

반복적 천명을 보이는 영유아에서 아토피 지표로서 총 호산구수, 총 IgE 농도 및 집먼지진드기 항원 감작에 관한 연구

울산의대 서울중앙병원 소아과, 성균관의대 강북삼성병원 소아과*

김봉성 · 심정연* · 홍수종

A study of total eosinophil count, total IgE concentration and sensitization of house dust mite allergens as atopic parameters in recurrent wheezing infants

Bong-Seong Kim, Jung-Yeon Shim* and Soo-Jong Hong

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan,
Kangbuk Samsung Hospital*, School of Medicine, Sungkunkwan University, Seoul, Korea

Background : Recurrent wheezing is probably related to airway hyperresponsiveness. Many young infants wheeze during viral lower respiratory tract infections, but the pathogenesis of these episodes and their relation to the development of asthma or other allergic disease later in life are not well understood. Whether environmental allergen exposure affects the inception of asthma remains to be determined.

Objective : We performed this study to determine whether recurrent wheezing in infancy is related to atopy and if so, when infantile asthmatics become sensitized to house dust mite allergens.

Methods : In a cross-sectional study, we investigated the factors related to recurrent wheezing before the age of three. A total of 119 infants were selected for this study and they were divided into two groups : 88 infants who experienced wheezing episodes more than three times before the age of two as infantile asthmatics, and 31 infants who had never experienced wheezing before visiting our hospital between January 1998 and July 1999. For these subjects, we performed assessments including measurement of peripheral total eosinophil counts, serum total IgE levels, specific IgE levels (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* and food allergens) and questionnaires were completed by the children's parents.

Results : The group who experienced recurrent wheezing showed significantly higher total eosinophil counts, serum concentrations of total IgE, *D.p*- and *D.f*-specific IgE than controls ($p < 0.05$). There were no significant differences in the history of respiratory disease, familial history of allergic disease and environmental factors(domestic animals, bed cloth, carpet, smoking etc)

통신저자 : 울산의대 서울중앙병원 소아과 홍수종
서울시 송파구 풍납동 388-1 (☎ 138-736)
e-mail : sjhong@www.amc.seoul.kr
접수 : 2000년 5월 25일, 통과 : 2000년 10월 2일

between the group with recurrent wheezing and controls. The group who experienced recurrent wheezing showed significantly higher total eosinophil counts among those over 12 months old, and serum concentration of total IgE among those under 12 months old than controls ($p < 0.05$). The concentration of *D.p*-specific IgE, but not *D.f*-specific IgE, in the recurrent wheezing group was higher than controls who were aged over 24 months ($p < 0.05$).

Conclusion : The infants with recurrent wheezing are strongly related to a predisposition to atopy. Eosinophilia is one of the important markers of recurrent wheezing. The period of sensitization of inhalant allergens like a *D.p* occurs as early as 24 months old. These findings suggest that early recognition of atopy and environmental controls are important to manage recurrent wheezing in infants. (J Asthma Allergy Clin Immunol 21: 40-49, 2001)

Key words : Recurrent wheezing, Infants, Inhalant allergen, Atopy

서 론

소아 천식의 연간 발생률은 전 세계적으로 증가 추세에 있고 미국의 한 지역사회를 바탕으로 1960년대에서 80년대에 걸친 연구에서도 1-14세 소아 연령군의 증가세가 두드러졌다¹⁾. 소아 천식은 만성 질환으로 성장 발달기의 소아에 신체적, 정신적 장애를 가져올 수 있으며, 천식 환자에서 가벼운 증상이더라도 기도의 염증반응이 지속되어 장기적으로 비가역적인 기도 재형성 (airway remodeling)을 일으켜 폐기능의 저하를 유발할 수 있다^{2,3)}. 국내의 만 6-7세 천식 환아들을 대상으로 한 연구에서도 3세 이전부터 천명이 시작되어 6-7세까지 반복되는 조기 천명지속군이 3세 이후 처음 천명이 시작되어 6-7세까지 반복되는 후기 천명군에 비하여 폐기능이 유의하게 감소해 있는 결과를 보여 영유아기에 천식 환아를 조기 진단하고 치료하는 것이 중요함을 시사한다⁴⁾.

