Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 5, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.6.640
■ Original article : Clinical study ■

다 기관 설문 조사를 통한 알레르기 질환의 연령별 임상 양상

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 건국대학교 의과대학 소아과학교실*,
경희대학교 의과대학 소아과학교실†, 고려대학교 의과대학 소아과학교실‡

김동일 · 양현종 · 박용민* · 나영호† · 정지태‡ · 편복양

= Abstract =

Clinical manifestations patterns of allergic disease in Korean children under the age of 6 : multi-center study

Dong Il Kim, M.D., Hyeon Jong Yang, M.D., Young Mean Park, M.D.*
Yeong Ho Rha, M.D.†, Ji Tai Choung, M.D.‡, and Bok Yang Pyun, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Konkuk University, Kyunghee University†, Korea University‡, Seoul, Korea*

Purpose : It is widely known that allergic diseases progress through an allergic march. However, there have not been any recent reports in Korea on how the diseases progress.

Methods : Parents who visited one of the Pediatric Allergy Clinics of four university hospitals in Seoul with a child under the age of 6 years during the period from May 1-30, 2006 were asked to complete a questionnaire.

Results : A total of 229 parents answered the questionnaire about their children, of which 122 were male and 107 were female. The most common allergic disease before 2 years of age was atopic dermatitis (79%). Meanwhile, in 2- to 4-year age group, allergic rhinitis (38%) and asthma (37%) were predominant. The most common allergic disease in the 4- to 6-year age group was asthma (72%), followed by allergic rhinitis (64%). Seventy-three percent of the children had a family history of allergic disease, most often in the fathers (39%). Among patients with allergic rhinitis, 50% had experienced asthma in their earlier days and 30% had experienced atopic dermatitis. In addition, 57% of the children with asthma had suffered from atopic dermatitis. Parents believed that asthma was the most serious allergic disease.

Conclusion : In the present study, allergic disease showed a tendency to march from atopic dermatitis to asthma and then to allergic rhinitis. Early diagnosis and treatment of atopic dermatitis is, therefore, considered important for prevention of the allergic march. (Korean J Pediatr 2008;51:640-645)

Key Words : Allergic march, Questionnaire, Multicenter study

서 론

알레르기 질환을 앓고 있는 소아 환자들은 아토피피부염에서 천식으로, 천식에서 다시 알레르기비염 등으로 진행하는 과정을 보이는데 이를 알레르기 행진이라고 한다[1]. 이중 아토피피부염은 알레르기 행진의 시작점으로 아토피피부염 환아들은 성장하며 50-75%에서 천식이나 알레르기비염으로 진행하게 된다[2]. 하지만 이런 일반적인 경과를 취하지 않고 질병의 시작 시점, 종류나 경과 과정이 다른 경우도 많아 알레르기 행진의 시작과 경과를 예측하는 것이 쉬운 일은 아니다. 알레르기 질환은 유전적인 요인, 인종, 환경 그리고 사회경제적인 면에 따라 다르게 나타나므로 경과를 이해하기 위해서는 이들의 차이를 고려해야 한다. 실제로 아토피피부염과 천식의 유병률은 구미나 유럽에서 20-30%로 매우 높고 한국, 홍콩, 중국과 일본 등의 아시아 지역에서는 10-18%로 상대적으로 낮지만 과거 같은 기간 동안 더 가파르며 지속적으로 증가하는 경향을 보이며 연령에 따라 알레르기 질환의 유병률에 변화를 보였다[3, 4]. 우리나라를 포함한 아시아 지역에서 이러한 유병률의 증가는 선진화에 따른 생활환경의 서구화에서 기인 할 것으로 생각 된다[5]. 이러한 생활환경의 변화에 따라 국내 알레르기 질환이 증가하면서 그에 따라 질환의 경과를 이해하는 것이 점차 중요해지고 있다. 이는 알레르기 질환의 예방과 조기 진단 및 적절한 치료를 통해 아토피피부염에서 천식과 비염으로 진행하는

Received : 13 December 2007, Accepted : 12 January 2007
Address for correspondence : Bok Yang Pyun, M.D.
Department of Pediatrics, Pediatric Allergy & Respiratory Center,
College of Medicine, Soonchunhyang University,
22 Daesagwan-gil, Hannam-dong, Youngsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel : +82.2-709-9344, Fax : +82.2-794-5471
E-mail : bypyun@hosp.sch.ac.kr

