임신 중 약물 노출과 자녀의 알레르기 질환

이 희 철

단국의대 제일병원 소아청소년과

Prenatal Exposure to Drugs and Allergic Diseases in Offspring

Hee Chul Lee

*Department of Pediatrics, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea*

Recent studies reported increased risks for the development of allergic diseases in children after prenatal exposure to drugs. The mechanisms by which drug exposure may actually cause allergic diseases are not known. It has been suggested that these drugs promote transplacental allergen transfer to the fetus, resulting in the preservation of allergens. If transferred to the fetus, these allergens could induce a Th2-dominant immune response and allergic sensitization of the fetus. The development of the fetal immune system is influenced by the allergic state of the mother. Maternal IgE can cross fetal membranes, and a Th2-dominant phenotype in the mother can promote an allergy-prone phenotype in the fetus. The fetal immune system starts early in development but mainly matures in later trimesters. Maternal use of antibiotics during pregnancy may prove to be a risk factor for persistent wheezing and allergy development in early infancy. Paracetamol exposure during pregnancy was associated with allergic rhinitis, its use until 6 months of age was associated with allergic sensitization and a history of asthma in girls. Exposure to proton pump inhibitors (PPIs) and Histamine 2-antagonists (H2As) has been associated with an increased risk for the development of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and especially with the development of multiple allergic diseases. Our reviews showed it is necessary to prescribe such drugs under the consultation of an expert physician and to try and reduce exposure as much as possible to prevent offspring allergies in the case of mothers with a history of allergic diseases.

Key Words: prenatal exposure, drugs, allergic diseases

서 론

아토피피부염을 포함한 천식, 알레르기 비염과 최근 관심이 증대되고 있는 식품알레르기는 특정 유전적 배경에 환경적인 영향이 질환의 발현에 관여한다고 알려져 있다. 여기서 환경은 임신 시나 출생 후 성장하면서 노출되는 환경으로, 환경적인 노출과 질환의 발현에 대한 연구가 현재 일정부분 진행되고 있지만 대부분 출생 후 환경적 요소(식품 또는 호흡기 알레르겐)에 국한되

교신저자: 이희철, 서울시 중구 서애로 1길 17
단국의대 제일병원 소아청소년과
전화번호: 02-2000-4714, 팩스번호: 02-2000-7788
E-mail: lorjeslee@gmail.com
접수일자: 2016년 11월 11일, 수정일자: 2016년 11월 18일
게재확정일자: 2016년 11월 19일

Copyright © 2017 by The Korean Society of Maternal and Child Health

어 있는 현실이다. 본원에서 시행한 한 연구에서 산모들이 출생 후 아이들의 알레르기 질환 발생이 염려되어 임신 중 식품제한을 한다는 응답자가 65% 정도로 나왔지만 실제 2008년 유럽 소아 알레르기 그룹(EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology)에서 그 동안의 연구결과를 바탕으로 알레르기 질환의 발생이 염려되어 임신 중 모든 산모의 식이제한은 더 이상의 이점이 없다는 결론을 내린바 있다(Sicherer, 2008). 오히려 최근에는 제한보다 임신 중 적극적인 중재로 인한 알레르기의 예방에 초점이 맞춰지고 있다. 그 대표적인 예가 임신후기 유산균의 복용과 아토피피부염의 예방(Kalliomaki, 2001), 최근 상반된 연구 결과들이 있지만 비타민 D의 임신 시 복용과 알레르기 질환의 예방효과가 하겠다. 하지만, 알레르기 질환의 가장 초기 형태가 아토피피부염이고 아토피피부염의 관리가 다른 알레르기 질환의 예방효과가 있는 것을 감안할 때 임신 중 약물 복용이 아토피피부염의 발생에 관여할 수 있다는 이전의 연구는 알레르기 질환의 예방차원에서 의미가 있어 보인다(McKeever, 2002; Jedrychowski, 2006). 최근 임신 중 노출되는 특정 약물들이 출생 후 알레르기 질환의 발생에 관여한다는 연구 결과가 조금씩 나오고 있어 이에 대한 문헌 고찰 후 연구 결과들을 모아 요약 정리해 보았다. 본문에서 저자는 알레르기 질환의 발현에 자궁 내 환경과의 연관성을 살펴보고 임신 중 필요에 따라 흔히 섭취하는 약물 중 어떤 약물들이 알레르기 질환과의 발생에 관여하는 지를 개별적으로 살펴보고 향후 알레르기 질환의 발생을 예방하기 위해 임신 중 알레르기 발생 위험성을 높이는 약물의 사용을 제한하는 것이 필요한 지 여부를 제시하고자 한다.

본 론

아토피피부염, 천식, 알레르기성 비염 등의 알레르기 질환의 유병률은 지난 수십 년 동안, 특히 어린이에서 현저히 증가했다(ISAAC, 1998). 영아의 알레르기 운명이 태아시기를 포함해서 생의 가장 초기가 결정적일

수가 있다는 증거들이 많아지고 있는 현실인데 이는 자궁 내 엄마에게 기인한 항원과의 노출이라는 필수 과정이 선행한다. 산모에서 태아로의 항원 이동은 태아 면역시스템의 발달과 중요한 면역조절 역할을 감당한다.

