

## 소아 알레르기 비염의 최신지견

부산성모병원 이비인후과  
구 수 권

### Current Update of Pediatric Allergic Rhinitis

Soo-Kweon Koo, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Saint Mary's Hospital, Busan, Korea

#### —ABSTRACT—

Allergic rhinitis is the most common cause of allergic disease in pediatric population. This chronic condition impacts quality of life, exacerbates co-morbid conditions, so this chronic condition has become a global public health problem and burden to health care resources. This review provide current method of diagnosis, co-morbid disease, treatment and prevention of pediatric allergic rhinitis. (J Clinical Otolaryngol 2010;21:33-40)

KEY WORDS : Pediatrics · Allergic rhinitis.

#### 서 론

알레르기 비염은 소아의 가장 흔한 만성질환으로 삶의 질에 영향을 미치며, 특히 유소아에서는 성장, 학습과 관련하여 중요한 질환이다. 저자는 소아의 알레르기 비염의 진단, 동반질환, 치료 및 예방에 대한 최근의 경향을 소개하고자 한다.

#### 빈 도

학동기에 가장 빈발한다. 출생에서 4세까지 호흡기 계통의 알레르기 질환은 대략 6%정도이며 4%정도에서 알레르기 비염이 동반된다. 대략 6에서 7세 소아의 15%에서, 13에서 14세 소아의 40%에서 발병하며 소아에서는 남아에서 더 호발하나 성인이 되면 동일하게 발병한다.

교신저자 : 구수권, 608-838 부산광역시 남구 용호동 538-41 부산성모병원 이비인후과  
전화 : (051) 933-7220 · 전송 : (051) 932-8600  
E-mail : Chief123@chollian.net

80%의 환자가 20세 이전에 발병하고 동반질환으로는 알레르기 결막염이 가장 흔하다.<sup>1)</sup>

#### 진 단

##### 학동기전 아동

학동기전 아동은 알레르기 비염과 천식 증상이 감염성 비염과 혼동되어 진단이 힘든 경우가 많지만 증상이 2주 이상 지속되면 의심해야 한다. 재채기, 콧물, 코막힘 외에 중증의 알레르기 비염은 코골이, 후각 및 미각의 소실, 불규칙한 호흡음, 교합장애 등이 있고 지속적으로 목을 가다듬기(throat clearing)도 한다. 또한 가려움증과 관련하여 소아의 특이한 행동(allergic salute)과 안면부에 피부주름(allergic transverse nasal crease)을 관찰할 수 있다.<sup>2)</sup> 전신무력감과 수면장애로 인한 주간 피로 등을 호소하기도 하며 동반질환으로는 천식, 아토피 피부염, 알레르기성 결막염, 만성 부비동염, 중이염 등이 있다.

환아의 병력이 중요하며 특히 알레르기 질환의 가족력과 알레르기 행진에 따른 아토피 질환 발생유무가 중요하다. 피부반응 검사는 유소아도 가능하며 양성은 아토피

피나 특정 항원에 감작된 것을 의미한다. 하지만 피부반응 검사는 환자의 증상이나 알레르기 질환의 임상 양상과 항상 일치하는 것은 아니다.<sup>3)</sup> 체내 IgE 항체(circulating IgE antibody)검사는 소아에서 아토피 질환이 일어날 수 있음을 예측할 수 있는 근거가 되지만 학동기 전 아동들에게는 민감도가 낮아 제한적이다.<sup>4)</sup> 총 혈장 IgE(total serum IgE)는 연령에 따라 그 범위가 다양하여 알레르기 질환의 예측에 유용하지 않고 알레르기 비염보다는 아토피 피부염과 더 관련이 있다.<sup>5)</sup> 학동기전 아동의 알레르기 비염은 감염성 비염, 이물질, 일측성 후비공 폐쇄 등과 같은 선천성 해부학적 변이, 유피낭종(dermoid cyst), 수막뇌류(meningoencephalocele) 등을 포함한 양성종양, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 점막섬모 운동장애(mucociliary dyskinesia), 아데노이드 비대 등과 감별하여야 한다.

