

천식 환자에서 집먼지진드기 감작 유무에 따른 임상적 차이: 순천향 코호트 분석

김정현, 장안수, 정신옥, 지영석, 서현정, 남재형, 문종주, 백애린, 박종숙, 이준혁, 박성우, 김도진, 박춘식

순천향대학교부천병원 호흡기알레르기내과

The differences of clinical profiles by house dust mite sensitization in patients with asthmatics in Soonchunhyang University Hospital cohort

Jung-Hyun Kim, An-Soo Jang, Shin-Ok Jeong, Young-Seok Ji, Hyun-Jung Seo, Jae-Hyung Nam, Jong-Joo Moon, Ae-Rin Baek, Jong-Sook Park, June-Hyuk Lee, Sung-Woo Park, Do-Jin Kim, Choon-Sik Park

Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Purpose: The majority of patients with allergic disease are highly sensitized to house dust mites (HDM). There is few data to observe sensitization rate to HDM in asthmatics in Korea. The aim of this study was to observe the differences of clinical profiles by HDM sensitization in patients with asthmatics in Soonchunhyang University Hospital (SCH) cohort.

Methods: We recruited 2,345 asthmatic patients in SCH cohort. Lung function, body mass index and sputum and blood eosinophils, and PC₂₀, and clinical profiles were compared by HDM sensitization.

Results: *Dermatophagoides farinae* (*Derf*) and/or *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Derp*) (+) sensitization rate was higher prevalence in male than in female. Compared with nonatopy asthmatics, *Derf* and/or *Derp* (+) asthmatics had early onset of age [*Derf* and/or *Derp* (+) vs. *Derf* and *Derp* (-) vs. atopy (-); 32.5 ± 0.51 vs. 36.1 ± 0.88 vs. 43.1 ± 0.54 , $P < 0.05$]. *Derf* and/or *Derp* (+) asthmatics had shorter duration of asthma symptom than that of nonatopy asthmatics. *Derf* and/or *Derp* (+) asthmatics had lower forced expiratory volume in one second and forced vital capacity than those of *Derf* and *Derp* (-) asthmatics. PC₂₀ in *Derf* and/or *Derp* (+) asthmatics had lower than those of *Derf* and *Derp* (-) and nonatopy asthmatics [*Derf* and/or *Derp* (+) vs. *Derf* and *Derp* (-) vs. atopy (-); 5.4 ± 0.24 mg/mL vs. 6.59 ± 0.52 mg/mL vs. 7.19 ± 0.33 mg/mL, $P < 0.05$]. Blood eosinophils number in *Derf* and/or *Derp* (+) asthmatics had higher than that of nonatopy asthmatics (414.7 ± 131.1 vs. 350.6 ± 14.0 , $P < 0.05$). Total immunoglobulin E (IgE) in *Derf* and/or *Derp* positive asthmatics had higher than that of *Derf* and *Derp* negative and nonatopy asthmatics. There was no difference of body mass index among three groups.

Conclusions: Our data indicate that atopy asthmatics sensitized to *Derf* and/or *Derp* had early onset of age, high total IgE and airway responsiveness, and eosinophilic inflammation. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):50-54, 2013)

Keywords: House dust mite, Atopy, Asthma, Cohort

서론

천식의 유병률은 지난 50년간 성인 및 소아에서 점차 증가하고 있는 추세를 보이고 있다.¹⁻⁴⁾ 유전적(cytokine 및 면역반응 관련 유전자),^{5,6)} 성장인자 및 환경인자(바이러스 감염),⁷⁾ 알레르겐,⁸⁾ 직업 노출⁹⁾ 등이 천식의 감수성 및 질병에 이환되는 연령, 중증도 등과

관련성이 있다고 알려져 왔다. 천식의 병리기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 주 위험인자로 항원 특이 immunoglobulin E (IgE)의 생성으로 특징지어지는 외부 항원에 대한 면역반응의 발생이 받아들여지고 있다.¹⁰⁾ 환경 알레르겐에 대한 IgE 매개 알레르기는 천식의 병리 기전에 중요한 역할을 한다. 아토피 환자는 한 개 이상의 특정 알레르겐에 대해 매우 높은 농도의 IgE 발생 반응을 보이고

Correspondence to: An-Soo Jang
Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5143, Fax: +82-32-621-6950, E-mail: jas877@schmc.ac.kr
Received: October 19, 2012 Revised: November 6, 2012 Accepted: December 27, 2012

© 2013 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/>).

