

실내 환경에서 집먼지 내독소에 대한 노출과 알레르기 감작과의 관계

연세대학교 의과대학 소아과학교실*, 내과학교실†, 알레르기 연구소‡, 두뇌한국21 의과학사업단‡

권병철*† · 승태원*† · 최성연*† · 신윤호*† · 이경은*†‡
손명현*†‡ · 김규언*†‡ · 박중원†‡‡ · 홍천수†‡‡

=Abstract=

House Dust Endotoxin Exposure and Allergic Sensitization in Korean Home Living Conditions

Byoung Chul Kwon, M.D.*†, Tae Won Song, M.D.*†, Sung Yon Choi, M.D.*†
Youn Ho Shin, M.D.*†, Kyung Eun Lee, MSC.*†‡, Myung Hyun Sohn, M.D.*†‡
Kyu-Earn Kim, M.D.*†‡, Jung Won Park, M.D.†‡‡ and Chein Soo Hong, M.D.†‡‡

Department of Pediatrics*, Internal Medicine†, Institute of Allergy‡,
Yonsei University College of Medicine, BK21 Project for Medical Science‡, Seoul, Korea

Purpose : Household endotoxin exposure in allergy and asthma has been gaining attention for its dual potential to exacerbate these conditions in individuals with established disease and to abrogate atopy before disease onset. The aim of this work was to analyze associations between current exposure to bacterial endotoxin in house dust and allergic sensitization in adults with asthma.

Methods : From the homes of 52 adults with asthma and 28 normal controls, house dust endotoxin(detected with a Limulus Amebocyte Lysate QCL-1000) and house dust mite allergens(*Der f 1* and *Der p 1*) were quantified. Allergen sensitization was measured by skin prick test.

Results : The endotoxin levels from mattresses were lower in the home of adults with asthma than in that of normal controls. The endotoxin levels from mattresses detected in the home of adults with asthma were positively correlated with *Der p 1* levels and wheal size to housedust mite allergens on skin prick tests. Furthermore, the endotoxin levels in living room floor dust were positively correlated with *Der f 1* levels, but didn't relate with wheal size to house dust mite allergens.

Conclusion : Our results indicate that current exposure to house dust endotoxin might be positively associated with allergic sensitization in adults with asthma. [**Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2005;15:18-25**]

Key Words : House dust, Endotoxin, Allergic sensitization, Asthma

이 논문은 2003년도 대한소아알레르기 및 호흡기학회
AstraZeneca Award 보조에 의한 연구임.

접수 : 2004년 12월 24일, 승인 : 2005년 2월 21일

책임저자 : 손명현 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)361-5532 Fax : 02)393-9118

E-mail : mhsohn@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

천식은 반복적인 천명, 호흡곤란, 기침 등을
특징으로 하는 기도의 만성 염증질환이며 가장

흔한 질환 중의 하나이다. 천식의 유병률은 세계적으로 증가하고 있으며 각 지역마다 차이를 나타내는데,^{1,2)} 그 원인으로는 다양한 주변 환경, 그 중에서도 내독소에 대한 노출이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

내독소는 그람 음성 세균 세포외막의 강력한 면역 자극성 lipopolysaccharide 성분이다. 내독소를 흡입할 경우 아토피성 및 비아토피성 천식 환자에서 기도 폐쇄와 기도내 염증반응을 악화시키는 것으로 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 집먼지 내의 내독소는 소아 천식의 중증도와 관련성이 있으며,⁶⁾ 고농도의 집먼지진드기 항원에 노출된 성인 천식 환자에 있어서 집먼지 내의 내독소는 천식의 증상을 악화시킴을 보고하였다.^{3,7)} 그러나, 대가족 또는 보육원에 조기 입학하게 되어 감염에 자주 노출되면 알레르기 질환의 발생이 억제되며, 어린 시기부터 내독소의 농도가 높은 농장이나 농촌 지역에서 자란 소아에서 알레르기 감작과 고초열(hay fever), 천식의 발생이 감소하였다.^{8,9)} 다른 연구에서도 어린 시기에 내독소와 세균 세포벽 성분에 대한 노출이 소아에서 아토피 질환의 발생을 감소시킴을 보고하였다.^{10,11)} 이와 같이 내독소가 천식과 기도 염증을 악화시킴과 동시에 아토피 질환을 예방한다는 보고가 있어, 그 역할에 대해 많은 논란이 되고 있다. 따라서 본 연구에서는 실내 환경에서 집먼지 내독소 및 집먼지진드기 항원의 농도를 측정하여 천식 환자와 정상인의 가옥 내에서의 차이점을 비교 분석하고, 천식 환자 가옥 내에서의 내독소 농도와 집먼지진드기 항원 농도, 총 IgE 농도 및 알레르기 감작과의 상관관계에 대해 알아보 고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

