실내 환경 요인이 소아 아토피피부염에 미치는 영향

김지현,^{1,2} 김영민,² 안강모^{1,2}¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, ²삼성서울병원 아토피환경보건센터

Effect of the indoor environment on atopic dermatitis in children

Jihyun Kim,^{1,2} Youngmin Kim,² Kangmo Ahn^{1,2}¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Atopic dermatitis (AD) is a chronically relapsing inflammatory disorder of the skin. It is characterized by severe pruritus, sleep disturbance, and poor quality of life. In addition, AD frequently occurs in childhood and is considered the first manifestation of atopic march, which progresses into respiratory allergic diseases, such as asthma and allergic rhinitis, as the patient grows older. In this regard, the early diagnosis and active treatment of AD are required to lower the severity of disease and to prevent the development of atopic march. The proper management of AD includes avoidance of aggravating factors, barrier repair by skin care, and control of inflammation and infection with appropriate medications. Among them, identification and elimination of environmental risk factors responsible for worsening skin symptoms are essential. They include temperature, humidity, food and inhalant allergens, microorganisms, air pollutants, ultraviolet radiation, water hardness, and so forth. In particular, there is growing concern about indoor environment because time spent indoors and exposure to various kinds of pollutants is increasing with modernization and industrialization. In this review, we summarize the hazardous effect of temperature, humidity, cigarette smoke, volatile organic compounds, formaldehyde, and phthalates on the development or aggravation of AD. Current epidemiological studies and animal experiments suggest possible contributions of various indoor environmental factors to the development and aggravation of AD. However, further studies are needed to demonstrate a causal relationship between indoor environmental factors and AD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:175-183)

Keywords: Formaldehyde, Volatile organic compounds, Phthalates, Indoor, Atopic dermatitis, Tobacco smoke pollution

서론

아토피피부염은 소아에서 나타나는 흔한 만성염증성피부질환으로 극심한 가려움증으로 인한 삶의 질 저하, 수면 부족 등을 일으킨다. 이러한 증상들은 장기간에 걸쳐 호전과 악화를 반복하게 되며, 성장함에 따라 피부 증상의 지속뿐만 아니라 천식 혹은 알레르기 비염으로 진행하게 된다. 따라서 아토피피부염의 단기적 증상 악화 빈도를 줄이고 장기적 증상 지속과 알레르기 행진의 발생을 예방하기 위해서는 소아기 동안 적극적인 치료와 함께 악화 요인의 회피가 필수적이다.¹⁻³

아토피피부염의 증상 발생이나 악화는 유전 요인과 함께 환경 요인의 영향을 많이 받는다. 흡입 항원이나 식품 항원과 같은 알레르겐, 피부 감염, 기후, 대기오염물질, 스트레스 등에 의한 증상 악화는 이미 알려져 있고, 이러한 환경 요인에 대한 철저한 관리는 아토피피부염 치료의 기본으로 인정된다.⁴⁻⁶ 특히 대기오염물질과의 관련성을 보면 여러 단면 연구에서 미세먼지(particulate matter with a diameter of 10 μ m or less, PM₁₀), 이산화질소(nitrogen dioxide, NO₂), 질소산화물(NO_x), 일산화탄소(carbon monoxide, CO) 등에 대한 노출이 높은 지역일수록 아토피피부염 유병률이 높았으며, CO, NO_x, PM₁₀, 벤젠(benzene) 등의 노출이 아토피피부염 증상과

Correspondence to: Kangmo Ahn <https://orcid.org/0000-0001-7751-9829>

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: kmaped@gmail.com

• This research was supported by R&D Center for Green Patrol Technologies through R&D for Global Top Environmental Technologies funded by Ministry of Environment (MOE), Republic of Korea.

Received: May 18, 2020 Revised: July 14, 2020 Accepted: July 14, 2020

© 2020 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

의 연관성이 있고, 종적 연구에서도 PM₁₀, 톨루엔(toluene), 휘발성 유기화합물(volatil organic compounds, VOCs)에의 노출이 아토피부염 증상 발현과 상관성이 있었다.⁵ 또한 아토피부염이 5세 이하의 시기에 대부분 발생하고 있고, 이 시기에는 각 가정 혹은 어린이 공동시설의 실내 환경에서 많은 시간을 보내고 있다는 점을 감안하면 여러 환경 요인 중에서도 특히 실내 환경 관리가 중요하다는 것을 짐작할 수 있다.

미국 환경보호청 (Environmental Protection Agency, EPA)에 따르면 실내 환경 요인으로는 실내 온도, 습도, 생물학적 오염물질(세균, 바이러스, 진균, 흡입 알레르겐 등), VOCs, 폼알데하이드(formaldehyde), 실내 미세먼지, NO₂, CO, 석면(asbestos), 납(lead), 살충제(pesticides) 라돈(radon) 등을 들 수 있다.⁷ 특히 사회경제적 발전에 따라 실내공기 오염물질의 인위적 배출은 증가한 반면, 건축시공기술과 건축자재의 발전으로 건물은 더욱 고기밀화 및 고단열화되어 환기가 충분하지 않고 실내공기질은 악화되었다. 이러한 상황은 건강 취약 계층인 어린이, 노인 및 알레르기질환과 같은 기저질환을 가지고 있는 환자들이 각종 실내공기 오염물질 노출로 인해 건강에 영향을 받을 수 있음을 의미한다.

이번 종설에서는 아토피부염과의 연관성이 이미 알려져 있는 알레르겐, 미생물 감염 등은 제외하고 여러 다양한 실내 환경 요인 중에서 온도, 습도, 흡연 및 현대 사회에서 점차 노출이 증가하고 있는 화학물질 중 폼알데하이드, VOC, 프탈레이트 등에 국한하여 정리하고자 한다.

