

X 위생 가설(Hygiene Hypothesis)과 천식

강성윤¹, 박소영²

¹가천대학교 의과대학 가천대학교길병원 호흡기알레르기내과, ²건국대학교 의과대학 건국대학교병원 호흡기알레르기내과

The hygiene hypothesis was first proposed in 1989 by David Strachan, who observed an inverse correlation between hay fever and the number of older siblings. Reduced family size and subsequent decreased microbial exposure lead to allergic diseases by the defects in the establishment of immune tolerance. Although the hygiene hypothesis in asthma and allergic diseases is supported by epidemiological and immunological evidence, some evidence does not provide unequivocal support for the hygiene hypothesis. In this review, we summarize the recent evidence for and against the ‘hygiene hypothesis’ and identify causal association across studies, along with discussing future research.

Key Words: Hygiene hypothesis, Asthma, Atopy, Infections

Corresponding author: So-Young Park, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-5066, Fax: +82-2-2030-5009, E-mail: raina821563@gmail.com

1. 서론

천식은 소아 및 성인 모두에서 흔한 만성 기도 염증 질환으로 전세계적으로 유병률과 사회경제적 부담이 증가되는 대표적인 알레르기 질환이다¹. 천식은 환경과 유전적 소인의 복합적 상호 관계에 의하여 나타나는데, 최근 공해, 흡연, 알레르겐에 대한 노출, 음식, 생활 패턴의 변화 및 특정 미생물의 감염 등 환경적 요인이 천식 발생과 관련하여 주목을 받고 있다². 오늘날까지 여러 역학 연구를 통해 천식 유병률 증가를 설명하는 여러 가설들이 제시되고 있지만, 특정 한가지 가설로 설명하기에는 부족한 실정이다. 본 저자들은 천식 유병률 증가를 설명하는 이론으로 오래전부터 논란이 되어오고 있는 위생 가설에 대하여 지금까지 진행되었던 연구들을 중심으로 정리해 보고자 한다.

2. 위생 가설의 이해와 역사

위생 가설(hygiene hypothesis)이란 현대 사회가 점차 핵가족화 도시화되고 일명 “서구화”로 진행하면서, 상수도 위생 개선, 항생제 사용 증가, 백신 접종 등과 함께 감염성 질환이 감소함에 따라 반대로 알레르기 질환이 증가하는 현상이 관찰되어 등장하게 된 가설이다(Figure 1)³. 위생 가설은 오랜 역사를 가진 이론인데, 1989년 Strachan은 영국에서 1958년 3월에 태어난 17,414명을 대상으로 총 16가지의 주산기, 사회적, 환경적 요인과 알레르기 질환 발생의 연관성을 분석하였다. 분석 결과 알레르기 질환의 발생과 알레르기 질환의 증상은 가족의 수 및 형제의 수와 밀접한 관련성이 있었는데, 형제의 수가 많으면 알레르기 질환이 낮은 것을 확인하였

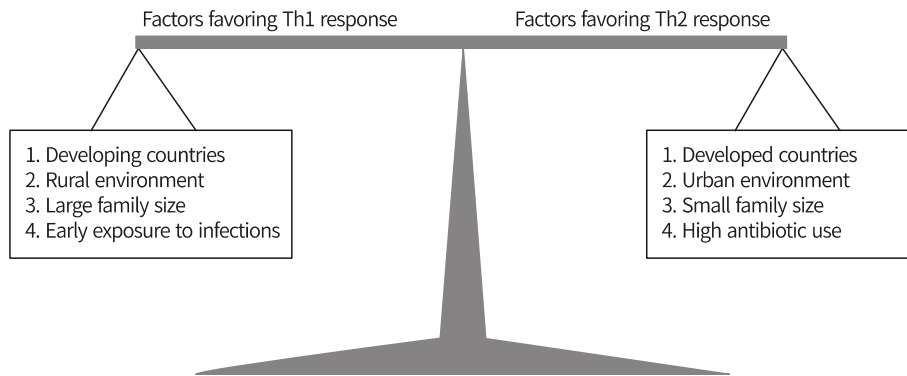


Figure 1. Hygiene hypothesis in asthma and allergic diseases.

