

소아청소년 알레르기비염과 비알레르기비염 환자의 임상적 특징

원나혜,¹ 박상현,¹ 안소현,² 김채봉,³ 권정현,¹ 서원희,¹ 송대진,¹ 유 영^{1,2,3}

¹고려대학교 의과대학 소아과학교실, ²고려대학교 알레르기면역연구소, ³고려대학교 안암병원 천식환경보건센터

Clinical characteristics of allergic rhinitis and nonallergic rhinitis in Korean children

Na Hae Won,¹ Sang Hyun Park,¹ So Hyun Ahn,² Chae Bong Kim,³ Jung Hyun Kwon,¹ Won Hee Seo,¹ Dae Jin Song,¹ Young Yoo^{1,2,3}

¹Department of Pediatrics, Korea University Medical College, Seoul; ²Allergy Immunology Center, Korea University, Seoul; ³Environmental Health Center, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Recently, the prevalence of allergic rhinitis (AR) in Korean children has been increased. The aim of this study was to investigate the clinical characteristics of rhinitis and to compare clinical parameters between AR and nonallergic rhinitis (NAR) in children.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 1,034 children under 18 years of age who visited Korea University Anam Hospital for rhinitis symptoms from January 2008 to December 2017. Clinical data, including clinical features, comorbidities, blood test results, allergen sensitization profile, and pulmonary function test parameters, were collected.

Results: Among the 1,034 children with rhinitis, 737 (71.3%) were AR and 297 (28.7%) were NAR. The prevalence of AR gradually increased with age. The median levels of eosinophil count (4.1%), serum total IgE (204.4 IU/L), eosinophil cationic protein (ECP) concentration (17.9 µg/L), and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) (22.0 ppb) were significantly higher in children with AR than in those with NAR. The sensitization rate to the inhalant allergens increased with age; however, food allergen sensitization rate tended to decrease. Median levels of eosinophil count, total IgE, ECP, and FeNO were significantly higher in the poly-sensitized group than in the mono-sensitized and nonsensitized groups.

Conclusion: More than 70% of Korean children who have rhinitis symptoms are AR. Children with AR more likely to have higher levels of FeNO and bronchial asthma. Poly-sensitized children showed increased rates of atopic dermatitis and bronchial asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:20-29)

Keywords: Allergic rhinitis, Nonallergic rhinitis, Child

서론

비염은 비점막에 생기는 만성염증성질환으로, 콧물, 코막힘, 가려움증, 재채기 등의 임상 증상을 보이며, 알레르겐 감작 여부에 따라 알레르기비염과 비알레르기비염으로 구분할 수 있다.¹ 알레르기비염은 알레르겐이 비점막에 노출되어 나타나는 IgE 매개 염증 반응에 의한 만성염증성질환으로,² 비염 증상이 있는 환자에서 피부 단자시험 또는 혈청 특이 IgE 항체검사를 통해 원인 항원을 진단한다.¹ 비알레르기비염은 비염 증상을 보이는 환자에서 원인 알레르

겐이 밝혀진 비염을 배제한 진단명으로 호산구성비알레르기비염, 감염성비염, 혈관운동성비염, 비후성비염 등을 포함한다.¹

비염은 증상에 따른 불편함뿐 아니라 수면 장애를 가져오는 등 일상생활에 지장을 초래하여 삶의 질을 현저하게 저하시키고,² 이로 인한 사회경제적 부담이 커서 우리나라 2014년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 연간 약 2,100억 원 정도의 진료비가 발생하는 것으로 되어 있다.³

알레르기비염의 유병률은 전 세계적으로 1970년대부터 증가하고 있는 추세로,⁴ 우리나라에서도 국제 소아천식 및 알레르기질환

의 역학조사(International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) 프로그램을 이용한 국내 초등학생의 알레르기비염 유병률 조사에서 1995년 15.5%, 2000년 20.4%, 2010년 29.9%로 지속적으로 증가하고 있다.^{5,6} 또한 우리나라 질병관리본부의 2010년 '어린이·청소년 천식 및 알레르기질환 조사' 발표에 따르면 알레르기비염 유병률은 6-7세의 경우 2000년 19.1%에서 2010년 37.0%로 1.94배 증가하였고, 13-14세의 경우도 2000년 13.2%에서 2010년 29.8%로 2.26배 증가하였다.⁷

비염은 알레르겐 감작 여부에 따라 알레르기비염과 비알레르기비염으로 분류하지만 동반질환, 임상 증상, 자연경과 등의 차이에 대해서는 자세히 알려진 바가 없고, 2015년 5년 동안의 자료를 바탕으로 알레르기비염과 비알레르기비염의 임상 증상을 비교한 국내 보고 이후 다년간의 통합적 보고는 부족하다.⁸ 따라서, 이 연구에서는 지난 10년 동안 비염 증상으로 단일 기관을 방문한 소아청소년의 의무기록을 이용하여 연령에 따른 알레르기비염과 비알레르기비염의 진단을 추이를 관찰하고, 다년간의 우리나라 소아청소년의 알레르기비염과 비알레르기비염의 임상 특징을 연령에 따라 알아보고자 하였다. 이 결과를 바탕으로 우리나라 소아청소년 비염에 대한 약물치료, 환경관리, 예후 예측에 도움이 될 것으로 생각한다.

이 연구의 목적은 10년 동안 단일 3차 의료기관에서 비염 증상이 있는 소아청소년 환자들을 대상으로 연령에 따른 알레르기비염과 비알레르기비염의 진단을 추이를 확인하고, 알레르기비염과 비알레르기비염의 임상 증상, 동반질환, 검사실 소견, 치료 약물 등 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이 연구는 2008년 1월부터 2017년 12월까지 10년 동안 비염 증상으로 고려대학교 안암병원 소아청소년과 외래를 방문한 2,572명의 18세 이하 환자 중 알레르겐 감작 검사를 시행한 1,034명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 알레르기비염군은 재채기, 가려움, 콧물, 코막힘 중 한 가지 이상의 증상을 보이면서 알레르겐 감작 양성을 보이는 군으로 정의하였고, 알레르겐 감작 음성을 보이는 경우를 비알레르기비염군으로 정의하였다. 각 군은 연령에 따라 0-6세, 7-12세, 13-18세 세 그룹으로 다시 구분하였다. 각 대상자에서 나이, 성별, 임상 증상, 진단 당시 본인의 알레르기질환(아토피피부염, 기관지천식)을 포함한 동반 질환의 유무, 부모의 알레르기질환(아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식)의 병력을 조사하였다.

