

# 지난 20여 년간 서울지역 초등학생 식품알레르기 유병률의 변화와 위험 인자 분석

김영호,<sup>1</sup> 이소연,<sup>2</sup> 이 은,<sup>3</sup> 조현주,<sup>1</sup> 김효빈,<sup>4</sup> 권지원,<sup>5</sup> 양승이,<sup>2</sup> 김은진,<sup>6</sup> 이점규,<sup>6</sup> 홍수종<sup>1</sup>

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과·소아천식아토피센터·환경보건센터, <sup>2</sup>한림대학교 성심병원 소아청소년과, <sup>3</sup>인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, <sup>4</sup>인제대학교 상계백병원 소아청소년과, <sup>5</sup>분당서울대학교병원 소아청소년과, <sup>6</sup>질병관리본부 호흡기·알레르기질환과

## The change in food allergy prevalence of elementary school children in Seoul since the last 20 years and the risk factor analysis

Yeong-Ho Kim,<sup>1</sup> So-Yeon Lee,<sup>2</sup> Eun Lee,<sup>3</sup> Hyun-Ju Cho,<sup>1</sup> Hyo-Bin Kim,<sup>4</sup> Ji-Won Kwon,<sup>5</sup> Song-I Yang,<sup>2</sup> Eun-Jin Kim,<sup>6</sup> Jeom-Kyu Lee,<sup>6</sup> Soo-Jong Hong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Environmental Health Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul;

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan;

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam;

<sup>6</sup>Division of Allergy and Respiratory Diseases, National Institute of Health, Korea Center for Disease Control and Prevention, Cheongju, Korea

**Purpose:** There are many reports that the prevalence of food allergy (FA) is globally increasing. We investigated the change in FA prevalence since the last 20 years in elementary school children, in Seoul, Korea.

**Methods:** A modified International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire survey was done to elementary school children in Seoul, Korea in 1995, 2000, 2005, 2008, and 2012. The numbers of subjects included in the analysis were 7,963, 7,971, 7,131, 3,975, and 3,307, respectively. Blood and skin prick tests were done in 2008 and 2012.

**Results:** The prevalence rates of FA diagnosis ever were 4.6% (95% confidence interval [CI], 4.1–5.1), 5.2% (95% CI, 4.7–5.7), 6.4% (95% CI, 5.9–7.0), 5.5% (95% CI, 4.8–6.3), and 6.6% (95% CI, 5.8–7.6) in 1995, 2000, 2005, 2008, and 2012, respectively ( $P$ -value for trend < 0.001). Asthma (adjusted odds ratio [aOR], 2.209; 95% CI, 1.589–3.072), allergic rhinitis (aOR, 1.874; 95% CI, 1.473–2.384), and atopic dermatitis (aOR, 4.288; 95% CI, 3.340–5.506) were associated with FA diagnosis. Parental allergic disease history (aOR, 2.191; 95% CI, 1.666–2.881), antibiotics use in infancy (aOR, 1.484; 95% CI, 1.170–1.883), and house mold exposure in infancy (aOR, 1.540; 95% CI, 1.172–2.024) were risk factors for FA diagnosis. Sensitization to inhalant allergens (aOR, 1.867; 95% CI, 1.091–3.194) and increased serum total IgE (aOR, 2.014; 95% CI, 1.081–3.752) were associated with FA diagnosis.

**Conclusion:** The prevalence of FA diagnosis is likely to be increasing since the last 20 years in Seoul. Antibiotics use in infancy and house mold exposure in infancy were risk factors for FA diagnosis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:276-283)

**Keywords:** Food allergy, Prevalence, Child, Risk factor

### 서 론

전 세계적으로 알레르기 질환이 증가하고 있으며, 그중에서 식품 알레르기의 유병률 증가가 뚜렷하다. 특히 국외에서 식품알레르기의 유병률이 증가하고 있다는 보고가 계속되고 있으나,<sup>1-3</sup> 국내 식품 알레르기 유병률의 변화 추이에 대해서는 아직까지 보고된 바가

없다.

미국에서 식품알레르기 유병률은 1%–10% 사이로 알려져 있다.<sup>4</sup> 2007년부터 2010까지 시행된 미국 국민건강영양조사에서 소아 식품알레르기 유병률을 6.53%로,<sup>5</sup> 2009–2010년 시행된 다른 연구에서는 6–10세 식품알레르기 확진 유병률을 7.6%, 11–13세는 8.2%로 보고하였다.

Correspondence to: Soo-Jong Hong <http://orcid.org/0000-0003-1409-2113>

Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Environmental Health Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea  
Tel: +82-2-3010-3379, Fax: +82-2-473-3725, E-mail: sjhong@amc.seoul.kr

\*This study was supported by a grant (2014-ER5602-00) from the Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: January 7, 2016 Revised: April 20, 2016 Accepted: April 27, 2016

© 2016 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/>).

국내 식품알레르기 유병률 관련 연구들을 보면, 1995년과 2000년에 전국 초등학생과 중학생을 대상으로 시행한 역학조사에서 초등학생의 식품알레르기 진단 유병률은 1995년 4.2%, 2000년 4.7%였고, 서울지역 초등학생의 식품알레르기 진단 유병률은 1995년 4.6%, 2000년 5.2%였다.<sup>6</sup> 2010년 전국적으로 조사한 6-7세의 즉시형 식품알레르기 현증 유병률은 3.3%였다.<sup>7</sup> 그러나 국내에서 이러한 식품알레르기 유병률의 변화 양상을 같은 지역과 연령대에서 동일한 진단 기준으로 장기간 추적하여 비교한 연구는 없었다.