**학동기 아동**

학동기 아동에서는 외상과 관련된 비중격 혈종, 비골골절, 유착, 뇌척수액 비루(cerebrospinal fluid rhinorrhea), 장기간 비수축제 사용에 따른 약물 유발성 비염(rhinitis medicamentosa) 등과 감별하여야 한다.

**치 료**

알레르기 비염의 치료는 환경조절, 약물치료, 면역조절(immune modulation)이다. 환경조절은 외부 항원을 회피하는 것은 대단히 어렵지만 실내 항원의 차단과 감소는 알레르기 비염을 완화시킨다는 것이 정설이며 유소아기에 대단히 중요하다. 고성능의 공기 필터와 Acaricides, 침구류 커버, 다운물 세탁 등이 알레르기 비염 증상을 줄이는 데 효과적이다.<sup>6)</sup>

**소아 알레르기 비염의 약물치료**

일반적으로 알레르기 비염의 약물치료는 항히스타민과 비강내 국소스테로이드 제제가 가장 흔하게 사용되며 항콜린제, 비강점막 수축제, leukotriene 길항제, 비만세포 안정제와 국소 안도포제 등이 사용된다. 비강내 국소스테로이드 제제는 효과적이고 비교적 전신증상이 적어 안전하다.

소아는 알레르기 비염과 천식이 흔하고 종종 서로 연

관성을 가지며 치료는 서로 상호 보완적인 관계를 가진다. 소아는 약물치료의 부작용을 면밀히 관찰하는 것이 중요하며 일반적으로 성인과 동일하지만 좀 더 세심한 주의가 요한다. 소아의 약물치료에서 가장 유의해야 할 점은 성장장애와 인지 장애인데 알레르기 비염 환아는 전신피로감이 흔하고 항히스타민제 사용에 따른 부작용으로 전신피로감이 더해 질수 있어 주의를 요한다. 따라서 소아의 성장 정도에 따른 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과 약물의 안전 농도와 효능에 대해 의사들은 정확히 인지하고 있어야 한다. 현재 알레르기 비염에 사용하는 약물의 안정성은 대부분 직접 유소아를 대상으로 한 연구가 아니라 성인이나 청소년을 대상으로 확립된 것으로 주의를 요한다.

일반적으로 경구용 스테로이드 제제나 고농도 스테로이드 제제(depo-preparation)는 피해야 한다. 비강내 국소 스테로이드 제제는 유소아의 알레르기 비염과 결막염에 가장 효과가 있는 약물이나 환아의 부모들은 항상 전신적인 부작용에 민감하다. 하지만 실제적으로 이들 약제에 의한 전신적인 부작용은 드물다. 최근 개발된 비강내 국소 스테로이드 제제는 흡수율이 비교적 낮고(bio-availability<30%) 증상 조절이 소량의 농도로 가능함으로 안전하다. 하지만 betamethasone 등과 같이 흡수율이 높은 것은 소아에서는 사용할 수 없다.<sup>7)</sup> 비강내 국소 스테로이드 제제 사용에 특히 주의해야 할 점은 소아의 성장과 성장속도이다. 실제로 betamethasone을 1년간 사용하여 성장속도가 둔화되었다는 보고가 있으나<sup>8)</sup> fluticasone propionate, mometasone furoate, triamcinolone acetonide 등<sup>9-12)</sup>은 성장장애를 일으키지 않았다. 또한 현재 사용되고 있는 비강내 국소 스테로이드 제제는 소아의 hypothalamic-pituitary-adrenal-axis에 영향을 미치지 않으며<sup>13-15)</sup> mometasone furoate는 2세, fluticasone propionate는 4세, 다른 제제는 5세 이후부터 사용이 가능하다.