알레르기 질환의 유병률이 증가하면서 이에 대한 연구로 알레르기에 대한 선천적 요인인 후보 유전자 등 유전적 요소는 잘 정립되고 있다. 하지만 알레르기 질환의 발현과 진행에는 이 유전적 요소에 어떤 환경적 상호작용이 있어야만 가능한데, 흥미로운 것은 이 상호작용이 이미 생의 초기부터 시작된다는 것과 자궁 내에서 태아의 면역반응의 뚜렷한 변화는 알레르기 질환의 발현이나 증상으로 이어진다는 것이다. 또한 앞으로는 이러한 상호작용에 대한 이해를 바탕으로 생후 어떠한 질환이 발생할 것인지 미리 예상도 가능해 질 것이다. 면역 체계가 자궁 내에서 발달하기 때문에 면역 성숙을 방해하는 약물이 알레르기 질환 발현의 위험요소로 장기간 영향을 줄 수 있는데 이 분야의 연구는 많지 않았다(Shaheen, 2005; McKeever, 2002). 여기에서 자궁 내 면역 체계의 발달 과정과 면역 성숙에 영향을 주는 약물의 영향력을 알아보고 최근 연구 결과들을 바탕으로 출생 전 노출되는 약물들로 인해 생후 어떠한 알레르기 질환의 위험을 높이는 지를 개별 약물 별로 정리하고자 한다.

1. 자궁 내 면역체계, 초회 항원 제시와 자극 (Priming) 기전

알레르기 반응이 일어나기 위해서는 알레르겐의 감작(sensitization)이라는 과정이 선행하는데 알레르겐 감작이 일어나는 기전을 살펴보는 것이 질환을 이해하는데 필수일 것이다. 알레르기 반응은 Th2 면역반응인데 흥미로운 것은 자궁 내에서 태아의 면역 발달은 일반적으로 알레르기 반응성이 증가하는 Th2 면역반응으로 치우쳐 있음을 보고하였는데 태내의 Th1에서 Th2로의 전환은 엄마 면역계가 fetal allograft에 대한 엄마의 면역체계 반응이 낮도록 유도하여 성공적인 임신이 유지 되도록 한다(Lin, 1993). 또한 프로게스테론이 T세포

가 Th2의 사이토카인 IL-4을 생성하도록 도와 임신 유지를 돕는다(Piccinni et al., 1995, 1998). 이와 반대되는 Th1-type 면역반응을 주관하는 사이토카인은 임신상태의 유지를 어렵게 하는 반응을 유도한다는 것이 쥐 모델과 사람에서 모두 나타나 보였다. 따라서 임신과 관련된 면역 환경은 태반을 통해 노출된 항원에 대해 Th2 반응으로 이어질 가능성이 높다. 임신 시 Th2 면역반응으로 치우쳐 있는데 그럼 왜 모든 아이가 알레르기성을 가지고 태어나지 않는가? 현재로서는 천식을 포함한 알레르기 문제를 가질 소인이 높은 아기에서 좀 더 우세한 Th2 편향성 반응을 보인다는 것이다(Holloway, 2000). 이것은 유전적인 요소에 태아의 환경과 관련이 있다. 태아의 알레르겐 감작은 일반적으로 임신의 전반부에서 일어나는 것으로 알려져 있고 T 세포 전구물질은 임신 18~22주까지 초회 항원의 제시와 자극 과정을 통해 충분히 성숙된다.

양수에서 IgE와 Th2 사이토카인이 조직학적으로 입증되어 왔는데 이것은 모체의 감염원으로부터 태아를 보호하는 역할을 할 것으로 여겨지고 있고 IgE를 포함한 양수에 태아의 피부가 직접 노출될 뿐만 아니라 태아는 흡입하고 삼키는 과정을 통해 호흡기와 위장관계를 통해 양수 내 다른 물질과 함께 IgE에 노출된다. 이것은 피부, 장점막, 폐가 최소 16주부터 IgE에 노출되고 이는 출생 시부터 아토피 질환이 나타나기 시작하는 증거가 되는 부분이다(Holloway, 2000).

IgE는 10 ng/mL 이하로 존재해도 항원특이 T 세포를 활성화 하는 것이 가능한데 이는 수지상 세포들이 낮은 농도의 IgE와 항원에도 IgE 고친화성 수용체(FcεRI)를 활성화 하는 기능을 감당하기 때문에 가능한 것이다. IgE와 항원 결합체의 수용체를 매개로 한 세포 내 유입과 MHC (major histocompatibility complex) class II 펩타이드의 항원제시 과정으로 충분한 선택, 농축과정을 거쳐 적은 양의 항원이라도 항원 특이 T 세포 활성화에 100~1,000배의 증강이 가능하게 된다. FcεRI-expressing 수지상 세포들에 의한 IgE 매개성 항원 선택이 초기 태아 면역에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 수지상 세포에서 FcεRI의 역할과 결과

적으로 임신 동안 항원에 의한 T 세포의 자극을 잘 이해하는 것은 향후 감작의 과정을 차단하는 기회를 가져올 수도 있을 것이다. 또한 항원 노출의 형태와 항원제시의 양과 시간, 경로는 그것이 면역 관용으로 갈 것인지 항원의 T세포 자극으로 인한 면역반응으로 갈 것인지를 조절하는 요소들이 된다는 것이 동물 모델에서 밝혀졌다. 게다가 동물모델이지만 개별 항원에 대한 long-term Th1-like (tolerant)와 Th2-like (allergic) 반응으로의 기억은 첫 번째 노출 전 과정에서 일어난다는 것을 보여주었고 한번 형성된 것은 쉽게 지워지지 않는다. 결론적으로 항원에 대한 인생 초기노출의 특성이 항원감작과 질환의 이환이라는 복잡한 과정의 설명을 가능하게 하리라 본다.