식품알레르기는 알레르기행진에서 알레르기 질환 발생의 시작이 되는 단계로 식품알레르기 발생이 아토피피부염, 천식, 그리고 알레르기비염 진행으로 이어질 수 있으며,<sup>8</sup> 원인 식품 제한으로 삶의 질은 물론 성장기 어린이에게 영양적으로 문제가 될 수 있어<sup>9</sup> 유병률의 변화를 파악하는 것이 필요하다.

본 연구에서 저자들은 동일한 연구자에 의하여 동일 지역, 같은 연령대 아동을 대상으로 1995년부터 2012년까지 3-5년 간격으로 시행한 5개 단면 역학조사 자료를 이용하여 서울지역 초등학생의 식품알레르기 진단 유병률의 변화를 조사하였고, 식품알레르기 진단의 위험 인자 및 식품알레르기 진단과 알레르기 감작과의 연관성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1995년부터 2012년까지 1995년, 2000년, 2005년, 2008년, 2012년 5회에 걸쳐 시행한 단면 역학조사 자료를 이용하여 만 6세부터 만 12세까지 서울지역 초등학생의 식품알레르기 유병률을 분석하였다. 1995년과 2000년 자료는 대한 소아알레르기 호흡기학회 주관으로 전국의 초등학생과 중학생을 대상으로 한 역학조사였고,<sup>6</sup> 2005년 자료는 1995년과 2000년 역학조사의 연장선상에서 서울지역에 국한하여 서울 지역 동일한 학교를 대상으로 시행한 역학조사, 2008년 자료는 서울시 아토피프리사업,<sup>10</sup> 그리고 2012년 자료는 표준화연구<sup>11</sup>를 통해 얻은 자료였다. 2008년과 2012년은 서울의 5개 지역 학교에서 경제력을 구분으로 하여 상중하로 나누어 각 1개구를 선정하고 그 각 구의 대표 학교 1개교를 선정하여 동일한 설문지를 사용하여 조사를 시행하였다.

서울지역에 거주하는 6세부터 12세 사이의 초등학생이 자료 분석에 포함되었다. 각 연도별 대상자 수는 1995년 7,963명, 2000년 7,971명, 2005년 7,131명, 2008년 3,975명, 2012년 3,307명이었다.

### 2. 설문조사

설문지를 통해 나이, 성별, 키, 거주 지역과 같은 일반적인 사항들과 천식, 알레르기비염, 아토피피부염, 식품알레르기 증상, 진단, 치료 등 알레르기 질환 여부, 알레르기 질환 가족력, 그리고 알레르기

질환과 관련된 환경 요인들을 조사하였다. 한국형 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 설문지를 사용하여 지금까지의 식품알레르기 증상 경험 여부, 최근 12개월 사이의 증상 여부, 식품알레르기 진단 여부, 최근 12개월 내 식품알레르기 치료를 한 적이 있었는지 등 식품알레르기 관련 유병률과 식품알레르기의 원인, 위험 인자 등을 조사하였다.<sup>6</sup> 식품알레르기 원인은 각 연도별로 지금까지 식품알레르기 증상이 한 번이라도 있었다고 답한 아이들을 대상으로 원인 식품을 조사하였다.

### 3. 혈액검사 및 피부단자시험

2008년과 2012년 조사에서 혈액검사와 피부단자시험을 시행하였다. 혈액검사를 통해 평균 말초혈액 호산구 분율(%)과 평균 총 IgE 수치(IU/L)를 조사하였다. 2008년 피부단자시험에서 집먼지진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farina*), 애완 동물의 털이나 비듬(고양이, 개), 바퀴벌레, 곰팡이(*Alternaria*, *Apergillus*), 꽃가루(떡갈나무, 오리나무, 잔디, 돼지풀, 썩) 등의 흡입항원 12종과 계란 흰자, 우유, 콩, 땅콩 등의 식품항원 4종을 시행하였다. 2012년은 2008년과 동일한 항원 외에 자작나무와 환삼덩굴이 추가되었다. 검사 대상자의 팔에 항원 용액을 점적한 후 소독된 주사침을 이용하여 시행하였고, 단자시험 15분 뒤에 팽진의 장축과 그 수직축의 평균값을 그 항원의 팽진 크기로 하였다. 팽진 크기가 3 mm 이상이면서 히스타민(1 mg/mL)에 의한 팽진 크기와 같거나 더 큰 경우를 양성으로 하였고, 하나 이상의 항원에 양성일 때 아토피(atopy)로 정의하였다.<sup>12</sup>

### 4. 통계 분석

식품알레르기의 유병률 분석에는 기술통계를 사용하였고, 식품알레르기와 연관된 요인들 분석 시 로지스틱 회귀분석을 사용하여 치차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)을 구하였다. 나이, 성별, 신체질량지수(body mass index), 어머니의 교육 수준, 미숙아 출생 여부와 간접흡연 여부 등이 보정변수로 사용되었다. 통계분석은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 *P*-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 특성

각 연도별 대상아의 평균 연령은 1995년 9.08 ± 1.77세, 2000년 9.16 ± 1.78세, 2005년 9.34 ± 1.73세, 2008년 8.94 ± 1.74세, 2012년 8.95 ± 1.78세였다. 각 연도별 천식, 알레르기비염, 아토피피부염 진단 유병률은 1995년 8.7%, 16.7%, 19.7%, 2000년 9.4%, 22.0%, 27.5%, 2005년 7.6%, 26.6%, 29.7%, 2008년 8.3%, 35.7%, 32.1%, 그

