

소아의 혈청 특이 IgE 측정 검사를 위한 적절한 항원 선택

이용주¹, 양현종², 윤중서³, 한만용⁴, 김창근⁵, 김진택³; 대한소아알레르기 호흡기학회 연구위원회

¹한림대학교 강남성심병원 소아청소년과, ²순천향대학교 서울병원 소아청소년과, ³가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ⁴CHA 의과대학교 분당차병원 소아청소년과, ⁵인제대학교 상계백병원 소아청소년과

Proper allergen selection for serum specific IgE test in children

Yong Ju Lee,¹ Hyeon-Jong Yang,² Jong-Seo Yoon,³ Man-Yong Han,⁴ Chang Keun Kim,⁵ Jin Tack Kim³; and the Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease Research Executive Committee

¹Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ³Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University, Seoul; ⁴Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Bundang; ⁵Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Identifying allergic sensitization is important for the proper diagnosis and management of allergic diseases. Skin prick testing and measuring serum specific IgE antibodies are standard tests to confirm allergic sensitization. Skin prick testing has many advantages, but it is difficult to perform on young children. Serum specific IgE can be easily performed on young children, but it can be performed only up to 12 antigens in patients younger than 6 years due to insurance coverage. Therefore, it is important to select appropriate antigens for the patients. Appropriate allergens may vary depending on the patient's age, accompanying disease, and residential area, so that detailed history taking is essential for proper allergen selection. In this review, we will discuss considerations for selecting appropriate allergens for clinicians when performing an allergy test on difficult-to-test children under 6 years of age. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:237-240)

Keywords: Allergens, Atopic dermatitis, Allergic rhinitis, Asthma

서 론

알레르기질환의 원인을 찾아내기 위해서는 자세한 병력청취를 통하여 원인물질을 의심하고, 피부단자시험, 혈청 특이 IgE 항체검사, 항원유발검사 등을 통하여 원인물질을 확인하는 과정이 필요하다.^{1,2} 알레르기질환의 원인을 진단하는 가장 정확한 방법은 항원 유발검사이나 시간과 비용이 많이 드는 문제와 일부의 경우 아나필락시스 발생의 위험으로 인해 피부단자검사나 혈청 특이 IgE 항체검사를 많이 실시하고 있다.

알레르기검사를 위한 우리나라의 보험기준은 피부단자검사를 우선 시행하는 것을 원칙으로 하고 혈청 특이 IgE 검사는 6종류 이내만 인정하고 있다. 그러나, 지난 2016년 9월부터 일부 특수한 경우 12종까지 보험적용을 하는 것으로 보험 기준이 변경되었다. 12종까

지 인정을 하는 경우는 첫째, 만 6세 미만의 소아나 정신적 또는 신체적 장애가 있어 협조가 곤란한 환자, 둘째, 심한 피부묘기증, 건피증, 전신성 습진 등의 광범위한 피부질환이 있어 피부단자검사가 불가능한 경우, 셋째, 피부단자검사 결과에 영향을 미치는 약물을 장기 투여하고 있으며 일시 중단을 할 수 없는 경우, 그리고, 마지막으로 피부단자검사 시 아나필락시스의 위험이 있는 경우 등이 있다.

혈청 특이 IgE 항체검사는 최대 12종까지의 제한이 있기 때문에 적절한 검사 항목 선정에 대해 자세한 병력청취가 매우 중요하다. 그러나, 알레르기를 전공하지 않은 임상사들의 경우 검사 항목 선정에 어려움을 겪는 경우가 많이 있다. 미국의 경우에도 소아과 의사의 80% 정도는 알레르기 진단에 어려움을 겪는 것으로 보고되고 있다.^{3,4}

이 논문에서는 알레르기검사를 하고자 할 때 고려할 사항들과

Correspondence to: Chang-Keun Kim  <https://orcid.org/0000-0003-4119-2849>
Asthma and Allergy Center, Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, 1342 Donggil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: +82-2-950-8832, Fax: +82-2-950-1662, E-mail: kimck@paik.ac.kr
Received: February 26, 2018 Revised: April 8, 2018 Accepted: April 20, 2018

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

연령, 질환에 따른 알레르기 감작률에 대한 국내보고들을 정리하여 알레르기를 전공하지 않은 임상 의사들이 6세 미만 소아 환자들의 알레르기검사를 실시할 때 참고할 수 있도록 하고자 한다.