2. 알레르겐의 초기 노출

항원은 임신 동안 모체에서 태아로 이동 가능한데 궁극적으로 태아의 초회 항원자극을 증명하기 위해서는 태아 환경에서 항원이 검출되는 것을 입증하는 것이 필수적이다. 체내 IgE의 상승과 출생 시 항원 특이 T 세포의 반응성 증가가 제시되어 왔는데 현재의 연구들은 흔한 난백 식품 항원인 Ovalbumin (OVA)과 임신 동안 모체가 노출되는 집먼지 진드기 항원 Der p1을 다루어 왔고 이들 항원들이 모체의 순환에서 검출될 수 있는지를, 그리고 양수와 태아 혈액에서 똑같이 나오는지를 연구해왔다. 식품 알레르겐의 초기 노출의 특징은 임신 시 체액에서 44,000 kDa의 수용성 당단백으로 난백 항원의 58% 차지하는 주요 단백 항원인 OVA의 검출로 연구되고 있다. 모체 혈장에서 검출 가능한 범위의 26 양수 검체 중 3명에서 OVA이 나왔는데 검사 이전에 금식하는 것을 고려할 때 실제 그들 양수에서 OVA의 수는 저평가 된다고 본다. 더구나 OVA의 최고 농도는 식후 2시간 뒤에 나타난다. 태어나 신생아에서 식품의 제거식이 실제 영아기의 알레르겐 감작을 줄이는지 또는 소량으로 간헐적으로 노출시키는 것이 실제 체계적인 항원자극을 증진시키는 지에 대한 코호트 연구들이 진행 중이라 향후 산전에 음식의 제거식이나 약물들

의 회피를 결정하는 데 답을 줄 수도 있을 것이다.

집 먼지 진드기 Der p1은 가장 흔한 실내흡입 항원이고 아토피 천식에 영향을 주는 대표 항원이다. 진드기 노출은 직접적인 감각과 관련이 있고 집중적인 진드기 회피 장치들은 집에서 Der p1 농도를 감소시키는 데 성공적인 처치이다. 이 항원이 도처에 있기 때문에 정상적인 생활 하에 일생의 초기에 일차적인 감각에 가장 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 암시한다. Der p1은 임신 16~17주에 양수천자를 시행했던 무작위로 선택된 산모에서 수집된 혈장에서 21%가 검출되었는데(평균값 5.9 ng/mL), 이들 양성인 산모의 양수에서 56%가 진드기 항원이 검출되었다(평균 1.1 ng/mL). 게다가 마지막에 제대혈 혈장을 살펴보았는데 양성혈장인 산모의 제대혈에서 63%나 검출되었다.

3. 산전의 알레르기 반응 억제

알레르겐의 존재 하에 임신 2분기 시 장점막을 통해 자궁 내 항원 특이 반응의 개시는 임신 3분기 모체의 환경에 따라 수정될 수 있는데 특히, 모체의 IgE:IgG 비에 의해 태아/신생아의 항원 특이 반응성에 영향을 주는데 이 비는 특히 억제 효과가 있다. 모체의 항원 특이 IgG는 같은 알레르겐에 대한 IgE의 발현을 억제하는 것이 최근 사람에게 입증되어 왔다. 또한 항원노출의 두 경로 자궁 내와 출생 후 장내세균의 노출이 후의 면역 반응의 형성에 중요한 역할을 하는데 그러므로 출생 전후 모두에서 알레르겐 특이 반응의 개시, 수정에 대한 확실한 이해가 자궁 내 노출과 질환 발현과의 관계가 규명되기 이전에 필요하리라 본다.

4. 알레르기 예방과 시기

알레르기 예방은 원인 항원을 차단함으로써 항원에 감각되는 것을 차단 혹은 지연시키는 것을 목적으로 하는 1차 예방이 가장 중요한데 이 1차 예방은 알레르기 질환의 발생을 예견할 수 있는(고위험군) 태아에게 생후 초기에 적용한다. 알레르기 질환의 발생을 예견할

수 있는 인자로서 여러 가지가 제시 되었지만 현재까지는 제대혈 IgE 농도와 알레르기 질환의 가족력 등이다. 제대혈 IgE의 경우, 질병 발현 예측에 대한 유용성은 연구자에 따라 약간의 차이는 있을지라도 IgE치가 상승해 있을 경우 알레르기 질환의 발생 위험도가 의미 있게 높다고 알려져 있다. 또한 이 질환은 부모로부터 받은 소인과 외부의 인자가 결합되어 증상이 발현되는 질환이기 때문에 알레르기 질환의 가족력 유무가 질환 발현을 예측하는데 중요하다.

생후 초기 접하게 되는 항원에 대해 신체의 면역계는 Th1-like과 Th2-like immunity가 모두 반응 하는데 반복되는 항원의 접촉으로 한쪽 반응으로 치우치게 된다. 대부분의 경우 Th1-like immunity가 우세하나 아토피 성향이 있는 경우 IgE를 형성하는 Th2-like immunity로 치우치게 된다. 유전적으로 성향이 결정된 경우에도 감염, 미생물의 자극으로 Th1으로 바뀌기도 하고 담배와 같은 오염된 환경에서 Th2로 바뀌기도 한다. 그러므로 이제까지 알레르기 1차 예방은 면역반응이 형성되는 초기에 항원성이 높은 식품을 차단함으로써 항원에 대한 면역반응이 Th2로 가는 것을 막는 것을 목적으로 연구되어 왔다. 이것은 식품에만 국한된 것이 아니라 호흡기 항원이나 특정한 약물의 노출로 인한 Th2 면역 반응으로의 전환을 차단하는 것에도 똑같이 적용되리라 본다.

특정한 예방의 시기를 출생 전인 태내에서 부터 시작하는 면역학적 배경은 태내 면역계의 Th2 type을 들 수 있다. 이러한 Th2 환경은 출생 직후는 물론이고 영아기 초반 내내 지속된다. 모유나 직접식이를 통한 경구항원 노출 및 환경으로부터 흡입 항원에의 첫 노출은 신생아의 이러한 Th 2환경 하에서 이루어지므로 자연히 Th2 알레르기 반응으로의 진행이 우세하다. 유전적으로 아토피 성향이 있는 경우 IFN- γ 의 생성이 저하되어 Th2 type으로 오랜 시간 지속되고 만성적인 알레르기로 진행될 가능성이 높게 된다. 이러한 측면으로 볼 때 예방의 중요시기를 얼마나 아기의 면역학적 특성상 알레르기 예방의 시점을 임신 중으로 잡는 것이 합리적인 것으로 생각되나 현재로서는 일관성 있는 연구 결과

를 얻지 못한 상태이다.