알레르기 행진을 막을 수 있기 때문이다[6]. 국내에서는 알레르기 질환의 유병률에 대한 여러 연구가 발표되고 있으나 연령에 따른 알레르기 행진 양상에 대한 연구는 드문 실정이다. 이에 본 저자들은 연령에 따른 알레르기 질환의 추이를 다기관 표본 조사를 통하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2006년 5월 1일부터 30일까지 서울에 소재하는 4개 대학병원 소아 알레르기 클리닉(건국대학교병원, 경희대학교병원, 고려대학교병원, 순천향대학교병원)에 방문한 6세 미만의 알레르기 질환을 지닌 환자의 부모를 대상으로 설문지를 작성하였다. 알레르기 질환은 의사에 의해 진단 받은 천식, 아토피피부염, 알레르기비염, 만성 두드러기 그리고 식품알레르기로 국한하였다.

2. 방 법

환자 보호자를 대상으로 설문지를 작성 하도록 하였다. 설문지의 내용은 다음과 같이 구성하였다. 1) 현재 환아의 나이, 현재 앓고 있는 알레르기 질환, 2) 가족 내 알레르기 질환, 3) 환아가 연령별로 과거에 앓았던 알레르기 질환, 4) 알레르기 질환에 대해 보호자들이 느끼는 심각도(100점 만점으로 심각하다고 생각 할수록 높은 점수). 이를 통해 연령별 알레르기 질환의 빈도와 연령에 따른 알레르기 행진의 유무, 그리고 알레르기 질환의 가족력에 대해 알아보고자 하였다.

3. 통 계

모든 설문 자료를 종합하여 분석하였다. 통계 처리는 SPSS version 14.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 세 군 사이의 설문 결과의 비교는 비모수적 일원 배치 분산 분석(Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)을 적용 하였고 사후 검정은 Dunn's Comparison analysis를 이용하였다. P 값은 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

설문에 응답한 환아 수는 229명이었고 연령에 따라 2세 미만을 1군, 2세 이상 4세 미만을 2군, 그리고 4세 이상 6세 미만을 3군으로 분류하였다. 1군은 84명, 2군은 73명, 그리고 3군은 72명이었다. 229명중 남아는 122명이었고 여아는 107명이었다.

1. 연령에 따른 알레르기 질환의 분포

현재 앓고 있는 알레르기 질환으로는 1군에서는 아토피피부염이 가장 많았고(79%), 천식이 13%, 알레르기비염이 13%이었다. 2군에서는 알레르기비염이 가장 많았으며(38%), 천식이 37%, 그리고 아토피피부염은 19%이었다. 3군에서는 천식이 가장 많았으며(72%), 알레르기비염이 64%, 그리고 아토피피부염은 21%이었다. 연령에 따른 알레르기 질환의 분포를 비교해 보면 천식은 1군과 2군에 비해 3군에서 유의하게 많았고(P<0.01), 1군과 2군 사이에는 통계학적 차이는 없었다. 알레르기비염은 2군과 3군에서 1군에 비해 유의하게 많았고(P<0.01), 두 군 사이에는 통계학적 차이는 없었다. 아토피피부염은 1군에서 다른 군에 비해 유의하게 많았다(P<0.01, Table 1).

전체 대상 환아 중 142명(62%)이 1종류의 알레르기 질환을 갖고 있었고 87명(38%)에서는 2종류 이상의 알레르기 질환을 갖고 있었다. 단일 알레르기 질환을 갖고 있는 환자를 연령별로 보면 2세 미만(1군)에서 65명(77%), 2-4세(2군)는 46명(63%), 4세 이상(3군)에서는 31명(43%)으로 1군에서 2,3군에 비해 한 종류의 알레르기 질환을 갖고 있는 환아가 많았다(P<0.01). 반대로 2종류

Table 1. Distribution of Allergic Diseases by Age Groups

	No. of patients (%)			P-value
	Group 1 N=84 (37)	Group 2 N=73 (32)	Group 3 N=72 (31)	
Male/Female	56/28	35/38	39/33	
Atopic dermatitis	66 (79%)*	14 (19%)	21 (29%)	<0.01
Asthma	16 (13%)	27 (37%)	52 (72%)*	<0.01
Allergic rhinitis	11 (13%)*	28 (38%)	46 (64%)	<0.01
Food allergy	12 (14%)	6 (8%)	7 (10%)	0.362
Urticaria	3 (4%)	0 (0%)	3 (4%)	0.232