혈청 총 IgE 또한 상승되어 있다.¹¹⁾ 이러한 이유^{10,11)}로 천식의 발생이 연령과 성별에 의해 표준화된 혈청 IgE의 농도와 밀접한 관계를 보일 것을 추론할 수 있다.¹²⁾ 또한 아토피천식에서 IgE의 역할이 관련됨이 확인되었으며, 부분적으로 비아토피천식에서도 관계가 있는 것으로 알려져 있다.^{12,13)}

여러 알레르겐 중 집먼지진드기는 전 세계적으로 호흡기 알레르기 질환에서 가장 중요한 알레르겐이며,¹⁴⁾ 미국에서는 6-19세를 대상으로 한 무작위 검사에서 집먼지진드기 알레르기 피부반응 양성률이 27%,¹⁵⁾ 국내의 경우 소아 및 성인 호흡기 알레르기 환자의 약 50-80%가 집먼지진드기에 대한 알레르기 피부반응 시험에서 양성을 보였고,¹⁶⁾ 최근 연구에서는 17.2%에서 36.7%의 양성률이 보고되었다.^{17,18)}

본 연구에서는 순천향대학교 부천병원 폐질환 유전체센터에 등록된 천식 환자를 대상으로 집먼지진드기 알레르겐의 감작률 및 그에 따른 환자군의 임상적 특성 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 1월부터 2010년 12월까지 순천향대학교 부천병원을 방문한 호흡기 폐질환 유전체센터에 등록된 총 2,345명의 천식 환자를 대상으로 하였다. 천식은 Global Initiative for Asthma 가이드라인에 따라 다음 중 한가지 이상을 만족시키는 경우; 1) 14일 이상의 관찰에서 최고호기유속(peak expiratory flow rate)의 변동률이 20% 이상을 보인 경우, 2) 기관지확장제에 forced expiratory volume in one second (FEV₁)이 15% 이상 증가하거나, 3) 메타콜린 기관지유발시험에서 PC₂₀가 10 mg/mL 이하인 경우로 진단하였다.¹⁹⁾ 그리고 대상 환자군에서 일반 혈액검사, 흉부 방사선, 알레르기 피부반응시험, 폐기능검사를 시행하였다. 총 혈청 IgE치는 UniCAP system을 사용하여 측정하였다(Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden).

2. 폐기능검사

기초 폐기능검사인 forced vital capacity (FVC)과 forced expiratory volume in one second (FEV₁) 측정은 기관지확장제 사용 없이 측정하였고, 기초 폐기능과 기관지확장제 흡입 후 폐기능 FEV₁, FVC, forced expiratory flow between 25% and 75% FVC (FEF_{25-75%}) 등을 측정하였다. 폐기능 측정은 Vmax Series 2130 Autobox Spirometry 폐기능검사기(Sensor Medics, YorbaLinda, CA, USA)를 이용하였다.

3. 기관지유발검사

Juniper와 Hargreave의 방법²⁰⁾을 변형한 방법으로 시행했으며,

메타콜린 용액(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 0.075-25 mg/mL를 단계별로 2분씩 평상 호흡으로 흡입한 후 FEV₁을 측정하였다. 생리식염수 흡입 후 측정된 FEV₁을 기준으로 감소된 FEV₁ 변화량을 계산하여 20% 감소할 때의 메타콜린 농도를 PC₂₀로 정의하였다.

4. 알레르기 피부반응시험

알레르기 피부반응시험은 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), 꽃가루(수목, 목초, 잡초), 곰팡이, 고양이털, 개털 등을 포함한 Bencard사의 55종의 항원으로 실시하였다.²¹⁾ 양성대조는 히스타민(1 mg/mL) 음성대조는 생리식염수로 하였고 대상 환자는 적어도 검사 3일 전부터 항히스타민제를 복용하지 않도록 하였다. 알레르기 피부반응시험 후 홍반과 팽진을 관찰하고 히스타민에 비해 알레르겐의 팽진이 히스타민보다 같거나 클 때 혹은 3 mm보다 클 때를 양성으로 판정하였다.