아토피피부염은 Hanifin and Rajka Criteria에 근거하여 진단하였다.⁹ 기관지천식은 반복적인 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴답답함 등의 천식의 전형적인 증상을 보이면서, 기관지 확장제 투여 후 1초간 노력성호기량이 12% 이상 증가하거나 메타콜린 유발시험에서 PC₂₀

(provocative concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second [FEV₁])가 16 mg/mL 미만인 경우로 정의하였다.¹⁰ 부비동염은 기침, 농성 비루, 농성 후비루, 비폐색, 안면 충만감, 후각감퇴, 두통 등의 증상을 보이면서, 단순 부비동 영상에서 부비동의 점막 비후가 4 mm 이상이거나 부비동 내에 공기액체층이 확인될 때로 정의하였고,¹¹ 수면 장애의 진단은 수면 장애를 제시하는 구체적인 수면 증상에서 호흡곤란, 무호흡, 코골이, 이갈이, 식은땀의 수면 호흡 장애의 증상 여부로 확인하였다.¹²

비염 증상으로 외래를 방문한 환자에게 방문일에 진찰, 혈액검사, 폐기능검사 등을 시행하였고, 1주일 전후 재방문 시 필요에 따라 항히스타민제, 비강 내 스테로이드제, 류코트리엔 조절제 등의 약물을 사용하였으며, 이 연구의 대상자들은 모두 2세대 항히스타민제를 사용하였다. 이 연구는 고려대학교 안암병원 기관생명윤리심의위원회의 승인을 받았다(2018AN0350).

2. 실험실 검사

1) 혈액검사

대상 환아들의 혈액검사 중 백혈구 수, 혈중 호산구 분율, 적혈구 침강속도, 혈청 총 IgE, 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein) 농도에 대한 결과를 수집하였다. 혈청 총 IgE와 호산구양이온단백 농도는 UniCAP (Thermo Fisher Scientific Inc., Uppsala, Sweden) 방법으로 측정된 결과이다.

2) 혈청 특이 IgE 항체 검사

환아의 혈액을 이용하여 식품, 꽃가루, 집먼지진드기류, 곰팡이류, 동물 털류, 바퀴벌레 등 64가지 항목에 대한 특이 IgE 항체 검사 결과를 수집하였다. Multiple allergen simultaneous test (MAST, AdvanSure AlloScreen, LG Life Science, Daejeon, Korea) 방법으로 검사하였으며, class 2 이상을 양성으로 해석하였다.^{1,13}

알레르겐은 6개의 그룹으로 나누어 분류하였으며, 1그룹은 식품항원(soy bean, milk, egg white, crab, shrimp, peach, mackerel, cheese, tuna, codfish, salmon, pork, chicken, beef, citrus, wheat, rice, barley meal, garlic, onion, peanut, yeast, buckwheat, tomato), 2그룹은 꽃가루항원(acacia, ash, birch-alder, willow, hazelnut, cedar, oak, poplar, sycamore, bermuda grass, orchard grass, timothy grass, rye, goldenrod, pigweed, russin thistle, dandelion, sweet vernal grass, reed, pine, Japanese hop, ox-eye-daisy, mugwort, ragweed), 3그룹은 집먼지진드기항원(*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), 4그룹은 곰팡이항원(*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Candida albicans*), 5그룹은 동물 털항원(cat hair, dog hair), 그리고 6그룹은 바퀴벌레항원(cockroach)으로 분류하였다.

어느 항원에도 감작되지 않은 경우를 비감작군(nonsensitized)

이라고 하였으며, 한 그룹 내의 알레르겐에 대한 감작은 단일항원 감작(mono-sensitized), 두 개 이상의 그룹에서 각각 한 개 이상의 알레르겐에 감작된 경우를 다항원 감작(poly-sensitized)으로 정의하였다.¹⁴

3) 폐기능검사

폐기능검사는 미국흉부학회/유럽호흡기학회(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)의 지침에 따라 시행되었다.¹⁵ 1초간노력성호기량(FEV₁), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량과 노력성폐활량의 비율(FEV₁/FVC), 노력성호기중간유량(mean forced expiratory flow during the middle half of FVC, FEF_{25%-75%})을 측정하였고, 2014년 발표된 한국 정상 소아의 폐기능검사 추정 정상치의 공식을 따라 계산하였다.¹⁶

4) 호기산화질소 농도

호기중 산화질소 농도의 측정은 미국흉부학회/유럽호흡기학회의 지침에 따라 시행되었으며,¹⁵ Niox Mino analyzer (Aerocrine, Solna, Sweden)을 이용하여 측정한 결과값이다. 총폐용량까지 숨을 들이마시고 호기 속도를 50 mL/sec로 유지할 수 있도록 측정기를 통해 실제호기속도를 확인하며 숨을 내쉬면서 측정되었다.

5) 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistic 20.0 (IBM Co., Armonk, NY,

USA)을 사용하였다. 통계값은 빈도(%) 또는 중위수(사분범위)로 표기하였으며, 정규 분포를 따르지 않는 두 군 간의 빈도 분석은 chi-square test를 이용하였고, 중위수는 Mann-Whitney test로 분석하였다. 세 군 이상의 빈도 분석은 chi-square test를 이용하였고, 중위수는 Kruskal-Wallis test로 분석하였으며, 기대 빈도가 5보다 작은 셀이 전체의 20% 이상인 경우에는 Fisher exact test를 이용하였다. 한편, 연령별 알레르겐 감작률의 증감 등 세 군에서 빈도의 추세 분석은 linear by linear association test로 평가하였으며, 중위수 추세분석은 Jonckheere-terpstra test를 이용하였다. *P*값이 0.05 미만을 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 분포 및 특징

2008년 1월부터 2017년 12월까지 비염 증상으로 10년 동안 고려대학교 안암병원 소아청소년과 외래를 방문한 2,572명의 18세 이하 환자 중 알레르겐 감작 검사를 시행한 환자는 총 1,034명이었으며, 이 중 알레르기비염군은 737명(71.3%), 비알레르기비염군은 297명(28.7%)이었다. 알레르기비염의 진단율은 연령이 증가할수록 점차 증가하는 추세였다($P < 0.001$) (Fig. 1).