영아기의 천명은 매우 흔하지만 60-70%에서 일과성으로 반드시 장래에 천식이나 다른 알레르기 질환이 발병할 것을 의미하지는 않지만, 일정 부분의 영아에서 천명의 병력은 천식으로 이행되는 소인과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다²⁾. 반복적 천명은 기도과민성을 표현하는 천식의 특성으로 반복적인 영유아 천명이 천식으로 이행하는 것으로 생각되고 있고, 24개월 이내에

호기성 천명이 3회 이상 발생한 경우를 영아천식으로 정의하기도 한다⁵⁾.

소아에서 천식의 위험 요소로 알레르기 질환의 가족력과 같은 유전적 소인, 바이러스 특히 Respiratory syncytial virus(RSV)에 의한 호흡기 감염, 높은 혈청내 IgE 농도와 아토피피부염, 가족 특히 어머니의 흡연력, 대기 오염, 실내 주거환경 등이 거론된다⁶⁻¹¹⁾. 아직 영유아의 바이러스성 호흡기 감염시에 들리는 천명의 병인이나 장래의 전형적인 소아 천식과의 관계에 대해서 명확히 밝혀져 있지 않으나 영아의 바이러스성 호흡기 감염, 특히 RSV 세기관지염이 아토피 소인이 있는 소아에서 다른 알레르겐에의 감작을 증가시키고 기도과민성을 증가시킬 수 있음을 시사한 연구들이 있다^{12, 13)}. 또한 소아에서 주변의 알레르겐에 노출되고 감작되는 것이 천식발생의 가장 중요한 요소라는 주장들이 있다^{14, 15)}.

일반적으로 소아천식 환아에서 학동전기에 흡입항원에 감작되는 것으로 생각되어 왔지만 정확한 시기는 알려져 있지 않으며, 영유아기부터 천명을 보인 천식 소아에서는 생후 9개월에 이미 혈청 총 IgE 농도가 높다는 보고도 있다^{2, 16-17)}. 따라서 영유아시기의 반복적 천명이 아토피와 관련이 있는지를 밝히고, 국내 소아 천식 환아들이 언제 집먼지진드기 항원에 감작되는지 알기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1998년 1월부터 1999년 7월까지 서울중앙병원 소아과 알레르기 클리닉을 방문한 환자중 검사 당시 3세 이하의 환아들로 병력상 2세 이전에 3회 이상의 천명 증상이 있었던 영아천식 환자군과 천명의 병력이 없었던 대조군을 대상으로 조사하였다. 전체 대상 환아는 총 119명으로 영아천식 환자 88명과 호흡기 감염을 제외한 기도의 선천이상 등이 호흡기 증상을 일으킨 경우, 위장관염, 정기검진 및 예방접종, 그리고 결핵 반응 검사 등을 위해 내원한 환아들로 천명의 병력이 없고 아토피 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염 등 아토피 질환의 병력이 없었던 대조군 31명을 대상으로 하였고 이들은 모두 급성하기도염이나 천식 발작의 증상이 없는 상태에서 검사를 시행하였다(Table 1). 영아천식 환자군의 평균 연령은 19.2 ± 8.0 개월, 대조군은 20.8 ± 8.6 개월로 각 군 사이에 유의한 차이는 없었다. 남녀비는 영아천식 환자군이 3.2:1, 대조군이 1:1로 영아천식 환자군에서 남아의 비율이 유의하게 높았다($p < 0.01$).

2. 방 법

대상군에서 말초혈액내 총 호산구수를 측정하였고, 혈청 총 IgE 농도를 radioimmunometric assay (COAT-A-COUNT Total IgE IRMA, DPC, USA)로, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) 및 *Dermatophagoides farinae* (Df)에 대한 특이 IgE 항체 농도를 radioimmunometric assay (AlaSTAT RIA Allergen-specific IgE,

DPC, USA)로 측정하였다. 그리고 대상군에 대하여 흡입 및 식이 항원을 포함하는 Multiple allergosorbent test-chemiluminescent assay (MAST-CLA, MAST Immunossystems, Mountain View, CA, USA)를 시행하였다. 부모들로 부터는 환아의 호흡기 질환 병력, 알레르기 질환의 가족력, 주거형태, 개나 고양이 등의 애완동물 사육여부, 침대 및 카펫 사용여부, 가족의 흡연력 등의 생활환경에 대한 설문지를 작성하게 하였다.