5. 약물노출과 알레르기 질환

1) 항생제(Antibiotics)

최근 천식의 유병률이 증가하는 이유를 소위 환경위생학설에 입각해서 항생제의 사용이라는 주장이 설득력이 있어지면서 이에 대한 연구들이 많이 수행되어 왔다. 하지만 아직 정확한 기전을 알지 못하는 한계가 있지만 대체적으로 임신 시 항생제의 노출과 어린 영아기의 항생제의 사용은 적어도 천식의 유병률을 증가시키는 것으로 보인다. 2011년 과거 50년의 연구 성과를 정리한 결과를 보면 임신 시 항생제의 사용은 자녀에게서 천식의 발현은 사용하지 않은 군에 비해 1.24배 높았고 또한 생후 첫 1년 내에 항생제의 사용은 천식의 위험도가 1.52배 높았다(William et al., 2011).

이러한 결과들은 이론적으로 출생 후 아이들의 정상 장내균총은 면역체계의 발달과 성숙에 중요한 역할을 담당하는데 산전과 출생 후 전신적인 항생제를 사용함으로써 장기적으로 모체나 양수의 미생물군집을 변경하고 또한 태아와 질내 균총의 변화를 초래하여 정상 소아의 성장 시기에 장내 군락화(Colonization)가 지연된다. 결과적으로 면역체계의 성숙을 방해하여 소아에서 천식 발현을 증가시키는 쪽으로 유도하는 것으로 생각된다. 특별히 항생제의 사용이 장내에서 면역억제 효과를 갖는 세균에 영향을 주는 것이 밝혀진 바도 있다.

또한 항생제 사용이 천명과 다른 알레르기 질환들과의 연관성을 본 한 연구에서 산전 노출된 산모에서 태어난 자녀 102명을 3개월에서 1년 이상 추적하였는데 9일 이상 천명이 지속된 경우를 지속성 천명이라 정의하였을 때 항생제 노출 군의 상대 위험도가 4.42 (95% CI 1.05~18.8)로 높았고, 알레르기비염 2.65 (95% CI 1.03~6.81) 아토피피부염 2.30 (95% CI 0.91~5.80)으로 다른 알레르기 질환 또한 위험도가 높았다. 이 연구에서 노출 시기별로 본 바는 임신 2, 3기 노출 시 밀접한 관련성이 있었다(Jedrychowski et al., 2006). 이후 노출 시기별 관련성을 본 연구는 역시 임

신 후반기 때 사용이 가장 높았고 임신 1기 시 사용과는 관련성이 없었다는 결과들이 우세하였다.

최근 식품알레르기와 관련해서 항생제 처방과의 상관성을 본 흥미로운 연구결과가 나왔는데 천식이나 아토피피부염의 변수를 조정한 연구에서 식품알레르기 환자 1,504례 5,995 대조군의 생후 첫 1년 동안의 항생제 처방과의 연관성을 본 연구에서 처방하지 않은 군보다 1.21배 높았고(95% CI 1.06~1.39) 항생제 처방의 횟수가 증가할수록 양(A linear increase)의 상관관계를 보였고 5번 이상일 때는 1.64배(95% CI 1.31~2.05)로 현저하게 연관성이 높았다. 개별항생제를 보면 Cephalosporin과 Sulfonamide가 강한 연관성을 보였고 그 다음으로 Macrolide, Penicillin's 순이었다(Love et al., 2016).

이 연관성을 설명하는 기전은 장내 정상 균총은 면역시스템의 발달과 면역내성(tolerance)에 중요한 역할을 하는데 과거 Germ free 동물들이 체액성 면역과 세포면역 기능이 모두 저하되어 있는 것이 밝혀졌듯이 정상 장내 세균은 서로 작용해서 식품 같은 외부 단백질에 대한 내성(tolerance)을 유도하는데 중요한 조절 T 세포(regulatory T-cells)와 IgA antibody의 발현에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보이는데 항생제의 사용이 이러한 기능들을 억제해서 생긴 결과라 여겨진다. 또한 같은 맥락에서 제왕절개술에 의해서 태어난 아이가 아토피피부염뿐 아니라 식품알레르기가 증가한 원인을 산모의 비노생식로에 유익한 세균의 조기 군락(colonization)이 지연된 것에 기인한다고 할 수 있겠다.

2) 아세트아미노펜(Acetaminophen)

임신 때나 출생 후 초기 영아 시기 때 치료 용량의 아세트아미노펜 사용이 소아 천식 발현에 중요한 역할을 하는 것으로 이전의 연구에서 보였는데(Riece, 2007; Perzanowski, 2010) 최근 파라세타몰(Paracetamol)을 사용한 그룹에서 6~7세경 천식, 비결막염, 습진의 위험도가 증가한다는 것이 다국가간 연구(ISSAC Study)에서 보였다(Beasley et al., 2008). 소아 열성 질환에서 무작위로 파라세타몰과 이부프로펜(Ibuprofen)

을 사용해서 비교한 결과 이부프로펜 보다 파라세타몰을 사용한 그룹에서 소아천식의 이환율이 증가하였다 (Lesko et al., 2002).

태아와 어린 영아시기에는 특히 항산화 방어력이 감소되어 있는데 이것은 Th 세포와 알레르겐 사이의 반응에 영향을 주어 초기 면역반응이 Th2 반응으로 편향되는 것을 증가시키는 것으로 보인다. 아스피린(Aspirin)에 비해 파라세타몰은 흔한 호흡기 바이러스 감염의 해결 시 작용하는 PGE2 생성에 관여하는 Cyclooxygenase-2 (COX-2)를 억제하지 못한다. 이 때문에 PGE2는 Th2 반응을 활성화시키고 Th1 사이토카인 형성을 억제하기 때문에 파라세타몰 보다 아스피린 사용의 감소는 유전적 소인이 있는 소아에서 상대적으로 사이토카인 불균형을 초래해서 알레르기 감작과 천식을 가능하게 하는 요소로 여겨진다(Varner et al, 1998).

