

알레르기 진단에 있어서 morphine 피부단자시험의 임상적 가치

전남대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구소

최인선 · 박석채 · 강광원

Clinical usefulness of morphine skin prick test in diagnosis of allergic diseases

Inseon S. Choi, Seog-Chea Park, and Kwang-Won Kang

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School

and Chonnam Research Institute of Medical Sciences, Kwangju, Korea

Background : Few studies have demonstrated an enhanced skin responsiveness to opiates in atopic subjects.

Objective : To determine whether the skin response to morphine is increased in atopics and to assess the clinical usefulness of morphine skin prick test in diagnosis of allergic diseases.

Method : Allergy skin prick tests were performed using 55 common allergens, histamine, and morphine in 158 patients with allergic diseases.

Results : Wheal and flare sizes for morphine (1mg/mL) were significantly related to and smaller than those for histamine (1mg/mL). Although the proportion of subjects with allergic rhinitis and the level of serum total IgE were not different between responders (wheal $\geq$ 2mm) and nonresponders to morphine, the positive response rate to allergens was significantly lower in nonresponders. The flare sizes for morphine were significantly higher in positive allergen test group (A/H ratio $\geq$ 0.5). Among positive allergen test group, the subjects with atopy score $\geq$ 5 showed a larger flare size for morphine than those with atopy score $<$ 5 while the sizes for histamine were not different.

Conclusion : Morphine skin prick test is helpful for detecting false negative responses to allergens, and morphine skin test responses are increased in highly atopic patients probably due to enhanced mast cell releasability.

Key word : morphine, skin, atopy, allergy, releasability

시 론

아토피성 알레르기 질환은 비만세포 및 호염구 표면 IgE 밀도 증가 뿐 아니라 이들 세포수와 화학매체 유리능의 증가¹⁾, 화학매체에 대한 최종 작용기관의 반응성 증가 그리고 비특이적 과민성을 나타내는 것으로 보고 있다²⁾. 모르핀(morphine)은 피부 비만세포를 직접 자극하여 히스타민

(histamine) 분비를 초래할 수 있고, 피부시험에서 팽진을 나타내기 때문에 비만세포 유리능과 피부혈관 반응성을 같이 검사해볼 수 있으며, 따라서 피부혈관 반응성만을 보는 히스타민 피부반응검사 보다 더 생리적인 양성 대조시험으로 이용할 수 있다고 생각된다³⁾. 그러나 알레르기 질환에서 양성 대조시험으로 히스타민과 모르핀 두

통신저자: 전남의대 내과 최인선

접수: 99년 1월 23일, 통과: 99년 3월 30일

가치를 이용하여 비교 연구한 논문은 극히 드문 실정이다.

또한 알레르기 질환에서 비반세포와 호염구의 화학매체 유리능 증가의 증거로서 아토피성 질환 모형인 Basenji greyhound 개에서 모르핀 피부 반응이 증가되어 있음이 보고되었으나⁴⁾ 사람을 대상으로 한 Kalogeromitros 등⁵⁾의 연구에서는 아토피 상태에 따른 차이가 없었다. 만성 두드러기에서는 코데인(codeine)에 대한 피내반응이 증가되게 나타나서⁶⁾ 모르핀에 대한 반응도 알레르기 질환에서 증가되어 있을 가능성이 있으나 아직 이것을 증명해주는 논문은 없는 실정이다.

이에 저자들은 알레르기 질환 환자들에서 모르핀에 대한 피부반응이 증가되어 있는지 여부를 확인하고, 흔히 이용하고 있는 히스타민 피부시험에 비해 모르핀 시험의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상은 1997년 1월 1일부터 1997년 6월 30일까지 전남대학교병원 알레르기내과에 내원하여 히스타민과 모르핀을 양성 대조군으로 하여 알레르기 피부단자시험을 시행하였던 158례로 하였다. 남자 81례, 여자 77례이었고, 평균연령은 남자 40.4 ± 17.1 세, 여자 45.9 ± 13.1 세 이었으며, 천식환자 124례, 알레르기성 비염만 있는 경우 27례, 두드러기 7례이었다.

