

미세먼지노출이 신경정신장애에 미치는 영향

단국대학교 심리치료학과,¹ 성균관대학교 의과대학 사회의학교실,² 단국대학교 의과대학 예방의학교실³

임명호¹ · 김종헌² · 권호장³ · 정해관²

Adverse Effect of Exposure to Ambient Particular Matter on Neuropsychiatric Disorder

Myung Ho Lim, MD, PhD¹, Jong-Hun Kim, MD, PhD²,
Ho Jang Kwon, MD, PhD³, and Hae-Kwan Cheong, MD, Dr.PH²

Department of Psychology & Psychotherapy¹, College of Health Science, Dankook University, Cheonan,
Department of Social and Preventive Medicine², Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon,
Department of Preventive Medicine³, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

ABSTRACT

Particular matter is steadily increasing due to environmental factors at domestic and abroad such as industry and economy. Recently, the exposure particular matters has been reported to increase the risk not only for morbidity and mortality, but also for diseases of the respiratory system, cardiovascular system and central nervous system/neuropsychiatric disorder. Although the causes of neuropsychiatric diseases are genetic and environmental factors, it is necessary to pay more attention to environmental factors in terms of prevention. We mainly describe environmental factors that affect neuropsychiatric disorders, mainly on particular matter, which is one of harmful environmental substances. In the current study, we reviewed evidence for the presence of particular matter or particular matter related harmful air pollutants-O₃, SO₂, NO₂/NOx, traffic related air pollution, that may represent risk factors for the development of neuropsychiatric disorder. (Anxiety and Mood 2020;16(2):57-75)

KEY WORDS : Particular matters · Air pollutant · Central nervous system · Neuropsychiatric disorder.

서 론

세계보건기구의 2018년 자료에 따르면 직경 2.5 mm 미만
의 미세먼지(PM_{2.5})가 전 세계적으로 약 80만 명의 조기사망
을 초래하고 실외 대기오염과 관련된 총사망의 40%를 차지
하였다. 최근 미세먼지는 질병이환율, 사망률뿐만 아니라 호흡기
계, 심혈관계, 그리고 신경정신계의 질환에도 위험률을
증가시키는 것으로 보고되고 있다.

신경정신장애는 병원임상에서 매우 빈번한 질환으로 10~
20%정도의 유병율을 나타낸다.¹ 비록 신경정신장애의 원인에
대해서 구체적으로 알려진 것은 매우 적은 편이지만, 유전

적인 요인과 환경요인과의 상호작용에 의한 다요인적인 모델
로 생각되고 있다.^{2,3}

본 연구는 신경정신장애에 영향을 미칠 수 있는 미세먼지
및 관련된 환경적인 요인들에 대해서 최근에 연구된 결과들
을 종합적으로 살펴보고자 한다. 살펴볼 내용은 미세먼지와
미세먼지에 동반된 여러 환경유해물질-오존, 이산화황, 이산
화질소, 교통관련대기오염 등이다.

미세먼지가 신경정신질환에 미치는 영향에 대한 선행연구를
살펴보면, 주로 미세먼지의 입자크기에 따른 연구들(PM_{2.5},
PM₁₀)이 가장 많았으며, 다음으로는 노출 시기에 따른 연구
들(태아, 아동기, 성인기 노출)이 많았다. 미세먼지가 신경정
신과적 질환에 미치는 영향에 대한 종설연구는 아직 보고된
바 없었다. 본 연구에서는 신경정신질환에 영향을 미치는 유
해환경 요인인 미세먼지를 주로 다룰 것이지만, 한편 대기오
염에서 다루고 있는 여러 가지 환경독성물질이 동반된 연구
에서는 미세먼지 결과와 함께 유해환경물질의 연관성에 대한
결과도 일부연구에서 기술할 것이다. 대기오염을 발생시키는

Received : March 5, 2020 / Revised : May 11, 2020

Accepted : July 17, 2020

Address for correspondence

Myung Ho Lim, M.D., Ph.D., Department of Psychology & Psychotherapy,
College of Health Science, Dankook University, 119 Dandae-ro, Dongnam-
gu, Cheonan 31116, Korea

Tel : +82-41-550-3263, Fax : +0504-142-1498

E-mail : paperose@dku.edu

물질로는 미세먼지, 탄소(CO, CO₂), 질소산화물(NO_x), 황산화물(SO₂, SO₃), 불소(F), 오존(O₃), 탄화수소(HC), 페놀(C₆H₅OH) 등이 있는데 미세먼지 내에도 이러한 유해물질을 포함할 수 있으며 미세먼지와 함께 인체로 유입되어 복합적인 효과를 나타낼 가능성이 높기 때문이다.⁴

연구 방법

우리는 PubMed(Medline), PsycINFO, EMBASE를 검색하였으며, 2000년 1월~2020년 4월까지 발행된 문헌을 대상으로 하였고, 검색어로는 ‘Particular matter’, ‘PM2.5’, ‘PM10’, ‘Psychiatric disorder/Psychosis’, ‘Depressive disorder/Depression’, ‘Anxiety disorder/Anxiety’, ‘Bipolar disorder/Manic depressive disorder’, ‘Suicide’를 키워드로 사용하였다. 또한 사람을 대상으로 한 연구로만 기술범위를 제한하였으며 영문으로 제목과 초록이 쓰여진 논문으로 제한하였다. 인용된 모든 논문의 제목과 초록을 검토하였으며 불확실한 내용이 발견된 경우에는 추가적으로 전체 논문내용을 검토하였다.

미세먼지의 뇌신경 전달경로 및 기전

미세먼지의 뇌 침투과정으로서 일반적으로 알려진 경로는 호흡 중 호흡기의 폐포를 통해서 미세혈관으로 흡수된 후 체순환을 통해 혈관-뇌 장벽을 통과한 후 뇌로 전달하는 경로이다.⁵ 그렇지만 최근에 미세먼지가 후각상피를 통하여 후각신경으로 진입하며 혈관-뇌 장벽을 거치지 않고 직접 뇌로 전달되는 경로가 있음이 발견되었다.^{6,7} 즉 동물실험에 따르면, 미세먼지의 미립자는 일반적으로 혈류를 통해서,⁸ 그리고 일부에서는 후각경로를 통해서⁷ 뇌로 직접 전달될 수 있음을 확인하였다. 이는 전두엽에서 후각 신경세포들과 세포 내 적혈구에서 미립자들이 관찰되었기 때문이다.⁸ 미세먼지의 미립자는 크기가 매우 작기 때문에 폐와 뇌혈관-장벽을 통과하여 중추신경계에 도달할 수 있다.⁹ 오염된 대기환경에 노출된 동물연구에서 전두엽과 해마의 DNA 손상 증가 등이 관찰되었으며,¹⁰ 니켈, 바나듐 등의 중금속 입자가 코, 후각 경로를 통해 전두엽 피질에 도달하는 것을 확인하였다.¹¹

한편 중추신경계는 산화스트레스에 취약하다.⁵ 그 이유는 중추신경계가 고단백, 고지질로 구성되어 있고, 광범위한 신경 축색 및 수상돌기가 높은 대사 에너지를 필요로 할 뿐만 아니라, 다른 기관들과 달리 고립되어있으며, 비타민 C, superoxide dismutase 등의 내인성 청소기능이 부족하기 때문이다. 특히 아동의 중추신경계는 산화스트레스에 더욱 취약하다.

대기오염은 여러 가지 환경독성물질로 구성되어 있는데, 유기성분 및 금속, NO_x, SO_x, O₃ 등의 가스 등을 포함하는 입자상 물질(Particulate Matters), 즉 미세먼지로 구성된다. 이러한 미세먼지 물질은 주로 산화스트레스 경로를 통하여 신경계를 손상시키는데, 생화학적 기전으로 반응성 산화물을 생성하고 내인성 항산화물질을 고갈시키며, 미토콘드리아 기능을 변화시키고 지질과 DNA에 산화손상을 초래한다. 또한 대기오염 물질은 세포주기에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되었다. PM_{2.5}, SO₂ 및 NO₂에 동시에 노출되면 세포주기의 정지 및 세포자멸사 유전자(p53, bax와 bcl-2)의 발현이 손상되어 신경병리적 변화, 기억장애, 공간 방향성에 영향을 미치는 것으로 나타났다.^{12,13}

또한 대기 스모그에서 발생하는 물질이 전신 감염을 일으킬 수 있으며, 유기체가 노출되면 면역세포가 증가하여 사이토카인을 만들어 내고 이는 혈액-뇌 장벽을 통과하여 결국에는 뇌손상을 초래할 수 있다. 대기오염 및 미세먼지가 심한 지역에 사는 주민들의 뇌 병리조직연구에서는 CD-68, CD-163 및 HLA-DR 세포(감염성 단핵구 혹은 미세 아교세포) 증가, 염증성 표지자(인터루킨 1β, 1b, IL-1)¹⁴ 증가, 내피세포 활성화, 전두엽 뇌손상, 알츠하이머 단백질인 αAβ42 단백질 증가, 혈액-뇌 장벽 손상 등이 발견되었다.¹⁵

특히 해마는 IL 1p, IL-6, 종양 괴사 인자 α(TNFα) 등 염증성 사이토카인의 수용체를 갖고 있으므로 염증 손상에 매우 취약한 구조인데,¹⁶ 최근 일반화된 염증 상태가 정서 및 인지장애의 원인이 될 수 있다는 연구보고가 증가하고 있다.¹⁷

미세먼지 및 교통관련 대기오염 (Traffic Related Air Pollution, TRAP)이 신경정신 기능에 미치는 영향 연구

Chen과 Schwartz¹⁸는 1988~1994년에 시행된 국가건강 및 영양조사연구(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)를 이용하여 대기 PM과 O₃의 장기간 노출이 신경 행동에 미치는 영향을 조사했다. 사회인구학적 변인, 생활양식 변인, 의료위험 변인, 거주지 및 실내 오염과 같은 주요 변인을 조정한 이후에도 회귀분석에서 연간 O₃가 10 ppm 증가할 때마다 Symbol-Digit Substitution Test(SDST) 점수는 0.12(95% CI : 0.01~0.23), Serial-Digit Learning Test(SDLT) 점수는 0.57(95% CI : 0.08~1.06)의 OR를 각각 나타내었다. 그렇지만 이 연구에서는 PM₁₀은 신경검사와 유의한 연관성이 나타나지 않았다. Ailshire와 Crimmins¹⁹는 PM_{2.5} 농도가 높은 지역에 거주하는 고령자에서 인지기능 저하가 유의하게 나타났다고 보고하였다(β=-0.26, 95% CI :