실내 환경 요인

1. 온도 및 습도

아토피부염에 대기 온도 및 습도가 영향을 미친다는 사실은 여러 역학조사에서 관찰되었다. 2009년부터 2015년까지 노르웨이에서 조사한 결과에 따르면 겨울과 봄에 아토피부염 관련 처방 발생 건수가 가장 높았다.⁸ 덴마크 연구에서는 아토피부염으로 인한 병원 이용이 겨울과 봄에 가장 많았으며, 기온이 1°C 감소할 때마다 2회의 병원 방문 증가, 18회의 국소 스테로이드 처방 증가 및 53회의 국소 칼시뉴린 억제제 처방 증가가 관찰되었다.⁹ 북유럽의 출생 코호트 연구에서는 생후 3개월의 영아에서 겨울철에 경피수분손실도(transepidermal water loss, TEWL)가 의미 있게 증가하였다.¹⁰ 일반적으로 아토피부염의 증상은 온도 및 습도와 반비례하는 경향을 보인다. 5세 이하의 아토피부염 환자 177명을 대상으로 2013년 8월부터 2014년 12월까지 추적조사한 연구를 보면 대기 온도가 5°C 상승할 때마다 증상 발현은 12.8% (95% confidence intervals [CI], 10.5–15.2) 감소하였고, 대기 습도가 5% 상승할 때마다 증상 발현은 3.3% (95% CI, 1.7–4.7) 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.¹¹ 반면 겨울에 오히려 피부 증상의 악화로 인한 병원 방문이

감소하였다는 보고도 있다. 1993년부터 2011년까지 위성 자료로부터 추출한 대기 온도와 미국 전역의 National Ambulatory Medical Care Survey 조사 자료를 분석한 결과 아토피부염으로 인한 병원 방문은 봄철에 가장 많았고, 미국 남부 지방에서는 여름철에 가장 많았다.¹² 국내 연구에서는 단일 기관에서 5,000명의 아토피부염 환자의 증상이 가장 악화되는 시기가 8월(48.4%), 7월(46.7%), 12월(44.2%)의 순서로 나타나서 많은 환자들이 여름철에 증상 악화를 경험하고 있음을 알 수 있다.¹³ 일반적으로 덥고 습한 계절에 피부 표면에 남아있는 과도한 땀은 피부 증상의 악화 요인으로 작용하며, 기전으로는 땀 속에 발견되는 yeast 알레르겐에 대한 과민반응, 피부 pH의 변화 등이 거론되고 있으나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다.^{14,15} 국내의 다른 연구에서는 590명의 환자를 대상으로 1년 이상 추적하여 종적 연구를 수행하였는데, 환자와 보호자가 매일 작성한 증상일지를 분석한 결과에 따르면 증상 점수가 봄에 가장 높고 다음으로 겨울에 높았으며, 국소 스테로이드의 사용 빈도 역시 봄에 가장 높았다.¹⁶ 이는 봄철의 미세먼지, 화분 농도, 낮은 온도와 습도 및 환자의 치료에 대한 순응도 등이 피부 증상 악화에 영향을 주었을 가능성이 있다. 따라서 동일한 국가에서 이루어진 연구들조차 그 결과가 서로 일치하지 않음을 알 수 있다.

환자가 주로 거주하는 공간의 실내 온도 및 습도가 실외 온도 및 습도의 영향을 많이 받기는 하지만 지금까지의 대부분의 연구는 대기 온도 및 습도에 관련한 자료이고, 실내 온도 및 습도가 아토피부염의 증상에 미치는 영향을 직접 증명하는 연구는 부족하다. 아마도 그 이유는 환자가 머무른 공간마다 온도 및 습도를 연속적으로 모두 측정하기는 현실적으로 불가능하다는 방법론적 제한 때문이었을 것으로 추정된다. 그럼에도 불구하고 아토피부염의 관리를 위해서는 적절한 온도 및 습도의 유지가 필요하며, 최적 온/습도는 지역, 계절, 일일 변동, 환자의 활동, 체형 등 여러 요인에 의해 결정된다고 할 수 있겠다.

2. 흡연

담배는 4,000개 이상의 화학물질을 함유하고 있으며, 미세먼지를 포함하여 실내공기 오염의 주된 원인으로 알려져 있다.¹⁷ 직접 흡연에 의한 건강 영향도 있으나 소아에서는 같은 공간에서 거주하고 있는 성인에 의한 간접 흡연의 영향을 받게 되며, 임산부의 흡연에 의한 출생 전 노출도 고려해야 한다.¹⁸ 담배의 노출 경로는 주로 호흡기이며, 천식, 알레르기비염을 비롯한 호흡기계의 악영향에 대해서는 이미 많은 연구가 이루어졌다. 또 다른 경로에 의한 노출은 식품 혹은 생활용품의 표면에 오염되어 있는 담배의 유해성분을 소화기를 통해서 섭취하거나 피부에 직접 닿아서 이루어지는 것으로 알려져 있으나 기전은 아직 명확하지 않다.

Kantor 등¹⁹은 1989년부터 2015년까지의 관련 논문을 검색한 후 총 86개의 논문을 선택하여 메타분석 및 체계적 문헌고찰을 하였

다. 무작위 효과 모델(random-effect model)로 분석한 결과에 따르면 아토피피부염의 진단력과 직접 흡연(odds ratio [OR], 1.87; 95% CI, 1.32–2.63) 및 간접 흡연(OR, 1.18; 95% CI, 1.01–1.38)은 연관성이 있었고, 18세 이상의 성인과 18세 미만의 소아로 분류하여 분석했을 때에도 직접 흡연(OR, 1.30; 95% CI, 1.06–1.59 vs. OR, 2.19; 95% CI, 1.34–3.57) 및 간접 흡연(OR, 3.62; 95% CI, 1.71–7.69 vs. OR, 1.15; 95% CI, 1.01–1.30) 모두 아토피피부염과 연관성이 있었다. 한편, 임신 중 임신부의 흡연과 출생 후 아이의 아토피피부염 발생 사이에는 통계적 유의성이 없었다(OR, 1.06; 95% CI, 0.80–1.40).