총 대상자의 연령 중위수(사분범위)는 6.9세(4.7–10.0세)였으며, 남아가 634명(61.3%)으로 여아보다 많았고, 남아의 비율은 알레르기비염군에서 65.1%, 비알레르기비염군의 51.9%에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 알레르기비염군의 연령의 중위수는 7.5세

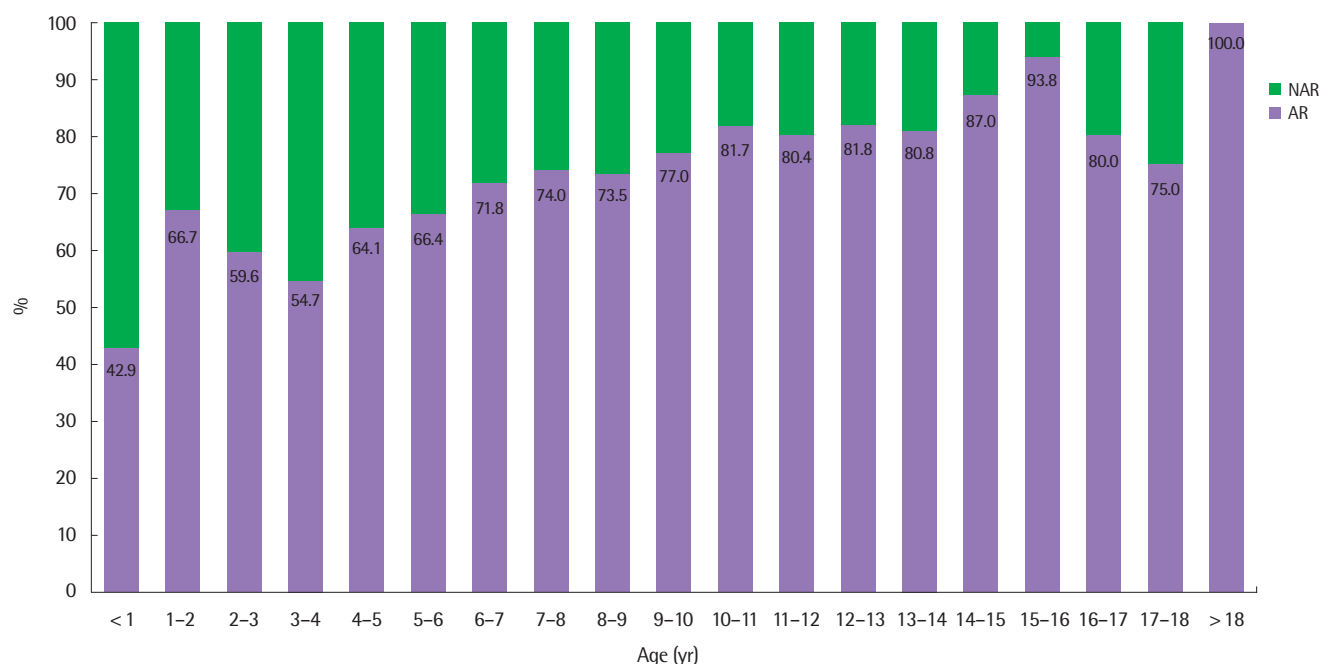


Fig. 1. Prevalence of allergic rhinitis (AR) and nonallergic rhinitis (NAR) at different ages.

Table 1. Demographics of study subjects

Variable	AR (n= 737)	Non-AR (n= 297)	Total (n= 1,034)	P-value
Age (yr)	7.5 (5.0–10.5)	5.8 (4.1–8.7)	6.9 (4.7–10.0)	<0.001
Boys	480 (65.1)	154 (51.9)	634 (61.3)	<0.001
Clinical feature				
Sneezing	433 (58.8)	191 (64.3)	624 (60.3)	0.098
Rhinorrhea	314 (42.6)	134 (45.1)	448 (43.3)	0.461
Itching	179 (24.3)	57 (19.2)	236 (22.8)	0.077
Nasal obstruction	403 (54.7)	170 (57.2)	573 (55.4)	0.454
Comorbidity				
AD	228 (30.9)	76 (25.6)	304 (29.4)	0.088
Asthma	219 (29.7)	51 (17.2)	270 (26.1)	<0.001
Sinusitis	195 (26.5)	92 (31.0)	287 (27.8)	0.142
Sleep disturbance	25 (3.4)	16 (5.4)	41 (4.0)	0.137
Parental allergy	382 (51.8)	160 (53.9)	542 (52.4)	0.552
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.8 (6.4–9.5)	7.9 (6.4–9.6)	7.8 (6.4–9.5)	0.516
Eosinophils (%)	4.1 (2.4–6.8)	2.1 (1.2–3.4)	3.5 (1.9–6.0)	<0.001
ESR (mm/hr)	7.0 (3.0–13.0)	6.0 (3.0–13.0)	7.0 (3.0–13.0)	0.509
Total IgE (kU/L)	204.4 (83.1–528.0)	42.5 (19.5–91.7)	129.2 (44.0–375.0)	<0.001
ECP ($\mu\text{g/L}$) (n=810)	17.9 (8.6–34.6)	9.7 (5.5–19.4)	15.0 (7.3–30.7)	<0.001

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgE, immunoglobulin E; ECP, eosinophil cationic protein.

(5.0–10.5세)로 비알레르기비염군의 5.8세(4.1–8.7세)보다 유의하게 높았다($P<0.001$). 재채기, 콧물, 가려움, 코막힘 등 임상 증상의 빈도는 두 군 간의 차이가 없었다. 백혈구 수, 적혈구 침강속도는 두 군 간의 차이가 없었으나, 알레르기비염군에서 혈중 호산구 비율의 중위수는 4.1% (2.4%–6.8%, $P<0.001$), 혈청 총 IgE는 204.4 IU/L (83.1–528.0 IU/L, $P<0.001$), 호산구양이온단백 농도는 17.9 $\mu\text{g/L}$ (8.6–34.6 $\mu\text{g/L}$, $P<0.001$) 으로 모두 알레르기비염군에서 유의하게 높았다(Table 1).

2. 알레르기비염군과 비알레르기비염군의 가족력 및 동반질환

알레르기질환의 가족력(아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식)의 빈도는 부와 모로 나누어서 살펴보았으나 알레르기비염군과 비알레르기비염군 간의 유의한 차이는 없었다. 동반질환의 경우 아토피피부염, 천식, 부비동염, 수면 장애 중 한가지 이상을 갖는 환자의 비율이 알레르기비염군에서 525명(71.2%), 비알레르기비염군에서 191명(64.3%)로 알레르기비염군에서 유의하게 높았다($P=0.029$). 그러나 아토피피부염이 있는 환자는 알레르기비염군에서 228명(30.9%), 비알레르기비염군에서 76명(25.6%)이며($P=0.088$), 부비동염은 알레르기비염군 195명(26.5%), 비알레르기비염군 92명(31.0%) ($P=0.142$), 수면 장애의 동반은 알레르기비염군 25명(3.4%), 비알레르기비염군 16명(5.4%) ($P=0.137$)으로 두 군에서 유의한 차이가 없었고, 기관지천식의 경우에만 알레르기비염군에서 219명(29.7%)으로 비알레르기비염군의 51명(17.2%)보다 유의하게 더 높

Table 2. Pulmonary function test results in subjects with AR and non-AR

Variable	AR (n= 267)	Non-AR (n= 84)	Total (n= 351)	P-value
FEV ₁ (%pred)	90.0 (82.0–101.0)	92.0 (82.0–100.8)	90.0 (82.0–101.0)	0.749
FVC (%pred)	95.0 (87.0–104.0)	95.0 (87.0–104.0)	95.0 (87.0–104.0)	0.763
FEV ₁ /FVC (%)	87.0 (83.0–92.0)	88.0 (84.0–92.8)	88.0 (83.0–92.0)	0.275
FEF _{25%–75%} (%)	89.0 (72.0–106.0)	92.0 (75.5–106.5)	89.5 (73.0–106.0)	0.395
FeNO (ppb)	22.0 (13.0–40.0)	11.0 (7.0–16.0)	17.0 (11.0–31.8)	<0.001

Values are presented as median (interquartile range).

