

# 감염과 천식 발생에 관한 역학적 연구 가설

건국대학교 의과대학 내과학교실

유광하

## Clinical Year in Review of Asthma for Pulmonary Physicians : The Epidemiologic Hypothesis for the Relationship between Asthma and Infectious Disease

Kwang-Ha Yoo, M.D., Ph.D.

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

### 서 론

천식은 소아 및 성인 모두에서 흔한 만성 질환으로 그 유병률이 계속 증가하고 있으며 각 나라에서 동일한 인구 집단을 대상으로 수 십 년의 사이를 두고 시행한 역학적 연구는 천식 유병률의 지속적인 증가를 보여주는 확실한 증거 자료이다. 국내의 경우도 1992년과 비교하여 2002년 인구 10만 명 당 이환율이 12.9명에서 22.6명으로 증가하였다<sup>1</sup>. 이런 천식 유병률의 증가에는 환경적 요인인 공해, 흡연, 알레르겐에 대한 노출, 음식, 생활 패턴의 변화 등이 관여할 것으로 생각된다. 현재까지 천식 유병률 증가를 설명하는 역학 연구는 위생 환경이 개선됨으로 감염 질환이 감소하고 천식 발생률이 증가한다는 위생 가설(hygiene hypothesis)과 바이러스와 같은 감염에 의한 기도 염증 반응으로 인해 지속적 천명음 및 천식이 유발된다는 역 위생 가설(counter hygiene hypothesis)이 큰 축을 담당하고 있다. 1960년대 후반부터 시작된 위생 가설은 사회 환경 발전과 알레르기 질환 및 자가 면역 질환이 관련성이 있다는 이론으로, 일반균에 대한 노출이 적을수록 천식 및 알레르기 질환이 증가하고 그 기전으로 역설적인 Th2 세포 면역 반응을 제시하고 있다<sup>2</sup>. 한편으로 역 위생 가설은 하부 기도 감염이 천식 혹은 천명음의 발생과 관련이 있다는 이론으로 respiratory syncytial virus (RSV)와 같은 바이러스 감염이 Th2 사이토카인을 증가시켜 Th1/Th2 불균형을 일으키고, 바이러스에 감염된 환자의

분비물에서 IL-8, normal T-cell expressed and secreted (RNATES)가 증가하는 등 천식과 유사한 기도 과민 반응을 일으킬 수 있다고 제시하고 있다<sup>3,4</sup>. 또 다른 한편으로 감염에 의해 알레르기 질환이 발생하기 보다는 천식 환자의 면역학적 특성으로 인해 감염에 대한 감수성이 증가한다는 역 인과성(reverse causality) 가설이 최근 들어 주장되고 있어 역 위생 가설과 일정 부분 대립되고 있다<sup>5</sup>. 역 인과성 가설의 이론적 배경으로 천식 환자의 체액 및 세포 유도성 면역 반응 저하, Th2 림프구의 사이토카인에 의한 면역 조절 기능 저하, 선천 면역(innate immunity)의 이상, HLA 유전자의 역할 등이 제시되고 있다.

본 고는 천식 유병률 증가를 설명하는 이론으로 감염과 천명음 혹은 천식 발생의 관련성에 대해 역학적 조사를 바탕으로 한 위생 가설, 역 위생 가설, 역 인과성 가설에 관하여 살펴해보도록 하겠다.

### 위 생 가 설

최근 들어 천식 유병률이 점차 증가하는 것은 위생 환경이 좋아지면서 알레르기 질환으로부터 인체를 보호해 주던 특정 인자가 소멸되기 때문이라는 주장으로 특히 위생 환경의 개선으로 인한 감염 질환의 감소가 천식 유병률의 증가와 관련이 있을 것이라는 주장이다. 천식과 같은 알레르기 질환 환자는 Th2 림프구가 우세한 환경에 있는데, 알레르겐 자극으로 인해 Th2 림프구에서 분비되는 여러 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)은 B-림프구에서 IgE의 생성을 증가시켜 알레르기 질환을 일으킬 가능성을 높이고<sup>6</sup>, 상대적으로, 미생물 자극으로 인해 Th1 림프구에서 분비되는 사이토카인(INF- $\gamma$ , IL-2)은 B-림프구의 IgE 생성을 감소시켜 알레르기 질환을 예방하며, Th2와 Th1 림프구

Address for correspondence: Kwang-Ha Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University College of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Phone: 82-2-2030-5060, Fax: 82-2-2030-7748

E-mail: khyou@kuh.ac.kr

는 서로 상호 억제 기능이 있다는 이론이다<sup>7</sup>. 신생아 시기에는 Th2 사이토카인이 증가되어 있어 면역 체계가 아직 완벽하게 완성되지 않은 시기로 이 시기 때 미생물에 의한 적절한 자극은 Th2 사이토카인을 감소시켜 Th1/Th2가 균형을 이루게 할 것이다.