어린 영아기 때 호흡기 감염은 천식의 상당한 위험 요소이고 또한 소아시기에 천식으로 가는 가장 임상적인 예견 지표이다. 이에 덧붙여 파라세타몰 사용이 다른 이유들 중 하나가 될 수 있을 것이다. 어린 영아기에 파라세타몰 사용이 아이들의 알레르기 질환, 천식의 위험도와 어떤 관계가 있는지를 본 2010년 오슬로 대학의 연구가 흥미로운데 연구의 목표를 임신 중과 생후 6개월까지 파라세타몰의 노출과 학령기 아이들의 알레르기 질환과의 관계를 밝혔던 것으로 오슬로에서 태어난 아이들 대상으로 전향적 연구를 하여 10년 후 알레르기 천식의 여러 지표를 측정하여 관련성을 보았다. 만삭출생 2,000 g 이상 3,754명 중 2년 후 조사에 참여한 인원이 1,215명, 10년 후 추적된 대상 중 임신했을 때와 0~6개월 사이 파라세타몰 사용, 엄마의 흡연, 아토피 질환의 가족력 등을 모두 고려해서 1,016명이 최종적으로 연구에 포함되었고 임신했을 때와 생후 6개월까지 설문지로 건강, 임신 시 합병증, 약물, 사회경제적 양상, 상하기도 감염 시 투약력 등을 조사하였다.

10세때 ISAAC (International Study group of Asthma and Allergies in Childhood) 질문지를 통한 천식의 정도, BHR, FeNO, Standardized exercise test, 피부단자시험(Skin prick test), IgE와 특이항

체(specific-IgE)를 각각 측정하였다(BHR: bronchial hyper-responsiveness 메타콜린 용량을 증량하면서 FEV1이 20% 이상으로 떨어지는 농도를 측정하여 기관지과민성을 보는 것, FeNO: fractional exhaled nitric oxide 호기산화질소를 측정하여 현재의 기도염증의 정도를 보며 또한 흡입성 코티코스테로이드 치료에 대한 반응을 보는 지표, Standardized exercise test: 6~8분간 트레드밀 런닝 후 3~20분 이내에 기저 FEV1의 10% 이상 떨어지는 것을 양성으로 간주). 피부단자시험, 특이IgE와 같은 검사들을 통해 알레르겐에 감작되었는지 여부를 또한 확인하였다. 10세때 조사 시 천식의 과거 병력(history of asthma)은 호흡 곤란이나 천명(wheezing), 의사의 천식 진단, 천식 약 복용, 이 3항목 중 어느 시기 든 2개 이상일 때로 정의하였고 현재 천식은 이 기준에 맞으면서 지난 1년 사이 증상이나 투약력이 있고 운동 테스트에서 양성을 보일 경우로 정의하였다. 알레르겐의 감작은 피부단자검사나 특이항체 검사에서 0.35 kU/L 이상을 양성, 최근 천명(current wheeze)는 12개월안에 wheezing, 기슴답답함을 보인 경우, FeNO는 16.7 ppb (건강한 아이에게서의 상위 참고 경계치에 부합) 이상을, 경증에서 중등도 기관지과민성은 PD20 $\leq$ 8 μ mol인 경우, PD20 $\leq$ 1 μ mol인 경우 중증으로 보았다.

임신부의 파라세타몰이 사용된 경우는 임신 1기때 31건, 임신 2~3기때 32건, 영아가 적어도 1 dose를 사용한 경우가 기 83건(42 남아 41 여아) 있었다. 주요 결과는 천식병력(history of asthma), current wheeze, FeNO, BHR 등과 임신부터 출생 6개월까지 파라세타몰의 노출과 어떤 연관성이 있는지 Odds ratio를 보았다. 천식병력과 임신 중에 약 복용하는 것과는 관련이 없었고 생후 6개월 이내에 환아가 복용하는 것은 임신 중에 복용하는 것보다는 리스크를 올리는 경향이 있었다. 임신 시 임신부의 흡연이 10살 때 최근 천식과 관련성이 있는 것에 비해 임신 때나 혹은 영아기 때 약물사용과 최근의 천식(current wheeze)과 알레르겐 감작은 관련성이 없었고, 심지어 영아기는 호흡기감염과 같은 다른 혼란 변수들을 조정 한 경우에도 같은 결과를

보였다. 반면에 임신 1기때 모체의 파라세타몰 복용여부와 알레르기 비염(allergic rhinitis)의 위험도는 밀접한 관련성(Odds ratio 2.42)이 있었다. 성별을 분리해서 따로 봤을 때 남아는 특별한 연관성이 없었고 첫 6개월 파라세타몰 복용을 한 여아에서 후에 알레르겐 감작의 위험도가 증가되는 결과를 보였다.

임신기별로 보면 임신 1기때 파라세타몰의 사용이 중증 기관지과민성(severe hyperresponsiveness: PD $20 \leq 1 \mu\text{mol}$)과 관련성이 있어 보였는데 하기도 감염의 다른 변수를 조정했을 때는 현저하지 않았고, 임신 2~3분기때의 사용은 10세때 현저하게 FeNO 값의 증가를 초래하는 결과를 보였다(Odds ratio 3.87)

0~6개월까지 파라세타몰의 노출과 성별에서의 차이를 보면 여아에서 알레르겐 감작(allergic sensitization)과 천식병력에 관련이 있는 것을 알 수 있었고 이는 상하기도 감염의 경우를 보정한 후에도 같은 결과를 보였다. 결론적으로 임신 1기때 산모의 파라세타몰 사용이 남아, 여아 모두에게서 10세때 알레르기 비염의 위험성을 증가시켰고 생후 6개월까지 사용은 특별히 여아에서 10세때 알레르겐 감작과 천식 병력의 위험성을 증가 시켰는데 이는 영아기 때 발생해서 원인이 될 수 있는 상하기도 감염의 여부와 관계없이 같은 결론을 보였다(Egil et al., 2011).