AR, allergic rhinitis; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

았다($P<0.001$) (Table 1).

3. 두 군에서 폐기능검사와 호기산화질소 농도

폐기능검사를 시행한 대상자는 총 351명으로 알레르기비염군 267명과 비알레르기비염군 84명에서 결과를 분석할 수 있었다. 알레르기비염군과 비알레르기비염군에서 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF_{25%–75%} 모두 유의한 차이는 없었으나, 호기산화질소 농도의 중위수는 알레르기비염군에서 22.0 ppb (13.0–40.0 ppb)으로 비알레르기비염군의 11.0 ppb (7.0–16.0 ppb)보다 유의하게 높았다($P<0.001$) (Table 2).

4. 두 군에서 치료 약제의 사용

비염 증상의 치료를 위해 주로 2세대 항히스타민제, 비강 내 스테

로이드제, 류코트리엔 조절제를 사용하였으며, 전체 1,034명 중 항히스타민제를 사용한 환아는 839명(81.1%), 비강 내 스테로이드제 634명(61.3%), 류코트리엔 조절제 241명(23.3%)이었다. 항히스타민제의 사용 빈도는 알레르기비염군과 비알레르기비염군에서 차이가 없었으나, 비강 내 스테로이드제 사용 빈도는 알레르기비염군에서 472명(64.0%)으로 비알레르기비염군 162명(54.5%)에 비해 유의하게 높았고($P=0.005$), 류코트리엔 조절제의 사용 빈도 또한 알레르기비염군에서 186명(25.2%)으로 비알레르기비염군 55명(18.5%)보다 유의하게 높았다($P=0.021$). 한편, 항히스타민제와 비강 내 스

테로이드제를 함께 사용하는 빈도는 알레르기비염군에서 441명(59.8%)으로 비알레르기비염군의 151명(50.8%)보다 유의하게 높았다($P=0.008$) (Table 3).

5. 알레르기비염군의 연령에 따른 특징

737명의 알레르기비염군 내에서 각 연령별 그룹은 0–6세 332명(45.0%), 7–12세 328명(44.5%), 13–18세 77명(10.4%)이었다. 남아의 비율은 0–6세 65.7%, 7–12세 62.8%, 13–18세 72.7%로 연령의 증가와 관련이 없었다. 임상 증상의 경우, 코 가려움증의 빈도는 7–12세에서 95명(29.0%), 13–18세에서 9명(11.7%)으로 두 그룹의 차이를 보였으나($P=0.004$), 연령에 따라 감소하는 추세로 보기는 어려웠고($P=0.597$), 코막힘 증상의 빈도는 0–6세에서는 163명(49.1%), 7–12세에서는 195명(59.5%)로 학동기에 유의하게 많았으며($P=0.022$), 연령이 증가할수록 코막힘 증상의 빈도가 증가하는 경향을 보였다($P=0.016$). 알레르기질환의 가족력은 부모의 알레르기비염 모두 환아의 연령이 증가할수록 감소하는 경향을 보였고($P=0.029$, $P=0.020$), 부모의 아토피피부염, 기관지천식의 빈도는 환아의 연령의 증가와 관련이 없었다. 동반 질환 중 아토피피부염 진단율은 0–

Table 3. Medication use in subjects with AR and non-AR

Variable	AR (n=737)	Non-AR (n=297)	Total (n=1,034)	P-value
Antihistamine	598 (81.1)	241 (81.1)	839 (81.1)	0.999
INS	472 (64.0)	162 (54.5)	634 (61.3)	0.005
LTRA	186 (25.2)	55 (18.5)	241 (23.3)	0.021
Antihistamine with INS	441 (59.8)	151 (50.8)	592 (57.3)	0.008

Values are presented as number (%).

AR, allergic rhinitis; INS, intranasal steroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist.

Table 4. Characteristics of study subjects according to the age groups

Variable	AR (n=737)			P-value*	Non-AR (n=297)			P-value*
	0–6 Years (n=332)	7–12 Years (n=328)	13–18 Years (n=77)		0–6 Years (n=188)	7–12 Years (n=96)	13–18 Years (n=13)	
Age (yr)	4.8 (3.8–5.9)	9.5 (8.3–10.9)	14.8 (13.9–16.4)		4.4 (3.2–5.6)	9.0 (8.1–10.6)	14.4 (13.1–16.0)	
Boys	218 (65.7)	206 (62.8)	56 (72.7)	0.633	100 (53.2)	49 (51.0)	5 (38.5)	0.390
Clinical feature								
Sneezing	208 (62.7)	181 (55.2)	44 (57.1)	0.108	125 (66.5)	57 (59.4)	9 (69.2)	0.466
Rhinorrhea	155 (46.7)	126 (38.4)	33 (42.9)	0.132	92 (48.9)	41 (42.7)	1 (7.7)	0.015
Itching	75 (22.6)	95 (29.0)	9 (11.7)	0.597	29 (15.4)	26 (27.1)	2 (15.4)	0.092
Nasal obstruction	163 (49.1)	195 (59.5)	45 (58.4)	0.016	101 (53.7)	59 (61.5)	10 (76.9)	0.061
Comorbidity	225 (67.8)	247 (75.3)	53 (68.8)	0.234	125 (66.5)	58 (60.4)	8 (61.5)	0.348
AD	86 (25.9)	123 (37.5)	19 (24.7)	0.151	41 (21.8)	33 (34.4)	2 (15.4)	0.181
Asthma	78 (23.5)	110 (33.5)	31 (40.3)	<0.001	34 (18.1)	16 (16.7)	1 (7.7)	0.430
Sinusitis	115 (34.6)	64 (19.5)	16 (20.8)	<0.001	67 (35.6)	22 (22.9)	3 (23.1)	0.033
Sleep disturbance	13 (3.9)	10 (3.0)	2 (2.6)	0.469	11 (5.9)	3 (3.1)	2 (15.4)	0.848
Parental allergy	183 (55.1)	164 (50.0)	35 (45.5)	0.077	99 (52.7)	57 (59.4)	4 (30.8)	0.884
Father								
AD	12 (3.6)	11 (3.4)	2 (2.6)	0.677	5 (2.7)	5 (5.2)	0 (0.0)	0.618
AR	98 (29.5)	81 (24.7)	14 (18.2)	0.029	51 (27.1)	21 (21.9)	3 (23.1)	0.376
Asthma	5 (1.5)	9 (2.7)	3 (3.9)	0.149	1 (0.5)	4 (4.2)	1 (7.7)	0.011
Mother								
AD	9 (2.7)	10 (3.0)	3 (3.9)	0.597	6 (3.2)	3 (3.1)	0 (0.0)	0.682
AR	113 (34.0)	92 (28.0)	17 (22.1)	0.020	56 (29.8)	40 (41.7)	3 (23.1)	0.254
Asthma	7 (2.1)	9 (2.7)	4 (5.2)	0.178	4 (2.1)	2 (2.1)	0 (0)	0.739

