

알레르기질환과 혈청 총 IgE 농도, 혈청 특이 IgE 농도, 말초혈액 총 호산구 수와의 관계

고한석, 이경석, 한동훈, 나영호, 최선희

경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Relationship between serum total IgE, specific IgE, and peripheral blood eosinophil count according to specific allergic diseases

Han Seok Koh, Kyung Suk Lee, Dong Hoon Han, Yeong Ho Rha, Sun Hee Choi

Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Elevated IgE, and blood eosinophil count are considered the hallmarks of allergic diseases, while the levels of those parameters are shared with normal population. This study is aimed to investigate the relationship between those factor and clinical value according to specific allergic diseases.

Methods: We reviewed medical records of 946 patients with allergic diseases who had taken the allergy tests from 2001 to 2010. The effects of age, sex, specific diagnoses of diseases, such as atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), bronchial asthma (BA), urticarial on allergy tests were assessed.

Results: In contrast to those of total eosinophil counts, there was the trend of increasing IgE value with the age in children with allergic diseases. The titer of total IgE and eosinophil count were higher than those of control group of patients with acute urticaria. There was the positive relation between total IgE and eosinophil count in patients with allergic diseases. The positive predictive value and negative predictive value of total IgE for specific IgE were higher than those of total eosinophil count.

Conclusion: There were the positive relation of total IgE and total eosinophil count in allergic diseases and the higher value of those compared with the control in this study. These values over a certain level have a positive predictive value of serum specific IgE and help us to determine whether we should test the serum specific IgE in patients with allergic diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013; 1:123-128)

Keywords: Serum total IgE, Specific IgE, Blood eosinophil, Allergic diseases

서론

혈청 총 면역글로블린 E (immunoglobulin E, IgE), 특이 IgE 농도(specific IgE)와 말초혈액 총 호산구 수(total eosinophil count)를 알레르기질환의 진단과 중증도의 평가를 위하여 측정한다.¹⁾

혈청 총 IgE의 농도는 아토피피부염, 알레르기비염 그리고 기관지천식 등의 알레르기 환자에서 높게 나타나는 경향을 보이고 질환의 발현과 악화에 따라 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 그러나 알레르기질환의 평가에 있어서 중요한 검사 중 하나인 혈청 총 IgE

농도의 정상 범위는 알레르기질환의 동반 여부와 관계없이 광범위하기 때문에 혈청 총 IgE의 농도만으로 알레르기군과 비알레르기군을 구별하기는 어려워 혈청 총 IgE 농도 측정의 역할은 제한적이다.³⁾ 이는 연령이 증가함에 따라 총 IgE의 농도도 증가하는 경향을 보이는 인구통계학적 요인, 화분 등 특정 항원 유행 시기와 같은 환경적 요인, 그리고 감염 등의 비알레르기성 요인들이 총 IgE의 농도에 영향을 미치기 때문이다.^{4,5)} 따라서 알레르기질환의 적절한 평가에는 총 IgE와 함께 특이 IgE 검사가 필요하다.⁶⁾ 특이 IgE의 측정에 흔히 사용하는 피부단자시험(skin prick test)은 그 결과가 검사자

Correspondence to: Sun Hee Choi

Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
Tel: +82-2-440-6278, Fax: +82-2-440-6295, E-mail: chsh0414@naver.com

Received: January 22, 2013 Revised: April 17, 2013 Accepted: April 17, 2013

© 2013 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/3.0/>).

의 숙련도, 항히스타민제⁷⁾나 코르티코스테로이드⁸⁾ 등의 복용 중인 약물 그리고 피부부기증이나 아토피피부염 같은 기저질환 등에 의한 영향⁹⁾과 어린 연령에서 검사의 비협조 등의 이유로 시행하는데 제한점이 있다. 반면에 ImmunoCAP 등의 검사실 검사는 결과의 정확성, 보험 급여 제한 등의 단점에도 불구하고 환자의 협조가 필요 없고 복용 약물의 영향을 받지 않는 장점이 있어 많이 사용하고 있다.