5. 체질량 지수

체질량지수는 체중(kg)/키(m)²로 계산하였다.²²⁾

6. 통계 분석

모든 자료는 SPSS ver. 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였다. 자료는 mean $\pm$ standard deviation 혹은 mean $\pm$ standard error of the mean으로 표현했다. 그룹 간 비교는 two sample *t*-test, Mann-Whitney U test 또는 χ^2 test를 사용하였다. 환자군의 분포나 측정 수가 적은 경우는 Fisher's exact법으로 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 2,345명의 천식 환자에서 세로무늬먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Derp*), 큰다리먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*, *Derf*)와 dog hair, mugwort 순으로 피부반응시험에서 항원에 감작되어 있었다(Fig. 1). 알레르기 피부반응시험에서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성 반응을 보인 경우는 1,121명이었(Table 1). 성별 구성에 있어서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성인 군은 남성이 51.2%로 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성군과 비아토피군에 비해 남성비율이 높았다. 처음 병원에 내원한 연령은 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 평균 39.1세로 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성 아토피군보다 연령이 낮았고 특히 비아토피군에 비해 유의하게 낮았다(39.1 ± 0.49 years vs. 42.8 ± 0.85 years vs. 50.4 ± 0.48 years, $P < 0.001$). 천식의 발병 연령도 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 평균 32.5세로 큰

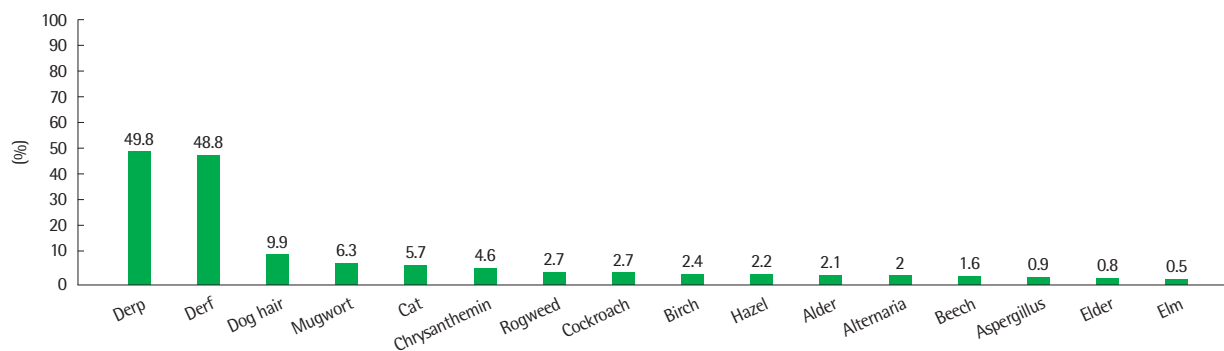


Fig. 1. The prevalence of allergen sensitization. Derf, *Dermatophagoides farinae*; Derp, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Table 1. Clinical and physiologic variables in patients with bronchial asthma according to sensitization to Derf or Derp

	Atopy (+)		Atopy (-)
	Derf and/or Derp (+)	Derf and Derp (-)	
No.	1,121	338	886
Male sex (%) [†]	51.2	37.5	33.0
Age (of initial visit) (yr) ^{*,‡,§}	39.1±0.49	42.8±0.85	50.4±0.48
Asthma duration (yr) [‡]	6.55±0.25	6.66±0.43	7.38±0.36
Onset of asthma: age (yr) ^{†,‡,§}	32.5±0.51	36.1±0.88	43.1±0.54
Body mass index (kg/m ²)	24.1±0.1	24.0±0.19	24.2±0.11
Initial FEV ₁ (% pred.) ^{*,§}	81.8±0.66	84.7±1.1	80.4±0.79
Initial FVC (% pred.) ^{*,§}	84.4±0.52	86.7±0.93	83.1±0.63
Initial FEV ₁ /FVC (% pred.) ^{†,‡}	75.3±0.87	74.0±1.47	70.9±1.0
Smoking (pys) [†]	6.90±0.41	4.47±0.57	5.79±0.43
PC ₂₀ (mg/mL) ^{*,‡}	5.4±0.24	6.59±0.52	7.19±0.33
Total IgE (ku/L) ^{†,‡,§}	611.5±24.6	217.1±17.0	242.0±13.2
Blood eosinophils [‡]	414.7±13.1	394.2±41.0	350.6±14.0

Values are presented as mean±standard error of the mean.

