

신생아에서 우유 특이 IgE 항체검사 양성을 보인 환아에 대한 분석

대구파티마병원 소아과

이길상 · 백남경 · 김원덕

Analysis of cow's milk specific IgE positive patients in newborns

Gil Sang Lee, M.D, Nam Kyung Baek, M.D. and Won Duck Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose : The purpose of this study was to research whether measurement of cow's milk specific IgE on the newborn would be helpful in the diagnosis of cow's milk allergy. We tried to find out the relation between cow's milk specific IgE and other allergy diseases by following up cases.

Methods : We reviewed clinical features of 87 episodes in infants less than 4 weeks old who were positive in cow's milk specific IgE test. For the study group, history taking, physical examinations, elimination and cow's milk specific IgE tests were carried out. We investigated the connection among cow's milk specific IgE, allergic disease and family history in 40 of 87 patients we could follow up on.

Results : The mean age of the study group was 17.2 ± 5.4 days. The subjects were classified in four groups according to allergens: 87 milk allergy positive patients, 24 casein positive, 38 α -lactalbumin positive, and 75 β -lactoglobulin positive. The number of patients who had follow-ups for more than 6 months to was 40(45.9 percent). The patients whose parents had allergic disease numbered 10(25 percent). Fifteen patients had allergic diseases, 4 had asthma and 11 atopic dermatitis. According to the follow-up study, there is a significant relation between casein positive patients and allergic disease. But there is no statistical and significant relation between cow's milk specific IgE and a family history of allergic disease.

Conclusion : For the newborn babies, elimination tests and cow's milk specific IgE tests can be useful in the diagnosis of IgE-mediated or mixed milk allergies. (Korean J Pediatr 2006;49:1061-1066)

Key Words : Newborn, Milk allergy, Immunoglobulin E

서 론

우유 알레르기의 약 60%는 IgE 매개성 반응으로 주로 피부 증상을 동반하고, 약 40%는 비IgE 매개성 반응으로 대부분에서 소화기 증상을 동반한다. 우유 알레르기의 진단은 IgE 매개성과 비IgE 매개성 질환으로 나누어 접근하는 것이 필요하며, IgE 매개성 우유 알레르기는 우유에 대한 특이 IgE 항체를 규명할 수 있는데 피부단자시험(skin prick test)이나 우유 특이 IgE 항체(milk specific IgE antibody)의 규명에 의하여 의심해 볼 수

있고, 1-2주간의 완벽한 제거 식이와 연이은 유발 시험을 통하여 확진할 수 있다¹⁾.

이에 반하여 비IgE 매개성 우유 알레르기인 위장관계 질환의 경우는 많은 환자에서 우유에 대한 특이 IgE 항체를 측정할 수 없으므로 장점막의 생검이 진단에 도움이 되며, 이 경우 장점막 용모의 위축과 림프구, 호산구 및 비만 세포의 침착이 관찰된다. 또한, 비IgE 매개성 우유 알레르기도 식이 제한 및 유발 시험에 의하여 진단이 가능한데, 이 경우는 장기간(길게는 12주)에 걸친 제거식이 필요하다²⁾.

경구 유발 검사는 우유 알레르기의 진단에 가장 중요한 검사이나 아나필락시스 반응의 위험이 있으며 많은 시간과 노력이 필요하다. 최근에 피부침포시험(skin patch test)이 진단에 도움이 된다는 보고가³⁾ 있으나 아직 검사의 표준화를 위한 연구가

접수 : 2006년 6월 20일, 승인 : 2006년 8월 22일

책임저자 : 김원덕, 대구파티마병원 소아과

Correspondence : Won Duck Kim, M.D.

Tel : 053)940-7656 Fax : 053)954-7417

E-mail : neogubugi@yahoo.co.kr

진행되고 있으며 진료실에서 이용할 단계는 아니다.

신생아에서 우유 알레르기는 약 0.5-5%의 발생 빈도를 보인다고 알려져 있다. 그러나 실제 외래에서 우유 알레르기가 의심되면 단백질 가수 분해 분유를 먹이고 증상의 호전을 보이면 대부분 검사를 시행하지 않게 된다. 왜냐하면 이 시기의 우유 알레르기는 대부분 비IgE 매개형 우유 알레르기로 알려져 있고^{1, 4)}, 이때에는 경구 유발검사와 장점막의 생검에 의하여 진단할 수 있으나 현실적으로 증상이 호전된 아기에게 검사를 시행하는데 대하여 진료하는 의사나 보호자도 쉽게 동의하지 않기 때문이다. 이러한 진료 상황을 고려한다면 실제 우유 알레르기의 발생 빈도는 더 높을 것으로 생각된다.