임신 기간 중의 흡연 노출과 출생한 소아의 아토피피부염 발생 간의 연관성을 보기 위한 출생 코호트 연구도 보고되고 있다. 대만의 출생 코호트 연구에서는 활성산소(reactive oxygen species)를 감소시키는 glutathione s-transferase의 유전형과 흡연 노출을 관찰하였다.²⁰ GSTM1 null type의 경우 아토피피부염의 발생 위험도(adjusted OR)가 3.61 (95% CI, 1.40–9.31)이었는데, 흥미로운 것은 제대혈의 혈장 내 코티닌 농도가 0.1 ng/mL 미만인 경우에는 아토피피부염의 발생이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았던 반면, 제대혈의 혈장 내 코티닌 농도가 0.1–0.9 ng/mL로 높으면 아토피피부염 발생 위험도는 5.21 (95% CI, 1.32–20.58)로 증가하였다. 즉, 특정 유전형을 가진 경우에는 임신 중 흡연 노출에 의해 아토피피부염 발생 위험성이 높아짐을 알 수 있다. 같은 연구자 그룹에서 임신 중 흡연 노출에 의한 아토피피부염 발생과 관련하여 기전 연구를 하였는데, 피부 각질형성세포에서 생성되는 thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 유전자의 promoter region에 있는 5'-CpG island의 저메틸화(hypomethylation)는 임신 중 흡연 노출과 통계적으로 유의한 연관성을 보였고(OR, 3.17; 95% CI, 1.63–6.19), 아토피피부염의 발생 위험도를 높였다(OR, 2.32; 95% CI, 1.06–5.11).²¹ 독일의 출생 코호트에서는 임신부의 요중 코티닌 값이 산전 말초혈액 및 출생 시 제대혈의 miRNA-223 발현과 양의 상관관계를 보였고, 임신부 말초혈액 내 miRNA-223의 발현은 임신 3기에 측정된 실내 benzene 및 toluene의 농도와 연관성이 있었다.²² 흥미롭게도 miRNA-223의 발현이 높은 경우 임신부의 말초혈액(adjusted mean ratio [MR], 0.84; 95% CI, 0.72–0.99)과 제대혈(adjusted MR, 0.79; 95% CI, 0.69–0.90) 내 조절 T 세포는 감소하였고, 이 경우에 출생 후 3세 이전에 아토피피부염 발생 위험도가 높았다(adjusted OR, 2.02; 95% CI, 1.12–3.67; $P=0.019$).²²

그동안의 출생 코호트 연구에서 흡연 노출과 아토피피부염 발생 간의 연관성을 아직 결론짓지는 못했는데, 아마도 그 이유는 연구 대상자의 숫자, 흡연 노출력의 평가, 아토피피부염 진단의 정확성, 혼란변수의 통제 등 여러 원인이 있었을 것으로 추정된다. 그러나 상기한 바와 같은 몇 개의 출생 코호트 연구에서는 흡연 노출 평가가 단순히 설문지에 의존하지 않고 객관적으로 이루어졌을 뿐 아니라 후생유전학적 변화와 관련된 기전을 제시하고 있는 점으로 보

아 임신 중의 흡연 노출은 아토피피부염 발생에 기여할 가능성이 높다고 할 수 있다. 이미 아토피피부염이 발생한 환자의 경우에는 흡연에 의한 증상 및 피부 염증의 악화를 증명해내지 못했는데, 아마도 출생 코호트 연구와 동일한 제한들이 있었기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 담배에는 여러 가스상 화합물과 미세입자들이 복합적으로 들어있으므로 이들 성분에 의해 피부 염증 악화 혹은 피부장벽 기능 저하 등이 일어날 것으로 예상 가능하다. 앞으로도 담배의 각 성분들이 피부에 미치는 영향에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 하고, 적어도 현재 시점에서는 아토피피부염의 발생 및 악화 예방을 위해 직접 및 간접 흡연에의 노출을 줄이기 위한 노력이 필요하다.

3. 휘발성 유기화합물

VOCs는 수많은 유기화합물의 총칭으로써 상온에서도 쉽게 대기 중으로 증발되는 액체 또는 기체상 유기화합물을 말한다. 주요 성분으로는 aromatic hydrocarbons (벤젠[benzene], 톨루엔[toluene], 에틸벤젠[ethylbenzene], 자일렌[xylene], 스티렌[styrene], 나프탈렌[naphthalene] 등), aliphatic hydrocarbons (hexane, heptane, octane 등), chlorinated hydrocarbons (chloroform 등), aldehydes (포알데하이드[formaldehyde] 등), alcohols (3-octanol, 2-ethylhexanol 등), ethers (propylene glycol ethers), ketones (acetone, 2-hexanone, methyl ethyl ketone), terpenes (limonene 등) 등이 있으며,²³ 대기 중에서 질소산화물(NO_x)과 함께 광화학반응을 일으킴으로써 오존 등 광화학스모그를 유발하기도 한다. 주요 발생은 자동차의 배기가스, 유기용제 사용 시설, 도장 시설, 세탁소, 주유소, 담배, 페인트, 접착제, 가구, 건축자재 등에서 배출되는 인위적 발생(artificial VOCs)과 나무와 같은 자연적 발생(natural VOCs)이 있다.^{24,25} VOCs의 종류는 대단히 많고 다양하기 때문에 환경부에서는 복합화합물질로서 여러가지 종류의 VOCs 농도의 총합의 형태인 총 휘발성 유기화합물(total volatile organic compounds, TVOC)로서 환경 기준을 설정하고 있다.

VOCs는 호흡기 흡입 혹은 피부 접촉을 통해 인체에 영향을 미치게 된다. VOCs 노출에 따른 신체 증상은 노출 정도, 노출 경로, VOCs 구성 성분, 노출 대상의 건강 상태 등에 의해 결정되며, 콧물, 코막힘, 기침, 눈 따가움, 피부 발진, 두통, 구토 등 다양한 증상이 나타날 수 있다.^{25,26}

VOCs와 아토피피부염 간의 관련성 연구는 많지는 않으나 역학 연구, 동물 연구, 세포 연구, 유발시험을 통한 인체 연구, 출생 코호트 연구 등이 보고되어 있다. 2,536명의 출생 코호트 연구에서는 주산기 동안 3가지 종류의 리모델링(페인트 칠, 바닥재 교체, 새 가구 구입)을 모두 한 경우에는 한 가지도 하지 않은 경우에 비해 출생 후 1년까지의 아토피피부염 발생 위험이 1.9배 높았다(adjusted OR, 1.9; 95% CI, 1.4–2.7).²⁷ 또한 리모델링과 관련하여 제대혈의