세브란스병원 알레르기 클리닉에 내원하여 본 조사에 참여를 희망한 천식으로 진단받은 환자

52명 및 알레르기 질환의 병력이 없는 정상인 28명으로 구성된 총 80명(80가구)을 대상으로 하였다.

2. 집먼지 채집 및 환경조사

1999년 8월부터 10월까지 천식 환자와 일반 가정을 방문하여 이불과 거실의 집먼지를 채집 하였다. 연구 대상 가구의 이불과 거실에서 휴대용 진공청소기(V-582T, 520W; LG)로 동일한 면적(1 m²)에서 일정 시간(2분) 동안에 집먼지를 채집하였다. 채집된 집먼지 중 입자가 고운 먼지만을 골라 검사할 때까지 냉동 보관하였다. 처음 먼지 채집시 가족 구성, 가옥의 종류(아파트, 단독 주택), 구조, 건축 연도, 주거 환경(침대 사용, 카펫, 누수, 커튼 사용 여부), 소득 수준, 애완동물 사육 유무, 청소 방법, 청소 횟수 등에 관한 기초 조사를 시행하였고, 이때 연구 대상자로부터 혈청을 채혈하였다.

3. 내독소 및 집먼지진드기 항원(Der f 1, Der p 1)의 측정

내독소는 표준 내독소로 *Escherichia coli* endotoxin을 이용하였고 Limulus Amebocyte Ly-sate QCL-1000(Bio Whittaker, Walkersville, MD, USA)을 사용하여 측정하였다. 채집한 집먼지 1 g 내의 집먼지진드기 항원을 two-site ELISA법(Indoor biotechnologies, VA, UK)으로 측정하였다. 채집한 먼지 100 mg을 먼저 0.1 % BSA-PBS 용액에서 항원을 4℃에서 24시간 동안 추출한 다음 이를 원심분리한 후 상층액내의 집먼지진드기 항원을 측정하였다.

4. 집먼지진드기 항원에 대한 감작 유무 판정

집먼지진드기 항원에 대한 감작 유무는 알레르기 피부단자 시험(Bencard Allergy Diagnosis, UK)과 기초 조사 당시 채혈한 혈청에서 총 IgE 및 집먼지진드기 항원에 대한 특이 IgE를 ELISA 방법으로 측정하여 판단하였다.

5. 통계

결과의 분석은 SAS 6.0을 이용하여 student's t-test, Spearman's rank correlation test, multiple regression analysis를 실시하였으며, 유의성 검정은 $P < 0.05$ 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 천식 환자 52명과 정상인 28명으로 총 80명이었으며, 각 군의 평균 연령은 36.48 ± 10.10 세, 45.40 ± 13.49 세이었다. 가구 주거형태별로 보면 천식 환자군에서 아파트가 27가구(51.9%), 연립주택 16가구(30.8%), 단독주택 9가구(17.3%)이었고, 정상인에서는 아파트 13가구(46.4%), 연립주택 5가구(17.9%), 단독주택 10(35.7%)이었다. 흡연을 하는 가정의 경우 천식 환자군에서 13가구(25%)이었으며, 정상인에서는 11가구(39.3%)이었다.(Table 1)