피부단자검사 vs. 혈청 특이 IgE 검사

피부단자검사는 알레르기를 전공한 의사들이 보편적으로 가장 많이 사용하는 검사 방법이다.⁵⁶ 혈청 특이 IgE 항체검사의 특이도와 민감도를 평가하기 위한 기준이 되기도 하며, 검사 즉시 결과 판독이 가능한 것, 비용이 저렴한 것, 검사 기구가 간편하다는 장점들이 있다. 그러나 결과가 환자의 상태, 시험자의 숙련도, 검사방법, 검사 시약의 보존제, 항원의 농도, 측정 방법에 따라 달라지기도 한다.⁷⁸ 혈청 특이 IgE 항체검사는 검사에 의한 아나필락시스의 위험이 없고, 약물의 영향을 받지 않으며, 환자의 피부 상태에 관계 없이 검사 가능하고, 보다 객관적인 판독이 가능하며, 환자의 불편감이 적어 영유아들에게도 많이 사용하는 검사 방법이다.⁹

특이 항원 선택 시 고려사항

피부단자검사나 혈청 특이 IgE 검사를 실시할 때는 원칙적으로 철저한 병력 청취를 실시하여 알레르기 증상을 유발할 것으로 의심되는 항원을 포함하여 실시한다. 경우에 따라서는 아토피 유무를 선별하기 위해 감작의 가능성이 높은 알레르기 항원들을 선택하여 실시할 수 있다. 이때는 특이 IgE 양성 소견이 바로 임상적 진단을 의미하는 것은 아니고 알레르기 감작이 되어 있다는 것만을 의미하기 때문에 정확한 진단을 위해서는 알레르기 감작과 증상과의 인과관계가 확인이 되어야 한다. 알레르기 감작 가능성이 높은 항원들을 선택하기 위해서는 ‘알레르기 행진’을 이해할 필요가 있다. ‘알레르기 행진’이란 알레르기질환이 영유아 시기에는 아토피 피부염, 식품알레르기 등으로 발생하며, 연령이 증가함에 따라 천식 또는 알레르기비염 등으로 순차적으로 발생하는 것을 의미한다.¹⁰ 흔히 감작되는 항원도 1세경에는 계란, 우유와 같은 식품항원이 감작되고, 연령이 증가함에 따라 실내 흡입항원인 집먼지진드기, 실외 흡입항원인 꽃가루에 대한 감작이 진행된다.^{11,12} 생활환경¹³과 거주지역¹⁴⁻¹⁶에 따라 노출되는 실내 흡입항원과 실외 흡입항원 등이 차이를 보일 수 있기 때문에 알레르기검사 항목 선택은 환자의 연령, 갖고 있는 알레르기질환, 생활환경, 거주지역 등을 고려하여 선택하여야 한다. 우리나라에서 알레르기 증상으로 내원한 6세 미만 환자를 대상으로 조사한 연구에서는 2세 미만의 경우에는 60.6%가 식품에 감작이 되어 있었고, 7.1%만 흡입항원에 감작되어 있었다. 연령이 증가하며 감작 패턴에 변화를 보여 2-3세에서는 식품 57.1%, 흡입항원 20.2%, 4-5세에서는 식품 39.3%, 흡입항원 44.6%로 나이가 증가하며 식품항원에 대한 감작률은 감소하고 흡

입항원에 대한 감작률은 증가하는 경향을 나타내었다.¹⁷ 12세 이하 아토피피부염 환자를 대상으로 한 또다른 연구에서도 0-2세군과 3-6세군으로 구분하였을 때 식품항원에 대한 감작률은 67.5%에서 59.9%로 감소하고 흡입항원에 대한 감작률은 5.9%에서 53.9%로 증가하는 경향을 보였다.¹⁸

국내 전국 초등학교 중 임의배정된 45개 학교 1학년 3,840명의 흡입항원에 대한 감작률을 조사한 연구에서는 41.1%가 최소 한 개 이상의 항원에 감작 소견을 보였으며, 집먼지진드기에 대한 감작률(32.4%)이 가장 높았고, 다른 흡입항원들은 0.1%~4.4%의 감작률을 보였다. 또한, 감작률은 도시화와 월수입이 증가할수록 높아졌으며, 적절한 흡입항원은 지역에 따라 차이를 보였다.¹⁴ 전국 14,356명의 소아를 대상으로 한 연구에서는 20.8%가 알레르기비염을 동반하고 있었으며, 알레르기감작이 된 경우에는 집먼지진드기 87.3%, 꽃가루 37.0%, 곰팡이 12.4%, 애완동물 8.4%의 순으로 감작되어 있었으며, 서울과 중부내륙지방은 잡초가 흔한 꽃가루 원인이었고, 해안가와 남부내륙지방은 나무꽃가루가 가장 흔한 원인이었다.¹⁹