Mice를 이용한 동물 실험에서 바이러스 감염인 TLR-3, TLR-7 ligands (dsRNA, ssRNA)의 전신적 투여는 mice 모델의 천식 발생을 예방하였고 이미 알레르기 염증이 존재했던 경우에도 기존의 알레르기 반응을 대부분 억제하였다<sup>8</sup>. 신생아의 경우 태어났을 때 Th2 림프구가 우세한 환경을 가지고 있으며 이후 미생물 등에 의해 Th1 림프구가 적절한 자극을 받지 않으면(위생환경이 좋아짐으로) 개체는 지속적으로 Th2 환경에 노출되어 천식 및 알레르기 질환이 증가할 수 있고 이러한 Th2 환경은 개체의 면역 반응에도 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>9</sup>.

대표적인 Th1 사이토카인인 INF- $\gamma$ 은 천식 및 알레르기 발생과 역 상관 관계가 있다고 알려져 있다. 최근 Stem 등은 신생아를 생후부터 13년 간을 추적 관찰한 역학 조사에서 생후 9개월째의 INF- $\gamma$  값이 낮을수록 걸음마 시기( $p=0.003$ )와 학동기( $p=0.005$ ) 시기 모두에서 천명음 발생률이 높았고 특히 INF- $\gamma$  값이 낮은 경우 의사에 의해 확진된 천식 발생 상대적 위험도가 1.51 (95% CI: 1.05~2.16,  $p=0.025$ )로 높았음을 보고하였다<sup>10</sup>. 상기 연구와 함께 생후 3개월째의 낮은 INF- $\gamma$  값이 생후 1년 시의 천명음 발생과 연관이 있다는 보고를 고려할 때<sup>11</sup> 기도의 면역 체계가 완성되지 않은 생후 1년 이내 시기의 INF- $\gamma$ 는 이후 천식 발생과 연관성이 있을 가능성이 높겠다.

그러나 다른 역학적 연구에 의하면 아토피 질환의 유병률이 증가하는 지역에서도 Th1과 관련이 있는 류마티스 관절염과 제 1형 당뇨병이 증가하고 있고<sup>12,13</sup>, 천식환자의 말초 혈액에서 채취한 CD4+, CD8+ T 세포에서 INF- $\gamma$ 가 증가되었다는 보고<sup>14</sup> 등으로 보아 천식의 발생 기전은 단순히 위생 가설의 핵심인 Th1/Th2의 불균형 보다는 훨씬 복잡한 병태 생리를 가지고 있을 것이다.

Shirakawa 등이 일본에서 학동기 아동을 대상으로 시행한 역학 연구에서 투베르쿨린 반응이 높은 어린이일수록 혈중 IgE 항체가 낮으며 투베르쿨린 반응이 적은 아이일수록 혈중 IgE가 높다는 연구는 BCG에 의해 Th1 림프구가 자극되고 상대적으로 Th2 림프구가 감소되는 위생 가설에 근거한 내용으로 여러 연구의 시발점이 되었으나<sup>15</sup>, 이후 다른 연구에서 BCG 혹은 투베르쿨린 반응과 알레르기 질환과의 관계에 대해서 일치된 결과를 보이지 않아

BCG에 의한 위생 가설은 아직 명확한 결론이 내려져 있지 않다. 최근 Li 등은 434명의 성인을 대상으로 시행한 후향적 역학 연구에서 투베르쿨린 반응 크기로 구분한 결핵 과거력은 이후 천식, 알레르기 비염, 아토피 발생과 연관성이 없다고 보고하였다<sup>16</sup>.

