

전형적인 알레르기 증상으로 내원한 6세 미만 소아 환자에서 항원 감작 패턴: 단일 기관 연구

윤정원¹, 이상민¹, 김준환², 김나연², 백지현², 백혜성³, 지혜미², 김형윤⁴, 최선희⁵, 김기은², 염혜영⁶, 한만용², 김진택⁷, 신윤호²

¹명지병원 소아청소년과, ²차의과학대학교 소아과학교실, ³한림대학교 강동성심병원 소아청소년과, ⁴분당제생병원 소아청소년과, ⁵경희대학교 의과대학 소아과학교실, ⁶서울의료원 소아청소년과, ⁷가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Sensitization patterns to common allergens in Korean children younger than 6 years of age presenting with typical symptoms or signs of allergic diseases: a single center study

Jung Won Yoon¹, Sang Min Lee¹, Joon Hwan Kim², Na Yeon Kim², Ji Hyeon Baek², Hey-Sung Baek³, Hye Mi Jee², Hyeung Yoon Kim⁴, Sun Hee Choi⁵, Ki Eun Kim², Hye Yung Yum⁶, Man Yong Han², Jintack Kim⁷, Youn Ho Shin²

¹Department of Pediatrics, Myongji Hospital, Goyang; ²Department of Pediatrics, CHA University School of Medicine, Pocheon; ³Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Pediatrics, Bundang Jaesaeng Hospital, Seongnam; ⁵Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ⁶Department of Pediatrics, Seoul Medical Center, Seoul; ⁷Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Population studies have reported that sensitization to inhalant allergens is rare in young children; however, most subjects in those studies had little or no symptoms or signs highly suggestive of allergic diseases. The aim of the present study was to assess the prevalence of sensitization to inhalant allergens in young children with symptoms and/or signs of allergic disease.

Methods: We analyzed the results of all specific IgE tests performed at our hospital laboratory in children younger than 6 years presenting with symptoms and/or signs highly suggestive of allergic diseases between 2008 and 2013. Specific IgE tests for *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria alternata*, German cockroach, cat dander, egg white or egg yolk, milk, peanut, and soybean were performed on 295 children; a specific IgE concentration ≥ 0.35 or ≥ 0.2 IU/mL was considered positive. We also compared allergen sensitization rates using the two cutoff values.

Results: One hundred eighty-one children (61.4%) were positive to at least 1 allergen tested and 53 children (18.9%) were positive to at least 1 inhalant allergen when a specific IgE concentration ≥ 0.35 IU/mL was considered positive. The children were more likely to have asthma or allergic rhinitis when they were sensitized to any inhalant allergen, particularly house dust mites. The prevalence of sensitization to inhalant allergens increased with age ($P < 0.001$). There was no significant difference in the prevalence of polysensitization among different age groups, but sensitization to both inhalant and food allergens significantly increased with age.

Conclusion: Our results suggest that specific IgE tests to common inhalant allergens, particularly the house dust mites, may be considered when performing blood screening tests for young children presenting with symptoms and/or signs of allergic diseases.

(*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:272-276)

Keywords: Allergens, Child, Sensitization

서론

전 세계적으로 알레르기질환이 증가하고 있다. 알레르기질환을 일으키는 위험 인자는 다양하다. 그 중 흡입항원에 대한 감작은 소아 천식, 알레르기비염 발생에 있어서 중요한 위험 인자이고,¹⁻⁴⁾ 연

령이 증가함에 따라서 흡입항원에 대한 감작률이 증가한다고 알려져 있다.^{1,2,5,6)} 이와 반대로, 식품항원에 대한 감작률은 생후 첫 1년 동안 흔하지만, 연령이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보인다.^{2,7,8)} 일반인을 대상으로 한 대규모 집단 연구에서 1세 소아의 흡입항원에 대한 감작률이 1.5%~3% 정도로 낮다고 보고하였고,^{7,9)} 다른 연