다. 그리고 이러한 원인으로 형제가 많으면 획득 감염이 증가하고, 위생적이지 못한 접촉이 증가하게 되어 알레르기 질환이 예방되는 것이라고 추측하였다⁴. 뿐만 아니라, 이후에 시행된 몇몇 연구 결과들도 이러한 가설을 지지하는 것처럼 보였다. 1993년에 홍역과 아토피 피부염과의 연관성을 보인 연구 결과가 있었는데, 총 5명의 아토피 피부염 환자가 홍역에 감염된 이후 4주 내에 80%가 아토피 피부염이 모두 좋아졌으며, 혈청 IgE가 감소하고 면역 세포가 알레르기 자극에 반응이 감소한 것을 보고한 바 있다⁵. 이후 2002년에는 실내 내독소(endotoxin) 농도와 알레르기 질환이 의미 있는 역의 상관관계를 보이는 것을 증명하였다. 이를 통해 실내 내독소의 노출이 알레르기 질환의 발생을 조절해주는 주요한 반응일 것이라고 추정하였다⁶. 그리고 같은 해에 1950년부터 2000년도까지의 감염성 질환의 발생률과 면역 관련 질환들의 연관성을 분석한 대규모의 역학 연구 결과가 소개되었는데, A형 간염, 결핵, 홍역 등의 감염성 질환이 감소함에 따라 천식을 포함한 면역 질환들의 유병률이 역으로 크게 증가하는 것을 확인할 수 있었다⁷.

위생 가설을 뒷받침하는 기전으로는 T-cell의 불균형으로 설명할 수 있다. Th1 반응과 Th2 반응은 서로 길항 작용을 하면서 균형을 유지하고 있는데, Th1/Th2 반응의 불균형이 발생하여 Th2 방향으로 치우치게 되면 알레르기가 발생한다는 가설이다. 태어는 임신기간에 모체의 면역을 피하기 위해 Th2 면역 반응을 유도하게 되며 이러한 방향성은 출생 후 환경에 노출되면서 서서히 Th1 반응을 키워 균형을 맞춰가게 된다. 특히 자연분만을 통한 모체의 세균 노출, 모유 수유로 인한 피부 세균 노출 등으로 Th1 반응이 키워지게 되고 이를 통해 점차 Th1과 Th2가 균형을 이루게 되는데, 이러한 미생물 자극의 감소가 발생하면 면역억제 기능을 하는 조절(regulatory) T 세포(Treg cells)의 기능도 감소하게 되고 이로 인해 무해한 호흡기 항원에 대해 면역관용 대신 Th2 면역반응이 나타난다는 것이다(reduced immune suppression). 항원특이 Th2 반응은 Th1 사이토카인(IFN, IL-12)뿐만 아니라 면역억제 사이토카인(IL-10, TGF-β)에 의해서도 이중으로 억제받는 것으로 알려져 있으며, 이러한 사이토카인들은 면역체계의 만성적이고 반복된 자극에 의해 유도되기 때문에 미생물에 대한 노출의 감소가 이러한 사이토카인들의 분비를 감소시켜 알레르기를 유발하는 것으로 생각할 수 있다. 아울러 미생물 노출의 감소에 따른 내독소 노출(Lipopolysaccharide, LPS) 및 조절 T 세포(Treg cells)의 기능 감소가 Th1/Th2 반응의 불균형을 초래하여 알레르기 질환이 발생한다는 이론도 있다⁸.

3. 위생 가설을 뒷받침하는 다양한 근거

1) A형간염과 알레르기 질환

1950년대에 비해 현대에서 많이 감소한 질환 중 대표적으로 A형 간염(Hepatitis A, HAV)이 있다. 이 A형 간염은 대표적인 fecal to oral 감염 질환으로 비위생적인 환경과 단체생활 등과 밀접한 관련이 있다. Matricardi 등이 33,944명을 대상으로 1988~1994년에 미국에서 실시한 국민건강영양조사(NHANES III) 자료를 바탕으로

알레르기 비염과 천식의 유병률을 분석하였는데, HAV 혈청 항체와 의미 있는 상관관계가 있는 것을 밝혔다. HAV seropositive, 즉 HAV 감염을 통해 면역성을 획득한 그룹이 HAV seronegative에 비해 알레르기 비염 및 천식의 유병률이 의미 있게 낮았다⁹.