이러한 결과를 보인 원인을 이 연구에서 찾을 수는 없었지만 천식에 대해 정확한 데이터 기록 하에 엄격한 천식 진단을 내렸다는 점에서 의미가 있었고 약 용량에 따라 효과가 다를 수 있는데 용량은 기록되어있지 않아 용량 반응의 관계를 분석하지 못한 아쉬움이 있어 향후 이점에 대한 연구가 계속 진행되어야 할 것이다.

3) 산 분비 억제제와 프로톤 펌프 억제제

위식도 역류 질환은 산모의 약 80% 정도가 경험할 정도로 매우 흔한데 임신 시 히스타민-2 수용체 길항제(H2As)같은 산 분비 억제제와 프로톤 펌프 억제제(PPIs)는 이 질환에 매우 효과적이고 안전한 약물로 간주된다. 하지만 2009년 한 연구에서 이러한 산 억제제의 사용이 자녀 세대에서 천식의 발현과 연관이 있을

수 있다고 처음 제시한 후에(Dehlink et al., 2009) 이후 두 연구기관에서도 임신 시 이들 약물의 노출이 소아시기 동안 천식 발현의 위험성을 올린다는 유사한 결과를 보였다(Anderson, 2012; Kallen, 2013). Toddler를 대상으로 한 2013년 연구들도 유사한 결과를 보였는데, 하지만 천식 외에 아토피피부염이나 알레르기 비염 같은 다른 알레르기 질환의 발생과는 이들 연구에서는 연관성이 낮았다(Mulder, 2013; Hak, 2013). 이들 여러 가지 알레르기 질환들은 소위 '알레르기 행진'이라 하여 출생 후 시기에 따라 아토피피부염, 반복성 기관지염, 비염, 천식이 나타나는 특징을 갖는데 이들 질환들은 유사한 발병기전의 결과로 나타난다(Spergel, 2010). 그러므로 Mulder 등은 산 억제 약물의 태아 노출과 소아에서 천식의 발현 사이의 연관성이 면역 상속의 간접에 기인한다는 것이라고 가정하였는데 이 연관성은 아토피피부염이나 알레르기 비염에도 또한 적용될 수 있어야 한다는 것에서 연구를 출발하였고 연구의 목적도 임신 시 산 억제제의 사용과 소아에서 알레르기 질환들의 발생 사이의 연관성을 대규모 코호트 연구로 평가하였다.

네덜란드에서 33,536명의 아이들을 코호트 연구로 최대 8년간 추적하였고 산모의 약물 노출은 임신 시 PPIs나 H2As 중 한번 이상의 조제 처방된 것을 기준으로, 알레르기 질환의 기준은 12개월 이내에 2번 이상 아토피피부염으로 피부 스테로이드제로 치료받았거나 천식은 흡입제, 비염은 비강 스테로이드제를 사용한 경우로 하였고 위험률(hazard ratio)로 통계분석을 한 결과 출생 전 PPIs나 H2As에 노출된 군에서 그렇지 않은 군 보다 하나의 알레르기 질환이라도 생길 위험률이 37% 높게 나왔고 개별 질환을 보면 아토피피부염 1.32배, 천식 1.57배, 비염 2.4배로 높았다. 두개 이상 질환이 발생할 위험률은 2.13배, 세 질환 모두 발생할 위험률은 출생 전에 이들 약물에 노출 시 심지어 5.18배까지 증가하였다. 노출된 양과의 상관관계를 보면 15 DDDs (defined daily dose) 미만으로 노출된 아이보다 15 DDDs 이상으로 노출된 아이에서 천식 발병의 위험률이 높았고, 노출된 임신 주기와 알레르기 질환의

상관관계를 보면 임신 1~2기에 비해 3기에 노출된 산모에서 출생한 아이에서 아토피피부염과 알레르기 비염의 위험성이 높았다. 산 분비 억제제 개별 약물을 분석했을 때 임신 동안 PPIs에 노출된 아이에 비해 H2As에 노출된 군에서 아토피피부염과 천식 발현의 위험률이 높은 결과를 보였다. 결론적으로 출생전의 산 억제제의 노출은 자녀세대에서 아토피피부염, 천식, 비염 각각의 발생 위험도가 증가하는 결과를 보였고 특히 여러 가지 알레르기 질환의 발생과 연관성이 높았던 흥미로운 결과를 보였다(Mulder et al. 2014).

산 억제 약물이 어떠한 기전에 의해 실제적인 알레르기 질환 발생을 일으키는 지는 잘 모른다. 현재까지는 산 억제 약물이 어른의 위내 펩타이드의 정상적인 소화를 방해하여 항원의 정체를 초래한 결과로 제기되어 왔다(Scholl et al., 2005; Untersmayr et al., 2003; Pali-Scholl et al., 2010). 태아로 항원이 전달되면 이들 항원은 Th2 우세한 면역반응을 유도하여 태아의 알레르겐 감작을 일으킨다는 것이다(Scholl et al., 2007). 태아의 면역체계의 발달은 또한 모체의 알레르기 상태에 따라 영향을 받는데 모체의 IgE는 태아의 양막을 교차할 수 있고 모체의 Th2 dominant 표현형은 태아에서 알레르기가 발생하기 쉬운 표현형을 촉진할 수 있다. 태아의 면역체계의 발달이 초기에 시작되지만 성숙은 주로 임신 후반기에 되는데 천식을 제외하고는 다른 알레르기 질환과는 일치하는 결과들을 보였다. 반면 소아에서 많은 양이나 장기간의 노출이 알레르기 질환의 위험성을 높일 것으로 기대되었지만 결과는 그렇지 못하였다. 비록 위식도 역류성 질환이 임신 시 약 80%정도가 경험하지만 실제 약물의 사용은 2% 미만으로 낮은 편이고 이들 약물에 노출된 경우는 역류성이 좀 더 심한 예로 봐야 할 것이다. 아빠의 노출 정도는 알레르기 질환 발현의 위험성을 증가시키는 것과는 무관하였다(Smith, 2008).