이와 같은 특성을 고려하여 6세 미만 소아의 알레르기검사를 할 때 항원의 선택은 식품알레르기 또는 아토피피부염이 있는 환자, 천명 또는 비염이 있으며 3세 미만인 경우, 천명 또는 비염이 있으며 3-5세인 경우로 구분하여 달리 처방할 수 있다.

식품알레르기 또는 아토피피부염

최근 Lee 등²⁰이 전국 대학병원에서 진단받은 식품알레르기 환자의 현황을 조사한 보고서에 따르면 소아에서 흔한 식품알레르기는 계란(27.6%), 우유(27.2%), 호두(6.9%), 밀(6.9%), 땅콩(5.3%), 대두(2.5%), 메밀(1.9%), 아몬드(1.7%), 잣(1.7%), 새우(1.6%)의 순서로 빈도가 높았으며, 2세 미만에서는 우유(34.8%), 계란(31.9%), 밀(7.8%), 호두(5.3%), 땅콩(3.8%), 대두(2.1%), 아몬드(1.8%), 잣(1.1%)의 순서로 빈도가 높았고 3-6세에서는 호두(14.4%), 계란(13.3%), 땅콩(10.8%), 우유(9.2%), 밀(6.7%), 메밀(4.6%), 잣(4.1%), 아몬드(3.1%), 새우(3.1%) 등의 순서로 빈도가 높았다.

단일기관에서 아토피피부염을 진단받은 소아 환자 4,661명의 알레르기 감작률을 보고한 연구에서는 0-2세의 68.5%, 3-6세의 75.6%가 한 개 이상의 알레르기항원에 감작이 되어 있었으며, 0-2세 환자에서는 식품항원에 67.5%, 흡입항원에 5.9%가 감작이 되어 있었으며, 3-6세 환자에서는 식품항원에 59.9%, 흡입항원에 53.9%가 감작이 되어 있었다.¹⁸

이와 같은 결과를 바탕으로 식품알레르기 또는 아토피피부염 환자의 알레르기검사 항목은 계란 흰자, 우유, 호두, 밀, 땅콩, 콩, 새우, 메밀, 생선(대구), 육류혼합(돼지고기, 소고기, 닭고기), 유럽집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*), 미국집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*) 등을 우선적으로 고려해 볼 수 있다(Table 1).

Table 1. Allergens for allergic test in infant and preschool children

Food allergy/atopic dermatitis	Wheezing/allergic rhinitis (<3 yr)	Wheezing/allergic rhinitis (3-5 yr)
Egg white	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>D. pteronyssinus</i>
Milk	<i>D. farinae</i>	<i>D. farinae</i>
Walnut	Egg white	Cat dander
Wheat	Milk	Dog dander
Peanut	Peanut	<i>Alternaria alternata</i>
Soybean	Soybean	Mold mix (Mx1)
Shrimp	Wheat	Cockroach
Buckwheat	Buckwheat	Oak
Fish (Cod)	Cat dander	Tree pollen mixture (Tx9)
Meat mixture (Fx73)	Dog dander	Grass pollen mixture (Gx2)
<i>D. pteronyssinus</i>	Mold mix (Mx1)	Weed pollen mixture (Wx1)
<i>D. farinae</i>	Wee pollen mixture (Wx1)	Japanese hop

