

BCG 백신 접종과 알레르기질환과의 관계

울산대학교 의과대학 소아과학교실, 인제대학교 의과대학 소아과학교실*,
한림대학교 의과대학 소아과학교실[†], 을지대학교 의과대학 소아과학교실[‡],
연세대학교 의과대학 소아과학교실[§], 인하대학교 의과대학 소아과학교실^{||},
성균관대학교 의과대학 소아과학교실[¶], 아주대학교 의과대학 소아과학교실**

유진호 · 김효빈* · 이소연[†] · 박화영[‡] · 김우경* · 손명현[§]
임대현^{||} · 심정연[¶] · 이수영** · 이혜란[†] · 홍수중

=Abstract=

The Relationship between BCG Vaccination and Allergic Diseases

Jinho Yu, M.D., Hyo Bin Kim*, M.D., So Yeon Lee[†], M.D., Hwa Young Park[‡], M.D.
Woo Kyung Kim*, M.D., Myung Hyun Son[§], M.D., Dae Hyun Lim^{||}, M.D.
Jeong Yeon Shim[¶], M.D., Soo Young Lee**, M.D., Hye Ran Lee[†], M.D. and Soo Jong Hong

*Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine,
College of Medicine, Inje University*, College of Medicine, Hallym University[†],
College of Medicine, Eulji University[‡], College of Medicine, Yonsei University[§],
College of Medicine, Inha University^{||}, College of Medicine, Sungkyunkwan University[¶], Seoul,
College of Medicine, Ajou University**, Suwon, Korea*

Purpose : An increase in the prevalence of allergic diseases in our country as well as countries with a western life style may be due to a decrease in exposure to infectious agents in the early life. The aim of this study is to identify the relationship between BCG vaccination and allergic diseases in school-aged children.

Methods : A questionnaire survey was conducted on 8,378 elementary school children, in Seoul, Korea. Multiple logistic regression analysis was performed to investigate the independent relationship between BCG vaccination and allergic diseases.

Results : The significant associations between BCG vaccination and diagnosis of asthma or current wheeze (adjusted OR: 0.49 [95% CI: 0.29-0.82], 0.51 [0.28-0.93], respectively), all being adjusted by confounding factors. However, there was no association between BCG vaccination and diagnosis of allergic rhinitis or atopic dermatitis, or current symptoms of allergic rhinitis or atopic dermatitis.

Conclusion : These findings suggest that BCG vaccination in early childhood may prevent the development of asthma in school-aged children in Seoul, Korea. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2008;18:167-173]

Key Words : BCG, Allergic disease, Asthma, Children

서 론

접수 : 2008년 5월 16일, 승인 : 2008년 6월 14일
책임저자 : 홍수중, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실
Tel : 02)3010-3379 Fax : 02)3010-6978
E-mail : sjhong@amc.seoul.kr

알레르기질환의 유병률이 서구화된 사회뿐만 아니라 국내에서도 최근 증가하였다.^{1,2)} 알레르기

질환의 발생이 유전과 환경의 상호 작용의 결과로 알려져 있으나, 최근 50 년 사이에 급격한 증가는 환경적 요인에 기인할 것으로 추정된다. 위생가설에 의하면³⁾ 면역 발달을 결정하는 중요한 시기인 이른 소아기에 미생물에 대한 노출이 알레르기질환의 발생을 예방할 것으로 생각되며, 이를 뒷받침하는 역학적, 실험적 연구 결과 들이 최근 많이 제시되고 있다.⁴⁻¹¹⁾

Shirakawa 등이 purified proteins derivatives (PPD) 피부반응과 알레르기질환 사이의 역상관관계를 보고¹³⁾한 이후로 BCG 백신 접종과 알레르기질환과의 관계를 규명하고자 하는 많은 연구가 진행되었다.¹³⁻²⁰⁾ 일부는 관계가 있다는 결과를 보였지만,¹³⁻¹⁵⁾ 일부는 그렇지 못하였다.¹⁶⁻²⁰⁾ 이러한 결과의 불일치는 연구 대상의 차이와 BCG 접종 유무에 대한 확인 방법의 차이에서 비롯되는 것으로 추정할 수 있다.