3. 통계 처리

결과치의 통계 처리는 SPSS version 7.5를 이용하여 Independent-sample t-test, Chi-square test, Pearson's bivariate correlation을 시행하였고 결과치 중 혈청 총 IgE 농도는 변수의 log 변환 후 Independent-sample t-test를 시행하였다. 이상에서 5% 이하를 유의수준으로 검증하였다.

결 과

1. 혈청 총 IgE 농도와 혈액내 총 호산구수
혈청 총 IgE 농도(평균 $\pm$ 표준오차)는 영아천식군(35.8 ± 15.7 IU/ml)이 대조군(16.8 ± 6.4 IU/ml)에 비해 의미있게 높았다($p < 0.05$, Fig. 1A). 혈액내 총 호산구수도 영아천식군($449.4 \pm 38.0/\mu$)이 대조군($241.6 \pm 20.1/\mu$)에 비해 의미있게 높았다($p < 0.01$, Fig. 1B).

2. 연령별 혈청 총 IgE 농도 및 혈액내 총 호산구수
연령에 따른 혈청 총 IgE 농도를 분석한 결과, 12개월 미만군에서는 혈청 총 IgE 농도는 영아

Table 1. Age distribution between infantile asthmatics and controls

Age(months)	Infantile asthmatics (cases)	Controls (cases)	Total (%)
0-12	18	6	24 (20.2)
12-24	46	12	58 (48.7)
24-36	24	13	37 (31.1)
Total	88	31	119 (100.0)

천식군이 18.2 ± 33.4 IU/ml, 대조군 4.8 ± 2.1 IU/ml로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었으나($p < 0.05$), 12개월에서 24개월 미만의 연령군에서 영아천식군이 38.2 ± 16.1 IU/ml로 대조군 20.3 ± 12.1 IU/ml보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고($p > 0.05$), 24개월에서 36개월 사이의 연령군에서도 영아천식군 51.9 ± 42.3 IU/ml이 대조

군 25.2 ± 9.4 IU/ml보다 높았으나 역시 유의하지 않았다($p > 0.05$, Fig. 2A).

혈액내 총 호산구수의 경우는 12개월 미만군에서 영아천식군이 $478.9 \pm 91.1/\mu\text{l}$ 으로 대조군 $273.5 \pm 40.7/\mu\text{l}$ 와 의미있는 차이가 없었으나, 12개월에서 24개월 미만의 연령군에서 영아천식군이 $459.6 \pm 55.3/\mu\text{l}$ 로 대조군 $261.7 \pm 34.0/\mu\text{l}$ 보다

Fig. 1. Comparisons of serum total IgE concentrations(A) and peripheral total eosinophil counts(B) between infantile asthmatics and controls.

Fig. 2. Comparisons of serum total IgE concentrations(A) and peripheral total eosinophil counts(B) between infantile asthmatics and controls with each age groups.

높았으며($p < 0.01$), 24개월에서 36개월 사이의 연령군에서 영아천식군이 $408.3 \pm 62.2/\mu\text{L}$, 대조군 $205.5 \pm 30.6/\mu\text{L}$ 로 영아천식군에서 의미있게 높았다($p < 0.05$, Fig. 2B).

따라서 연령에 따른 혈청 총 IgE 농도는 12개월 이전의 연령군에서, 혈액내 총 호산구수는 12개월 이후 연령군에서 영아천식군이 대조군에

비해 증가되어 있음을 관찰할 수 있었다.

3. 혈청 *D.p*-특이 IgE 항체 농도 및 *D.f*-특이 IgE 항체 농도

혈청 *Dp*-특이 IgE 항체 농도는 영아천식군(0.44 ± 0.08 Class)이 대조군(0.30 ± 0.02 Class)에 비해 의미있게 높았고($p < 0.01$, Fig. 3A), *Df*-특

Fig. 3. Comparisons of concentrations of *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*)-(A) and *Dermatophagoides farinae* (*Df*)-specific IgE (B) between infantile asthmatics and controls.