그러나 현재까지의 많은 역학적 연구는 위생 가설을 지지하고 있다. 집안에 형제 수가 많을수록<sup>17</sup>, 아이들이 많은 유아원에 어린 나이부터 다닐수록<sup>18</sup>, 농장에 사는 경우<sup>19</sup> 등 감염에 대한 위험성이 높을수록 천식 혹은 천명음의 발생이 적다고 알려져 있다. 내독소(endotoxin)는 그람 음성 박테리아의 외벽을 형성하는 리포 다당류(lipopolysaccharide, LPS)로 소, 말, 돼지와 같은 동물의 분뇨에 많이 있어 농장과 같은 주거 환경에서 높은 농도로 검출된다. 농장 지역 거주자와 도시 지역 거주자를 비교한 역학 조사에서 실내에 내독소<sup>20</sup>와 그람 양성균을 대표하는 peptidoglycan<sup>21</sup>의 농도가 높은 농장 지역 거주자에서 천식 발생이 감소한다고 보고 되었다. 여기서 재미있는 사실은 낮은 농도의 LPS는 Toll-Like Receptor (TLR)-4를 통해 Th2 반응을 증가시키고 높은 농도의 LPS는 Th1 반응을 증가시킨다고 알려져 있어 LPS 농도를 구분하지 않고 조사한 역학 연구는 동일한 연구 기법을 사용한 경우에도 서로 반대되는 결과를 보일 수 있어 결과 해석에 주의가 필요하다. 장내 정상 균주가 면역 체계에 중요한 역할을 할 것이라는 의견과 함께 제왕 절개 신생아와 질 분만 신생아(분만 시 산도의 균주를 신생아가 흡인함) 사이의 천식 발생률에 대한 여러 역학 연구가 있었으나 일치된 결과를 보여주고 있지는 않다. 또한 미국 대도시에 대한 역학 연구에서 위생 환경이 열악한 도시 내부 주거인 중에서 천식 발생이 더 높다는 보고와 같이 역학적 연구는 실험적 연구와는 달리 원인에 따른 결과를 명확하게 밝혀 낼 수 없는 연구 방법의 한계성으로 인해 다양한 결과가 나올 수 있다.

### 감염에 의한 천식 발생에 관한 역학 연구 (역 위생 가설)

역 위생 가설은 하부 기도 감염 등 소아기의 여러 가지 감염이 이후 성장기 천식 혹은 천명음의 위험성을 증가시킨다는 이론이다. 기존의 천식 환자에서 바이러스 감염이 천식의 급성 악화를 유발할 수 있다는 것은 어느 정도 인정되고 있으나 바이러스에 의한 호흡기 감염이 알레르겐 감작이나 천식을 발생 시킬 수 있는 지는 천식 발생에 관

여하는 여러 요인들의 복잡한 연관 관계로 인해 아직 명확하게 결론이 내려져 있지 않다.

그러나 최근까지 여러 소아 연구에서 RSV 감염이 성장기에 반복적인 천명음과 천식을 발생시킬 수 있다고 보고되었는데 Sigurs 등은 7세까지 천식으로 진단 받은 환자군에서 RSV 감염에 의한 세기관지염이 8.5%으로, 대조군의 1%에 비해 월등히 높다고 보고하였고<sup>22</sup> 동물 실험에서도 RSV 감염이 IL-13의 분비를 증가시켜 기도 과민성과 알레르겐에 의한 기도 반응을 일으킨다고 보고 되었다<sup>3,4</sup>. RSV 감염을 포함한 모든 급성 바이러스성 호흡기 감염과 천식과의 관련성을 알아 보기 위한 최근의 전향적 역학 연구에서 아토피 고위험군 신생아를 5년간 추적 관찰한 결과도 RSV와 rhinovirus (RV)에 의해 하부 기도 감염이 있던 신생아에서 5년 뒤 현증 천식의 발생 교차 비(odds ratio)가 각각 2.1, 2.9, 천명음이 발생한 경우가 각각 2.5, 2.5로 높게 보고 되었다<sup>23</sup>. 특히 2세 이전에 아토피가 있는 경우 그렇지 않은 경우에 비해 5세까지의 천식 및 천명음이 많은 것을 밝혀 위생 가설과 마찬가지로 개체 면역이 아직 성숙되지 못한 영유아기의 특정 시기가 천식 예방 혹은 천식 발생과 관련성이 있을 것을 시사하고 있다.