**Table 1.** Characteristics of the subjects

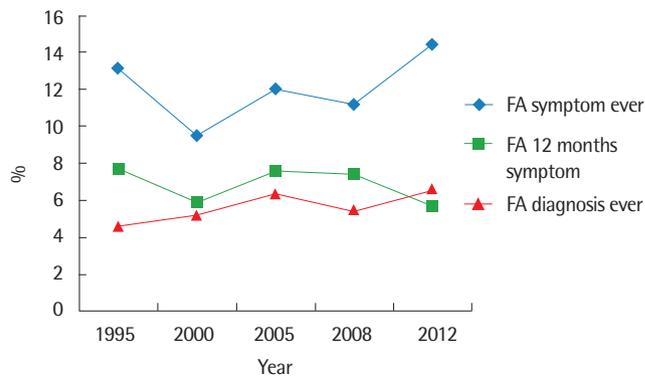
Characteristic	1995 (n=7,963)	2000 (n=7,971)	2005 (n=7,131)	2008 (n=3,975)	2012 (n=3,307)
Age (yr)	9.08±1.77	9.16±1.78	9.34±1.73	8.94±1.74	8.95±1.78
Male sex	4,072 (51.1)	4,109 (51.6)	3,692 (51.8)	2,109 (53.1)	1,702 (51.5)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	17.47±2.89	17.89±2.92	18.05±3.04	17.86±3.05	18.00±3.20
Education level of mother					
Below elementary school graduation	NA	103/7,883 (1.3)	54/6,937 (0.8)	13/3,402 (0.4)	5/3,215 (0.2)
Below high school graduation	NA	3,963/7,883 (50.3)	2,709/6,937 (39.1)	1,408/3,402 (41.4)	1,132/3,215 (35.2)
Over university graduation	NA	3,817/7,883 (48.4)	4,174/6,937 (60.2)	1,981/3,402 (58.2)	2,078/3,215 (64.6)
Environmental tobacco smoke	3,349/7,914 (42.3)	5,145/7,845 (65.6)	2,969/5,922 (49.9)	1,475/3,823 (38.6)	1,071/3,228 (33.2)
Asthma diagnosis	680/7,843 (8.7)	741/7,109 (9.4)	537/7,041 (7.6)	313/3,753 (8.3)	268/3,279 (8.2)
Allergic rhinitis diagnosis	1,298/7,781 (16.7)	1,730/7,860 (22.0)	1,869/7,032 (26.6)	1,298/3,639 (35.7)	1,475/3,256 (45.3)
Atopic dermatitis diagnosis	1,546/7,841 (19.7)	2,160/7,851 (27.5)	2,091/7,039 (29.7)	1,226/3,823 (32.1)	1,098/3,277 (33.5)
Parental allergic disease	NA	2,757/7,460 (37.0)	NA	360/2,453 (14.7)	1,463/2,896 (50.5)
Inhalant allergen sensitization	NA	NA	NA	473/3,975 (11.9)	464/3,307 (14.0)
Food allergen sensitization	NA	NA	NA	11/3,975 (0.3)	7/3,307 (0.2)
Serum eosinophil (%)	NA	NA	NA	3.60±2.57	3.22±2.35
Total IgE (IU/L)	NA	NA	NA	148.85±298.77	194.90±328.00

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).  
NA, not available.

리고 2012년 8.2%, 45.3%, 33.5%였다. 부모의 알레르기 질환 과거력이 있는 경우는 2000년 37.0%, 2008년 14.7%, 2012년 50.5%였다. 2008년 흡입항원 감작 비율은 11.9%, 식품항원 감작 비율은 0.3%였고, 2012년 흡입항원 감작 비율은 14.0%, 식품항원 감작 비율은 0.2%였다. 2008년 평균 말초혈액 호산구 분율은 3.60%±2.57%, 평균 총 IgE 수치는 148.85±298.77 IU/L였고, 2012년 평균 말초혈액 호산구 분율은 3.22%±2.35%, 평균 총 IgE 수치는 194.90±328.00 IU/L였다(Table 1).

**2. 식품알레르기 유병률**

지금까지 식품알레르기 증상을 한 번이라도 경험한 적이 있었던 증상 유병률은 1995년 13.1% (95% CI, 12.3–13.9), 2000년 9.5% (95% CI, 8.8–10.2), 2005년 12.0% (95% CI, 11.2–12.8), 2008년 11.2% (95% CI, 10.2–12.3), 2012년 14.4% (95% CI, 13.2–15.7)였고, 최근 12개월 내 식품알레르기 증상이 있었던 최근 12개월 내 증상 유병률은 1995년 7.7% (95% CI, 7.1–8.3), 2000년 5.9% (95% CI, 5.4–6.4), 2005년 7.6% (95% CI, 7.0–8.2), 2008년 7.4% (95% CI, 6.6–8.3), 2012년 5.7% (95% CI, 4.9–6.5)였다(Fig. 1). 식품알레르기 진단 유병률은 1995년 4.6% (95% CI, 4.1–5.1), 2000년 5.2% (95% CI, 4.7–5.7), 2005년 6.4% (95% CI, 5.9–7.0), 2008년 5.5% (95% CI, 4.8–6.3), 2012년 6.6% (95% CI, 5.8–7.6)였고(Fig. 1), 전체적으로 조사 연도 경과에 따른 진단 유병률이 증가하는 경향을 보였으나(P-value for trend < 0.001), 12개월 증상 유병률은 변화가 없었다 (Table 2). 나이별 식품알레르기 진단 유병률은 6, 7, 10세 때 조사 연도 경과에



**Fig. 1.** The change of food allergy prevalence by year. FA, food allergy.

따라 점진적으로 상승하는 추세를 보였다(P-value for trend < 0.05) (Table 3).

