

알레르기비염과 위생가설

지혜미,¹ 김민지,² 김현희,³ 김효빈,⁴ 나영호,⁵ 박 양,⁶ 성명순,⁷ 신윤호,⁸ 염혜영,⁹ 이경석,¹⁰ 이용주,¹¹ 전윤홍,³ 최봉석,¹² 최선희,⁵ 박용민¹³;
대한 소아알레르기 호흡기학회 비염연구회

¹차의과학대학교 의학전문대학원 분당차병원 소아청소년과, ²충남대학교 의과대학 세종충남대학교병원 소아청소년과, ³가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ⁴인제대학교 상계백병원 소아청소년과, ⁵경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁶원광대학교 의과대학 장흥통합의료병원 소아청소년과, ⁷순천향대학교 구미병원 소아청소년과, ⁸차의과학대학교 의학전문대학원 강남차병원 소아청소년과, ⁹서울의료원 소아청소년과, ¹⁰한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ¹¹연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 소아청소년과, ¹²경북대학교 의과대학 소아과학교실, ¹³건국대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Allergic rhinitis and hygiene hypothesis

Hye Mi Jee,¹ Minji Kim,² Hyun Hee Kim,³ Hyo-Bin Kim,⁴ Yeong-Ho Rha,⁵ Yang Park,⁶ Myongsoon Sung,⁷ Youn Ho Shin,⁸ Hye Yung Yum,⁹ Kyung Suk Lee,¹⁰ Yong Ju Lee,¹¹ Yoon Hong Chun,³ Bong Seok Choi,¹² Sun Hee Choi,⁵ Yong Mean Park¹³;
for the Rhinitis Study Group in the Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Diseases

¹Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam; ²Department of Pediatrics, Chungnam National University Sejong Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Sejong; ³Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ⁴Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; ⁵Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul; ⁶Department of Pediatrics, Jangheung Integrative Medical Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Jangheung; ⁷Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi; ⁸Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul; ⁹Department of Pediatrics, Seoul Medical Center, Seoul; ¹⁰Department of Pediatrics, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri; ¹¹Department of Pediatrics, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin; ¹²Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; ¹³Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

The hygiene hypothesis, first proposed in 1989, suggested that reduced exposure to infections in early life leads to allergic diseases by the defects in the establishment of immune tolerance. Although many studies provided evidence that some exposure conditions, including family size, antibiotics, probiotics, and viral or bacterial infections, are strongly related to the prevalence of allergic diseases, thereby supporting the hygiene hypothesis, some evidence does not provide acceptable results for the hygiene hypothesis. Further, most studies have focused on patients with asthma or atopic dermatitis, not allergic rhinitis. In this review, we summarize the recent studies for and against the 'hygiene hypothesis' and identify causal association with the prevalence of allergic rhinitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:3-8)

Keywords: Allergic rhinitis, Hygiene hypothesis, Allergy

서론

전 세계적으로 지난 30년간 알레르기질환의 빈도는 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다. 알레르기비염은 알레르기질환 중 가장 유병률이 높으며 소아의 가장 흔한 만성질환이다. 알레르기비염은 다른 알레르기질환과 마찬가지로 유전적 요인과 환경적 요인의 복합적 영향으로 발생하는데, 위생가설은 환경적인 인자가 어떻게 알레르기에 영향을 미치는지를 설명하는 대표적 가설 중 하나이다 (Fig. 1).¹ 1989년 Strachan에 의해 처음 제안된 이 가설은 출생 후 감염에 자주 노출될수록 건조열(hay fever) 발생이 적을 것을 관찰하

여, 출생 후 이른 시기에 감염에 노출되는 것이 Th1 림프구를 활성화시키며 Th2 림프구의 활성화를 억제하여 알레르기질환의 발생을 낮출 것이라고 주장하였다.¹ 이후 농가에서 자란 경우,² 형제자매가 많은 경우,³ 탁아시설에 빨리 노출된 경우,⁴ 영유아기에 항생제를 복용하지 않은 경우⁵ 등에서 그렇지 않은 경우에 비해 알레르기질환의 발생 빈도가 낮음을 보고하는 연구들이 다수 발표되었다. 또한 최근 수십 년간 감염질환이 감소하고 자가면역질환과 알레르기질환의 빈도가 증가하는 것도 위생가설을 뒷받침하는 증거가 되고 있다.⁶ 이러한 연구들을 통해 면역형성의 초기에 미생물에 노출되는 것이 알레르기질환의 발생과 연관성이 있음은 분명해 보이나 연