최근 2주 동안 항히스타민제를 투여받은 환자는 대상에서 제외하였다. 환자의 등에 혼한 알레르겐 55종과 음성 대조용액으로 생리식염수, 양성 대조용액으로는 히스타민 1mg/mL와 모르핀 1mg/mL를 이용하여 핀으로 피부단자시험을 시행하였으며, 15분 후에 팽진(wheel)과 발적확장(flare)의 크기를 측정하였다. 팽진과 발적확장의 크기는 장경과 단경의 합의 1/2을 대표치로 표현하였다.

알레르겐 피부시험에서 양성 판정은 55종의 알레르겐 중 한가지 이상에서 양성 대조용액에

의한 팽진 크기에 대해 팽진이 0.5 이상인 경우와 1 이상인 경우 두가지로 하였다. 또한 Cockcroft 등⁷⁾의 방법에 따라 히스타민에 의한 팽진의 크기에 비해 알레르겐에 의한 팽진의 크기가 1-2mm 큰 경우는 1+, 3-5mm는 2+, 6-8mm는 3+, 8mm 이상은 4+로 양성반응의 정도를 표현하고, 55종 알레르겐에 대한 양성반응 정도의 총합을 아토피 점수로 정하였다.

모든 자료는 산술평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 통계처리는 SPSS/PC⁺ 프로그램을 이용하여 서로 다른 군간의 비교는 Student t-test와 Chi-square로 유의성을 검증하였고, 상관관계는 선형 회귀방정식으로 상관계수를 구하여 분석 비교하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

모르핀 피부단자시험은 106례(67.0%)에서 팽진이 2mm 이상으로 나타났으며, 모르핀에 의한 팽진 및 발적확장과 히스타민에 의한 팽진 및 발적확장 사이에는 유의한 상관관계가 있었다(팽진: $r = 0.511$, $p < 0.001$; 발적확장: $r = 0.403$, $p < 0.001$, Fig. 1). 그러나 이들에서 모르핀에 의한 피부 반응은 히스타민 반응보다 유의하게 작았으며(팽진: 3.65 ± 1.16 mm 대 4.82 ± 1.32 mm, $p < 0.01$; 발적확장: 13.45 ± 6.52 mm 대 21.86 ± 9.07 mm, $p < 0.01$), 모르핀 시험에 팽진

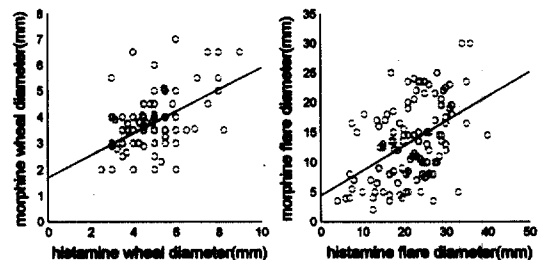


Fig. 1. Correlation of wheal and flare diameters between morphine and histamine. Morphine wheal and flare sizes were significantly related to the respective one of histamine (wheal: $r = 0.51$, $p < 0.001$; flare: $r = 0.40$, $p < 0.001$).

이 2mm 이상인 경우를 모르핀 양성군으로 했을 때 모르핀 양성군(n=106)에 비해 음성군(n=52)에서 히스타민에 의한 피부반응이 유의하게 작았다(팽진: $4.36 \pm 1.14\text{mm}$ 대 $4.85 \pm 1.33\text{mm}$, $p=0.02$; 발적확장: $18.69 \pm 10.28\text{mm}$ 대 $21.90 \pm 9.20\text{mm}$, $p=0.06$).