**3. 식품알레르기의 위험 인자**

혈액검사 및 알레르기 피부단자시험을 시행한 2008년과 2012년 자료를 통합하여 다른 알레르기 질환의 동반이환, 부모의 알레르기 질환 과거력 및 환경 인자와 식품알레르기와의 연관성을 분석하였다.

식품알레르기 진단에 대한 천식 진단력의 비차비는 2.209 (1.589–3.072), 알레르기비염 진단력의 비차비 1.874 (1.473–2.384), 아토피피부염 진단력의 비차비 4.288 (3.340–5.506)로 다른 알레르기 질환의 동반 이환이 식품알레르기 진단과 연관성을 보였으며,

**Table 2.** Prevalence of food allergy by year with 95% confidence interval

Food allergy	1995 (n=7,963)	2000 (n=7,971)	2005 (n=7,131)	2008 (n=3,975)	2012 (n=3,307)	P-value for trend
FA symptom ever	13.1 (12.3–13.9)	9.5 (8.8–10.2)	12.0 (11.2–12.8)	11.2 (10.2–12.3)	14.4 (13.2–15.7)	0.143
FA 12 months symptom	7.7 (7.1–8.3)	5.9 (5.4–6.4)	7.6 (7.0–8.2)	7.4 (6.6–8.3)	5.7 (4.9–6.5)	0.115
FA diagnosis ever	4.6 (4.1–5.1)	5.2 (4.7–5.7)	6.4 (5.9–7.0)	5.5 (4.8–6.3)	6.6 (5.8–7.6)	<0.001
FA 12 months treatment	2.9 (2.5–3.3)	2.7 (2.3–3.0)	2.8 (2.4–3.2)	2.4 (2.0–3.0)	NA	0.297

Values are presented as percent (95% confidence interval).  
FA, food allergy; NA, not available.

**Table 3.** Prevalence of FA diagnosis ever by age

Age (yr)	1995 (n=7,963)	2000 (n=7,971)	2005 (n=7,131)	2008 (n=3,975)	2012 (n=3,307)	P-value for trend
6	3.4 (2.1–5.2)	3.8 (2.2–6.0)	6.6 (3.8–10.7)	6.7 (4.3–9.9)	8.2 (5.4–11.7)	<0.001
7	5.6 (4.4–7.1)	3.8 (2.8–5.0)	7.0 (5.5–8.7)	7.1 (5.3–9.4)	7.4 (5.2–10.0)	0.008
8	4.8 (3.7–6.1)	5.2 (4.1–6.5)	6.4 (5.1–8.0)	4.6 (3.1–6.6)	6.6 (4.6–9.1)	0.153
9	4.5 (3.4–5.7)	6.4 (5.1–7.9)	6.9 (5.5–8.4)	5.8 (4.2–7.9)	5.9 (4.1–8.3)	0.086
10	4.2 (3.1–5.4)	5.7 (4.7–7.1)	5.9 (4.6–7.4)	4.7 (3.2–6.5)	7.4 (5.3–9.9)	0.027
11	4.0 (3.0–5.2)	4.7 (3.6–6.1)	6.4 (5.1–7.9)	4.8 (3.3–6.8)	4.9 (3.3–7.0)	0.116
12	5.7 (4.1–7.6)	5.9 (4.5–7.6)	5.7 (4.3–7.4)	5.7 (2.6–8.6)	7.2 (4.1–11.6)	0.762

Values are presented as percent (95% confidence interval).  
FA, food allergy.

**Table 4.** The risk factors for food allergy

Variable	aOR* (95% CI)	
	FA diagnosis ever	FA symptom within 12 months
Age	0.949 (0.884–1.019)	0.933 (0.870–1.001)
Sex	0.833 (0.656–1.058)	0.909 (0.719–1.151)
Body mass index	0.989 (0.949–1.032)	1.002 (0.962–1.044)
Education level of mother	1.218 (0.950–1.561)	1.490 (1.155–1.921)
Prematurity	1.196 (0.746–1.918)	0.767 (0.442–1.331)
Environmental tobacco smoke	1.121 (0.879–1.431)	1.143 (0.899–1.454)
Asthma diagnosis ever	2.209 (1.589–3.072)	1.590 (1.111–2.276)
AR diagnosis ever	1.874 (1.473–2.384)	1.615 (1.274–2.048)
AD diagnosis ever	4.288 (3.340–5.506)	2.708 (2.139–3.428)
Parental allergic disease	2.191 (1.666–2.881)	1.527 (1.165–2.002)
Parental asthma history	1.735 (1.324–2.273)	1.155 (0.874–1.527)
Parental AR history	1.713 (1.313–2.236)	1.403 (1.075–1.833)
Parental AD history	1.715 (1.124–2.618)	1.286 (0.813–2.035)
Cesarean section	0.992 (0.758–1.298)	0.703 (0.528–0.937)
Breast milk feeding	1.219 (0.951–1.563)	1.010 (0.794–1.285)
Antibiotics use in infancy	1.484 (1.170–1.883)	1.290 (1.020–1.632)
Moving to new house	0.975 (0.762–1.247)	1.470 (1.162–1.860)
House fungus in infancy	1.540 (1.172–2.024)	1.539 (1.175–2.015)
Pet within 12 months	0.860 (0.582–1.270)	1.133 (0.795–1.616)

2008 and 2012 data were merged.

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; FA, food allergy; AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis.

\*Adjusted for age, sex, body mass index, education level of mother, prematurity, and environmental tobacco smoke.