Correspondence to: Youn Ho Shin
Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, 566 Nonhyeon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-913, Korea
Tel: +82-2-3468-3032, Fax: +82-2-3468-3697, E-mail: epirubicin13@gmail.com
Received: January 2, 2014 Revised: April 21, 2014 Accepted: May 11, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

구는 2세 소아의 흡입항원 감작률을 5%라고 보고하였다.⁴⁾ 이런 연구들을 바탕으로 학동 전기 소아의 흡입항원 감작률이 낮다고 생각되어 왔으며, 많은 임상가들은 학동기와 영유아에서 흡입항원에 대한 검사를 시행하지 않는 경향이 있었다. 이에 반해, 2009년 발표된 유럽 코호트 연구는 352명의 3개월 영아를 대상으로 흡입항원에 대한 검사를 시행하였을 때, 최소 1개 이상의 흡입항원에 대한 감작률이 9.4%라고 보고하였다.¹⁰⁾ 또한 최근 서울지역에 위치한 유치원생을 대상으로 한 우리나라 연구도 3세에 *Dermatophagoides farinae*에 대한 감작률이 10.5%이고 3-6세 소아에서 흡입항원에 대한 총 감작률은 38.6%라고 보고하였다.¹¹⁾ 하지만, 3세 미만 영유아에서 흡입항원에 대한 특이 IgE를 측정하고 알레르기질환의 증상, 징후와의 연관성을 규명한 국내 연구는 미미하다. 특히, 지금까지 발표된 연구들은 대부분 건강한 일반 소아를 대상으로 하는 대규모 집단 연구들이었다. 이들 연구들은 대규모 인구 집단에서 알레르기 항원 감작의 변화를 확인하는 데는 중요한 의미가 있지만, 알레르기질환을 시사하는 증상이나 징후가 있는 소아가 병원에 내원하였을 때 이런 연구 결과들을 직접적으로 활용하는 데는 어려움이 있다.

따라서 이번 연구의 목적은 알레르기 증상이나 징후가 있는 0-5세 소아에서 흡입 및 식품알레르기 항원 감작률을 확인하고, 연령별 분포와 질환과의 관계를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이번 연구는 알레르기 증상이나 징후가 발생하여 2008년 1월부터 2013년 3월까지 차의과학대학교 강남차병원 소아청소년과를 방문한 환자 중 알레르기검사를 시행받은 0-5세 환자 295명의 의무기록을 후향적으로 검토하여 진행하였다. 이번 연구는 차의과학대학교 강남차병원 의료윤리위원회의 심사를 통과하였다.

2. 연구 방법

알레르기 증상이나 징후 중 특정 식품을 섭취하였을 때 발진이나 구토, 설사 등의 소화기 증상이 발생한 경우, 또는 식품이 피부에 접촉하였을 때 그 부위에 발진이 생긴 경우 식품알레르기로 정의하였다.¹²⁾ 알레르기비염은 이전에 의사에 의해 진단받았거나 감기에 걸리지 않았을 때에도 재채기, 맑은 콧물, 코막힘 또는 간지러움 등의 증상을 보인 경우 진단하였다.¹³⁾ 천식은 지난 12개월 이내에 반복되는 천명, 기침, 숨참 같이 전형적인 천식이 의심되는 증상이 있는 경우, 또는 흡입 스테로이드나 베타 항진제에 대해 효과가 있는 경우 진단하였다.¹⁴⁾ 습진은 반복 재발하는 피부병변과 간지러움을 동반하는 경우 진단하였다.¹⁵⁾ 두드러기는 다양한 크기, 개수, 분포를 보이면서 소양감을 동반하고 24시간 이내 소실되는 팽진이

있는 경우 진단하였다.¹⁶⁾

총 IgE 농도와 항원 특이 IgE 농도는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정하였으며, 항원 특이 IgE는 0.35 IU/mL 이상인 경우 양성으로 정의하였고, 기준이 0.2 IU/mL 이상인 경우와 각각의 감작률에 대해 비교하였다.¹⁷⁾ 검사 항원 항목은 주요 알레르기 항원 10종(house dust mite [*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*], *Alternaria alternata*, German cockroach, cat dander, milk, egg [egg white or egg yolk], peanut, and soybean)에 대하여 시행하였다.