소아에서 항히스타민 사용은 중요하며 대부분의 환아는 비강내 히스타민 제제보다는 경구용 약물을 선호한다. 1세대 항히스타민 제제는 진정, 피로를 포함한 중추신경계 장애를 일으킬 수 있으나 신생아나 유소아의 경우 오히려 행동과다나 불면증, 인지장애 등을 유발할 수 있다.<sup>16)</sup> 최근에 개발된 새로운 항히스타민 제제는 알레르

기성 비염 환자가 느끼는 피로감을 호전시키며 학습능력을 향상시킨다. 2세대 항히스타민 제제의 약물역동학적 연구에서 소아에서 흔히 사용하는 macrolide 항생제는 간에서 대사되는 항히스타민의 대사를 저하시키므로 병합 사용 시 주의를 요한다. 대부분의 2세대 항히스타민은 소아의 알레르기성 비염에 효과적이며 안전하고 cetirizine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine은 장기간 사용 시 효능과 안정성이 입증되어 있다.<sup>17-21)</sup>

몇몇 국가에서는 소아에서 Montelukast를 사용하고 있으며 경구용 혈관수축제의 경우 성인과 소아의 약리작용이 달라 좀 더 많은 연구가 필요하다. 이들 약제는 소아에서 과행동장애나 불면증 등을 야기 할 수 있어 주의해야 한다.<sup>22)</sup> Disodium cromoglycate는 소아의 알레르기성 비염과 결막염에 흔하게 사용하는 약물이나 비강내 국소 스테로이드 제제나 항히스타민에 비해 효능이 떨어진다.<sup>23)</sup> 이들 약제는 부작용이 거의 없지만 하루에 4~6번 정도 투여해야함으로 환자의 순응도가 떨어지는 문제점이 있다. Nedocromil sodium은 권장되지 않으며 비강내 식염수 주입은 도움이 된다.<sup>24)</sup>

**최근 개발된 알레르기 비염 약제**

**Ciclesonide Nasal Spray(OMNARIS Nasal Spray)**

Ciclesonide는 glucocorticoid 수용체에 강한 결합력을 가지는 des-ciclesonide로 변형되는 전구물질이다. 이 약제의 안정성과 효능에 대한 연구에서 12세 이상의 환아는 안정성과 효능성을 입증하였으나, 6~12세는 대조군과 큰 차이를 보이지 않아 현재는 12세 이상의 알레르기 비염환자의 치료 효과만 증명된 상태이다.

**Fluticasone Furoate Nasal spray(Avamys)**

2007년 4월 사용이 허가되었으며 기존의 약제에 furoate ester기를 붙여 glucocorticoid 수용기의 친화성을 높인 약물이다. 2세 이상의 알레르기 비염 환자의 증상 개선에 효능이 인정되었다.

**Fexofenadine Oral suspension(알레그라 현탁액)**

딸기향이 가미된 알레그라 경구용 현탁액으로 적응증은 2~11세 소아의 계절성 알레르기 비염의 제 증상, 그

리고 생후 6개월~11세 소아의 만성 특발성 담마진 등에 1일 2회 복용한다. 만성 특발성 담마진은 2~11세 소아 환자에서 1일 2회 30 mg이며, 생후 6~2세 환자들은 1일 2회 15 mg이다. 2세 안팎의 소아환자들의 새로운 계절성 알레르기 비염 치료제로 효과적이며 안전하다.

**Levocetirizine(Xyzal)**

Levocetirizine은 cetirizine의 active isomer이며, 알레르기 비염과 담마진에 대해 효과적이다. 히스타민 수용체를 차단하는 효과는 cetirizine의 2배이나, 졸음 유발은 절반정도로 2007년 5월 미국 내 시판이 허가되었으며 6세 이상 사용 가능하다.

**Olopatadine 0.2% Ocular Drops(patanol 점안액)**

알레르기 비염 환자는 대부분 알레르기 결막염을 동반한다. Olopatadine hydrochloride는 항히스타민, 비만세포 안정제로 Alcon사에서 개발하여 Ptanol S(Olopatadine 0.2% Ocular Drops)점안액으로 시판되며 알레르기 결막염과 관련된 소양감에 효과적이다.<sup>25)</sup> 비강내 도포제로 2008년 4월 FDA에 공인받았으며 일본에서는 Allelock이란 상품명으로 경구용 약제로 시판되고 있다. 용법은 하루에 한번 양안에 점액하며 두통, 작열감, 안구 건조증, 이물감등의 합병증이 보고되고 있다.