*P<0.01
Group 1, younger than 2 years
Group 2, between 2 years and 4 years
Group 3, 4 years and older

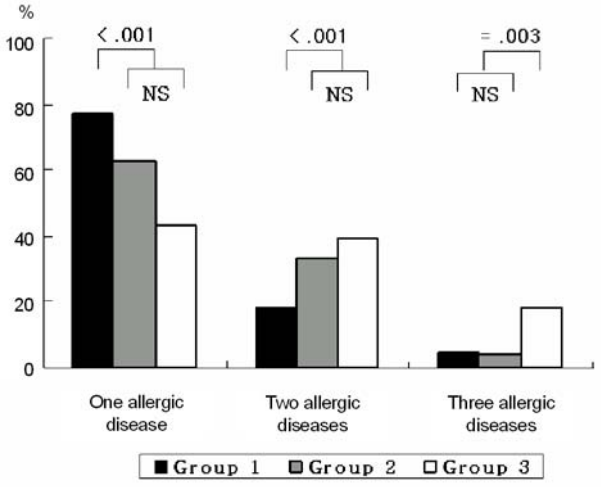

Fig. 1. The proportion of combined allergic diseases by age groups. Group 1, ≤2 years; Group 2, 2-4 years; Group 3, ≥4 years; NS, not significant.

의 알레르기 질환을 갖고 있는 경우는 1군(23%)에 비해 2군(33%), 3군(39%)에서 많았다(P<0.01). 4세 이상에서는 다른 연령군에 비해 3가지의 알레르기 질환을 가지고 있는 경우가 유의하게 많았다(P<0.01)(Fig. 1).

2. 알레르기 질환의 가족력

대상 환자의 73%인 168명에서 알레르기 질환의 가족력이 있었으며, 이중 아버지가 39%로 어머니(32%), 형제(18%) 보다 높았다(Fig. 2).

3. 연령에 따른 알레르기 질환의 진행 추이

알레르기 질환의 진행 추이는 알레르기비염 환자 중 과거 천식을 앓은 환아는 12명 (50%), 아토피피부염을 앓은 경우는 7명(37%)이었으며, 천식 환자 중 과거 아토피피부염을 앓은 환아는 26명(57%)이였다. 반대로 아토피피부염 환자 중 과거에 천식을 앓은 환아는 1명(4.5%), 알레르기비염을 앓은 환아1명(4.5%)이였으며 천식 환자 중 과거에 알레르기비염을 앓은 환아의 비율은 13%였다. 천식이나 비염이 먼저 나타나고 나중에 아토피피부염이 나타난 비율은 아토피피부염을 앓고 천식이나 비염이 나타난 비율보다 상대적으로 낮았다(Fig. 3).

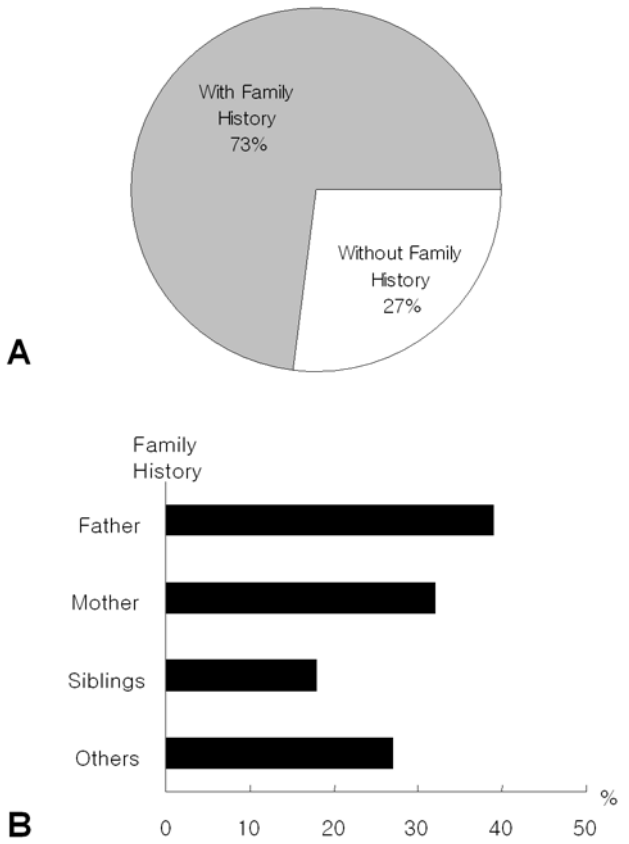

Fig. 2. Family history of allergic diseases in children with allergic diseases.