국내에서는 모든 신생아에게 생후 4주 이내에 BCG백신 접종을 권장하고 있으며 한 보고²¹⁾에 의하면 99.2%라는 매우 높은 접종률을 보이고 있으며, 또한 국내의 결핵의 유병률 및 접촉은 상대적으로 높을 것으로 생각한다.²²⁾ 이러한 것들은 국내에서 BCG 백신 접종과 알레르기질환의 관계를 규명하는 데 장애물로 작용할 수 있다. 현재까지 국내에서 BCG 백신 접종과 알레르기질환의 관계에 대한 보고가 일부 있으나,²³⁾ 대규모의 역학 조사 결과는 없다.

이 연구의 목적은 국내에서 BCG 백신 접종과 학동기 알레르기질환과의 관련성 여부를 조사하는 것이다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 9-11월에 걸쳐 서울지역 10개 초등학교 총 8,378명을 대상으로 설문지 조사를 시행하였다. 설문지 회수율은 94.4% (7,924/8,378)이었던

다. 성비는 남아 4,356명 대 여아 4,022명으로 전체 연구대상에서 남아의 비율은 52.0%이었다. 연령은 9.8 ± 2.3 년(평균±표준편차)이었고, 연령의 분포는 6년 2.1%, 7년 15.2%, 8년 16.7%, 9년 16.7%, 10년 17.5%, 11년 17.8%, 12년 14.0%이었다.(Table 1) 설문지에 응답한 대상 중 본 연구 목적에 부합하여 분석에 사용할 수 있는 BCG 백신 접종 설문 문항과 알레르기질환에 대한 설문 문항에 응답한 대상은 총 84.4% (7,074/8,378)명이었다.

2. 방 법

1) 설문지 조사

국제 아동 천식 및 알레르기 질환 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) 설문지를 사용하여 조사하였고, 설문지 내용은 크게 3가지로 구성되었다. 첫째는 인구통계학적 변수로 성명, 성별, 연령, 키, 몸무게 등의 항목이 포함되었고, 둘째는 천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 알레르기결막염, 식품 알레르기 진단 및 증상에 대한 병력 항목으로 구성되었고, 셋째는 알레르기질환과 관련한 환경 요인에 대한 항목으로 구성되었다. 설문 조사를 위하여 각 학교를 담당한 소아알레르기 호흡기 전문의사의 학교 방문을 통하여 교장 선생님과 보

Table 1. Response Rate and Age Distribution of the Subjects

No of schools	10
No of subjects surveyed	8,378
No of responses, % (n)	94.4 (7,924)
No of subjects included analysis	7,074
Sex, % (M:F)	52.0 (4,356:4,022)
Distributions of age, %	
6 years	2.1
7 years	15.2
8 years	16.7
9 years	16.7
10 years	17.5
11 years	17.8
12 years	14.0

건 선생님에게 연구 목적과 설문지 배포 및 수거 방법에 대한 설명이 선행되었고 각 담임 선생님에게는 안내문으로 설명을 하였다. 보호자에게는 미리 안내문을 배포하여 동의를 받았다. 설문은 학생과 보호자가 함께 응답하도록 하였다. BCG 백신 접종 유무 파악을 위한 설문 문항은 다음과 같다. “댁의 자녀가 비씨지(BCG, 결핵예방) 접종을 받은 적이 있었습니까?”. 알레르기질환의 진단과 최근 증상에 대한 설문 문항은 천식의 경우 각각 “댁의 자녀가 태어나서 지금까지 천식이라고 진단 받은 적이 있었습니까?”, “댁의 자녀가 지난 12개월 동안 숨쉴 때 가슴에서 쉼쉼거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있습니까?”로 질문하였다. 알레르기비염의 진단과 최근 증상에 대한 설문 문항은 각각 다음과 같다: “댁의 자녀가 태어나서 지금까지 알레르기비염으로 진단받은 적이 있었습니까?”, “댁의 자녀가 지난 12개월동안 감기나 독감을 앓고 있지 않은데도 재채기 또는