혈액을 채취하여 검사하는 특이 IgE 항체 검사는 약물에 의해 영향을 받지 않으며 피부 반응 검사를 이용하기 곤란한 경우 유용한 검사이다. 또한 영유아를 대상으로 Pharmacia CAP FEIA법으로 우유 특이 IgE 항체 농도 검사를 측정하여 그 값에 따른 우유알레르기의 양성 예측율을 구하고 경구유발검사를 대신할 수 있는 값을 구하고자 노력하고 있다⁵⁻⁷⁾.

그러나 대상연령이 생후 4주 미만의 신생아를 대상으로 한 연구는 없는 상태이다. 저자들은 생후 4주 이내의 신생아에서 병력 및 임상소견에서 우유 알레르기가 의심되는 경우 제거식이 시작에 앞서 우유 단백질 특이 IgE 항체를 측정하여 신생아에서 이 검사의 의의를 알아보고, 향후 신생아 시기의 우유 알레르기 진단에 기초 자료로 이용하고자 하였다. 또한 추적 관찰이 가능한 환아를 대상으로 우유 특이 IgE 항체 결과와 다른 알레르기 질환의 발현과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

생후 4주 이내의 신생아로 우유 특이 IgE 항체 검사에서 양성을 보인 87명을 대상으로 하였으며 검사기간은 2003년 2월부터 2005년 7월까지로 하였다. 이 중 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 환아는 총 40명이며 추적기간 중 이들의 알레르기 질환의 발현을 조사하였다.

대상 환아는 병력 청취와 진찰 소견에서 우유 알레르기가 의심되어 우유 단백질 제거 요법을 시행하여 증세의 호전을 보이고 우유 특이 IgE 항체 검사에서 양성을 보인 환아들로, 경구 유발

검사와 피부반응검사는 시행하지 못하였다. 병록지를 후향적으로 분석 조사하였다.

우유 특이 IgE 항체 농도는 Pharmacia CAP system (Pharmacia, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다(Table 1). 우유 특이 IgE 항체는 milk, casein, α -lactalbumin, β -lactoglobulin을 측정하였고, 검사 양성 환자의 성별, 발현 나이, 우유 특이 IgE 항체 검사 결과를 분석하였다. 또한 추적관찰이 가능했던 40명을 대상으로 우유 특이 IgE 항체 검사결과와 알레르기 질환의 발현과의 상관관계 그리고 이들 항체 검사 결과와 알레르기 질환 가족력의 상관관계도 알아보았다.

아토피 피부염은 Hanifin과 Rajka의 진단 기준⁸⁾을 만족하는 경우로 하였고, 천식은 병력에 근거하여 의사가 진단한 천명이 적어도 3회 있으면서 아토피 또는 유발인자가 공존하는 경우⁹⁾로 하였다. 가족의 알레르기 질환력은 임상 병록지 및 전화를 통한 인터뷰를 하였다. 임상 병록지에 의한 조사는 확실하게 진단명이 기재된 경우에만 한하였으며, 전화 인터뷰는 정확한 병력을 알지 못하는 다른 가족은 제외하고 대상은 부모로 제한하였다.

통계 처리와 자료 분석은 SPSS 10.0 for windows를 이용하였다. 우유 특이 IgE 항체 검사결과와 환자의 알레르기 질환 그리고 가족의 알레르기 질환과의 비교는 chi-square test와 Pearson 상관 분석을 이용하여 분석하였다. 통계학적 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구 기간 동안 생후 4주 이내 신생아로 우유 특이 IgE 항체 검사에서 양성을 보인 환아는 총 87명이었다. 남아는 49명(56.3%), 여아는 38명(43.7%)로 남녀비는 1.29:1로 본원의 평균 출생비인 1.3:1과 비슷한 비율로 나타났다.

우유 알레르기가 의심되어 검사를 할 당시의 평균 나이는 17.2 ± 5.4 일로 생후 7일에서 28일 사이였다. 생후 7일에서 14일 사이의 환아가 30명(35%), 15일에서 21일 사이의 환아가 36명(41%), 22일에서 28일 사이의 환아가 21명(24%)로 생후 15일에서 21일 사이가 가장 많았다. 추적 관찰의 평균기간은 5.9 ± 5.1 개월이었다(Table 2).