말초혈액 총 호산구 수는 알레르기질환의 60%에서 증가한다고 알려져 있으며¹⁰⁾ 알레르기질환 평가의 보조적 도구로 사용하고 있다. 호산구는 혈중 체류 시간이 3-4시간 정도로 일중 변동이 크고 혈중보다는 주로 조직에서 활동하여 국소 호산구 수 측정이 더 유용한 것으로 알려져 있어 말초혈액 총 호산구 수의 임상적 유용성은 제한적이다.¹¹⁾

저자들은 알레르기질환의 진단에서 알레르기 혈액 검사의 의의를 알아보고자 각 알레르기 질환, 연령, 성별 등의 임상적 특성과 혈청 총 IgE, 특이 IgE, 말초혈액 총 호산구 수의 관련성과 혈청 총 IgE 농도와 총 호산구 수의 혈청 특이 IgE에 대한 양성 예측도를 구하고자 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2010년 3월까지 경희대학교 병원 소아청소년과를 방문하여 알레르기 검사를 받은 19세 미만 환자를 연구 대상으로 하였다. 연구 대상은 알레르기질환의 진단에 따라서 각각 아토피피부염(atopic dermatitis), 알레르기비염(allergic rhinitis), 기관지천식(bronchial asthma) 그리고 두드러기(urticaria)군으로 분류하였다. 아토피피부염은 소양증, 특정 부위에 호발하고 재발하는 경향의 발진 이외에 아토피피부염의 가족력, 피부건조증, 모공각화증 혹은 알레르기질환이 동반된 경우 진단하였다.¹²⁾ 알레르기비염은 콧물, 코막힘, 재채기 그리고 코가려움 및 눈가려움 등의 증상을 호소하는 경우로 진단하였다. 기관지천식은 기침, 천명, 호흡곤란의 기도 폐쇄 증상이 1년에 3회 이상 반복적으로 나타나고 기관지확장제나 천식약제의 투여에 의해 증상이 소실하는 경우로 하였다.¹³⁾ 두드러기는 가려움증을 동반하며 급성으로 나타나 1-24시간 이내에 사라지는 중앙의 부종이 있는 다양한 크기의 발진형 팽진인 경우 진단하였다.^{14,15)}

또한 연령 변수의 분석을 위하여 연구 대상을 5세 미만군, 5-10세군, 10-15세군 그리고 15세 이상군 등의 연령군으로 분류하였다.

자료의 일관성을 유지하기 위해 환자를 진료한 한 명의 소아청소년과 의사의 진단과 진료 기록만을 대상으로 하였으며 다른 임상과 혹은 다른 소아청소년과 의사에 의한 진단과 검사 결과는 제외하였다. 또한 중복 진단을 갖는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

혈청 총 IgE의 농도는 라텍스 강화 비탁분석법(latex-enhanced nephelometry)을 이용한 BN-II analyzer (Siemens, Marburg, Germany)을 이용하였으며 말초혈액 총 호산구 수는 자동혈구분석기인 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)을 이용하여 측정하였다. 혈청 특이 IgE는 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden)으로 측정하였으며 특이 IgE 농도에 따라서 alternate scoring method를 이용하여 0-6의 7단계(ASM class)로 분류하였다.¹⁶⁾ ASM class 0은 알레르기반응이 배제되는 등급이며 class 1은 향후 감작의 가능성이 있는 등급, class 2는 일반적으로 알레르기반응 유발가능 위험요인 등급, class 3은 임상적으로 관련성을 시사하는 등급, class 4-6은 임상적으로 관련성이 매우 높은 등급을 의미한다.

알레르기질환군에 따른 분석에서 기관지천식, 알레르기비염, 아토피피부염군의 대조군으로 알레르기질환이 없는 성별과 연령이 비슷한 정상 대조군을 얻을 수 없어 단발성의 급성 두드러기 환자를 대조군으로 하였다. 단발성의 급성 두드러기의 경우 피부단자검 사상 항원에 대한 감작과 관련이 적고 가장 흔한 원인은 감염이어서 알레르기질환의 대조군으로 선택하였다.¹⁷⁾

3. 통계 분석

혈청 총 IgE의 농도와 말초혈액 총 호산구 수는 정규분포를 하지 않아 로그화 하여 분석에 사용하였고 결과의 표와 그림에서는 다시 산술화하여 기술하였다. 통계 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 알레르기질환과 연령군에 따른 분석을 위하여 Kruskal-Wallis 검증을 이용하였다. 알레르기질환에 따른 혈청 총 IgE의 농도 및 말초혈액 총 호산구 수의 상관관계는 Spearman correlation을 이용하여 분석을 하였다. 통계적 유의성은 *P* 값이 0.05 미만일 경우로 하였다.