특히 아토피피부염과 관련성이 높은 것을 알 수 있었다. 부모의 알레르기 질환 과거력 비차비 또한 2.191 (1.666–2.881)로 식품알레르기 진단과 연관성을 보였다. 이 밖에도 1세 이전에 3일 이상 항생제 사용했을 때 식품알레르기 진단에 대한 비차비 1.484 (1.170–1.883), 1세 이전에 집에서 곰팡이가 보였을 때의 비차비는 1.540 (1.172–2.024)로 식품알레르기 진단의 위험 인자였다(Table 4).

지난 12개월간 식품알레르기 증상에 대한 천식 진단력의 비차비는 1.590 (1.111–2.276), 알레르기비염 진단력의 비차비 1.615 (1.274–2.048), 아토피피부염 진단력의 비차비 2.708 (2.139–3.428)로 다른 알레르기 질환의 동반 이환이 지난 12개월간 식품알레르기 증상과 연관성을 보였으며, 1세 이전에 3일 이상 항생제 사용했을 때 지난 12개월간 식품알레르기 증상에 대한 비차비 1.290 (1.020–1.632), 새 집으로 이사했을 때의 비차비 1.470 (1.162–1.860), 1세 이전에 집에서 곰팡이가 보였을 때의 비차비는 1.539 (1.175–2.015)로 지난 12개월간 식품알레르기 증상의 위험 인자였다. 이 밖에도 지난 12개월간 식품알레르기 증상에 대한 엄마의 교육수준 비차비는 1.490 (1.155–1.921)였다(Table 4).

#### 4. 피부단자시험에서 항원 감작과 식품알레르기 진단과의 연관성

알레르기 피부단자시험을 시행한 2008년과 2012년 자료를 통하여 항원 감작과 식품알레르기 진단과의 연관성을 분석하였다.

식품알레르기 진단에 대한 흡입항원 감작의 비차비는 1.867 (1.091–3.194)로 연관성을 보였으나, 식품항원 감작은 연관성을 보

**Table 5.** Adjusted odds ratio of specific allergen sensitization for food allergy

Variable	aOR* (95% CI)	
	FA diagnosis ever	FA symptom within 12 months
<b>Inhalant allergen</b>		
<i>Dp</i>	1.221 (0.884–1.766)	1.211 (0.841–1.743)
<i>Df</i>	1.355 (0.948–1.937)	1.413 (1.000–1.997)
Cat	1.805 (0.813–4.005)	1.278 (0.507–3.222)
Dog	1.931 (0.575–6.485)	2.807 (0.952–8.278)
Cockroach	3.901 (1.068–14.248)	1.505 (0.191–11.841)
<i>Alternaria</i>	0.725 (0.174–3.016)	0.690 (0.166–2.872)
<i>Aspergillus</i>	5.326 (0.547–51.889)	18.866 (2.563–138.846)
Birch	0.957 (0.293–3.123)	0.352 (0.048–2.574)
Oak	1.294 (0.163–10.261)	2.591 (0.542–12.387)
Alder	4.672 (0.946–23.088)	6.882 (1.638–28.903)
Grasses	2.718 (0.603–12.257)	3.248 (0.702–15.029)
Ragweed	NA	3.681 (0.771–17.580)
Mugwort	1.383 (0.323–5.919)	2.189 (0.646–7.418)
Japanese hop	0.811 (0.193–3.411)	0.465 (0.063–3.427)
<b>Food allergen</b>		
Egg white	NA	2.683 (0.311–23.164)
Milk	7.369 (0.661–82.151)	6.655 (0.597–74.205)
Soy	15.370 (0.954–247.596)	13.689 (0.844–221.968)
Peanut	17.324 (1.071–280.161)	NA
Inhalant allergen sensitization	1.867 (1.091–3.194)	1.300 (0.943–1.792)
Food allergen sensitization	3.090 (0.662–14.424)	3.033 (0.650–14.153)
log total IgE (IU/L)	2.014 (1.081–3.752)	1.652 (1.144–2.386)

2008 and 2012 data were merged.

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; FA, food allergy; *Dp*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Df*, *Dermatophagoides farina*; NA, not available.

\*Adjusted for age, sex, body mass index, education level of mother, prematurity, and environmental tobacco smoke.

이지 않았다. 개별 항원별로 보았을 때 바퀴벌레 항원 감작의 비차비는 3.901 (1.068–14.248), 땅콩 항원 감작의 비차비 17.324 (1.071–280.161)로 식품알레르기 진단과 연관성을 보였다(Table 5).

식품알레르기 진단에 대한 log total IgE (IU/L)의 비차비 역시 2.014 (1.081–3.752)로 식품알레르기 진단과 연관성을 보였다(Table 5).

지난 12개월간 식품알레르기 증상과 흡입항원 감작 및 식품항원 감작은 연관성을 보이지 않았다. 개별 항원별로 보았을 때 *Aspergillus* 항원 감작의 비차비는 18.866 (2.563–138.846), 오리나무 항원 감작의 비차비 6.882 (1.638–28.903)로 지난 12개월간 식품알레르기 증상과 연관성을 보였다(Table 5).

지난 12개월간 식품알레르기 증상에 대한 log total IgE (IU/L)의 비차비 역시 1.652 (1.144–2.386)로 식품알레르기 진단과 연관성을 보였다(Table 5).