사용한 55종의 알레르겐에 의해 한가지라도 팽진의 크기가 히스타민에 의한 팽진 크기의 1/2 이상($A/H \geq 0.5$)인 양성반응을 나타낸 경우는 모르핀 시험 양성군에서 75례(70.8%), $A/H \geq 1$ 의 양성반응은 59례(55.7%)인데 비해 모르핀 시험 음성군에서는 $A/H \geq 0.5$ 인 경우는 23례(44.2%), $A/H \geq 1$ 인 경우는 20례(38.4%)로서 모르핀 시험 음성군에서 알레르겐에 대한 양성 반응률이 유의하게 낮았다(각각 $p < 0.05$). 그러나 모르핀 시험 음성군과 양성군 사이에 연령, 알레르기성 비염 동반율, 혈청 총 IgE $\geq 100\text{IU/mL}$ 인 경우의 전체수에 대한 백분율에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

히스타민 대신 모르핀을 양성 대조용액으로 하

여 얻은 알레르겐 팽진의 비율(A/M)이 0.5 이상인 경우는 98례(89.1%), $A/M \geq 1$ 은 82례(77.3%)로서 히스타민에 의한 것 보다 유의하게 높았다(Table 1).

55종 알레르겐 중 한가지라도 $A/H \geq 0.5$ 인 경우를 아토피로 정하였을 때 아토피 환자의 모르핀 반응 양성률은 76.5%로 비아토피의 58.3%에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$, Table 2). 모르핀 양성 반응을 나타낸 경우들에서 모르핀에 의한 팽진 크기는 아토피와 비아토피 환자 사이에 유의한 차이가 없었으나 발적확장은 아토피 $14.36 \pm 6.62\text{mm}$ 로 비아토피 때의 $11.23 \pm 5.97\text{mm}$ 에 비해 유의하게 컸다($p < 0.05$). 전체에서 히스타민에 대한 반응도 아토피와 비아토피 환자 사이에 팽진은 유의한 차이가 없었으나 발적확장은 아토피 $22.10 \pm 9.81\text{mm}$ 로 비아토피 때의 $18.81 \pm 9.10\text{mm}$ 에 비해 유의하게 컸다($p < 0.05$). $A/H \geq 1$ 인 경우를 아토피로 정하였을 경우에는 아토피 환자의 모르핀 반응 양성률은 75.6%로 비아토피의 63.2%에 비해 높은 경향이 있

Table 1. Comparisons between responder (wheal $\geq 2\text{mm}$) and nonresponder (wheal $< 2\text{mm}$) to morphine skin prick test

	Responder (n = 106)	Nonresponder (n = 52)
Age(years)	43.4 ± 15.3	42.9 ± 15.6
Sex(M/F)	55/51	27/25
Allergic rhinitis	36.5%	41.5%
Serum total IgE $\geq 100\text{IU/mL}$	38.4%	33.9%
Skin prick test		
Histamine(mm)		
Wheal	4.85 ± 1.33	$4.36 \pm 1.14^*$
Flare	21.90 ± 9.20	18.69 ± 10.28
Allergen(mm)		
$A/H \geq 0.5$	75(70.8%)	23(44.2%)*
$A/H \geq 1$	59(55.7%)	20(38.4%)*
Atopy score	3.54 ± 7.53	4.27 ± 9.52
$A/M \geq 0.5$	98(89.1%)	—
$A/M \geq 1$	82(77.3%)	—

* $p < 0.05$, Values are mean $\pm$ standard deviation.

었으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 모르핀 양성 반응을 나타낸 경우의 모르핀 그리고 전례의 히스타민의 팽진 및 발적확장 크기는 아토피와 비아토피 사이에 유의한 차이는 없었다.

A/H $\geq$ 1인 환자만을 대상으로 하였을 때 아토피 점수와 모르핀에 의한 팽진 및 발적확장과는 유의한 상관관계는 없었다(팽진: $r=-0.161$, 발적확장: $r=0.229$). 이들을 아토피 점수 5 미만과 5 이상인 경우로 나누어서 비교했을 때 히스타민에 의한 반응(팽진: 4.52 ± 1.26 mm 대 4.75 ± 1.16 mm; 발적확장: 20.58 ± 10.95 mm 대 22.65 ± 7.65 mm)과 모르핀에 의한 팽진은 차이가 없었으나 (3.72 ± 0.99 mm 대 3.43 ± 1.18 mm) 모르핀에 의한 발적확장은 12.19 ± 5.57 mm 대 16.48 ± 6.56 mm ($p=0.02$)로 아토피 점수가 5 이상일 때 유의하게 컸다(Fig. 2).