결 과

1. 임상적 특징

연구 대상은 총 946명으로. 남자가 581명, 여자가 365명, 평균연령(\pm 표준편차)은 5.06 (\pm 3.85)세이었다. 연령별로는 5세 미만군 470명(49.6%), 5-10세군 344명 (36.3%), 10-15세군 111명(11.7%), 15세 이상군 21명(2.2%)이었다. 질환별로 아토피피부염군은 312명(75%가 5세 미만), 알레르기비염군 273명, 기관지천식군 257명, 급성 두드러기군은 104명이었다. 아토피피부염 환자군의 평균연령이 가장 낮았다. 혈청 총 IgE 농도는 기관지천식군에서 가장 높았고 두드러기군에서 가장 낮았다(207.0:68.4 IU/mL). 총 호산구 수도 기관지천식군에서 가장 높았고, 두드러기군에서 가장 낮았다(Table 1). 혈청 총 IgE의 농도는 연령 증가에 따라 증가하였으며 15세 이상

Table 1. The comparison of clinical diagnosis according to allergic disease

Variable	Atopic dermatitis (n=312)	Allergic rhinitis (n=273)	Bronchial asthma (n=257)	Urticaria (n=104)
Male sex	183 (58.7)	169 (61.9)	172 (66.9)	57 (54.8)
Age (yr)	2 (1–4)	6 (4–8)	6 (3.5–9)	3 (1–6)
S-TIgE (IU/mL)	68.4 (20.1–226.3)	127.0 (41.1–226.3)	207.0 (60.1–595.5)	58.1 (25.8–140.8)
Total eosinophil count (/mm ³)	440.0 (230.0–697.5)	310.0 (189.5–515.0)	350.0 (170.0–595.0)	215.0 (100.0–347.5)

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

S-TIgE, serum total immunoglobulin E concentration.

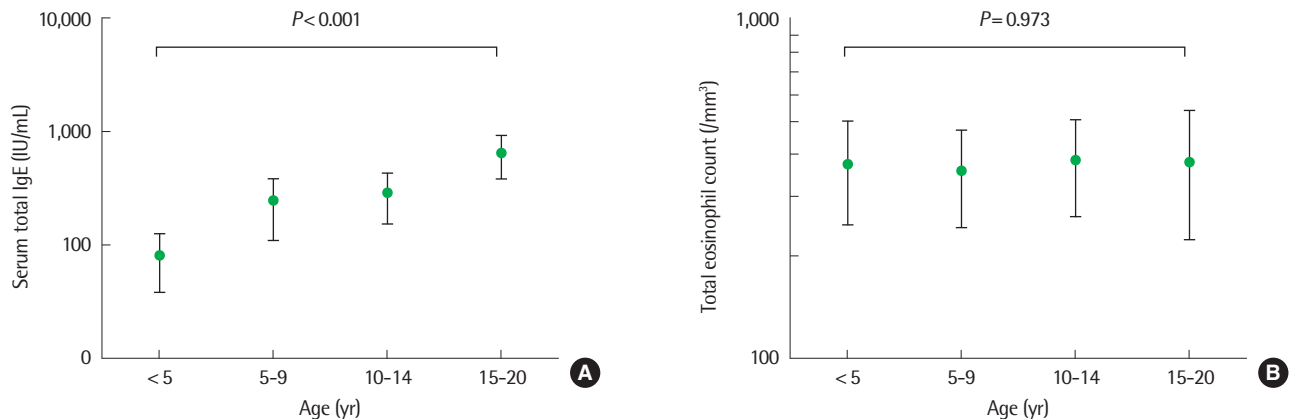


Fig. 1. (A, B) The comparison of serum total immunoglobulin E (IgE) concentrations and total eosinophil count among different age groups. The analysis after log-transformation followed by backtransformation.