## 고찰

본 연구에서는 지난 1995년부터 2012년까지 시행한 역학조사 자료를 이용하여 국내 서울지역 초등학생을 대상으로 약 20여 년간의 식품알레르기 유병률의 변화 및 식품알레르기와 연관성이 있는 인자를 조사한 결과, 식품알레르기 진단 유병률이 점차 증가하고, 1세 이전 항생제 사용 및 곰팡이 노출, 흡입항원의 감작 등이 식품알레르기 진단과 연관성을 보였다. 기존에 국내에서 동일 지역, 같은 연령대의 소아에서 동일한 기준 또는 설문지(ISAAC 설문지)로 식품알레르기 유병률의 변화를 조사한 연구가 없었기에 본 연구는 식품알레르기 유병률의 장기간 변화에 대한 국내 첫 보고로서 그 의미가 있다.

이미 국외의 다른 연구들에서는 식품알레르기가 증가하고 있음을 보고하고 있는데, 미국 질병관리본부에서 1988년부터 2001년 사이에 400,000명의 소아를 대상으로 조사한 20개 자료를 메타분석 한 결과 자가보고에 의한 식품알레르기 유병률은 10년에 1.2% 씩 증가하는 것으로 나타났다.<sup>3</sup> 1997년부터 2008년 사이에 전화설문을 기반으로 시행된 미국의 다른 역학조사에서도 땅콩 및 나무 견과류 알레르기 유병률이 증가하고 있다고 보고했다.<sup>1</sup> 영국에서도 2001년부터 2005년까지 시행된 의사 진단에 근거한 땅콩 알레르기 유병률이 증가한다고 보고하였고,<sup>2</sup> 호주에서는 식품알레르기에 의한 아나필락시스로 입원하는 빈도가 1994년에 비해 2005년에 350% 증가하는 등<sup>13</sup> 식품알레르기의 유병률은 서구사회를 중심으로 증가하는 것으로 알려져 있다.

국내의 경우 2000년대 이후로 식품알레르기 유병률에 대한 보고가 많지 않고, 특히 오랜 기간 유병률 변화에 대해서는 이렇다 할 만한 보고가 없었다. 본 연구와 동일한 설문 조사를 시행하였던 국내 역학조사에서는 1995년과 2000년의 전국 6–12세 학동기 소아 식품알레르기 진단 유병률이 전국 초등학생의 경우 1995년 4.2%, 2000년 4.7%, 서울지역 초등학생의 경우 1995년 4.6%, 2000년 5.2%로 연도별 유병률에 크게 차이가 없다고 보고하였다.<sup>6</sup> 그러나 본 연구에서 지난 1995년부터 2012년까지의 서울지역에서 같은 연령대 소아를 대상으로 조사한 자료를 통해 식품알레르기 진단 유병률의 변화를 분석한 결과 진단 유병률이 증가하고 있음을 알 수 있었다. 식품알레르기 유병률 변화에서 두 연구 사이에 이러한 차이가 보이는 이유는 이전 연구의 경우 1995년과 2000년 사이의 5년이라는 짧은 기간에 걸쳐 유병률 변화를 조사하였기에 유병률의 변화가 분명하게 드러나지 않았지만, 본 연구는 약 20여 년간의 장기간에 걸친 유병률 변화를 조사할 수 있었기에 변화를 보는 데 용이하였을 것으로 추정된다.

국외의 보고<sup>1–3,13</sup>와 마찬가지로 본 연구를 통하여 국내에서도 식품알레르기 유병률이 증가함을 알 수 있었는데, 이처럼 식품알레르기 유병률이 증가하는 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있

지 않다. 하지만 다른 여러 연구들에서 이미 천식, 알레르기비염, 그리고 아토피피부염 등 다른 알레르기질환의 유병률 증가가 확인되고 있는 바, 알레르기행진이라는 알레르기 질환의 순차적인 발생 과정을 생각해 보면 알레르기 질환 발생의 가장 첫 단계라고 할 수 있는 식품알레르기 유병률 증가에 대한 설명이 어느 정도 가능하다.<sup>8</sup> 미국에서는 식품알레르기 중 땅콩 알레르기 유병률의 증가가 가장 뚜렷하며, 이에 대해 땅콩 가공 방법의 변화, 땅콩 섭취 시작 시기의 지연, 비누나 세정제 사용을 통한 피부 장벽의 손상 등이 이러한 유병률 증가와 연관이 있다고 하였다.<sup>14</sup> 이처럼 실제로 식품알레르기 유병률이 증가한다는 보고도 있지만, 환자나 의사들의 식품알레르기에 대한 인식이 증가하여 병원 방문 및 진단 빈도가 늘어나고, 따라서 그 유병률이 증가하는 것처럼 보일 가능성도 고려되어야 한다.

