

울산광역시 일개 초등학교 소아들의 알레르기 및 아토피질환의 유병률

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 ¹산업환경의학교실, ²내과학교실, ³환경보건센터

윤재국¹ · 심창선¹ · 최승원² · 오인보³ · 이지호¹ · 김양호¹

Prevalence of Atopic and Allergic Disorders in Children Attending an Elementary School in Ulsan

Jae-Kook Yoon¹, Chang-Sun Sim¹, Seung-Won Choi², In-Bo Oh³, Ji-Ho Lee¹ and Yangho Kim¹

Department of ¹Occupational and Environmental Medicine, ²Internal Medicine, ³Environmental Health Center, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: Ulsan is the most industrialized city in Korea. Although many investigations as to which factors are related to allergy and atopy have been performed so far, these factors are still uncertain. Studies of industrialized environment can help to understand an atopic disorder.

Objective: This study was undertaken to investigate the prevalence of allergic and atopic disorders in an industrial city, Ulsan and to estimate the proportion of 'real' atopy to so-called 'allergy and atopy'. Also, we examined the validity of some items of blood tests, such as serum total IgE levels and eosinophil counts for the diagnosis of the atopic disorder.

Method: We conducted the questionnaire survey based on the ISAAC protocol along with demographic variables at an elementary school in the central area of Ulsan. The questionnaires were completed by patients of 1,323 children, of whom 570 participated in skin prick test and blood test. Atopic disorder was defined as the presence of allergic symptoms and the presence of sensitization to any allergens by skin prick test.

Result: The lifetime prevalence of atopic wheeze was 8.8% and the proportion of atopy of asthma was 60.4%. The lifetime symptom prevalence of 'real' atopic dermatitis (atopic eczema) was 16.1% and the proportion of atopy of atopic dermatitis was 49.4%. The prevalence of 'real' allergic rhinitis (atopic rhinitis) was 28.0% and the proportion of atopy of allergic rhinitis was 51.8%. The prevalence of overall atopic disorder was 37.0%, and the proportion of atopy of overall allergic disorder was 51.4%. The area under receiver operating characteristic curve of serum total IgE for the diagnosis of the atopic disorder was 0.770. Also, we observed the selective bias from the differences in prevalence between groups of complete participants and incomplete participants.

Conclusion: The prevalence of asthma was similar to those of other regions in Korea. However, atopic dermatitis and allergic rhinitis were more prevalent than other regions. About half of so-called allergic disorders may be an atopic disorder. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2011; 31:105-115)

Key words: Atopy, Immunoglobulin E, Prevalence, Sensitization

서 론

알레르기질환은 주로 영아기 또는 유아기에 시작되고 천식과 습진, 비-결막염 등의 질환으로 나타나며 유전적 경향을 포함한다. 이들은 종종 아토피질환으로 혼용되어 쓰이거나 용어는 그 정확한 의미의 구분이 없이 쓰이고 있다. 정확

히 분류하면, 알레르기는 여러 항원에 대한 악화되는 면역반응으로 정의되며, 아토피는 항원 노출에 대한 반응으로 면역글로불린 E (IgE)를 생성하는 유전적인 성향의 면역반응이다.¹⁾ 또한 세계알레르기학회(World Allergy Organization)에서는 아토피를 '저농도의 알레르기 항원에 반응하여 IgE를 생성하는 가족력적인 경향이며 천식, 습진, 비염 등으로 발전한다'고 정의하였다.²⁾ 따라서 우리가 알고 있는 알레르기질환 중에 일부분만이 아토피성질환으로 볼 수 있다.

본 연구의 아토피성질환 유병률은 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)에서 권고된 설문³⁾을 토대로 증상의 평생 유병 상태와 피부단자시험에서의 감각 상태가 모두 있는 경우로 정의하였고 비아토피성질환은 증상은 있으나 감각이 되어있지 않은 경우로 정의하였다.

본 연구는 환경부 환경보건센터 재원에 의해 수행된 연구임.

책임저자 : 이지호, 울산시 동구 전하동 290-3번지
울산대학교병원 산업의학과, 우: 682-060
Tel: 052) 250-7288, Fax: 052) 250-7289
E-mail: chungang@dreamwiz.com

투고일: 2010년 12월 24일, 심사일: 2011년 3월 18일
게재확정일: 2011년 4월 1일

한편, 그 동안 수많은 연구들을 통해 그 원인과 관련 요인들에 대해 조사되어 왔지만 유전적인 소인을 제외하고는 아직도 그 관련성이 확실하지 않다. 여러 연구 결과들을 통해서 관련된 몇 가지 요인들이 추정되고 있으나 그러한 관련성 및 원인들에 대해서도 상반된 의견과 결과들이 있어 계속적인 연구가 필요하다. 그 일환으로 다양한 지역에서 역학적인 연구들이 이루어지고 있으며 그 결과들의 비교는 원인을 밝히는데 도움을 줄 수 있다.

알레르기질환은 아직 그 확진 방법이 없고 나라와 지역마다 그 유병률이 확연하게 달라⁴⁾ 이 질환의 특성과 본질을 파악하기 어려운 실정이다. 방법론적인 타당성을 확보하기 위해 1990년대 초반에 ISAAC가 결성되어 천식 및 알레르기질환에 대한 역학적 연구의 국제적인 협력을 도모하고자 하였고 세계적인 유병률 조사와 표준화된 진단이 제공되었다.³⁾ 이후 표준화된 방법을 이용하여 유병률 및 관련 요인에 대한 조사가 이루어졌으며 그 추이와 관련 요인들에 대한 중요한 정보들이 구축되고 있다. 또한 그 표준화된 진단 도구를 통한 서로 다른 지역의 인구학적, 사회경제적, 그리고 환경적인 특성과 유병률과의 관련성 연구는 아토피성질환과 알레르기질환의 본질을 파악하는데 매우 유용할 수 있다.

울산은 대한민국에서 가장 산업화된 도시로 지역의 특성을 보면 강과 바다가 만나는 지점의 양쪽으로 두 항구가 마주하고 있고 이 두 항의 내안을 이룬 구릉지에는 미포 국가산업단지와 온산 국가산업단지가 조성되어 있다. 미포 산업단지는 조선 및 자동차 조립업, 온산 산업단지에는 석유정제 및 화학 산업이 활발하다. 우리는 ISAAC 프로토콜에서 제시한 방법을 통해 국가산업단지에서 멀지 않은 울산의 주거지역 중심에 위치한 한 초등학교 소아들을 대상으로 알레르기질환의 유병률을 조사하고 그 중에 아토피성질환의 비율과 그 관련 요인을 알아보고자 하였다. 또한, 혈액 검사를 통해 아토피성질환과 관련된 생물학적 지표들을 조사하여 그 검사의 진단적 가치를 재고하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상자