식품항원 중 한 가지 이상에 대해서 양성인 경우를 식품항원 양성, 흡입항원 중 한 가지 이상에 대해서 양성인 경우를 흡입항원 양성, 식품과 흡입항원 모두에 대해서 양성을 보인 경우를 both allergens 양성, 식품과 흡입항원에 상관 없이 최소한 두 가지 이상의 항원에 대해서 양성을 보인 경우를 다항원 감작(polysensitization)으로 정의하였다.

3. 통계 분석

모든 연속변수는 정규분포를 따르는 경우 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 총 IgE 농도는 정규분포를 하지 않아 로그화하여 분석하였다. 각 군 간의 유의성 검정은 카이 제곱 검정과 *t*-검정을 이용하였으며, 연령에 따른 비율의 비교는 우도비 경향분석법을 이용하였다. 알레르기질환의 진단 위험도는 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. *P* 값은 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 수집된 자료의 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다.

결 과

연구 대상자는 모두 알레르기 증상이나 징후가 있는 6세 미만의 환자 295명이었고, 임상적 특성은 Table 1과 같다. 환자는 평균 연령 2.3 ± 1.6 세이고 여자의 비율은 41.7%였다. ImmunoCAP 검사 결과 0.35 IU/mL 이상을 양성으로 정의하였을 때 최소한 한 개 이상의 검사 항원에 대해 양성 반응을 보인 환자의 비율은 181명(61.4%)이었다. 검사 시행 당시 환자의 임상적 진단은 식품알레르기가 123명(41.7%)으로 가장 많았으며, 다음으로 습진(114명, 38.6%), 천식(59명, 20.0%), 비염(54명, 18.3%), 두드러기(47명, 15.9%)가 차지하였다. 이 중 두 가지 이상의 진단을 받은 경우는 30.5%였다.

혈청 특이 IgE 검사에서 흡입항원 중 집먼지진드기가 17.9%로 가장 높은 감작률을 나타냈으며, 흡입항원과 식품항원에 대한 감작률을 비교하였을 때 식품항원에 대한 감작률이 더 높았다(Table 2). 또한 이번 연구에서는 항원에 대한 감작 기준을 비교하였다. 0.2 IU/mL와 0.35 IU/mL를 양성으로 정의한 경우 흡입항원에 대한 감작률은 각각 50%와 18.9%, 식품항원에 대한 감작률은 각각 80%와

56.0%였다. 개별 항원에 대한 감작률은 Fig. 1에 제시하였다. 그 중 곰팡이와 바퀴벌레 항원은 0.2 IU/mL 이상을 양성으로 정의한 경우 각각 40%와 43%의 높은 감작률을 나타내었고, 0.35 IU/mL 이

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects (n=295)

Characteristic	Value
Female sex	123 (41.7)
Age (yr)	2.3±1.6
Diagnosis	
Eczema	114 (38.6)
Allergic rhinitis	54 (18.3)
Bronchial asthma	59 (20.0)
Food allergy	123 (41.7)
Urticaria	47 (15.9)
Combined allergic diseases	90 (30.5)
Positive serum specific IgE tests*	181 (61.4)
Log total IgE	1.67±0.69

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

*A specific IgE concentration ≥ 0.35 IU/mL was considered positive.