Table 1. Pharmacia CAP System(Pharmacia, Uppsala, Sweden)

Result(kU/L)	Level of Serum IgE	Serum IgE Class
<0.35	Undetectable	0
0.35 to <0.7	Low	1
0.7 to <3.5	Moderate	2
3.5 to <17.5	High	3
17.5 to <50	Very high	4
50 to <100	Very high	5
100 and larger	Very high	6

Table 2. Characteristics

Characteristics	
Number of Patient	87
Sex(M/F ratio)	1.29:1
Age(days)	$17.2 \pm 5.4(7-28)$
7-14	30(35%)
15-21	36(41%)
22-28	21(24%)
Follow Up Duration(month)	5.9 ± 5.1

Table 3. Analysis of Cow's Milk Specific IgE

	Milk (N=87)	Casein (N=24)	α - lactoalbumin (N=38)	β - lactoglobulin (N=75)
Class I	29(33.4%)	6(25.0%)	13(34.3%)	21(28.0%)
Class II	43(49.4%)	18(75.0%)	17(44.7%)	42(56.0%)
Class III	15(17.2%)	0	8(21.0%)	12(16.0%)
Class IV, V, VI	0	0	0	0
Mean(LU/L)	1.87±2.27	1.29±0.87	2.42±3.46	2.14±1.21

2. 우유 특이 IgE 항체 검사 결과 분석

우유 특이 IgE 항체 검사 결과 milk는 Class II가 가장 많았으며 Class IV 이상은 없었다. Casein 양성은 Class II가 가장 많았으며 Class III 이상은 없었다. α -lactoalbumin 양성은 Class II가 가장 많았고 Class IV 이상은 없었다. β -lactoglobulin 양성은 Class II가 가장 많았고 Class IV 이상은 없었다 (Table 3).

Class II 이상 양성을 보인 경우는 milk 58명(66.6%), casein 18명(75.0%), α -lactoalbumin 25명(65.7%), β -lactoglobulin 54명(72.0%)이었다. Class III의 강 양성을 보인 경우는 milk 15명(17.2%), α -lactoalbumin 8명(21.0%), β -lactoglobulin 12명(16.0%)이었으나 casein은 한 명도 없었다. Class IV 이상의 매우 강한 반응을 보이는 경우는 한 명도 없었다.

3. 알레르기 질환 발생에 대한 추적관찰

6개월 이상의 추적관찰이 가능했던 환아는 40명(46.0%)이었고 남아 26명(65.0%), 여아 14명(35.0%)이었다. 부모가 알레르기 질환을 가진 경우는 10명(25.0%)이었고, 환아의 추적 관찰 결과 알레르기 질환을 나타낸 경우가 15명(37.5%)으로 천식 4명, 아토피 피부염 11명이었다.

4. 우유 특이 IgE 항체 양성을 보인 환아의 임상 증상 및 이학적 소견

총 87명의 환아 중 설사는 87명(100%), 구토를 보인 경우는 56명(64.4%), 발열 13명(14.9%), 복부팽만 9명(10.3%), 혈변 6명(6.9%)의 빈도순으로 나타났다. 그 외 피부 발진도 보였다. 호흡기계 증상은 발생되지 않았다.

5. 우유 특이 IgE 항체와 환아의 알레르기 질환, 가족력과의 상관관계

추적관찰이 가능했던 40명의 환아 중 casein 양성인 환아는 11명이었으며, 알레르기 질환의 가족력을 가진 경우는 1명이었다. 환아가 알레르기 질환을 가진 경우는 7명이었고, *P*값이 0.01로 casein이 양성인 경우 환아가 알레르기 질환을 가지는 것이 통계적으로 유의성을 보였다.