-0.47~0.05). 이 연구는 지역사회 및 개인 수준의 사회경제적 변인을 조정하였으며, 대규모의 전국표본으로서 미국 고령자를 대표하는 연구집단을 사용하였다는 장점이 있었으나, 인지기능에 중요한 영향을 미치는 식이요법 및 생활습관 변인과 같은 주요 변인이 조정되지 않았다. Gatto 등²⁰은 로스앤젤레스에 거주하는 1,496명의 성인을 대상으로 한 연구에서 다양한 대기오염 물질(O₃, PM_{2.5}, NO₂)과 인지기능의 연관성을 조사하였다. PM_{2.5}의 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가는 연령, 성별, 인종, 교육, 소득, 학업 및 기분을 조정한 이후에도 낮은 언어학습($\beta=-0.32$, 95% CI : -0.63~0.00)과 유의한 연관성이 있었고, 20 ppb 이상의 NO₂ 노출과 34 ppb 이하의 O₃ 노출은 10 ppb 이하의 대조군에 비해 낮은 논리 능력($\beta=-0.62$, 95% CI : -1.35~0.11) 및 실행 기능($\beta=-0.66$, 95% CI : -1.35~0.03)을 나타내었다. Tzivian 등²¹은 독일 루르(Ruhr)지역에서 장기간의 대기오염과 경증 인지 손상, 건망성/비건망성 인지손상의 연관성을 조사하였다. 그 결과 PM_{2.5}의 장기간의 대기오염 노출이 건망성 인지손상과 연관이 있음을 보고하였다(OR=1.22, 95% CI : 1.08~1.38). 이 연구는 표준적인 측정방법을 사용하였고, 생활사 요인과 병력 등의 변인을 조절하였다는 장점이 있었지만 노출분류의 오류 가능성과 횡단연구의 단점이 있었다.

미국 간호사 건강연구 코호트연구²²에서는 19,409명의 노인 여성에서 PM_{2.5-10} 노출과 인지기능 감소의 연관성을 보고하였다. 이 연구는 미국 EPA 공기질 모니터링 시스템을 이용하여 PM_{2.5-10} 노출과 최근 및 7~14년간의 노출을 예측하였는데 PM_{2.5} 및 PM₁₀ 모두에서 장기간의 노출 시 2년 후의 인지능력 감소와 연관성이 있음을 발견하였다. 그러나 이 연구에서도 개인의 활동패턴은 측정되지 않았다. Loop 등²³은 전화 인터뷰를 이용한 20,150명의 대규모 성인 코호트연구에서 1년의 PM_{2.5} 농도와 인지장애의 연관성을 보고하였다. PM_{2.5} 농도의 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 증가는 도시 지역의 사고 손상의 증가(1.40, 95% CI : 1.06~1.85)와는 연관이 있지만 농촌을 포함한 전체 지역의 사고 손상의 증가(1.26, 95% CI : 0.97~1.64)와는 관련이 없었다. 이 연구는 전국적인 규모로 여러 도시에서 노출을 평가했으며 역학적으로 다양한 변인을 조사했지만, 결과분류 및 노출평가 방법에서의 오류가 나타나는 단점이 있었다.

영국의 Whitehall II 종적연구²⁴에서는 2,867명을 대상으로 입자 대기오염 노출과 추론, 기억, 음소 및 의미 유창성 검사 등으로 구성된 인지기능 배터리에서의 점수를 조사하였다. 모든 입자 대기오염은 추론, 기억기능과 연관성이 있었지만, 언어와는 연관성이 없었다. 1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 PM_{2.5} 증가는 5년간 표준화된 기억점수에서 3%(95% CI : -0.06~0.002) 감소하였다.

그 외에 미세먼지에 대한 직접적인 연구는 아니지만, In-

serra 등²⁵은 90 bbp 이상의 대기 H₂S(황화수소)에 노출된 집단에서 50 bps 이하의 대조군에 비해 특정 영역의 신경심리검사의 이상이 나타났다고 하였다. 이 연구에서 연령, 성별, 언어 등을 조정한 로지스틱 회귀분석에서 높은 H₂S 노출과 기억검사의 수행능력 저하가 연관이 있었다(OR=0.6, 95% CI=0.4~1.0). 그렇지만 운동 반응, 기분/정서 등 다른 신경정신기능은 연관이 없었다. Ranft 등²⁶은 독일의 여성 노인에서 교통관련 대기오염 장기노출과 인지기능의 연관성을 조사하였다. 이 연구는 교통 혼잡지역 50 m 이내에서 생활하는 것이 환자 심리 요인, 생활사, 병력 등과 같은 주요 공변인을 조정한 후에도 신경 심리 검사 배터리(CERAD-Plus 검사, 스트룹 검사, 스니핑 검사) 상의 경도 인지 손상과 관련이 있음을 보고하였다. 이 연구는 20년 이상 거주한 사람들을 대상으로 하였지만 개인의 이동활동패턴을 평가하지는 못했다. Cruts 등²⁷은 이종맹검 무작위교차 연구방법으로 대상을 희석한 디젤 배기가스에 노출시킨 후에 Q-EEG검사를 이용하여 뇌활동 변화를 측정하였다. 디젤 배기가스는 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 미세먼지 입자, 1.6 ppm의 NO_x, 4.5 ppm의 NO, 7.5 ppm의 CO 및 7.5 ppm의 총 HC 포함하였고 30분 동안 노출되었다. 이후 전두엽 피질의 평균 출력 주파수가 유의하게 증가한 것을 발견했다. 그렇지만 추후연구에서 동일한 방법으로 상기 실험을 반복하였으나 유의한 결과가 재현되지 않았다. 두 연구 모두 소수의 집단이었으며 동물실험에서 대기오염 노출이 신경염증을 유발할 수 있음이 보고되었지만, 인체연구에서는 아직까지 유의한 조직병리변화에 대한 연구결과가 보고되지 않았다.

그 외에도 미세먼지 내에 화학성분으로 포함될 수 있는 유해물질인 BC(흑색탄소), Mn(망간) 등에 대한 노출 연구가 있었다. BC 대기노출이 노인 남성의 인지기능 저하와 관련이 있었다는 연구보고가 있었다. Power 등은 일일 평균 BC 농도가 두 배가 될 때마다 인지장애를 나타내는 간이정신상태 검사(MMSE) 점수가 25 미만일 확률은 30% 증가한다고 하였다. 그렇지만 이 연구에서도 개인 활동패턴을 평가하지는 않았다.²⁸ 또 다른 연구에서 Mn 노출은 작업 기억, 시공간 기억, 언어 기술과 연관이 있었다(Rey-O Immediate b=0.19, Rey-O Delayed b=0.16, Similarities b=0.19).²⁹

미세먼지가 신경퇴행성 질환에 미치는 영향 연구

대만 연구³⁰에서는 새로 진단된 알츠하이머 질환과 O₃ 및 PM_{2.5} 장기노출에 대한 연관성을 알아보기 위해 2001~2010년 65세 이상의 노인 95,690명을 대상으로 자료를 분석하였

다. 그 결과로서 높은 O_3 , $PM_{2.5}$ 에 대한 장기노출이 알츠하이머 질환의 위험성 증가와 관련이 있음을 보고하였다. 이 연구는 인구 기반 데이터베이스를 사용하였으며, 새로 진단된 진단군을 사용하였고, 아시아에서 알츠하이머의 연관성을 확인한 첫 번째 연구였다. 그렇지만 대기오염 노출 평가의 오류, 주요 역학변인의 조정이 이루어지지 않았다. 이란³¹에서 대기오염노출과 다발성경화증의 연관성을 보고하였다. 이 연구는 대조군에 비해 다발성경화증 환자에서 PM_{10} , SO_2 , NO_2 및 NO_x 노출에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 발견하였다 ($p < 0.001$). 이 연구에서는 주요 교란변인이 조정되지 않은 약점이 있었다. Angelici 등³²은 2002~2009년 이탈리아 인구자료를 통해 PM_{10} 노출증가와 다발성경화증 관련 질병의 입원 연관성을 보고하였다.

그 외에도 미세먼지를 직접적으로 연구한 것은 아니지만, 캐나다의 토론토와 해밀턴지역에서 수행된 110,000명의 코호트 연구에서 공기 Mn 노출과 파킨슨 질환의 연관성을 조사하였다. 결과로는 해밀턴지역에서 성별, 출생연도를 조정한 이후에도 Mn이 10 ng/m^3 증가할 때마다 파킨슨 질환의 상대 위험도가 1.034배 증가시키는 것으로 나타났다(95% CI : 1.00~1.07). 그렇지만 토론토에서는 유의한 연관성이 관찰되지 않았다. 대만에서 국민 건강 보험 연구 데이터베이스(National Health Research Research Database, NIIRD)에서 얻은 자료를 사용하여 NO_2 와 CO 노출이 치매 위험 증가와 연관성이 있었다는 보고가 있었다. 이는 2000~2010년까지 치매로 진단받은 사람들을 대상으로 치매 위험에 대한 대기오염의 영향을 평가했다.³³ 이 연구는 대단위 인구집단, 장기간의 추적 기간, 진단명의 높은 신뢰성 등 여러 가지 장점이 있었으나 후향성 연구이며, 임상변수로 인한 잠재적 편향을 조정하지 못한 단점도 있었다. 스웨덴에서 시행된 전향적 코호트연구에서 교통관련 대기오염과 치매진단의 연관성이 보고되었다(OR : 1.43, 95% CI : 0.998~2.05). 이 연구는 신뢰도가 높은 Betula 연구의 데이터를 사용했지만, 이 연구에서는 교통 소음의 영향을 고려하지 않았다.³⁴ Malek 등³⁵은 2008~2011년까지 필라델피아지역에서 유해 대기오염노출과 다발성축색경화증(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)과 연관성을 조사하기 위해 환자 대조군 연구를 시행하였다. 미국 EPA U.S. EPA National-Scale Air Toxics Assessment(NATA) data를 사용하였으며 이 연구는 대기 중 방향족 용제에 대한 주거지 노출이 ALS의 위험 증가와 관련이 있음을 나타내었다(OR : 5.03, 95% CI : 1.29~19.53).