2. 가옥 내 내독소 및 집먼지진드기 항원 (*Der f 1*, *Der p 1*)의 농도

가옥 내 내독소 농도는 이불에서 채집된 경우 천식 환자군에서 정상인보다 통계학적으로 유의하게 감소된 소견을 보였으며, ($P < 0.05$) 거실에서 채집된 경우에는 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다. 집먼지진드기 항원(*Der f 1*, *Der p 1*) 농도는 이불과 거실 모두에서 천식 환자군과 정상인의 차이를 보이지 않았다.(Fig. 1)

3. 천식 환자 가옥 내에서 내독소 농도와 집먼지진드기 항원 농도 및 감작과의 상관관계

천식 환자 가정의 이불에서 채집한 집먼지 내의 내독소 농도는 *Der p 1* 농도와 양의 상관관계($r=0.65$, $P < 0.01$)를 보였으며, 집먼지진드기에 의한 팽진 크기와의 통계학적으로 유의한 양의 상관관계(wheel size of *D. farinae*, $r=0.33$, $P=0.02$; wheel size of *D. pteronyssinus*, $r=0.41$, $P < 0.01$)를 보였다.(Table 2) 거실에서 채집한 내독소 농도의 경우 *Der f 1* 농도와 유의한 양

Table 1. Basic Characteristics of Subjects

	Asthma group(n=52)	Control group(n=28)
Age, mean \pm SD(range)	36.48 \pm 10.10(12-60)	45.40 \pm 13.49(13-70)
Sex, n(%)		
Female	34(65.4)	18(64.3)
Male	18(34.6)	10(35.7)
Type of house, n(%)		
Apartment	27(51.9)	13(46.4)
Tenement house	16(30.8)	5(17.9)
Isolated house	9(17.3)	10(35.7)
No. of inhabitants, n(%)		
1-3	21(40.4)	4(14.3)
4-6	31(59.6)	24(85.7)
Presence of dog in the home, n(%)		
No	49(94.2)	24(85.7)
Yes	3(5.8)	4(14.3)
Smoking in the home, n(%)		
No	39(75.0)	17(60.7)
Yes	13(25.0)	11(39.3)

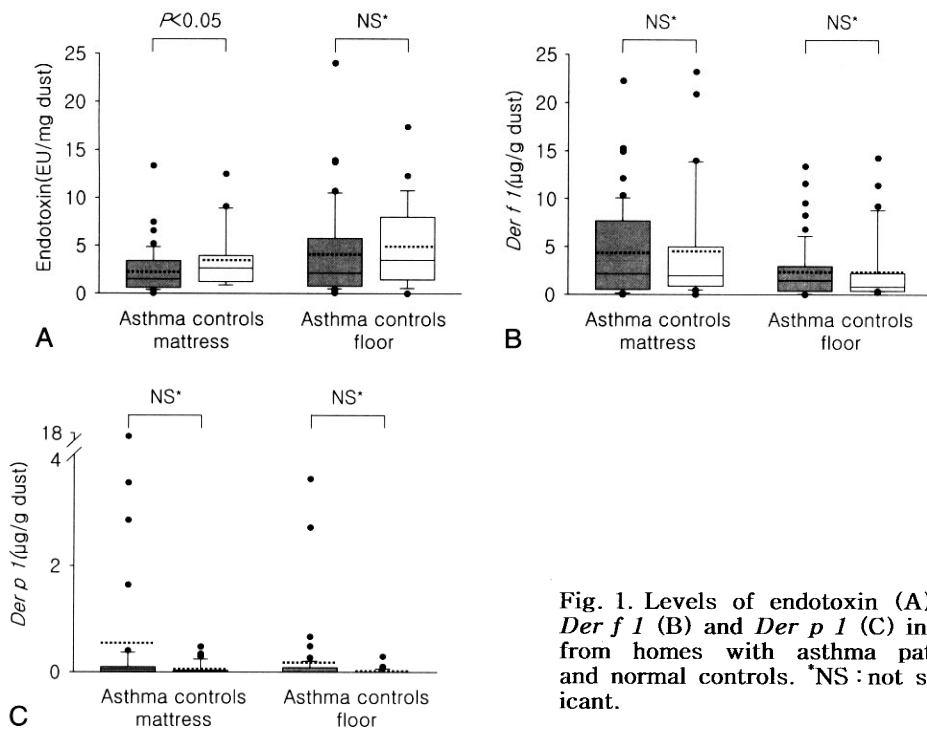


Fig. 1. Levels of endotoxin (A) and *Der f 1* (B) and *Der p 1* (C) in dust from homes with asthma patients and normal controls. *NS : not significant.