Table 2. Prevalence of positive serum specific IgE tests in children younger than 6 years

Tested allergens	No.* (%)
Inhalant allergens	53/280 (18.9)
House dust mites	50/280 (17.9)
Mold (<i>Alternaria alternata</i>)	1/107 (0.9)
Cockroach	4/100 (4.0)
Cat dander	2/19 (10.5)
Food allergens	164/293 (56.0)
Milk	105/284 (37.0)
Egg (egg white or egg yolk)	131/283 (46.3)
Peanut	29/211 (13.7)
Soybean	25/195 (12.8)

Values are presented as number (%).

*No. of serum specific IgE ≥ 0.35 IU/mL.

Table 3. Distribution of children sensitized to inhalant allergens, food allergens, both allergens, or polysensitization according to age groups in the children younger than 6 years

Allergen	0–<2 yr (n=155)	2–<4 yr (n=84)	4–<6 yr (n=56)	P-value
Inhalant allergens				
Mono	11 (7.1)	15 (17.9)	23 (41.1)	<0.001
Poly	0 (0)	2 (2.4)	2 (3.6)	0.102
Total	11 (7.1)	17 (20.2)	25 (44.6)	<0.001
Food allergens				
Mono	40 (25.8)	20 (23.8)	10 (17.9)	0.508
Poly	54 (34.8)	28 (33.3)	12 (21.4)	0.187
Total	94 (60.6)	48 (57.1)	22 (39.3)	0.025
Both allergens	9 (5.8)	14 (16.7)	13 (23.2)	0.001
Polysensitization	55 (35.5)	35 (41.2)	19 (33.9)	0.559
Log total IgE	1.55±0.64	1.68±0.64	2.00±0.79	<0.001

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

Inhalant allergens include house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), *Alternaria alternata*, German cockroach, and cat dander and food allergens include milk, egg (egg white or egg yolk), peanut, and soybean.

상을 양성으로 정의한 경우 4%와 1%로 낮은 감작률을 나타냈다. 이는 대부분의 환자가 0.2–0.35 IU/mL 사이의 수치를 보였기 때문에, 0.35 IU/mL 이상을 양성으로 정의한 경우 상대적으로 낮은 감작률을 나타냈다(Fig. 1).

연령에 따른 항원의 감작률을 보면, 연령이 증가함에 따라 흡입 항원에 대한 감작률은 증가($P<0.001$), 식품항원에 대한 감작률은 감소($P=0.025$), 식품, 흡입항원 모두에 감작된 분율은 증가하였다($P=0.001$). 식품 또는 흡입항원 종류와 상관없이 최소한 두 개 이상의 항원에 대해 양성을 보인 다항원 감작인 경우 연령에 따른 감작률의 차이는 없었다($P=0.559$) (Table 3, Fig. 2). 연령이 증가함에 따라 총 IgE 농도가 증가하였고(1.55 ± 0.64 IU/mL vs. 1.68 ± 0.64 IU/mL vs. 2.00 ± 0.79 IU/mL; $P<0.001$), 남자의 총 IgE 농도가 여자의 총 IgE 농도보다 유의하게 높았다(1.79 ± 0.74 IU/mL vs. 1.51 ± 0.60 IU/mL; $P=0.001$).

최소한 한 개 이상의 흡입항원에 감작된 경우와 집먼지진드기에

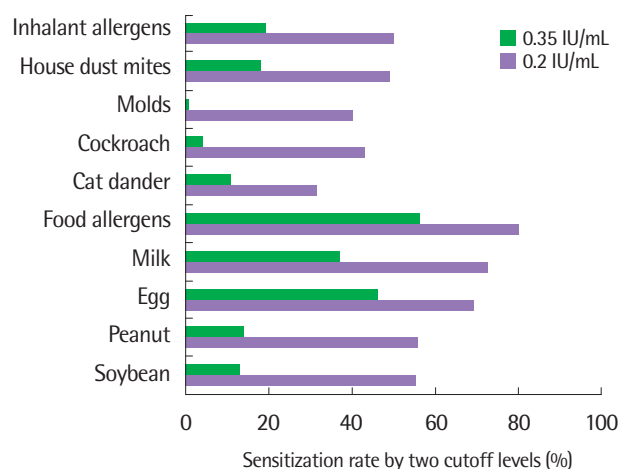


Fig. 1. Allergen sensitization rates according to the two cutoffs.