Derf, *Dermatophagoides farinae*; Derp, *Dermatophagoides pteronyssinus*; PC₂₀, the concentration of methacholine required to decrease the FEV₁ by 20%; FEV₁, forced expiratory volume in one second; % pred., % predicted; FVC, forced vital capacity; pys, pack-years.

**P*<0.05; Derf and/or Derp (+) compared with Derp (-) and Derf (-). [†]*P*<0.001; Derf and/or Derp (+) compared with Derp (-) and Derf (-). [‡]*P*<0.05; atopy (-) compared with Derp (+) and/or Derf (+). [§]*P*<0.001; atopy (-) compared with Derp (-) and Derf (-).

다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성인 아토피군 및 비아토피군보다 연령이 낮았다. 천식의 유병 기간은 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 비아토피군보다 기간이 짧았다(6.55±0.25 years vs. 7.38±0.36 years, *P*<0.05).

초기 FEV₁ 및 FVC는 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성인 아토피군에 비해 유의하게 낮았다. 총 IgE는 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성인 아토피군보다 높았고 비아토피군은 중간 수치를 보였다(611.5±24.6 ku/L vs. 217.1±17.0 ku/L vs. 242.0±

13.2 ku/L, *P*<0.001). PC₂₀는 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성군 및 비아토피군보다 낮았다(5.4±0.24 mg/mL vs. 6.59±0.52 mg/mL vs. 7.19±0.33 mg/mL, *P*<0.05). 흡연력은 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 음성군, 비아토피군보다 많았고 같은 아토피군 내에서 집먼지진드기 감작 유무에 따라 유의한 차이를 보였다(6.90±0.41 pack-years [pys] vs. 4.47±0.57 pys vs. 7.19±0.33 pys, *P*<0.05). 혈액 내 호산구 농도는 큰다리먼지진드기나 세로무늬먼지진드기에 양성군에서 비아토피군보다 더 증가하였다(414.7±13.1 vs. 350.6±14.0, *P*<0.05).

고찰

본 연구는 집먼지진드기 감작에 따른 천식의 발생 연령, 천식 증상 기간, 폐기능, 혈액 호산구 수, 총 IgE 등 임상적 특징에 차이가 있음을 알 수 있다. 따라서 아토피, 특히 집먼지진드기에 의한 알레르기 감작이 천식의 임상적 특징을 차이를 가져 올 수 있음을 보여준다.

집먼지진드기는 좁진드기의 일종으로 직접적인 피해를 주지는 않지만 배설물이나 죽은 충체 등에서 유래한 알레르겐을 생산하여 알레르기 증상 및 관련 질환을 유발한다.²³⁻²⁵⁾

집먼지진드기는 알→유충(larva)→제1약충(protonymph, 전약충)→제2약충(deutonymph, 후약충)→성충의 단계로 발육한다. 암컷은 한번의 교미를 통해 매일 1-3개, 일생 총 200-300개의 알을 산란하는 것으로 알려져 있다. 알은 7-8일 후 부화하여 유충이 되면 5-6일간의 활동기 후 3일간의 정지기를 거쳐 제1약충이 된다. 제1약충은 활동기(5-6일)와 정지기(3일간)를 거쳐 탈피하여 제2약충이 되며 제2약충 역시 활동기(4-5일)와 정지기(3일간)를 가진 후 탈피하여 성충이 된다. 최적 조건하에서 집먼지진드기가 알에서부터 성충으로 발육하는 전 기간은 약 1개월, 성충의 수명은 약 2개월로 수명의 가장 중요한 요인은 습도로 알려져 있다. 집먼지진드기는 물

을 직접 섭취하지 못하기 때문에 대기 중 수분을 피부를 통해서 흡수하는데 발육에 가장 알맞은 온도와 상대 습도는 큰다리먼지진드기가 28°C, 64%이고, 세로무늬먼지진드기가 25°C, 75%이다.²⁶⁾