Table 2. Correlations between Endotoxin Levels in Mattress and Other Factors

Variables	r*	P value
Endotoxin in mattress	1.00	
Endotoxin in floor	0.33	0.02
<i>Der f 1</i> in mattress	-0.09	0.57
<i>Der p 1</i> in mattress	0.65	<0.01
Total IgE	0.15	0.29
Wheat size of <i>D. farinae</i>	0.33	0.02
Wheat size of <i>D. pteronyssinus</i>	0.41	<0.01

*Each correlation was assessed using Spearman's rank correlation. Coefficients and r means its value

의 상관관계($r=0.37$, $P=0.01$)를 보였으나 집먼지 진드기에 의한 팽진 크기와는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.(Table 3) 또한 이불과 거실에서 채집한 내독소 농도는 서로 간에 유의한 양의 상관관계($r=0.33$, $P=0.02$)를 보였다. *D. pteronyssinus*의 팽진 크기에 영향을 미치는 인자로는 다중 회귀 분석 상 이불 내의 내독소 농도와 천식 환자의 연령이 통계학적으로

Table 3. Correlations between Endotoxin Levels in Floor and Other Factors

Variables	r*	P value
Endotoxin in floor	1.00	
Endotoxin in mattress	0.33	0.02
<i>Der f 1</i> in floor	0.37	0.01
<i>Der p 1</i> in floor	0.20	0.16
Total IgE	-0.08	0.58
Wheat size of <i>D. farinae</i>	0.02	0.91
Wheat size of <i>D. pteronyssinus</i>	0.15	0.30

*Each correlation was assessed using Spearman's rank correlation. Coefficients and r means its value

로 의미있는 결과를 보였다.(Table 4) 그러나, *D. farinae*의 팽진 크기에 통계학적으로 유의한 영향을 미치는 인자는 관찰되지 않았다.(data not shown)

고 찰

내독소는 그람 음성 세균의 세포외막 성분으

Table 4. Multivariate Relationship between Wheal Size of *D. pteronyssinus* and Some Possible Risk or Protective Factors Based on a Multiple Regression Analysis

Variables	Regression coefficients	P value
Endotoxin in mattress	0.73	<0.01
Endotoxin in floor	0.20	0.15
<i>Der f 1</i> in mattress	0.42	0.07
<i>Der p 1</i> in floor	1.46	0.10
Age	-0.20	<0.01
Sex	0.83	0.48
Type of house	1.60	0.19
No. of inhabitants	0.23	0.61
Presence of dog in the home	-1.13	0.62
Smoking	-1.59	0.40

로 실내 환경에서 집먼지의 구성성분의 하나로 존재하고 있다.¹²⁾ 내독소에 대한 노출이 기도 염증반응을 항진시킴으로써 천식을 악화시킨다는 보고가 있으며, 이와는 달리 조기에 노출되었을 경우 Th1 세포 반응을 활성화시킴으로 아토피의 발생을 억제한다는 보고도 있다.