4. 알레르기 질환에 대해 보호자들이 느끼는 심각도

아토피피부염, 천식 그리고 알레르기비염에 대해 보호자들이 느끼는 심각도에 대한 조사에서는 2세 미만 군에서는 천식에 대해 가장 심각하게 생각하였고 2세에서 4세 군에서는 아토피피부염을 가장 심각하게 생각하였으며, 천식에 대한 심각도도 증가하였으며 4세 이상 군에서는 아토피피부염에 대한 심각도는 감소하였으나 천식에 대한 심각도는 오히려 더 증가하였다(Fig. 4). 알레르기비염에 대한 심각도는 천식과 아토피피부염에 비해 낮은 것으로 조사되었다.

고 찰

알레르기 질환의 자연 경과는 위장관 증상을 보이는 식품 알레르기와 아토피피부염 증상으로 시작하여 모세기관지염, 천식 그리

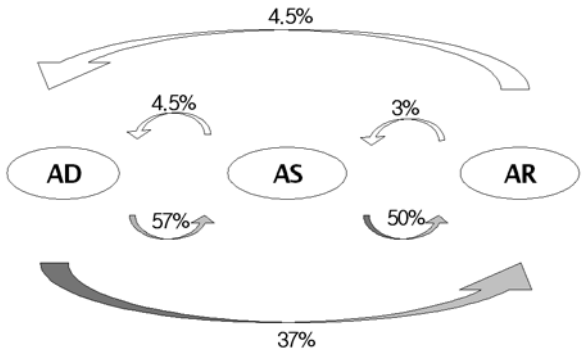

Fig. 3. Preceding allergic diseases for each allergic disease. Abbreviations: AD, Atopic dermatitis; AS, Asthma; AR, Allergic rhinitis

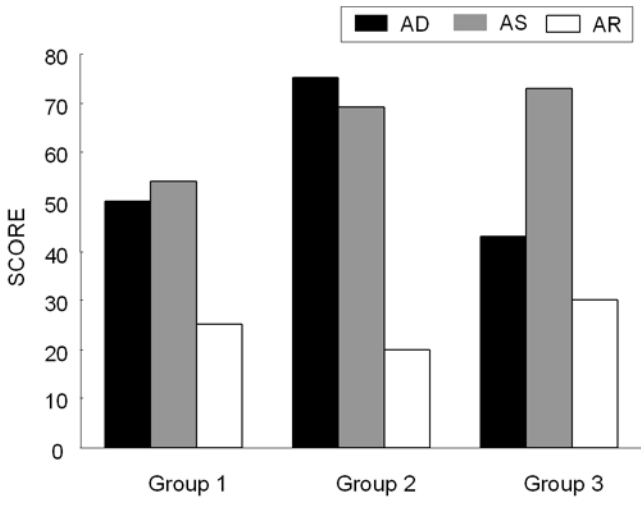

Fig. 4. The degree to which the parents' concern on allergic diseases by age group. Abbreviations: AD, Atopic dermatitis; AS, Asthma; AR, Allergic rhinitis. Group 1, ≤2 years; Group 2, 2-4 years; Group 3, ≥ 4years. Abbreviations : AD, Atopic dermatitis; as, Asthma; AR, Allergic rhinits.