2) 소아 항생제 사용과 천식의 발생

어린 시절에 항생제에 노출된 경우 알레르기 질환이 증가한다는 것은 많은 연구에서 보고된 바 있다. 국내에서도 2006~2015년의 심평원 자료를 분석하였을 때, 총 5,626,328명의 대상자를 분석한 결과, 7세 이전에 항생제에 노출된 경우 천식의 발생이 증가하고, 특히 항생제를 사용한 기간에 따라 더욱 발생 위험도가 의미 있게 증가하는 것을 확인하였다¹⁰. 다른 연구 그룹에서도 유사한 결과를 보여주었는데, Hirsch 등이 30,060명의 미국 소아를 대상으로 한 연구에서 출생 1,000일 미만(3세 내외)의 어린아이에서 항생제 사용에 따른 천식 발생 위험도가 매우 높았고, 항생제의 종류도 광범위 항생제를 사용한 경우에서 더욱 높은 것으로 확인되었다¹¹.

3) 다양한 면역 기전

위생 가설은 감염성 질환과 역의 상관관계로 천식이 발생하는 것을 밝히는 이론이다. 이를 면역학적인 기전에서 설명하고자 한 연구들이 있다. 이러한 이론들은 면역이 형성되는 초기의 감염으로 인한 기억 세포의 역할로 대부분 설명되고 있다. 감염이 발생하면 방어기전으로 골수에서 단핵구가 폐로 유입되는데, 이 때 resident alveolar macrophage로 변환되고, 이는 기억(memory)로 인해 Th2 염증을 유발하지 않는다는 연구 결과가 있다¹². 또한 NKT cell이 면역 조절과 관련성이 높다는 것은 잘 알려져 있는데, 영아기에 폐감염이 발생한 경우 NKT cell이 suppressive NKT cell로 치우치면서 stimulatory NKT cell의 비율이 감소하게 되고 이를 통해 Th2 염증을 줄여 천식이 예방된다는 이론도 있다¹³.

4. 위생과 감염을 넘어, 위생 가설의 도전

앞서 보인 위생 가설의 근간이라 할 수 있는 감염 질환과 천식질환 발생의 상관성이 항상 성립하는 것은 아니며, 이러한 이론에 의문을 제기하는 연구들도 있다.

1) 경제 수준 및 거주 지역 간의 천식 발생 차이

경제 발전의 정도에 따라 선진국에서는 알레르기 질환의 유병률이 현저하게 증가한 반면, 개발도상국에서는 알레르기 질환이 적게 발병하는 역학적 특징이 관찰되었다. 같은 국가 내에서 도시와 농촌 지역간 천식 및 알레르기 질환 유병률도 선진국과 개발도상국의 모습이 유사한 형태로 보고되었다. 그러나 Lai 등과 Asher 등이 국제 소아천식 및 알레르기 질환의 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC phase I, III) 결과를 분석하였을 때 선진국에서는 천식 유병률 증가가 보이지 않거나 줄어드는 반면에 개발도상국인 경우 오히려 증가되는 추세로 나타났으며, 종종 천식 비율도 선진국에 비해 높게 보고되었다^{14,15}. 이러한 선진국과 개발도상국 간의 천식 발생률 차이는 도시화, 산업화에 따른 양상이기보다는 천식 질환에 대한 낮은 인지도 및 진단/치료의 부재로 인한 결과로 해석되고 있다. 선진국에서도 천식 발생이 국가별로 다양하게 나타나 천식 발생과 관련이 없거나 유병률이 낮게 보고되기도 하며 같은 국가에서도 거주지 형태(도시와 농촌)나 농촌 환경 노출 시기(최근 접촉과 소아 시기 접촉)에 따라 서로 상이한 결과가 존재했다¹⁶. Cooper 등이 개발도상국인 남미 에콰도르에서 학동기 소아들을 대상으로 시행한 단면 연구에서 도시지역과 농촌 지역간 천식 증상 유병률은 농촌지역이 높았으며 천식 증상과 관련된 위험 인자 분석에서 순위 형제자매가 없거나 위생 상태가 좋을수록 천식 증상 발생의 위험성이 더 높았다¹⁷.