2010년 4월, 한 달 동안 울산광역시 소재의 일개 초등학교에 다니고 있는 전체 학생 1,406명을 대상으로 했다. 초등학교가 위치한 곳은 미포 국가산업단지 및 온산 국가산업단지로부터 약 3~10 km 떨어진 주거 밀집 지역과 상업지역이 혼재한 지역이다. 대상자들에게 ISAAC 프로토콜을 기반으로 사회인구학적인 항목이 더해진 자기-기입식 설문지를 배포하고 부모님 또는 보호자와 함께 설문지를 작성하게 하여 이를 회수하였다. 대상자 중 피부단자시험 및 혈액검사를 희망

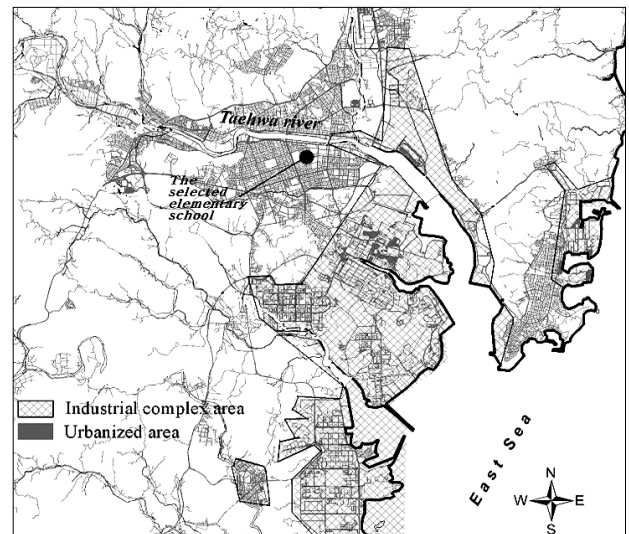


Fig. 1. Location of urban center and industrial sectors in Ulsan. A large black dot indicates a selected elementary school for this study (1 : 200,000).

한 소아에 대해서 의사의 상담 및 검사를 시행하였다. 전체적인 조사는 울산대학교병원 임상 윤리 위원회의 승인을 받았다(Fig. 1).

2. 설문지

설문지는 ISAAC 3단계에서 추천한 주요 설문을 포함한 전면 설문지로 전체 대상자들에 대해 조사하였다. 설문지의 구성은 다음과 같다. 1) 처음에 성별, 키, 몸무게, 연령 등 대상 소아의 일반적인 사항에 대해 기록하도록 하였다. 2) 알레르기질환의 유병률에 대한 조사로 천식, 알레르기비염, 아토피 피부염, 알레르기결막염 등의 증상과 진단 여부에 대한 항목이 포함되었다. 3) 알레르기질환의 가족력과 가족 사항에 대한 설문으로 각 질환에서 부모님에 대한 가족력을 조사하였고 가족 형태 및 가족 구성원 수를 비롯한 대상자의 출생 순위 및 부모님의 학력과 수입 등에 대해 조사하였다. 4) 대상자의 출생 및 성장 환경에 대한 설문으로 대상자의 출생 형태, 저체중아 여부, 모유 수유 상태, 유아 시절 앓았던 질병 상태, 유아원 출석 여부, 식품 선호도, 현재 생활 습관과 행태 등에 대해 조사하였다. 5) 부모님의 생활습관으로 부모의 흡연과 음주 상태를 조사하였다. 6) 주거 공간에 대한 설문으로 거주 집의 형태, 주택 수리 여부, 주택의 노후 정도, 카펫과 공기 청정기의 사용 유무, 방향제와 헤어스프레이 등 화학 물질의 사용 유무, 애완동물의 유무 등에 대해 조사하였다. 7) 거주지 주변에 관한 설문으로 거주지에서 주요 도로까지의 거리, 거주지에서의 악취 경험 등에 대해 조사하였다.

3. 알레르기질환의 정의

설문에서 음식 알레르기과 약물 알레르기는 포함되지 않았으며 천식, 아토피피부염, 알레르기비염, 알레르기결막염에 대해서만 조사하였다. 천식에서 평생 증상 유병은 “태어나서 지금까지 어느 때라도 숨 쉴 때 가슴에서 쉼쉼거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있었습니까?”는 질문, 최근 1년간 증상 유병은 “지난 12개월 동안 숨 쉴 때 가슴에서 쉼쉼거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있었습니까?”라는 질문, 평생 천식 진단 유병은 “태어나서 지금까지 천식으로 진단받은 적이 있습니까?”라는 질문에 대한 결과로 하였다.

알레르기비염에서 평생 증상 유병은 “태어나서 지금까지 감기나 독감을 앓고 있지 않은데도 재채기, 콧물 또는 코막힘 증상을 보인 적이 있었습니까?”라는 질문, 최근 1년간 증상 유병은 “지난 12개월 동안 감기나 독감을 앓고 있지 않은데도 재채기, 콧물 또는 코막힘 증상을 보인 적이 있었습니까?”라는 질문, 평생 진단 유병은 “태어나서 지금까지 알레르기비염으로 진단 받은 적이 있었습니까?”는 질문에 대한 결과로 하였다.

아토피피부염에서 평생 증상 유병은 “태어나서 지금까지 가려운 피부발진(‘태열’ 또는 ‘아토피피부염’이라고도 함)이 생겼다 없어졌다 하면서 최소 6개월 이상 지속된 적이 있었습니까?”라는 질문, 최근 1년간 증상 유병은 “최근 12개월간 가려운 피부발진(‘태열’ 또는 ‘아토피피부염’이라고도 함)이 생겼다 없어졌다 하면서 최소 6개월 이상 지속된 적이 있었습니까?”라는 질문, 평생 진단 유병은 “태어나서 지금까지 습진, 태열 또는 아토피피부염으로 진단받은 적이 있었습니까?”라는 질문에 대한 결과로 하였다.

알레르기결막염에서 평생 증상 유병은 “태어나서 지금까지 아폴로 눈병(유행성 결막염)이 아니면서 자주 눈이 가려운 적이 있었습니까?”라는 질문, 최근 1년간 증상 유병은 “최근 12개월간 아폴로 눈병(유행성 결막염)이 아니면서 자주 눈이 가려운 적이 있었습니까?”라는 질문, 평생 진단 유병은 “태어나서 지금까지 알레르기성 눈병(결막염)으로 진단받은 적이 있었습니까?”라는 질문에 대한 결과로 하였다.

각각 네 가지 알레르기질환의 평생 증상 유병에서 “예”라고 답변한 경우를 각 질환의 유병상태로 정의하였다.

4. 아토피성질환의 정의

이 연구에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다. 아토피질환은 알레르기질환과 유사한 의미로 흔히 쓰이는 질환을 총칭하는 용어로 사용하였고 진정한 의미의 ‘실제’ 아토피를 갖고 있는 알레르기질환을 아토피성질환으로 사용하였다. 피부단자시험에서 1개 이상의 항원에 양성을 보인 경우를

감작자로 정의했다. 각 알레르기질환의 평생 증상 유병상태에 대한 설문에서 “예”라고 답변한 경우와 피부단자시험에서 1개 이상의 항원에 감작이 동시에 있는 경우를 각 알레르기질환 중 아토피성질환으로 정의하였다. 네 가지 아토피성질환 중 한 가지라도 있는 경우를 아토피성 질환자로 정의하였다. 비아토피성 알레르기질환은 알레르기질환의 증상은 있으나 피부단자시험에서 감작이 없는 경우로 하였다.