RSV 감염은 기도 염증과 하기도 폐쇄를 유발할 수 있고 많은 수의 상피 세포를 파괴하고 세포 내 신호 경로를 활성화하여 기도 염증을 증가시키는데 이런 반응은 알레르기 항원에 의한 염증 반응과 일부 공통점을 가지고 있다<sup>24</sup>. 최근 들어 RV 감염에 의한 기도의 염증 반응에 대한 연구가 증가되고 있는데 RV 감염 역시 IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6의 국소적 분비와 호산구 침윤 증가 등 알레르기 반응과 유사한 효과를 보임으로 RSV 감염과 마찬가지로 신생아기의 RV 감염은 천명음 혹은 천식 발생과 연관성이 있을 수 있겠다.

바이러스 감염 이외 세균 감염의 역할에 대한 역학 연구는 매우 드문 실정으로 알레르기 질환 발생에 대한 결핵 감염의 역할은 논란이 있고 기생충 감염에 대한 연구 결과 역시 아직 논란이 많이 있다<sup>16</sup>. 최근 Bisgaard 등은 역학 연구를 통해 감염 증상이 전혀 없는 생후 1개월의 신생아의 후 인두에 존재하는 세균 집락군(colony)을 조사하였는데, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 중 최소한 한 가지 세균에 의해 집락군이 있었던 신생아에서 집락군이 없었던 신생아에 비해 5년 후 지속적인 천명음이나 천명음에 의한 입원 hazard ratio가 각각 2.0, 3.6으로 보고하여 바이러스 감염 이외에 세균 감염도 천식 발생과 연관성이 있을 것으로 예상된다<sup>25</sup>.

그러나 마찬가지로 역학 조사를 통한 천식과 감염 질환과의 관련성 조사는 인과 관계를 정확하게 확인할 수 없는 한계가 있다. 예를 들면 RSV나 RV에 의해 천식이 발생하는 것이 아니라 천식의 면역학적 이상에 의해 감염에 대한 감수성이 높아져 상기 균들이 비 천식 환자보다 colony 형태로 구강 및 인후부에 더 흔하게 잠복해 있으며 잠복되어 있던 균이 감염을 일으키면서 기존의 천식 증상이 악화되어 천명음이 들렸을 가능성에 대해서는 설명할 수 없다. 즉 역학 조사에서 감염의 원인과 결과를 설명하기 위해서는 정확한 감염 날짜(index date)의 확인이 필수적이거나 임상적 역학 연구에서 잠복균에 의한 감염 날짜를 확인하기는 불가능하다. 또한 동물실험과 달리 인체 실험에서는 상기 원인균에 의해 림프구에서 분비되는 IL-4와 INF- $\gamma$  혹은 INF- $\gamma$ /IL-4의 비율 등 천식의 면역 조절에 관련되는 사이토카인의 상호 관계에 대한 정확한 결과가 없으며 천명음과 천식 증상 등이 잠복해 있던 감염균에 의한 지속적인 자극인지 아니면 감염균에 의한 면역학적 기전(Th2 사이토카인의 증가 등)인지 아직 밝혀져 있지 않다. 또한 무증상의 감염 환자인 경우 역학적 연구에서 감염 상태를 확인하기 어려워 역 위생 가설의 결과 해석에 주의가 필요 하겠다.

### 천식 환자의 감염 감수성에 관한 역학 연구 (역 인과성 가설)

RSV나 RV는 주위 환경에 매우 흔한 바이러스로 감염된 일부 성인이나 소아에서만 중증의 하기도 호흡기 증상(모세 기관지염, 폐렴 등)이 발생하는 것으로 보아 개체의 면역 상태나 균주의 감염력 등이 발병의 중요한 요소로 생각된다. Parry 등은 경증의 천식 환자에서 RV 감염에 대해 말초 단핵 세포에서 Th1 반응(INF- $\gamma$ )이 낮을수록 바이러스의 전파가 증가한다고 하였고<sup>26</sup> Gem 등은 객담 내 Th1 반응이 적을수록 감염의 중증도가 심해진다고 하였다<sup>27</sup>. 이것은 천식 환자에서(Th2 증가와 Th1 림프구 감소 상태) 바이러스 감염 시 바이러스의 발산(shedding)이 증가하는 것을 의미하며 천식 환자의 기도 상피에서 분비되는 선천 면역에 중요한 type I, type III-INF이 감소하는 것을 고려할 때<sup>28,29</sup> 천식 환자에서 Th2 림프구의 증가와 Th1 감소(즉 INF- $\gamma$ 의 감소)로 인해 바이러스 감염에 대해 심한 증상이 발생할 가능성이 있다. 따라서 역 인과성 가설은 바이러스 등의 감염에 의해 천명음 발생이 증가한다는 설명보다는 천식 환자의 특징적인 면역학적 기전으로 미생