군에서 가장 높았고 각 연령군 간에 유의한 차이를 보였다. 반면에 총 호산구 수는 연령군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

2. 알레르기질환에 따른 혈청 총 IgE와 총 호산구 수의 상관관계

혈청 총 IgE의 농도가 증가함에 따라 아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식군에서 총 호산구 수가 증가하는 경향을 보였으며 알레르기비염군에서 $r = 0.431$ 로 다른 알레르기 질환에 비교해서 강한 양의 상관관계를 보였다. 그러나 두드러기 환자군에서는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2).

3. 특이 IgE ASM class에 대한 혈청 총 IgE의 농도와 총 호산구 수

혈청 총 IgE의 농도와 총 호산구 수는 ASM class 1 이하군과 2 이상군 간에 $P < 0.0001$ 으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 3).

특이 IgE 양성 예측에 대한 총 IgE와 총 호산구 수의 측정값의 cutoff value를 결정하기 위해 receiver operator characteristic curve (ROC)를 산출하였다. 혈청 총 IgE의 농도에 대한 ROC의 곡선하면적 area under curve (AUC)은 0.793으로 총 호산구 수에 대한 ROC의 AUC 0.652보다 높았다. 혈청 총 IgE의 cutoff 치는 150 IU/mL이었고 민감도는 64.6%, 특이도는 80.2%이었다(Fig. 4A). 한편 총 호산구 수의 cutoff value는 341.5 /mm³이었으며 민감도는 60.3%, 특이도는 64%이었다(Fig. 4B).

고 찰

본 연구는 서울지역의 단일 3차 병원에서 10년 동안 알레르기질환으로 진단된 환자의 혈청 총 IgE의 농도, 말초혈액 총 호산구 수, 특이 IgE의 ASM class를 비교 분석하였다. 말초혈액 총 호산구 수는 각 연령군 간에 유의한 차이가 없었으나 혈청 총 IgE의 농도는 20세 미만의 알레르기질환의 환자에서 연령에 따라 증가하는 경향을 보였으며 15세 이상 군에서 가장 높은 수치를 보였다. 연구에 의하면 혈청 총 IgE의 농도가 출생 이후부터 농도가 증가하여 10–15세에 최고치에 이르고, 성인기 동안 차츰 감소하며 남자가 여자보다 전 연령대에서 높은 경향을 보인 결과와 일치한다.^{18,19)} 또한 6세 이하의 4,082명의 소아를 대상으로 알레르기질환의 동반 여부에 관계없이 시행한 연구에서 혈청 총 IgE 농도가 생후 6년 동안 연령 증가에 따라서 유의하게 증가하고 남자에서 더 높았다는 결과와 같은 경향을 나타낸다.⁴⁾

말초혈액 총 호산구 수에 영향을 미치는 요인에 대한 연구에서 45세 이상의 연령에서는 혈청 총 IgE의 농도와 유사하게 주로 감소하며²⁰⁾ 일중, 계절, 약물 등에 의한 외부 자극에 의해 변동이 크고 연령에 의해서는 영향을 크게 받지 않는다고 보고하였다.^{21–24)} 저자들의 연구도 말초혈액 총 호산구 수는 각 알레르기질환에 대해서는 차이가 있었으나 각 연령군 간에 의해서는 유의한 차이가 없었다.