5. 피부단자시험과 혈액 검사

검사를 희망한 570명에게 19가지 항원에 대한 피부단자시험을 실시했다. 항원(Allergopharma Co., Reinbek, Germany)은 음성대조(normal saline)와 양성대조(0.1% histamine)를 포함하여 아메리카집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*), 유럽집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*), 긴털가루진드기(*Tyrophagus putrescentiae*), 바퀴벌레(Cockroach), 목초화분(Grass pollen), 두 가지의 수목화분 혼합물(Mixed tree), 쑥(Mugwort), 환삼덩굴(*Humulus japonicus*), 개의 털, 고양이의 털, 두 가지의 혼합 곰팡이(Mixed mold) 등에 대해 시험하였으며 음식항원으로 새우, 땅콩, 복숭아, 밀가루, 우유, 계란 등에 대해 시험하였다. 목초화분에는 벨벳잔디(Velvet grass), 오리새(Orchard grass), 지네보리(Rye grass), 큰조아제비(Timothy grass), 왕포아풀(Kentucky Blue grass), 넓은잎검의털(Meadow Fescue) 등이 포함되었다. 수목화분 혼합물 I에는 오리나무(Alder), 개암나무(Hazel), 포플러(Poplar), 느릅나무(Elm), 버드나무(Willow) 등이 포함되었고 수목화분 혼합물 II에는 박달나무(Birch), 너도밤나무(Beech), 떡갈나무(Oak), 버짐나무(Plane) 등이 포함되었다. 곰팡이 혼합물 I에는 *Alternaria*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Helminthosporium* 등이 포함되었고 곰팡이 혼합물 II에는 *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Pullularia*, *Rhizopus*, *Serpula* 등이 포함되었다. 피부단자시험은 훈련 받은 검사자가 대상자의 하완 앞면에서 실시했으며 양성 대조와 음성 대조를 확인하고 팽진의 직경이 양성 대조의 크기 이상이며 3 mm 이상인 경우를 ‘양성’으로 판독하였다.

호산구 수는 정맥혈을 채집하고 백혈구 수, 백혈구 백분율을 측정하여 백혈구 수에 호산구 분율을 곱하여 계산하였다. 혈청 총 IgE 수준은 Chemiluminescent Immunoassay 방법은

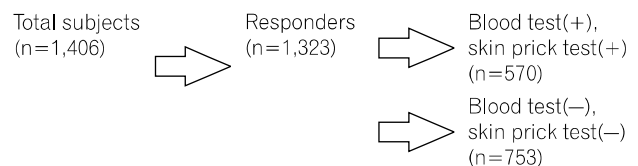


Fig. 2. The number of subjects who participated in the investigation.

로 측정하였다(Fig. 2).

6. 통계 분석

검사를 시행한 집단과 시행하지 않은 집단의 알레르기질환 유병률 비교를 위해 교차분석을 하였다. 혈청 총 IgE, 호산구 수 등의 수준을 사분위수로 나누어 각 사분위수에 따른 아토피성질환과 비아토피성 알레르기질환의 유병률 증감을 알아보기 위해 경향성 분석을 하였다. 자료에서 결측이 있는 경우는 그 결측이 포함된 분석에서는 제외되었고 유의수준은 P 값이 0.05 이하인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 하였다. 혈청 총 IgE 수준의 진단적 가치를 알아보기 위해 ROC (Receiver Operating Characteristic) 곡선을 구하였다. 검사를 받은 대상자들에서 각 설문지에 대한 항목과 아토피성질환의 관련성을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 통해 각 변수의 교차비를 구하였고 신뢰구간은 95%로 하였다. 단변량 로지스틱 회귀분석에서 P 값이 0.05 미만인 변수들을 모아 다변량 분석을 하였다. 통계 프로그램은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 전체 대상자들의 특성

설문지를 배부한 대상자는 1,406명이었고 이 중 설문지에 답변한 대상자는 1,323명이었다(회수율 94.1%). 설문지 답변자들 중 피부단자시험과 혈액 검사를 희망자 대상자는 570명(43.1%)이었다. Body mass index (BMI)는 대다수가 25 미만에 속하였다. 설문대상의 출생 순서로 보았을 때 출생 순위는 첫째가 43.7/43.9% (전체 대상자/검사 시행자), 둘째가 47.6/ 46.9%, 셋째가 8.7/9.2%로 나타났다. 부모님 학력은 아버지의 경우 전문대 졸업 이하가 약 40.3/41.1%, 대학교 졸업 이상이 59.7/58.9%였으며, 어머니의 경우 전문대 졸업 이하가 54.0/52.7%, 대학교 졸업 이상이 46.0/47.3%였다. 가정의 한 달 평균 수입은 400만원 미만이 33.8/31.1%, 400만원 이상이 66.7/68.9%였다. 아버지의 흡연은 흡연자가 49.2/49.8%, 과거 흡연자가 31.1/29.9%, 비 흡연자가 19.5/ 20.3%였다. 설문지만 응답한 대상자들과 검사까지 시행한 대상자들 사이에 유의한 분포의 차이는 없었다(Table 1).

2. 각 알레르기질환의 유병률과 검사 시행 유무에 따른 유병률 및 가족력 차이

전체 대상자에서 천식의 경우 증상의 평생 유병률 13.9%, 최근 12개월간 증상 유병률 5.5%, 평생 진단 유병률 8.5%였다. 아토피피부염의 경우 평생 증상 유병률 25.9%, 최근 12개월간 증상 유병률 17.6%, 평생 진단 유병률 30.9%였다. 알레

Table 1. General characteristics of the subjects

Characteristic	Total (n=1,323)		Test done* (n=570)	
	Number	%	Number	%
Gender				
Male	65/1,320	51.1	303/570	53.2
Female	645/1,320	48.9	267/570	46.8
Age				
6~7	346/1,323	26.2	149/570	26.1
8~9	443/1,323	33.5	210/570	36.9
10~11	534/1,323	40.3	211/570	37.1
BMI				
<20	807/1,094	73.8	350/467	74.9
20~25	263/1,094	24.0	110/467	23.6
≥25	24/1,094	2.2	7/467	1.5
Birth order				
1st	575/1,317	43.7	249/567	43.9
2nd	627/1,317	47.6	266/567	46.9
≥3rd	115/1,317	8.7	52/567	9.2
Education background level of father				
≤College	527/1,307	40.3	232/565	41.1
≥University	780/1,307	59.7	333/565	58.9
Education background level of mother				
≤College	702/1,299	54.0	297/564	52.7
≥University	597/1,299	46.0	267/564	47.3
Monthly income				
<₩4,000,000	437/1,291	33.8	173/557	31.1
≥₩4,000,000	854/1,291	66.2	384/557	68.9
Father's smoking				
Smoker	642/1,305	49.2	280/562	49.8
Ex-smoker	409/1,305	31.3	168/562	29.9
No-smoker	254/1,305	19.5	114/562	20.3

*Subjects who participated in blood and skin prick test.