물의 집락군(colony)이 더 흔하고 바이러스 감염에 대한 감수성이 증가되어 천식 환자에서 감염이 증가한다는 이론이다.

Talbot 등은 1995년부터 2002년의 역학 조사에서 천식 환자는 폐렴 구균에 의한 침습적 감염 발생이(뇌막염, 폐렴, 폐혈증, 골수염 등) 비 천식 환자에 비해 교차 비(Odds ratio)가 2.4로 보고하였다<sup>5</sup>. 그 외 천식 환자에서 M.pneumonia 와 Chlamydia species의 PCR 양성률이 높게 검출되며( $p=0.007$ ,  $p=0.04$ )<sup>30</sup>, 인두부(pharynx)에 S.pneumoniae와 S. aureus의 집락군이 더 많다고 보고 되었다( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ )<sup>31</sup>.

천식 환자가 감염에 대한 감수성이 증가하는 이유는 몇 가지 기전으로 설명되고 있다. 첫째, murine model 연구에서 천식 및 아토피와 관계 있는 Th2 세포에서 분비되는 싸이토카인(IL-4, IL-13)이 여러 키모카인(chemokine)의 분비를 증가시켜 미생물 감염에 대한 체액 및 세포성 면역을 약화시킬 수 있음을 보고되었다<sup>32,33</sup>. 따라서 신생아의 경우 Th2 세포가 우세한 환경을 가지고 있는 것을 고려하면 유전적으로 천식 경향을 가지고 있는 신생아의 경우 Th2 세포에 의한 사이토카인은 체액 및 세포성 면역을 약화시켜 감염에 대한 감수성이 증가될 수 있을 것이다<sup>34</sup>. 두 번째로 유전자에 의한 영향으로 설명할 수 있는데 예를 들면 HLA DRB1\*03 유전자는 천식 환자에서 많이 발견되는 유전자로<sup>35</sup> 이 유전자는 체액 및 세포성 면역을 감소시킴으로 풍진 바이러스나 B형 간염 바이러스의 항체 음성을 증가시킨다고 보고되고 있어 천식에 관여하는 특정 HLA 유전자에 의한 면역 기능 저하를 생각할 수 있다<sup>36</sup>. 세 번째로 천식 환자의 선천 면역의 이상 반응으로 설명할 수 있다. INF은 바이러스 감염에 대한 숙주의 중요한 방어 기전으로 세포가 바이러스에 감염되는 경우 INF은 감염된 세포와 함께 그 주위의 세포도 동시에 세포 자살(apoptosis)를 유발하여 바이러스의 확산을 막는 기능을 가지고 있다. 최근 Contoli 등은 천식 환자의 기관지 상피세포는 RV-16 감염에 대해 INF- $\lambda$ 의 분비가 감소되어 있고 정상인에 비해 천식 환자의 상피세포 부유액에 바이러스 RNA가 50~70배 증가되어 있으며 기관지 폐포 세척액의 INF- $\lambda$  농도는 RV-16 바이러스 존재 양과 반비례 한다고 보고하였고 천식 환자의 경우 Type I INF도 역시 감소되어 있다고 보고하였다<sup>28,29</sup>. 따라서 선천 면역의 장애가 있는 천식 환자의 기관지 상피 세포는 바이러스 감염에 대해 효과적인 방어를 하지 못할 것이다. 상기의 여러 이유로 천식 환자는 감염에 대한 감수성이 높을 것으로 예상되며

이러한 가설을 입증하기 위해서는 여러 종류의 호흡기 감염 질환과 천식과의 관련성 여부와 함께 비 호흡기 감염과 천식 간의 관련성에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 결론

