 노출은 태아의 일산화탄소 헤모글로빈의 농도를 증가시키고 저산소증을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있으며 분진 노출은 혈액 응고성 증가에 의해 혈액의 점도를 변화시키고 염증 반응을 일으킬 수 있다는 것이 제시되고 있다.

대기오염이 출생 결과에 미치는 영향에 대한 연구들에서 주로 지적되는 문제들이 혼란변수의 통제와 노출 평가에 대한 것이다. 산모의 흡연 등과 같이 기존에 알려진 위험요인들을 충분히 통제하지 못한 경우가 대부분이지만 이러한 요소들이 노출 측, 대기오염과 관련성이 있다고 믿을 만한 증거가 충분하지 못하기 때문에 여러 연구에서 제시된 결과들이 혼란요인을 부적절하게 처리하여 나타난 결과라고 생각하기는 어렵다. 또한 노출 자료의 평가에 있어 대기오염 측정망 자료를 이용하거나 실내 공기 오염, 이동 등을 고려하지 못함으로써 정확한 개인 노출을 측정하기 어렵고 노출 오분류의 문제가 제기될 수 있는데 이러한 오류는 무작위적으로 발생하여 대기오염의 영향을 실제보다 과소평가했을 것으로 생각된다.

결론적으로 대기오염은 태아의 건강에 영향을 미쳐 저체중아나 조산아 출산을 초래하거나 출생시 체중이나 임신주수를 감소시키는 것으로 나타났다. 아직까지 그 영향력의 크기가 충분히 크고 인과적 관련성이 있는가에 대해서는 논의의 여지가 있지만 이러한 결과들이 인구집단 수준에서 미치는 공중보건학적 영향을 생각할 때 간과할 수 없는 결과들이라고 생각된다. 향후에는 조산이나 사산 등 좀더 다양한 출생결과와 다양한 노출기간을 고려하고 개인노출 측정자료를 이용하며 생물학적 기전의 평가하는 연구들이 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

- Bobak, M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88. *Lancet* 1992; 340: 1010-1014
- Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52
- Woodruff TJ, Grillo J, Schoendorf KC. The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environ. Health. Persp* 1997; 105: 608-612
- Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, Rossi G, Wojtyniak B, Sunyer J, Bacharova L, Schouten JP, Ponka A, Anderson HR. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach. BMJ* 1997; 314: 1658-1663
- Loomis D, Castillejos M, Gold DR, McDonnell W, Borja-Aburto VH. "Air pollution and infant mortality in Mexico City." *Epidemiology* 1999; 10: 118-123
- Lin, CA, Martins MA, Farhat, SC, Pope CA 3rd, Conceicao GM, Anastacio VM, Hatanaka M, Andrade WC, Hamaue WR, Bohm GM, Saldiva PH. Air pollution and respiratory illness of children in Sao Paulo, Brazil. *Paediatr PerinaEpidemiol* 1999; 13: 475-548
- Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F Jr, Puybonnieux-Texier V, Quenel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356: 795-801
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 346: 149-157
- Schwartz J. What are people dying of on high air pollution days? *Environ Res* 1994; 64: 26-35
- Saldiva PH, Pope CA 3rd, Schwartz J, Dockery DW, Lichtenfels AJ, Salge JM, Barone I, Bohm GM. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in Sao Paulo, Brazil. *Arch Environ Health* 1995; 50: 159-163
- Pope CA 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 4: 713-723
- Gouveia N, Fletcher T. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 750-755
- Sung JH, Cho SH, Kang DH, Yoo KY. Lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and air pollution. *Korean J Prev Med* 1997; 30: 585-598 (Korean)
- Leem JH, Lee JT, Kim DG, Shin DC, Roh JH. Short-term effects of air pollution on hospital visits for respiratory disease in Seoul. *Korean J Occup Med* 1998; 10:333-342 (Korean)
- Hong Y.C., Leem J.H., Ha E.H., Christiani D.C. "PM(10) exposure, gaseous pollutants, and daily mortality in Incheon, South Korea." *Environ Health Perspect* 1999; 107; 11: 873-878
- Kwon HJ, Cho SH. Air Pollution and Daily Mortality in Seoul. *Korean J Prev Med* 1999; 32: 191-199 (Korean)
- Lee J.T., Shin D. and Chung Y. "Air pollution and daily mortality in Seoul and Ulsan, Korea." *Environ Health Perspect* 1999; 107(2): 149-154
- Choi H, Lim AD, Kim JH, Son BK, Lim JW. Study on the interrelationship of air pollution and respiratory disease in Incheon city via children who visited the emergency room of Inha University Hospital. *J Korean Pediatr Soc* 2000; 43: 1372-1379 (Korean)
- Lee MY, Lee CW, Suh SK. Effect of air pollution on daily mortality in Daegu (1993-1997). *Korean. J Occup Med* 2000; 12: 235-248 (Korean)
- Lee JT, Kim H, Hong YC, Kwon HJ, Schwartz J, Christiani DC. Air pollution and daily mortality in seven major cities of Korea, 1991-1997. *Environ Res* 2000; 84: 247-254
- Hong YC, Lee JT, Kim H, Ha EH, Schwartz J, Christiani DC. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 187-191
- Landgren O. Environmental pollution and delivery outcome in southern Sweden: a study with central registries. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1361-1364
- Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 17-25
- Sram R. Impact of air pollution on reproductive health. *Environ Health Perspect* 1999; 107: A538-A539
- Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1773-1778
- Joseph KS, Kramer MS. Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 158-174
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174
- Berkowitz GS, Papiemik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414-43
- Joseph KS, Kramer MS. Recent trends in Canadian infant mortality rates: effect of changes in registration of live newborns weighing less than 500g. *CMAJ* 1996; 155: 1047-1052
- Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery: a community-based cohort study. *Arch Environ Health* 1995; 50: 407-415
- Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight: A