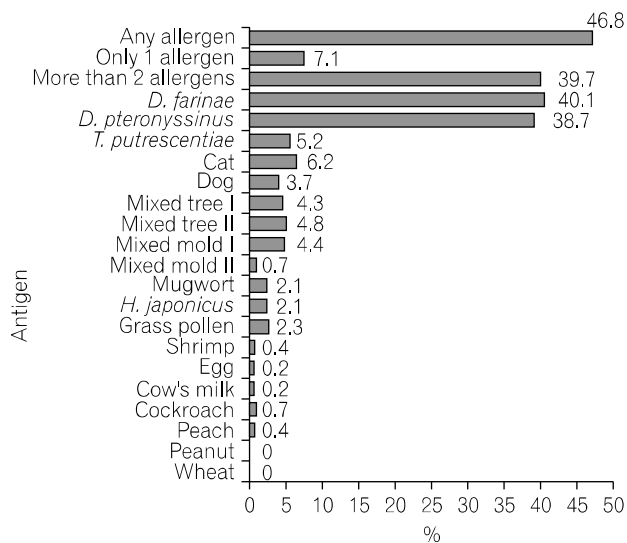
르기비염의 경우 평생 증상 유병률 46.1%, 최근 12개월간 증상 유병률 38.4%, 평생 진단 유병률 38.7%였다. 알레르기결막염의 경우 평생 증상 유병률 21.6%, 최근 12개월간 증상 유병률 15.4%, 평생 진단 유병률 22.4%였다. 천식과 알레르기비염의 평생 유병률에서 증상 유병률이 진단 유병률보다 높았으며, 아토피피부염과 알레르기결막염의 평생 유병률에서는 증상 유병률보다 진단 유병률이 높았다.

전체 대상자 중 혈액 검사 및 피부단자시험을 받은 570명과 검사를 받지 않은 753명의 질환별 증상과 진단 유병률을 비교하였다. 천식의 평생 증상과 평생 진단을 제외한 모든 유병률은 검사를 시행한 대상자들과 시행하지 않은 대상자들 사이에 유의한 차이가 있었다. 아버지와 어머니에 대한 가족력은 검사를 시행한 집단이 모두 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

Table 2. Prevalence of allergic disease and family history by written questionnaire with comparisons between test receiver and test non-receiver group

Category	Disorder	Total (%)	Test done* (%)	Test undone† (%)	P value‡
Asthma	Symptom, ever	183/1,315 (13.9)	81/565 (14.3)	102/750 (13.6)	0.748
	Symptom, last 12 months	72/1,310 (5.5)	41/563 (7.3)	31/747 (4.1)	<0.05
	Diagnosis, ever	111/1,307 (8.5)	50/563 (8.9)	61/744 (8.2)	0.689
Atopic dermatitis	Symptom, ever	340/1,311 (25.9)	180/562 (32.0)	160/749 (21.4)	<0.001
	Symptom, last 12 months	230/1,309 (17.6)	135/562 (24.0)	95/747 (12.7)	<0.001
	Diagnosis, ever	402/1,301 (30.9)	212/561 (37.8)	190/740 (25.7)	<0.001
Allergic rhinitis	Symptom, ever	605/1,311 (46.1)	299/562 (53.2)	306/749 (40.9)	<0.001
	Symptom, last 12 months	504/1,312 (38.4)	261/565 (46.2)	243/747 (32.5)	<0.001
	Diagnosis, ever	507/1,310 (38.7)	243/561 (43.4)	264/749 (35.2)	<0.01
Allergic conjunctivitis	Symptom, ever	281/1,301 (21.6)	156/562 (27.8)	125/739 (16.9)	<0.001
	Symptom, last 12 months	202/1,315 (15.4)	103/565 (18.2)	99/750 (13.2)	<0.05
	Diagnosis, ever	291/1,299 (22.4)	150/558 (26.9)	141/741 (19.0)	0.001
Family history	Father	429/1,309 (32.1)	195/564 (34.6)	225/745 (30.2)	0.095
	Mother	510/1,309 (39.0)	234/565 (41.4)	276/744 (37.1)	0.122

*Subjects who participated in blood and skin prick test; †Subjects who didn't participate in blood and skin prick test; ‡Calculated by chi-square test.

**Fig. 3.** Allergen sensitization prevalence of each antigen by skin prick test.

3. 피부단자시험

피부단자시험을 받은 570명 중 전체 알레르기 항원 19종에서 1가지 이상의 항원에 감작된 경우는 263명(46.8%)이었다. 이 중 1가지 항원에만 감작된 경우는 40명(7.1%), 두 가지 이상의 항원에 감작된 경우는 223명(39.7%)이었다. 각 항원별로 보면 아메리카집먼지진드기 항원의 감작률은 40.1%로 가장 높았고 유럽집먼지진드기 항원에 대한 감작률은 38.7%, 고양이털 항원에 대한 감작률은 6.2%, 긴털가루진드기 항원에 대한 감작률은 5.2%였으며 나머지 항원들에 대한

Table 3. Prevalence of atopic disorders and proportion of atopy from allergic disorders (from symptom, ever)

Category	Allergic disorder* (%)	Atopic disorder† (%)	Atopy proportion (%)
Asthma	81/565 (14.3)	49/557 (8.8)	60.4
Atopic dermatitis	180/562 (32.0)	89/554 (16.1)	49.4
Allergic rhinitis	299/562 (53.2)	155/554 (28.0)	51.8
Allergic conjunctivitis	156/562 (27.8)	88/554 (15.9)	56.4
All disorders	399/559 (71.4)	205/554 (37.0)	51.4

Missing data were excluded. *Subjects who had symptom, ever among the complete participants; †Subjects who had symptom, ever and were sensitized among the complete participants.

감작률은 5% 미만으로 나타났다(Fig. 3).

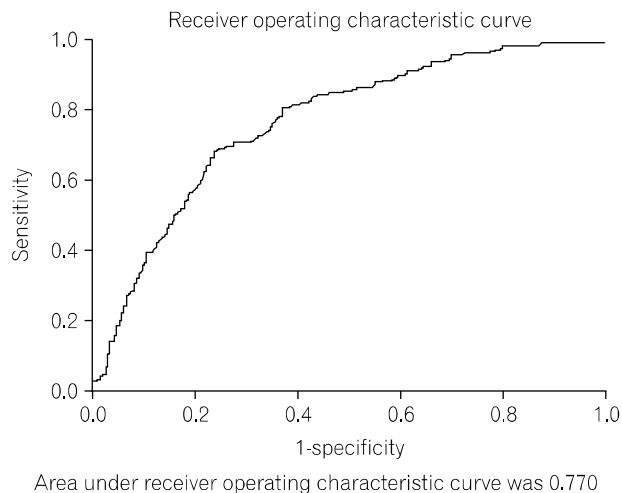
4. 알레르기질환에서의 아토피가 차지하는 비율

아토피성 천식의 평생 유병률은 8.8%였고 전체 천식에서 아토피가 차지하는 비율은 60.4%였다. 아토피성피부염의 평생 유병률은 16.1%였고 아토피피부염에서 ‘실제’ 아토피가 차지하는 비율은 49.4%였다. 아토피성비염의 평생 유병률은 28.0%였고 알레르기비염에서 아토피가 차지하는 비율은 51.8%였다. 아토피성결막염의 평생 유병률은 15.9%였고 알레르기결막염에서 아토피가 차지하는 비율은 56.4%였다. 전체 아토피성질환의 평생 유병률은 37.0%였고, 알레르기질환에서 아토피가 차지하는 비율은 51.4%로 나타났다(Table 3).