미세먼지가 인지 발달에 미치는 영향 연구

전반적으로, 태아 또는 아동기의 대기오염 노출은 이후 아동기의 신경 인지 발달에 영향을 미칠 수 있다는 기존의 충분한 연구 결과들이 있다. 한국³⁶에서 출생 전 코호트연구를 통해 유년기(처음 24개월)의 신경 발달과 대기오염(PM_{10} 및 NO_2)에 대한 태아 노출의 영향을 연구했다. 아동신경발달은 한국 Bayley Scale of Infant Development II(K-BSID-II)를 사용하여 6, 12, 24개월에 각각 평가하였고, 대기오염 물질 노출은 거리 역산 가중치법(inverse distance weighting, IDW) 모델을 사용하여 측정하였다. 그 결과로서 PM_{10} 과 NO_2 에 대한 출생 전 노출은 6개월 아동의 정신 발달 지수 및 정신 운동 발달 지수와 유의한 상관관계가 있었으나 12개월과 24개월의 경우에는 유의하지 않았다. Chiu 등³⁷은 아동의 신경 발달과 $PM_{2.5}$ 에 대한 태아노출을 전향적으로 조사했는데, 이 연구에서는 산전 $PM_{2.5}$ 노출 증가가 아동의 기억 및 주의력 저하와 연관성이 있음을 발견했다. 이탈리아 로마에서 시행된 연구³⁸에서는 GASPII 프로젝트에 등록된 719명의 신생아를 대상으로 TRAP 및 인지기능에 대한 코호트연구를 시행했다. 아동의 인지 발달은 웨슬러 지능검사 III를 사용하여 측정하였으며, LUR 모델을 사용하여 NO_2 , PM_{coarse} , $PM_{2.5}$ 및 $PM_{2.5}$ 출생 시 흡광도를 측정하였다. 이 연구는 $10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 당 NO_2 의 태아 노출 증가는 언어 IQ(-1.4, 95% CI : -2.6, -0.20) 및 언어 이해도 점수(-1.4, 95% CI : -2.7, -0.20)의 감소와 연관성이 있었으며, 또한 100 m 이내의 주요도로변에 있는 경우에는 대조군에 비해 총 지능, 언어지능, 언어 이해지수와 반비례 관계를 나타내었다.

미세먼지에 대한 직접적인 연구는 아니지만, 그 외에도 Perera 등³⁹은 태아에서 PAH(대기 다환 방향족 탄화수소) 노출로 인한 영향을 조사하기 위해 전향적 코호트 연구를 수행하였다. 임신 중 3분기 중에 대기 샘플을 수집하였으며 베일리 영유아 발달검사를 사용하여 정신과 정신 운동 발달을 평가했다. 결과로서 상위 1/4 노출수준의 태아는 하위 1/4 노출수준의 태아에 비해 정신발달지수가 5.69점 낮았으며, 인지 발달 지연의 위험성이 3배 정도 높았다. 이 연구에서는 임신 중 다른 오염물질의 노출, 산후 노출의 변인을 조정하지 못했다는 단점이 있었다. 중국⁴⁰에서 110명을 대상으로 수행된 연구에서 석탄 및 화석 연료로 인한 대기 PAH, Pb(납) 및 Hg(수은)에 대한 출생 전 노출과 2세 계절 발달검사의 인지기능 연관성을 조사하였다. 그 결과로 주요 공변인을 조정한 이후에도 PAH의 0.1 unit 증가 당 운동 영역의 발달 지연의 상대적 위험도가 1.91배 높아지는 것으로 나타났다(95% CI : 1.22~2.97). Lovasi 등⁴¹은 1998년부터 2006년까지 출생 전 PAH가

5세 인지기능에 미치는 영향을 조사했다. 인지기능은 웨슬러 유아지능검사(WPPSI-R)로 측정하였으며, 특히 임신 3기 PAH 노출은 대조군에 비해 WPPSI-R 점수가 3.5점 낮았고 언어 점수가 3.9점 낮게 나타났다. Guxens 등⁴²은 1,889명의 아이들을 대상으로 주거 대기 오염에 대한 산전 노출 간의 연관성을 베일리 영아발달검사 도구를 이용하여 조사했다. 그 결과로서 태아기 NO₂와 C6H6(벤젠) 노출은 특히 임신 중 야채와 과일의 섭취가 적은 집단에서 아동의 정신발달 지연과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이 연구는 사회경제적 계층이 낮은 참가자들로 인해 추적관찰이 편향될 수 있었다. Cowell 등⁴³은 출생 전 교통 관련 BC 노출이 어린이의 기억과 학습에 미치는 영향을 전향적으로 조사했다. 광범위한 메모리 및 학습검사(WRAML2)를 통해서 6세 아동의 기억기능을 평가하는 데 사용되었다. 그 결과로서 출산 스트레스가 높고, BC 노출이 높은 산모에서 태어난 아동은 기억 점수가 유의하게 낮았다. Van Kempen 등⁴⁴은 대기 오염 및 교통소음과 인지발달의 연관성을 조사한 결과, 학교에서의 NO₂ 노출이 memory span length(DMST)의 유의한 저하와 연관 있는 것으로 나타났다($\chi^2=6.8$, df=1, p=0.01). 이 연구는 TRAP에 많이 노출된 집단(7.4%, 95% CI : 5.6~8.8)이 적게 노출된 집단(11.5%, 95% CI : 8.9~12.5)에 비해 학교의 인지 발달의 성장이 지연되었음을 보여주었다. 또한 EC(원소탄소), PM_{2.5}에 많이 노출된 학교의 아동들이 모든 인지 요인에서 더 적은 향상을 보였다. Grineski 등⁴⁵은 텍사스지역의 4~5학년 아동을 대상으로 한 횡단적 연구에서 유해 대기오염물질과 개인수준의 학습수행능력, 학업성취도의 연관성을 보고했다. 스페인에서는 학교에서의 TRAP(EC, BC 및 NO₂), 학교 소음 노출과 2012~2013년 7~11세 학생의 행동 발달에 대한 연관성을 조사하였으며 앞서 Van Kempen의 연구와 유사한 결과를 나타내었다. Suglia 등⁴⁶은 BC 노출과 보스턴 지역에 있는 아동들의 인지 기능을 조사했다. 인지 기능은 카우프만 간편지능검사(Kaufman Brief Intelligence Test, KBIT)와 Wide Range Assessment of Memory and Learning(WRAML)를 통해 측정되었다. BC의 노출은 연령, 성별, 언어, 모 교육수준, 출생 체중, 간접흡연, 혈중 Pb농도 등을 보정한 후에도 여러 가지 인지 기능 점수의 감소와 관련이 있었다. 스페인 코호트 연구⁴⁷에서 일반적 인지, 정량 기억 및 작업 기억, 총 운동기능 등 다양한 신경심리적 검사에 대한 NO₂ 노출의 영향을 조사했다. NO₂(>24.75 mg/m³)에 노출된 아동은 총 운동 점수에서 8.61점의 감소를 보였으나 다른 영역검사에서는 유의한 차이가 없었는데, 집단 크기가 작았고 공변인이 지나치게 많았다. Lin 등⁴⁸은 대만의 533명의 모-자녀 쌍을 모집하여 출생 후의 단계에서 신경 행동 발달에 대한 대기 오염의 영향을 연

구했다. 이 연구는 임신과 임신 이후 1년간 증가된 SO₂ 노출이 18개월 아동에서 미세 운동 수행 감소와 유의한 관련이 있음을 발견했다. Harris 등⁴⁹은 1,109명의 모-자녀 쌍을 대상으로 한 전향적 연구에서 TRAP 및 아동기의 인지 기능에 대한 태아 및 아동기 노출 간의 연관성을 연구했다. 평균 연령 8세의 인지 발달은 카우프만 간편지능검사(KBIT-2)를 사용하여 평가하였다. 그 결과로서 비언어 IQ(-7.5점, 95% CI : -13.1~1.9), 언어 IQ(-3.8점, 95% CI : -8.2~0.6) 및 시각 운동(-5.3점, 95% CI : -11.0에서 0.4) 점수의 저하는 거주지 근접 거리와 연관성이 있었다. 출생 시 주요 도로 50 m 이내에 거주하는 아동은 도로에서 200 m 이상 떨어진 곳에 거주하는 아동보다 유해 연관성이 크게 나타났다(Table 1).

미세먼지가 소아신경발달장애에 미치는 영향연구

자폐스펙트럼 장애(Autism Spectrum Disorder, ASD)

Becerra 등⁵⁰은 캘리포니아에서 1995년에서 2006년 사이에 태어난 아동을 대상으로 임신 중 TRAP(교통관련 대기오염) 노출이 ASD에 미치는 영향을 환자-대조군 연구를 통해서 시행하였다. 이 연구에 따르면 O₃에 대한 사분위수 범위 증가(OR : 1.12, 95% CI : 1.06~1.19, 11.54 ppb 증가 당) 및 PM_{2.5} 사분위수 범위 증가(OR : 1.15, 95% CI : 1.06~1.24, 4.68 µg/m³ 증가 당)는 ASD 위험율을 12~15% 증가시키는 것으로 나타났다. 또한 간호사 건강연구(Nurse Health Study II)를 이용한 환자-대조군 연구⁵¹에서 산모의 PM 대기노출과 자폐스펙트럼 장애(Autism Spectrum Disorder, ASD) 간의 연관성을 조사하였다. 그 결과, 임신 중 산모의 PM_{2.5} 대기 노출은 ASD의 발생과 연관성이 있는 것으로 나타났다. Kalkbrenner 등⁵²은 ASD에 대한 PM₁₀ 노출의 효과를 연구했는데, 이 연구는 임신 3기의 PM₁₀ 노출이 ASD와 관련이 있음을 나타냈다. 이 연구는 표본 크기가 충분하였으며 산모의 사회경제적 변인을 보정하였지만, 다른 유사연구 결과와는 달리 PM_{2.5}와 NO₂ 등의 오염 물질에서는 연관성이 나타나지 않았다. Talbott 등⁵³은 펜실베이니아 지역에서 2005~2009년에 출생한 아동을 대상으로 산후 및 초기 아동기 노출로 인한 ASD 위험을 조사하기 위해 인구기반 환자대조군 연구를 시행하였다. 결과로는 PM_{2.5}의 노출이 ASD의 발생 위험 증가와 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 또한, 동일한 연구 대상자들에 기초하여 조사자들은 ASD와 HAPs 간의 연관성을 조사했다. 이 연구는 2005년 US EPA NATA 자료를 사용하였으며 30여개의 신경 독소를 측정하였는데, 특히 임신 기간 중 styrene(방향족 유기화합물 액체 탄화수소)과 chrome

Table 1. Characteristics of studies concerning relationship between cognitive function and air pollution