Fig. 4. Comparisons of concentrations of *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*)-(A) and *Dermatophagoides farinae* (*Df*)-specific IgE (B) between infantile asthmatics and controls with each age groups.

이 IgE 항체 농도도 영아천식군(0.49 ± 0.51 Class)이 대조군(0.31 ± 0.03 Class)에 비해 의미있게 높았다($p < 0.05$, Fig. 3B).

4. 연령별 혈청 D.p-특이 IgE 항체 농도 및 D.f-특이 IgE 항체 농도

D.p- 및 D.f-특이 IgE 항체 농도는 24개월 미만 군에서 의미있는 차이가 없었으나 24개월에서 36개월군에서는 혈청 D.p-특이 IgE 항체 농도가 영아천식군(0.57 ± 0.23 Class)이 대조군(0.31 ± 0.04 Class)에 비해 의미있게 높았다($p < 0.05$, Fig. 4A). 그러나 혈청 D.f-특이 IgE 항체 농도는 영아천식군(0.58 ± 1.72 Class)이 대조군(0.34 ± 0.05 Class)에 비해 높았으나 통계적 차이는 없었다($p = 0.092$, Fig. 4B).

5. 혈청 총 IgE 농도와 혈액내 총 호산구수, 피부 단자시험상 양성 혹은 MAST상 2+ class 이상인 알레르겐 수 사이의 상관관계

전 대상군에서 혈청 총 IgE 농도와 혈액내 총 호산구수 사이에는 유의한 상관관계가 없었으나 ($\gamma = 0.176$, $p > 0.05$, Fig. 5A), 혈청 총 IgE 농도와 피부 단자시험상 양성 혹은 MAST상 2+ class 이상인 알레르겐 수 사이에는 유의한 상관

관계를 보였다($\gamma = 0.270$, $p < 0.05$, Fig. 5B).

6. 알레르기 질환의 가족력, 가족의 흡연력

환아의 호흡기 질환 병력, 알레르기 질환의 가족력과 주거형태, 애완동물 사육여부, 침대·카펫 사용여부, 가족의 흡연력 등 생활환경에 대한 설문 조사에서는 두 군간에 차이가 없었다($p > 0.05$).

고 찰

이제까지 천식의 병태생리 및 자연경과에 관한 연구는 성인 천식 모델에서의 연구로서 천식이 출생 직후부터 시작하는 것으로 생각되지만 소아, 특히 영유아 시기의 천식의 자연 경과에 대해서는 아직도 잘 알려져 있지 않다. 많은 영아에서 바이러스성 호흡기 감염시 천명이 있으나 이런 천명의 병인이나 장래의 기관지천식과의 관계는 명확히 밝혀진 바 없다. 많은 수의 영아기 천명이 일과성으로 반드시 장래에 천식으로의 이행을 의미하지 않는다. 그러나 일부의 영아에서 천명의 병력은 천식으로 이행되는 소인과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다²⁾.

알레르기성 천식의 병태생리에서 호산구는 비만세포와 더불어 알레르기 질환에서 중요한 작동세포로 천식 환자의 기관지 생검이나 기관지

Fig. 5. (A) Correlations of serum total IgE concentrations and peripheral total eosinophil counts. (B) Correlations of serum total IgE concentrations and number of allergen above 2+ class on MAST.