고 찰

이 연구에서 모르핀에 대한 피부반응은 히스타민에 대한 피부반응과 유의한 상관관계에 있었으나 그 크기가 히스타민에 대한 것 보다 작았고, 약 1/3에서는 음성반응을 나타내었다. Lin 등⁶⁾

은 코데인 3 mg/mL로 검사하였을 때 53.6%, 30 mg/mL로는 69.9%에서 양성반응을 나타내었으며, 히스타민에 의한 팽진과 유의한 상관관계가 있었으나 히스타민에 의한 팽진 보다 크기가 작은 것으로 본 연구 결과와 유사하게 보고하였다. 모르핀에 의한 피부반응도 히스타민처럼 용량 의존성을 나타내므로⁹⁾ 모르핀의 농도를 증가시키면 히스타민과 유사한 양성반응이 나타날

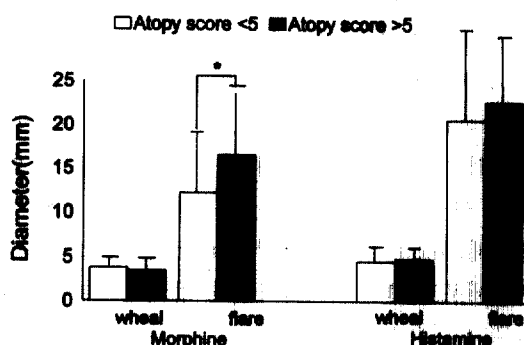


Fig. 2. Wheal and flare responses to morphine and histamine prick tests in patients with atopy score ≥ 5 or <5 . Mean diameter of morphine flare only was significantly longer in patients with atopy score ≥ 5 compared to that in patients with score <5 (* $p<0.05$).

Table 2. Comparisons of skin prick test responses to morphine and to histamine between positive and negative allergen responders

	Allergen(+)	Allergen(-)
A/H ≥ 0.5		
No. of morphine responders	75/98(76.5%)	35/60(58.3%)*
Morphine †, wheal (mm)	3.68 ± 1.06	3.58 ± 1.36
flare (mm)	14.36 ± 6.62	$11.23 \pm 5.97^*$
Histamine, wheal (mm)	4.66 ± 1.10	4.74 ± 1.55
flare (mm)	22.10 ± 9.81	$18.81 \pm 9.10^*$
A/H ≥ 1		
No. of morphine responders	62/82(75.6%)	48/76(63.2%)
Morphine †, wheal (mm)	3.68 ± 1.07	3.61 ± 1.28
flare (mm)	14.31 ± 6.48	12.15 ± 6.54
Histamine, wheal (mm)	4.52 ± 1.08	4.87 ± 1.46
flare (mm)	21.56 ± 9.77	20.08 ± 9.53

† Statistical values for morphine were derived from the data of morphine-responders.

* $p<0.05$

수 있겠으나 이 연구에서는 통상적으로 사용을 추천하고 있는 각각 1 mg/mL씩으로 검사하였다. 이때 모르핀에 의한 반응이 상대적으로 작게 나타났으며, 히스타민에 의한 피부반응이 약한 경우에는 모르핀에 대해서는 아예 음성으로 나타난 것으로 보인다.