interleukin (IL)-4와 IL-5의 농도가 증가하였다.²⁸ 이 연구는 비록 VOCs 노출을 직접 평가하지는 않았으나 건물 리모델링에 의해 VOCs 농도가 갑작스럽게 증가한다는 점을 고려하면 VOCs 노출에 의해 아토피피부염의 발생 위험성이 높아진다는 것을 간접적으로 시사하고 있다. 스웨덴에서는 198명의 소아 알레르기 환자와 202명의 정상 어린이들을 대상으로 환자 대조군 연구를 시행하여, 침실 공기 중 propylene glycol과 glycol ethers (PGEs) 농도의 합이 알레르기 환자군에서 대조군에 비해 의미 있게 높았고($P=0.001$), PGEs 노출이 1 ln-unit 증가할 때 아토피피부염 발생 위험이 1.6배 높았다고 보고하였다(adjusted OR, 1.6; 95% CI, 1.1–2.3).²⁹ 앞서 소개한 독일의 출생 코호트에서는 임신부의 말초혈액의 miRNA-223 발현 증가와 출생 3년 이내의 아토피피부염 발생 간의 상관성이 관찰되었는데, 임신부 말초혈액 내 miRNA-223의 발현은 임신 3기에 측정된 실내 벤젠 및 톨루엔의 농도와 연관성이 있었다.²² 우리나라의 출생 코호트 연구에서는 생후 6개월 영아들의 침실에서 24시간 동안 공기를 포집하여 VOC를 측정 후 36개월간 추적 관찰하였다. 추적이 가능했던 105명을 대상으로 분석한 결과에 따르면 VOC 농도가 75 백분위수 이상인 고노출군에서는 저노출군에 비해 아토피피부염 발생의 adjusted OR 값이 3.12 (95% CI, 1.04–9.32)으로 유의하게 나타났다.³⁰ 이러한 연구들은 주산기의 VOC 노출이 아토피피부염 발생과 연관되어 있을 가능성을 보여준다고 할 수 있다. 그러나 TVOC 혹은 폼알데하이드 노출을 조사했던 출생 코호트 연구와 단면 연구에서 아토피피부염 발생과의 연관성을 관찰하지 못한 경우들도 보고되고 있어서 논란의 여지가 있다.^{31–33}

VOCs 노출이 이미 발생한 아토피피부염의 증상을 악화시키는지를 조사하기 위해 전향적 연구가 수행되었다. 어린이집을 다니고 있는 30명의 소아 아토피피부염 환자(평균 연령 4.4세)를 대상으로 새 건물로 이사한 전후로 1년동안 추적한 연구에서는 이사 전, 이사 직후 자연 환기를 한 기간, 자연 환기와 베이킹 아웃(bake-out)을 동시에 시행한 기간, 베이킹 아웃 후 추적 기간으로 나누어서 실내 VOC 농도와 피부 증상의 변화를 관찰하였는데, 새 건물로 이사한 이후 VOCs 농도 증가와 피부 증상의 악화가 통계적으로 의미 있게 나타났다($P<0.0001$).³⁴ Huss-Marp 등³⁵은 12명의 성인 아토피피부염 환자와 12명의 정상 성인을 대상으로 이중맹검교차연구(double-blind crossover study)를 시행하였는데, 전신노출 챔버에서 4시간 동안 22개의 가스혼합물로 구성된 VOCs 5 mg/m³에 노출되었을 때 48시간 후의 TEWL이 증가하는 것을 관찰하였고(mean difference, 34%; 95% CI, 7%–69%), 특히 아토피피부염 환자에서는 집먼지진드기(Der p 1)와 VOC를 동시에 노출하였을 때 48시간 후의 진피 혈류량(dermal blood flow)이 의미 있게 증가하였다고 보고하였다.

VOCs가 피부 염증을 발생하거나 악화시키는 기전은 아직 확실하지 않다. 독일의 출생 코호트(LISA, Lifestyle-Immune System-

Allergy)에서는 출생 시 수집한 제대혈 내 T 림프구의 사이토카인 생성과 생후 4주간 영아의 방에서 측정한 VOC 농도를 비교 분석하였는데, naphthalene 및 methylcyclopentane에 노출되었을 때 IL-4를 생성하는 T 림프구의 비율이 높았고, tetrachloroethylene 노출에 의해서는 interferon gamma (IFN- γ)를 생성하는 T 림프구의 비율이 낮았다. 이러한 결과는 주산기의 VOCs 노출이 Th2 염증을 일으키도록 면역 반응에 영향을 미치고 있음을 보여준다.³⁶ Satou 등³⁷은 BALB/c mice의 귀에 자일렌을 도포했을 때 TSLP mRNA 발현이 증가하였고, 이러한 변화는 tumor necrosis factor (TNF)- α knockout mice와 IL-4 receptor knockout mice에서 감소함을 관찰하였다. 또한 TSLP의 증가는 picryl chloride로 유도된 알레르기 염증을 악화시켰다. VOCs의 일종인 chloroform (trichloromethane, CHCl₃)으로 HaCaT 세포를 자극하면 c-JUN N-terminal kinase와 extracellular signal-regulated kinase signaling pathway를 통해 TSLP의 발현이 증가하였다.³⁸

이와 같이 VOCs 노출에 의해 아토피피부염이 발생 혹은 악화되는지를 조사한 연구들은 숫자도 적지만 일정 기간 이상 직접 농도를 측정하거나 체내 대사물질을 측정하여 노출 평가를 정확하게 수행한 경우가 드물다. 또한 VOCs가 복합 화합물이라는 사실을 감안하면 특정 성분이 문제가 되는 것인지, 혹은 어느 정도의 노출 농도 및 노출 지속시간이 건강에 영향을 주는지 등에 대해서는 아직 알지 못하며, 따라서 VOCs 관련 연구는 인과관계를 증명하기 위한 방법론적인 차원에서도 아직 개선이 필요한 상태라고 할 수 있다.

VOCs 노출을 줄이기 위해서는 실내 흡연을 줄이고, VOCs 배출이 적은 건축자재, 가구 등을 사용하는 것이 좋다. 또한 실내 공기 중 VOCs 농도가 높을 때에는 환기를 충분히 하여 VOCs를 외부로 배출해야 한다. 특히 새집으로 입주할 때에는 베이킹 아웃을 하여 실내 VOCs 농도를 낮추는 것이 좋다. 즉, 외부와 통하는 창문과 문을 닫고 수납 가구의 문과 서랍을 열어 놓은 상태에서 난방을 충분히 하여 VOCs가 건축자재 및 가구로부터 배출되게 한 후 모든 문과 창문을 열고 1–2시간 환기하여 외부로 VOCs를 제거해내는 것을 말한다. 환기 이외에 보다 적극적인 노력으로써 한 국내 연구에서는 9명의 아토피피부염 환자 가정의 실내 VOC를 감소시키기 위해 polyurushiol이 포함된 페인트로 사용한 후 1개월간 추적 관찰하여 증상의 호전을 보았다고 보고하였다.³⁹ 그러나 이러한 중재 효과를 검증하기 위해서는 다양한 악화인자의 철저한 통제 아래 다수의 환자를 대상으로 한 연구들이 더 필요하다고 하겠다.