**소아 알레르기 비염의 비약물적 치료**

환자나 환자 보호자 교육이 중요하다. 알레르기 비염의 경과, 항원의 관리 및 회피, 금연 등을 반드시 인식시켜야 한다. 환자의 면역을 조절하는 치료법(Immune modulation)은 미국에서는 피하면역 치료(Subcutaneous immunotherapy, SCIT)가 유일하게 인정되고 있으며 5세 이하에서만 시행하는 것이 원칙이다. 현재 설하면역 치료(Sublingual immunotherapy, SLIT)를 비롯하여 많은 방법이 시도되고 있지만 학동기전 아동의 SLIT의 효능과 안정성은 좀 더 많은 연구가 필요하다.

**피하면역 치료(Subcutaneous immunotherapy, SCIT)**

SCIT은 알레르기 비염, 알레르기 천식, 곤충이나 뱀독 파민(hymenoptera venom hypersensitivity)에 효과가 입증되었다.<sup>26,27)</sup> 계절성 알레르기 비염에서 더 효과적이

며 계절성 천식에서 증상과 삶의 질의 개선을 보였다.<sup>28,29)</sup> 면역치료의 가장 큰 장점은 알레르기 질환의 근본적인 치료가 될 수 있다는 점이며 치료를 중단한 후에도 그 효과가 지속된다는 점이다.<sup>30,31)</sup>

또 다른 장점은 새로운 감각을 억제하여 알레르기 비염에서 천식으로 이행되는 알레르기 행진을 지지하는데 있다.<sup>32,33)</sup> 면역치료는 이런 장점에도 불구하고 항상 전신적인 부작용이 올 수 있음을 명심하고 주의를 기울여야 한다.

국소 면역치료법(Local immunotherapy)

최근 SCIT에서 나타날 수 있는 전신적인 부작용과 환자의 낮은 순응도로 인하여 다른 형태의 면역치료법이 시도되고 있는데 그 중 하나가 국소 면역치료법(local immunotherapy)이다. 1998년 유럽 알레르기 학회(European allergy community)는 국소 면역치료법과 관련하여, 비강을 통한 국소 면역치료법은 임상적으로 효과는 있지만 장기간의 효과는 없으며, 구강을 통한 국소 면역치료법은 효과가 없고, SLIT은 성인에서는 효과가 있지만 소아에서는 그 효능이 입증되지 않았다 하였다.<sup>34)</sup> SCIT과 SLIT의 비교연구에서 SLIT은 SCIT 보다 안전하나 효능은 절반이며,<sup>35)</sup> 따라서 안정성이 특히 강조되는 환자나 소아에서 SLIT은 강점이 있지만 현재 미국에서 안정성이 인정된 SLIT은 없다.

현재 시도되고 있는 면역조절 치료법

현재 시도되고 있는 면역 조절치료 중 하나는 ISSs(immune stimulatory sequences)이다. ISSs는 세균핵에서 분리된 것으로, 면역 세포 표면의 9번 수용체에 부착되어 Th1 반응을 촉진시키고 Th2 반응을 억제하여 알레르기 반응을 억제 시킨다. 현재 Dynavax와 Cytos Biotechnology에서 생산된 2가지의 물질이 있다. Dynavax에서 개발된 물질은 돼지풀 항원(ragweed allergen)에 ISSs를 부착시켜 알레르기 철폐 되기 전에 주사하는 것으로 현재 성인<sup>36)</sup>과 소아<sup>37)</sup>를 대상으로 몇몇 연구가 진행되고 있다. 다른 하나는 CYT1003-QbG10으로 Cytos Biotechnology에서 개발 중이며 immunotherapeutic prodrug 혹은 immunodrug이라고 명명되었다. 이것은 면역촉진 DNA인 G10이 함유된 Qb라는 바이러스

유사물질을 사용하며 이 역시 다른 ISSs와 마찬가지로 Th1 반응을 촉진시키고 Th2 반응을 억제시킨다.<sup>38)</sup>

또 다른 것은 allergoids로 항 IgE 요법이 있다. Allergoids는 항원을 화학적으로 변형시킨 것으로 T cell 반응을 증가시키고 IgE 결합을 방해하여 면역조절을 하며 피하, 구강, 설하로 투여할 수 있다.<sup>39,40)</sup> 항 IgE 치료법은 SCIT이 면역반응을 조절하는데 비하여 IgE의 생성과 활동을 조절하는 것으로 SCIT과 병용하였을 때 SCIT 단독요법보다 더 효과가 있다.<sup>41)</sup>

소아알레르기성 비염의 합병증

알레르기 비염은 신체적으로 만성 장액성 중이염, 재발하는 비부비동염, 천식, 코골이 등과 정신적으로 수면이나 학습 장애, 과행동장애 등의 합병증을 유발한다.