모르핀 시험에 대한 반응이 일부에서 음성으로 나타난 원인으로 달리 설명할 수 있는 기전은 히스타민은 최종 작용기관인 피부에 직접 작용하는데 비해 모르핀은 비반세포에 작용하여 히스타민을 유리시키는 것이 실험적으로 잘 밝혀져 있어서¹⁰ 이렇게 유리된 히스타민에 의해 이차적으로 작용하므로 비반세포 유리능이 모르핀 반응에 영향을 끼칠 수 있다는 것이다. 베타2 아드레날린 항진제, methylxanthine¹¹, cromolyn sodium이 비반세포로부터 화학매개물의 유리를 억제하는 효과가 있으며, 항히스타민제들도 히스타민, leukotriene 등의 유리 억제효과가 있다¹². 이 연구에서는 피부시험 전 최소 2주 이상 약제를 중단한 후 검사하였으나 최근에 개발된 2세대 항히스타민제 astemizole¹³은 작용효과가 2개월이나 지속되는 등 약물에 의해 일부 환자에서는 비반세포로부터의 히스타민 유리능이 저하되었을 가능성을 배제할 수 없다.

이 연구에서 모르핀 시험 음성 반응군은 양성 반응군에 비해 알레르기성 비염 등반율과 혈청 총 IgE치에 차이가 없음에도 불구하고 알레르겐에 대한 양성 반응율이 유의하게 낮았다. 통상적으로 알레르겐에 대한 양성 반응 여부 판정은 히스타민 양성 대조용액에 의한 팽진 크기에 비교하여 알레르겐에 의한 팽진의 상대적 크기로 하지만 이것만으로 판정했을 때는 일부에서 위음성 반응을 나타낼 수 있다는 증거로 생각된다. 물론 알레르기성 비염 유병률 및 혈청 총 IgE치와 알레르겐 피부단자시험 양성률이 항상 잘 일치하는 것은 아니지만 알레르기 질환이 유사하게 분포하고 있을 것으로 추정되는 모르핀 양성군과 음성군 사이에 알레르겐 시험 양성률에 차이가 있는

것은 모르핀 음성군에서 위음성 반응이 많을 것임을 시사한다.

모르핀 음성일 때는 히스타민에 대한 팽진도 작게 나타났으며, 따라서 전체적으로 피부반응 정도가 낮아서 알레르겐 반응이 잘 안 나타난 것으로 생각된다. 개개인의 피부반응도는 서로 차이가 있고, 매년 피부시험을 반복했을 때 팽진의 크기가 점차 커지는 등의 문제점이 있어서 알레르겐 양성반응을 판정하는데 팽진의 절대적 크기를 이용하는 것 보다는 양성 대조액에 의한 팽진에 대한 상대적 크기로 알레르겐 양성반응 여부를 결정하는 것이 타당하다고 보고되어 있다¹⁴. 이에 따라 이 연구에서도 알레르겐에 대한 양성 반응 여부 판정을 히스타민에 대한 상대적 비율로 하였는데, 그래도 히스타민에 대한 피부반응 정도가 약한 경우에는 상대적으로 약한 자극인 알레르겐 그리고 모르핀에 대하여 반응이 잘 나타나지 않았다. 개개인에 따라 히스타민에 대한 피부반응의 자극 역치가 달라서 모르핀이나 알레르겐에 의한 경우처럼 유리된 히스타민 양이 적을 때는 피부반응이 전혀 나타나지 않을 가능성이 있으며, 모르핀 음성인 경우는 비반세포로부터 화학매개물의 유리능 자체가 저하되어 있어서 알레르겐에 의한 유리 역시 저하되어 피부반응이 잘 안 나타날 가능성도 있다. 어느 쪽이든 모르핀 피부시험 음성인 경우는 알레르겐에 의한 반응이 음성으로 나타날 가능성이 높으며, 따라서 모르핀 시험 음성일 때는 알레르겐 반응이 위음성일 가능성이 있다고 생각된다.

알레르겐에 대한 피부반응을 보는 것은 알레르겐이 피부 비반세포에 붙어 있는 특이 IgE 항체에 반응하여 히스타민 등 화학 매개물을 유리하고 이것들이 피부혈관 등의 수용체에 작용하여 반응을 일으키는 것이므로 최종 작용기관인 피부의 반응만을 보는 히스타민을 양성 대조용액으로 사용하는 것 보다는 비반세포 유리과정부터 볼 수 있는 모르핀을 양성 대조용액으로 사용하여 비교하는 것이 더 생리적인 검사가 될 것이다¹⁵.