기존의 식품알레르기 유병률 조사는 대부분 설문지에 기반하여 이루어졌으나,<sup>1,3,6,15</sup> 설문지에만 의존한 조사 시 회상오류 발생과 같은 제한점이 있기 때문에 좀 더 정확한 식품알레르기 유병률 조사를 위해서는 정확한 진단에 근거한 유병률 조사가 필요하다. 식품알레르기의 실제 유병률에 가깝게 접근하기 위해서는 자세한 병력을 알 수 있는 설문지와 식품항원에 대한 감각 여부를 알 수 있는 특이항체검사 또는 피부단자시험 등이 필요하다. 이러한 접근은 정확한 진단에 도움이 될 수 있으나 확진 방법은 아니며, 식품 경구 유발시험이 식품알레르기를 확진할 수 있는 가장 좋은 검사법이다.<sup>16</sup> 하지만 대규모 역학조사에서 이를 시행하는 것은 매우 어려운 일이므로 지금까지의 국내외 대부분 연구들도 주로 설문지에 기반한 조사가 많았고,<sup>1,3,6,15</sup> 본 연구에서도 설문지를 통한 자세한 병력 청취와 더불어 피부단자시험을 통한 항원 감각 여부를 조사하였다. 그러나 본 연구에서 12개월 증상 유병률이 진단 유병률보다도 대체적으로 높았던 것에 비해 피부단자시험에서 식품항원에 양성인 경우가 0.3%에 불과하여, 현재 초등학생 연령에서 실제 식품알레르기 증상을 가지고 있거나 진단된 경우는 과거력에 의해 보고된 증상 또는 진단 유병률보다는 많이 낮을 것으로 예상된다. 이는 설문지를 통한 식품알레르기 증상 조사가 실제 진단과 차이가 있을 수 있을 뿐 아니라 진단이 과거력을 모두 포함하고 있는 점, 그리고 증상에서도 실제 식품알레르기와 차이가 날 가능성 등을 보여주는 결과라고 해석할 수 있다. 피부반응시험에서 양성이었다고 해도 위양성이 많고, 그 음식이 알레르기 반응의 원인 항원이라고 증명하기가 어려우며, 특히 식품알레르기에서 피부시험의 진단적 가치가 호흡기 알레르기 질환에 비해 떨어지기 때문에<sup>17</sup> 피부반응시험을 통해 실제 식품알레르기 유병률을 파악하는 것은 어렵다고 판단된다. 결국 의사 진료를 기반으로 한 정확하고 자세한 설문지 조사와 더불어 식품항원에 대한 특이항체검사 또는 피부단자시험 등이 보조적으로 시행되어야 실제 유병률에 가깝게 접근할 수 있음을 알 수 있다. 결론적으로 어린 나이에 계란, 우유에 대한 식품알레르기

를 진단받았더라도 나이가 들면서 자연 경과로 호전이 되었을 가능성이 큼을 예측할 수 있고, 따라서 어린 나이의 식품알레르기 진단은 증가하더라도 학동기까지 증상이 지속되는 경우는 그렇게 많지 않을 것임을 추정할 수 있다.

지금까지 식품알레르기와 관련된 여러 연구에서 식품알레르기의 위험 인자로 소아에서 아시아 인종,<sup>18</sup> 남아,<sup>19</sup> 아토피피부염의 동반, 부모나 형제의 알레르기 질환<sup>20</sup> 및 비타민 D 부족<sup>21</sup> 등이 거론되었고, 순위 형제가 있거나<sup>22</sup> 애완동물을 키우는 경우<sup>23</sup> 식품알레르기 발생 위험도가 감소함을 보고하였다. 본 연구에서는 다른 알레르기 질환 동반이환 및 부모의 알레르기 질환 과거력 등이 식품알레르기 진단 및 지난 12개월간 식품알레르기 증상의 위험 인자로 분석되었고, 영아기의 항생제 사용이나 실내 곰팡이 노출 등도 식품알레르기 발생과 연관이 있었다. 엄마의 교육 수준이 높을수록, 새 집으로 이사한 경우에는 지난 12개월간 식품알레르기 증상 위험도가 증가하였다.

영아기 항생제 사용이 천식, 알레르기비염, 아토피피부염의 경우 장내 미생물 조성에 영향을 주어 질환 발생에 영향을 끼친다는 보고가 많이 있으나,<sup>12,24,25</sup> 식품알레르기와 연관성에 대해서는 보고된 바가 거의 없다. 국내 초등학생을 대상으로 시행한 알레르기비염의 위험 인자에 대한 연구에서 장내미생물 조성과의 연관이 있는 영아기의 항생제 사용과 곰팡이 노출이 알레르기비염 발생의 유의한 위험 인자임을 보고하였고,<sup>24</sup> 다른 국내 연구에서도 특정 유전자형에서 장내미생물 조성에 영향을 줄 수 있는 제왕절개, 분유수유, 항생제 사용 등이 9-12세 소아의 알레르기비염 발생 위험도를 높인다고 보고하였다.<sup>12</sup> 산모의 제왕절개와 출산 전 항생제 사용이 동반될 때 유전적인 감수성을 가진 1세 영아에서 아토피피부염 발생 위험도가 증가한다는 국내 보고도 있었다.<sup>25</sup> 동물실험에서 이른 시기의 장내 미생물 조성이 식품항원 감각 및 식품알레르기 발생에 영향을 줄 수 있다고 보고하였고,<sup>26,27</sup> 무균 쥐에 건강한 쥐의 변에 있는 비피더스균과 박테로이데스균을 투여하였을 때 우유 알레르기 발생에 대해 보호 효과가 나타났다는 연구도 있었다.<sup>28</sup> 하지만 항생제 사용과 연관된 구체적인 근거가 없어 추가적인 연구가 필요하다.

영아기 곰팡이 노출과 관련해서 영아기의 항생제 사용과 곰팡이 노출이 동반될 경우 알레르기비염 발생 위험도가 증가한다는 보고가 있고,<sup>29</sup> 실내 곰팡이 노출이 소아에서 천식이나 아토피피부염과 같은 알레르기 질환의 발생 위험도를 높인다는 보고도 있다.<sup>30</sup> 이와 같이 곰팡이 노출과 항원 감각 또는 알레르기 질환 발생과의 연관성에 대해 많은 보고가 있으나, 곰팡이 노출이 식품알레르기 발생에 어떠한 기전으로 영향을 미치는지에 대해서는 연구가 더 필요하다.

