

## 대기오염에 의한 알레르기 질환의 발생 및 악화기전 (Mechanisms of Development and Aggravation of Allergic Diseases by Air Pollution)

단국대학교 의과대학 내과

지 영 구

알레르기 비염이나 기관지천식과 같은 알레르기 질환의 유병률은 과거 50년 사이에 현저히 증가하였다.<sup>1)</sup> 이러한 현상은 전세계적인 현상이며 우리나라 역시 마찬가지이다. 대기오염은 이러한 유병률 증가의 한 원인으로 제시되고 있으며, 임상증상, 폐기능, 병원 방문 등에 대한 역학조사의 결과는 대기오염이 알레르기 질환과 관련이 있음을 밝히고 있다.

알레르기 질환의 증가가 대기오염과 관련이 있다는 것은 새로운 이론이 아니며 1948년에 일본에서 발생한 다수의 천식환자들(도쿄-요코하마 천식)이 대기오염 때문이었다고 오래 전에 보고된 바 있다.<sup>2)</sup> 사람의 유전자가 과거 100년 동안 얼마나 변할 수 있었겠는가를 생각하면 환경적인 요소가 기관지천식의 발생에 크게 관여할 것이라는 것은 쉽게 생각할 수 있다. 대기오염이 알레르기 질환에 미치는 영향은 두 가지로 구분할 수 있다. 알레르기질환의 발생을 증가시키는 것이 한 가지이고, 알레르기 질환을 앓고 있는 환자들에서 증상의 악화를 초래하는 것이 다른 한 가지이다. 물론 대기오염이 알레르기 질환의 발생 또는 악화에 정확히 어느 정도의 영향을 어떻게 미치는 지는 불확실하지만 최근까지의 보고에 의하면 여러 가지 기전이 제시되고 증명되고 있다.

### 기도과민성의 변화

#### 1. 오존

기관지천식 환자가 오존에 폭로되면 기도과민성이 증가한다.<sup>3)</sup> 높은 농도에 폭로되면 기관지수축이 일어나고 기도과민성이 일시적으로 생기며, 이런 환경에서는 알레르겐에 대한 반응이 증가한다. 기관지천식 환자가 120 ppb의 오존에 1시간 동안 폭로되면 두드러기쑥에 의한 기도과민성이 증가한다.<sup>4)</sup> 기관지천식 환자를 200 ppb의 오존, 400 ppb의 이산화질소에 각각 폭로하거나 함께 폭로하면, 역시 집먼지진드기에 의한 기도과민성이 증가하며, 이러한 효과는 높은 농도에서 현저하다.<sup>5)</sup>

*In vitro*에서도 비슷한 결과를 얻을 수 있는데 사람의 기관지를 집먼지진드기에 감작하고서 1 ppm의 오존에 20~40분 정도 폭로하면 알레르겐에 의한 기관지수축이 항진된다.<sup>6)</sup> 오존에의 폭로는 특이 또는 비특이 자극에 의한 기도평활근의 수축반응을 항진시키며(synergistic), 이러한 반응은 농도와 노출시간에 비례한다.<sup>7)</sup> 이런 반응의 기전에는 기도평활근 세포내의 Ca signaling과 관계가 있다.

동물실험에서도 결과가 비슷하여 기니아피그에서 오존을 3 ppm, 1시간 동안 폭로하면 히스타민에 대한 기도과민성이 증가한다.<sup>8)</sup> 낮은 농도로 장기간 오존에 폭로하면(0.1, 0.3 ppm, 4시간/일, 4일/주, 24주간) 알레르겐에 감작이 되지 않은 경우에는 차이가 없지만 감작이 되어 있는 기니아피그의 경우에는 특이, 비특이 자극 모두에 대한 기도과민성이 증가하며, 이러한 효과는 오존폭로 이후 4주까지 지속이 된다.<sup>9)</sup>

원숭이에서는 1986년에 처음으로 연구가 있었는데 0.1 ppm의 오존은 비특이 및 특이 유발시험에 의한 기도과민증을 증가시킨다.<sup>10)</sup>