D. pteronyssinus, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*.

천식 또는 비염

알레르기 증상으로 내원한 6세 미만 소아 환자를 대상으로 실시한 알레르기검사서에서 2세 미만의 경우 식품항원에 감작이 60.6%, 흡입항원에 감작이 7.1%, 2-3세의 경우 식품항원 감작 57.1%, 흡입항원 감작 20.2%, 4-5세의 경우 식품항원 감작 39.3%, 흡입항원의 감작이 44.6%로 나이가 증가할수록 흡입항원의 감작률이 증가하였다. 또한, 흡입항원에 대해 감작이 되어있는 경우, 천식 또는 알레르기비염의 진단비율이 유의하게 증가하였다.¹⁷ 전국 초중고 학생 1,820명을 대상으로 실시한 역학조사에서 초등학생의 현증 알레르기비염의 유병률은 32.4%에 달하였으며, 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 잔디, 돼지풀, 썩, 떡갈나무, 오리나무, 자작나무, 환삼덩굴에 감작이 되어 있는 경우 알레르기비염의 승산비(odds ratios)"가 증가하였다.²¹ 또 다른 6-7세를 대상으로 실시한 전국적 역학 조사에서는 18종의 흡입항원에 대하여 조사하였을 때 미국집먼지진드기, 유럽집먼지진드기, 저장진드기, 환삼덩굴(Japanese hop), 참나무(oak)의 순으로 감작이 많이 되어 있었다.¹⁴ 서울 동북부 4-6세 일반 학동전기 소아를 대상으로 설문 조사를 실시하였을 때, 알레르기비염의 유병률은 23.6%였으며, 천식의 유병률은 7.3%였다. 또한, 흡입항원에 대한 감작률은 집먼지진드기 41.7%, 나무꽃가루 9.8%, 동물털 5.5%, 잡초꽃가루 2.0%, 곰팡이 1.6%로 보고하였다.²² 광주지역 소아 1,485명을 대상으로 실시한 피부단자시험에서는 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 자작나무(birch), 오리나무(alder), 환삼덩굴, 흑색곰팡이(Alternaria), 고양이 비듬(cat dander), 일본삼나무(Japanese cedar), 호밀풀(rye grass), 썩(mugwort), 오리새(orchard graas)의 순으로 감작의 빈도가 높았다.²³

국내 연구에서 연령이 증가함에 따라 식품항원에 대한 감작률은

감소하고 실내 흡입항원과 실외 흡입항원이 순차적으로 증가하는 것을 보고하였고,¹⁷ 국외의 코호트 연구에서도 흡입항원에 대한 감작은 3세 이후에 증가하고,²⁴ 영유아기에 식품에 대한 감작이 있었던 경우 6세가 되었을 때 천식 또는 알레르기비염으로 진단받는 환자의 비율이 높은 것을 고려하여,²⁵ 천명 또는 비염 증상이 있으며 3세 미만의 환자들의 경우에는 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 계란 흰자, 우유, 땅콩, 콩, 밀, 메밀, 고양이, 개, 곰팡이 혼합(*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* 혼합, Mx1), 잡초꽃가루 혼합(두드리기썩, 썩, 질경이, 명아주류, 솔장다리 혼합, Wx1)의 순으로 검사를 고려할 수 있다. 천명 또는 비염 증상이 있으며 3-5세의 경우에는 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 고양이, 개, 흑색곰팡이, 곰팡이 혼합(Mx1), 바퀴벌레(cockroach), 참나무, 나무꽃가루 혼합(회색오리나무, 은색자작나무, 개암나무, 떡갈참나무, 버드나무 혼합, Tx9) 목초꽃가루 혼합(대서양풀, 호밀풀, 큰조아재비, 왕포아풀, 존슨그래스, 바이하그래스 혼합, Gx2), 잡초꽃가루 혼합(Wx1), 환삼덩굴 순으로 검사를 고려할 수 있다(Table 1).

제한점

알레르기검사 시 항원의 선택은 연령과 상관없이 병력청취를 통하여 의심되는 알레르기항원을 선택하여 실시하는 것이 기본적인 원칙이다. 따라서, 이 논문에서 환자의 연령과 동반질환을 고려하여 제시한 알레르기항원 선택에 대한 예시는 환자의 개인적 특성이 반영되지 않았기 때문에 모든 환자에게 공통적으로 사용하기에는 제한이 있으며, 검사항목 선정에 어려움을 겪는 임상 의들이 참고 자료로 사용될 수 있을 것으로 판단한다.

또한, 우리나라의 건강보험제도 아래에서는 혈액을 통하여 특이 IgE 검사를 실시하는 경우 6개 항목까지만 실시할 수 있고, 6세 미만의 소아나 피부단자시험을 실시할 수 없는 경우에 한해서 12개 항목 이내에서 허가가 되어 있기 때문에 12개 항목을 일률적으로 검사 처방하기에는 어려움이 있다.