Correspondence to: Yong Mean Park <https://orcid.org/0000-0002-2586-584X>
Department of Pediatrics, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: +82-2-2030-7555, Fax: +82-2-2030-7748, Email: pymcko@gmail.com
Received: August 3, 2023 Revised: September 7, 2023 Accepted: September 7, 2023

© 2024 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/>).

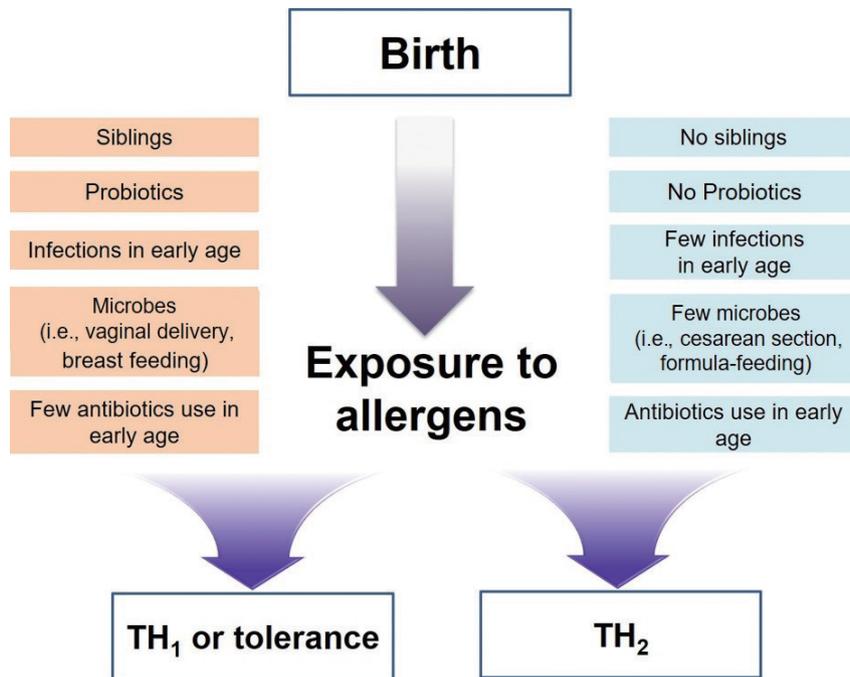


Fig. 1. Overview of hygiene hypothesis and environmental factors. TH1, T-helper 1 type; TH2, T-helper 2 type.

구 대상의 연령, 알레르기질환의 종류, 연구 방법 등에 따라 상반된 결과를 나타내기도 한다. 같은 방법의 연구 결과라 할지라도 각 알레르기질환에 따라 결과가 다르게 도출되기도 하는데 대부분의 연구들이 아토피피부염 또는 천식을 중심으로 연구를 진행하였고 알레르기비염 환자를 대상으로 한 연구는 상대적으로 적다. 알레르기비염은 다른 알레르기질환에 비해 표현형이 다양하고 알레르기 이외의 기전이 복합적으로 작용한다는 것을 고려할 때 다른 알레르기질환의 연구 결과와는 다른 양상을 나타낼 가능성도 높다.⁶ 이에 저자들은 알레르기비염과 위생가설의 연관성에 대하여 최근까지 진행되었던 국내외 연구들을 종합하여 주제별로 정리해 보고자 한다.