이렇게 오존에 의한 기도과민성이 증가하는 이유는 아직 명확하지 않으나 염증반응의 변화와 관계가 있을 것이며, 최근의 마우스 동물실험결과에서 보체, IL-1, 폐포상피세포의 증식 등이 관계가 있을 것이라는 보고들도 있다.<sup>11-13)</sup>

## 2. 이산화질소

폭로에 따른 폐기능의 변화에 대해서는 논란이 있지만 높은 농도에 폭로되면 기관지수축이 일어나고 기도과민성이 일시적으로 생기며 이런 환경에서는 알레르겐에 대한 반응이 증가한다. 1992년에 시행된 metaanalysis에 의하면 기관지천식 환자가 이산화질소에 폭로되면 기도과민성이 약 60% 정도 증가한다.<sup>14)</sup> 이산화질소에 폭로된 뒤에는 오존과 비슷하게 알레르겐에 의한 반응이 항진된다.<sup>15,16)</sup> 기관지천식 환자를 400 ppb의 이산화질소에 각각 폭로하면, 오존과 유사하게 집먼지진드기에 의한 기도과민성이 증가하며, 이러한 효과는 높은 농도에서 현저하다.<sup>5)</sup>

*In vitro*의 연구결과에서도 2 ppm의 농도에 30분 폭로하면 carbachol에 대한 기도과민성이 증가한다.<sup>17)</sup>

## 3. 이산화황

이산화질소, 오존과 마찬가지로 높은 농도에 폭로되면 기관지수축이 일어나고 기도과민성이 일시적으로

**Table 1.** 기관지천식에 미치는 대기오염의 영향

Asthma end point	SO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	PM	Ozone
PFTs	++	0	+	++
BHR	+/-	+	+/-	++
ED/admissions	*	+	++	++
Symptom/medication use	*	+	+	+
Inflammation	+/-	+	+	++
Allergen response	*	+	+	+
Immune effects	*	+/-	+	+

\*No published reports

생기며 이런 환경에서는 알레르겐에 대한 반응이 증가한다.

낮은 농도의 이산화황(0.1~16.6 ppm, 12주간)에 폭로되면 혈청과 기관지폐포세척액에서 항체 형성이 증가하고 알레르겐에 의한 기도수축반응이 증가한다.<sup>18)</sup> 다른 이산화황 실험에서는 낮은 농도의 이산화황 폭로에서 천식의 발생이 증가하였다.<sup>19)</sup>

## 알레르겐 감작의 변화

과립물질(particulate matter, PM)의 가장 중요한 원인인 DEP (diesel exhaust particles)는 꽃가루 등의 알레르겐을 표면에 흡착하여 폐에서 알레르겐의 침착을 증가시키고, 알레르겐의 항원성을 증가시켜 더욱 강력한 알레르겐으로 작용하게 한다. 즉 DEP는 다른 물질들을 기도로 전달하는 전달자(carrier) 역할<sup>20)</sup> 및 IgE 매개 면역반응을 항진시키는 보강제(adjuvant) 역할을 한다.<sup>21)</sup>

기니아피그에서 오존(1, 5, 10 ppm), 이산화질소(20, 40, 70 ppm) 그리고 이산화황(20, 60, 180, 330 ppm)을 30분간 폭로한 뒤 ovalbumin으로 흡입감작시키면 아나필락시스 반응이 나타나는데 치사율이나 알레르겐 감작률이 대기오염물질에 폭로된 경우에 증가한다.<sup>22)</sup> 오존에 폭로되면 알레르겐 감작이 쉽게 될 뿐 아니라 이전에 감작이 된 경우에는 기도발작이 심하게 된다.<sup>23)</sup>

오존에 폭로된 마우스는 전신 아나필락시스 반응이 더 잘 생긴다.<sup>24,25)</sup> 또한 폐에서 IgE 생성 세포가 증가한다. 이러한 결과는 오존에의 폭로가 알레르겐에 흡입에 의한 감작반응을 항진시킨다는 것을 의미한다.