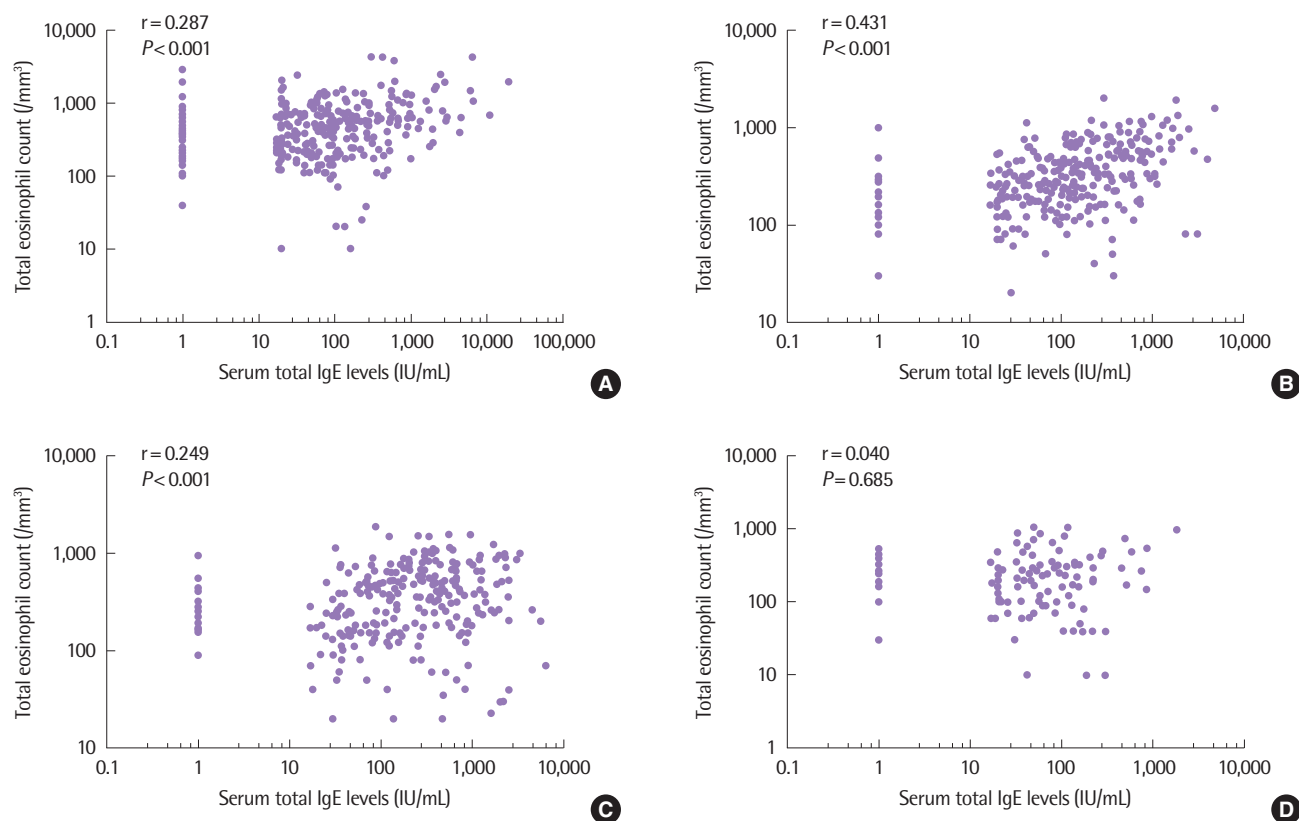


Fig. 2. The relation of serum total immunoglobulin E (IgE) concentration and total eosinophil count. The significant positive correlation in atopic dermatitis (A), allergic rhinitis (B), and bronchial asthma (C), in contrast to that of urticaria (D).