4. 폼알데하이드(formaldehyde)

폼알데하이드는 알데하이드류 중에서 분자량이 작고 끓는 점이 낮으며 자극성이 강한 냄새를 띤 무색의 가연성 가스로서 산불, 담배 연기 또는 자동차 매연 등 탄소가 포함된 물질이 불완전 연소할

때 만들어진다.²⁵ 또한 실내 발생원으로는 일반 주택 및 공공건물에 사용되는 단열재, 건축자재, 가구, 섬유 옷감 등을 들 수 있으며, 소위 새집증후군(sick building syndrome)의 원인물질 중 하나로 거론된다.^{25,26,40}

그동안 보고되었던 동물 연구를 보면 폼알데하이드는 면역학적 변화를 유도하여 이미 발생한 아토피피부염의 악화에 관여할 가능성이 있다. BALB/c mice의 피부에 폼알데하이드를 직접 도포하였을 때 IL-4와 IFN- γ mRNA 발현의 증가가 관찰되었다.⁴¹ 또 다른 연구에서는 BALB/c mice의 피부에 폼알데하이드를 직접 도포하여 IL-4, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 및 transient receptor potential vanilloid-1 mRNA 발현의 증가를 보여주었다.⁴² 이 연구에서는 흥미롭게도 다른 종류의 VOC인 톨루엔과 자일렌이 피부에 미치는 영향도 관찰하였는데, 폼알데하이드에 비해 미약한 반응을 보여주었다. 집먼지진드기를 사용하여 아토피피부염이 유도된 NC/Nga mice 모델에서도 폼알데하이드 흡입 노출은 표피 증식과 진피 내 호산구 및 비만세포의 침윤을 유도하며, IL-4, IL-13, IL-17A, TSLP, IFN- γ 및 cyclooxygenase-2 mRNA 발현을 증가시켰다.⁴³ 폼알데하이드를 6주 동안 노출시킨 naive Sprague-Dawley rats는 피부에 이상이 일어나지 않았지만 capsaicin 처리를 통해 아토피피부염이 유도된 Sprague-Dawley rats에서는 폼알데하이드가 피부염과 소양증이 유의하게 악화되었다. 흥미롭게도 naive rats에서는 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 Th2 사이토카인과 TSLP의 mRNA 발현이 증가한 반면, 아토피피부염이 유도된 rats에서는 TNF- α 와 IL-1 β 등의 Th1 사이토카인의 mRNA 발현이 증가되었다.⁴⁴

동물 모델이 아닌 사람을 대상으로 한 임상 연구에서도 폼알데하이드는 아토피피부염의 악화에 관여하는 것으로 보인다. Eberlein-Konig 등⁴⁵은 폼알데하이드가 아토피피부염에 미치는 영향을 관찰하기 위해 환자에게 공기 중으로 직접 폼알데하이드를 노출시킨 후 피부에 미치는 영향을 조사하였다. 이 연구에서는 7명의 아토피피부염 성인 환자(증상값 29세)와 대조군 7명을 전신 노출 챔버에서 폼알데하이드와 상온의 공기를 각각 4시간 노출한 후 TEWL을 측정하였는데, 대조군에서는 20.2 gm/hr·m²에서 18.3 gm/hr·m²으로 감소한 반면 아토피피부염 환자군에서는 15.6 gm/hr·m²에서 21.6 gm/hr·m²로 증가하는 것을 관찰하였다. 다른 연구에서는 소아 아토피피부염 환자 41명(평균 나이 10세)과 대조군 34명(평균 나이 12세)을 대상으로 국소적으로 상완의 전박부 피부에 폼알데하이드 유발검사를 시행하였다. 폼알데하이드와 clean air를 각각 2시간 동안 피부에 노출시킨 후 측정된 TEWL과 피부 산도(pH)는 환자군과 대조군 모두 clean air에 비해 폼알데하이드에 노출되었을 때 통계적으로 유의하게 증가하였다($P < 0.001$). 특히 아토피피부염 환자군은 폼알데하이드 노출에 따른 TEWL 증가가 대조군에 비해 현저하게 나타났다($P < 0.001$). 이러한 결과는 정상인과 환자 모두

에서 폼알데하이드가 피부 장벽 기능을 저하시키며, 이러한 변화는 정상인보다 아토피피부염 환자에서 더욱 심하다는 것을 의미한다.⁴⁰

최근까지의 연구 결과를 보면 폼알데하이드가 아토피피부염의 발생에 관여하는지에 대한 근거는 아직 없다. 반면, 아토피피부염을 유도한 동물 모델 혹은 아토피피부염 환자를 대상으로 한 연구에서 보면 폼알데하이드는 이미 발생한 아토피피부염을 악화시키는 것으로 생각된다. 그러나 아직 인간 각질세포를 사용한 *in vitro* 연구 혹은 사람을 대상으로 하는 임상연구에서 정확한 생물학적 기전은 규명되지 않았으므로 추가 연구가 필요한 상태이다. 또한 실험실적 연구 외 아직까지 거주환경에서의 폼알데하이드의 지속적 노출이 아토피피부염의 자연 경과에 미치는 영향에 대한 연구가 매우 부족하다. 이는 연속적인 실내 폼알데하이드 노출 평가가 기술적으로 쉽지 않기 때문인데, 최근 센서 기술과 자료 전송 기술이 융합되면서 폼알데하이드 노출 평가 및 데이터 수집이 실시간으로 가능해짐으로써 폼알데하이드의 지속 노출이 아토피피부염에 미치는 영향도 규명할 수 있게 될 것으로 기대된다.

5. 프탈레이트(phthalates)

생활용품에 흔히 사용되고 있는 플라스틱(plastics)은 크게 2개의 성분으로 구성된다. 주요 성분은 폴리머(polymers) 혹은 레진(resins)이라고 불리우며, 여기에는 polyvinyl chloride, polycarbonate, high-density polyethylene, polypropylene 등이 포함된다. 다른 성분은 첨가물(additives)로서 플라스틱 제품의 색, 유연성, 투명성, 내구성, 수명 등을 결정하는 역할을 하게 되며, 특히 plasticizer라고 불리우는 첨가 성분에는 플라스틱 제품을 유연하게 만드는 프탈레이트(phthalates)와 견고하게 만드는 bisphenol A (BPA) 등이 포함된다.