국내를 포함해 전 세계적으로 최근 들어 천식 및 알레르기 질환은 그 유병률이 과거에 비해 현저히 증가하고 있다. 이런 증가 원인을 밝히기 위한 여러 역학적 연구가 진행되고 있으나 어느 특정 가설 한 가지에 의해 설명하기에는 연구 자료가 부족한 실정이다. 위의 소개한 각각의 가설은 서로 상반 되는 듯 하지만 일정 부분에서는 서로 공통의 내용을 가지고 있는 내용도 있다. 향후 어느 가설에 더 무게가 실릴 지 앞으로의 많은 역학적 연구를 지켜보아야 할 것이며 국내에서도 실정에 맞는 역학연구를 통해 자료를 쌓아 가는 일이 필요할 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

1. Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. J Korean Med Sci 2006;21:181-7.
2. Weiss ST. Eat dirt: the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med 2002;347:930-1.
3. Peebles RS Jr, Sheller JR, Collins RD, Jarzecka AK, Mitchell DB, Parker RA, et al. Respiratory syncytial virus infection does not increase allergen-induced type 2 cytokine production, yet increases airway hyper-responsiveness in mice. J Med Virol 2001;63:178-88.
4. Lukacs NW, Tekkanat KK, Berlin A, Hogaboam CM, Miller A, Evanoff H, et al. Respiratory syncytial virus predisposes mice to augmented allergic airway responses via IL-13-mediated mechanisms. J Immunol 2001;167:1060-5.
5. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. N Engl J Med 2005;352:2082-90.
6. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999;353:196-200.
7. Martinati LC, Boner AL. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. Allergy 1997;52:1036-7.
8. Sel S, Wegmann M, Sel S, Bauer S, Garn H, Alber G, et al. Immunomodulatory effects of viral TLR ligands

- on experimental asthma depend on the additive effects of IL-12 and IL-10. *J Immunol* 2007;178:7805-13.
9. Prescott SL, Macaubes C, Yabuhara A, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. Developing patterns of T cell memory to environmental allergens in the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:75-9.
  10. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:835-41.
  11. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:70-6.
  12. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:781-3.
  13. Stene LC, Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet* 2001;357:607-8.
  14. Cho SH, Stanciu LA, Begishvili T, Bates PJ, Holgate ST, Johnston SL. Peripheral blood CD4 and CD8 T cell type 1 and type 2 cytokine production in atopic asthmatic and normal subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:427-33.
  15. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
  16. Li J, Zhou Z, An J, Zhang C, Sun B, Zhong N. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest* 2008;133:100-6.
  17. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
  18. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-4.
  19. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
  20. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
  21. van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:860-7.
  22. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
  23. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105-10.
  24. Martin Mateos MA. Respiratory syncytial virus infection and asthma]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:140-6.
  25. von Mutius E. Of attraction and rejection: asthma and the microbial world. *N Engl J Med* 2007;357:1545-7.
  26. Parry DE, Busse WW, Sukow KA, Dick CR, Swenson C, Gern JE. Rhinovirus-induced PBMC responses and outcome of experimental infection in allergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:692-8.
  27. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2226-31.
  28. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.
  29. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023-6.
  30. Martin RJ, Chu HW, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after mycoplasma pneumoniae infection in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:577-82.
  31. Cernelc D, Gerbec M, Cernelc P. Comparative study of virological infections in asthmatic and nonasthmatic children. *Acta Allergol* 1975;30:423-33.
  32. Moran TM, Isobe H, Fernandez-Sesma A, Schulman JL. Interleukin-4 causes delayed virus clearance in influenza virus-infected mice. *J Virol* 1996;70:5230-5.
  33. Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Tsukayama C. Familial cases of severe measles pneumonia. *Intern Med* 2000;39:670-4.
  34. Yabuhara A, Macaubes C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt

KH Yoo: Clinical year in review of asthma for pulmonary physicians

- BJ, Habre W, et al. TH2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1261-9.
35. Juhn YJ, Kita H, Lee LA, Smith RW, Bagniewski SM, Weaver AL, et al. Childhood asthma and human leukocyte antigen type. *Tissue Antigens* 2007;69:38-46.
36. Ovsyannikova IG, Johnson KL, Naylor S, Muddiman DC, Poland GA. Naturally processed measles virus peptide eluted from class II HLA-DRB1\*03 recognized by T lymphocytes from human blood. *Virology* 2003;312:495-506.
-