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis.

*Linear-by-linear association test.

6세에서 86명(25.9%), 7-12세에서 123명(37.5%)로 7-12세에서 가장 높았다. 기관지천식 진단율은 0-6세 78명(23.5%), 7-12세 110명(33.5%), 13-18세 31명(40.3%)로 0-6세에 비해 7-12세, 13-18세에서 유의하게 많은 것을 확인하였고($P=0.002$), 연령이 증가할수록 기관지천식 진단율이 증가하였다($P<0.001$). 그러나 부비동염 진단율은 0-6세 115명(34.6%), 7-12세 64명(19.5%)로 학령전기에서 부비동염 진단율이 상대적으로 높았다($P<0.001$) (Table 4).

6. 비알레르기비염군의 연령에 따른 특징

297명의 비알레르기비염군 내에서 각 연령별 그룹은 0-6세 188명(63.3%), 7-12세 96명(32.3%), 13-18세 13명(4.4%)이었다. 비알레르기비염군 내에서 연령의 증가에 따라 남아의 비율은 유의한 차이가 없었으며, 콧물 증상의 빈도는 0-6세 48.9%, 7-12세 42.7%, 13-18세 7.7%로 연령이 증가할수록 유의하게 감소하였고($P=0.015$), 재채기, 가려움, 코막힘 증상의 빈도는 연령별 그룹 간 차이가 없었다. 또한, 동반 질환 중 부비동염의 진단율은 학령전기에서 상대적으로 높은 것이 확인되어 알레르기비염군과 같은 결과를 보였다. 알레르기질환의 가족력은 환자 아버지의 기관지천식의 빈도가 연령이 증가할수록 유의하게 증가하는 것을 확인하였다($P=0.011$) (Table 4).

7. 알레르기비염군의 원인 알레르겐 감작 빈도

혈청 MAST 검사를 통해 class 2 이상으로 알레르겐 감작 양성인 확인된 환아는 총 737명이었으며, 알레르겐 감작 양성은 집먼지진드기항원이 506명(48.9%)으로 가장 많았고 다음으로 식품항원 382명(36.9%), 동물털항원 185명(17.9%), 꽃가루항원 174명(16.8%), 곰팡이항원 117명(11.3%) 순이었다. 연령에 따른 알레르겐 감작 양성 빈도를 보면 식품항원에 대한 감작률은 학령 전기에서 가장 높았으나($P=0.035$), 집먼지진드기항원($P<0.001$), 곰팡이항원($P<0.001$), 동물털항원($P<0.001$) 등 흡입항원에 대한 감작률은 연령이 증가할수록 증가하였다(Fig. 2).

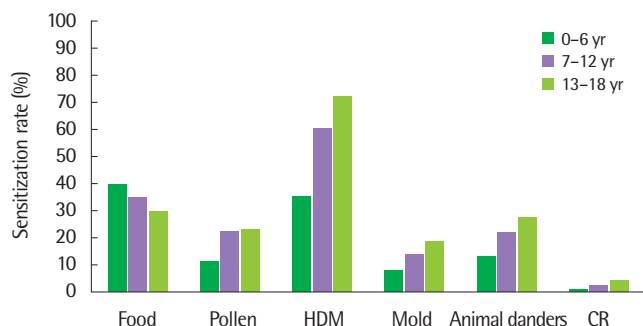


Fig. 2. Sensitization profiles in children with allergic rhinitis according to the age groups. HDM, house dust mite; CR, cockroach.

8. 알레르겐 감작 정도에 따른 임상적 특징의 비교

총 1034명의 대상 환자 중 혈청 MAST 검사 결과 비감작군은 297명(28.7%), 단일감작군은 334명(32.3%), 다중감작군은 403명(39.0%)이었다. 연령의 중위수는 비감작군 5.8세, 단일감작군 6.6세, 다중감작군 8.0세로 다중감작일수록 높은 연령을 보였다($P<0.001$). 남아의 비율도 비감작군 51.9%, 단일감작군 62.0%, 다중감작군 67.7%로 증가하는 것을 확인하였다($P<0.001$). 임상 증상과 알레르기질환의 가족력은 그룹 간의 유의한 차이는 없었으나, 동반 질환의 경우에는 다중감작을 보일수록 아토피피부염($P=0.046$), 기관지천식($P<0.001$)을 동반하는 비율이 증가하였다.

백혈구 수, 적혈구 침강속도, 폐기능검사 결과는 알레르겐 감작 정도에 따른 유의한 차이가 없었으나, 혈중 호산구 분율($P<0.001$), 혈청 총 IgE 농도($P<0.001$), 호산구양이온단백 농도($P<0.001$), 호기산화질소 농도($P<0.001$) 모두 다중감작군에서 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다(Table 5).

고 찰

이 연구에서는 비염 증상으로 외래를 방문한 18세 이하 환자 중 알레르겐 감작 검사를 시행한 1,034명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 비염 증상이 있는 소아 중 알레르겐 감작 양성이 확인된 알레르기비염의 진단율은 71.3% (737/1,034)로 2008년부터 2012년까지 516명을 대상으로 한 우리나라 소아에서의 연구 결과(76.9%)와 유사하였다.⁸ 알레르기비염은 비알레르기비염에 비해 알레르기질환의 가족력이나 증상의 차이는 없었으나, 천식을 동반하는 경우가 많았고 치료제로 비강 내 스테로이드제와 류코트리엔 조절제의 사용 빈도가 높았다.