콧물 또는 코막힘 증상을 보인 적이 있었습니까?”. 아토피피부염의 진단과 최근 증상에 대한 설문 문항은 각각 다음과 같다: “댁의 자녀가 태어나서 지금까지 습진(‘태열’ 또는 ‘아토피피부염’이라고도 함)으로 진단받은 적이 있었습니까?”, “댁의 자녀가 지난 12개월동안 가려운 피부발진(‘태열’ 또는 ‘아토피피부염’이라고도 함)이 나타난 적이 있었습니까?”.

2) 통계처리

통계처리는 SAS 프로그램을 이용하여 처리하였고, BCG 백신 접종군과 비접종군 사이에서 비연속 변수의 차이는 χ^2 test를 이용하였고, 연속 변수의 차이는 t test를 이용하였다. 알레르기질환에 대한 BCG 백신 접종의 odds ratio (OR)은 logistic regression을 이용하였고, 최종적으로 다음과 같은 혼란 변수를 보정하여 adjusted OR (aOR)을 산출하였다. 성, 연령, 사회경제적 상태, 부모의 최근 흡연, 임신중 산모 흡연, 알레르기질환

Table 2. Characteristics of BCG Vaccinated and Non-vaccinated Children

Variable	BCG vaccinated n= 6,869	BCG non-vaccinated n=205	Total n=7,074	P
Sex, % (M:F)	51.7 (3,529:3,291)	48.3 (99:106)	51.7 (3,628:3,397)	0.330
Age, years*	9.3±1.7	10.2±1.6	9.4±1.7	0.000
Height, cm*	139.2±12.3	142.8±12.7	139.6±12.4	0.000
Weight, kg*	35.2±10.3	38.8±11.9	35.6±10.4	0.000
SES				
Rich, % (n)	22.4 (1,479/6,594)	23.6 (45/191)	22.5 (1,524/6,785)	
Middle, % (n)	52.2 (3,441/6,594)	50.8 (97/191)	52.1 (3,538/6,785)	0.914
Poor, % (n)	25.4 (1,674/6,594)	25.7 (49/191)	25.4 (1,723/6,785)	
Number of older siblings*	0.7±0.7	1.0±1.1	0.7±0.7	0.001
Familial allergic disorder, % (n)	39.0 (2,209/5,659)	30.7 (54/176)	38.8 (2,263/5,835)	0.025
Prematurity, % (n)	4.8 (312/6,486)	6.9 (13/188)	4.9 (325/6,674)	0.186
Breast milk feeding> 3 months, % (n)	31.1 (2,101/6,765)	36.0 (67/186)	31.2 (2,168/6,951)	0.149
Maternal smoking during pregnancy, % (n)	0.8 (57/6,869)	4.4 (9/205)	0.9 (66/7,074)	0.000
Exposure to environmental tobacco smoke, % (n)	48.1 (2,913/6,057)	46.2 (79/171)	52.0 (3,233/6,222)	0.625
Presence of cat or dog, % (n)	11.3 (674/5,951)	16.2 (26/161)	11.5 (700/6,112)	0.058
Bronchiolitis before age 2 years, % (n)	12.2 (829/6,798)	7.4 (15/202)	12.1 (844/7,000)	0.040
Day care attendance in the first year, % (n)	7.8 (511/6,071)	5.6 (11/196)	7.3 (522/6,778)	0.266

SES, socioeconomic status; SES was classified into the rich (=60,000 won), middle (30,000 to 60,000 won), and poor (<30,000 won) according to household electric charge.