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Chen and Schwartz (2008) ¹⁸	USA	Ecological	1,764 adult ; 37.5 ± 10.9 years)	Annual PM ₁₀ , O ₃ (inverse distance weighting ; IDW)	Cognitive functions, reaction time	Per 100ppb ↑(increase) in ozone : - SDST score ↑ : 0.12 (95% CI : 0.01, 0.23) - SDLI score ↑ : 0.57 (95% CI : 0.08, 1.06) ; PM ₁₀ : no significant findings.	Age, sex, race, education, employment status, smoking status, alcohol consumption, family size, annual family income, poverty-income ratio, and type of residence (urban/rural), CVD risk factors
Allshire and Crimmins (2014) ¹⁹	USA	Cross-sectional	13,996 ; 50 years or older	Average PM _{2.5} monitoring station (IDW)	Cognitive function (Telephone Interview)	Older adults with higher PM _{2.5} concentrations (highest quartile) : cognitive function ↓ (β=-0.26, 95% CI : -0.47, -0.05).	Age, sex, and race/ethnicity, educational attainment, current employment status, income, smoking behavior, census tract level proportion of residents aged 25years or older without a high school degree and median household income
Gatto et al. (2013) ²⁰	USA	Cross-sectional	1,496 ; 60.5 ± 8.1 years	Average O ₃ , PM _{2.5} , and NO ₂ from 2000–2006 monitoring data (IDW)	Global cognition and 6 cognitive functions (a battery of tests)	↑PM _{2.5} ↑ was associated with verbal learning ↓ (β=-0.32 per 10 µg/m ³ ; 95%CI : -0.63, 0.00) NO ₂ > 20 ppb with logical memory ↓ [β=-0.62 (-1.35, 0.11)] O ₃ > 49ppb was associated with executive function ↓ [β=-0.66 (-1.35, 0.03)]	Age, gender, race, education, income, study, and mood
Tzivian et al. (2016) ²¹	German	Cross-sectional	4,814 ; 45–75years (population based cohort study)	Long-term air pollution and traffic noise exposures	Mild cognitive impairment in older adults	Long-term exposures to air pollution and traffic noise were positively associated with MCI. An interquartile range increase in PM _{2.5} and a 10dB (A) increase in L DEN were associated with overall MCI (OR : 1.16, 95% CI : 1.05–1.27) and (1.40, 95% CI : 1.0–1.91), respectively, and with aMCI (1.22, 96% CI : 1.08–1.38) and (1.53, 95% CI : 1.05–2.24), respectively. In two-exposure models, AP and noise associations were attenuated [i.g., for aMCI : PM _{2.5} 1.13 (0.98, 1.30) and L DEN 1.46 (1.11, 1.92)]	Age, sex, socioeconomic status, alcohol consumption in drinks per week, smoking status, environmental tobacco smoke, any regular physical activity, t, BMI, history of coronary heart disease, low-density lipoprotein, type 2 diabetes mellitus, use of statins and anti-hypertensive medication during 7days before examination and symptoms of depression

Table 1. Characteristics of studies concerning relationship between cognitive function and air pollution (continued)

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Weuve et al. (2012) ²²	USA	Cohort	19,409 women ; 70–81 years	PM _{2.5-10} , and PM _{2.5} (USEPA spatio-temporal smoothing models)	Global cognitive scores measured (Telephone Interview, TICS)	For long-term exposure (7–14 years) : PM _{2.5-10} exposure : The 2-year change in standardized cognitive scores for each 10µg/m ³ increment in PM _{2.5-10} exposure is : -0.020, 95% CI : -0.032, -0.008 PM _{2.5} exposure : The 2-year change in standardized cognitive scores for each 10 µg/m ³ increment in PM _{2.5} exposure is : -0.018 (95% CI : -0.035, -0.002)	Age, education, husband's education, long-term physical activity, and long-term alcohol consumption
Loop et al. (2013) ²³	USA	Cohort	20,150 ; 64±9.2years	Satellite-derived estimate of 1-year mean PM _{2.5} concentration	Cognitive status (telephone Interview for Six-Item Screener, SIS)	A 10-mg/m ³ ↑ in PM _{2.5} concentration was not associated with an ↑ incident impairment (OR=1.26 95% CI : 0.97, 1.64).	Age, sex, race, region, income, education level, depressive symptoms, smoking status, alcohol use, level of exercise, temperature, season, incident stroke, length of follow-up
Tonne et al. (2014) ²⁴	England	Cohort	2867 ; 66±6years	Average PM ₁₀ and PM _{2.5} concentration estimated by dispersion model at home address	Decline in reasoning, memory, and phonemic and semantic fluency	Higher PM _{2.5} of 1.1 µg/m ³ (lag 4) was associated with a 0.03 (95% CI : -0.06 to 0.002) 5-year ↓ in standardized memory score and a 0.04 (-0.07 to -0.01) ↓ in London area.	Age, sex, ethnicity, marital status, educational achievement, socioeconomic position, smoking status, alcohol use, frequency of fruit and vegetable consumption, physical activity, blood pressure, serum cholesterol levels, prevalence of stroke, coronary heart disease and diabetes, and frequency of depressive symptoms
Ranft et al. (2009) ²⁶	Germany	Cohort	399 women ; 68–79years	Distance to busy streets	Cognitive functions	Busy streets within 50m was associated with mild cognitive impairment : CERAD-Plus test : -3.8 (95% CI : -7.8, 0.1) ; stroop test : -5.1 (95% CI : -8.2, -2.0) ; sniffing test : -1.3 (95% CI : -2.4, -0.2).	Age, years live in area, smoking status, environmental quality, indoor pollution, history of chronic diseases, depression, education
Cruts et al. (2008) ²⁷	UK	Double blinded randomized crossover	10 volunteers ; 18–39 years	Diesel exhaust produced by an engine	Brain activity measured by Q-EEG	↑ in median power frequency in the frontal cortex to exposure of diesel exhaust for 30 min	N/A

함량이 높은 지역에서 출산 자녀의 ASD 위험이 높았다. 스웨덴, 네델란드, 이탈리아, 스페인 등의 유럽에서 시행된 Guxens 등⁵⁴은 일반 아동 인구에서 유년기 ASD 특성과 태아 대기오염 노출의 연관성을 조사하기 위해 유럽 인구기반 대규모 코호트 연구를 수행하였다. 이 공동 연구에서는 태아의 NO₂, PM 노출이 4~10세의 ASD 특징과 관련이 없음을 보고하였다.

그 외에도 미세먼지의 노출에 대한 직접적인 연구는 아니지만 염화용제 및 중금속, C9H7N(퀴놀린), styrene, 고속도로 근접성, TRAP, Diesel(디젤), Mn, Cd(카드뮴) 등에 대한 연구가 있었다. Windham 등⁵⁵은 1994년 샌프란시스코지역에서 태어난 아동을 대상으로 대기오염물질(염화 용제 및 중금속)이 ASD에 유의한 연관성을 나타내었다고 보고했다. Kalkbrenner⁵² 또한 8세 어린이에서 ASD에 대한 대기오염물질의 출산 전 노출을 연구했다. 그 결과로서 C9H7N(OR=1.4, 95% CI=1.0~2.2), styrene(OR=1.8, 95% CI=1.0~3.1)을 포함한 대기오염 물질에 대한 태아 노출이 8세 때 ASD 위험 증가와 관련이 있음을 발견했다. 그러나 이 연구에서는 활동 패턴에 대한 정보가 부족하였고 발달장애를 갖고 있는 아동이 유해물질에 더 취약할 수 있는데 이 연구에서는 대조군으로 다른 발달장애가 있는 아동을 사용하였기 때문에 편향이 나타날 수 있었다. Volk 등⁵⁶은 고속도로 근접성과 ASD 발생위험의 연관성에 대한 연구조사를 수행하였다. 이 연구에서는 인구통계학적 변인 및 산모 흡연 상태를 보정한 후에도 고속도로에서 309 m 이내 거주하는 임신부가 ASD 아동을 출산할 위험이 86% 증가하였다(OR=1.86 95% CI : 1.04~3.45). 또한 3rd 주산기에 고속도로에 근접 노출 시 자폐 위험율이 2.22배(OR=2.22, 95% CI 1.16~4.42) 높게 나타났다. 대만연구⁵⁷에서 3세 미만의 소아 49,073명에서 대기오염 장기노출과 새로 진단된 ASD 간의 연관성을 조사하기 위해 전향적 코호트 연구를 시행하였다. 결과로서 O₃ 노출이 증가함에 따라 새로 진단된 ASD의 위험성이 증가하는 것으로 나타났다(보정된 HR : 1.59, 95% CI : 10 ppb 증가 당 1.42~1.78). CO(HR=1.37, 95% CI : 1.31~1.44) ; NO₂(HR=4.43, 9% CI : 3.33~5.90) 및 SO₂(HR=1.18, 1 ppb 증가당 95% CI : 1.09~1.28). Roberts 등⁵⁸은 또한 간호사 건강 연구 자료를 이용한 환자대조군 연구에서 상위 1/5분위의 Diesel(1.6, 95% CI : 1.1~2.3), Mn (1.5, 95% CI : 1.1~2.2), Cd(1.5, 95% CI : 1.0~2.1), 전체 금속 (1.6, 95% CI : 1.1~2.4) 노출 대상자가 하위 1/5분위 대상자와 비교하여 ASD 발생과 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 또 다른 환자-대조군 연구⁵⁹는 TRAP이 ASD에 미치는 영향을 Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment(CHARGE) Study의 자료를 이용하여 조사했다. 이 연

구에서 노출이 가장 높은 4분위에 주거하는 집단의 경우에는 첫 1년 TRAP 노출(OR=3.10, 95% CI : 1.76~5.57), 모든 임신(OR=1.98, 95% CI : 1.20~3.31), 1st 주산기(OR=1.85, 95% CI : 1.11~3.08), 2nd 주산기(OR=1.85, 95% CI : 1.11~3.08) 및 3rd 주산기(OR=2.10, 95% CI : 1.27~3.51)에 각각 ASD와 유의한 OR를 나타내었다.

주의력결핍 과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)

대기오염과 ADHD의 연관성에 대한 연구는 매우 적은 편이었다. 2011년 인도 텔리에서 1,819의 아동을 대상으로 TRAP과 ADHD의 연관성을 보고하였다.⁶⁰ 이 연구에서는 연령, SES, BMI를 보정한 후에도 아동의 PM₁₀ 노출과 ADHD 위험의 용량-반응 관계가 나타났다. 이 연구에서 실외 공기 오염에 대한 노출은 고정 지역 모니터링 스테이션에 의해 측정되었는데 이는 실제적인 개인 노출을 반영하기 어려운 단점이 있었다. Gong 등⁶¹은 1992~2000년 스톡홀름에서 태어난 3,426명의 쌍둥이 아동을 대상으로 한 코호트 연구에서 TRAP과 ASD 및 ADHD와의 연관성에 대한 산전 및 산후 노출 효과를 조사했다. 소아의 신경발달 평가는 전화인터뷰를 통해 이루어졌으며 신경발달 평가 점수와 PM₁₀, NO_x의 관계를 분석하였다. 그러나 이 연구에서는 출생 전/후의 대기오염과 ASD 또는 ADHD 간의 유의한 연관성을 발견하지 못했다. Newman 등⁶²은 Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study(CCAAPS)의 출생 코호트 연구에서 교통관련 원소탄소(elemental carbon attributed to traffic, ECAT) 노출과 7세경 ADHD 증상과의 관련성을 조사했다. 성별, 흡연 등의 변인을 보정한 후에도 높은 ECAT 노출과 과잉행동 점수 간에 유의한 연관성(OR : 1.7, 95% CI : 1.0~2.7)이 관찰되었다. 이 연구에서는 전체 대상군이 아토피 위험성이 높았다는 약점이 있었다(Table 2).