천식으로 진단된 성인에 있어 집안 환경 내의 집먼지 내독소 농도가 증가할수록 천식 증상이 증가하며,^{3, 7)} 6세에서 16세의 집먼지진드기에 감염된 소아를 대상으로 한 연구에서도 집먼지 내독소와 천식의 중증도 사이에 양의 상관관계가 있음을 보고하였다.⁶⁾ 또한 천식의 유무와 상관없이 소아와 1세 미만의 영아에서도 내독소 농도와 천명과의 관계에서 위와 비슷한 결과를 보였다.¹³⁻¹⁵⁾ 따라서, 집안 환경 내의 내독소에 대한 노출은 모든 연령에서 호흡기 증상을 악화시키며, 특히 천식을 가지고 있는 환자에서 이러한 현상이 증가함을 관찰할 수 있었다. 정상인을 대상으로 한 실험적인 연구에서도 집먼지 내독소를 흡입한 후 기도 내 반응을 알아본 결과, 내독소를 폐분절에 국소 자극하였을 경우, 내독소 자극 후 2-6시간인 초기반응으로 기관지폐포세척액에서 중성구의 증가와 TNF- α , IL-1 β , IL-6, G-CSF 등의 사이토카인의 증가, IL-8, MCP-

1, MIP-1 α 등의 케모카인의 증가를 관찰하였으며, 내독소 자극 후 24-48시간인 후기반응으로는 중성구, 대식세포, 단핵구, 림프구 등의 증가와 TNFR1, TNFR2, L-selectin 등의 염증인자의 증가를 관찰하였다.¹⁶⁾ 이와 같이 내독소가 기도 내 염증반응을 일으킴으로써 천식의 증상과 중증도를 악화시키는 것을 알 수 있었다.

이와는 달리 최근에는 알레르기 및 천식의 발생을 예방하는 내독소의 역할에 대한 많은 연구가 진행되었다. 위생가설에 따르면, 도시에서 자란 소아와 비교하여 농촌이나 농장에서 자란 소아에서 알레르기 및 천식의 유병률이 감소하였고, 이는 두군 간에 세균의 성분인 내독소에 대한 노출의 차이가 중요한 원인으로 생각되었다.^{17, 18)} 도시 지역의 역학적 연구 결과를 보면, 반복적인 천명 증상이 있고, 피부시험에서 양성인 영아에서 집먼지 내의 내독소의 농도가 낮았다.¹⁹⁾ 또한 내독소의 농도가 높을수록 말초 혈액 내 IFN- γ 를 생산하는 Th 세포의 농도가 증가하였다. 이처럼 어린 시절에 있어 내독소에 대한 노출은 IL-12와 IFN- γ 의 생성을 유도하여 Th1 면역 반응을 증진시키고, Th2 면역 반응을 억제함으로써 알레르기 질환을 예방할 것으로 생각되어진다.^{18, 20)}

이번 연구의 결과를 살펴보면, 성인 천식 환자와 정상인의 가옥 내의 내독소 농도를 비교하였을 때, 이불에서 채집한 내독소의 농도의 경우 천식 환자군에서 통계학적으로 유의하게 감소된 소견을 관찰하였다. 이러한 결과에 대한 원인을 유추해 보면, 만약 현재의 가정 환경이 어린 시절과 동일하다고 가정한다면 위생가설과 일치하는 결과로 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 다른 원인으로는 성인 천식 환자군에서 천식 치료에 있어 환경 관리, 특히 침실 관리를 철저히 함으로써 이불 내의 내독소의 농도가 감소하였을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

지금까지 내독소와 알레르기와의 관련성에 대한 많은 역학적 연구들이 위생가설과 관련하여

많이 보고되었으며, 특히 최근에는 알레르기 감작과의 관련성에 대하여 역학적 및 실험적 연구들이 진행되었다. 9-24개월의 영아를 대상으로 시행한 연구에서 가옥 내의 내독소의 농도가 높을수록 IFN- γ 를 생산하는 CD4+T세포가 많아짐을 관찰하였고, 따라서 어린 시절 내독소에 대한 노출이 Th1 면역반응을 항진시킴으로써 항원에 대한 감작을 예방할 수 있음을 보고하였다.¹⁹⁾ 또한, 학령기 소아(5-10세)와 성인을 대상으로 한 단면조사연구에서 내독소에 대한 노출 농도가 높을수록 알레르기 감작이 감소함을 보고하였다.^{21, 22)}