집먼지진드기과에 속하는 진드기는 개체 수에 있어 전체 진드기의 80-90%를 차지하며 집먼지진드기과에는 15속 34종이 알려져 있는데 그 중 *Derf*와 *Derp* 2종이 전 세계적으로 널리 분포하여 집먼지에 서식하는 진드기 중 절대 다수를 차지하고 있다.^{27,28)}

국내에서 전국적으로 가장 널리 분포되어 있고 서식밀도가 높은 종은 65.3%를 차지한 *Derf*이며, *Derp*는 20.6%를 차지하고 대기 습도가 높은 지역에서는 *Derp*가 우세하다. 계절 별로는 많은 수의 진드기가 휴지기(quiescence)로 보내는 겨울과 초봄에는 낮은 서식 밀도를 보이며 진드기의 서식에 적합하지 않은 30°C 이상의 높은 온도가 유지되는 한여름보다는 가을에 보다 많은 진드기가 채집된 바 있다.^{25,29)} 본 연구에서는 *Derf* 49.8%와 *Derp* 48.8%로 비슷한 정도의 감작률을 보였다.

아토피가 천식의 위험 인자임은 명백하지만 소수에서만 공기 중 알레르겐에 감작되어 지속적인 증상이 발생하고, 알레르겐 감작 이외의 추가적인 발생 기전이 있으며, 호흡기 바이러스 감염과 같은 요소가 아토피 환자에게서 천식 발생의 영향을 주는 인자로 알려져 있다.³⁰⁾ 본 연구에서는 주로 성인을 대상으로 알레르겐 감작을 비교하였으며 집먼지진드기가 천식 환자의 거의 절반에서 감작되어 있음을 확인하였고 특히 집먼지진드기에 의한 천식의 임상적 차이를 확인하였다.

집먼지진드기 항원의 경우 다른 알레르겐보다 그 빈도수가 높기 때문에 아토피 발생에 중요 알레르겐으로 받아들여져 왔으며 공기 중으로 흩어지는 집먼지진드기 입자가 작고 쉽게 들어설 수 있기 때문에 다른 알레르겐보다 더 잠재적으로 중요하겠고, 집먼지진드기 알레르겐에 조기 감작된 경우 기도 염증을 일으켜 소아에게서 천식의 발생을 유발한다.^{31,32)} 또한 천식의 중증도 및 유병률과 집먼지진드기 노출의 과거력이 강한 연관 관계를 있음이 보고된 바 있다.³²⁻³⁵⁾ 4세 이전에 발생하는 천식의 경우 집먼지진드기의 영향이 적고 유전적 요소의 영향이 강하지만, 8세 이상의 경우 아토피 천식은 집먼지진드기 감작과 명백한 연관 관계가 있음이 보고되었다.^{32,36)} 본 연구에서는 초기 폐기능이 집먼지진드기 양성인 아토피 군에서 집먼지진드기 음성인 아토피군보다 낮아 집먼지진드기 감작이 천식의 중증도를 증가시킬 수 있음을 시사하는 소견으로 여겨진다.

IgE 항체의 정량적 측정이 천식 중증도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데^{30,37)}, 저자 등의 연구에서는 집먼지진드기 양성인 군에서 총 IgE가 음성인 군에 비해 더 높고, 폐기능이 낮아, 집먼지진드기 양성인 천식 환자에서 음성인 경우보다 더 높은 기도 과민성을 보이는 것과 연관된 소견으로 여겨진다. 따라서 본 연구에서는 집먼지진드기 알레르겐 감작이 천식의 임상적 특징 및 기도 과민성

에 영향을 줄 수 있음을 알 수 있다.