고 알레르기비염과 결막염으로 순차적으로 이행하는 알레르기 행진을 보이게 된다[7, 8]. 알레르기 행진에 대한 발생 기전은 아직 확립되지는 않았지만 파괴된 피부장벽을 통한 경피적인 항원 감작이 전신적 알레르기 반응을 유발하고 이를 통해 흡입항원의 감작을 유발하는 것으로 생각 된다[9]. 이러한 알레르기 반응은 연령에 따라 변하게 되며 이를 통해 알레르기 행진의 특징적인 임상 양상이 나타난다. 영아기에는 우유나 계란 같은 식품 항원에 대한 감작과 이로 인한 아토피피부염이나 식품 알레르기가 흔하나 흡입항원에 대한 감작이나 알레르기 질환은 드물다. 그러나 연령이 증가할수록 식품 알레르기는 감소하게 되며 생후 2-3년이 되면 집먼지진드기, 동물 비듬, 다양한 꽃가루 와 곰팡이 등 같은 흡입 항원에 대한 감작이 발생하게 되어 호흡기 알레르기 질환의 발생이 증가하게 된다[10]. 저자들의 연구에서도 2세 이하에서는 식품 알레르기를 가진 환아가 14%를 차지하였지만 2세 이상에서는 9%로 감소되는 소견을 볼 수 있었다.

Kulig 등[11]은 다기관을 통한 1,314명의 코호트 연구에서 음식 알레르기 항원에 대한 감작은 1세에 10%에서 6세에는 3%로 감소되는 반면 호흡기 알레르기 항원에 대한 감작은 1세에 1.5%에서 6세에는 8%로 증가 하였고, 나이가 들면서 알레르기 감작률은 증가하는데 이는 흡입 알레르기 항원에 대한 감작의 증가에 기인한다고 보고하였다. 본 연구에서 2세 이후 두 가지 이상의 알레르기 질환에 이환되는 경우가 2세 이전보다 더 많았는데 이렇게 나이가 들수록 다수의 알레르기 질환을 갖게 되는 것은 앞에서 언급하듯이 연령이 증가할수록 식품이나 실내 항원뿐만 아니라 다양한 실외 항원에 노출되어서 알레르기 감작률이 증가하기 때문으로 생각 된다[10].

1991년부터 시작된 세계적 역학조사 프로그램인 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (이하 ISAAC)은 전 세계적인 알레르기 질병의 유병률과 경과에 대해 조사를 하였고 아토피피부염, 알레르기비염, 그리고 천식사이의 유병률간 강한 연관성을 보여주었다[12]. 또한 아토피피부염, 천식과 알레르기비염의 유병률은 나라마다 다르며 그 이유는 인종 및 각 나라의 사회 환경적 요소의 차이에 기인하지만 서구화가 진행 중인 아시아 국가와 유럽 대부분의 국가에서 알레르기 질환의 증가를 볼 수 있다고 보고하였다[13]. 일례로 우리나라에서 시행한 ISAAC 연구에서 phase 1과 phase 3 결과 6-7세 그룹에서는 아토피피부염의 발생이 8.8%에서 11.3%로 13-14세 그룹에서 천식의 유병률이 7.7%에서 8.7%로 알레르기비염은 10.2%에서 11.6%로 알레르기 질환이 점차 증가함을 보여주었다[14, 15]. 연령별 추이를 보면 우리나라 6-7세 그룹에서 알레르기 질환의 유병률은 아토피피부염 11.3%, 알레르기비염 8.7%, 천식 5.8% 이었으나 13-14세 그룹에서는 아토피피부염은 5.7%, 알레르기비염은 11.6%, 천식은 8.7%로 연령이 증가함에 따라 호흡기 알레르기 질환의 유병률이 증가함을 관찰 할 수 있었고 이는 유럽, 미국, 홍콩 등과 유사한 양상이였다[14]. 영국에서 100명의 알레르기 가족력이 있는 영아들을 대상으로 한 22년간의 전향적 연구에서 아토피피부염은 1세에 20%로 가장 높은 유병률을 보이다가 점차 감소하여 5%까지 감소하였지만 천명을 보인 환아는 1세에 5%에서 40%까지 증가하였으며 알레르기비염의 유병률은 3%에서 15%로 증가하였다고 보고하였다[16]. 일본에서 169명의 아토피피부염 환아 들을 대상으로 4세까지 경과를 관찰 한 결과 천식의 발현이 크게 늘은 반면 아토피피부염은 51%에서는 호전을 보였다고 보고하였다[17]. 저자들의 연구에서도 2세 이하에서는 아토피피부염이 79%였으나 4세 이상에서는 21%로 감소되었으며 반면에 알레르기비염은 13%에서 64%로 천식은 13%에서 72%로 증가되어 다른 연구들과 유사한 결과를 보였다.