또한 A/H 비율 보다 A/M 비율로 알레르겐 양성반응을 판정했을 때 훨씬 알레르겐 양성률이 높게 나타났으며, 따라서 A/M 비율을 이용하는 것은 위음성률을 줄일 수 있는 좋은 방법이라고 생각된다. A/M 비율 0.5 이상으로 양성반응을 나타낸 경우는 모르핀 양성반응자의 89.1%나 되므로 A/M 비율을 이용하여 알레르겐 양성 판정을 하였을 때 거의 대부분의 환자가 알레르겐 양성 반응을 나타냄을 알 수 있었으며, 이것은 Burrows 등¹⁵⁾이 연령과 성을 고려한 혈청 총 IgE치와 천식 유병률 사이에 유의한 관계가 있어서 사실상 거의 모든 천식이 알레르기와 관계된다고 보고한 것과 일맥상통하는 것으로 생각된다. 알레르겐 양성반응 판정 기준에 대해서는 아직 논란이 많으며, Frischer 등¹⁶⁾은 알레르겐에 의한 팽진이 2mm 이상이면 A/H 비율 0.5 이상일 것을 추천하였고, 팽진 크기 1mm까지 의의를 붙이는 연구자들도 있다¹⁷⁾. 그러므로 이 연구에서 사용한 A/M 비율 0.5 이상도 알레르겐에 대한 감각여부를 판정하는데 이용될 수 있는 지표의 하나로 생각되며 이에 관해서는 좀더 연구할 필요가 있다.

역으로 A/H 비율로 판정하여 알레르겐 양성반응이 있을 때가 없을 때보다 모르핀에 대한 피부 발적확장이 유의하게 크게 나타나고, 히스타민에 대한 발적확장도 크게 나타났다. 이것은 알레르겐에 대해 양성반응을 보이는 환자에서 비반세포로부터의 히스타민 유리능이 증가되어 있거나 히스타민에 대한 피부의 반응성이 증가되어 있을 가능성을 의미한다. 양성반응을 나타낸 알레르겐의 수와 양성반응의 정도로써 아토피의 심한 정도를 나타낸 아토피 점수와 모르핀에 의한 팽진 및 발적확장 사이에 유의한 관계가 없었는데, 이것은 알레르겐에 의한 피부반응은 감각된 알레르겐에 대한 특이 IgE 유무가 관계되지만 모르핀에 대한 반응은 IgE와 관계 없이 직접 비반세포로부터 히스타민 등을 유리하게 하므로 당연한 결과인 것으로 보인다. 그러나 아토피 점수

가 5이상인 경우 모르핀에 대한 발적확장이 아토피 점수가 낮은 경우에 비해 유의하게 컸으며, 이때 히스타민에 대한 반응은 차이가 없었다. 이는 아토피가 심할수록 비반세포로부터 유리능이 증가함을 암시한다. 여러 연구에서 아토피 점수가 히스타민과 메타콜린 기도과민성 및 천식 유병률과 관계된다고 보고되었으나¹⁷⁾ 비반세포 유리능과의 관계를 보인 것은 저자들이 이는 한 이 연구가 처음인 것으로 보인다.

알레르기에서 비반세포 유리능 증가를 암시하는 연구로서 천식환자로부터 얻은 호염구가 D_2O 가 있을 때 히스타민 자연 유리능이 증가되어 있으며¹⁸⁾, 이것은 환자의 기초 FEV₁과 관계된다고 보고되었다¹⁹⁾. 아토피 환자는 히스타민 유리인자(histamine-releasing factor, HRF)가 증가되어 있고, 이것이 병의 심한 정도와 관계되는 것으로 보인다²⁰⁾. 음식물 알레르기와 심한 아토피성 피부염이 있는 소아들에서 말초혈액 단핵구로부터 IgE 의존성 HRF의 생성능과 호염구로부터의 히스타민 자연 유리능이 항진되어 있고, 원인 음식물 회피로 이런 활성이 저하되었다²¹⁾. Kalogeromitros 등⁵⁾은 아토피 상태에 따라 모르핀 피부반응에 차이가 없다고 하였으나 만성 두드러기에서 코데인에 대한 피내반응이 증가되어 있고⁶⁾, 아토피성 질환 모형인 Basenji greyhound 개에서 모르핀 피부반응이 증가되어 있음이 보고되는 등⁴⁾ 알레르기 질환에서 비반세포 유리능 증가와 관련된 모르핀 피부반응 증가를 뒷받침하는 증거들이 있으며, 본 연구에서 이것을 확인하였다.