*Mean±SD

환 가족력, 고양이 또는 개의 소유, 형 또는 누나의 수, 2세 이전의 모세기관지염, 1세 이전에 놀이방, 어린이집 또는 유아원을 다닌 경험, 3개월 이상의 모유 수유, 거주지, 미숙아 출생을 혼란 변수로 고려하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. BCG 접종군과 비접종군의 인구통계학적, 역학적 특징

총 7,074명의 전체 연구 대상의 성별은 남아 3,628명, 여아 3,397명이었고 연령은 9.4 ± 1.7 년이었다. BCG 백신 접종자와 BCG 비접종자는 각각 6,869, 205명으로 접종률은 97.1%이었다. BCG 백신 접종자와 BCG 비접종자 사이에 연령이 각각 9.3 ± 1.7 , 10.2 ± 1.6 년으로 통계적으로 차이가 있었으며, ($P=0.000$) 알레르기질환에 영향을 줄 수 있는 인자인 형 또는 누나의 수, 알레르기질환의 가족력, 임신중 산모 흡연, 2세 이전 모세기관지염 병력이 두 군 사이에서 통계적으로 차이가 있었다.(Table 2)

2. BCG 백신 접종과 알레르기질환의 관계

BCG 백신 접종과 알레르기질환의 관계를 분석하기 위해서는, BCG 접종군과 비접종군 사이에서 알레르기질환과 최근 증상에 영향을 미칠 수 있는 역학 인자들의 빈도의 차이가 있으므로 (Table 2) 이에 대한 보정이 필요하였다. 다른 위험인자를 보정한 후, BCG 백신 접종은 천식 진단 및 최근 천명의 위험을 감소시켰다.(각각 aOR: 0.49 [95% CI: 0.29-0.82], 0.51 [0.28-0.93]) 그러나 BCG 백신 접종은 알레르기비염 및 아토피피부염의 진단과는 연관성이 없었다.(각각 aOR: 1.50 [0.94-2.38], 1.46 [0.98-2.18]) 마찬가지로 알레르기비염 및 아토피피부염의 최근 증상과도 관계가 없었다.(각각 aOR: 1.07 [0.75-1.54], 0.97

[0.61-1.53], Table 3)

고 찰

본 연구의 결과 한국 초등학교 소아에서 BCG 백신 접종은 천식 진단 및 최근 천명의 위험을 감소시켰으나, 알레르기비염 및 아토피피부염의 진단과는 연관성이 없었다. 마찬가지로 알레르기비염 및 아토피피부염의 최근 증상과도 관계가 없었다.

최근 50년간 알레르기질환은 급격하게 증가되

Table 3. Outcome Variables Associated with BCG Vaccination

Outcome	BCG vaccination	
	uOR (95% CI)	aOR (95% CI)*
Asthma ever	0.71 (0.44-1.12)	0.49 (0.29-0.82)
Current wheeze	0.67 (0.39-1.15)	0.51 (0.28-0.93)
Atopic dermatitis ever	2.02 (1.41-2.91)	1.46 (0.98-2.18)
Current symptoms of atopic dermatitis	1.41 (0.91-2.61)	0.97 (0.61-1.53)
Allergic rhinitis ever	1.95 (1.34-2.84)	1.50 (0.94-2.38)
Current symptoms of allergic rhinitis	1.35 (0.99-1.86)	1.07 (0.75-1.54)
Allergic disorder ever	1.62 (1.21-2.17)	1.09 (0.77-1.54)
Current symptoms of allergic disorder	1.56 (1.04-2.32)	0.99 (0.61-1.61)

Abbreviations: R, unadjusted odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; allergic disorder ever means history of diagnosis of asthma, allergic rhinitis, or atopic dermatitis; current symptoms of allergic disorder means symptoms of asthma, allergic rhinitis, or atopic dermatitis within 12 months.

*Adjusted for sex, age, socioeconomic status, current parental smoking, maternal smoking during pregnancy, familial allergic disorder, presence of cat or dog, number of older siblings, bronchiolitis before age 2 years, day care attendance in the first year, breast milk feeding >3 months, area of residence, prematurity.