1986년에 처음으로 원숭이에서 시행된 연구결과에 의하면 0.1 ppm의 오존을 알레르겐과 함께 투여한 경우에 알레르겐에 대한 피부반응이 증가하였다.<sup>10)</sup>

## 염증반응의 변화

### 1. 오존

오존에 먼저 폭로된 뒤에 이후 알레르겐에 의한 염증반응이 항진되는 것은 여러 보고에서 확인이 되었다.<sup>5,26)</sup> 급성노출에 의하여 호산구가 priming되기 때문에 이후 알레르기 반응이 항진된다.<sup>27)</sup> 알레르기 질환의 염증반응에는 호산구가 중요한 역할을 하는데 대기오염 물질에 노출되면 호산구성 염증이 증가한다.

0.16 ppm의 오존을 집먼지진드기에 감작된 기관지천식 환자에 폭로하면 호산구성 염증반응이 증가한다.<sup>28)</sup> 0.4 ppm의 오존에 2시간 정도 폭로하면 유도객담이나 기관지폐포세척액 등에서 호산구가 IL-8, ECP 등과 함께 증가한다.<sup>29)</sup> 알레르겐에 노출한 뒤 24시간 후에 오존을 폭로하여도 유도객담 내에 호산구가 증가한다. 즉 오존 자체가 알레르기 염증반응을 증폭시킨다. 알레르겐으로 유발시험을 한 후에 오존에 폭로되면 객담에서 IL-8의 농도는 변화가 없으나 호산구가 증가한다. 알레르겐에 노출된 후 오존에 폭로될 경우 기관지천식 반응의 기간 역시 증가한다.<sup>30)</sup> 알레르기비염 환자도 오존에 폭로되면(0.5 ppm 4 hr) 비세척액에서 호산구의 증가가 관찰된다.<sup>31)</sup>

동물실험에서도 비슷한 결과를 얻을 수 있는데 기니아피그에서 0.4 ppm의 오존에 5주간 폭로하고, 폭로하는 도중에 매주 1%의 ovalbumin을 비강에 투여하면 3주째부터 재채기 증상이 생기고 비강내 분비물이

증가하며, 조직소견에서 호산구의 침윤이 증가한다.<sup>32)</sup> 반면 ovalbumin에 대한 IgE 항체반응은 차이가 없었다고 한다. 쥐(Norway Rat)에게 오존을 폭로(0.5 ppm, 8 hr/day, for 1 or 3 days)한 후 비강으로 ovalbumin을 투여하면 염증반응이 증가한다.<sup>33)</sup>

한편 3시간 동안 오존(0.2 ppm, 도시환경에서 흔히 관찰되는 낮은 농도)에 노출시킨 뒤 기관지점막소견을 보면 천식 환자에서는 IL-5 및 GM-CSF가 증가한다. 즉 오존이 천식 환자에서는 Th2 염증반응을 조장한다.<sup>34)</sup> 마우스에서도 오존폭로(0.09 ppm~0.25 ppm, 4 hr, three times/wk, for 4 wk)와 함께 ovalbumin을 흡입감작시키면 피부반응도가 증가하고 ovalbumin 특이 IgG1이 증가하며, 기관지폐포세척액에서 IL-4, IL-5, 류코트리엔 등의 농도가 증가한다.<sup>35)</sup>

오존 폭로에 의해서 직접 폐상피세포가 손상되고 상피세포투과성이 증가하는 것도 염증반응이 발생하는 기전이다. 오존이 상피세포를 손상시키기 때문에 알레르겐이 좀 더 쉽게 기관지점막하 부위에 침투, 면역반응을 일으키게 된다.<sup>36,37)</sup> 천식 환자의 기관지 상피세포가 오존(10~100 ppb)이나 이산화질소(200~400 ppb)에 6시간 동안 폭로되면 상피세포의 투과성(permeability)이 증가한다. 이 결과는 대기오염에 의하여 알레르겐이 상피세포하의 항원제시세포에(수지상세포) 쉽게 도달하기 때문에 면역반응에 의한 염증반응이 항진될 가능성을 시사한다.<sup>37)</sup> 더불어 상피세포에서 IL-6, IL-8, GM-CSF 등의 염증성 사이토카인의 분비가 증가한다.<sup>38)</sup> 천식 환자가 0.2 ppm의 오존농도에 폭로되면 폐기능의 변화는 분명하지 않지만 기관지세척액에서 IL-8을 포함한 사이토카인이 증가한다.<sup>39)</sup>