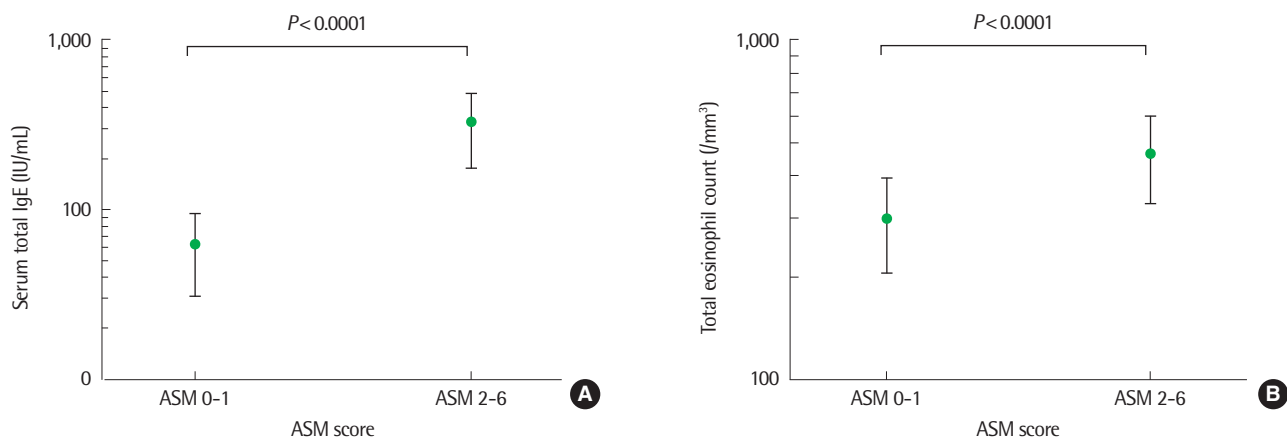


Fig. 3. The value of serum total immunoglobulin E (IgE) concentrations and total eosinophil counts according to the alternate scoring method (ASM) score. The serum total IgE concentrations (A) and total eosinophil counts (B) in ASM score 2–6 group were significantly higher than those in ASM score 0–1 group.

본 연구에서 알레르기 감작이 배제되는 혈청 특이 IgE에 대한 ImmunoCAP ASM class 1 이하인 군과 향후 알레르기 감작의 가능성이 있는 ASM class 2 이상인 군과의 혈청 총 IgE의 농도와 총 호산구 수를 비교하였으며 ASM class가 2 이상인 군에서 혈청 총 IgE의 농도와 총 호산구 수가 유의하게 높게 나타났다. 또한 아토피 피부염, 알레르기비염 그리고 기관지천식 같은 알레르기 질환군에

서 대조군인 급성 두드러기 질환군보다 혈청 총 IgE의 농도와 총 호산구수가 유의하게 높았다. 18–73세의 1,512명의 성인을 대상으로 한 연구에서 혈청 총 IgE 농도가 5 kU/L 미만인 하위 5분위수 미만의 경우에 비하여 66 kU/L 이상인 상위 5분위수 이상인 경우가 혈청 특이 IgE 양성 가능성이 37배 높았다고 보고하여 알레르기질환의 진단에 있어서 혈청 총 IgE 농도 측정의 유용성을 언급하였

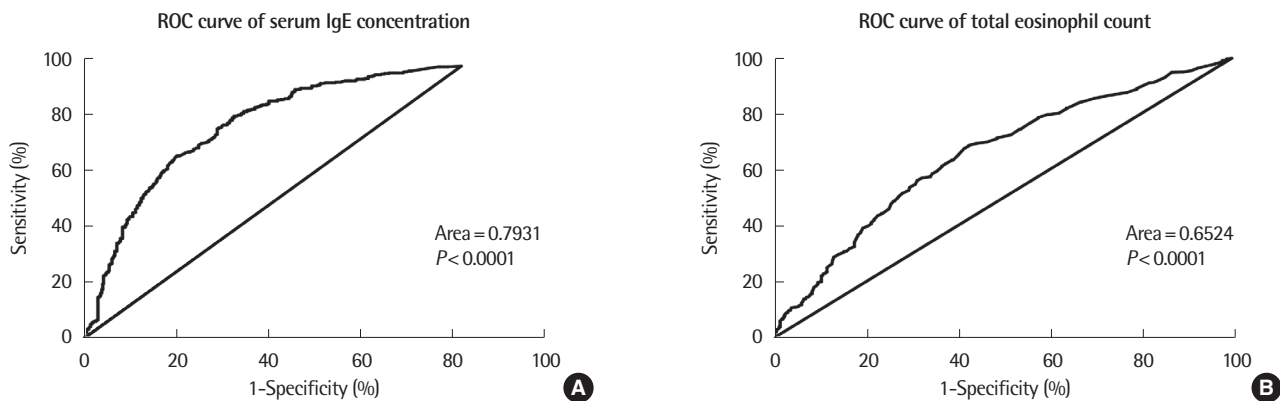


Fig. 4. Receiver operator characteristic curve (ROC) curve of serum total immunoglobulin E (IgE) concentration (A), and ROC curve of total eosinophil count (B).