미세먼지가 우울장애에 미치는 영향연구

Kim 등⁶³의 연구에 따르면, 만성 질환을 앓고 있는 사람들에서 PM_{2.5}의 농도가 증가함에 따라 우울증 삽화의 위험이 증가한다는 것이 밝혀졌다. 또 다른 국내연구⁶⁴에서도 PM₁₀과 NO₂ 및 O₃의 노출 증가는 특히 노인에서 우울 증상을 유발할 수 있는 것으로 나타났다. Kioumourtzoglou 등⁶⁵은 전향적 코호트연구에서 PM_{2.5} 노출과 우울증의 연관성을 보고하였다. 특히 항우울제를 복용하는 사람들에게 이러한 영향이 큰 것으로 나타났다. 영국의 쌍둥이를 대상으로 한 종단 연구에서는 12세의 대기오염 노출이 12세의 정신 건강 문제

Table 2. Characteristics of studies concerning relationship between neurodevelopmental disorder and air pollution

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Jung et al. (2015) ³⁰	Taiwan	Cohort	95,690 ; ages ≥ 65	O ₃ and PM _{2.5} (IDW)	Newly diagnosed Alzheimer's disease (ICD-9-CM)	The adjusted HR for AD was weakly associated with ↑ in O ₃ at baseline per ↑ of 9.63 ppb (adjusted HR : 1.06). There was a 211% ↑ AD risk per ↑ of 10.91 ppb in O ₃ over the follow-up period (95% CI : 2.92, 3.33), and a 138% ↑ AD risk per ↑ of 4.34 µg/m ³ in PM _{2.5} (95% CI : 2.21 , 2.56)	Age, gender, income, and other comorbidities (e.g., diabetes, hypertension, myocardial infarction, angina pectoris, stroke, peripheral artery disease, asthma, COPD)
Jung et al. (2013) ³⁷	Taiwan	Cohort	49,073 children ; above 3 years	O ₃ , CO, NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ during preceding 1–4 years (IDW)	Autism spectrum disorder	Previous year exposure was associated with : 59% risk ↑ per 10ppb increase in O ₃ ; 37% risk ↑ per 10ppb in CO ; 340% risk ↑ per 10ppb ↑ in NO ₂ ; 17% risk ↑ per 1ppb in SO ₂	Gender, municipal-level socioeconomic status (SES) of parents, and comorbidities
Heydarpour et al. (2014) ³¹	Iran	Cross-sectional (cluster analysis)	2,188 multiple sclerosis (MS) among 8.2 million population	PM ₁₀ , SO ₂ , NO, NOx concentration during the year 2010 (LUR)	MS diagnosis (McDonald's criteria)	A significant difference in PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂ , and NOx (p<0.001) was observed in MS cases than controls	N/A
Angelici et al. (2016) ³²	Italy	Cohort	8,287 hospital admissions (linked with MS) in 107 hospitals between 2001–2009	Exposure to PM	Multiple sclerosis hospital admission	A higher RR of hospital admission for MS relapse was associated with PM ₁₀ at different time intervals. Hospital admission for MS ↑ 42% (95% CI : 1.39–1.45) on the days preceded by 1 week with PM ₁₀ in the highest quartile (p-value for <0.001).	Number of MS hospital admissions, PM ₁₀ concentration, day of the week on the day of admission, seasonality, day-off, resident population in each area, smoothing spline functions of time, day of the week and smoothing splines of 3-day lags of average temperature with 3-day
Becerra et al. (2013) ⁵⁰	USA	Case-control	7,594 cases and 75,635 controls ; 3–14 years	CO, NO ₂ , NO, O ₃ , PM _{2.5} , PM ₁₀ from monitoring stations (LUR models)	Autistic disorders (diagnosed between 36 and 71 months)	For an interquartile range (IQR) ↑, there was 12–15% ↓ in autism for O ₃ and PM _{2.5} ; and 3–9% relative ↑ in NO and NO ₂ exposure.	Maternal age, maternal place of birth, race/ethnicity, education, type of birth, parity, insurance type, and gestational age

DOI
ORCID
ID
0111

Table 2. Characteristics of studies concerning relationship between neurodevelopmental disorder and air pollution (continued)

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Raz et al. (2015) ⁵¹	USA	Case-control	245 cases and 1,522 random controls	PM _{10,2.5} and PM _{2.5} before, during, and after pregnancy (validated spatio-temporal models)	Autism spectrum disorder (ASD) (validated parental report)	PM _{2.5} during pregnancy was associated with ↑ ASD ; with an adjusted OR for ASD per IQR higher PM _{2.5} (4.42 µg/m ³) of 1.57 (95% CI : 1.22–2.03). The association between ASD and PM _{2.5} was stronger during the third trimester	Child's birth year, birth month, and sex, maternal age at birth, paternal age at birth, and median census tract income in the birth year
Kalkbrenner et al. (2010) ⁵²	USA	Case-control	979 cases and 14,666 controls	PM ₁₀	ASD	PM ₁₀ during the third trimester was associated with ASD (OR=1.36, 95% CI : 1.13–1.63)	Race, maternal education, maternal age, smoking in pregnancy, marital status, census tract median household income, and urbanicity
Talbot et al. (2015) ⁵³	USA	Case-control	217 ASD cases and 5,231 controls	30 neurotoxicants (US EPA national air toxics assessment)	ASD (Social Communication Questionnaire, SCQ) or medical documentation.	Comparing fourth to first quartile exposures for all births, the adjusted OR for styrene was 1.61 (95% CI= 1.08–2.40, p=0.018). Chromium also exhibited an ↑ OR of 1.60 (95% CI=1.08–2.38, p=0.020)	Mother's age, race, education, smoking, child's birth year, and child's sex
Guxens et al. (2014) ⁴²	Europe (Sweden, Netherlands, Italy and Spain)	Population based cohort	8,079 children	Exposure to air pollution during pregnancy	Childhood autistic traits in the general population	Prenatal air pollution exposure was not associated with autistic traits (odds ratio=0.94 ; 95% CI : 0.81–1.10 per each 10-µg/m ³ ↑ in NO ₂ pregnancy levels).	Age at delivery, education level, country of birth, prenatal smoking, parity, maternal height, pre-pregnancy weight, child sex and date of birth, and child's age at autistic trait assessment
Siddique et al. (2011) ⁴⁰	India	Cross-sectional	1,819 children ; 2–17 years	PM ₁₀ (surrounding monitoring stations)	ADHD	<120 µg/m ³ ; 1.00 (referent) ; 120–139 µg/m ³ : 1.824 (1.070–3.629) ; 140–200 µg/m ³ : 2.201 (1.162–5.032) ; > 200 µg/m ³ : 2.770 (1.381–5.555)	Age, gender, socioeconomic status, and parental smoking, indoor pollution
Gong et al. (2014) ⁶¹	Sweden ²	Cohort	3,426 twins ; up to 12 years	PM ₅ and NOx during pregnancy, the first year, and the ninth year of life (Residence time-weighted concentration using dispersion modeling)	ASD and ADHD at 9 or 12 years (DSM-IV criteria)	No associations were found between air pollution during any of the three time windows and any of the neuro-developmental outcomes.	Gender, parity, gestational age, birth weight, maternal age at birth, maternal smoking during pregnancy, maternal marital status, parental education, family disposable income during pregnancy, child's first year of life, and the ninth year of life, and neighborhood deprivation index

Table 2. Characteristics of studies concerning relationship between neurodevelopmental disorder and air pollution (continued)

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Kim ³ et al. (2016) ⁶³	Korea	Cohort	520 mother-child pairs (≤ 24 months).	PM ₁₀ and NO ₂ during entire pregnancy (IDW)	Neuro-development during the first 24 months, (Korean Bayley Scale of Infant Development II, K-BSID-II)	There were negative associations between maternal exposure to PM ₁₀ and mental developmental index ($\beta = -2.83$; $p = 0.003$) and psychomotor developmental index ($\beta = -3.00$; $p = 0.002$). NO ₂ exposure was related with impairment of psychomotor development ($\beta = -1.30$; $p = 0.05$)	Maternal age, maternal education, family income, birthweight, sex, and gestational age
Chiu et al. (2016) ³⁷	USA	Cohort	267 singleton full-term children from ACCESS project	Exposure to prenatal particulate air pollution	Neuro-development in urban children	The associations between higher PM _{2.5} at 31–38 weeks with lower IQ, at 20–26 weeks gestation with \uparrow OEs, at 32–36 weeks with slower HRT, and at 22–40 weeks with \uparrow HRT-SE among boys, while significant associations were found in memory domains in girls (higher PM _{2.5} exposure at 18–26 weeks with \downarrow VIM, at 12–20 weeks with \downarrow GM). \uparrow PM _{2.5} exposure in specific prenatal windows associated with \downarrow memory and attention.	Maternal age, race, and educational status, child's sex, date of birth, parity, gestational age at birth, and birth weight, smoking status, breast feeding duration, and children's blood lead levels
Porta et al. (2016) ³⁸	Italy	Prospective Cohort	719 newborns delivered in two hospitals	Early life exposure to (traffic-related) air pollution	Cognitive impairment in children	A 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ higher NO ₂ exposure during pregnancy was associated with 1.4 fewer points (95% CI: -2.6 to -0.20) of verbal IQ, and 1.4 fewer points (95% CI: -2.7 to -0.20) of verbal comprehension IQ.	Delivery, parental and maternal educational level, siblings, socioeconomic status, maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy, BMI, area-based socioeconomic index, and birth weight
van Kempen et al. (2012) ⁴⁴	Netherlands	Cross-sectional	553 children: 9–11 years	Yearly average concentration of NO ₂ and PM ₁₀ estimated by land-use regression model	Cognitive performance (the Neurobehavioral Evaluation System, NES)	Air pollution at school was found to be associated with \downarrow in the span length measured during Digit Memory Span Test [-0.16 (-0.28, -0.04) for each 10 mg/m^3 \uparrow in NO ₂]	Age, gender, employment status, crowding, home ownership, mother's education, long-standing illness, main language spoken at home, parental support, and type of window glazing at school