프탈레이트는 ester side chain이 4개 이하의 탄소로 구성된 저분자량 프탈레이트(low-molecular weight phthalates)와 5개 이상의 탄소로 구성된 side chain이 있는 고분자량 프탈레이트(high-molecular weight phthalates)로 분류할 수 있다. Diethyl phthalate와 dibutyl phthalate 등이 저분자량 프탈레이트에 해당하며, 주로 향수, 화장품 착색제, 로션, 애프터셰이브, 매니큐어 등에 포함되어 있다. 고분자량 프탈레이트에는 di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononyl phthalate (DiNP), diisodecyl phthalate, butyl benzyl phthalate 등이 있으며,⁴⁶ 비닐 제품, 구부러지는 플라스틱 제품, 정맥주사용 튜브 등에 사용된다. 각종 생활용품으로부터 배출된 프탈레이트는 먼지나 음식을 오염시키게 되고, 곧 호흡기, 소화기, 피부 등을 통해서 인체 내로 흡수되어 해로운 영향을 끼치게 된다. 해당 생활용품을 가열하게 되면 프탈레이트가 쉽게 스며 나오게 되지만 끓는 점이 높기 때문에 상대적으로 끓는 점이 낮은 휘발성 유기화합물과 달리 반휘발성 유기화합물(semivolatile organic compounds)로 분

류된다.⁴⁷

프탈레이트는 내분비계 장애물질(endocrine disrupting chemicals)로 잘 알려져 있으며, 알레르기질환과의 연관성에 대해서도 연구가 이루어져 왔다. 아토피피부염을 앓고 있는 어린이 115명과 대조군 177명을 대상으로 수행한 스웨덴의 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)에서는 환자군에서 대조군에 비해 가정내 먼지의 BBzP 농도가 유의하게 높았다(median concentration 0.181 mg/g dust vs. 0.118 mg/g dust, $P=0.001$). 또한 BBzP 농도를 4사분위수로 분류한 후 3사분위수와 4사분위수 농도를 보이는 경우를 1사분위수 농도를 보이는 경우와 비교해보면 아토피피부염 진단의 adjusted OR 값이 각각 1.45 (95% CI, 0.71–2.97) 및 2.56 (95% CI, 1.24–5.32)로 농도에 비례하여 높아지는 것을 관찰할 수 있었다.⁴⁸ 일본의 단면연구에서는 연구에 참여한 소아들의 가정에서 채취한 먼지의 diisobutyl phthalate (DiBP) 및 BBzP 농도와 아토피피부염 유병률 사이에 양의 상관관계가 있었다.⁴⁹ 대만의 연구에서는 2세 소아의 요중 monobenzyl phthalate 농도가 $>8.20 \mu\text{g/g creatinine}$ 인 경우에 아토피피부염과 연관성이 있다고 보고하였다(adjusted OR, 2.50; 95% CI, 1.08–5.79; $P<0.05$).⁵⁰ 이러한 단면연구들은 비록 인과관계를 밝히지는 못하지만 아토피피부염과 프탈레이트 노출 간의 관련성을 보여주고 있다.

태생기의 프탈레이트 노출이 아토피피부염을 발생시키는지를 관찰하기 위해 여러 출생 코호트 연구가 수행되었다. 독일의 전향적 출생 코호트 연구(LINA study)에서 조사한 결과에 따르면 산모의 재태기간 36주의 요중 monoisobutyl phthalate (MiBP) 농도는 출생 후 0–3년 시기의 아토피피부염 발생과 상관성이 있었고(adjusted OR, 2.21; 95% CI, 1.1–4.5; $P=0.026$), 동시에 제대혈(adjusted MR, 0.91; 95% CI, 0.81–1.0; $P=0.047$) 및 2세 영아의 말초혈액(adjusted MR, 0.88; 95% CI, 0.78–0.99; $P=0.045$) 중 조혈 T 세포의 감소와 연관되어 있었다.⁵¹ 604쌍의 산모-어린이를 조사한 프랑스의 EDEN 출생 코호트에서는 임신 중기 동안 소변을 수집하여 프탈레이트 대사물질의 농도를 측정하였고, 이들 임신부로부터 출생한 남자 어린이들을 5세까지 추적하여 아토피피부염 발생 여부를 비교하였다. 이 연구에서는 DiBP의 대사물질인 MiBP과 DiNP의 대사물질인 monocarboxy-isooctyl phthalate 농도에 따른 아토피피부염 발생 위험비(hazard ratio)는 각각 1.16 (95% CI, 1.01–1.34; $P=0.03$) 및 1.09 (95% CI, 0.95–1.25; $P=0.05$)로 통계적 유의성을 보였다. 즉, 출생 전 DiBP 및 DiNP 노출이 어린이에서의 아토피피부염 발생 위험성을 높인다는 사실을 보여주고 있다.⁵² 미국의 연구에서도 출생 전 BBzP의 노출은 출생 후 2년 동안 아토피피부염의 발생과 연관성이 있었다(relative risk, 1.52; 95% CI, 1.21–1.91; $P=0.0003$).⁵³ 반면, 다른 출생 코호트 연구에서는 임신부의 요중 프탈레이트 대사물질의 농도와 영아의 아토피피부염 발생과의 연관성이 없었기 때문에 출생 전 프탈레이트 노출이 아토피피부염 발생의

원인이 되는지에 대해서는 아직 명확하지 않다.^{54–60}

아토피피부염의 증상 악화에 프탈레이트는 영향을 미칠 가능성이 있는 것으로 보인다. Kim 등⁶¹은 3–7세의 우리나라 남자 아이들 18명을 대상으로 어린이집에서 1년간 추적하면서 아토피피부염의 일별 증상 점수를 기록하게 하고 동시에 소변을 수집하여 di(n-butyl) phthalate와 BBzP의 대사물질인 mono-n-butyl phthalate (MnBP)와 BPA의 대사물질인 bisphenol A glucuronide의 요중 농도를 측정하였다. 이 연구에서는 요중 MnBP의 농도 증가는 아토피피부염의 증상과 연관성을 보였으며(adjusted OR, 2.85; 95% CI, 1.12–7.26 per 1 $\mu\text{g/L}$ of MnBP), 이러한 효과는 1일 후에도 관찰되었다. 프탈레이트가 아토피피부염에서 피부 염증을 악화시키는 기전은 아직 명확하지 않다. 집먼지진드기로 피부염이 유도된 NC/Nga mice 모델에서는 DiNP의 복강 내 투여가 TSLP의 발현을 증가시키고, 수지상세포(dendritic cells)와 T 세포를 활성화시킴으로써 염증의 악화를 일으키는 것으로 보인다.⁶² Sadakane 등⁶³은 같은 동물 모델에서 DiNP를 경구 투여하였을 때에도 호산구 침윤, 비만세포 탈과립화, IL-13 및 macrophage inflammatory protein-1 α 의 발현 증가와 아토피피부염 병변의 악화를 관찰하였다. 그러나 아토피피부염 환자에서 피부병변을 악화시키는 프탈레이트의 종류, 노출 기간, 노출 농도 등에 대해서는 아직 추가 연구가 필요한 상태이다.