알레르기 감작에 미치는 내독소의 역할에 대한 동물실험에서 난백을 감작시키기 1일전과 감작 후 1, 2, 4일째에 내독소를 노출시켰을 경우 노출시키지 않은 군에 비해 난백-특이 IgE의 감소와 난백-특이 IgG의 증가를 관찰하였으나, 감작 후 6, 8, 10일째에 내독소를 노출시켰을 경우에는 난백-특이 IgE의 증가와 난백-특이 IgG의 감소, 그리고 내독소가 난백에 대한 알레르기 반응이 더욱 악화됨을 관찰하였다.²³⁾ 이와 같이 내독소 노출 시기에 따라 결과가 달랐던 이유에 대해서 위의 연구자들은 감작 후 4일째까지는 내독소의 노출에 의해 생성된 IFN- γ 와 IL-12가 B세포로부터 IgG의 생성을 유도하고, IgE로의 전환을 억제하지만, 감작 후 6일째부터는 IgE를 생성하는 형질세포(plasma cell)가 존재하게 되고, 이 세포들이 내독소에 의해 생성된 IFN- γ 와 IL-12에 반응하지 않았기 때문이라고 주장하였다.

본 연구에서는 이불에서 채집한 내독소의 경우, 피부시험에서 집먼지진드기의 팽진 크기와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 가지고 있었다. 이러한 결과는 이미 집먼지진드기에 감작된 상태에서 내독소에 대한 노출된 경우, 내독소가 특이 IgE의 생성을 억제하기보다 오히려 증가시켰기 때문으로 생각되어진다.

가옥 내 집먼지 내독소 농도는 여러 항원 농

도와 상관성이 있는 것으로 알려져 있다. 전향적인 코호트 연구에 의하면, 내독소 농도는 집먼지진드기 항원 및 고양이 항원 농도와 유의한 양의 상관관계가 있었고, 집먼지진드기 항원과 고양이 항원 농도 사이에도 유의한 양의 상관관계가 있었다.¹⁵⁾ 다른 연구에서도 가옥 내의 애완동물의 유무에 상관없이 내독소 농도가 고양이 항원과 개 항원 농도와 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.²⁴⁾ 하지만, Gereda 등²⁴⁾의 연구에 의하면 고양이와 개를 키우는 가옥에서는 집먼지 내독소 농도가 높을수록 고양이 항원과 개 항원 농도가 증가하였으나($P=0.02$), 애완동물을 키우지 않는 가옥에서의 집먼지 내독소 농도는 고양이 항원 농도와 유의한 양의 상관관계를 보였으며, 개 항원 농도와도 비록 통계학적인 의미는 없으나 양의 상관관계를 보였다. 저자들의 연구 결과에서도 이불에서 채집한 내독소 농도는 *Der p 1* 농도와 거실에서 채집한 내독소 농도는 *Der f 1* 농도와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계를 관찰할 수 있었다.

결론적으로 이번 연구에서는 천식 환자 가옥 내에서의 내독소의 농도가 집먼지진드기 항원의 농도와 양의 상관관계가 있었으며, 집먼지진드기에 의한 팽진 크기와도 유의한 양의 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었다. 이번 연구는 앞으로 소아에서 내독소의 역할에 대한 연구를 진행함에 있어 기초 자료로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 국내에서도 전향적인 코호트 연구를 포함한 내독소와 관련한 많은 연구들이 필요하리라 사료된다.

요 약

목적: 내독소는 그람 음성 세균의 세포외막 성분으로 실내 환경에서 집먼지의 구성성분의 하나로 존재하고 있다. 내독소에 대한 노출이 기도 염증반응을 항진시킴으로써 천식을 악화시킨다는 보고가 있었으며, 이와는 달리 조기에 노출

되었을 경우 Th1 세포 반응을 활성화시킴으로 아토피의 발생을 억제한다는 보고도 있었다. 본 연구에서는 실내 환경에서 집먼지 내독소 농도를 측정하여 천식 환자에서 내독소에 대한 노출이 알레르기 감작과 상관관계가 있는지 알아보고, 주요 실내 항원인 집먼지진드기 항원 농도와 의 상관관계를 알아보고자 한다.