α -lactoalbumin 양성인 환아는 21명이었고, 알레르기 질환의 가족력을 가진 경우는 4명, 환아가 알레르기 질환을 가진 경우

Table 4. Comparison of Cow's Milk Specific IgE and Allergic Disease History of Family & Allergic Disease of Patient

	Milk (N=40) (%)	Casein (N=11) (%)	α -lactoalbumin (N=21) (%)	β -lactoglobulin (N=35) (%)
Family AD	10(25)	1(9.1)	4(19.0)	8(22.9)
Patient AD	15(37.5)	7(63.6)*	8(38.1)	13(37.1)

Abbreviation : AD, allergy disease

**P*<0.05

는 8명이었다. β -lactoglobulin 양성인 환아는 35명이었고, 알레르기 질환의 가족력을 가진 경우는 8명, 환아가 알레르기 질환을 가진 경우는 13명이었다. Casein이 양성일 때 환아의 알레르기 질환과 관련이 있는 것을 제외하고는 통계학적 의의는 없었다(Table 4).

고 찰

신생아기의 우유 알레르기는 약 0.5-5%의 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 이는 실제 빈도보다 낮게 진단되었을 가능성이 높다. 왜냐하면 대부분의 환자들은 진단을 위하여 조직 검사나 경구유발검사를 시행하기보다는 경험적 특수조제분유의 치료로 호전되어 확진을 대부분하지 않기 때문이다. 저자들은 신생아기에 우유 알레르기가 의심되는 경우 우유 특이 IgE 항체를 측정하고 특수조제분유를 투여하였으며 검사결과 87명의 환아가 양성반응을 보였다.

우유 알레르기 증상의 발현 시기는 우유의 섭취량과 섭취 기간, 태내 감작의 유무에 따라 차이가 있으나, 빠르게는 우유를 먹기 시작한 후 3-7일경부터 나타나며, 대개 1-4주 사이에 증상이 나타나기 시작한다¹⁰⁾. 연구자에 따라 증상의 발현을 다양하게 보고하는데, 국외의 경우 3일 이내 증상이 나타나는 경우가 28%, 7일 이내가 13%, 1개월 이내 증상이 나타나는 경우가 27%라고 보고하였으며¹¹⁾ 국내의 경우 3일 이내가 40%, 7일 이내가 20%, 1개월 이내가 40%로 보고 된 자료가 있다¹²⁾. 본 연구에서는 증상의 발현 시기가 보호자가 느끼는 정도에 따라 다소 주관적이라 생각하여 우유 알레르기가 의심되어 검사를 시행한 날짜를 분석하였다. 생후 7일 이내에 검사를 한 경우는 없었으며 생후 7일에서 14일에 35%, 생후 15일에서 21일에 41%, 생후 22일에서 생후 28일에 21%가 검사를 시행하였다. 분만 후 몇 일간의 조제분유 투여가s 면역학적으로 중요한 노출기간이 될 수 있으며¹³⁾ 또한 이러한 감작을 예방하고 적절한 식품 반응을 유도하기 위하여 부분가수분해 분유를 이 기간에 사용하자는 보고도 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

우유는 86.6%의 수분과 4.1%의 지방, 5%의 유당 및 3.6%의 단백으로 이루어져 있다. 우유 단백질의 성분 중 80%는 다양한 종류의 caseins(α_s , β , κ , γ)이며, 20%가 whey proteins이다.

Whey protein에는 β -lactoglobulin, α -lactoalbumin, protease-peptones, immunoglobulins, albumin 등이 속한다^{17, 18}. 우유 단백질의 주요 알레르겐들은 열이나 소화 효소, 산 등에 저항성이 강하여 위산, 소화 효소 등에 의하여 쉽게 파괴되지 않아 감작과 증상 유발이 용이하다. 열에 강한 정도는 casein, β -lactoglobulin, α -lactoalbumin의 순으로 casein은 중요한 항원일 뿐만 아니라 추적관찰을 하여 내성의 형성 여부를 평가하는데 활용된다¹⁹. 임상적인 항원성이 강한 정도는 β -lactoglobulin, casein, α -lactoalbumin의 순인데 β -lactoglobulin은 산에 안정한 특징을 가지므로 위장을 통과하여도 쉽게 파괴되지 않아 항원으로 충분히 작용한다고 알려져 있다²⁰. IgE 매개성 우유 알레르기 환아에 대한 우유 단백질 특이 IgE 항체 측정 연구에서 α -casein에 대하여 64.6%, β -casein에 75.2%, κ -casein에 47.8%, β -lactoglobulin과 α -lactoalbumin에 대하여는 36.2%의 양성을 보여 casein이 가장 흔하게 보이는 항원으로 보고하였다²¹.