2) 형제자매 유무와 천식 발생의 관련성

위생 가설은 전체 형제자매 수가 많을수록 Th2 반응이 조절되면서 알레르기 질환 발생이 감소하는 것으로 설명하고 있으며 감염질환의 노출과 횃수의 증가가 이러한 반응을 조절하는 주된 요인으로 제시되고 있다. 하지만 ISAAC phase III 결과를 다른 변수(성별, 경제력, 형제자매 수 등)를 보정하여 후향적으로 분석한 결과 형제자매 수나 순위 형제자매에 따라 최근 발생된 천식 증상이나 천식 진단율에 있어 유의한 상관관계를 보이지 않았다¹⁸. Gurka 등이 천식 발생 예측 모델을 통해 미국의 소아 939명을 대상으로 장기적으로 추적관찰 했을 때 육아 시설에서 여러 소아들과 함께 지내는 경우, 같은 또래의 소아들과 접촉 기회가 많을수록 천식 발생은 줄어드는 모습을 보였으나 어느 정도 접촉 이후에는 오히려 증가되는 U자 형태를 이루고 있었다¹⁹. 이처럼 형제자매의 수와 서열 관계에 따라 결과는 다양하게 도출될 수 있음이 확인되었고 위생 가설이 가지고 있는 형제자매의 관련성에 대한 제한점을 보여주는 대표적인 예라 할 수 있겠다.

3) 미생물 노출과 천식 발생의 관련성

미생물의 종류, 동반 노출에 따라 위생 가설을 뒷받침하거나 오히려 다른 결과를 나타내기도 한다. Bisgaard 등이 321명을 대상으로 진행했던 덴마크 출생 코호트 연구에서 생후 1개월 때 하인두에서 채취한 체액을 분석한 결과 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 중 하나라도 동정이 되는 경우 생애 첫 천식 증상 발생, 증상 지속 및 급성 악화 그리고 천식 입원은 유의한 상관관계를 보였으며, 상기 균에 집락화(colonization)된 경우 5세때 천식으로 진단되는 비율은 집락화되지 않은 균에 비해 5배 증가되는 것으로 분석되었다²⁰. Olenec 등이 6~8세 미국의 소아 환자 58명을 대상으로 진행했던 연구에서 감기 유행 시기에 비좁은 침대를 통해 바이러스를 동정하였을 때 환자의 절반정도가 호흡기 바이러스가 검출되었으며 그 중에 Rhinovirus는 70% 이상 확인되었다²¹. 호흡기 바이러스에 노출된 환이는 그렇지 않는 환아에 비해 감기증상 및 천식증상이 더욱 악화되는 특징을 보였고 특히 아토피 성향을 가지고 있는 천식 환아인 경우에 증상의 중증도가 높아지는 경향이 있었다. Jackson 등이 259명을 대상으로 진행했던 미국 출생 코호트 연구에서 출생 이후 3세 사이에 천식 증상을 동반하면서 Respiratory syncytial virus, Rhinovirus에 노출된 경우에 6세에 천식 발생 위험도는 각각 3배, 10배 높은 것으로 보고되었고 특히 rhinovirus 노출에 따른 영향력은 흡입 항원의 감작에 따른 영향력 보다 3배 이상 천식 발생에 기여하는 것으로 나타났다²². 최근 Kloepfer 등이 미국에서 시행한 바이러스와 병원균의 동반 감염에 따른 천식 증상 발생 및 악화 관련 연구에서 4~12세 천식 환아 166명, 정상군 142명 대상으로 Rhinovirus 유행 시기에 비좁은 침대를 통한 바이러스 및 병원균의 동정 결과를 비교해 봤을 때 Rhinovirus와 같이 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* 중 하나라도 노출된 경우 천식 증상 발생 및 악화 위험도가 유의하게 높았다²³. 기생충 감염에 따른 천식 발생에 있어 Palmer 등이 8~18세 소아 2,164명을 대상으로 중국에서 시행한 연구에서 장내기생충인 회충(*Ascaris lumbricoides*) 감염과 천식 발생은 양의 상관관계를 보였고²⁴, Ferreira 등이 6~59개월 606명 소아를 대상으로 아파존 지역에서의 시행한 연구에서도 장내 기생충 감염 및 개회충(*Toxocara*) 혈청검사 양성 반응인 경우 천식 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다²⁵. 메타 분석에서 장내 기생충감염에 따른 천식 발생 위험도는 유의하지 않은 것으로 나타났으며 개회충 감염(개회충 혈청 검사 양성)군에서는 오히려 천식 발생의 위험이 증가되는 것으로 보고하였다^{26,27}. 특정 진균에 노출되는 경우(*Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*) 소아 천식 발생을 높이는 것으로 메타 분석을 통해 확인되기도 했다²⁸. 미생물 노출을 비롯하여 미생물 무리로부터 생성되는 대사산물이나 구성 요소도 천식 발생 과정에 있어 영향력을 미치는데 그람 음성세균에서 유래되는 lipopolysaccharide (LPS)가 대표적이다. LPS는 그람 음성세균에서 유래되는 내독소로 인체에 고농도로 노출되었을 때 인체의 면역반응을 Th1으로 유도해서 알레르기 질환을 예방한다고 보고 있다²⁹. 이를 뒷받침하는 역학 연구도 보고된 바 있으나 고농도의 내독소 노출이 영유아 시기에 반복적인 천식증상과 악화에 관여한다는 연구 결과도 있다. Bolte 등이 1,942명을 대상으로 진행했던 독일 출생 코호트 연구를 통해 생후 3개월에 측정된 내독소의 양과 이후 2세까지 천식 증상 및 아토피 피부 증상의 발생 여부를 확인한 바 있다. 이 연구에서