가족 구성원과 알레르기비염의 상관관계

생활 환경이 서구화되면서 가족 또는 형제자매의 수는 점차 줄어드는 경향을 보이고 알레르기질환의 빈도는 역으로 증가하는 경향을 보이는데, 위생가설은 이를 설명하기에 가장 적합한 이론이다. 손위 형제자매가 있으면 감염질환 노출의 빈도가 증가하게 되고, 이는 Th1 면역반응은 증가, Th2 반응은 감소하므로 알레르기질환의 발생 빈도를 낮춘다. 이러한 주장은 국내외의 다양한 연구에서 유의한 결과를 보였다. 2010년과 2012년 우리나라에서 시행한 두 역학 조사에서 손위 형제자매가 있는 경우 알레르기비염의 발생이 감소함을 보고하였고^{7,8} 2013년 대한 소아알레르기 호흡기학회 역학조사 연구위원회에서 시행한 알레르기질환의 유병률 조사

에서도 손위 형제자매가 있는 경우 청소년의 알레르기비염 진단 유병률이 유의하게 감소함을 보고한 바 있다.⁹ Yang 등¹⁰은 1,395명의 중학생을 대상으로 단면연구를 시행하여 손위 형제자매가 있는 경우 알레르기비염의 위험도가 감소한다고 보고하였다. Kim 등¹¹은 손위 형제자매가 있는 경우 알레르기비염의 위험도가 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다. 국외 연구에서도 유사한 결과를 보였는데, 네덜란드의 연구에서는 늦게 태어난 아이가 비염의 발생이 적었고¹² 일본과 덴마크의 연구에서는 형제자매가 있는 경우 알레르기비염의 위험도가 감소하였다.^{13,14} 홍콩에서 시행한 역학조사에서도 형제자매가 2명 이상인 경우 알레르기비염의 발생이 감소하였다.¹⁵ 이와 같이 형제자매가 있는 것이 알레르기비염의 유병률을 낮추는 인자로 작용하는 것이 국내외 연구에서 공통적으로 보고되고 있다. 그러나 대부분의 연구가 의사의 진찰이나 객관적 진단 검사 없이 설문지를 이용한 역학조사로 시행되었다는 점, 전향적 연구보다는 후향적 연구가 많았다는 점은 연구 결과를 해석하는데 제한점이라고 하겠다.

반려동물의 유무와 알레르기비염의 상관관계

반려동물이 점차 가족 구성원으로 받아들여지며 오랜 기간 실내에서 함께 생활하게 되면서 반려동물, 특히 개, 고양이 등의 동반 생활 여부가 알레르기질환에 미치는 영향에 대해서 다양한 연구가 이루어지고 있다. 다수의 역학연구에서 출생 후부터 함께 생활하여 영유아기 이전에 반려동물에 노출된 경우와 그렇지 않은 경우

에 알레르기질환의 발생 빈도 차이가 있는지 보았다. 국내 초등학교를 대상으로 시행한 알레르기질환에 대한 유병률 연구에서 출생 후 12개월 이내에 반려동물이 있었던 경우 알레르기비염의 유병률이 의미 있게 낮아, 영아기의 반려동물 노출이 학동기의 알레르기비염 발생 빈도를 낮추는 인자가 된다고 보고하였다.⁷ 반면 비슷한 연령을 대상으로 한 다른 연구에서는 반려동물이 알레르기비염의 유병률을 높이는 위험 인자(adjusted odds ratio, 1.73; 95% confidence interval, 1.14–2.63)라고 보고하거나,¹⁰ 반려동물의 유무가 영향을 미치지 않는다는 연구도 있었다.⁸ 연구 대상자의 연령대, 반려동물에의 노출 기간, 도시 또는 농촌 등 거주 지역의 차이 등에 따라 상이한 결과가 도출된 것으로 보인다. 국외 연구에서도 연구 디자인에 따라 다양한 결과를 보고하고 있는데, 유럽의 11개 출생코호트를 메타분석한 연구에서는 2세 이전에 개나 고양이에 노출된 경우 학동기의 동물 알레르기항원 감작률 증가에는 영향을 미쳤지만 알레르기비염의 유병률과는 의미 있는 연관성을 보이지 않았다고 보고하였다.¹⁶ 최근 싱가포르의 한 출생코호트 연구에서는 알레르기비염이 2–3세 이전에 발생하였는지, 이후에 발생하였는지에 따라 대상군을 나누어 출생 후 12개월 이전의 반려동물의 유무가 영향을 미치는지 조사하였는데 두 군 모두 유의한 연관성을 보이지 않았다.¹⁷