010
011
012
013

와는 관련이 없었지만 18세에 평가한 우울증과는 관련이 있었다고 보고하였다.⁶⁶ Pun 등⁶⁷의 연구에서는 PM_{2.5}는 우울 및 불안 증상과 관련이 있으며, 사회 경제적 위치가 낮거나 특정 건강 관련 특성을 가진 사람들 사이에서 가장 강한 연관성이 나타났다. 또한 바로셀로나에서 진행된 연구에서는 PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, NO_x의 노출과 우울증과의 연관성을 조사하였는데, 모든 대기오염물질의 농도가 증가함에 따라 우울증 병력이 증가하는 것으로 나타났다. 이 연구에서는 대기 오염 물질의 농도가 높을수록 약물 사용 확률이 증가되는 것도 함께 보고하였다.⁶⁸ 한편 Tallon 등⁶⁹은 PM_{2.5}, NO₂ 및 O₃ 농도의 노출 증가와 우울 증상의 연관성을 조사했으나 통계적으로 유의한 연관성을 관찰하지 못하였다. Lin 등⁷⁰은 임신 중 스트레스 수준이 높고, NO₂, PM₁₀, SO₂ 수준이 높은 지역에 사는 여성은 우울증의 위험성이 더 높음을 보고하였다. 초미세먼지가 태아의 중추신경계에 영향을 미치며, 우울증 위험을 높이는 것으로 보고되었다.⁷¹ 대기오염은 유년기 뇌 백질의 구조에 영향을 미치며, 특히 인지장애를 초래할 수 있는 것으로 추정되었다.⁷² 그렇지만 Wang 등은 미국 보스턴지역에서 65세 이상의 노인을 대상으로 한 연구에서 대기오염과 우울의 연관성을 발견하지 못했다.⁷³

미세먼지 외에도 O₃,⁷⁴ NO₂, SO₂, PAH⁷⁵의 노출이 우울증과 연관이 있음이 보고되었다. O₃에 대한 단기노출과 우울증적인 사건들의 연관성에 대한 보고가 있었다. 여성의 경우, O₃ 노출 후 1~7일, 남성은 1~8일 후에 우울증으로 인한 의료 방문의 위험성이 증가하는 것으로 밝혀졌다.⁷⁶ NO₂/NO_x 노출은 우울증의 위험성을 높이는 것으로 보고되었지만 그렇지 않은 경우도 있었다. 유럽에서 시행한 코호트연구에 따르면, 네덜란드에서는 NO₂ 노출과 우울증이 정적 연관성이 있었지만, 노르웨이에서는 오히려 부적 연관성을 나타내었다. 또한 PAH가 6~7세의 어린이에서 불안과 우울증을 유발한 것으로 나타났다(Table 3).⁷⁵

미세먼지가 자살 및 자살시도에 미치는 영향연구

자살은 심리학적 요인(성격, 감정 등), 생물학적 요인(유전성향, 약물, 동반질환 등), 환경적 요인(사회적 지원, 인구통계학 등)을 포함하는 매우 복잡한 상호작용의 결과이다. 이렇게 복잡다단한 원인에도 불구하고 미세먼지가 자살에 상당한 영향을 미칠 수 있다는 보고들이 있다. 대기 중 미세먼지 농도가 가장 높은 기간에 자살 시도 횟수가 증가하고 있는 것으로 나타났다.⁷⁷ 한국, 일본, 대만의 10개 대도시에서 대기오염 물질과 자살의 연관성을 조사한 연구에서는 자살위험이 더

높은 수준의 NO₂, SO₂, PM₁₀, PM_{2.5-10} 농도와 관련이 있는 것으로 나타났다.⁷⁸ Kim 등의 국내연구에서 PM₁₀은 자살 시도 0~2일 전에 가장 큰 영향을 미치며, PM_{2.5}는 자살 시도 전날에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 이 연구에서는 심혈관 질환을 갖고 있는 이들이 PM₁₀에 특히 취약하다는 것을 발견하였다.⁷⁹ 또한 Min 등의 연구에서는 높은 수준의 대기오염에 노출된 성인에서 자살 사망 가능성이 높았으며, 기저 질환이 있고, 대도시 지역에 사는 성인은 대기 오염 노출에 더 취약하다고 보고하였다.⁸⁰ 중국 광저우 연구⁸¹에서는 특히 겨울철에 미세먼지와 자살 위험성의 연관성이 증가하지만, 상대적으로 여름철에는 덜 위험하였다고 보고하였다. 또한 이 연구에서는 남성과 고학력자가 자살의 위험요인이었다. 한편 일본 도쿄연구에서는 PM_{2.5}와 SO₂ 노출 시에 자살의 위험성이 높았으며, 특히 홀아비와 과부에서 연관성이 있었다.⁸² 유럽 벨기에⁸³에서 2만 건 이상의 자살사례를 분석한 보고서에서는 PM₁₀, O₃의 단기적 노출증가가 자살위험을 증가시킬 수 있다고 하였다. 특히 이 연구에서는 어린이와 노인이 추가적인 위험요인이었다. 약 3만 명을 대상으로 한 대단위 연구에서 30세 미만의 사람들에서 높은 수준의 NO₂ 노출과 자살위험성의 유의한 연관성을 보고하였다. 또한 이 연구에서는 PM₁₀, CO, NO₂의 증가와 자살시도로 인한 응급실 내원 증가가 연관성을 나타내었다.⁷⁷ 또한 Bakian 등의 연구⁸⁴에 따르면, 고수준의 이산화질소와 PM_{2.5} 노출은 자살위험성 증가와 연관성이 있었으며, 특히 노출 2일 후에 자살위험성이 가장 증가하는 것으로 보고하였다. 한 중국연구에서는 대기오염이 자해에 미치는 영향을 조사했는데, 남자 고등학생의 자해행동이 PM_{2.5}의 영향을 가장 많이 받는 것으로 나타났다.⁸⁵

그 외에 미세먼지의 직접적인 영향연구는 아니었지만, SO₂,⁸⁶ O₃,⁸⁷ NO₂^{77,82} 노출 등이 자살과 연관성이 있었다고 보고되었다. 대만 연구에서 SO₂와 O₃는 자살사건의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다.⁸⁶ 한국의 데이터연구⁸⁷에서 4주 동안의 높은 O₃농도가 자살율의 증가와 연관성이 있다고 나타났다으며 O₃ 노출이 가장 높은 수개월 동안에 자살율은 7.8% 증가하였다고 보고하였다(Table 4).

결론

미세먼지 노출의 영향은 그간 신경정신과 영역에서 비교적 연구가 많이 이루어지지 않은 분야이다. 신경정신질환에 영향을 미칠 수 있는 유해환경물질 및 환경요인들은 다수 존재한다. 또한 미세먼지노출 요인과 환경요인과의 상호작용 및 요인 간의 상호작용을 고려해보면 미세먼지가 신경정신질환에 영향을 미칠 수 있는 경우의 수는 더욱 많아질 것이다. 본

Table 3. Characteristics of studies concerning relationship between depression and air pollution

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Kim et al. (2016) ⁶³	Korea	Cohort	520 mother-child pairs (children ≤24 months).	PM ₁₀ and NO ₂ during entire pregnancy estimated by inverse distance weighting	Neurodevelopment during the first 24 months, assessed by Korean Bayley Scale of Infant Development II (K-BSID-II)	There were negative associations between maternal exposure to PM ₁₀ and mental developmental index ($\beta=-2.83$; $p=0.003$) and psychomotor developmental index ($\beta=-3.00$; $p=0.002$). NO ₂ exposure was related with impairment of psychomotor development ($\beta=-1.30$; $p=0.05$)	Maternal age, maternal education, family income, birthweight, sex, and gestational age
Lim et al. (2012) ⁶⁴	Korea	Cohort	537 participants in the study who regularly visited a community center for the elderly	PM ₁₀ , NO ₂ , O ₃	The Korean version of the Geriatric Depression Scale-Short Form (SGDS-K), 3-year follow-up study.	This study suggests that increases in PM ₁₀ , NO ₂ , and O ₃ may increase depressive symptoms among the elderly	Age, sex, number of years of school, BMI, alcohol consumption, regular exercise, creatinine-adjusted urine cotinine level, SBP, triglyceride, daily mean temperature, follow-up time, and day of the week.
Kiountourzoglou et al. (2017) ⁶⁵		Prospective cohort study		O ₃ , PM _{2.5} , PM ₁₀	Association between both long-term ozone and PM _{2.5} exposure and depression onset, stronger with antidepressant use.		
Roberts et al. (2019) ⁶⁶	England	Cohort study/twin study	284 London-based children	PM _{2.5} , NO ₂	Symptoms of anxiety, conduct disorder, and attention-deficit hyperactivity disorder	age-12 pollution estimates were significantly associated with increased odds of major depressive disorder at age 18	Sex, ethnicity, and neighborhood SES

Table 3. Characteristics of studies concerning relationship between depression and air pollution (continued)

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Pun et al. (2017) ⁶⁷	USA	Cohort study	A nationally representative probability sample (n= 4,008) of older, community-dwelling individuals living across the United States	PM _{2.5}	Depressive and anxiety symptoms	PM _{2.5} was positively associated with depressive symptoms	Individual-specific obesity status [i.e., body mass index (BMI) ≥30], current smoking status, physical activity, alcohol consumption (drinks per day), UCLA Loneliness scale (range : 0–9), current use of antidepressant medication, and history of diabetes, hypertension, stroke, heart failure, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma
Vert et al. (2017) ⁶⁸	Spain	Cohort study	958 adults (45 to 74 years old)	PM _{2.5} , PM _{2.5} absorbance, PM ₁₀ , PM coarse, NO ₂ and NOx.	History of anxiety and depression disorders and of medication use (benzodiazepines and antidepressants)	1. History of depression disorders with increasing concentrations of all air pollutants [e.g. an increased odds of depression of 2.00 (95% CI : 1.37, 2.93) for each 10 µg/m ³ NO ₂ increase]. 2. Such associations were consistent with an increased odds of medication use in relation to higher concentrations of air pollutants [e.g. an increased odds of antidepressants use of 1.23 (1.04, 1.44) for each 20 µg/m ³ NOx increase]. 3. Associations regarding anxiety disorders did not reach statistical significance.	Age, gender, educational level, marital status, living alone, work category, physical activity, smoking, sleep quality, social support, meditation, information on whether they were caregivers of people with Alzheimer Disease or other chronic disease, and family history of Alzheimer Disease or any other dementia
Tallon et al. (2017) ⁶⁹		Observational, longitudinal, population-based study		PM _{2.5}	Positive associations between recent long-term ambient PM _{2.5} levels and erectile dysfunction, depression and stress		