결론

이상으로 모르핀 피부단자시험은 히스타민과 같이 양성 대조시험으로 이용했을 때 위음성 반응을 알아내는데 도움이 되었으며, 아토피가 심할수록 모르핀에 의한 발적확장이 커서 비반세포의 유리능 증가를 시사하였다.

참고 문헌

- 1) Tung R, Lichtenstein LN: In vitro histamine release from basophils of asthmatic and atopic individuals in D₂O. *J Allergy Clin Immunol* 128:206-7, 1982
- 2) Demoly P, Michel FB, Bousquet J: In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds, *Allergy Principles & Practice*, 5th ed, p430, Mosby, Toronto, 1998
- 3) Casale TB, Bowman S, Kaliner M: Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol* 73:775-81, 1984
- 4) Turner CR, Darowski MJ, Sampson HA, Spannhake EW, Hirshman CA: Dermal mast cell releasability and end organ responsiveness in atopic and nonatopic dogs. *J Allergy Clin Immunol* 83:643-8, 1989
- 5) Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, Rigopoulos D, Zapanti M, Stratigos I: Influence of the menstrual cycle on skin-prick reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy* 25:461-6, 1995
- 6) Cohen RW, Rosenstreten DL: Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal testing with codeine. *J Allergy Clin Immunol* 77:802-7, 1986
- 7) Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA: Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 53:26-9, 1984
- 8) Lin RY, Erlich ER, Don PC: Skin prick test responses to codeine, histamine, and ragweed utilizing the Multitest™ device. *Ann Allergy* 65:222-6, 1990
- 9) Saucedo R, Erill S: Morphine-induced skin wheals: A possible model for the study of histamine release. 38:365-70, 1985
- 10) Ellis HV, Johnson AR, Moran NC: Selective release of histamine from mast cells by several drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 175:627-31, 1970
- 11) Schroeder JT, Lichtenstein LM: Basophils. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds, *Asthma*. p367, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 12) Simons FER: Anti histamines. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson F Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds, *Allergy Principles & Practice*, 5th ed, p612, Mosby, Toronto, 1998
- 13) Juniper EF, White J, Dolovich J: Efficacy of continuous treatment with astemizole (Hismanal) and terfenadine (Seldane) in ragweed pollen induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 82:670-5, 1988
- 14) Meinert R, Frischer T, Karmaus W, Kuehr J: Influence of skin prick test criteria on estimation of prevalence and incidence of allergic sensitization in children. *Allergy* 49: 526-32, 1994
- 15) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320:271-7, 1989
- 16) Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmaus W, Urbanek R: Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr* 152:771-5, 1993
- 17) Sears MR: Risk factors. Immunoglobulin E and atopy. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds, *Asthma*. p71, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 18) Findlay SR, Lichtenstein LM: Basophil releasability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 122:53-9, 1980

- 19) Guydon L, Kagey-Sobotka A, Lichtentein LM, MacDonald SM, Berman AR, Skloot GS, et al.: Relationship between peripheral blood basophil releasability and lung physiology following antigen challenge in asthma. Am J Respir Crit Care Med 149:A962, 1994
- 20) MacDonald SM, Lichtenstein LM, Proud D, Plaut M, Naclerio RM, MacGlashan DW, et al.: Studies of IgE-dependent histamine releasing factors: heterogeneity of IgE. J Immunol 139:506-12, 1987
- 21) Sampson HA, Broadbent KR, Berhise-Broadbent J: Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Engl J Med 321: 228-32, 1989