결론적으로 산 억제제의 출생 전 노출은 자녀의 알레르기 질환의 발현에 위험성을 높인다는 사실과 특히 알레르기 비염과 여러 가지 알레르기 질환의 발현과 강한 연관성이 있다는 것을 알 수 있었다.

6. 연구의 한계점

임신 또는 어린 영아시기 약물의 노출과 알레르기 질환 발생과의 지금까지의 문헌들을 종합해 보면 이들 약물들이 대체적으로 알레르기 질환 발생의 또 다른 하나의 위험인자로 생각된다. 하지만 명확한 결론을 내리기에는 몇 가지 제한점이 있음을 밝혀 두고자 한다.

대부분의 연구가 처방 데이터베이스에 기준해서 실제 산모가 얼마나 복용했는지 여부가 확실하지 않은 점인데 한 레로 산 억제제의 최근 연구결과를 보면 임신한 산모의 12.5% 정도가 OTC 약물을 사용하고 있고 이중 2.7%가 처방전 없이 위장관 약물을 사용하는 것으로 조사되었다(Verstappen, 2013). 약물의 농도와 다른 약물과의 상호작용 등 질병 발생에 대한 세밀한 연구 디자인이 필요할 것으로 보인다.

또한 이전의 연구에서 관련성 있는 위험요소들로 거론된 사회경제적 지위, 모체의 흡연, 출생 순서, 그리고 임신주수, 출생체중과 같은 주산기 요소들에 대한 정보가 부족한 점의 제한점이 있는 결과라서 알 수 없는, 측정되지 않는 혼란 변수를 배제할 수 없었던 점이다. 최근 같은 그룹에서 시행한 교차연구(천식을 가지는 군과 가지지 않는 형제 군 비교)에서 나열된 혼란 변수는 관련성이 아주 미미한 수준이었다(Mulder, 2013; Hak, 2013)는 결과도 있지만 이들의 인과관계와 상호연관성에 대한 향후 전향적 연구의 필요성이 있겠다.

마지막으로 알레르기 질환은 면역 반응의 결과로 초래되는 병인데 알레르겐 감작 후 질환 발생까지의 여러 가지 영향을 주는 요소, 모체의 알레르기 반응 억제 효과가 있는 항체나 출생 전 후 알레르기 반응의 개시, 수정에 대한 면역학적 사이토카인의 변화를 보는 연구들이 뒷받침 되어야 향후 이들 약물들로 인한 발병기전을 좀 더 명확히 알 수 있으리라 본다.

요 약

알레르기 질환은 유전적 소인에 환경적인 요소의 결합으로 생긴다고 알려져 왔다. 그러므로 지난 수십 년간

의 유병률 증가를 유전적 요소보다는 환경적인 요인에서 찾으려는 노력들이 있었고 그 중에서도 알레르기 질환의 특성상 예방이 중요하다는 것을 인지하게 되었다. 예방도 알레르겐에 감작되는 것을 줄이려는 일차 예방이 무엇보다 중요한데 그 예방적 시기도 조기에 행해지는 것이 가장 효과적일 것이다. 그런 차원에서 가장 이른 시기인 임신과 어린 영아기에 약물이라는 또 다른 환경 요인의 노출과 자녀에서 알레르기 질환의 발생과의 연관성을 살펴본 것은 의미 있는 연구였다.

알레르기 반응이 일어나기 위해서는 알레르겐의 감작이라는 과정이 선행하는데, 태아시기부터 모체를 통해 알레르겐에 노출되는데 정확한 기전을 아직 알지 못하지만 알레르기 반응은 Th2 면역반응으로, 자궁 내에서 태아의 면역 발달은 일반적으로 알레르기 반응성이 증가하는 Th2 면역반응으로 치우쳐 있고 태내의 Th1에서 Th2로의 전환은 엄마의 면역체계 반응이 성공적인 임신의 유지와 연관되어 있음을 알 수 있었다. 그러므로 임신 중 태아는 알레르겐에 감작이 잘 일어나는 환경 하에 있고 임신과 관련된 면역환경은 태반을 통해 노출된 항원에 대해 Th2 반응으로 이어질 가능성이 높다. 또한 알레르기 반응에는 IgE와 Th2 사이토카인이 관여하는데 양수에서 조직학적으로 입증되었고 IgE를 포함한 양수에 태아의 피부가 직접 노출될 뿐만 아니라 태아는 흡입하고 삼키는 과정을 통해 호흡기와 위장관계를 통해 양수 내 다른 물질과 함께 특히 IgE에 노출된다. 이러한 항원에 대한 인생 초기노출의 특성이 항원감작과 질환의 이환이라는 복잡한 과정의 설명을 가능하게 하고 있다. 이러한 태내 면역 상태에서 약물 노출로 인해 알레르기 면역반응이 나타나는 기전을 현재로서는 알레르기 질환의 발생과 관련성이 높은 약물이 임신 시 모체를 통해 태아로의 항원 전달을 좀 더 용이하게 함으로 태아로 전달된 항원은 Th2 우세한 면역반응을 유도하여 태아의 알레르겐 감작을 일으킨다는 것이다.