폐포세척액에서 발견되는 호산구의 수는 질병의 증상정도와 일치한다¹⁸⁾. 조력 Th2(T-helper-2) 세포에서 분비되는 IL-5는 골수에서 호산구의 성숙, 분화, 생존에 작용하며 특히 초기 발달과 정에서 필수적이고 말초혈액에서는 호산구를 선택적으로 활성화시킨다¹⁹⁻²²⁾. 말초혈액내 호산구가 증가되어 있는 소견이 알레르기 질환의 진단 뿐만 아니라 이를 예측할 수 있는가 하는 것은 오래된 의문이다. 건강한 생후 3개월 영아에서 측정된 말초혈액내의 호산구 증가가 이후의 알레르기 질환의 발현과 IgE의 상승과 밀접한 관련이 있으며, 특히 이것이 알레르기 질환의 가족력과 연관이 없음을 보고한 자료가 있고²³⁾, 영아기에 세기관지염으로 입원했던 병력이 있는 환아들에 대한 추적 관찰에서 세기관지염 당시 말초혈액내 호산구수가 7세까지 천명이 지속되는 군에서 천명이 없었던 군이나 3세 이하에서만 천명의 병력이 있었던 환아들보다 의미있게 높았다는 보고²⁴⁾가 있어 알레르기 질환에서 작동 세포 역할을 하는 호산구가 말초혈액에서 증가되는 것이 알레르기 질환을 예측할 수 있는 지표이며 환아에서 증상이 나타나기 전에 이미 증가하는 것으로 미루어 알레르겐 접촉과 관련이 있음을 시사하고 있다. 본 연구에서도 알레르기 질환의 가족력은 차이가 없이 12개월 이후에 말초혈액내 총 호산구 수가 반복적 천명을 보인 영아에서 대조군보다 유의하게 증가되어 이는 알레르기 질환의 가족력과 연관없이 영아천식을 예측할 수 있는 지표임을 시사한다.

IgE는 태아기부터 만들어져 출생시 대부분 신생아의 제대혈에서 낮은 정도의 IgE 농도를 측정할 수 있으며, 출생후 점차 상승하여 학동기 후반까지 상승한다²⁵⁾. 알레르기 질환을 가진 사람에서 알레르겐에 노출 후 Th2세포가 활성화되어 IL-4와 IL-13을 분비하여 B세포로부터 동형전환을 일으켜 IgE가 분비된다^{19, 26)}. 알레르기 질환의 발생과 IgE는 밀접한 상관관계가 있어 나이 많은 소아와 성인에서 천식의 발생은 혈청

IgE 수치와 알레르겐에 대한 피부반응의 정도와 관련이 있음이 알려져 있다²⁷⁾. 영아기에 천명이 시작되어 6세경에도 계속되는 경우 천명이 없던 환아에 비해 생후 9개월에 측정된 혈청 IgE 농도가 높았으며²⁾, 출생시 제대혈과 출생직후 상승된 혈액내 IgE는 향후의 아토피질환의 발생을 예측하는 지표가 될 수 있다는 보고가 있다^{25, 28)}. 또한 천명성 기관지염 환아 중에서 혈청 IgE가 상승되어 있는 환아에서 향후의 기관지천식으로의 이행이 많았다는 보고가 있다²⁹⁾. 그러나 영아기의 천명과 출생시 혈청 IgE 수치와는 관련이 없다는 보고도 있다³⁰⁾. Martinez 등³¹⁾은 영아기에 적어도 1회의 천명성 하기도염이 있었고 6세 때 천명이 관찰되는 지속성 천명군에서 하기도염 급성기의 혈청 총 IgE가 회복기에 비해 의미있게 높음을 보고하였다. 또한 지속성 천명군에서 천명이 없었거나 일과성인 경우와 달리 급성기의 말초혈액 호산구수가 회복기에 감소하는 현상이 없어, 급성기의 혈청 총 IgE와 말초혈액 호산구수는 장차 지속성 천명군으로 발전할 환아를 구별해내는 데에 믿을 만한 결정요소라고 주장한 바 있다. 국내의 한 연구에서도 세기관지염시의 혈청 총 IgE의 상승이 기관지 확장제에 대한 반응, 알레르기 질환의 가족력과 함께 주요 예견 인자로 보고한 자료가 있다³²⁾. 본 연구에서 혈청 총 IgE 농도는 영아천식군이 대조군에 비해 의미있게 높았으며, 특히 12개월 이하의 연령군에서 이미 혈청 총 IgE 농도가 영아천식군에서 의미있게 높았다. 그런데 12개월 이상의 연령군에서는 영아천식군이 대조군보다 IgE 농도가 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았던 것은 12개월 이상의 연령군에서 상대적으로 대조군이 적었던 것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 이러한 소견은 다른 연구결과와 같이 혈청내 IgE 농도가 영유아기 천식의 발병과 관련이 있음을 시사하고, 특히 국내 영유아에서의 연령에 따른 IgE 정상치에 대한 연구가 필요함을 알 수 있다.