이 연구 결과 지난 10년 동안 매년 알레르기비염의 진단율은 비알레르기비염보다 2배 이상 높았음을 확인할 수 있었다. 그러나 비염 증상이 있는 환자 중 비알레르기비염의 진단율도 평균 28.7%의 상당한 비율로 확인되었기 때문에 향후 알레르기비염뿐만 아니라 비알레르기비염의 치료 및 관리도 중요할 것으로 보인다. 저자들은 비염 증상으로 단일 대학병원 소아청소년과 외래를 방문한 소아청소년의 알레르기비염과 비알레르기비염의 임상 특징을 비교하고 연령별 특징을 분석하여 이를 바탕으로 우리나라 소아청소년 비염에 대한 약물치료, 환경관리, 예후 예측에 활용하고자 하였다.

알레르기비염의 진단율은 남아 634명(61.3%)으로 여아보다 많았다. 이는 2005년 일본의 27,971명의 초등학교생을 대상으로 알레르기질환의 연령별 유병률을 조사한 연구 결과와 일치하는 것으로 남아의 유병률이 여아보다 높았으며,¹⁷ 2008년부터 2012년까지 국내의 516명의 비염 증상을 보이는 초등학교생을 대상으로 알레르기비염의 임상 특징을 조사한 연구에서도 알레르기비염의 유병률이 남아에서 더 높았다.⁸ 이전 연구들과는 달리 이 연구는 대상 연령이

Table 5. Characteristics of study subjects according to the sensitization profile (total = 1,034)

Variable	Nonsensitized (n = 297, 28.7%)	Mono-sensitized (n = 334, 32.3%)	Poly-sensitized (n = 403, 40.0%)	P-value*
Age (yr)	5.8 (4.1–8.7)	6.6 (4.4–12.0)	8.0 (5.8–10.7)	<0.001
Boys	154 (51.9)	207 (62.0)	273 (67.7)	<0.001
Clinical feature				
Sneezing	191 (64.3)	199 (59.6)	234 (58.1)	0.103
Rhinorrhea	134 (45.1)	156 (46.7)	158 (39.2)	0.092
Itching	57 (19.2)	83 (24.9)	96 (23.8)	0.179
Nasal obstruction	170 (57.2)	175 (52.4)	228 (56.6)	0.955
Comorbidity	191 (64.3)	225 (67.4)	300 (74.4)	0.003
AD	76 (25.6)	97 (29.0)	131 (32.5)	0.046
Asthma	51 (17.2)	86 (25.7)	133 (33.0)	<0.001
Sinusitis	92 (31.0)	100 (29.9)	95 (23.6)	0.025
Sleep disturbance	16 (5.4)	12 (3.6)	13 (3.2)	0.160
Parental allergy	160 (53.9)	180 (53.9)	202 (50.1)	0.301
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.9 (6.4–9.6)	7.6 (6.3–9.6)	7.8 (6.5–9.4)	0.865
Eosinophils (%)	2.1 (1.2–3.4)	3.6 (2.1–6.1)	4.9 (2.7–7.7)	<0.001
ESR (mm/hr)	6.0 (3.0–13.0)	7.0 (3.0–15.0)	7.0 (3.0–12.0)	0.756
Total IgE (KU/L)	42.5 (19.5–91.7)	122.0 (44.3–264.4)	330.2 (142.0–718.6)	<0.001
ECP ($\mu\text{g/L}$)	9.7 (5.5–19.4)	17.4 (8.0–30.7)	19.3 (10.5–37.2)	<0.001
FEV ₁ (%predicted)	92.0 (82.0–100.8)	88.0 (80.8–100.0)	91.0 (84.0–101.0)	0.578
FVC (%predicted)	95.0 (87.0–104.0)	93.0 (84.0–102.3)	96.0 (88.5–106.5)	0.144
FEV ₁ /FVC (%)	88.0 (84.0–92.8)	89.0 (83.0–92.3)	86.0 (83.0–92.0)	0.072
FEF _{25%–75%} (%)	92.0 (75.5–106.5)	90.0 (73.0–107.0)	87.0 (69.0–105.0)	0.250
FeNO (ppb)	11.0 (7.0–16.0)	18.0 (12.0–31.0)	25.0 (14.0–45.5)	<0.001

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgE, immunoglobulin E; ECP, eosinophil cationic protein; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

*Linear-by-linear association or Jonckheere-Terpstra test.

0세에서 18세로 넓게 분포되어 있으나 마찬가지로 알레르기비염 진단율은 학령전기, 학령기, 학령후기 모두에서 남아의 진단율이 높았다. 이는 2007년 영국에서 전 연령을 대상으로 시행된 알레르기질환의 유병률 조사 연구 결과에서 만 16세를 기점으로 이전에는 남자의 유병률이 높고 이후에는 여성의 유병률이 높아진다는 것과 비슷한 결과이다.¹⁸

동반질환 중 기관지 천식 동반은 알레르기비염군에서 29.7%로 비알레르기비염군의 17.2%보다 유의하게 높았다. 알레르기비염은 비점막의 염증과 콧물, 코막힘, 재채기 등을 특징으로 하는 상부기도질환이며,¹ 기관지천식은 기관지과민성과 가역적인 기도 폐쇄를 특징으로 하는 하부 기도의 만성염증성질환이다. 그러나 알레르기는 IgE-매개 또는 비매개에 의한 면역학적 기전으로 야기되는 전신적 과민반응으로,¹⁹ 알레르기비염과 기관지 천식은 “one airway, one disease” 또는 “united airway disease” 개념에서 만성알레르기 염증 반응을 공유하고 있는 상태이다.²⁰ 그렇기 때문에 알레르기비염은 기관지천식의 위험 인자로 알려져 있으며,²¹ 천식 환자의 60%–78%에서 알레르기비염이 동반된다는 연구 결과도 보고된 바 있고,²⁰ 이는 이 연구와 동일한 결과를 보여준다. 그러나 비알레르기비

염의 상당수(17.2%)에서 기관지천식이 동반되는 것이 확인되어 비알레르기비염에서도 기관지천식의 동반 유무에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