Table 4. Prevalence of atopic disorder and non-atopic allergic disorder according to quartile of eosinophil count and total IgE level

Category	Test item	1st Quartile	2nd Quartile	3rd Quartile	4th Quartile	P value*
Atopic disorder	Eosinophil count	11.3%	21.1%	30.4%	37.3%	<0.001
	Total IgE	7.4%	17.2%	31.4%	44.1%	<0.001
Non-atopic allergic disorder	Eosinophil count	32.1%	31.1%	22.1%	14.7%	<0.001
	Total IgE	40.5%	31.1%	19.5%	8.9%	<0.001

Eosinophil count quartile: 1st ($0 \sim 0.86 \times 10^5/\text{mL}$), 2nd ($\sim 1.45 \times 10^5/\text{mL}$), 3rd ($\sim 2.26 \times 10^5/\text{mL}$). Total IgE quartile: 1st ($0 \sim 29.2 \text{ IU/mL}$), 2nd ($\sim 83.1 \text{ IU/mL}$), 3rd ($\sim 229.7 \text{ mL}$). *Calculated by chi-square test for trend.

**Fig. 4.** Receiver operating characteristic curve of serum total IgE level for the diagnosis of atopic disorder.

5. 혈액검사 결과 수준에 따른 유병률 변화

호산구 수와 혈청 총 IgE 수준을 사분위로 나누어 각 사분위수에서 전체 아토피성질환과 비아토피성 알레르기질환의 유병률 경향을 알아보았다. 아토피성질환에서는 호산구 수와 혈청 총 IgE 모두 농도 수준이 올라감에 따라 유의하게 유병률이 증가하는 경향을 보였으나 비아토피성 알레르기질환의 유병률은 유의한 감소 경향을 보였다(Table 4).

6. 아토피성질환의 진단을 위한 혈청 총 IgE의 진단적 가치

혈청 총 IgE 수준의 아토피성질환에 대한 진단적 가치를 알아보기 위해 ROC 곡선을 구하였다. Fig. 3에서 ROC 곡선하 면적(area under ROC curve)은 0.770이었다(Fig. 4). 혈청 총 IgE 수준에서 100, 125, 150 UI/mL를 경계로 가정하여 아토피성질환의 진단에 대한 민감도와 특이도를 알아보았다. 아토피성질환에 대한 진단의 민감도와 특이도는 100 UI/mL로 나누었을 때 71.1%, 71.5%였고, 125 UI/mL로 나누었을 때 66.7%, 76.8%였으며, 150 UI/mL로 나누었을 때 58.8%, 79.7%였다(표

Table 5. Risk factors associated with atopic disorder

Variables (reference)	uOR (95% CI)	aOR (95% CI)
Family history, father or mother (no)	1.890 (1.319~2.708)*	1.766 (1.218~2.561)*
Female (male)	0.667 (0.471~0.945)*	0.683 (0.476~0.980)*
Low birth weight (normal birth weight)	3.111 (1.449~6.678)*	3.048 (1.395~6.658)*
Presence of daycare or kindergarten (no)	7.901 (1.026~60.851)*	5.831 (0.750~45.329)
Foul smell in house (no)	1.580 (1.115~2.239)*	1.443 (1.005~2.072)*

OR = odd ratio; CI = confidence interval. *Calculated by logistic regression analysis: $P < 0.05$.

는 제시되지 않음).

7. 아토피성질환의 위험 요인

설문 내용을 근거로 로지스틱 회귀분석을 이용하여 아토피성질환에 대한 위험요인을 분석한 결과는 다음과 같다. 부모님의 가족력은 증가된 아토피성질환의 위험과 관련이 있었다[unadjusted Odd Ratio=1.890 (95% confidence interval (CI) 1.319~2.708), adjusted Odd Ratio=1.766 (95% CI 1.218~2.561)]. 여학생인 경우는 남학생인 경우에 비해 아토피성질환의 감소된 위험과 관련이 있었다[uOR=0.667 (95% CI 0.471~0.945), aOR=0.683 (95% CI 0.476~0.980)]. 저체중아로 태어난 경우는 정상 체중으로 태어난 경우에 비해 증가된 아토피성질환의 위험과 관련이 있었다[uOR=3.111 (95% CI 1.449~6.678), aOR=3.048 (95% CI 1.395~6.658)]. 거주지에서 악취의 경험이 있는 경우는 아토피성질환의 증가된 위험과 관련이 있었다[uOR= 1.580 (95% CI 1.115~2.239), aOR=1.443 (95% CI 1.005~2.072)] (Table 5).

고 찰

천식은 기도 폐쇄와 과반응성을 특징으로 하는 기도 염증

성 질환이다. 이 질환은 본질적으로 서로 다른 질병이 결합된 형태로 여러 임상적 유형이 있다. 소아들에서는 세 가지 임상 유형이 있는데 일시적인 천명, 학령기 전의 비아토피성 천명, 그리고 IgE 매개성 천명 등이다.³⁾ 여기서 일시적인 천명은 3~5세 소아에 해당되며 천식 및 알레르기질환의 가족력과 관련이 없고, 비아토피성 천명은 출생 초기에 호흡기 세포융합 바이러스(*Respiratory Syncytial Virus*)의 감염과 관련이 있으며 아토피와는 무관하다. IgE 매개성 천명은 전통적인 개념의 천식으로 조기의 감작이 발병의 주요 요인이다. 우리의 조사에서 천명의 평생 유병률은 13.9%였고 위의 세 가지 유형을 모두 포함할 수 있다. 그 중에 세 번째 유형인 아토피성 천식의 비율은 60.4%로 스페인의 아토피 유병률에 대한 연구⁶⁾에서 천식에 대한 아토피 기여율 49.2%에 비해 높은 것으로 나타났다.

역학적인 자료를 통한 아토피피부염에 대한 개념은 아토피와 어느 정도 관련이 있지만 인구학적인 수준에서 단순한 원인과 결과의 관계는 아닌 듯 보이고, 실제로 우리가 흔히 부르는 아토피피부염에서 감작을 포함한 실제 아토피성이 차지하는 비율은 절대적이지 않다.⁷⁾ 아토피피부염과 다른 알레르기질환의 관계도 명확하지 않아 현재 이에 대한 연구가 필요한 실정이다. 우리 연구에서 감작을 포함한 '실제' 아토피성피부염은 우리가 흔히 부르는 아토피피부염에서 49.4%를 차지했다. 따라서 우리가 흔히 부르는 아토피피부염의 약 절반은 비아토피성일 수 있다.