최근까지의 역학 연구 결과들을 종합해 보면 반려동물의 유무가 학동기 이후 알레르기비염 발생 및 유병률의 위험 인자가 되는 것은 아직 논란의 여지가 있다. 따라서 현재까지는 임상적으로 의사 환자에게 알레르기비염의 예방을 위해 반려동물과 함께 생활하는 것을 권장하거나, 권장하지 않는 등의 조언을 하는 것은 근거

가 불충분하다.

프로바이오틱스(probiotics)와 알레르기비염의 상관관계

영유아기의 면역 형성에 영향을 미치는 미생물 노출은 피부, 점막, 위장관 등 다양한 경로를 통하여 이루어지게 되는데 그중에서도 대장 내에는 대량의 장내 세균이 서식하여 자연스럽게 출생 직후부터 미생물에 노출되도록 유도한다. 프로바이오틱스는 *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* 등으로 구성되며 섭취 시 장내 환경을 개선하여 대장의 기능을 증진시키고, 잡균의 증식을 억제하며 적절한 Th1 면역반응을 유도하여 Th1/Th2 면역반응이 균형을 이루는 데 도움을 줄 수 있다. 출산 전후로 *Lactobacillus rhamnosus* GG를 임신부나 아기에게 6개월가량 꾸준히 투여하였을 때 아토피피부염의 발생이 감소하였거나 증상이 호전되었음을 보고하는 등^{18,19} 긍정적인 효과를 나타내어 최근 알레르기질환의 예방에 도움을 주는 건강식품으로 주목받고 있다. 그러나 군주의 종류, 환자의 중증도, 연구의 기간 등에 따라 치료효과가 상이하고^{20,21} 천식 또는 천명음 환자를 대상으로 한 연구에서도 프로바이오틱스가 예방적 효과가 있음을 입증하지 못하였다.¹⁴ 국내 연구에서도 임상연구는 주로 아토피피부염을 대상으로 하였고^{22–24} 알레르기비염을 증점적으로 대규모 이중맹검 환자-대조군 연구를 시행한 결과는 아직 없다. 설문지를 이용한 역학 조사에서는 Ahn 등²⁵이 1세 이전의 프로바이오틱스 섭취가 6세 이후의 소아의 알레르기비염의 유병률과 의미 있는 연관성이 없음을 보고한 바 있다.

국외 연구 또한 알레르기비염 단독 연구보다는 알레르기 면역반

Table 1. Recent clinical studies evaluating the efficacy of probiotics in patients with allergic rhinitis

Year	Study type	Subjects	Methods	Results	Reference
2008	DBPCT	20 SAR patients	Daily diary drink with live LcS, for 5 months	No significant differences in cytokine profiles	26
2013	DBPCT	60 AR patients	Daily diary drink with LcS	No significant differences in clinical symptoms, changes of the immunological microenvironment at nasal mucosa	27
2019	Meta-analysis	17 RCTs, 5,264 children	Probiotics (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG) pre- and/or postnatal periods for 3 months	No efficacy of probiotic supplementary therapy for AR	28
2018	DBPCT	104 Children	Daily probiotics (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019) supplement till age 2 years, ISAAC questionnaire at 11 years	No significant reduction in prevalence or risk of AR	29
2017	RCT	807 Mothers at 35 gestational weeks	Probiotics (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> mixture) supplement for 6 months for mothers and infants questionnaire at 10 years	Had more allergic rhino-conjunctivitis at age 5–10 years No preventive effect on AR ever	30
2002	DBPCT	18 SAR patients	Probiotics (<i>Lactobacillus rhamnosus</i>) supplement for 5.5 months	No beneficial treatment effect	31
2010	DBPCT	36 SAR patients	Probiotics (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 and <i>Bifidobacterium</i> adolescents) supplement for 2 months	No significant effects on the quality-of-life scores, use of antihistamines, or eosinophil cationic protein concentration in nasal lavage	32

DBPCT, double-blinded, placebo-controlled trial; SAR, seasonal allergic rhinitis; LcS, *Lactobacillus casei* Shirota; AR, allergic rhinitis; RCT, randomized controlled trial.