최근의 Rhesus Monkey 모델에서 보면 오존폭로는 천식의 면역학적, 구조적 변화를 일으킨다.<sup>40)</sup> 특히 어릴 때 집먼지진드기와 오존에 함께 폭로되는 것은 폐 발달 및 면역반응의 변형을 일으킨다.<sup>41)</sup>

## 2. 이산화질소

급성노출에 의하여 호산구가 priming된다. 알레르기 비염 환자가 오존에 폭로되면 호산구가 priming되어 이후 알레르기 반응이 항진된다.<sup>42)</sup> 400 ppb의 폭로 자체로는 알레르기 비염 환자의 비세척액에서 호산구 염증의 증가가 없었지만 노출 이후에 알레르겐 유발을 하면 호산구 염증이 증폭되는 것을 확인할 수 있다. 이산화질소에 대한 폭로자체가 천식 환자의 폐기능에 미치는 영향은 약하지만 폭로 이후에는 알레르겐에 의한 염증 반응이 천식 환자에서 증가된다고 한다.<sup>43)</sup> 집먼지진드기에 감작된 쥐에 이산화질소를 폭로하면 (5 ppm, 3 hr) 혈청 IgE, 점막 IgA가 증가한다.<sup>44)</sup> 또한 오존과 마찬가지로 폐상피세포를 직접 손상시켜 염증반응을 증가시키기도 한다.<sup>45)</sup>

## 3. DEP

동물 모델에서 DEP를 투여하면 항원특이 IgE 형성과 함께 Th2 면역반응이 일어난다.<sup>46)</sup> 이러한 Th2 편향은 사람에서도 증명이 되었다. DEP로 비유발시험을 하면 유발 4일 후에 역시 코에서 IgE가 증가하며, 이러한 현상은 용량의존적이다. DEP 자극은 코세척액에서 Th2 사이토카인을 증가시키며 이러한 사이토카인은 주로 비만세포에서 분비된다. DEP는 ragweed에 감작된 환자에서 ragweed에 대한 ragweed 특이 IgE 및 IgG의 반응을 항진시킨다.<sup>47,48)</sup> 천식 환자의 말초혈액 단핵구에서 DEP는 Th2 면역반응을 증폭시킨다.<sup>49)</sup>

## 기 타

전술 하였듯이 여러 가지 대기오염 물질들이 알레르기 질환 특히 알레르기 비염, 기관지천식 등의 발생 및 악화에 관계한다는 것은 분명하다. 그러나 어떤 구체적인 기전에 의해서 이러한 현상이 일어나는 가 하는 것은 아직 밝혀지지 않고 있다. 대개 오염된 대기에는 한 가지가 아니라 여러 가지 대기오염 물질이 함께 존재하기 때문에 각각의 대기오염 물질만으로 실험을 하는 실험실 연구는 실제와 조금 거리가 있다. 여러 가지 대기오염 물질이 혼재해 있을 때 발생하는 영향을 다각도로 분석할 필요가 있다.