비염 유병률은 세계적으로 증가하고 있고 종종 위험요인에서 천식과 관련이 있으며 유병률은 51.6%까지⁸⁾ 보고되고 있다. 비염 환자들의 특성에 대한 연구에서 비알레르기비염 환자가 기관지 천식이 더 많았는데 이는 천식이 알레르기비염보다 비알레르기비염과 더 관련이 있을 수 있다는 것을 시사한다.⁹⁾ 이러한 관계는 천식 및 알레르기질환이 이질적인 여러 형태의 질병을 포함하기 때문이며 우리 조사에서는 알레르기비염 중 아토피가 차지하는 비율이 51.8%로 나타났다.

알레르기결막염은 일반인구의 40%까지 영향을 받는 매우 흔한 질환으로 알레르기 소아의 32%가 안구증상을 갖는다.¹⁰⁾ 결막은 비 점막과 같이 면역학적으로 활동적이며 알레르기질환에 대한 많은 연구가 알레르기비염과 결막염을 한 가지 질환으로 분류하여 연구하였지만 우리는 두 가지를 분류하여 조사하였다.

ISAAC에서 발표한 전 세계 여러 지역의 알레르기질환에 대한 유병률은 전체적으로 볼 때 증가추세에 있음을 알 수 있다.³⁾ 또한 각 나라에 따라 유병률의 차이가 많은데 이러한 차이와 추세를 통해 각 지역의 특성을 잘 조사한다면 알레르기질환에 대한 본질을 파악하는데 도움이 될 수 있다.

우리나라 유병률의 경우 2000년도에 9개 지역, 2만 7천여 명의 초등학교를 대상으로 한 조사¹¹⁾에서 평생 천명 유병률은 13.0%, 평생 아토피피부염 증상 유병률은 17.0%, 평생 알레르기비염 증상 유병률은 35.4%로 나타났다. 따라서 평생 아토피피부염과 알레르기비염 진단의 유병률은 우리의 결과가 더 높았으며 천명의 유병률은 비슷하게 나타났다. 2006년 14개 지역의 3만 7천여 명 소아들을 대상으로 한 연구¹²⁾에서 평생 천명 유병률은 10.5%, 평생 아토피피부염 증상 유병률은 21.0%, 평생 알레르기비염 증상 유병률은 37.7%로 나타나 평생 천식, 아토피피부염, 알레르기비염 유병률 모두 우리의 결과가 더 높았다. 유병률 비교에서 서울 등 타 도시에 비해 전반적으로 천식은 큰 차이가 없는 것으로 보이며, 아토피피부염과 알레르기비염은 타 지역에 비해 높은 것으로 보인다. 비록 다른 연구들과 대상 연령은 같지만 조사 시점에서 차이가 있어 정확한 비교가 어렵고, 이번 연구 대상자들이 울산 지역을 대표한다고 보기 어려운 제한점들은 있다.

또한 감작률의 경우 2000년도 제주 농촌지역의 경우¹³⁾ 초등학교 소아들의 평생 천명 유병률이 6.8%로 우리의 결과가 더 높았다. 피부단자시험에서의 감작률을 보면 2000년 제주 농촌의 7~15세 소아들은 45.9%로 우리의 결과와 비슷했다. 또한 같은 지역의 7~9세 소아들의 만성 비염에서의 감작률은 59.7%로 우리 대상자들의 알레르기비염에서 아토피 비율이 더 낮았다.¹⁴⁾ 감작률의 경우, 일반적으로 성인을 대상으로 한 연구에서는 우리의 결과보다 높았고 학령기 전 유아들을 대상으로 한 연구에서는 낮았는데 이는 연령에 따라 감작 기회가 증가하기 때문이다.^{1,15,16)} 그러나 감작률에 대한 비교는 연구마다 감작 항원의 수와 종류, 그리고 대상자들의 연령대가 조금씩 다르므로 정확한 비교는 어려울 것으로 생각한다.

한편, 울산지역의 높은 아토피피부염과 알레르기비염 유병률의 원인을 알아보기 위해 아황산가스, 미세먼지, 오존 등 호흡기에 영향을 미칠 수 있는 대기환경기준 지표들을 최근 서울 및 타 광역시와 비교하였지만(울산광역시청 환경녹지국 환경백서, 미출간 자료) 울산지역의 지표들이 타 지역에 비해 높지 않아 우리가 실질적으로 사용하는 대기환경기준 지표들 이외의 다른 원인들이 관련이 있을지도 모른다. 우리가 조사한 악취 경험은 아토피성질환의 증가된 위험과 관련이 있는 것으로 나타나 향후 알레르기 및 아토피성질환과 환경의 관련성에 대한 연구에서 대기환경기준 지표들 이외의 다양한 지표들에 대해서 고려해야 할 필요가 있을 것이다.

소아들을 대상으로 한 조사는 연구 참여에 대한 선택 편견의 위험을 항상 갖고 있다. 이는 알레르기질환의 가족력이나 병력이 있는 경우 참여할 가능성이 더 높아 알레르기질환의 유병률이 높게 나올 수 있다는 것이다. 우리는 전체 설문지

답변자들 중 희망자들에서 혈액 검사와 피부단자시험을 수행하였고 검사를 받은 집단과 검사를 받지 않은 집단의 유병률과 가족력을 비교하였다. 설문에서 조사된 대부분의 유병률이 검사를 시행한 집단에서 유의하게 높았다는 것은 이러한 편견이 우리의 연구에도 존재함을 알려준다. 그러나 가족력은 두 군 간의 유의한 차이가 없어 검사 참여에 대한 편견은 가족력보다는 대상자의 증상 및 병력이 많이 작용함을 알 수 있게 해준다.

한편, 우리는 아토피의 본질인 유전적인 성향에 대해 의문점을 가지게 되었다. 그 이유는 검사를 받은 대상자들 중 아토피가 있는 대상자들의 62.1%가 부모님에 대한 가족력이 있었고, 아토피가 없는 대상자들의 54.0%가 가족력이 있어 두 군 간의 가족력에 대한 차이는 유의하지 않았기($P=0.059$) 때문이다(결과에 제시되지 않음). 유전적인 성향에 대해서는 다른 형태와 규모로 연구가 필요하겠다.

우리는 설문에서 각 알레르기질환의 증상과 진단에 대한 유병률을 조사했는데 천식과 알레르기비염에서는 증상의 유병률이 진단의 유병률보다 높았고 아토피피부염과 알레르기결막염의 평생 유병률은 진단의 유병률이 증상의 유병률보다 높았다. 이는 여러 각도로 해석이 가능하지만 각 질환의 진단에 대한 의사들의 개인적 편이 또는 경향으로 추측되며 아토피피부염과 알레르기결막염에서 진단이 남용되었다는 결과일 수도 있다.