본 연구에서는 casein 27.6%, α -lactoalbumin 43.7%, β -lactoglobulin 86.2%로 β -lactoglobulin이 가장 많은 양성 반응을 보였다. 또한 class III로 나타난 결과는 casein은 한명도 없었으며 α -lactoalbumin은 8명, β -lactoglobulin은 12명으로 나타나 β -lactoglobulin이 가장 강한 항원성을 보였다. 또한 class IV이상의 반응은 한명도 없어 이 시기의 우유 단백질 특이 IgE 항체 반응은 매우 강하게 반응하지는 않는 것으로 생각된다.

우유 알레르기의 진단에 CAP-FEIA법으로 측정된 특이 IgE 항체 농도를 이용한 우유 알레르기의 양성 예측도는 대상연령과 보고자에 따라 다양한 결과를 보고하고 있다. 평균연령 11개월(1.5-84개월)인 환아에 대한 연구에서 milk에 대한 IgE 항체가 4.18 kU/L 이상에서는 우유 알레르기 진단의 100% 양성 예측도를 나타내므로 경구유발검사가 불필요하다고 보고하였다²². 평균연령 2.9개월(2.5-3개월)인 환아에 대한 연구에서 milk에 대한 IgE 항체가 3.5 kU/L 이상에서는 양성 예측도가 94%라고 보고하였다²³.

본 연구에서는 총 87명중 15명(17.2%)이 milk에 대한 IgE 항체가 3.5 kU/L 이상을 보였으며 8명(9.2%)에서 4.18 kU/L 이상을 보였다. 그러나 본 연구 대상의 평균 연령이 17일이므로 신생아를 대상으로 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

영유아의 우유 알레르기는 완전한 제거식이 이루어진 경우 3세경이면 호전된다고 알려져 있으며, 1세 때까지 50%, 2세 때까지 70%, 3세 때까지 85% 정도가 호전되는 경과를 보인다²⁴. 평균연령 4.8개월(1-11개월) 환아를 대상으로 6개월 간격으로 우유 단백질 특이 IgE 항체를 측정하여 내성 발현을 보고한 연구 결과에 의하면 13-18개월인 경우는 milk에 대하여 1.5 kU/L, casein 0.6 kU/L, α -lactoalbumin 1.5 kU/L, β -lactoglobulin 1.5 kU/L 이상인 경우 90%의 임상적 반응 양성 예측율을 보인다고 보고하였다²⁵.

우유 알레르기는 식품 알레르기이며 알레르기 행진의 첫 번째

증상이다. 출생 후부터 6세까지 주요 알레르겐을 추적한 연구에서 1세에 식품 알레르겐에 양성 비율이 10%였지만 6세에는 3%로 감소하고, 이에 반해 호흡 알레르겐에 대해서는 1.5%에서 6세때 8%로 증가한다고 보고하였다²⁶.

이와 같이 영유아기 주요 알레르겐은 식품이며 이것이 알레르기 행진의 방아쇠 역할을 하지 않나 의심하고 있다. 어린 영아기의 심한 아토피 피부염은 식품 알레르기와 40-60% 정도가 연관되어 있다고 알려져 있으며 성장하면서 50%는 천식으로, 80%는 천식이나 알레르기 비염으로 진행되는 것으로 알려져 있다^{27, 28}. 또한 우유 알레르기를 가진 경우가 우유 알레르기가 없는 경우 보다 천식, 비염 등의 호흡기 알레르기 질환의 빈도가 통계적으로 유의하게 높다고 알려져 있다²⁹.

본 연구에서는 우유 단백질 특이 항체 양성 반응과 부모의 알레르기 질환과의 연관성은 통계적 유의성이 없었으나 casein과 알레르기 질환발현과의 연관성은 통계적 유의성이 있는 것으로 나타났다.

본 연구의 한계점은 우유 특이 IgE 항체검사에서 양성을 보인 경우 경구 유발 검사로 확진을 하지 못한 점이다. 앞으로 우유 알레르기가 의심되는 신생아를 대상으로 경구 유발 검사를 시행하여 우유 알레르기의 유병율과 진단을 위한 우유 특이 IgE 항체 값을 구하기 위한 연구가 필요하며 추적관찰을 통하여 우유 특이 IgE 항체 값의 변화와 내성 발현에 대한 전향적 연구가 필요하다.