최근 대기오염 물질 특히 DEP를 포함한 PM, 오존 등에 의한 산화자극(oxidative stress)에 의하여 기관지 천식 등의 발생 및 악화가 일어난다는 결과가 있다.<sup>50)</sup> 산화자극 이론은 상당히 매력적이며 최근의 유전체 연구결과는 항산화효소의 기능에 이상이 있는 사람들은 대기오염에 의한 기관지천식의 발생 또는 악화가 쉽게 일어난다고 한다.<sup>51)</sup>

## 참 고 문 헌

- 1) Nicolai T. Pollution, environmental factors and childhood respiratory allergic disease. *Toxicology* 2002;181:317-21
- 2) Smith RBW, Kolb EJ, Phelps HW, Weiss HA, Hollinden AB. Tokyo-Yokohama asthma. An area specific air pollution disease. *Arch Environ Health* 1964;8:805-17
- 3) Kreit JW, Gross KB, Moore TB, Lorenzen TJ, D'Arcy J, Eschenbacher WL. Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989;66:217-22
- 4) Molfino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean PA, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991;338:199-203
- 5) Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, Bevan AM, Rusznak C, Davies RJ. The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen: dose- and time-dependent effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:33-9
- 6) Roux E, Hyvelin JM, Savineau JP, Marthan R. Human isolated airway contraction. *Am J Crit Care Med* 1999;160:439-45
- 7) Roux E, Quedraogo N, Hyvelin JM, Savineau JP, Marthan R. In vitro effect of air pollutants on human bronchi. *Cell Biol and Toxicology* 2002;18:289-99
- 8) Vargas MH, Segura P, Campos MG, Hong E, Montano LM. Effect of ozone exposure on antigen-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *J Toxicol Environ Health* 1994;42:435-42
- 9) Schulesinger RB, Cohen MD, Gordon T, Nadzjeko C, Zelikoff JT, Sisco M, et al. Ozone differentially modulates airway responsiveness in atopic versus nonatopic guinea pig. *Inhal Toxicol* 2002;14:431-57
- 10) Biagini RE, Moorman WJ, Bernstein LL. Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:719-25
- 11) Park JW, Taube C, Joetham A, Takeda K, Kodama T, Dakhama A, et al. Complement activation is critical to airway hyperresponsiveness after ozone exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:726-32
- 12) Park JW, Taube C, Swasey C, Kodama T, Joetham A, Baljorn A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates airway hyperresponsiveness following exposure to ozone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:830-6
- 13) Jang AS, Choi IS, Koh YI, Park CS, Lee JS. The relationship between alveolar epithelial proliferation and airway obstruction after ozone exposure. *Allergy* 2002;57:737-40

- 14) Folinsbee LJ. Dose nitrogen dioxide exposure increase airway responsiveness? *Toxicol Indust Health* 1992;8:273-83
- 15) Strand V, Svartengren M, Rak S, Barck C, Bylin G. Repeated exposure to an ambient level of NO<sub>2</sub> enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. *Eur Respir J* 1998;12:6-12
- 16) Ruznak C, Devalia JL, Davies RJ. Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen exposure to pollutants. *Thorax* 1996;51:1105-8
- 17) Ben-Jebria A, Marthan R, Savineau JP. Effect of in vitro nitrogen dioxide exposure on human bronchial smooth muscle response. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:378-82
- 18) Riedel F, Kramer M, Scheibenbogen C, Rieger CH. Effects of SO<sub>2</sub> exposure on allergic sensitization in the guinea pig. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:527-34
- 19) Park JK, Kim YK, Lee SR, Cho SH, Min KU, Kim YY. Repeated exposure to low levels of sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) enhances the development of ovalbumin-induced asthmatic reactions in guinea pigs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:62-7
- 20) Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, et al. Major grass pollen allergen Lol p1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51
- 21) Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:103-15
- 22) Matsumura T. The effects of ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide on the experimentally induced allergic respiratory disorder in guinea pigs. I. The effect on sensitization with albumin through the airway. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:430-7
- 23) Sumitomo M, Nishikawa M, Fukuda T, Kaneko T, Suzuki S, Okubo T. Effects of ozone exposure on experimental asthma in guinea pigs sensitized with ovalbumin through the airway. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:139-47
- 24) Osebold JW, Gershwin LJ, Zee YC. Studies on the enhancement of allergic lung sensitization by inhalation of ozone and sulfuric acid aerosol. *J Environ Pathol Toxicol* 1980;3:221-34
- 25) Osebold JW, Zee YC, Gershwin LJ. Enhancement of allergic lung sensitization in mice by ozone inhalation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988;188:259-64
- 26) Jorres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:56-64
- 27) Peden DB, Setzer RW Jr, Devlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennial allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1336-45
- 28) Peden DB, Boehlecke B, Horstman D, Devlin R. Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:802-8
- 29) Hiltermann JT, Lapperre TS, Van Bree L, Steerenberg PA, Brahim JJ, Sont JK, et al. Ozone-induced inflammation assessed in sputum and bronchial lavage fluid from asthmatics. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1448-54
- 30) Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Bacci E, et al. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1073-7
- 31) Bascom R, Naclerio RM, Fitzgerald TK, Kagey-Sobotka A, Proud D. Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:594-601
- 32) Iijima MK, Kobayashi T, Kamada H, Shimojo N. Exposure to ozone aggravates nasal allergy-like symptoms in guinea pigs. *Toxicol Lett* 2001;123:77-85
- 33) Wagner JG, Hotchkiss JA, Harkema JR. Enhancement of nasal inflammatory and epithelial responses after ozone and allergen coexposure in Brown Norway rats. *Toxicol Sci* 2002;67:284-94
- 34) Bosson J, Stenfors N, Bucht A, Helleday R, Pourazar J, Holgate ST, et al. Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2003;33:777-82
- 35) Neuhaus-Steinmetz U, Uffhausen Herz U, Renz H. Priming of allergic immune responses by repeated ozone exposure in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:228-33