알레르기질환의 병인을 연구하고 질병의 진행 정도를 추적할 때 흔히 사용하는 것이 혈중 호산구이다.¹⁷⁾ 영아에게서 호산구 증가는 아토피피부염과 관련이 있으므로 이 수치는 조기 아토피에 대한 지표로 사용될 수 있다.¹⁸⁾ 우리의 호산구수에 대한 결과는 아토피성질환에서 그 사분위수 증가에 따른 유의한 유병률 상승 경향을 보여 이 지표의 유용성을 확인했다. 하지만 경계 값에 대한 연구들^{18,19)}에서 증가에 대한 뚜렷한 경계가 없었고 검사의 특이도는 높지만 민감도가 낮기 때문에 이에 대해서는 앞으로 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다. IgE는 기도 과민성과 관련이 있고 기도 수축반응을 강화하는 감작과 관련이 있다.²⁰⁾ 메타콜린에 대한 기도 과민성도 혈청 IgE 수준과 매우 강하게 연관이 있다.²¹⁾ 우리는 혈청 총 IgE 수준을 사분위수로 나누어 각 수준에 따른 질환 유병률을 비교하였는데 아토피성질환에서는 유의한 유병률 증가를 보였고 비아토피성 알레르기질환에서는 유의한 감소 경향을 보였다. 이는 아토피의 정의^{1,2)}에서와 같이 알레르기질환과 아토피성질환의 본질적인 차이를 반영해준다. 아토피질환에서 혈청 총 IgE 수준의 경계 값에 대한 여러 제안들²²⁻²⁴⁾이 있었는데 우리는 그 범위에서 100, 125, 150 UI/mL를 경계로 가정하여 아토피성질환의 진단에 대한 민감도와 특이도를 알아보았다. 비록 그 민감도와 특이도가 만족

할 수준은 아니었지만 우리가 적용한 증상에 대한 설문과 피부 감작의 두 가지 진단 기준을 만족하는 경우를 ‘실제’ 아토피성질환으로 보는 것이 타당할 수 있으며, 여기에 혈청 총 IgE의 수준을 부가적인 기준으로 적용하는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

사회경제적인 상태라 함은 사회적 계층에서 물질 자원과 개인적 직위 등을 고려한 종합적이고 다원적인 개념이므로 몇 가지 조사만으로 개인의 사회경제적인 상태를 완전히 설명할 수는 없다.²⁵⁾ 우리는 사회경제적인 상태에 대해 부모님 학력, 수입, 그리고 가족 형태 및 구성원 수 등에 대해 조사했지만 가정의 사회경제적인 상태와 아토피성질환의 관련성을 확인 할 수 없었다. 천식의 유병률은 세계적으로 지역에 따라 현저한 차이를 보이며 개발도상국보다 잘 사는 국가나 선진국에서 높은 유병률을 보였다.^{26,27)} 이에 대한 배경으로는 위생가설이 주를 이루었지만 최근의 연구는 위생 가설에 반박하여 가난한 인구에서의 높은 천식 유병률을 보고하기도 하였다.²⁸⁾ 이는 사회경제적인 상태와 천식의 유병률 관계를 단순하거나 일정하지 않다는 것을 의미한다.

항원에 대한 감작률과 총 IgE 수준은 출산 주수 및 출생체중과 관계가 있을 수 있는데²⁹⁾ 우리 연구에서는 저체중아로 출생한 대상자가 아토피성질환의 높은 위험과 유의한 관련이 있었다. 이는 제왕절개 또는 출생 시 높은 체중 등이 알레르기 위험도와 부분적으로 연관됨을 의미할 수 있지만 이에 대해서는 아직 일치된 의견이나 가설이 없는 듯하다.³⁰⁻³³⁾

우리는 비만과 아토피성질환의 관련성을 발견하지 못했지만 많은 연구들에서 비만이 아토피질환의 위험과 관련이 있음을 밝혀왔다.³⁴⁻³⁷⁾ 지난 몇 십 년 사이에 비만과 알레르기질환은 모두 소아들 사이에서 현저히 증가했다. 선진국에서는 사회적으로 빈곤한 계층에서 비만이 더 흔하고 저개발 국가에서는 부유한 계층에서 비만이 더 흔하다.³⁸⁾ 이 점은 사회경제적인 상태와도 관련이 있으므로 비만과 아토피의 관련성을 알아보는데 매우 큰 변수로 작용할 것이다. 천식 및 알레르기질환과 비만의 관련성에 대한 회의적인 연구에서는 이러한 관련성이 편견과 혼란에 의한 것이라고 추정하였다.³⁹⁾ 하지만 비만과 관련한 많은 문헌들에도 불구하고 우리 연구에서 그 점을 입증하지 못한 것은 대상자들의 BMI가 대부분 정상이었기 때문일 수 있으므로 다른 디자인을 통한 더 세심한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

성장기 동안 동물에 의해 강한 세균 내독소에 노출되는 환경은 알레르기의 보호 요인으로 알려진 Th-1 유형의 반응이 우세하도록 유도한다.⁴⁰⁾ 하지만 동물의 종류에 따른 논란이 있을 수 있다.⁴¹⁻⁴³⁾ 우리 연구에서 애완용 동물에 대해 조사하였지만 아토피성질환의 높은 위험과의 관련성은 발견하지 못했다. 이는 대상자 대부분이 아파트에 거주하여 애완동물

이 다양하지 않고 어류나 햄스터 또는 곤충류 등으로 제한되었기 때문으로 추측한다.

우리 연구에서 거주지에서 도로까지의 거리는 아토피성 질환의 위험과 관련이 없었다. 자동차로부터의 배출 물질의 노출은 다환방향족 탄화수소(polyaromatic hydrocarbon)에 의해 매개되고 IgE의 생성을 강화할 수 있는데 예전에 서독과 동독, 그리고 홍콩과 중국 시민들 사이의 피부 감각과 고초열 유병률의 상당한 차이는 자동차에 의한 대기오염 입자 수준으로 설명할 수 있었다.⁴⁴⁾ 비록 자동차 배출 물질에 의한 도로교통 오염이 아토피 감각의 위험요인이 될 수 있지만 이를 지지하는 증거는 크지 않다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾

우리는 산업도시 중심 지역에 있는 한 초등학교 소아들의 알레르기질환의 유병률을 분석한 결과, 대상 지역의 유병률이 타 지역과 비교하여, 천식은 비슷했고, 아토피피부염과 알레르기비염은 높은 편이었다. 울산의 대기환경기준 지표들로는 높은 유병률을 설명할 수 없었고 지역적으로 주거와 상업 밀집지역인 만큼 복잡한 도로망과 많은 교통량이 원인일 수 있지만 설문에서 조사된 도로와 주거지와 거리에 따른 유병률 차이는 없었다. 우리 연구는 대상자들의 규모가 크지 않았기 때문에 출생 순위, 사회경제적 상태, 비만, 주거 공간 그리고 거주지 주변 환경 등 설문조사 정보와 아토피성 질환의 관련성을 충분히 밝히지 못했고 한 지역에 국한된 대상자들의 단면적 조사였다는 제한점이 있다. 향후 대기오염 및 기후 모델링의 자료와 비교하는 등 좀 더 구체적이고 다양한 접근이 필요할 것이며, 대기오염 정도와 관련된 아토피 질환의 유병률은 단면적 검사로는 그 의미를 반영하고 해석하기 어려우므로 다양한 지역에서 반복적인 조사와 코호트 연구를 통해 환경 지표와 유병률의 관련성에 대한 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것으로 보인다.