응에 대한 마우스모델 연구, 알레르기질환 전반을 조사하는 코호트 연구, 메타분석 연구 등이 다수를 차지하지만 알레르기비염 환자를 대상으로 한 임상 연구 결과도 상당수 보고되었다(Table 1).²⁶⁻³² 대부분의 연구에서 프로바이오틱스의 알레르기비염 예방효과 또는 증상 경감의 효과는 입증되지 않았다. 그러나 동물모델 연구나 코 점막 연구에서는 프로바이오틱스의 투여가 의미 있게 Th2 면역 반응에 관련된 사이토카인의 분비를 억제하거나 호산구의 감소를 유도하였다.^{33,34} 이를 종합하면 프로바이오틱스를 임상적으로 알레르기의 예방을 위해 사용하기에는 아직 어려움이 있지만 Th2 반응의 조절에 일부 관여하는 것은 분명하다. 향후 그 기전에 대한 더 자세한 연구와 대규모 임상연구를 통해 긍정적인 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

항생제 사용과 알레르기비염의 상관관계

위생가설이 제안된 이후 이를 입증하는 근거로 항생제의 사용 빈도가 알레르기질환 빈도와 상관관계를 가진다는 연구가 다수 발표되었다. 국민보험공단 자료를 바탕으로 분석한 국내 연구에서는 항생제의 사용 빈도가 높을수록 알레르기비염의 유병률이 증가한다고 보고하였고³⁵ 그 외 다수의 역학조사에서 영유아기 항생제 사용이 알레르기비염의 유병률을 증가시킨다고 보고하였다.^{7,8,10,11,36} 국외에서도 Bremner 등³⁷이 대규모 출생 코호트 연구를 통해 1세 이전에 항생제를 사용하는 것이 건초열 발생의 위험 인자라고 하였고, Alm 등^{38,39}도 생후 1주 이내에 항생제에 노출된 경우 5세 이후의 알레르기비염 유병률이 증가한다고 하였다.

이처럼 다수의 역학 연구에서 영유아기의 항생제 사용이 알레르기비염을 포함한 알레르기질환의 빈도를 증가시킨다는 일관된 결과를 보고하고 있다. 조사 지역, 항생제의 종류, 투여 기간 또는 알레르기질환의 종류 등에 따라 위험도의 차이는 보였지만 항생제가 알레르기질환의 위험 인자가 되는 것은 동일하다. 연구자들은 이러한 결과가 알레르기질환의 증가를 위생가설로 설명할 수 있는 가장 강력한 근거 중 하나라고 주장하는 반면, 다른 한편에서는 알레르기질환이 없는 사람이 병원을 더 적게 방문하거나, 동반질환으로 다른 감염을 가지게 될 가능성이 낮기 때문에 항생제를 쓰는 빈도가 낮아지는 것이라는 주장도 있다.⁴⁰

미생물(microbiome) 노출과 알레르기비염의 상관관계

자연분만 또는 모유 수유는 출생 직후부터 아기에게 정상 미생물 군집을 노출시켜 조절 T세포의 활성을 유도함으로써 면역관용을 가져오는 것으로 알려져 있다. 자연분만으로 태어난 아이에 비해 제왕절개를 통해 태어난 아이는 장내 정상균인 *Bifidobacteria* 나 *Bacteroides*가 적어지는데 이러한 정상 상재균의 불균형으로 인