방 법 : 세브란스병원 알레르기 클리닉에 내원하여 본 조사에 참여를 희망한 천식 환자 및 정상인 총 80명을 대상으로 하였다. 1999년 8월부터 10월까지 연구 대상 가정을 방문하여 이불과 거실의 집먼지를 채집하였고, 집먼지 내의 내독소 및 집먼지진드기 항원(*Der f 1*, *Der p 1*)의 농도를 측정하였다. 집먼지진드기 항원에 대한 감작 유무는 알레르기 피부단자 시험을 통해 팽진 크기를 측정하였다.

결 과 : 이불에서 채집한 먼지 내의 내독소 농도는 천식 환자군에서 정상인보다 낮게 측정되었으나, 집먼지진드기 항원(*Der f 1*, *Der p 1*) 농도는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 천식 환자군의 이불에서 채집한 먼지 내의 내독소 농도는 *Der p 1* 농도와 양의 상관관계($r=0.65$, $P<0.01$)를 보였으며, 피부단자 시험 상 집먼지진드기에 의한 팽진 크기와도 유의한 양의 상관관계를 보였다. 거실에서 채집한 내독소 농도의 경우 *Der f 1* 농도와 유의한 양의 상관관계($r=0.37$, $P=0.01$)를 보였으나 집먼지진드기에 의한 팽진 크기와는 상관관계를 보이지 않았다.

결 론 : 천식 환자 가옥 내에서의 내독소의 농도가 집먼지진드기 항원의 농도와 양의 상관관계가 있었으며, 집먼지진드기에 의한 팽진 크기와도 유의한 양의 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었다. 이번 연구는 앞으로 소아에서 내독소의 역할에 대한 연구를 진행함에 있어 기초 자료로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Senthilselvan A. Prevalence of physician-diagnosed asthma in Saskatchewan, 1981 to 1990. *Chest* 1998;114:388-92.
- 2) Vollmer WM, Osborne ML, Buist AS. 20-year trends in the prevalence of asthma and chronic airflow obstruction in an HMO. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1079-84.
- 3) Michel O, Kips J, Duchateau J, Vertongen F, Robert L, Collet H, et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1641-6.
- 4) Michel O, Duchateau J, Sergysels R. Effect of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J Appl Physiol* 1989;66:1059-64.
- 5) Eldridge MW, Peden DB. Allergen provocation augments endotoxin-induced nasal inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:475-81.
- 6) Rizzo MC, Naspitz CK, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Mimica I, Sole D. Endotoxin exposure and symptoms in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:121-6.
- 7) Michel O, Ginanni R, Duchateau J, Vertongen F, Le Bon B, Sergysels R. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1991;21:441-8.
- 8) Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss study on childhood allergy and respiratory symptoms with respect to air pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:28-34.
- 9) 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.
- 10) von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial com-

- ponents might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
- 11) Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
 - 12) Park JH, Spiegelman DL, Burge HA, Gold DR, Chew GL, Milton DK. Longitudinal study of dust and airborne endotoxin in the home. *Environ Health Perspect* 2000;108:1023-8.
 - 13) Douwes J, Zuidhof A, Doekes G, van der Zee SC, Wouters I, Boezen MH, et al. (1->3)-beta-D-glucan and endotoxin in house dust and peak flow variability in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1348-54.
 - 14) Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, Burge HA, Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:322-8.
 - 15) Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:847-54.
 - 16) O'Grady NP, Preas HL, Pugin J, Fiuza C, Tropea M, Reda D, et al. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1591-8.
 - 17) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
 - 18) Holla AD, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:141-5.
 - 19) Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
 - 20) Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-92.
 - 21) Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:939-44.
 - 22) Gehring U, Bischof W, Schlenvoigt G, Richter K, Fahlbusch B, Wichmann HE, et al. Exposure to house dust endotoxin and allergic sensitization in adults. *Allergy* 2004;59:946-52.
 - 23) 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.
 - 24) Bottcher MF, Bjorksten B, Gustafson S, Voor T, Jenmalm MC. Endotoxin levels in Estonian and Swedish house dust and atopy in infancy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:295-300.
 - 25) Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung DY, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:790-6.