아토피피부염은 알레르기 행진의 시작점이며 이에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 독일의 다기관 아토피 연구(German Multicenter Atopy Study, 이하 MAS)에서는 3개월에 아토피피부염을 가진 영아의 69%가 5세에 흡입 알레르기 항원에 감작 될 확률이 정상 집단보다 유의하게 높으며 아토피피부염의 증상이 심할수록, 아토피 가족력이 있을수록, 항원에 지속적인 감작을 보일수록 천식으로 진행이 많이 된다고 보고하였다[18]. 영국에서도 94명의 아토피피부염을 가진 소아를 대상으로 8년간의 전향적 연구를 통해 84명의 환아 들은 아토피피부염이 호전되었지만 천식은 43%, 알레르기비염은 45%에서 발생하였다고 보고하였다[19]. 저자들의 연구에서도 천식 환아의 57% 알레르기비염 환아의 37%에서 아토피피부염의 과거력을 보여 앞선 연구들과 유사한 결과를 볼 수 있었다. 이런 근거를 토대로 아토피피부염에 대한 관리의 중요성은 질환의 치료에서 알레르기 행진을 끊고 예방하는 조기 중재적 치료로 초점이 맞춰지고 있다[20]. 알레르기 질환의 예방 전략으로 일차 예방은 면역 감작의 예방, 이차 예방은 감작된 개체에서의 알레르기 질환 발생 예방, 삼차 예방은 알레르기 질환의 치료를 들 수 있다[21]. 이러한 예방적 치료 대상을 정하고 언제부터 시작해야 하는지는 논란의 여지가 있다. 일차적 예방의 치료 대상을 정하는데 가장 믿을만한 예측 인자는 아토피의 가족력이며 특히 제대 혈의 총 IgE치는 아토피 가족력이 있을 때 유용한 예측 인자가 된다[22-24]. 국내 연구에서 영유아기에 천명을 보이는 환아 중 총 혈청 IgE 증가, 흡입항원 중 Der p (*Dermatophagoides pteronyssinus*)와 식품 항원 중 계란에 대한 감작, 알레르기 질환의 가족력, 동반된 아토피피부염 등에서 지속성 천명을 보일 위험 인자로 보고되었고 이러한 위험군에 대해서 조기 중재가 필요할 것으로 생각 된다[25]. 면역 반응의 예방과 조기 치료는 아토피 질환의 경과와 특성을 이해하는 것에서 시작한다 하겠다. 아토피피부염 환아 중 남아이거나 천식의 가족력이 있는 경우 반복적인 천명의 위험 인자로 생각되며 이러한 환아들에 대해서는 알레르기 질환의 진행에 대해 주의 깊게 관찰 할 필요가 있다[26]. 이 시기에서의 적극적인 관리와 치료가 알레르기 행진을 상당 부분 예방 할 수 있으리라 생각된다.

환아가 앓고 있는 알레르기 질환에 대해 보호자가 느끼는 심각도에 대한 연령별 분석 결과 2세 미만에서는 아토피피부염이 가장 많음에도 불구하고 천식이 가장 심각한 질환으로 응답하였고, 2세

에서 4세 사이에서는 천식에 대한 걱정도 2세 미만에 비해 높아졌지만 아토피피부염이 가장 심각한 질환으로 응답하였다. 이는 2세 미만 영아기에는 아토피피부염을 일시적인 질환으로 여겨 크게 걱정하지 않았으나 연령이 증가하여도 지속되는 아토피피부염에 대해 심각하게 생각함을 알 수 있었고 이에 조기 진단 및 치료 뿐만 아니라 알레르기 질환에 대한 보호자 교육이 필요함을 알 수 있었다.

본 연구는 다기관 연구를 통하여 이루어 졌지만 국내의 모든 지역을 대표할 만한 환자 분포를 가지지 못하며 대상군도 병원에 방문한 환아 들을 대상으로 한 것이기 때문에 전체 소아 연령 군별 특성을 반영하지는 못한다. 각 질환 당 환아 수가 30명 미만으로 적은 점도 문제이다. 좀 더 정확한 알레르기 질환의 경과를 알기위해 전국적이며 광범위한 대상을 포함한 전향적 연구가 시행돼야 할 것이다.