만성 장액성 중이염(Otitis Media with Effusion, OME)

알레르기 비염 환자의 약 20%에서 OME가 동반되며, OME 환자에서 알레르기 비염이 더 흔해, 소아 OME의 중요한 원인자가 된다. OME가 동반된 알레르기 비염 환자는 양측 이관, 중이강, 비인강에서 알레르기 염증반응이 심하다. 하지만 OME와 알레르기 비염과의 연관성에 대해서는 아직은 반론이 많으며 실제적으로 미국 이비인후과학회(AAO-HNS)나 미국 소아과학회(American Academy of Pediatrics, AAP) 등에서는 OME 치료 원칙에 알레르기에 대한 치료는 포함하고 있지 않다.<sup>42)</sup>

부비동염(Sinusitis)

부비동염은 알레르기 비염의 흔한 합병증이다. 알레르기 비염 환자에서 부비동 X ray 소견이 비정상인 경우가 많으며 급성상악동염 환자에서 정상 소아보다 알레르기 비염의 유병률이 높다.<sup>43)</sup> 5세 소아를 대상으로 한 연구에서 통년성 알레르기성 비염 환자에서 계절성 알레르기성 비염 환자에 비해 부비동염의 빈도가 훨씬 높고,<sup>44)</sup> 부비동염과 관련된 알레르기성 비염 환자에서 안구내 합병증의 빈도가 높았다.<sup>45)</sup>

천식(Asthma)

알레르기 비염과 천식은 대단히 밀접한 관계를 가진다. 유아기에 확진된 알레르기성 비염은 학동기 아동의 천식

발병을 2배 이상 높이며<sup>46)</sup> 유소아의 알레르기성 비염 치료는 천식을 호전시킨다. 실제로 비내 국소 스테로이드 제제나 2세대 항히스타민은 천식 증상을 완화시키고 기도의 과민성을 감소시킨다.

또한 비내 국소스테로이드 제제와 흡입 스테로이드 제제의 병합요법이나, 항류코트리엔도 천식발병을 현저하게 감소시킨다.<sup>47-49)</sup> 유소아의 경우 알레르기 비염은 천식보다 먼저 발병하는데 알레르기 비염에 대한 면역치료가 천식발병을 감소시킨다.<sup>50,51)</sup>

#### 코골이(Snoring)

대략 학동기전 아동의 30%, 학동기 아동의 6%에서 심각한 습관적인 코골이가 있으며 알레르기 질환은 코골이와 밀접한 연관이 있다.<sup>52)</sup> 알레르기 비염에 의해 발병한 코골이는 수면무호흡증 등과 같은 심각한 합병증을 유발한다.<sup>53)</sup>

#### 수면장애(Sleep disturbance)

알레르기 비염 환아에서 수면장애는 주된 합병증이며 신체적 피로감을 유발시킨다. 한 연구에 의하면 12~17세의 알레르기 비염 환아에서 78%는 수면부족을, 75%에서 수면을 이루기가 힘들다고 하였고 64%는 수면 중 자주 깨다하여 수면 위생이 좋지 않았다.<sup>54)</sup>

#### 학습장애(Learning disturbance)

알레르기 비염은 수면장애와 함께 학습장애의 중요한 원인이 된다. 실제로 Marshall 등은 알레르기 비염 환아에서 증상이 심한 계절에 인식의 속도가 늦고, 기억장애를 보여 학습장애가 있음을 증명하였다.<sup>55)</sup>

#### 과행동(Hyperactivity)

알레르기 비염 환아는 집중력 장애를 보이며, 실제로 ADHD가 동반되는 경우가 많다. 이 경우 집중력 장애, 학습장애, 수면부족, 피곤 등의 증상을 보인다.<sup>56)</sup> Brawley 등은 ADHD 환아의 75%에서 알레르기 비염과 관련된 한 두 가지의 증상을 보이며 100%에서 알레르기 질환의 가족력을 가지고, 69%에서 알레르기 질환 검사에 양성을 보인다고 하였다. 따라서 알레르기 비염의 유무는 ADHD 환아의 진단과 치료에 중요하다.<sup>56)</sup>

## 예 방

유소아는 고위험군에서 조기에 감작을 줄이면 알레르기 비염이나 천식 등으로 이행되는 것을 방지할 수 있다. 이런 관점에서 예방은 중요하다.