여러 연구들에서 주변환경의 알레르겐에 대해 특이 IgE 항체를 만들 수 있는 능력을 의미하는 아토피가 소아의 천식과 강한 연관관계가 있어서, 알레르겐 감작이 천식의 유병율, 기도과민성, 그리고 호흡기 증상의 정도와 관련이 있다고 보고되었다^{15, 33)}. 이러한 알레르겐에 대한 감작은 연중항원과 계절항원이 차이가 있어서 연중항원, 특히 집먼지진드기에 대한 감작이 소아천식 발생의 가장 강력한 위험요소임을 주장하는 연구들이 있다^{14, 34, 35)}. 본 연구에서 *Dp*- 및 *Df*-특이 IgE 항체 농도가 24개월 미만 군에서 의미있는 차이를 보이지 못했으나 24개월에서 36개월군에서 *Dp*-특이 IgE 항체 농도가 증가되어 흡입항원에 대한 특이 면역반응이 국내 영유아에서 이미 생후 24개월경에 일어날 수 있고 이것이 천명, 즉 천식의 발생과 연관이 있음을 시사한다. Duff 등¹⁰⁾은 2세 이하의 천명 환아에서 흡입항원에 대한 IgE 항체의 생성은 드물지만 소아기에 고농도의 집먼지진드기 항원과 접촉이 천식으로 발전하는데 중요한 요소가 될 수 있고, 2세 이후에 흡입항원에 대한 IgE 항체가 증가되고 이는 이후의 천명과 항원감작의 중요한 연관성을 시사한 바 있다.

꽃가루 계절에 출생하는 것과 같이 생후 초기에 고농도의 알레르겐에 노출되는 것이 성인이 되었을 때 그 알레르겐에 대한 반응성을 극대화할 것으로 생각되며³⁶⁾, 따라서 영아기의 면역계에 알레르겐의 노출이 소아에서 Th2 면역반응으로 나아가게 하는 요인이 됨을 시사한다. 즉 실내외의 항원에 반복적으로 노출되는 정도가 향후의 지속적인 알레르기반응의 정도와 관련이 있음이 강조되고 있다^{14, 15, 37)}. 아직 반복적인 천명 증상이 있었던 영아천식 환자군에서 흡입 항원에 대한 감작이 초기에 시작되는지, 혹은 아토피 환아에서 반복적인 천명 증상이 잘 오는지는 정확히 알려져 있지 않다. 그러나 본 연구에서와 같이 영아천식 환자군과 천명의 병력이 없었던 대조군에서 아토피 가족력에 차이가 없었다. 이

로써 천식발생에서 아토피 소인의 의의는 유전적 배경보다 흡입항원에 대한 감작 과정에서 더 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

결 론

반복적인 천명을 보인 영유아에서 총 호산구 수와 혈청내 총 IgE 농도가 높아 이미 아토피 소인이 관여하며, 24개월 이후엔 *Dp*-특이 IgE 항체 농도가 높아 *Dp* 항원에 대한 감작도 이미 존재함을 시사한다. 특히, 호산구 증가증은 반복적인 천명으로의 이행의 주요한 예측 인자로 보인다. 이러한 결과들로 미루어 반복적 천명을 보이는 영유아에서 아토피에 대한 조기 진단 및 흡입 항원에 대한 환경 관리가 중요함을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Yunginger JW, Reed CE, O'connel EJ, Melton LJ, O'fallon WM, Silverstein MD et al: A community-based study of the epidemiology of asthma. Am Rev Resp Dis 148: 888-94, 1992
- 2) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ et al: Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 332: 133-8, 1995
- 3) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G et al: Childhood asthma and lung function in mid-adult life. Pediatr Pulmonol 23: 14-20, 1997
- 4) 김윤정, 김봉성, 홍수종: 천명 발생 시기에 따른 소아 천식의 특성. 소아과 43: 686-93, 2000
- 5) Brasher GW: Clinical aspects of infantile asthma. Ann Allergy 35: 216-20, 1975
- 6) Martienz FD: Definition of pediatric asthma and associated risk factors. Pediatr Pulmonol 15: S9-12, 1997
- 7) Landau LI: Risks of developing asthma.