한편, “one airway, one disease” 개념에서 천식 발생 가능성을 예측하기 위해 기저 폐기능과 기관지과민성을 확인하는 것이 의미있다고 생각되어 성인에서는 알레르기비염 환자에서 폐기능과 기관지과민성 측정에 대한 많은 연구 결과들이 진행되었는데, 알레르기비염 환자에서 폐기능이 감소되어 있고 메타콜린 등에 대한 기관지과민성이 증가되어 있다는 여러 연구 결과가 보고되고 있다.²² 이에 이 연구에서는 비염 증상이 있는 환아를 대상으로 폐기능검사와 호기산화질소 농도를 평가하였다. 폐기능검사 결과 두 군에서 기저 폐기능의 유의한 차이는 보이지 않았으며, 2016년 집면지진드기 항원 감작 및 현증 알레르기비염을 가지는 우리나라 초등학교 89명과 건강한 대조군 580명을 대상으로 진행한 연구와 동일한 결과였다.²³ 이는 알레르겐 감작과 폐기능 사이에 관련성이 있고 두 지표 모두 기관지천식의 중요한 지표임에는 틀림없으나, 알레르기질환의 서로 다른 면을 반영하기 때문에 반드시 일치하지는 않는 것으로 해석할 수 있다. 이 연구에서 호기산화질소 농도는 알레르기비

염균에서 유의하게 높음을 확인할 수 있었다. 호기산화질소 농도는 기도의 호산구성 염증을 반영하는 지표로 천식 뿐만 아니라 알레르기비염에서도 높은 것으로 알려져 있다.²⁴ 알레르기비염군에서 혈액 호산구 염증 지표가 높은 것과 관련이 있다. 알레르기비염군에서 호기산화질소의 농도가 유의하게 높은 것은 상기도의 호산구성염증이 반영된 결과라고 생각할 수 있으나 폐기능검사의 차이는 없었다. 이는 두 군에서 기도의 호산구성염증 정도는 차이가 있지만 기저 폐기능 저하 등은 아직 보이지 않는 것으로 볼 수 있겠다.

비염 증상의 치료제로서 항히스타민제를 사용하는 환아는 839명(81.1%)으로 항히스타민제가 가장 많이 사용되었으나, 알레르기비염군과 비알레르기비염군에서의 사용 빈도는 유의한 차이가 없었다($P=0.999$). 항히스타민제는 알레르기의 주요 매개체인 히스타민의 작용을 억제하여 재채기, 콧물, 가려움증 등 알레르기비염 증상을 조절하고,²⁵ 비알레르기비염에서도 항콜린성 작용을 통해 비염 증상을 조절할 수 있다. 또한, 비강 내 스테로이드제($P=0.005$)와 류코트리엔 조절제($P=0.021$)의 사용빈도는 알레르기비염군에서 유의하게 높았다. 류코트리엔은 비점막의 혈관 평활근을 이완시켜 혈관 투과성을 증가시키고 호산구의 이동을 촉진시켜 알레르기염증반응을 유발하며, 알레르기비염군에서 기관지 천식의 동반률이 유의하게 높았기 때문에 류코트리엔 조절제의 사용 빈도가 높은 것으로 볼 수 있다.

알레르기질환을 일으키는 다양한 요인 중 흡입 알레르겐에 대한 감작은 알레르기비염과 기관지천식의 발생에 있어 중요한 위험 인자이다.²⁶ 특히, 연령이 증가할수록 흡입 알레르겐에 대한 감작률이 증가하고, 식품 알레르겐에 대한 감작률은 생후 첫 1년 동안은 높지만 연령이 증가할수록 감소하는 경향을 보인다.²⁷ 이 연구에서 알레르기비염군 737명 중 집먼지진드기류에 감작된 환아는 506명(48.9%)으로 가장 높았으며, 이는 2012년 우리나라 5,094명의 초·중·고등학생을 대상으로 시행된 연구에서 집먼지진드기 감작률이 지역에 따라 38.1%~55.4%로 가장 높았던 결과와 일치하였고,²⁸ 2014년 알레르기 증상이 있는 6세 미만 295명의 환아들의 알레르겐 감작 패턴을 조사한 연구에서도 같은 결과를 확인하였다.²⁹ 또한, 2014년의 연구에서는 연령이 증가할수록 집먼지진드기류뿐만 아니라 꽃가루, 곰팡이류, 동물 털류 등 흡입 알레르겐에 대한 감작률은 증가하고 식품 알레르겐에 대한 감작률은 감소하는 경향을 보이며,²⁹ 이 역시 이 연구 결과와 일치하였다. 연령이 증가함에 따라 실외 활동이 많아짐으로써 흡입 알레르겐에 노출이 증가하기 때문일 것으로 볼 수 있다.

한편, 혈청 MAST 검사 결과 한 그룹 내에서 다수의 알레르겐에 대한 감작이 확인된 경우를 단일항원 감작으로, 두 개 이상의 그룹에서 각각 한 개 이상의 알레르겐에 감작된 경우를 다항원 감작으로 정의하였고, 연령이 증가할수록 다항원 감작을 보이는 것을 확인하였다($P<0.001$). 이는 2014년 6세 미만의 알레르기 증상이 있

는 295명의 환아를 대상으로 시행된 국내 연구와 일치하는 결과로,²⁹ 연령의 증가와 다항원 감작이 관련이 있음을 설명할 수 있겠다. 또한, 이전 연구와 같은 결과로,³⁰ 혈중 호산구 분율($P<0.001$), 혈청 총 IgE 농도($P<0.001$) 모두 다항원 감작을 보일수록 유의하게 증가하였다. 혈청 총 IgE 농도와 알레르기질환 사이에는 강한 연관성이 있으므로,³¹ 다항원 감작을 보일수록 아토피피부염($P=0.046$), 기관지천식($P<0.001$)을 동반하는 비율이 증가하는 결과를 설명할 수 있겠다.

이 연구의 제한점으로는 일개 3차 병원 외래를 방문한 소아를 대상으로 하였기 때문에 국내 전체 알레르기비염군을 대표하기는 어렵다는 것이다. 비염 증상이 있는 환아들을 대상으로 한 이 연구에서 알레르기비염의 진단율은 71.3%, 비알레르기비염은 28.7%이다. 한국의 일반 초·중고 학생들을 대상으로 시행된 연구에서 비염 증상이 있는 환아 중 피부단자검사와 ISAAC 설문지를 이용하여 진단한 비알레르기비염의 유병률은 56.3%로 이 연구보다 높았다.³² 이 연구는 설문지를 통한 역학조사가 아닌 의사가 직접 진단하였기 때문에 일반 인구를 대상으로 한 연구와 다른 결과가 나왔을 것으로 생각한다. 일반적으로 설문지를 통한 연구에서는 해부학적 원인에 의한 비염이나 감염에 의한 비염 등이 비알레르기비염군에서 제외되지 못했기 때문에 이로 인해 비알레르기비염의 유병률이 높게 평가되었을 가능성이 있다.