Table 3. Characteristics of studies concerning relationship between depression and air pollution (continued)

Reference	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome	Results	Covariates
Lin et al. (2016) ⁸¹	Taiwan	Cohort	533 mother-infant pairs (children ≤18 months)	PM ₁₀ , CO, SO ₂ , NO ₂ , O ₃ and hydrocarbons (air quality monitoring stations)	Neuro-behavioral development when the children were 0 - 18 months (parental report)	Exposures to SO ₂ during first trimester (β=-0.083, SE=0.030), 2nd and 3rd trimester (β=-0.114, SE=0.045), and birth 12 months (β=-0.091, SE=0.034) were associated with ↓ fine motor scores. Non-methane hydrocarbon during 2 nd and 3 rd trimester was also associated with ↓ gross motor : (β=-8.742, SE=3.512)	Maternal education, maternal education, environmental tobacco smoke exposure, infant gestational age, breastfeeding, and parental nursery type
Wang et al. (2014) ⁷³	USA	Cohort	732 Boston-area adults ≥65 years of age (78.1 ± 5.5 years, mean ±SD).	ambient fine particulate matter (PM _{2.5}), sulfates, black carbon (BC), ultrafine particles, and gaseous pollutants	Epidemiological Studies Depression Scale (CESD-R)	This study founds no evidence of a positive association between depressive symptoms and long term exposure to traffic pollution or short-term changes in pollutant levels	Age, sex, race/ethnicity, visit, season, day of week, household income, education, and neighborhood socioeconomic status, BMI, physical activity, alcohol consumption, smoking, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and use of antidepressant medication./ Ambient and dew point temperatures, barometric pressure, long-term temporal trends
Szyszkowicz et al. (2016) ⁷⁴	Canada	Case-crossover study	Female 69, 132 (58) Male 49, 462 (42)	PM _{2.5} , nitrogen dioxide, sulphur dioxide	Positive association between exposure to air pollution and visits for depression	For females, exposure to ozone was associated with increased risk of an ED visit for depression between 1 and 7 days after exposure, for males, between 1 and 5, and 8 days after exposure, with odds ratios ranging between 1.02 and 1.03.	
Perera et al. (2012) ⁷⁵	USA	Cohort	Child (6-7 years of age)	PAH	Attention problem/child behavior was assessed using the Child Behavior Checklist (CBCL)	high prenatal PAH exposure, whether characterized by personal air monitoring (greater than the median of 2.27 ng/m ³) or maternal and cord adducts (detectable or higher), was positively associated with symptoms of Anxious/Depressed and Attention Problems (p ≤ 0.05).	Prenatal ETS, sex of child, gestational age, maternal IQ, HOME inventory, maternal education, ethnicity, prenatal demoralization, age at assessment, and heating season.
Wang et al. (2018)	China	Time-stratified casecrossover		PM _{2.5} PM ₁₀	Depression admissions (ICD-10)	Meteorological variables and demographic characteristics	

Table 4. Characteristics of studies concerning relationship between suicide and air pollution

Study	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome & Results	Covariates
Szyszkowicz et al. (2016) ⁷⁶	Canada	Case-crossover	194,443 ED visits	CO, NO ₂ , SO ₂ , O ₂ , PM ₁₀ , PM _{2.5}	Suicide attempts	
Kim et al. (2018) ⁷⁸	Korea, Japan, and Taiwan.	A Time-Stratified case-crossover	134,811	NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2.5} , PM _{10.2.5}	Suicide (ICD-9 and ICD 10)	Ambient temperature, sunshine duration, day-of-week, public holiday, seasonality, and long-term time trend
Kim et al. (2015) ⁸⁷	Korea	Cohort	This study obtained the daily number of completed suicide events in each of the 16 administrative regions of ROK over 6 years from January 1 2006 to December 31 2011	O ₃ , PM ₁₀ (Particulate Matter, particulates with size of 10µm in diameter or smaller), nitrogen dioxide, carbon monoxide and sulfur dioxide	Completed suicides (ICD 10)	
Lin et al. (2016) ⁸¹	China	Time-stratified case-crossover	1,550 ; ≤ 65	PM ₁₀	Completed suicide (ICD-10)	Age, sex, race, relationship status, living situation, household income, and education level.
Ng et al. (2016) ⁸²	Japan	A time-stratified case-crossover study	29,939 suicide deaths	PM _{2.5} , SPM, SO ₂ , NO ₂	Completed suicide (ICD-10)	Public holidays, the New Year holiday season (defined as the first and the last two weeks in a year), and daily mean temperature and relative humidity
Casas et al (2017) ⁸³	Belgium	Time-stratified case-crossover	20,533 ; ≤ 65	PM ₁₀	Completed suicide (ICD-10)	Day of the week and average duration of sunshine at the lags considered for the air pollutants
Bakian et al (2015)	USA	Time-stratified case-crossover	1,546 ; 41.3 years (mean)	PM _{2.5} PM ₁₀	Completed suicide	Average daily sunlight during the previous 3 days, daily mean temperature, daily mean temperature for the previous 3 days, mean dew point temperature, mean dew point temperature for the previous 3 days, daily mean air pressure, and daily mean air pressure for the previous 3 days

Table 4. Characteristics of studies concerning relationship between suicide and air pollution (continued)

Study	Study location	Study design	Participants	Exposure	Outcome & Results	Covariates
Liu et al. (2018) ⁸⁵	China	Cross-sectional study	54,923	PM _{2.5} , O ₃ , CO	Non-suicidal self-injury	Gender, household per capita income, mother's education, maltreatment, pocket money and school level, household per capita income, mother's education, maltreatment, pocket money and school level
Yang et al. (2011) ⁸⁶	Taiwan	Cross-sectional study	4,857 suicide cases, 3,619 (74.5%) were adult (age ≥ 20 and age ≤ 65), 1,126 (23.2%) were elderly (age ≤ 65), and 112 (2.3%) were adolescent (age < 20). 3,553 (73.2%)	SO ₂ , PM ₁₀ , O ₃ , CO	Completed suicide (ICD-9)	
Min et al. (2018) ⁸⁰	Korea	Cohort	265,749 ; ≤ 65	PM ₁₀	Completed suicide (ICD-10)	Meteorological variables, demographic characteristics
Li et al. (2018) ⁸⁵	China	Time-stratified casecrossover	1,148	PM _{2.5}	Completed suicide (ICD-10)	Meteorological variables, demographic characteristics

연구에서는 신경정신질환에 영향을 미칠 수 있는 환경적 요인인 미세먼지 및 유해환경 물질요인에 대한 선행연구를 중심으로 기술하였다. 그 외에도 여러 가지 유전적 환경적 요인이 복합되어 있을 것으로 추정된다. 이렇게 복잡다단한 방법적 어려움이 있으므로 각각의 개별 요인에 대한 세밀하고 주의 깊은 연구가 필요할 것이다. 본 연구는 선행연구결과를 노출기간, 노출방법에 따라 혹은 종단적/횡단적인 연구진행방법 등에 따라 체계적으로 구분하여 기술하지 못했다. 대부분의 연구에서 인과관계보다는 연관성을 기술하였기에 이 연구 결과에서도 연관성을 위주로 기술하였다. 최근 환경요인연구에 대한 여러 가지 방법적인 발달이 이루어지고 있으므로 향후 국내에서도 미세먼지와 신경정신질환의 연관성 및 인과관계에 대한 체계적이고 복합적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 미세먼지 · 대기오염 · 뇌신경 · 신경정신장애.

REFERENCES

1. Cho SC, Shin YO. Prevalence of disruptive behavior disorders. Korean J Child Adolesc Psychiatry 1994;5:141-149.
2. Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Maes HH, Simonoff E, Pickles A, et al. Genetics and developmental psychopathology: the main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. J Child Psychol Psychiatry 1997;38:965-980.
3. Lim MH, Paik KC, Lee JY, Yoo SJ, Ha M, Kwon HJ. Attention deficit hyperactivity disorder and environmental factor. Dankook Med J 2009;20:29-38.
4. Gładka A, Rymaszewska J, Zatoński T. Impact of air pollution on depression and suicide. Int J Occup Med Environ Health 2018;31:711-721.
5. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal Toxicol 2004;16:437-445.
6. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. J Pharm Sci 2010;99:1654-1673.
7. Wang Y, Eliot MN, Koutrakis P, Gryparis A, Schwartz JD, Coull BA, et al. Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: Results from the MOBILIZE Boston Study. Environ Health Perspect 2014;122:553-558.
8. Calderón-Garcidueñas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R, Henriquez-Roldán C, Schoonhoven R, Acuña-Ayala H, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. Toxicol Pathol 2003;31:524-538.
9. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreling W, Schultz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by non-phagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ Health Perspect 2005;113:1555-1560.
10. Calderón-Garcidueñas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R, Henriquez-Roldán C, Schoonhoven R, Acuña-Ayala H, et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. Toxicol Pathol 2003;31:524-538.
11. Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? Ann Neurol 2008;63:7-15.
12. Wei H, Feng Y, Liang F, Cheng W. Role of oxidative stress and DNA