- community-based study. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 514-520
32. Bobak M, Leon DA. Pregnancy outcomes and outdoor air pollution: an ecological study in districts of the Czech Republic 1986-8. *Occup Environ Med* 1999; 56: 539-543
 33. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 173-176
 34. Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S. Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology* 2000; 11: 502-511
 35. Dejmek J, Selevan SG, Ivan Benes I, Solansky I, Sram RJ. Fetal Growth and Maternal Exposure to Particulate Matter during Pregnancy. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 475-480
 36. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JJK. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (suppl3): S351-356
 37. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 17-25
 38. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. "Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul?" *Epidemiology* 2001; 12: 643-648
 39. Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YI, Hong YC, Kim H, Lee JT. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reprod* 2003; 18: 638-643
 40. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15(1): 36-45
 41. Williams L, Spence A, Tideman SC. Implication of the observed effect of air pollution on birth weight. *Soc Biol* 1977; 24: 1-9
 42. Gouveia N, Bremner SA, Novaes HM. Association between ambient air pollution and birth weight in Sao Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 11-17
 43. Alderman BW, Baron AE, Savitz DA. Maternal exposure to neighborhood carbon monoxide and risk of low infant birth weight. *Public Health Rep* 1987; 102: 410-414
 44. Yang CY, Tseng YT, Chang CC. Effects of air pollution on birth weight among children born between 1995 and 1997 in Kaohsiung, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2003; 66: 807-816
 45. Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, McKeown RE, Cowen DJ, Decoufle P. Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 602-613
 46. World Health Organization Occupational and Environmental Health Team. Guidelines for air quality. Geneva: WHO; 2000
 47. Gabrielli A, Layon AJ, Gallarher TJ. Carbon Monoxide Intoxication during pregnancy: A Case Presentation and Pathophysiologic Discussion, with Emphasis on Molecular Mechanisms. *J Clin Anesth* 1995; 7: 82-87
 48. Longo LD. Carbon monoxide: effects on oxygenation of the fetus in utero. *Science*, 1976; 194: 523-525
 49. Hutter CD, Blair ME. Carbon monoxide--does fetal exposure cause sudden infant death syndrome? *Med Hypotheses* 1996; 46: 1-4
 50. Astrup P, Olsen HM, Trolle D, Kjeldsen K. Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development. *Lancet* 1972; 2: 1220-1222
 51. Fechter LD, Annau Z. Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure. *Science* 1977; 197: 680-682
 52. Sastry BV. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. *Reprod Fertil Dev* 1991; 3: 355-372
 53. Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 531-537
 54. Berhman RE. Nelson Textbook of Pediatrics, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992
 55. Cunningham FG, Gant NF, Levend KJ, Gilstrap 3rd LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics 21 St Edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2001
 56. Carter JD, Ghio AJ, Sarnet JM, Devlin RB. Cytokine production by human airway epithelial cells after exposure to an air pollution particle is metal-dependent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 146: 180-188
 57. Kadiiska MB, Mason RP, Dreher KL, Costa DL, Ghio AJ. In vivo evidence of free radical formation in the rat lung after exposure to an emission source air pollution particle. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 1104-1108
 58. Walters DM, Breysse PN, Wills-Karp M. Ambient urban Baltimore particulate-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1438-1443
 59. Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105: 411-414
 60. Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality?" *Lancet* 1997; 349: 1582-1587
 61. Prescott GJ, Lee RJ, Cohen GR, Elton RA, Lee AJ, Fowkes FG, Agius RM. Investigation of factors which might indicate susceptibility to particulate air pollution." *Occup Environ Med* 2000; 57: 53-57
 62. Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoon ME, Treffers PE. Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 25: 83-88
 63. Perera FP, Whyatt RM, Jedrychowski W, Rao V, Manchester D, Santella RM, Ottman R. Recent developments in molecular epidemiology: a study of the effects of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons on birth outcomes in Poland. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 309-314
 64. Dejmek J, Selevan SG, Solansky I, Benes I, Lenicek J, Sram RJ. Exposure to carcinogenic PAHs in utero and fetal growth. *Epidemiology* 1999; 10: S126
 65. Topinka J, Binkova B, Mrackova G, Stavkova Z, Peterka V, Benes I, Dejmek J, Lenicek J, Pilcik T, Sram RJ. Influence of GSTM1 and NAT2 genotypes on placental DNA adducts in an environmentally exposed population. *Environ Mol Mutagen* 1997; 30: 184-195
 66. Sram RJ, Binkova B, Rossner P, Rubes J, Topinka J, Dejmek J. Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens. *Mutat Res* 1999; 428: 203-215
 67. Ha EH, Lee BE, Park HS, Kim YS, Kim H, Kim YJ, Hong YC, Park EA. Prenatal exposure to PM10 and preterm birth between 1998 and 2000 in Seoul, Korea. *J Prev Med Public Health* 2004 (in press)
 68. Kelly T. The pathophysiology of premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 140-145
 69. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-584
 70. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-1528
 71. Witeczak M, Torbe A, Czajka R. Maternal serum and amniotic fluid IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6 and IL-8 levels in preterm and term labor complicated by PROM. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1343-1347
 72. Petuzzelli S, Celi A, Pulera N, Baliva F, Viegi G, Carozzi L, Ciacchini G, Bottai M, Di Pede F, Paoletti P, Giuntini C. Serum antibodies to

- benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in the general population: effects of air pollution, tobacco smoking, and family history of lung diseases. *Cancer Res* 1998; 58: 4122-4126
73. Pereira LA, Loomis D, Conceicao GM, Braga AL, Arcas RM, Kishi HS, Singer JM, Bohm GM, Saldiva PH. Association between air pollution and intrauterine mortality in Sao Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect* 1998; 106(6): 325-329
74. Burnett RT, Brook J, Dann T, Delocla C, Philips O, Cakmak S, Vincent R, Goldberg MS, Krewski D. Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhal Toxicol* 2000; 12 Suppl 4: 15-39
75. Dolk H, Pattenden S, Vrijheid M, Thakrar B, Armstrong B. Perinatal and infant mortality and low birth weight among residents near cokeworks in Great Britain. *Arch Environ Health* 2000; 55: 26-30
76. Navidi W, Lurmann F. Measurement error in air pollution exposure assessment. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1995; 5: 111-124
77. Ostro BD, Lipsett MJ, Wiener MB, Selner JC. Asthmatic responses to airborne acid aerosols. *Am J Public Health* 1991; 81: 694-702
78. Neas LM, Dockery DW, Koutrakis P, Tollerud DJ, Speizer FE. The association of ambient air pollution with twice daily peak expiratory flow rate measurements in children. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 111-122
79. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80: 502-511
80. Teitelman AM, Welch LS, Hellenbrand KG, Btacken MB. Effect of maternal work activity on preterm birth and low birth weight. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 104-113
81. Dejmeek J, Solansky I, Podrazilova K, Sram RJ. 2002. The Exposure of Nonsmoking and Smoking Mothers to environmental Tobacco Smoke during Different Gestational Phases and Fetal Growth. *Environ Health Perspect*, 1990; 110: 601-606
82. Ramachandran P. Maternal nutrition--effect on fetal growth and outcome of pregnancy. *Nutr Rev* 2002; 60(5 Pt 2): S26-34