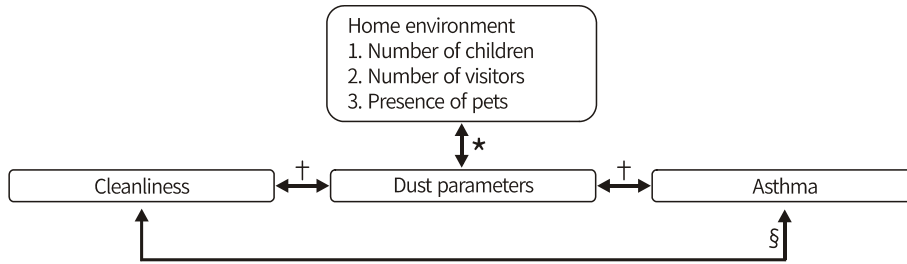


Figure 2. Associations of dust parameters with asthma. *positive association; †Inverse association; § No association.

소아 부모가 아토피를 가지고 있을 때 내독소에 고농도로 노출될 경우 천식 증상의 악화 및 흡입 항원의 감작률이 유의하게 높았다³⁰. Celedón 등이 440명을 대상으로 진행했던 미국 출생 코호트에서 생후 2~3개월에 측정된 내독소 양과 7세에 진단된 천식과의 상관관계를 확인하였을 때 내독소 노출도가 높을수록 7세때 천식진단 및 후기 천식의 위험도를 각각 3배, 5배 높였으며 1~7세 사이 아토피 및 알레르기 질환 발생 위험도도 높게 나타났다³¹.

4) 위생의 차이와 발생의 관련성

위생 가설이라는 용어가 가지고 있는 의미대로 청결하고 깨끗한 생활환경이 알레르기 질환을 발생하게 하는 것일까? 이에 대한 답을 얻을 수 있는 연구로는 Weber 등이 399명을 대상으로 진행했던 독일 출생 코호트 연구가 있다³². 1999년~2001년 출생 소아를 포함하여 553가구를 모집하여 8~11세까지 추적관찰을 진행하였으며, 집안 청결정도(개인 및 가정의 위생관리 정도), 먼지 및 미생물의 대사산물(Endotoxin, Muramic acid) 농도 그리고 천식발생과의 관련성에 대하여 각각의 상관관계를 파악하고자 하였다. 그 결과 내독소의 양은 자녀의 수와 외부인의 출입 및 반려 동물의 소유에 따라 증가되었다. 거실 바닥이나 침구에서 확인된 먼지 지표 중 생후 3개월째 침구에서 측정된 내독소 및 거실에서 측정된 Muramic acid 양이 늘어남에 따라 천식 발생은 줄어들었다. 아울러 개인의 청결도가 높을수록 거실 바닥이나 침구에서 확인된 먼지 및 내독소의 양은 줄어드는 것으로 나타났다. 흥미롭게도 개인의 청결도는 먼지나 내독소의 양과 상관관계를 보이며 먼지나 내독소의 노출은 천식 발생에 영향을 미치지만 개인 및 가정의 청결 정도는 천식 발생과 아무런 연관성이 없었다. 즉 개인이나 주변 환경의 위생상태가 천식의 발생과 직접적인 관련성은 없다는 사실을 보여주는 연구였다 (Figure 2). 따라서 위생 가설은 청결함과 불결함이라는 위생의 관점에서 천식 발생을 해석할 것이 아니라 청결함과 불결함 사이에 나타나는 여러 유전적 요인, 환경적 요인 그리고 면역학적 요인들의 끊임없는 상호작용으로 나타나는 결과로 이해해야 할 것이며 천식 발생에 있어 지나치게 깨끗함과 불결함에 대하여 해석에 주의가 필요하겠다.