#### 모유수유(Breast feeding)

모유수유는 영유아에서 아토피 피부염이나 천명을 감소시키고 알레르기 질환의 발병률을 낮춘다.<sup>57,58)</sup> 현재까지의 연구를 통해보면 논란은 있지만 부모의 알레르기 성향과 상관없이, 모유수유는 면역학적 측면이나 영유아의 정서적인 측면에서 모든 영아들에게 권장되어야 할 것으로 판단된다.<sup>59)</sup>

#### 집먼지 진드기(House dust mites)

실험실에서 진드기 항원을 줄이는 방법은 실생활 환경에서 임상적 효과를 얻기가 힘들다. 최근 몇몇 연구자들이 주목할 만한 결과를 발표하였지만 임신 중이나, 출생 직후에 진드기 항원의 노출을 예방하는 것은 여전히 만족할 만한 결과를 얻지 못하고 있다.<sup>60-64)</sup>

#### 간접흡연(Environmental tobacco smoke)

임신 중 흡연에 노출된 태아는 폐기능 저하와 기도 단면적의 감소로 폐의 성장과 기도에 나쁜 영향을 미치며 특히 천식의 가족력이 있거나 임신고혈압 산모에서 더 심각하다.<sup>65,66)</sup>

실제로 흡연에 노출된 영유아는 생후 1세 때 알레르기 발병이 2배 이상 높게 나타나며 소아 알레르기 비염의 증상 유발에 부모의 흡연여부가 많은 영향을 끼치는 것으로 보고된다.<sup>67)</sup> 간접흡연이 출생 전과 출생 후 어떤 시기에 더 중요한지는 논란이 있다.

최근 연구는 출생 전 간접흡연도 출생 후 간접흡연만큼 호흡기능에 치명적인 영향을 준다고<sup>68)</sup> 어떤 연구는 출생 전 간접흡연이 더 중요하다 주장하여<sup>69)</sup> 산모의 직, 간접 흡연의 중요성을 강조하였다. 부모의 흡연과 알레르기 질환의 일부는 연관이 없다는 보고도 있지만<sup>70)</sup> 출생 전부터 어린이는 간접흡연의 환경으로부터 보호되어야 한다.

천식의 예방(Prevention of the development of asthma in rhinitis patients)

알레르기 항원의 예방접종은 알레르기 질환의 임상증상을 개선시키는데 주로 사용하지만 알레르기 질환의 예방에도 효과가 있다. 실제적으로 몇몇 연구에서 알레르기 비염 등으로 면역치료를 받은 환자의 경우 천식의 발현을 현저히 낮춘다고 하였다.<sup>71)</sup> 설하 면역요법은 아직은 더 많은 연구가 진행되어야 하지만 일반적으로 면역치료와 동일한 효과가 있고 현재의 면역치료보다 좀 더 일찍 시작할 수 있음으로 알레르기 질환의 이차적 예방에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.<sup>72)</sup> Ketotifen,<sup>73)</sup> Cetirizine 등<sup>74,75)</sup> 과 같은 약물을 천식발현이 예상되는 고위험군에서 예방적 목적으로 사용하기도 하는데 일부 천명을 감소시키는 효능은 있지만 좀 더 많은 연구가 필요하다.

### 맺 음 말

최근 소아 알레르기 비염의 병인, 진단 및 동반질환에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 치료 및 예방에 대해서도 새로운 경향의, 보다 적극적인 방법이 시도되고 있다. 소아 알레르기 비염 환아를 중심으로 보호자, 의료인은 새로운 경향에 대한 전문적인 지식을 통하여 적극적인 치료에 임해야 할 것으로 생각한다.