해 조절T세포의 활성이 떨어지고, Th2 반응의 억제가 이루어지지 않아 알레르기 면역반응이 증가하는 것으로 생각한다.⁴¹ 이는 장내 알레르기 반응뿐만 아니라 피부, 코, 폐 등 체내 모든 기관에서 유사하게 작용하여 아토피피부염, 천식, 알레르기비염 등 여러 알레르기질환에서 비슷한 결과를 유도할 것으로 추측할 수 있다. 그러나 분만 방법이나 모유 수유 여부에 따른 알레르기비염과의 연관성을 조사한 국내연구의 대부분이 통계적으로 의미 있는 연관성은 없다고 보고하였다.^{8,11,42} Seo 등³⁶은 분만방법과 모유 수유 여부가 알레르기비염 유병률과 의미 있는 상관관계를 보이지 않았지만 TLR4CC, CD14TT 유전자를 가지는 경우에는 제왕절개분만, 분유 수유가 알레르기비염 발생의 위험인자가 된다고 하였다.

국외에서도 출생 코호트, 단면연구 등을 이용하여 분만 방법 또는 모유 수유와 알레르기비염과의 연관성을 조사한 연구가 다수 보고되었으며 이를 메타분석 또는 체계적 문헌 고찰로 분석한 결과도 보고되었다.⁴³ 대부분의 연구가 모유 수유를 한 아이들이 영유아기 이후 알레르기비염의 유병률이 감소하는 경향은 보였으나 Codispoti 등⁴⁴의 연구를 제외한 나머지 연구들은 통계적으로 의미 있는 결과를 보이지 않았다.

동물 실험이나 *In vitro* 연구를 통해 모유에 포함되어 있는 IgA나 뉴클레오티드 등이 장내 정상 균총의 성장에 영향을 주고 면역기능을 조절하는 역할을 하여 알레르기비염의 발생을 억제할 것으로 예상할 수 있고,⁴⁵ 일부 임상 연구에서도 이러한 결과를 나타냈지만 앞서 언급한 바와 같이 현재까지는 분만 방법이나 모유 수유가 알레르기비염 발생과 유의한 상관관계가 없다는 연구 결과가 더 지배적이다. 그러나 연구대상군의 유전적 변이 등 표현형에 따라 그 결과가 달라졌음을 고려한다면 더 자세한 추가 연구가 필요하다.

세균, 바이러스 감염과 알레르기비염의 상관관계

위생가설이 알레르기질환의 발생 기전을 설명하는 하나의 이론으로 각광받으면서 실제로 바이러스나 세균 감염의 감소가 알레르기질환 증가와 상관관계를 가지는지, 반대로 감염의 증가는 알레르기질환의 감소를 유도하는지 증명하고자 하는 연구들이 진행되었다. 국내 연구 중 직접적인 감염을 증명한 연구는 아니지만 항균 비누, 세정제 등 살균작용이 있는 화학제품을 사용한 경우 알레르기비염의 유병률이 증가함을 확인한 연구가 보고된 적 있다.⁴⁶ 국외 연구로는 어릴 때 바이러스 감염이 있었던 경우 이른 나이에 발생하는 알레르기비염의 위험도가 감소하고, 편도 절제술을 시행한 경우 알레르기비염의 위험도가 증가함을 보고한 바 있다.⁴⁷ 그 외에도 A형 간염 바이러스 항체가 양성인 경우,⁴⁸ 개회충 감염이 있었던 환자에서 알레르기비염의 빈도가 감소하였다는 보고도 있다.⁴⁹ 반면에 *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* 항체 양성인 경우 알레르기비염의 위험도가 증가한다고 보고하였다.^{50,51} Dold 등⁵²은 회충에