- hydroxymethylation in the neurotoxicity of fine particulate matter. *Neurobiol Aging* 2017;53:48-58.
13. Ku T, Ji X, Zhang Y, Li G. PM2.5, SO2 and NO2 co-exposure impairs neurobehavior and induces mitochondrial injuries in the mouse brain. *Chemosphere* 2016;163:27-34.
 14. D'Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor alpha signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci* 2009;29:2089-102.
 15. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008;36:289-310.
 16. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83-107.
 17. Clark IA, Allewa LM, Vissel B. The roles of TNF in brain dysfunction and disease. *Pharmacol Ther* 2010;128:519-548.
 18. Chen JC, Schwartz J. Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *Neurotoxicology* 2009;30:231-239.
 19. Ailshire JA, Crimmins EM. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among older US adults. *Am J Epidemiol* 2014;180:359-366.
 20. Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN, St John JA, Lurmann F, Chen JC, et al. Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. *Neurotoxicology* 2014;40:1-7.
 21. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A, Weinmayr G, Hennig F, Fuks KB, et al. Long-term air pollution and traffic noise exposures and mild cognitive impairment in older adults: a cross-sectional analysis of the Heinz Nixdorf recall study. *Environ Health Perspect* 2016;124:1361-1368.
 22. Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med* 2012;172:219-227.
 23. Loop MS, Kent ST, Al-Hamdan MZ, Crosson WL, Estes SM, Estes MG Jr, et al. Fine particulate matter and incident cognitive impairment in the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) cohort. *PLoS One* 2013;8:e75001.
 24. Tonne C, Elbaz A, Beevers S, Singh-Manoux A. Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults. *Epidemiology* 2014;25:674-681.
 25. Inserra SG, Phifer BL, Anger WK, Lewin M, Hilsdon R, White MC. Neurobehavioral evaluation for a community with chronic exposure to hydrogen sulfide gas. *Environ Res* 2004;95:53-61.
 26. Ranft U, Schikowski T, Sugiri D, Krutmann J, Kramer U. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environ Res* 2009;109:1004-1011.
 27. Cruts B, van Etten L, Tornqvist H, Blomberg A, Sandstrom T, Mills NL, et al. Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers. *Part Fibre Toxicol* 2008;5:4.
 28. Power MC, Weisskopf MG, Alexeeff SE, Coull BA, Spiro A III, Schwartz J. Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environ Health Perspect* 2011;119:682-687.
 29. Bowler RM, Kornblith ES, Gocheva VV, Colledge MA, Bollweg G, Kim Y, et al. Environmental exposure to manganese in air: associations with cognitive functions. *Neurotoxicology* 2015;49:139-148.
 30. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015;44:573-584.
 31. Heydarpour P, Amini H, Khoshkish S, Seidkhani H, Sahraian MA, Yunesian M. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Neuroepidemiology* 2014;43:233-238.
 32. Angelici L, Piola M, Cavalleri T, Randi G, Cortini F, Bergamaschi R, et al. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy Region, Italy. *Environ Res* 2016;145:68-73.
 33. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Chen CY, Kao CH. Increased risk of dementia in patients exposed to nitrogen dioxide and carbon monoxide: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One* 2014;9:e103078.
 34. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2016;124:306-312.
 35. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Heiman-Patterson T, Lacomis D, Rana S, et al. Exposure to hazardous air pollutants and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Pollut* 2015;197:181-186.
 36. Kim E, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Kim BN, et al. Prenatal exposure to PM(10) and NO(2) and children's neurodevelopment from birth to 24 months of age: mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Sci Total Environ* 2014;481:439-445.
 37. Chiu YH, Hsu HH, Coull BA, Bellinger DC, Kloog I, Schwartz J, et al. Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environ Int* 2016;87:56-65.
 38. Porta D, Narduzzi S, Badaloni C, Bucci S, Cesaroni G, Colelli V, et al. Air pollution and cognitive development at age 7 in a prospective Italian birth cohort. *Epidemiology* 2016;27:228-236.
 39. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tsai WY, Tang D, Diaz D, et al. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neuro-development in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect* 2006;114:1287-1292.
 40. Tang D, Li TY, Liu JJ, Zhou ZJ, Yuan T, Chen YH, et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect* 2008;116:674-679.
 41. Lovasi GS, Eldred-Skemp N, Quinn JW, Chang HW, Rauh VA, Rundle A, et al. Neighborhood social context and individual polycyclic aromatic hydro-carbon exposures associated with child cognitive test scores. *J Child Fam Stud* 2014;23:785-799.
 42. Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Forns J, Badaloni C, Ballester F, et al. Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: six European birth cohorts. *Epidemiology* 2014;25:636-647.
 43. Cowell WJ, Bellinger DC, Coull BA, Gennings C, Wright RO, Wright RJ. Associations between prenatal exposure to black carbon and memory domains in Urban children: modification by sex and prenatal stress. *PLoS One* 2015;10:e0142492.
 44. van Kempen E, Fischer P, Janssen N, Houthuijs D, van Kamp I, Stansfeld S, et al. Neurobehavioral effects of exposure to traffic-related air pollution and transportation noise in primary schoolchildren. *Environ Res* 2012;115:18-25.
 45. Grineski SE, Clark-Reyna SE, Collins TW. School-based exposure to hazardous air pollutants and grade point average: a multi-level study. *Environ Res* 2016;147:164-171.
 46. Suglia SF, Gryparis A, Wright RO, Schwartz J, Wright RJ. Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167:280-286.
 47. Freire C, Ramos R, Puertas R, Lopez-Espinosa MJ, Julvez J, Aguilera I, et al. Association of traffic-related air pollution with cognitive development in children. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:223-228.
 48. Lin CC, Yang SK, Lin KC, Ho WC, Hsieh WS, Shu BC, et al. Multi-level analysis of air pollution and early childhood neurobehavioral development. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:6827-6241.
 49. Harris MH, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Melly SJ, Zanobetti A, Coull BA, et al. Prenatal and childhood traffic-related pollution exposure and childhood cognition in the project viva cohort (Massachusetts, USA). *Environ Health Perspect* 2015;123:1072-1078.
 50. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environ*

- Health Perspect 2013;121:380-386.
51. Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the nurses' health study II cohort. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 264-270.
 52. Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen JC, Poole C, Emch M, Morrissey J. Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* 2010;21:631-641.
 53. Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res* 2015;140:414-420.
 54. Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four European population-based cohort studies: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2016; 124:133-140.
 55. Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environ Health Perspect* 2006;114:1438-1444.
 56. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2011;119:873-877.
 57. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2013;8:e75510.
 58. Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Laden F, Just AC, Bobb JF, et al. Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of nurses' health study ii participants. *Environ Health Perspect* 2013;121:978-984.
 59. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2011;119:873-877.
 60. Siddique S, Banerjee M, Ray MR, Lahiri T. Attention-deficit hyperactivity disorder in children chronically exposed to high level of vehicular pollution. *Eur J Pediatr* 2011;170:923-929.
 61. Gong T, Almqvist C, Bolte S, Lichtenstein P, Anckarsater H, Lind T, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin Res Hum Genet* 2014;17: 553-562.
 62. Newman NC, Ryan P, Lemasters G, Levin L, Bernstein D, Hershey GK, et al. Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age. *Environ Health Perspect* 2013;121:731-736.
 63. Kim KN, Lim YH, Bae HJ, Kim MH, Jung K, Hong YC. Long-term fine particulate matter exposure and major depressive disorder in a community-based urban cohort. *Environmental health perspectives* 2016;124:1547-1553.
 64. Lim YH, Kim H, Kim JH, Bae S, Park HY, Hong YC. Air pollution and symptoms of depression in elderly adults. *Environ Health Perspect* 2012;120:1023-1028.
 65. Kioumourtzoglou MA, Power MC, Hart JE, Okereke OI, Coull BA, Laden F, et al. The association between air pollution and onset of depression among middle-aged and older women. *Am J Epidemiol* 2017;29:1-9.
 66. Roberts S, Arseneault L, Barratt B, Beervers S, Danese A, Odgers CL, et al. Exploration of NO₂ and PM_{2.5} air pollution and mental health problems using high-resolution data in London-based children from a UK longitudinal cohort study. *Psychiatry Research* 2019; 272:8-17.
 67. Pun VC, Manjourides J, Suh H. Association of ambient air pollution with depressive and anxiety symptoms in older adults: results from the NSHAP study. *Environmental Health Perspectives* 2017;125: 342-348.
 68. Vert C, Sánchez-Benavides G, Martínez D, Gotsens X, Gramunt N, Cirach M, et al. Effect of long-term exposure to air pollution on anxiety and depression in adults: a cross-sectional study. *Int J Hyg Environ Health* 2017;220:1074-1080.
 69. Tallon LA, Manjourides J. Erectile dysfunction and exposure to ambient air pollution in a nationally representative cohort of older men. *Environ Health* 2017;16:12.
 70. Lin Y, Zhou L. The impacts of air pollution on maternal stress during pregnancy. *Sci Rep* 2017;7:40956.
 71. Davis DA, Bortolato M, Godar SC, Sander TK, Iwata N, Pakbin P, et al. Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses. *PLoS One* 2013;8:e64128.
 72. Calderón-Garcidueñas L, Engle R, Mora-Tiscareño A, Styner M, Gómez-Garza G, Zhu H, et al. Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children. *Brain Cogn* 2011;77: 345-355.
 73. Wang Y, Eliot MN, Koutrakis P, Gryparis A, Schwartz JD, Coull BA, et al. Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: Results from the MOBILIZE Boston Study. *Environ Health Perspect* 2014;122:553-558.
 74. Szyszkowicz M, Kousha T, Kingsbury M, Colman I. Air pollution and emergency department visits for depression: a multicity case-crossover study. *Environ Health Insights* 2016;10:155-161.
 75. Perera FP, Tang D, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Diaz D, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years. *Environ Health Perspect* 2012;120:921-926.
 76. Szyszkowicz M, Kousha T, Kingsbury M, Colman I. Air pollution and emergency department visits for depression: a multicity case-crossover study. *Environ Health Insights* 2016;10:155-161.
 77. Szyszkowicz M, Willey JB, Grafstein E, Rowe BH, Colman I. Air pollution and emergency department visits for suicide attempts in Vancouver, Canada. *Environ Health Insights* 2010;4:79-86.
 78. Kim YH, Ng CFS, Chung YS, Kim H, Honda Y, Guo YL, et al. Air pollution and suicide in 10 cities in Northeast Asia: a time-stratified case-crossover analysis. *Environmental Health Perspectives* 2018; 126:037002.
 79. Kim CS, Jung SH, Kang DR, Kim HC, Moon KT, Hur NW, et al. Ambient particulate matter as a risk factor for suicide. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:1100-1107.
 80. Min JY, Kim HJ, Min KB. Long-term exposure to air pollution and the risk of suicide death: a population-based cohort study. *Science of the total environment* 2018;628:573-579.
 81. Lin GZ, Li L, Song YF. The impact of ambient air pollution on suicide mortality: a case-crossover study in Guangzhou, China. *Environ Health* 2016;15:90.
 82. Ng CFS, Stickley A, Konishi S, Watanabe C. Ambient air pollution and suicide in Tokyo, 2001-2011. *J Affect Disord* 2016;201:194-202.
 83. Casas L, Cox B, Bauwelinck M, Nemery B, Deboosere P, Nawrot TS. Does air pollution trigger suicide? A case-crossover analysis of suicide deaths over the life span. *Eur J Epidemiol* 2017;32:973-981.
 84. Bakian AV, Huber RS, Coon H, Gray D, Wilson P, McMahon WM, et al. Acute air pollution exposure and risk of suicide completion. *Am J Epidemiol* 2015;181:295-303.
 85. Liu W, Sun H, Zhang X, Chen Q, Xu Y, Chen X, et al. Air pollution associated with non-suicidal self-injury in Chinese adolescent students: a cross-sectional study. *Chemosphere* 2018;209:944-949.
 86. Yang AC, Tsai SJ, Huang NE. Decomposing the association of completed suicide with air pollution, weather, and unemployment data at different time scales. *J Affect Disord* 2011;129(1-3):275-281.
 87. Kim Y, Myung W, Won HH, Shim S, Jeon HJ, Choi J, et al. Association between air pollution and suicide in South Korea: A nationwide study. *PLoS One* 2015;10:e0117929.