**중심 단어** : 소아· 알레르기 비염.

### REFERENCES

- 1) Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. *Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhino-conjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC)*. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(4):161-76.
- 2) Berger WE. *Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies*. *Pediatr Drugs* 2004;6 (4):233-50.
- 3) Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. *Skin test reactivity in infancy*. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75 (6):646-51.
- 4) Ballardini N, Nilsson C, Nilsson M, Lilja G. *Immuno CAP Phadiatop infant-a new blood test for detecting IgE sensitization in children at 2 years of age*. *Allergy* 2006;61 (3):337-43.
- 5) Nickel R, Illi S, Lau S, Sommerfeld C, Bergmann R, Kamin W, et al. *Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation*

- in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study)*. *Clin Exp Allergy* 2005;35 (5):619-23.
- 6) Sheikh A, Hurwitz B. *Hous dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis*. *Cochrane Databas Syst Rev* 2001; (4):CD001563.
- 7) Agertoft L, Pedersen S. *Short-term low leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide (In Process Citation)*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 (5):948-52.
- 8) Skoner DP, Rachelefsky GS, Melizer EO, Chesrvinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. *Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate*. *Pediatrics* 2000;105 (2):E23.
- 9) Daley-Yates PT, Richards DH. *Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation*. *Clin Ther* 2004;26 (11):1905-19.
- 10) Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. *Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis following 1 year treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray*. *Pediatrics* 2000;105:E22.
- 11) Allen DB. *Do intranasal corticosteroids affect childhood growth?* *Allergy* 2000;55 Suppl 62:15-8.
- 12) Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, Chumdermpadetsuk S. *Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78 (5):479-84.
- 13) Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. *Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;93 (1):61-7.
- 14) Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prollaman BA, Reed KD, et al. *Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2-and 3-year-old patients*. *Pediatrics* 2003;112 (1 Pt 1):96-100.
- 15) Skoner DP, Gentile D, Angelini B, Kane R, Birdsall D, Banerji D. *The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90 (1):56-62.
- 16) Simons FE. *The therapeutic index of newer H1-receptor antagonist*. *Clin Exp Allergy* 1994;24:707-23.
- 17) Simons FE, Silas P, Portnoy JM, Catuogno J, Chapman D, Olufade AO, et al. *Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 (6):1244-8.
- 18) Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, Bonini S, Borres MP, Adam D, et al. *Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infection: the Preventia I Study*. *Clin Exp Allergy* 2004;34 (11):1665-72.
- 19) Simons FE. *Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 (6):535-42.
- 20) Vermeulen J, Mercer M. *Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromglycate*

- in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5 (4):209-13.
- 21) Sabbah A, Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. *Curr Med Res Opin* 1998;14 (3):161-70.
  - 22) Simons FE, Gu X, Watson WT, Simons KJ. Pharmacokinetics of the orally administered decongestant pseudoephedrine and phenylpropanolamine in children. *J Pediatr* 1996;129 (5):729-34.
  - 23) Vermeulen J, Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5 (4):209-13.
  - 24) Garavello W, Di Berardino F, Romagnoli M, Samabtarro G, Gainsi RM. Nasal rinsing with hypertonic solution: and adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137 (4):310-4.
  - 25) Abelson MB, Gomes PJ, Pasquine T, Edwards MR, Gross RD, Robertson SM, et al. Efficacy of olopatadine 0.2% in reducing signs and symptoms of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28 (4):427-33.
  - 26) Bousquet J, Lockey RF. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic disease: WHO position paper. *Allergy* 1998;53:1-42.
  - 27) Lockey RF. ARIA: global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (4):497-9.
  - 28) Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302 (6771):265-9.
  - 29) Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107 (1):87-93.
  - 30) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341 (7):468-75.
  - 31) Golden DB, Kwitovich KA, Kagey-Sonotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97 (2):579-87.
  - 32) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31 (9):1392-7.
  - 33) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109 (2):251-6.
  - 34) Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Caillot D, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53 (10):933-44.
  - 35) Nelson HS. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119 (4):769-79.
  - 36) Creticos PS, Schroieder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a Ragweed? Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355 (14):1445-55.
  - 37) Nayak AS, Tripathy I, Levitt D. Novel Amb a 1 CpG oligodeoxyribonucleotide conjugate ragweed vaccine administered to children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S159.
  - 38) Cytos Biotechnology. Press release. Available online at [www.cytos.com/default3.asp?text=media\\_latest\\_press.asp&bot=bot\\_media.htm](http://www.cytos.com/default3.asp?text=media_latest_press.asp&bot=bot_media.htm): last accessed June:2007.
  - 39) Patel P, Salapatek AM. Pollinex Quattro: a novel and well tolerated, ultra short-course allergy vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2006;5 (5):617-29.
  - 40) Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56 (6):498-505.
  - 41) Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004;59 (9):973-9.
  - 42) Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. and American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion, American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology? Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130 (suppl 5):S95-118.
  - 43) Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44 (2):116-22.
  - 44) Huang SW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21 (2):85-8.
  - 45) Holzmam D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol* 2001;15 (6):387-90.
  - 46) Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94 (6 Pt 1):895-901.
  - 47) Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113 (3):415-9.
  - 48) Perry TT, Corren J, Philip G, Kim EH, Conover-Walker MK, Malice MP, et al. Protective effect of montelukast on lower and upper respiratory tract responses to short term cat allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93 (5):431-8.
  - 49) Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2006;55 (4):379-86.
  - 50) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114 (4):851-7.
  - 51) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: Specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in