이 연구에서는 비알레르기비염의 세부분류를 하지 않았는데 소아의 비알레르기비염 분류는 아직 많은 연구가 필요한 분야로, 특히 국소알레르기비염이라는 개념이 도입되어 비염의 분류는 더 복잡해졌고 이는 곧 비염의 분류가 아직 확실하지 않다는 것을 의미한다.³³ 또한, 소아에서는 바이러스감염 후 발생하는 감염성비염이 많으며, 성인에서보다 비알레르기비염의 분류를 잘 하지 않는 경향이 있다.¹⁸ 그리고 환아 전체에서 폐기능검사와 호기산화질소 농도의 측정을 시행하지 못하고 협조 가능한 연령에서만 시행된 것도 분석의 제한점으로 볼 수 있다. 후향적으로 의무기록을 검토하였기 때문에 연령, 성별 분포가 고르지 않고 간혹 평가되지 않은 항목도 있으며 보호자의 주관적 견해가 반영되어 있을 수 있는 것도 고려해야 할 한계점이다. 이번 연구에서 알레르기비염군 중 113명(15.3%)은 식품항원에만 감작되었다. 물론, 알레르기비염 환자에서 흡입항원 감작이 대다수이지만, 우리 연구와 같이 식품항원 감작이 상당수 있는 다른 연구들이 있었다.^{29,34-36} 알레르기질환의 발생기전 중 하나로 최근 장내 마이크로바이옴 불균형과의 관련성이 제시되고 있다. 최근 연구들에서 장내 마이크로바이옴의 불균형은 식품항원 감작과 알레르기비염 발생과 관련이 있음이 보고되었다.³⁷⁻³⁹ 411명의 알레르기 고위험 출생코호트에서도 영아의 장내 세균총의 다양성 감소가 알레르겐 감작, 알레르기비염과 관련이 있었으며, 이러한 결과는 장내 미생물총의 불균형이 알레르기질환의 발생에 영향을 일으켜 나타난다고 하였다.³⁸ 한편, 혈청 MAST 방법을 이용하여

정량적 평가는 어려웠으나 알레르겐 감작 유무를 판단하기에 크게 문제가 되지는 않을 것으로 생각한다.

결론적으로, 비염 증상으로 단일 대학병원 소아청소년과 외래를 방문한 소아청소년 환자의 71.3%는 알레르기비염이었으나, 비알레르기비염군도 28.7%로 상당수였다. 또한, 평균연령, 남아의 비율, 호기산화질소 농도 및 비강 내 스테로이드제 사용 빈도가 높고, 기관지 천식을 동반하는 경우가 많으며, 연령이 증가할수록 흡입 항원에 대한 감작이 증가하였다. 알레르기비염군 중에서도 다중감작군은 단일감작군에 비해 연령이 높고, 아토피피부염 또는 기관지천식을 동반하는 비율이 높았으며 혈중 IgE 농도가 높았다. 이 결과를 바탕으로 우리나라 소아청소년 비염에 대한 약물치료, 환경관리, 예후 예측에 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Ahn JY, Kim JE, Choi BS. Symptomatic differences between allergic and nonallergic rhinitis in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:341-5.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8-160.
- Health Insurance Review & Assessment Service. Disease and procedure statistics [Internet]. Seoul (Korea): Health Insurance Review & Assessment Service. c2018 [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020045030000&brdScnBltno=4&brdBltno=2371&pageIndex=3#none>.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. 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.
- Ahn K, Kim J, Kwon HJ, Chae Y, Hahm MI, Lee KJ, et al. The prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in Korean children: nationwide cross-sectional survey using complex sampling design. *J Korean Med Assoc* 2011;54:769-78.
- 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.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of allergic diseases in Korean children, 2010 [Internet]. Osong (Korea): Korea Centers for Disease Control & Prevention [cited 2019 Feb 7]. Available from: http://www.cdc.go.kr/board.es?mid=a20602010000&bid=0034&act=view&list_no=12633
- Kim JS, Kang HS, Jang HJ, Kim JH, Lim DH, Son BK. Clinical features of allergic rhinitis in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:116-23.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
- Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:S13-47.
- Oh EM, Eun SH, Park SH, Seo YS, Kim J, Seo WH, et al. Sleep disturbance in children with allergic disease. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:70-6.
- Rim JH, Park BG, Kim JH, Kim HS. Comparison and clinical utility evaluation of four multiple allergen simultaneous tests including two newly introduced fully automated analyzers. *Pract Lab Med* 2016;4:50-61.
- Kang H, Yu J, Yoo Y, Kim DK, Koh YY. Coincidence of atopy profile in terms of monosensitization and polysensitization in children and their parents. *Allergy* 2005;60:1029-33.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Park CH, Kim HB, Jung YH, Lee E, Yang SI, Seo JH, et al. Predicted normal values of pulmonary function tests in normal Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:187-93.
- Futamura M, Ohya Y, Akashi M, Adachi Y, Odajima H, Akiyama K, et al. Age-related prevalence of allergic diseases in Tokyo schoolchildren. *Allergol Int* 2011;60:509-15.
- Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J* 2007;16:28-35.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:11S-16S.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
- Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007;62:1051-6.
- Chung E, Park J, Lee SY, Choi YJ, Hong SJ, Park KS. Risk factors, lung function and bronchial hyperresponsiveness in current dust mite-induced allergic rhinitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:49-54.
- Moon SH, Jang HJ, Park YS, Lee WY, Lim DH, Kim JH. Fractional exhaled nitric oxide in Korean children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:439-45.
- Hur GY. Treatment of allergic rhinitis. *Korean J Med* 2013;85:463-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yoon JW, Lee SM, Kim JH, Kim NY, Baek JH, Baek HS, et al. 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. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:272-6.
- de Jong AB, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, mono-sensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:166-71.
- Ballardini N, Bergström A, Wahlgren CF, van Hage M, Hallner E, Kull I, et al. IgE antibodies in relation to prevalence and multimorbidity of eczema, asthma, and rhinitis from birth to adolescence. *Allergy* 2016;71:342-9.
- Kim DH, Lim DH, Samra M, Kim EH, Kim JH. How accurate are the ISAAC questions for diagnosis of allergic rhinitis in Korean children? *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1527.
- Mo JH. Clinical features of nonallergic rhinitis in children. *Allergy Asthma*

- Respir Dis 2015;3:311-2.
34. Chawes BL, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:567-73.
35. Lin H, Lin R, Li N. Sensitization rates for various allergens in children with allergic rhinitis in Qingdao, China. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:10984-94.
36. Pénard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;60:1165-71.
37. Plunkett CH, Nagler CR. The influence of the microbiome on allergic sensitization to food. *J Immunol* 2017;198:581-9.
38. Bisgaard H, Li N, Bønnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.
39. Chiu CY, Chan YL, Tsai MH, Wang CJ, Chiang MH, Chiu CC. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ J* 2019;12:100021.