프탈레이트 노출을 줄이기 위해서는 프탈레이트가 들어있지 않은 제품으로 대체하고, 플라스틱 용기 혹은 랩을 전자레인지에서 데우는 행위는 피하는 것이 좋다.

앞으로의 과제

일반 가정의 실내 환경에서 흔히 노출되고 있는 물질 중 아토피피부염에 영향을 미치는 주요 원인들에 대한 규명이 필요하다. 우리의 생활 패턴이 점차 서구화됨에 따라 집먼지진드기와 반려동물로부터 유래하는 알레르겐에의 노출이나, 주거형태, 가구, 건축자재, 생활가전 등 다양한 종류의 화학물질에의 노출도 이미 증가하였으며, 새로운 화학물질이나 방사성물질 등에 대한 위험도 상존하고 있다. 아마도 주거 지역, 국가, 사회경제적 상태, 인종적 차이, 생활 습관 등에 의해 개인별 노출 환경 요인과 기여도는 모두 다를 것으로 추정되므로 이를 규명하기 위한 연구가 지속되어야 할 것이다. 아울러 각각의 실내 환경 요인이 아토피피부염의 발생 및 악화시키는 기전은 다양하게 제안되어 있으나(Fig. 1), 인간의 세포 연구 혹은 생체 내 연구를 통해 밝혀져야 한다. 또한 앞으로는 연령에 따른 생애주기별 영향, 장기간 노출에 따른 합병증 발생 여부, 환자의 유전 소인이나 실외 환경 요인에 의한 복합 노출에 대한 연구 등도 이루어져야 할 것이다.

Fig. 1. A proposed mechanism by which exposure to indoor air pollutants affects the development or aggravation of AD. AD, atopic dermatitis; ETS, environmental tobacco smoke; GST, glutathione s-transferase; Treg, T regulatory cells; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; VOC, volatile organic compounds; IL, interleukin; IFN, interferon.

결론

아토피피부염의 적절한 치료를 위해 악화 인자로 작용하는 환경 요인에 대한 관리는 필수적으로 요구된다. 특히 소아에서의 적극적인 치료 및 관리는 단기적으로는 증상 악화를 예방하기도 하지만 장기적인 관점으로 볼 때 피부염의 지속이나 알레르기행진과 같은 합병증의 발생을 예방한다는 차원에서도 중요하다고 할 수 있다. 아토피피부염의 악화에 관여하는 여러 다양한 환경 요인이 있지만 이 시기에는 가정이나 어린이 공용시설 등의 실내에서 많은 시간을 보내고 있으므로 실내 환경 요인이 대단히 중요한 요소라는 점을 짐작할 수 있다. 따라서 이미 인과관계가 규명된 실내 환경 요인 혹은 아직 근거가 충분하지 않지만 잠재적인 악화 인자로 작용할 수 있는 실내 환경 요인에 대해서는 철저한 관리가 요구된다. 특히 환자마다 노출되고 있는 환경 요인의 종류와 농도 등은 모두 다를 수 밖에 없기 때문에 개인별 실내 환경 요인의 파악과 적절한 조절이 요구된다고 하겠다.

REFERENCES

1. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S65-76.
2. Czarnewicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1723-34.
3. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse

- WW, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: mechanisms and interventions". *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:894-913.
4. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-79.
5. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9; discussion 1000.
6. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:593-603.
7. US EPA, O., 2014a. Introduction to Indoor Air Quality [Internet]. Washington, D.C.; United States Environmental Protection Agency; [cited 2017 Dec 7]. Available from: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/introduction-indoor-air-quality>.
8. Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerlov P. Incidence trends of atopic dermatitis in infancy and early childhood in a nationwide prescription registry study in Norway. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184145.
9. Hamann CR, Andersen YME, Engebretsen KA, Skov L, Silverberg JI, Egeberg A, et al. The effects of season and weather on healthcare utilization among patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;32:1745-53.
10. Rehnbinder EM, Advocaat Endre KM, Lodrup Carlsen KC, Asaranoj A, Stensby Bains KE, Berents TL, et al. Predicting skin barrier dysfunction and atopic dermatitis in early infancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:664-73.e5.
11. Noh SR, Kim JS, Kim EH, Jeon BH, Kim JH, Kim YM, et al. Spectrum of susceptibility to air quality and weather in individual children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:179-87.
12. Fleischer AB Jr. Atopic dermatitis: the relationship to temperature and seasonality in the United States. *Int J Dermatol* 2019;58:465-71.
13. Chu H, Shin JU, Park CO, Lee H, Lee J, Lee KH. Clinical diversity of atopic dermatitis: a review of 5,000 patients at a single institute. *Allergy*