대한 특이 IgE 항체가 높았던 환자들이 알레르기비염의 유병률도 높았다고 보고하면서 기생충 감염이 알레르기질환 발생을 반드시 예방하는 것은 아니라고 하였다. 다수의 기생충과 알레르기질환과의 관련성을 연구한 문헌들을 체계적 문헌고찰을 통해 분석하였을 때 기생충 감염이 알레르기질환의 발생의 감소와 연관이 있었다.⁵³ 그러나 모든 연구에서 일관된 결과를 보이는 것은 아니고, 특히 알레르기비염에서는 다른 알레르기질환보다 연관성의 정도가 높지 않다. 알레르기비염을 가지고 있던 결핵 환자가 결핵 치료를 종료한 뒤 알레르기비염 증상이 호전되었다는 연구 결과도 있는데⁵⁴ 이러한 효과가 결핵 치료약물로 인한 것인지, 결핵균에 대한 면역반응에 의한 것인지는 더 연구가 필요하다. Dayal과 Sinha⁵⁵은 coronavirus disease 2019 범유행 이후 알레르기비염의 유병률이 의미 있게 감소하였다고 보고하였지만 이는 위생가설, 즉 Th1 면역반응 증가에 따른 Th2 면역반응 억제로 인한 것보다는 전 세계적인 이동제한에 의한 공해 감소, 마스크의 착용, 실외 활동의 감소 등에 의한 것으로 해석하는 것이 더 합당하다.

결론

위생가설은 알레르기질환의 환경적 요인을 설명하는데 적합한 이론으로 지금까지 상당한 지지를 받고 있다. 최근의 여러 연구 결과들을 검토해 보았을 때 여러 인자들 중 항생제의 사용, 형제자매의 존재, 영유아기의 감염 등은 다수의 연구에서 알레르기비염의 감소와 연관이 있는 것으로 보고하였으나 그 외의 몇몇 환경적 조건들은 다소 상반된 결과를 보였다. 그리고 이러한 환경적 요인은 천식, 아토피피부염 등 다른 알레르기질환과 비교하였을 때 그 연관성의 강도가 낮거나, 통계적으로 의미 있는 연관성을 보이지 않는 경우가 있었다. 연구의 대상, 방법 등에 따라 그 결과가 상이할 수 있고 환경적 인자에 대한 연구는 주로 역학조사나 후향적 연구가 많았음을 고려할 때 다양한 변수가 결과에 영향을 미쳤을 것으로 예상할 수 있다. 그러나 위생가설이 제시된 이후 30여 년간 알레르기질환의 위험 인자를 밝혀내기 위한 연구가 계속해서 진행되고 있으며, 유전자 분석 등 위생가설을 보완할 수 있는 새로운 연구들이 시도되고 있는 점은 알레르기비염의 면역기전과 위험 인자를 밝히는 데 매우 고무적이다. 향후 잘 디자인된 대규모 전향적 임상 연구들을 통하여 알레르기비염의 발생에 영향을 미치는 인자들을 밝히고자 하는 노력이 계속되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
2. 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.
3. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:126-36.
4. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1239-43.
5. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:137-45.
6. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S763-72.
7. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, Song YH, Kim BJ, Yu J, et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:168-74.
8. Kim DS, Park MR, Yu JS, Lee HS, Lee JH, Suh J, et al. Prevalence and risk factors of asthma and allergic rhinitis in elementary school children in Jinan-Gun. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:374-82.
9. Seo JH, Kim HY, Jung YH, Kwon JW, Kim BJ, Kim HB, et al. The association between sibling and allergic rhinitis in adolescents. *Allergy asthma Respir Dis* 2013;1:67-72.
10. Yang SI, Lee E, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Kwon JW, et al. Effect of antibiotic use and mold exposure in infancy on allergic rhinitis in susceptible adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:160-5.e1.
11. Kim Y, Seo JH, Kwon JW, Yang SI, Cho HJ, Ha M, et al. The prevalence and risk factors of allergic rhinitis from a nationwide study of Korean elementary, middle, and high school students. *Allergy asthma Respir Dis* 2015;3:272-80.
12. Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:464-9.
13. Westergaard T, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Andersen PK, Aaby P, Melbye M. Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol* 2005;162:125-32.
14. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6471.
15. Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:72-8.
16. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
17. Loo EXL, Liew TM, Yap GC, Wong LSY, Shek LP, Goh A, et al. Trajectories of early-onset rhinitis in the Singapore GUSTO mother-offspring cohort. *Clin Exp Allergy* 2021;51:419-29.
18. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
19. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
20. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KE, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.

21. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-21.e11.
22. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(2 Pt 2):e386-93.
23. Lee SY, Lee JY, Jang SO, Kang MJ, Song YH, Kim BJ, et al. The immunologic effects of *Lactobacillus rhamnosus* (Lcr35) supplements in adult patients with atopic dermatitis. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:128-33.
24. Kong DY, Yang HJ, Pyun BY. The effects on treatment of atopic dermatitis with oral *Lactobacillus casei* supplements in Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:27-37.
25. Ahn SH, Lee HY, Song YE, Park SY, Lim DH, Kim JH, et al. The social and environmental risk factors of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:100-9.
26. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arques JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1282-9.
27. Ivory K, Wilson AM, Sankaran P, Westwood M, McCarville J, Brockwell C, et al. Oral delivery of a probiotic induced changes at the nasal mucosa of seasonal allergic rhinitis subjects after local allergen challenge: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2013;8:e78650.
28. Du X, Wang L, Wu S, Yuan L, Tang S, Xiang Y, et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc* 2019;40: 250-60.
29. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Kang J, van Zyl N, Purdie G, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:808-14.
30. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhinoconjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy* 2017;47:975-9.
31. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57: 243-6.
32. Koyama T, Kirjavainen PV, Fisher C, Anukam K, Summers K, Hekmat S, et al. Development and pilot evaluation of a novel probiotic mixture for the management of seasonal allergic rhinitis. *Can J Microbiol* 2010;56: 730-8.
33. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol* 2009;15:3261-8.
34. Wassenberg J, Nutten S, Audran R, Barbier N, Aubert V, Moulin J, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:565-73.
35. Kim DH, Han K, Kim SW. Effects of antibiotics on the development of asthma and other allergic diseases in children and adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:457-65.
36. Seo JH, Kim HY, Jung YH, Lee E, Yang SI, Yu HS, et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:241-8.
37. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, et al. Early-life exposure to antibacterials and the subsequent development of hayfever in childhood in the UK: case-control studies using the General Practice Research Database and the Doctors' Independent Network. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1518-25.
38. Alm B, Goksor E, Pettersson R, Mollborg P, Erdes L, Loid P, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:468-72.
39. Alm B, Goksor E, Thengilsdottir H, Pettersson R, Mollborg P, Norvenius G, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:398-404.
40. Thelin A, Hoglund S. Change of occupation and retirement among Swedish farmers and farm workers in relation to those in other occupations. A study of "elimination" from farming during the period 1970-1988. *Soc Sci Med* 1994;38:147-51.
41. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Falrand C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
42. Lee YJ, Jee HM, Kim BJ, Kim HB, Yu J, Lee SY, et al. Prevalence of allergic diseases in children according to mode of delivery. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:197-206.
43. Gungor D, Nadaud P, LaPergola CC, Dreibelbis C, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2019;109(Suppl_7):772S-799S.
44. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, Ryan P, Reponen T, Villareal M, et al. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1054-60.e1.
45. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565-76.
46. Kim J, Kim K. Association of antimicrobial household exposure with development of allergic rhinitis in Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30: 569-71.
47. Matheson MC, Walters EH, Simpson JA, Wharton CL, Ponsonby AL, Johns DP, et al. Relevance of the hygiene hypothesis to early vs. late onset allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:370-8.
48. 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;314:999-1003.
49. Manuel AM, Kuljit S, Gopalakrishnan G, Suresh KG, Balraj P. The role of worm infestation in allergic rhinitis. *Trop Biomed* 2012;29:360-5.
50. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
51. Akiner U, Yener HM, Gozen ED, Kuzu SB, Canakcioglu S. *Helicobacter pylori* in allergic and non-allergic rhinitis does play a protective or causative role? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:141-5.
52. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:414-20.
53. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009;39:20-32.
54. Lin CT, Gopala K, Manuel AM. The impact of pulmonary tuberculosis treatment on the prevalence of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2013; 92:358-99.
55. Dayal AK, Sinha V. Trend of allergic rhinitis post COVID-19 pandemic: a retrospective observational study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;74:50-2.