요약하자면, 이 연구를 통해 통용되는 알레르기 및 아토피 질환 중에 ‘실제’ 아토피가 차지하는 비율은 51.4%였고, 검사 참여자에서 존재할 수 있는 선택 편견을 확인할 수 있었다. 또한 검사 참여에 대한 편견은 가족력보다는 대상자들의 증상과 병력에 의해 좌우되는 것으로 보이며 아토피에서 유전적인 경향에 대한 지표인 가족력이 절대적이지 않을 수 있다는 것을 관찰하였다. 마지막으로 증상과 진단의 유병률 차이를 통해 의사들의 진단에 대한 경향을 엿볼 수 있었으며, 아토피성질환에 대한 호산구 수와 혈청 총 IgE 수준의 의미와 그 경계값에 대한 가능성을 재고할 수 있었다.

결 론

우리나라의 한 산업도시 중심 지역에 있는 일개 초등학교 소아들의 알레르기질환 및 아토피질환에 대한 역학적 자료

들과 임상적 검사 결과들을 분석한 내용은 다음과 같다. 첫째, 대상 지역의 유병률이 타 지역에 비해 천식은 비슷했고, 아토피피부염과 알레르기비염은 높은 편이었다. 둘째, 우리가 혼돈된 용어로 사용하고 있는 알레르기 및 아토피질환 중에 ‘실제’ 아토피가 차지하는 비율은 51.4%였고, 검사 참여자들에서 존재할 수 있는 선택 편견을 확인할 수 있었다. 셋째, 증상과 진단의 유병률 차이를 통해 진단에 대한 의사들의 경향을 추측할 수 있었고 아토피질환에 대한 호산구 수와 혈청 총 IgE 수준의 의미를 재고할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) 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
- 2) Asher I, Baena-Cagnani C, Boner A, Canonica GW, Chuchalin A, Custovic A, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:83-92
- 3) International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three Manual, Auckland, Newzealand, July 2000. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phase-three.html>
- 4) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43
- 5) Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5: 155-61
- 6) Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, Bonillo-Perales A, González-Jiménez Y, Momblán-De Cabo J, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almería. *Isaac Phase II, Spain. Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:135-41
- 7) Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:209-13
- 8) Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:364-70
- 9) Lourenço O, Fonseca AM, Taborda-Barata L. Asthma is more frequently associated with non-allergic than allergic rhinitis in Portuguese patients. *Rhinology* 2009;47:207-13
- 10) Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:43-58, vi
- 11) Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalences of asthma

- and allergic diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51:343-50
- 12) Jee HM, Kim KW, Kim CS, Sohn MH, Shin DC, Kim KE. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Korean children using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaires. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:165-72
 - 13) Lee MH, Hong SC, Kim SH, Bahn JW, Kim TB, Kim YK, et al. Prevalence of asthma and atopy in children living in rural areas of Cheju island for an interval of three years. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:85-91
 - 14) Lee MH, Hong SC, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Prevalence of atopic rhinitis and causative allergens in children living in rural areas of Cheju island. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2001;21:198-204
 - 15) 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
 - 16) Chan-Yeung M, Anthonisen NR, Becklake MR, Bowie D, Sonia Buist A, Dimich-Ward H, et al. Geographical variations in the prevalence of atopic sensitization in six study sites across Canada. *Allergy* 2010;65:1404-13
 - 17) Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST, van der Lende R. Host factors and environmental determinants associated with skin test reactivity and eosinophilia in a community-based population study. *Ann Epidemiol* 1994;4:382-92
 - 18) Borres MP, Odelram H, Irander K, Kjellman NI, Björkstén B. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:694-8
 - 19) Kajosaari M, Saarinen UM. Evaluation of laboratory tests in childhood allergy. Total serum IgE, blood eosinophilia and eosinophil and mast cells in nasal mucosa of 178 children aged 3 years. *Allergy* 1981;36:329-35
 - 20) Berger P, Walls AF, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Immunoglobulin E-induced passive sensitization of human airways: an immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:610-6
 - 21) 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* 1991;325:1067-71
 - 22) Bousquet J, Coulomb Y, Arrendal H, Robinet-Levy M, Michel FB. Total serum IgE concentrations in adolescents and adults using the phadebas IgE PRIST technique. *Allergy* 1982;37:397-406
 - 23) Wüthrich B, Schindler C, Medici TC, Zellweger JP, Leuenberger P. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:396-402
 - 24) Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:305-13
 - 25) Corvalán C, Amigo H, Bustos P, Rona RJ. Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. *Am J Public Health* 2005;95:1375-81
 - 26) Guill MF. Asthma update: epidemiology and pathophysiology. *Pediatr Rev* 2004;25:299-305
 - 27) Miralles-López J, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso E, Aguinaga-Ontoso I, Sánchez-Gascón F, Negro-Alvarez J, et al. Bronchial asthma prevalence in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27:200-11
 - 28) Litonjua AA, Carey VJ, Weiss ST, Gold DR. Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:394-401
 - 29) Bolte G, Schmidt M, Maziak W, Keil U, Nasca P, von Mutius E, et al. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5-7 years. *Clin Exp Allergy* 2004;34:381-8
 - 30) Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al; LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:48-54
 - 31) Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:274-9
 - 32) Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005;6:117
 - 33) Kuehr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Barth R, Urbanek R. Clinical atopy and associated factors in primary-school pupils. *Allergy* 1992;47:650-5
 - 34) Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007;62:1205-13
 - 35) Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6
 - 36) Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respir Med* 2006;100:1518-25
 - 37) Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1163-9, 1169.e1-4
 - 38) Friel S, Chopra M, Satcher D. Unequal weight: equity oriented policy responses to the global obesity epidemic. *BMJ* 2007;335:1241-3
 - 39) Wilson MM, Irwin RS. The association of asthma and obesity:

- is it real or a matter of definition, Presbyterian minister's salaries, and earlobe creases? *Arch Intern Med* 1999;159:2513-4
- 40) Thorne PS, Kulhánková K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ Jr, Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1371-7
- 41) Oberle D, von Mutius E, von Kries R. Childhood asthma and continuous exposure to cats since the first year of life with cats allowed in the child's bedroom. *Allergy* 2003;58:1033-6
- 42) Svane C, Heinrich J, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A, et al. Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:289-300
- 43) Bråbäck L, Kjellman NI, Sandin A, Björkstén B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:4-10
- 44) Polosa R, Salvi S, Di Maria GU. Allergic susceptibility associated with diesel exhaust particle exposure: clear as mud. *Arch Environ Health* 2002;57:188-93
- 45) Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003; 21:964-70
- 46) Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;29:879-88
- 47) Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 1331-7