결론

이 논문에서는 우리나라 6세 미만 소아의 연령과 동반질환에 따른 알레르기 감작의 유병률을 고려하여 알레르기검사 처방을 할 때 식품알레르기 또는 아토피피부염이 있는 환자의 경우에는 계란 흰자, 우유, 호두, 밀, 땅콩, 콩, 새우, 메밀, 생선(대구), 육류혼합, 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기 등의 순으로 검사를 고려하도록 제시하였다. 천명 또는 비염이 있으며 3세 미만의 환자인 경우에는 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 계란 흰자, 우유, 땅콩, 콩, 밀, 메밀, 고양이, 개, 곰팡이 혼합(Mx1), 잡초꽃가루 혼합(Wx1) 등

을 고려하고, 3-5세의 환자인 경우에는 유럽집먼지진드기, 미국집먼지진드기, 고양이, 개, 흑색곰팡이, 곰팡이 혼합(Mx1), 바퀴벌레, 참나무, 나무꽃가루 혼합(Tx9) 목초꽃가루 혼합(Gx2), 잡초꽃가루 혼합(Wx1), 환삼덩굴 등의 순으로 검사를 고려하도록 제시하였다. 이 예시를 바탕으로 환자의 연령, 동반질환, 생활환경(알레르기항원 노출 가능성), 지역적 특성을 고려하여 검사항목을 적절히 가감한다면 올바른 알레르기검사가 이루어질 것으로 판단한다.

REFERENCES

- Song TW, Kim KW, Kim WK, Kim JH, Kim HH, Park YM, et al. Guidelines for the oral food challenges in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:4-20.
- Kim WK. Diagnosis and treatment of food allergy in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2006;16:274-83.
- Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:641-9.
- Welch K, Chokshi N, Wang J. Approach to food allergy diagnosis and management by nonspecialty practitioners. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:585-8.
- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
- Carr TF, Saltoun CA. Chapter 2: skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc* 2012;33 Suppl 1:6-8.
- Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S284-96.
- Jung YH, Ko H, Kim HY, Seo JH, Kwon JW, Kim BJ, et al. Prevalence and risk factors of food allergy in preschool children in Seoul. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:177-83.
- Sicherer SH, Wood RA; American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. *Pediatrics* 2012;129:193-7.
- Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:131-7.
- 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.
- Kim HY, Shin YH, Yum HY, Jee HM, Jang SJ, Yoon JW, et al. Patterns of sensitization to common food and inhalant allergens and allergic symptoms in pre-school children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:272-7.
- Kim NY, Kim GR, Kim JH, Baek JH, Yoon JW, Jee HM, et al. Food allergen sensitization in young children with typical signs and symptoms of immediate-type food allergies: a comparison between monosensitized and polysensitized children. *Korean J Pediatr* 2015;58:330-5.
- Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, Park YM, et al. Sensitization to aeroallergens in Korean children: a population-based study in 2010. *J Korean Med Sci* 2011;26:1165-72.
- Kim HY, Seo JH, Jung YH, Lee E, Yang SI, Ha M, et al. Sensitization rates to inhalant allergens in children and adolescents of Incheon and Asan area and the relationship between polysensitization and prevalence of allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:41-9.
- Kim HY, Shin YH, Han MY. Determinants of sensitization to allergen in infants and young children. *Korean J Pediatr* 2014;57:205-10.
- 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.
- Song A, Lee JY, Yang HK, Kim M, Ahn K, Lee SI, et al. Sensitization in children with atopic dermatitis: a single center study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:290-5.
- Kim DH, Park YS, Jang HJ, Kim JH, Lim DH. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:72-8.
- Lee SY, Kim KE, Pyun BY, Ahn K, Kim HH, Kim JH, et al. Research for prevention of food allergy. Research Report for Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju (Korea): Ministry of Food and Drug Safety; 2015.
- Kim Y, Seo JH, Kwon JW, Lee E, Yang SI, Cho HJ, et al. The prevalence and risk factors of allergic rhinitis from a nationwide study of Korean elementary, middle, and high school students. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:272-80.
- Choi MH, Kwon EM, Kim HB, Kim CK. Sensitization to inhalant allergens and its association with allergic diseases in preschool children. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:176-82.
- Kwon SE, Lim DH, Kim JH, Son BK, Park YS, Jang HJ, et al. Prevalence and allergens of allergic rhinitis in children and adolescents in Gwangju. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:54-61.
- Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, Tu YL, Hua MC, Yao TC, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One* 2014;9:e102809.
- Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, Høst A, Bindslev-Jensen C. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:726-34.