5. 결론

지난 30여년간 천식을 비롯한 알레르기 질환의 증가 현상을 Th1/Th2 반응의 불균형으로 나타나는 위생 가설을 통해 적절히 설명할 수 있었다. 특히 위생 가설은 면역체계가 갖춰져 가는 소아 시기에 자연적으로 발생하는 감염과 미생물의 노출로 인하여 천식을 포함한 알레르기 질환과 관련된 면역체계에 영향을 준다는 내용으로 현재까지 많은 연구들이 이루어졌고, 알레르기 질환 발생의 청사진을 제시하였다는 점에서 의미있는 가설이라 할 수 있겠다. 하지만 천식 발생 병인을 위생가설로만 설명할 수는 없으며, 앞에서 언급한 연구결과를 통해 천식 발생이 위생 가설에 의해 설명되지 않는 점도 있으므로 앞으로 철저한 검증이 필요하겠다. 최근에는 Microbiome 연구를 통해 미생물 군집의 불균형 및 다양성이란 관점에서 위생 가설을 수정, 보완하려는 노력들이 있으며³³, 미생물 총의 다양성 감소와 미생물 구성의 변화 및 새로운 면역학적 기능의 발견으로 천식 발생

기전을 밝히는데 새로운 지식을 제공할 수 있을 것이다.

References

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130(1 Suppl):4S-12S.
2. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15025.
3. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
5. Kondo N, Fukutomi O, Ozawa T, Agata H, Kameyama T, Kuwabara N, et al. Improvement of food-sensitive atopic dermatitis accompanied by reduced lymphocyte responses to food antigen following natural measles virus infection. *Clin Exp Allergy* 1993;23:44-50.
6. 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.
7. Braun-Fahrländer 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.
8. Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol* 2018;54:102-8.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
10. 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.
11. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017;47:236-44.
12. de Laval B, Sieweke MH. Trained macrophages support hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017;18:1279-80.
13. Chuang YT, Leung K, Chang YJ, DeKruyff RH, Savage PB, Cruse R, et al. A natural killer T-cell subset that protects against airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:565-76.e7.
14. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
15. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
16. von Mutius E, Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:631-47, ix-x.
17. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;69:232-9.
18. 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.
19. Gurka MJ, Blackman JA, Heymann PW. Risk of childhood asthma in relation to the timing of early child care exposures. *J Pediatr* 2009;155:781-7.e1.
20. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
21. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, Vang F, Pappas TE, Salazar LE, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1001-6.e1.

22. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
23. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1301-7.e1-3.
24. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
25. Ferreira MU, Rubinsky-Elefant G, de Castro TG, Hoffmann EH, da Silva-Nunes M, Cardoso MA, et al. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risk factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross-sectional study. *J Trop Pediatr* 2007;53:119-24.
26. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
27. Li L, Gao W, Yang X, Wu D, Bi H, Zhang S, et al. Asthma and toxocarasis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:187-92.
28. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R; mould ANSES working group. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27.
29. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:189-96.
30. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:770-6.
31. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TA, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
32. Weber J, Illi S, Nowak D, Schierl R, Holst O, von Mutius E, et al. Asthma and the hygiene hypothesis. Does cleanliness matter? *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:522-9.
33. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *Immunotargets Ther* 2015;4:143-57.