어 왔으며, 이러한 증가는 소아에서 보다 두드러지고 주로 서구화된 사회에서 보고되었다.²⁾ 이러한 증가를 식습관, 알레르기 항원에 대한 노출 정도에 의해 설명하려는 가설들이 있어왔지만, 1989년 Strachan³⁾이 고초열의 유병률이 가정 내 순위 소아의 수와 역상관관계가 있다고 보고한 후로는 이른 소아기에 미생물에 대한 노출이 알레르기질환의 발생을 예방할 것이란 위생가설에 의해 최근 알레르기질환의 증가를 설명하는 다수의 연구 결과들이 있어왔다.⁴⁻¹¹⁾ BCG 백신과 알레르기질환의 관계에 대한 연구도 그러한 시도 중 하나이다.

BCG 백신의 면역학적 효과는 어떤 인구집단을 대상으로 하느냐에 따라 달라질 수 있다. 환경적으로 교차반응을 하는 mycobacteria에 노출이 많은 지역에서는 BCG에 대한 면역을 획득할 수 있어, BCG접종 후 BCG가 증식하여 면역학적 효과를 만들기 전에 제거될 수 있다.²⁴⁾ 따라서 알레르기질환의 발현에 BCG 백신의 효과를 조사하기 위해서는 결핵의 발생률이 적고 다른 mycobacteria에 노출이 적은 지역이 적합할 것이다. 국내에서 결핵의 발생률은 97.3명/100,000명으로 알려져 있고,²²⁾ 다른 mycobacteria에 노출에 대한 빈도 등은 알려져 있지 않다. 상대적으로 높을 것으로 예상되는 결핵 발생률과 이에 대한 접촉은 BCG 백신과 알레르기질환의 관계를 확인하는데 있어서 고려해야 할 점이다. 그러나 아쉽게도 본 설문지는 결핵에 대한 질환을 확인할 설문 문항을 포함하고 있지 않았다.

BCG 백신 접종과 알레르기질환과의 관계를 파악하기 위해서는 정확하게 예방접종일과 접종 유무를 표기한 각 대상의 예방접종기록이 존재해야 한다. 본 연구는 설문에 의해 예방접종 유무를 확인하였으므로 기억 편견(recall bias)을 고려해야 할 것이다. 본 연구의 BCG 백신 접종률은 97.1%로서 예방접종 기록과 면담을 토대로 조사한 다른 보고²¹⁾의 99.2%보다 적으나 그 지역과 대상수가 다르므로 설문에 의한 예방접종 유무 확인의

정확도를 판단할 수는 없다.

BCG 백신 접종과 알레르기질환과의 관계에 대한 연구는 일반적으로 예방접종 기록 또는 반흔의 흔적으로 평가하는 백신 접종 유무 또는 PPD 피부 반응과 알레르기질환 또는 아토피 유무 등의 변수를 이용한다. 그리고 이러한 연구 결과들은 일치하지 않았다. Shirakawa 등은 PPD 피부 반응과 알레르기질환 사이의 역상관관계를 보여주었다.¹²⁾ 그러나 스웨덴과 노르웨이의 후향적 연구^{16, 17)}에서 BCG 접종 유무와 알레르기질환의 유병률 또는 알레르기 감각은 차이가 없었다. 최근 독일에서 보고된 출생 코호트 연구에서 BCG는 경미하게 알레르기질환을 예방하였다.²⁰⁾ 이러한 결과의 불일치는 앞에 BCG 접종을 확인하는 방식, 인구 집단의 결핵과 다른 mycobacterium에 대한 발생률 및 노출, 그리고 BCG 접종률의 차이, 그 외 다른 사회환경 및 사회 발달 정도 및 인종의 차이에 따라 영향을 받을 수 있기 때문이다. 본 연구는 BCG 백신이 알레르기질환 중 천식의 위험성을 낮추는 결과를 보여주었다. 이러한 결과의 기전은 이미 잘 알려진 것처럼 이른 소아시기에 접종하는 BCG가 T helper (Th)1²⁵⁾ 또는 조절 T세포²⁶⁾를 활성화시켜 Th2매개 알레르기 염증을 억제함으로써 알레르기질환의 발생을 예방하는 것으로 추정할 수 있다.