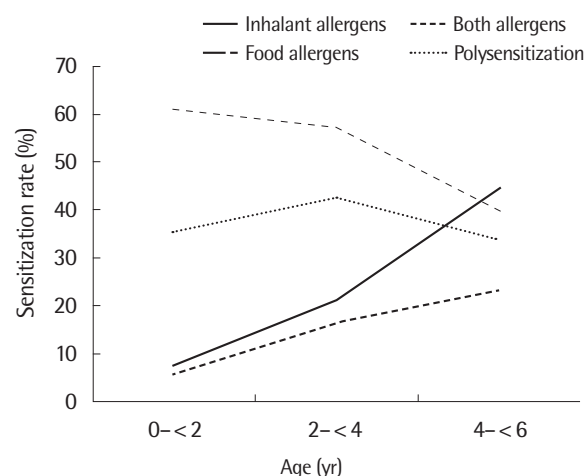


Fig. 2. Changing patterns of the percentage of children with sensitization to inhalant allergens, food allergens, both allergens, and polysensitization according to age.

Table 4. Association between allergic diseases and serum specific IgE levels higher than or equal to 0.35 IU/mL to various allergens

Allergic disease	Tested allergens	Sensitization, n (%)	OR (95% CI)	P-value
Asthma (n=59)	Inhalant allergens	19 (32.2)	2.69 (1.39–5.21)	0.003
	house dust mites	19 (32.2)	3.00 (1.54–5.85)	0.001
	Food allergens	29 (49.2)	0.74 (0.42–1.32)	0.307
	Polysensitization	19 (32.2)	0.77 (0.42–1.41)	0.399
	Both allergens	13 (22.0)	2.62 (1.24–5.55)	0.012
Allergic rhinitis (n=54)	Inhalant allergens	16 (29.6)	2.15 (1.09–4.26)	0.028
	house dust mites	16 (29.6)	2.38 (1.19–4.73)	0.014
	Food allergens	25 (46.3)	0.68 (0.37–1.24)	0.208
	Polysensitization	20 (37.0)	1.01 (0.55–1.85)	0.988
	Both allergens	9 (16.7)	1.59 (0.70–3.60)	0.271
Eczema (n=114)	Inhalant allergens	15 (13.2)	0.57 (0.30–1.09)	0.091
	house dust mites	14 (12.3)	0.56 (0.29–1.10)	0.093
	Food allergens	72 (63.2)	1.62 (1.00–2.62)	0.049
	Polysensitization	48 (42.1)	1.43 (0.88–2.32)	0.146
	Both allergens	36 (31.6)	0.67 (0.31–1.41)	0.290

Inhalant allergens include house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), *Alternaria alternata*, German cockroach, and cat dander and food allergens include milk, egg (egg white or egg yolk), peanut, and soybean. OR, odd ratios; CI, confidence interval.

감작된 경우 천식 진단 위험이 증가하였다(odd ratio [OR], 2.69; 95% confidence interval [CI], 1.39–5.21; $P=0.003$ and OR, 3.00, 95% CI, 1.54–5.85; $P=0.001$). 또한 흡입, 식품항원 모두에 대해 감작되었을 때 천식 진단의 위험이 높았으나(OR, 2.62; 95% CI, 1.24–5.55; $P=0.012$), 다항원 감작인 경우에는 천식 진단의 위험을 증가시키지 않았다. 최소한 한 개 이상의 흡입항원에 감작된 경우와 집먼지진드기에 감작된 경우 알레르기비염 진단 위험이 증가하였다(OR, 2.15; 95% CI, 1.09–4.26; $P=0.028$ and OR, 2.38; 95% CI, 1.19–4.73; $P=0.014$). 식품항원에 감작된 경우 습진 진단의 위험도가 증가하였다(OR, 1.62; 95% CI, 1.00–2.62; $P=0.049$) (Table 4).