- children. *Allergy* 2006;61 (7):855-9.
- 52) Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. *Snoring and atopic disease: a strong association. Pediatr Pulmonol* 2004; 38 (3):210-6.
- 53) Ng DK, Chan CH, Hwang GY, Chow PY, Kwok KL. *A review of the roles of allergic rhinitis in childhood obstructive sleep apnea syndrome. Allergy Asthma Proc* 2006;27 (3): 240-2.
- 54) Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. *Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. J Allergy Clin Immunol* 1994;93 (2):413-23.
- 55) Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. *Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84 (4):403-10.
- 56) Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H. *Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92 (6):663-7.
- 57) Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. *Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr* 2001;139 (2):261-6.
- 58) Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. *Breast feeding does not increase the risk of asthma at 14 years. Pediatrics* 2006; 117 (4):e787-92.
- 59) Kramer MS, Kakuma R. *The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. Adv Exp Med Biol* 2004; 554:63-77.
- 60) Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. *House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. Pediatr Allergy Immunol* 2006;17 (5):329-36.
- 61) Simpson A, Custovic A. *Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. Cur Opin Allrgy Clin Immunol* 2004;4 (1):45-51.
- 62) Simpson A, Simpson B, Custovic A, Craven M, Woodcock A. *Stringent environmental control in pregnancy and early life: the long-term effects on mite, cat and dog allergen. Clin Exp Allergy* 2003;33 (9):1183-9.
- 63) Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, et al. *Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study-24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. Clin Exp Allergy* 2004;34 (8): 1220-5.
- 64) Mirshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al. *Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.
- 65) Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. *Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. Lancet* 1996;348(9034):1060-4.
- 66) Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. *In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. Eur Respir J* 1997;10 (8):1774-9.
- 67) Zuraimi MS, Tham KW, Chew FT, Ooi PL, David K. *Home exposure to environmental tobacco smoke and allergic symptoms among young children in Singapore. Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 (1):57-65.
- 68) Lux AL, Henderson AJ, Pocock SJ. *Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. Arch Dis Child* 2000;83 (4): 307-12.
- 69) Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. *Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). Respir Res* 2006;7:3.
- 70) Raheison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopfersmitt C, et al. *In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren. Respir Med* 2007;101 (1):107-17.
- 71) Johnstone D, Dutton A. *The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a fourteen-years study. Pediatrics* 1968;42 (5):793-802.
- 72) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. *Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind, placebo-controlled study. Allergy* 2000;55 (9):842-9.
- 73) Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. *Prevention of asthma by ketoifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy* 1992;68 (3):233-6.
- 74) Warner JO. *A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children, with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' post treatment follow-up. J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (6):929-37.
- 75) Warner JO. *Early treatment of atopic child. Pediatr Allergy Immunol* 1997;8 (10 suppl):46-8.