- 36) Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gendron MC, Chevrier M, et al. Diesel exhaust particulates are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J Physiol* 1999;276:604-13
- 37) Bayram H, Rusznak C, Khair OA, Sapsford RJ, Abdelaziz MM. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1285-92
- 38) Torres A, Utell MJ, Morow PE, Voter KZ, Whitin JC, Cox C, et al. Airway inflammation in smokers and nonsmokers with varying responsiveness to ozone. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:728-36
- 39) Scannell C, Chen L, Aris RM, Tager I, Christian D, Ferrando R, et al. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;154:24-9
- 40) Schelegle ES, Gershwin LJ, Miller LA, Fanucchi MV, van Winkle LS, Gerriets JP, et al. Allergic asthma induced rhesus monkeys by house dust mite (*Dermatophagoides farinae*). *Am J Pathol* 2001;158:333-41
- 41) Miller LA, Hyde DM, Gershwin L, Schelegle ES, Fanucchi MV, Evans MJ, et al. The effect of house dust mite aeroallergen and air pollutant exposures during infancy. *Chest* 2003;123:434S
- 42) Wang JH, Devalia JL, Duddle JM, Hamilton SA, Davies RJ. The effect of exposure for six hours to nitrogen dioxide on early phase nasal response to allergen challenge in patients with a history of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:669-76
- 43) Bark C, Sandstorm T, Lundahl J, Hallden G, Svartengren M, Strand V, et al. Ambient level of NO<sub>2</sub> augments the inflammatory response to inhaled allergen asthmatics. 2002;96:907-17
- 44) Gilmour MI. Interaction of air pollutants and pulmonary allergic responses in experimental animals. *Toxicology* 1995;105:335-42
- 45) Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Soderberg M, Ledin MC, Kelly FJ, et al. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and ung function response after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:536-43
- 46) Fernvik E, Schamweber T, Knopp D, Niessner R, Vargaftig BB, Peltre G. Effects of fractions of traffic particulate matter on Th2-cytokines, IgE levels, and bronchial hyperresponsiveness in mice. *J Toxicol Environ Health* 2002;65:1025-45
- 47) Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2 type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13
- 48) Diaz-Sanchez, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8
- 49) Senechal S, de Nadai P, Ralainirina N, Scherpereel A, Vorng H, Lassalle P, et al. Effect of Diesel on chemokines and chemokine receptors involved in helper T cell type 1/type 2 recruitment in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:215-21
- 50) Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. Particulate air pollutants and asthma: a paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects. *Clin Immunol* 2003;109:250-65
- 51) Gilliland FD, Li Y-F, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study. *Lancet* 2004;363:119-25