다.²⁵⁾ 또한 16세 이하의 301명의 환자를 대상으로 한 연구에서 혈청 총 IgE의 농도가 10 kU/L 미만인 경우에는 알레르기질환의 특이 증상이 없으면 혈청 특이 IgE가 검출될 가능성이 거의 없기 때문에 혈청 특이 IgE 검사를 시행하지 않아도 된다고 제시하여 혈청 총 IgE 농도와 혈청 특이 IgE의 관계 및 알레르기질환의 진단에 있어 선별 검사로 혈청 총 IgE의 농도 측정의 중요성을 강조하였다.²⁶⁾

각각의 알레르기질환에서 혈청 총 IgE와 총 호산구 수의 상관관계를 분석한 결과에서는 아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식 군에서는 유의한 양의 상관관계를 보였지만 대조군인 급성 두드러기군에서는 유의한 상관관계가 없었다. 또한 기관지천식과 아토피 피부염 환자군에서는 r값이 낮은 양의 상관관계이고 알레르기비염 군에서는 중간 정도의 양의 상관관계를 보였다. 호산구의 증가와 총 IgE의 상관관계는 기관지천식, 아토피피부염, 알레르기비염 같은 알레르기질환에서만 관찰되는 알레르기질환의 중요한 특징이다. FcεR를 발현하는 염증세포는 eotaxin, granulocyte macrophage-colony stimulating factor, interleukin (IL)-3, IL-5 등을 분비한다. 이들 물질들은 호산구의 성숙, 이동, 활성화와 생존율을 증가시키는 작용을 한다. 이러한 관련성이 IgE가 증가할수록 호산구도 증가하는 현상을 설명할 수 있을 것이다.²⁷⁾

호산구의 증가는 알레르기질환 증상의 중증도와 연관이 있다. 이는 중증도 판정이 용이한 기관지천식 환자에서 주로 연구되었으며 증상이 심할수록 호산구의 증가가 관찰되었으며 코르티코스테로이드의 치료로 호산구의 감소가 초래되는 것으로 보고하였다.²⁸⁾ 무작위로 선정된 2,167명의 성인을 대상으로 한 연구에서 말초혈액 총 호산구 수는 기저 알레르기질환의 유무에 관계 없이 주로 비증상을 동반하는 환자에서 증가하는 양의 상관관계를 나타낸다고 보고하였다.²⁹⁾ 이러한 연구 결과들을 근거로 본 연구에서 말초혈액 총 호산구 수는 알레르기질환을 평가하는데 혈청 총 IgE와 함께 유용한 지표가 될 수 있으며 특히 알레르기비염 환자에서 보다 유용할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 대상 환자들이 연구에 포함될 당시 증상 발현의 유무, 즉 급성 악화 상태인지 아니면 증상 조절

이 잘 되고 있는 상태로써 경과 관찰 중인 환자인지에 대한 구분이 없기에 향후 연구 대상의 선정을 보완한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서는 혈청 총 IgE의 경우에 농도가 150 IU/mL 이상에서 민감도와 특이도가 각각 64.6%, 80.2%이었고 총 호산구 수의 경우에 증가 기준을 $341.5/\text{mm}^3$ 이상으로 했을 때 민감도와 특이도가 각각 60.3%, 64%이었다. 성인 비염환자에서 혈청 총 IgE와 말초혈액 총 호산구분율로 흡입항원에 대한 감작도를 분석한 연구에서 총 IgE의 cutoff value는 99.7 IU/mL이었고 총 호산구분율은 4%를 cutoff value로 하여 본 연구와 유사한 결과 값을 보였다.³⁰⁾ 이 같은 연구 결과는 총 IgE가 일정 농도 이상 또는 이하에서 특이 IgE의 감작 여부의 예측에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다는 점에서 중요한 가치를 지닌다. 실제로 여러 종류의 항원 감작에 대한 검사를 시행하기가 어려운 어린 소아에서 임상 증상과 함께 총 IgE를 측정하여 그 결과가 cutoff 수치 이하라면 특이 IgE검사의 필요성을 배제할 수 있는 근거를 될 수 있다. 이 경우에 총 IgE와 총 호산구 수를 모두 측정 한다면 특이 IgE검사의 예측도가 더욱 높아질 것으로 생각한다. 현재까지 총 IgE와 총 호산구 수의 특이 IgE에 대한 양성 예측에 대한 연구는 국내에서 저자들의 연구가 유일하다.