결론적으로 임상에서 외래 환자를 대상으로 우유 알레르기가 의심되는 경우 경구 유발 검사를 시행하기는 쉽지 않다. 이러한 경우 IgE 매개성 및 혼합성 우유 알레르기가 의심되는 경우는 우유 제거 식이 요법과 우유 특이 IgE 항체 검사를 시행한다면 진단에 도움이 될 수 있으리라 생각된다. 비 IgE 매개성 우유 알레르기가 의심되는 경우에는 일단 우유 제거 식이를 시행하고 정확한 진단을 위하여 경구 유발 검사, 조직 검사 등을 고려하여야 한다.

요 약

목적 : 신생아에서 우유 알레르기가 의심되는 경우 우유 특이 IgE 항체 측정이 우유 알레르기 진단에 유용한지 알아보고자 하였다. 또한 추적관찰이 가능한 경우 우유 특이 IgE 항체 검사 결과와 다른 알레르기 질환의 발현과의 연관성도 알아보고자 하였다.

방법 : 생후 4주 이내의 신생아로 우유 특이 IgE 항체 검사 양성을 보인 87명을 대상으로 하였다. 대상 환아는 병력 청취와 진찰 소견에서 우유 알레르기가 의심되어 우유 단백질 제거 요법을 시행하여 증세의 호전을 보이고 우유 특이 IgE 항체 검사에서 양성을 보인 환아로 하였다. 또한 이들 87명의 환아 중 추적관찰이 가능했던 40명을 대상으로 우유 특이 IgE 항체 검사결과와 알레르기 질환 발현과의 상관관계를 알아보았고 이들 항체

와 알레르기 질환의 가족력과의 상관관계도 알아보았다.

결 과 : 대상 환자의 평균 나이는 17.2 ± 5.4 일이었다. 우유 특이 IgE 항체 검사 결과 milk 양성은 87명이었고 casein 양성은 24명, α -lactalbumin 양성은 38명, β -lactoglobulin 양성은 75명이었다. 6개월 이상의 추적관찰이 가능했던 환아는 40명(45.9%)이었고 부모가 알레르기 질환을 가진 경우는 10명(25%), 환아의 추적 관찰 결과 알레르기 질환을 가진 경우가 15명(37.5%)으로 천식 4명, 아토피 피부염 11명이었다. 추적관찰 결과 신생아기에 casein에 양성을 보인 경우 알레르기 질환의 발현과 연관성이 통계적으로 유의하게 높았다. 그러나 우유 특이 IgE 항체 양성과 알레르기 가족력과의 연관성은 통계적 유의성이 없었다.

결 론 : 신생아에서 IgE 매개성 및 혼합성 우유 알레르기가 의심되는 경우는 우유 제거 식이 요법과 우유 특이 IgE 항체 검사를 시행한다면 진단에 도움이 될 수 있다고 생각된다.

References

- 1) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- 2) Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
- 3) Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:553-60.
- 4) Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 Suppl:58-60.
- 5) Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
- 6) Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
- 7) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- 8) Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derma Venereol* 1980;(92 Suppl):44S-47S.
- 9) Rha YH. Diagnosis of Bronchial asthma in preschool children. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2004;14:130-2.
- 10) Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:217-25.
- 11) Gerrard JW, Lubos MC, Hardy LW, Holmlund BA, Webster D. Milk allergy: clinical picture and familial incidence. *Can Med Assoc J* 1967;97:780-5.
- 12) Park SH, Lee MI, Ahn DH, Sohn KC. Cow milk allergy in infant who neonatal onset. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1383-8.
- 13) Cantani A, Micera M. Neonatal cow milk sensitization in 143 case-reports: role of early exposure to cow's milk formula. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:227-30.
- 14) Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
- 15) Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:380-8.
- 16) Chan YH, Shek LP, Aw M, Quak SH, Lee BW. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. *J Paediatr Child Health* 2002;38:84-8.
- 17) Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl):3S-10S.
- 18) Wal JM. Structure and function of milk allergens. *Allergy* 2001;56(67 Suppl):35S-38S.
- 19) Docena GH, Fernandez R, Chirido FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy* 1996;51:412-6.
- 20) Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2002;2:217-25.
- 21) Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005;60:912-9.
- 22) Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:553-60.
- 23) Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- 24) Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
- 25) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- 26) 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.
- 27) Stifler WC Jr. A 21 year follow up of infantile eczema. *J*

- Pediatr 1965;66(Suppl):166-7.
- 28) Jarvinen KM, Turpeinen M, Suomalainen H. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2003;33:1060-6.
- 29) Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. Allergy 2005;60:411-2.