- Pediatr Pulmonol 22: 314-8, 1996
- 8) Kattan M: Epidemiological evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J pediatr* 135: S8-15, 1999
 - 9) Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI: The influence of family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 324: 1168-73, 1991
 - 10) Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al: Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 92: 535-40, 1993
 - 11) Busse WW, Gern JE: Virus in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100: 147-50, 1997
 - 12) Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW: Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest* 99: 226-33, 1997
 - 13) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 95: 500-5, 1995
 - 14) Platts-Mills TAE: The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 101: S364-6, 1998
 - 15) Clough JB, Williams JD, Holgate ST: Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 143: 755-60, 1991
 - 16) Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinlander G, Raderer M, Eichler I et al: High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 99: 752-6, 1997
 - 17) Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W et al: TH2-polarized immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 27: 1261-9, 1997
 - 18) Hamelmann E, Wahn U, Gelfand EW: Role of the Th2 cytokines in the development of allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 90-4, 1999
 - 19) Krug N, Jung T, Napp U, Wagner K, Schultze-Werninghaus G, Heusser C et al: Frequencies of T cells expressing interleukin-4 and interleukin-5 in atopic asthmatic children. Comparison with atopic asthmatic adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 754-9, 1998
 - 20) Robinson DS, North J, Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, Rankin S et al: Eosinophil development and bone marrow and tissue eosinophils in atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 98-100, 1999
 - 21) Hallden G, Hellman C, Gronneberg R, Lundahl J: Increased levels of IL-5 positive peripheral blood eosinophils and lymphocytes in mild asthmatics after allergen inhalation provocation. *Clin Exp Allergy* 29: 595-603, 1999
 - 22) Sedgwick JB, Quan SF, Calhoun WJ, Busse WW: Effect of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor on in vitro eosinophil function: comparison with airway eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 96: 375-85, 1995
 - 23) Borres MP, Odelarm H, Irander K, Kjellman NIM, Björkstén B: Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent develop-

- ment of atopic disease in early childhood. J Allergy Clin Immunol 95: 694-8, 1995
- 24) Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver RC: Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. Pediatrics. 105: 79-83, 2000
 - 25) Orgel HA, Hamberger RN, Bazaraal M, Gorrin H, Groshong T, Lenoir M et al: Development of IgE and allergy in infancy. J Allergy Clin Immunol 56: 296-307, 1975
 - 26) Vercelli D, De Monte L, Monticelli S, Di Bartolo C, Agresti A: To E or not to E? Can an IL-4-induced B cell choose between IgE and IgG4? Int Arch Allergy & Immunol 116: 1-4, 1998
 - 27) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Engl J Med 325: 1067-71, 1991
 - 28) Croner S, Kjellman NIM: Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels-eleven years follow-up in 1654 children. Pediatr Allergy Immunol 1: 3-9, 1990
 - 29) Foucard T: A follow-up study of children with asthmatoïd bronchitis. Serum IgE and eosinophil counts in relation to clinical course. Acta Paediatr Scand 63: 129-39, 1974
 - 30) Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright AL, Ray CG, Martinez FD: The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. Am Rev Respir Dis 146: 866-70, 1992
 - 31) Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M: Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. J Allergy Clin Immunol 102: 915-20, 1998
 - 32) 김명례, 오창수, 편복양, 이상주: Wheezy infant의 bronchial asthma 이행 예측에 관한 조사. 알레르기. 11: 411-17, 1991
 - 33) Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A: Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. J Allergy Clin Immunol 85: 790-5, 1990
 - 34) Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A et al: House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. Am J Respir Crit Care Med 153: 141-6, 1996
 - 35) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ: Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med 323: 502-7, 1990
 - 36) Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD et al: Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile J Immunology. 160: 4730-7, 1998
 - 37) Björkstén B: Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. Allergy 49: 400-7, 1994