사회경제 요인 중 부모의 교육 수준과 알레르기 질환의 발생과의 연관성을 보면 폴란드의 한 코호트 연구에서 부모의 교육 수준이 높을수록 자녀의 1세 아토피피부염 발생 위험도가 증가함을 보고

하였고,<sup>31</sup> 독일의 횡단 연구에서도 부모의 교육 기간이 길수록 자녀의 알레르기 질환과 알레르겐 감작의 발생 위험도가 증가한다고 보고하였다.<sup>32</sup> 그러나 식품알레르기와 부모의 교육 수준과의 직접적인 연관성에 대한 보고는 없는바 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

새 집으로 이사한 경우에 지난 12개월간 식품알레르기 증상 위험도가 증가하였는데 이에 관련한 연구 결과가 아직까지 없으며, 이것이 직접적인 물리적 자극에 의한 영향인지 아니면 생활 환경의 변화로 인한 영향인지에 대해서도 역시 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 연구 대상이 전국이 아닌 서울지역에 국한되어 있고, 혈액검사 및 피부단자시험 등의 객관적 검사지표가 2008년과 20012년에만 시행된 점, 식품알레르기 유병률을 직접적인 의사의 진료나 경구유발시험이 아닌 설문 조사로 시행한 점 등은 본 연구의 제한점이다. 그러나 이번 연구는 동일한 연구자에 의해, 동일한 기준으로, 동일한 지역에서, 같은 연령대 소아를 대상으로 3-5년 간격으로 약 20여 년간의 단면 연구들을 분석한 것으로 국내에서 식품알레르기 유병률 변화를 제시한 첫 연구라는 점에서 중요한 의미가 있다. 또한 어린 연령에서 시작되는 식품알레르기를 보다 정확하게 진단하기 위해서는 출생 코호트와 연계한 조사가 필요하기 때문에 현재 국내에서 진행 중인 알레르기 질환 관련 출생 코호트(The Cohort for Childhood origin of Asthma and allergic disease, COCOA)에서 앞으로의 식품알레르기 유병률과 관련된 연구 결과를 지켜보아야 할 것으로 생각한다.<sup>33</sup>

결론적으로 지난 20여 년간 국내 식품알레르기 진단 유병률은 증가하고 있고, 식품알레르기 진단 및 지난 12개월간 식품알레르기 증상의 위험 인자로 다른 알레르기 질환 동반, 알레르기 질환 가족력, 영아기 항생제 사용이나 실내 곰팡이 노출 등이 확인되었다. 피부단자시험에서 일부 흡입항원에 대한 감작이 식품알레르기 진단 및 지난 12개월간 식품알레르기 증상과 연관이 있었지만 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 앞으로 좀 더 정확한 식품알레르기 유병률 및 그 변화를 조사하기 위해 설문지 외에도 식품항원 특이항체검사나 피부단자시험, 식품 경구유발시험 등의 객관적 검사법을 이용한 장기간에 걸친 대규모의 전향적 연구 및 그 기전 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
2. Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:623-30.e1.
3. Keet CA, Savage JH, Seopaul S, Peng RD, Wood RA, Matsui EC. Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food aller-

- gy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:222-9.e3.
4. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
5. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1216-9.e5.
6. Oh JW, Pyun BY, Choung JT, Ahn KM, Kim CH, Song SW, et al. Epidemiological change of atopic dermatitis and food allergy in school-aged children in Korea between 1995 and 2000. *J Korean Med Sci* 2004;19:716-23.
7. Ahn K, Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren: a population-based study. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:481-7.
8. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
9. Park SJ, Lee JS, Ahn K, Chung SJ. the comparison of growth and nutrient intakes in children with and without atopic dermatitis. *Korean J Community Nutr* 2012;17:271-9.
10. Lee JY, Seo JH, Kwon JW, Yu J, Kim BJ, Lee SY, et al. Exposure to gene-environment interactions before 1 year of age may favor the development of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:363-71.
11. Kim EJ, Kwon JW, Lim YM, Yoon D, Seo JH, Chang WS, et al. Assessment of total/specific IgE levels against 7 inhalant allergens in children aged 3 to 6 years in Seoul, Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:162-9.
12. Seo JH, Kim HY, Jung YH, Lee E, Yang SI, Yu HS, et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:241-8.
13. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
14. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:3-13.
15. Park JY, Park GY, Han YS, Shin MY. Survey of food allergy in elementary school children in Bucheon-city and relationship between food allergy and other allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:266-73.
16. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31:61-75.
17. Lee KS. The diagnosis of food allergy in a pediatric gastroenterology: focusing on non-IgE-mediated allergic diseases. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;13(Suppl 1):S32-43.
18. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongratic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-17.
19. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
20. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang ML, et al. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5364-77.
21. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1109-16, 1116.e1-6.
22. Kusunoki T, Mukaida K, Morimoto T, Sakuma M, Yasumi T, Nishikomori R, et al. Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:250-4.

23. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012;67:1415-22.
24. Kim WK, Kwon JW, Seo JH, Kim HY, Yu J, Kim BJ, et al. Interaction between IL13 genotype and environmental factors in the risk for allergic rhinitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:421-6.e5.
25. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee KS, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PLoS One* 2014;9:e96603.
26. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159:1739-45.
27. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:13145-50.
28. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol* 2012;79:192-202.
29. Yang SI, Lee E, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Kwon JW, et al. Effect of antibiotic use and mold exposure in infancy on allergic rhinitis in susceptible adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:160-5.e1.
30. Osborne NJ, Thornton CR, Sharpe RA. Indoor fungal exposure and allergic respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:71.
31. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, et al. Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:382-9.
32. Heinrich J, Popescu MA, Wjst M, Goldstein IF, Wichmann HE. Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health* 1998;88:1319-24.
33. Yang HJ, Lee SY, Suh DI, Shin YH, Kim BJ, Seo JH, et al. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods. *BMC Pulm Med* 2014;14:109.