고 찰

이번 연구는 알레르기 증상이나 징후를 주소로 내원한 6세 미만 소아 환자에서 흡입항원에 대한 감작률이 높고, 연령이 증가할수록 감작률이 증가하는 것을 확인하였다. 또한 0–2세 매우 어린 연령에서 다항원 감작률이 높고, 흡입항원, 특히 집먼지진드기에 대한 감작이 천식, 알레르기비염과 연관성이 높은 것을 확인하였다.

3세에서 6세 사이의 일반 소아를 대상으로 이루어진 다기관 연구에서는 흡입항원에 대한 혈청 특이 IgE 검사에서 높은 양성률(38.6%)을 보였고, 집먼지진드기가 가장 높은 감작률을 보였다고 보고하였다.¹¹⁾ 이번 연구에서는 0–5세 사이 소아에서 흡입항원에 대한 혈청 특이 IgE 검사 감작률이 17.9%였으며, 4세 이상 6세 미만의 소아에서는 45%였다. 흡입항원에 대해서 양성을 나타낸 경우, 그 원인으로 집먼지진드기가 94% 이상을 차지하였다. 이번 연구는

알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원에 내원한 환자를 대상으로 했다는 점에서 높은 감작률을 예측할 수 있었으나, 0–2세 어린 연령의 환자(52.5%)가 포함되었다는 것을 고려하였을 때, 흡입항원에 대한 감작률이 다른 연구^{4,7,9,11)}보다 높은 것을 확인하였다.

국내에서 시행한 전국적인 역학조사와 다기관 연구에서는, 알레르기 증상이나 징후를 보이는 환자에서 가장 흔하게 감작된 항원은 집먼지진드기이며, 연령이 증가함에 따라 집먼지진드기 감작률이 증가하는 경향을 보고하였다.^{18,19)} 이번 연구에서도 연령이 증가함에 따라 흡입항원에 대한 감작이 증가하였으며, 특히 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE 농도가 유의하게 증가하였다. 연령 증가와 바퀴벌레 및 곰팡이항원은 유의한 상관성을 나타내지 않았는데, 검사를 시행한 환자의 수가 적어서 그 경향을 분석하기에 어려움이 있었다. 또한 감작 기준을 0.2 IU/mL로 하였을 경우 검사를 시행한 환자에서는 30%–40% 정도의 비교적 높은 감작률을 보였으나, 이들 대부분이 0.2–0.35 IU/mL 사이의 수치를 나타냈기 때문에 0.35 IU/mL 이상을 양성 기준으로 하는 경우에는 감작률이 감소하였다. 연령 증가와 바퀴벌레, 곰팡이항원 사이의 상관관계를 분석하기 위해서는 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 다른 연구⁶⁾에서와 달리 성별에 따른 감작률은 흡입항원과 식품항원 모두에서 차이를 보이지 않았으며, 총 IgE의 농도에서만 유의한 차이를 보였다. 집먼지진드기는 아토피 발생에 중요한 항원으로 생각되어 왔고 집먼지진드기에 대해 영유아 초기에 감작된 경우 또는 감작된 과거력이 있는 경우 추후 천식 발생과 연관이 있다고 보고한 연구가 있다.^{20–22)} 이번 연구에서도 흡입항원, 특히 집먼지진드기가 천식, 알레르기비염 발생 위험도를 증가시키는 것을 확인할 수 있었다.