- Asthma Immunol Res 2017;9:158-68.
14. Hendricks AJ, Vaughn AR, Clark AK, Yosipovitch G, Shi VY. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2018;89:105-11.
15. Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int* 2018;67:455-9.
16. Kim M, Kim YM, Lee JY, Yang HK, Kim H, Cho J, et al. Seasonal variation and monthly patterns of skin symptoms in Korean children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:294-9.
17. Drago G, Perrino C, Canepari S, Ruggieri S, L'Abbate L, Longo V, et al. Relationship between domestic smoking and metals and rare earth elements concentration in indoor PM_{2.5}. *Environ Res* 2018;165:71-80.
18. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884-93.
19. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JL. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1119-25.e1.
20. Wang JJ, Guo YL, Lin TJ, Chen PC, Wu YN. GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:124-9.
21. Wang JJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:535-43.
22. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Roder S, Olek S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:543-50.
23. Tagiyeva N, Sheikh A. Domestic exposure to volatile organic compounds in relation to asthma and allergy in children and adults. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1611-39.
24. Chin JY, Godwin C, Parker E, Robins T, Lewis T, Harbin P, et al. Levels and sources of volatile organic compounds in homes of children with asthma. *Indoor Air* 2014;24:403-15.
25. Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 2007;17:259-77.
26. Kwon JW, Park HW, Kim WJ, Kim MG, Lee SJ. Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation. *Environ Health* 2018;17:65.
27. Herberth O, Fritz GJ, Rehwagen M, Richter M, Roder S, Schlink U. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:241-7.
28. Herberth G, Herzog T, Hinz D, Roder S, Schilde M, Sack U, et al. Renovation activities during pregnancy induce a Th2 shift in fetal but not in maternal immune system. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:309-16.
29. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag CG. Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS One* 2010;5:e13423.
30. Kwon JH, Kim E, Chang MH, Park EA, Hong YC, Ha M, et al. Indoor total volatile organic compounds exposure at 6 months followed by atopic dermatitis at 3 years in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:352-8.
31. Weisse K, Lehmann I, Heroux D, Kohajda T, Herberth G, Roder S, et al. The LINA cohort: indoor chemical exposure, circulating eosinophil/basophil (Eo/B) progenitors and early life skin manifestations. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1337-46.
32. Araki A, Kanazawa A, Kawai T, Eitaki Y, Morimoto K, Nakayama K, et al. The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. *Sci Total Environ* 2012;423:18-26.
33. Matsunaga I, Miyake Y, Yoshida T, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, et al. Ambient formaldehyde levels and allergic disorders among Japanese pregnant women: baseline data from the Osaka maternal and child health study. *Ann Epidemiol* 2008;18:78-84.
34. Kim EH, Kim S, Lee JH, Kim J, Han Y, Kim YM, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One* 2015;10:e0119501.
35. Huss-Marp J, Eberlein-Konig B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, et al. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy* 2006;36:338-45.
36. Lehmann I, Thoenke 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.
37. Satou N, Ishihara K, Hiratsuka M, Tanaka H, Endo Y, Saito S, et al. Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:194-201.
38. Lee H, Bae HC, Kim J, Jeong SH, Ryu WI, Son SW. Chloroform upregulates early growth response-1-dependent thymic stromal lymphopoietin expression via the JNK and ERK pathways in human keratinocytes. *Int J Dermatol* 2015;54:e521-6.
39. Kim JH, Lee KM, Koh SB, Kim SH, Choi EH. Effect of polyurethane pain on indoor air quality and atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2010;48:198-205.
40. Kim J, Han Y, Ahn JH, Kim SW, Lee SI, Lee KH, et al. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:357-63.
41. Xu B, Aoyama K, Takeuchi M, Matsushita T, Takeuchi T. Expression of cytokine mRNAs in mice cutaneously exposed to formaldehyde. *Immunol Lett* 2002;84:49-55.
42. Saito A, Tanaka H, Usuda H, Shibata T, Higashi S, Yamashita H, et al. Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environ Toxicol* 2011;26:224-32.
43. Kim JY, Jeong MS, Park KY, Seo SJ. Aggravation of atopic dermatitis-like symptoms by consecutive low concentration of formaldehyde exposure in NC/Nga mice. *Exp Dermatol* 2013;22:219-21.
44. Han RT, Back SK, Lee H, Lee J, Kim HY, Kim HJ, et al. Formaldehyde-induced aggravation of pruritus and dermatitis is associated with the elevated expression of Th1 cytokines in a rat model of atopic dermatitis. *PLoS One* 2016;11:e0168466.
45. Eberlein-Konig B, Przybilla B, Kuhn P, Pechak J, Gebefugi I, Kleinschmidt J, et al. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:141-3.
46. North ML, Takaro TK, Diamond ML, Ellis AK. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:496-502.
47. Lucattini L, Poma G, Covaci A, de Boer J, Lamoree MH, Leonards PEG. A review of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in the indoor environment: occurrence in consumer products, indoor air and dust. *Chemosphere* 2018;201:466-82.
48. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Envi-*

- ron Health Perspect 2004;112:1393-7.
49. Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K, et al. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ* 2014;485-486:153-63.
 50. Wang JJ, Lin CC, Lin YJ, Hsieh WS, Chen PC. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. *Environ Int* 2014;62:48-54.
 51. Herberth G, Pierzchalski A, Feltens R, Bauer M, Roder S, Olek S, et al. Prenatal phthalate exposure associates with low regulatory T-cell numbers and atopic dermatitis in early childhood: results from the LINA mother-child study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1376-9.e8.
 52. Soomro MH, Baiz N, Philippat C, Vernet C, Siroux V, Nichole Maesano C, et al. Prenatal exposure to phthalates and the development of eczema phenotypes in male children: results from the EDEN Mother-Child Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2018;126:027002.
 53. Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF, et al. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect* 2012;120:1475-80.
 54. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Podlecka D, Stelmach W, Polanska K, et al. The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:72-8.
 55. Smit LA, Lenters V, Hoyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, et al. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* 2015;70:653-60.
 56. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Luque N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:370-8.
 57. Cabaneiro A, Fernandez I, Perez-Ventura L, Carballas T. Soil CO₂ emissions from Northern Andean paramo ecosystems: effects of fallow agriculture. *Environ Sci Technol* 2008;42:1408-15.
 58. Berger K, Eskenazi B, Balmes J, Holland N, Calafat AM, Harley KG. Associations between prenatal maternal urinary concentrations of personal care product chemical biomarkers and childhood respiratory and allergic outcomes in the CHAMACOS study. *Environ Int* 2018;121:538-49.
 59. Buckley JP, Quiros-Alcala L, Teitelbaum SL, Calafat AM, Wolff MS, Engel SM. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years. *Environ Int* 2018;115:79-88.
 60. Berger K, Eskenazi B, Balmes J, Kogut K, Holland N, Calafat AM, et al. Prenatal high molecular weight phthalates and bisphenol A, and childhood respiratory and allergic outcomes. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:36-46.
 61. Kim EH, Jeon BH, Kim J, Kim YM, Han Y, Ahn K, et al. Exposure to phthalates and bisphenol A are associated with atopic dermatitis symptoms in children: a time-series analysis. *Environ Health* 2017;16:24.
 62. Koike E, Yanagisawa R, Sadakane K, Inoue K, Ichinose T, Takano H. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. *Environ Health Perspect* 2010;118:472-8.
 63. Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Koike E. Effects of oral administration of di-(2-ethylhexyl) and diisononyl phthalates on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014;36:61-9.