항생제 사용은 산모나 태아의 정상 균총의 감소와 변화로 설명하고 있으며, 천식이 가장 위험률이 높았고 다음이 비염과 아토피피부염 순이었고 식품알레르기도 21% 정도 높게 나왔으며 또한 처방횟수와 비례하였으며

임신시기별로는 후반에 노출된 경우에 높았다. 개별약물은 Cephalosporin과 Sulfonamide가 강한 연관성을 보였고 그 다음으로 Macrolide, Penicillins 순이었다. 아세트아미노펜은 천식병력과 임신 중에 약 복용하는 것과는 관련이 없었고 생후 6개월 이내에 환아가 복용하는 것은 임신 중에 복용하는 것보다는 리스크를 올리는 경향이 있었다. 임신 1기때 산모의 파라세타몰 사용이 남아, 여아 모두에게서 10세때 알레르기 비염은 위험성을 증가시켰고 생후 6개월까지 사용은 특별히 여아에서 10세때 알레르겐 감작과 천식 병력의 위험성을 증가시켰는데 이는 파라세타몰이 PGE2 생성에 관여하는 Cyclooxygenase-2 (COX-2)를 억제하지 못해 PGE2는 Th2 반응을 활성화시키고 Th1 사이토카인 형성을 억제하기 때문에 유전적 소인이 있는 소아에서 상대적으로 사이토카인 불균형을 초래해서 알레르기 감작과 천식을 가능하게 하는 기전으로 여겨진다. 산 억제제는 위내 펩타이드의 정상 소화를 방해해서 항원의 정체로 초래된 결과로 보고 있으며 노출은 아토피피부염, 천식, 비염 각각의 발생 위험도가 증가하는 결과를 보였고 특히 여러 가지 알레르기 질환의 발생과 연관성이 있다는 것을 알 수 있었다. 노출된 양이 많을수록 천식 발병의 위험률이 높았으며 임신 1~2기에 비해 3기에 노출된 산모에서 출생한 아이가 아토피피부염과 알레르기 비염의 위험성이 높았고 PPIs에 노출된 아이에 비해 H2As에 노출된 군에서 아토피피부염과 천식 발현의 위험률이 높은 결과를 보였다.

결론

아직 정확한 기전을 알지 못하는 한계점이 있지만 알레르기 질환 발생에 임신 중이나 어린 영아기 이들 약물들의 노출이 일정 부분 영향을 준 것을 간과할 수 없다. 그러므로 현 단계에서 특히 알레르기 질환 병력이 있는 산모의 경우 자녀에게서 알레르기 질환 예방을 위해 알레르기 발생 위험성을 높이는 약물은 전문의사의 상담하에 처방하여 가급적 노출을 줄이는 노력이 필요하리라 본다.

참고문헌

- Andersen ABB, Erichsen R, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Sorensen HT. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of toddler asthma: a population-based Danish cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1190-8.
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von ME, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
- Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebiger E. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and toddler asthma: a population-based register study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:246-53.
- Egil B, Peter M, Kai HC, Geir H, Karin CLC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatrica* 2011;100:90-6.
- Hak E, Mulder B, Schuiling-Veninga CCM, Bos JH, De Vries TW, Jick SS. Use of acid-suppressive drugs in pregnancy and the risk of childhood asthma: bidirectional case-crossover study using the General Practice Research Database. *Drug Saf* 2013;36:1097-104.
- ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, Perera F. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Env Health* 2006;19(1):70-6.
- Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
- Kallen B, Finnstrom O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:28-32.
- 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(9262):1076-9.
- Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:E20.
- Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151:4562-73.
- Love BL, Mann JR, Hardin JW, Lu JK, Cox C, Amrol DJ. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:41-8.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):827-32.
- Mulder B, Schuiling-Veninga CCM, Bos JH, De Vries TW, Hak E. Acid-suppressive drug use in pregnancy and the toddler's asthma risk: a crossover, case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1438-40.
- Mulder B, Schuiling-Veninga CCM, Bos JH, De Vries TW, Jick SS, Hak E. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study *Clin Exp Allergy* 2014;44:261-9.
- Pali-Scholl I, Herzog R, Wallmann J, Szalai K, Brunner R, Lukschal A, et al. Antacids and dietary supplements with an influence on the gastric pH increase the risk for food sensitization. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1091-8.
- Perzanowski M, Miller R, Tang D, Ali D, Garfinkel R, Chew G, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban, low-income cohort. *Thorax* 2010;65:118-23.
- Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998;4(9):1020-4.
- Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Gianarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155(1):

- 128–33.
- Riece K, Yiong HC, Teng NT, Van Bever HP. A matched patient–sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:128–34.
- Scholl I, Ackermann U, Ozdemir C, Blumer N, Dicke T, Sel S, et al. Anti-ulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring. *FASEB J* 2007;21:1264–70.
- Scholl I, Untersmayr E, Bakos N, Roth–Walter F, Gleiss A, Bevilacqua C, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:154–60.
- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:18–25.
- Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):29–33.
- Smith GD. Assessing intrauterine influences on offspring health outcomes: can epidemiological studies yield robust findings? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:245–56.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;2:99–106.
- Szefalusi Z, Loibichler C, Pichler J, Reisenberger K, Ebner C, Urbanek R. Direct evidence for trans-placental allergen transfer. *Pediatr Res* 2000;48:404–7.
- Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, Beil WJ, Forster–Waldl E, Walter F, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:616–23.
- Varner AE, Busse WW, Lemanske RF Jr. Hypothesis: decreased use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:347–51.
- Verstappen GMPJ, Smolders EJ, Munster JM, Aarnoudse JG, Hak E. Prevalence and predictors of over the–counter medication use among pregnant women: a cross–sectional study in the Netherlands. *BMC Public Health* 2013;13:185–93.
- William M, Kari RR, Michael BB. Prenatal or early–life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:1125–38.