요 약

목 적 : 알레르기 질환이 알레르기 행진의 임상 양상을 보이며 이를 이해하는 것이 예방에 중요 한 것은 널리 알려진 사실이다. 그러나 국내에서 알레르기 진행에 대한보고는 미미 한 실정이다.

방 법 : 2006년 5월 1일부터 30일 까지 서울에 위치한 4개 대학병원의 소아 알레르기 클리닉을 방문한 6세 미만 환아의 보호자들을 대상으로 설문 조사를 시행하였다.

결 과 : 총 229명의 환아 중 여자는 122명 남자는 107명이였다. 2세 이하에서는 아토피피부염(79%)이 가장 흔했고 뒤이어 천식(13%)과 알레르기비염(13%)의 순이었다. 2-4세에서는 알레르기비염(38%), 천식(37%), 아토피피부염(19%)의 순이었다. 4-6세에서는 천식(72%)이 가장 흔했으며 알레르기비염(64%)과 아토피피부염(21%)의 순이었다. 73%에서 가족력이 있었고 이중 아버지 알레르기 병력이 가장 흔했다. 알레르기비염을 가진 환아의 50%에서 천식, 30%에서 아토피피부염을 경험하였고 천식을 가진 환아의 57%가 과거에 아토피피부염을 가지는 알레르기 행진을 볼 수 있었다. 알레르기 질환의 심각도 조사에서 부모들은 영아기에는 천식을, 유아기에는 아토피피부염을 가장 심각한 알레르기 질환으로 생각하였다.

결 론 : 국내에서 6세 미만의 소아에서 알레르기 행진이 진행한다는 것을 알 수 있었다.

References

1) Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. J Pediatr 1985;107:669-75.
2) Barnetson RSC, Roger M. Childhood atopic eczema. BMJ 2002;324:1376-9.
3) Peat JK, van der Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. BMJ 1994;308:1591-6.
4) Oh JW, Kim TE, Pyun BY, Lee HB, Choung JT, Hong SJ, et al. National study for epidemiological change of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindrgarten aged children in 2003 in Korea. Pediatr Allergy Resp Dis(Korea) 2003;4:227-37.
5) Wong GWK, Leung TF, Fok TF. ISSAC and risk factors for asthma in the Asia-Pacific. Pediatr Respir Review 2004;5:163-9.
6) Warner JO. Future aspects of pharmacological treatment to inhibit the allergic march. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:102-7.
7) Saarinen UM, Kajosaari M. Breast feeding and prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. Lancet 1995;246:1065-9.
8) Salob S. Atherton D. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. Pediatrics 1993;91:8-12.
9) Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003;112:118-27.
10) Weiland S. von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsch C. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur Respir J 1999;14:862-70.
11) 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.
12) Williams H, Robertson C, Stewart A. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 1999;103:125-38.
13) Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood data. Eur Respir J 2001;17:436-43.
14) ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-43.
15) The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Pediatr allergy respiratory immunology. 1st ed. Kunja Publications, 2005;3-4.
16) Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life style risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subject at risk. J Allergy Clin Immunol 2001;107:429-40.
17) Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, Hirao T. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: result of a 4-year follow up study. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:265-70.
18) Kulig M, Bergmann R, Tacke V. Long lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:116-24.
19) Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of al-

lergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000;55:240-5.
20) Novak N, Biever T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003; 112:128-39.
21) Kate E.C, Warner JO. Strategies for preventing allergic disease. Curr Paediatr 2005;15:221-7.
22) Wahn U. What drives the allergic march? Allergy 2000;55: 591-99.
23) Tariq SM, Archad SH, Matthews SM, Hakim EA. Elevated cord serum IgE increases the risk of aeroallergen sensitization without increasing respiratory allergic symptoms in early childhood. Clin Exp Allergy 1999;29:1042-8.
24) Bergmann RL, Bergmann KE, Lau SS, Luck W, Dannemann A, Bauer CP. Atopic disease in infancy. The German multicenter atopy study(MAS-90). Pediatr Allergy Immunol 1994;5:19-25.
25) Yang HJ, Hong YH, Jeon YH, Pyun BY. Risk factors for persistent wheezing in infants with recurrent wheezing. Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2006;17:17-26.
26) Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. Risk factors of childhood wheezing in infants with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2007;17:109-16.