BCG 백신이 천식의 위험성을 낮추는 반면에 알레르기비염과 아토피피부염과는 관계가 없었다. 이는 알레르기비염과 아토피피부염의 증상과 진단을 설문지로 확인하는 것이 천식과 비교하여 실제 질환을 반영하지 못할 가능성이 있거나, 실제 질환의 병태생리가 서로 다를 가능성도 있다. 국내에서 사용하는 ISAAC 설문지의 경우 타당도 검증은 거쳤으나 실제 그 설문 문항이 의사의 진단과 일치하는지 여부를 확인한 것은 아니다. 또 다른 가능성으로는 의사의 진단과 설문지에 의한 진단이 일치한다고 가정했을 경우, 초등학교 연령에서 천식이 알레르기비염, 아토피피부염과 비교하여 면역학적으로 더욱 전형적인 알레르기

염증을 반영하기 때문에 그런 결과가 유도될 가능성이 있다. 또는 BCG 백신의 접종 부위의 국소 면역과 호흡기 질환의 발생과의 연관성에서 비롯되었을 가능성도 고려해 볼 수 있다.

본 연구 결과로 미루어 한국 소아에서 조기 연령에 BCG 백신 접종을 하는 것이 국내 학동기 소아의 천식 발현을 예방하는 효과가 있을 가능성을 시사한다.

요 약

목적: BCG 백신 접종의 알레르기질환 발현에 대한 예방 효과는 논란의 여지가 있다. 국내에서의 BCG 백신 접종과 학동기 알레르기질환과의 관련성을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 총 7,074명의 초등학생을 대상으로 ISAAC 설문지를 이용하여 BCG 접종의 유무와 알레르기질환의 진단 및 최근 증상의 유무를 알레르기질환에 대한 다른 위험인자를 고려하여 조사 분석하였다.

결과: BCG 백신 접종은 다른 위험인자를 보정한 후에 천식 진단 및 최근 천명의 위험을 감소시켰다.(각각 adjusted OR: 0.49 [95% CI: 0.29-0.82], 0.51 [0.28-0.93]) 그러나 BCG 백신 접종은 알레르기비염 및 아토피피부염의 진단과는 연관성이 없었다.(각각 1.50 [0.94-2.38], 1.46 [0.98-2.18]) 마찬가지로 알레르기비염 및 아토피피부염의 최근 증상과도 관계가 없었다.(각각 1.07 [0.75-1.54], 0.97 [0.61-1.53])

결론: 본 연구 결과는 조기 연령의 BCG 백신 접종이 국내 학동기 소아의 천식 발현을 예방하는 효과가 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- 1) Hong SJ, Lee MS, Sohn MH, Shim JY, Han YS, Park KS, et al. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1556-62.
- 2) Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
- 3) Strachan DP. Hay-fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- 4) Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested casecontrol study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
- 5) Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* 2000;55:383-7.
- 6) Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:9991003.
- 7) Ayerbe MC, Perez-Rivilla A; ICOVAHB group. Assessment of long term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:150-6.
- 8) Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001;153: 653-8.
- 9) Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
- 10) Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:57-64.
- 11) Tulic MK, Wale JL, Holt PG, Sly PD. Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:604-12.
- 12) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between

- tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
- 13) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
 - 14) Gruber C, Meinlschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:177-81.
 - 15) Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: A historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:541-9.
 - 16) Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
 - 17) Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000;55:454-8.
 - 18) Matricardi PM, Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy, 6 years later: a fascinating, still unfinished, business. *Clin Exp Allergy* 2003;33:717-20.
 - 19) Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
 - 20) Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early BacilleCalmetteGuerin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001;107:E36.
 - 21) Choung JM, Kim JC, Eun SH, Hwang PH, Nyhambat B, Kilgore P, et al. Study on vaccination state in children: Jeonbuk province, 2000. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1234-340.
 - 22) Kim HJ. Current situation of tuberculosis and its control in Korea. *J Korean Med Assoc* 2006;49:762-72.
 - 23) Yi BH, Jang HS, Kong YS, Lee YJ, Lee KW. Survey on the association of the number of BCG scars and atopic diseases. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:226-33.
 - 24) Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG-implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:656-62.
 - 25) Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17:138-46.
 - 26) Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, Le Moine A, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002;8:625-9.