흡연의 경우 IgE 반응을 변화시키고 알레르겐 감작을 증가시키는 것으로 알려져 있으며,³⁸⁾ 저자 등의 연구에서도 천식 환자의 37.5%가 과거나 현재 흡연자로 보고되었고, 본 연구에서 집먼지진드기 감작군에서 총 IgE와 흡연량이 많아 알레르겐 감작과 흡연의 연관성을 예측할 수 있는 소견으로 보인다.^{39,40)}

본 연구에서는 천식 환자 중 집먼지진드기에 감작된 환자들은 그렇지 않은 경우에 비해 발생 연령은 더 적었고, 기도 과민성이 높았다. 따라서 천식의 표현형에 있어 아토피 및 집먼지진드기 감작 여부에 따른 천식 치료에 대한 반응, 천식 급성 악화의 빈도, 기도 개형 등에 대한 평가가 추후 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

집먼지진드기 항원에 대한 피부반응시험에서 양성을 보인 환자군은 음성인 환자군에 비해 발생 연령이 적었으며, 혈청 총 면역글로불린 IgE가 높고, 기도 과민성이 더 예민하며 혈중 호산구 수가 높았다. 따라서 집먼지진드기 항원 양성 유무에 따른 천식의 조절 및 치료, 장기적 예후에 대한 앞으로의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-22.
2. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma: United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-13.
3. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-14.
4. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-4.
5. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B5-11.
6. 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 Immunol* 1998;160:4730-7.
7. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
8. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:564-70.
9. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349:1465-9.
10. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 2):S1-5.
11. Gould HJ, Sutton BJ, Bevil AJ, Bevil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003;21:579-628.
12. 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 1989;320:271-7.
13. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, et al. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998;53(45 Suppl):15-21.
 14. Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(2 Pt 1):416-27.
 15. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377-83.
 16. Kang SY, Choi BW, Moon HB, Min KU, Kim YY. The prevalence of immediate skin reactions in patients with respiratory allergies. *Allergy* 1984; 4:49-56.
 17. Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Shin KC, Lee SN, Lee SJ, et al. Sensitization rates to inhalant allergens in patients visiting a university hospital in Gangwon region. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:27-32.
 18. Jeon BH, Lee J, Kim JH, Kim JW, Lee HS, Lee KH. Atopy and sensitization rates to aeroallergens in children and teenagers in Jeju, Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:14-20.
 19. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
 20. Juniper EF CD, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: a laboratory tidal breathing protocol. 2nd ed. Lund: Sweden Astra Draco AB; 1994.
 21. Park CS, Kim YY, Kang SY. Collection between RAST and skin test for inhalant offending allergens. *Allergy* 1983;3:1-9.
 22. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
 23. Chu JK, Song SB, Kim DK, Kim YK. Epidemiological studies on the acaroid mite. *Kisaengchunghak Chapchi* 1967;5:71-7.
 24. Athanassiou CG, Kavallieratos NG, Palyvos NE, Sciarretta A, Trematerra P. Spatiotemporal distribution of insects and mites in horizontally stored wheat. *J Econ Entomol* 2005;98:1058-69.
 25. Yong TS, Jeong KY. Review on ecology of house dust mites in Korea and suggestion of a standard survey method. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011; 21:4-16.
 26. Ree HI. Medical entomology. 4th ed. Seoul: Komoonsa; 2005.
 27. Yong TS, Jeong KY. Household arthropod allergens in Korea. *Korean J Parasitol* 2009;47 Suppl:S143-53.
 28. Hewitt M, Barrow GI, Miller DC, Turk F, Turk S. Mites in the personal environment and their role in skin disorders. *Br J Dermatol* 1973;89:401-9.
 29. Jeong KY, Lee IY, Lee J, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Effectiveness of education for control of house dust mites and cockroaches in Seoul, Korea. *Korean J Parasitol* 2006;44:73-9.
 30. Holt PG, Sly PD. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest* 2011;139:1165-71.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):983-6.
 34. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TA. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992;22:897-906.
 35. 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.
 36. Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:273-8.
 37. Wickman M. Experience with quantitative IgE antibody analysis in relation to allergic disease within the BAMSE birth cohort: towards an improved diagnostic process. *Allergy* 2004;59 Suppl 78:30-1.
 38. Moerloose KB, Pauwels RA, Joos GF. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:168-72.
 39. Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Uh ST, et al. The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics. *J Korean Med Sci* 2009;24:209-14.
 40. Choi JS, Jang AS, Park JS, Park SW, Paik SH, Park JS, et al. Role of neutrophils in persistent airway obstruction due to refractory asthma. *Respirology* 2012;17:322-9.