그러나 본 연구 결과를 임상 진료에서 적용하기 위해서는 몇몇 제한점을 보완한 연구가 이루어져야 한다. 첫째, 알레르기 진단이 보다 표준화되고 정확하여야 하며 둘째로 검사에 영향을 줄 수 있는 요소를 배제하고 특이 IgE에 대한 결과에 피부반응검사가 동시에 이루어져야 한다. 세번째로는 연령군의 분류에 대한 ROC 분석이 필요하며, 마지막으로 대조군을 급성 두드러기 환자로 하였으므로 정상 소아를 대상으로 한 전향적인 연구가 이루어져야 한다.

결론적으로 본 연구에서 저자들은 알레르기질환군에서 혈청 총 IgE, 총 호산구 수의 유의한 증가를 증명하였으며 혈청 총 IgE와 총 호산구 수의 유의한 상관관계를 규명하였다. 이들 결과를 근거로 일정 수치 이상의 총 IgE와 총 호산구 수는 특이 IgE에 대한 양성 예측을 가능하게 하며 특이 IgE의 검사 배제에 대한 근거 자료로써

큰 의미를 가질 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Steiss JO, Stroehner P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma* 2008;45: 233-6.
2. Ahmed I, Nasreen S. Frequency of raised serum IgE level in childhood atopic dermatitis. *J Pak Med Assoc* 2007;57:431-4.
3. Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:440-4.
4. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J Pediatr* 1999;134:453-8.
5. Chung HL. Clinical significance of serum IgE. *Korean J Pediatr* 2007;50: 416-21.
6. Dodig S, Richter D, Benko B, Zivcic J, Raos M, Nogalo B, et al. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north-west Croatia. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:639-47.
7. Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, Ohno Y, Tanaka A, Masamoto T, et al. Immunotherapy affects the seasonal increase in specific IgE and interleukin-4 in serum of patients with seasonal allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 1997;46:67-77.
8. Klebl FH, Weber G, Kalden JR, Nusslein HG. In vitro and in vivo effect of glucocorticoids on IgE and IgG subclass secretion. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1022-9.
9. Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1638-44.
10. Lee HK, Pyun BY, Lee SJ. Etiologic allergens, blood eosinophil count and total IgE level according to age and site of skin lesion in atopic dermatitis. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1992;12:70-7.
11. Kim GH, Park KH, Lee YB, Yang CH, Lee CW, Lee YH. Results of skin prick test, serum total IgE and peripheral eosinophil count in allergic patients in Kyungpook area. *J Korean Acad Fam Med* 1993;14:132-9.
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-7.
13. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl): S94-138.
14. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust* 2005;182: 298-304.
15. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
16. Wickman M, Ahlstedt S, Lilja G, van Hage Hamsten M. Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children. A report from the prospective birth cohort study--BAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:441-7.
17. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
18. Nye L, Merrett TG, Landon J, White RJ. A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. *Clin Allergy* 1975;5:13-24.
19. Barbee RA, Brown WG, Kaltenborn W, Halonen M. Allergen skin-test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:15-9.
20. Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD, Burrows B. An epidemiologic study of interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:221-8.
21. Visscher MB, Halberg F. Daily rhythms in numbers of circulating eosinophils and some related phenomena. *Ann N Y Acad Sci* 1955;59:834-49.
22. Aoki S, Nagai T, Watanabe GI. Climatic effect on circulating eosinophil count. *J Appl Physiol* 1956;9:461-4.
23. Koch-Weser J. Beta adrenergic blockade and circulating eosinophils. *Arch Intern Med* 1968;121:255-8.
24. Lowell FC. Clinical aspects of eosinophilia in atopic disease. *JAMA* 1967; 202:875-8.
25. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994;24:530-9.
26. Sinclair D, Peters SA. The predictive value of total serum IgE for a positive allergen specific IgE result. *J Clin Pathol* 2004;57:956-9.
27. Sacco O, Sale R, Silvestri M, Serpero L, Sabatini F, Raynal ME, et al. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:475-81.
28. Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, Woltmann G, Pavord I. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull* 2000;56:985-1003.
29. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:922-32.
30. Jung YG, Kim KH, Kim HY, Dhong HJ, Chung SK. Predictive capabilities of serum eosinophil cationic protein, percentage of eosinophils and total immunoglobulin E in allergic rhinitis without bronchial asthma. *J Int Med Res* 2011;39:2209-16.