이번 연구에서 중요한 결과는 각 연령대에서 다항원 감작이 비슷한 정도로 발생하였고, 연령이 증가함에 따라 식품, 흡입항원에 모두 양성인 비율이 증가하였고, 식품, 흡입항원에 모두 양성인 경우는 천식 발생 위험도를 증가시켰다는 것이다. 이번 연구 결과는 천식뿐만 아니라 다른 알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원에 내원하여 알레르기검사를 시행하는 경우에도 다양한 식품, 흡입항원에 대한 검사를 시행하는 것이 중요할 수 있음을 시사한다. 천명이 발생한 영아를 대상으로 한 다른 연구에서는 단일 항원 감작이 발생한 후 다항원 감작이 발생한다고 보고하였고,²³⁾ 다항원 감작을 예방하기 위해서 단일 항원에 대한 면역 치료가 유용할 것이라고 보고하였다.²⁴⁾ 이번 연구는 알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원에 내원한 소아 환자들을 대상으로 했고, 이전 연구들은 천명이 있는 소아들을 대상으로 하는 등 대상군이 다르기 때문에 결과에 차이가 있었을 것으로 생각된다.

이번 연구는 후향적으로 의무기록을 검토하였기 때문에 질환의 중증도와 감작률 사이의 연관성을 확인할 수 없었고, 증례 수가 적다는 제한점이 있다. 또한 알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원

에 내원한 환자를 대상으로 하였기 때문에 정상군이 없다는 한계점이 있다. 이를 규명하기 위해서 추후 정상군을 포함한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 이번 연구는 알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원에 내원한 경우 어린 연령에서도 흡입항원 감작 발생률이 높은 것을 확인하였다. 또한 어린 연령에서도 다항원 감작이 발생하며, 식품, 흡입항원 모두에 대해 감작된 경우 천식 진단의 위험이 증가하는 것을 확인하였다. 따라서 알레르기 증상이나 징후를 주소로 병원에 내원하는 환자에서는 0-5세 어린 연령에서도 흡입항원(특히 집먼지 진드기)에 대한 특이 IgE 검사를 시행하는 것을 고려해야 하고, 동시에 다양한 식품, 흡입항원에 대한 특이 IgE 검사도 시행해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-70.
2. Hoffmann-Petersen B, Host A, Larsen KT, Bergstein KR, Thomsen ML, Braendholt V, et al. Prevalence of IgE sensitization in Danish children with suspected asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:727-33.
3. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006;129:309-16.
4. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:E33.
5. Govaere E, Van Gysel D, Massa G, Verhamme KM, Doli E, De Baets F. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:671-8.
6. Baatenburg de Jong A, Dikkeschei LD, Brand PL. High prevalence of sensitization to aeroallergens in children 4 yrs of age or younger with symptoms of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:735-40.
7. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
8. Roberts G, Peckitt C, Northstone K, Strachan D, Lack G, Henderson J, et al. Relationship between aeroallergen and food allergen sensitization in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:933-40.
9. Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1067-73.
10. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, Host A, Bindslev-Jensen C. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:726-34.
11. Kim EJ, Kwon JW, Lim YM, Yoon D, Seo JH, Chang WS, et al. Assessment of Total/Specific IgE Levels Against 7 Inhalant Allergens in Children Aged 3 to 6 Years in Seoul, Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:162-9.
12. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S116-25.
13. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
14. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazin JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
15. Breninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158:754-65.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
17. Depner M, Ege MJ, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, et al. Atopic sensitization in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:781-8.
18. Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, Park YM, et al. Sensitization to aeroallergens in Korean children: a population-based study in 2010. *J Korean Med Sci* 2011;26:1165-72.
19. Park SH, Lim DH, Son BK, Kim JH, Song YE, Oh IB, et al. Sensitization rates of airborne pollen and mold in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:322-9.
20. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6 Pt 1):S2-24.
21. Shin JW, Sue JH, Song TW, Kim KW, Kim ES, Sohn MH, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Yonsei Med J* 2005;46:629-34.
22. Verhoeff AP, Van Strien RT, Van Wijnen JH, Brunekreef B. House dust mite allergen (Der p I) and respiratory symptoms in children: a case-control study. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1061-9.
23. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:449-53.
24. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S712-9.