

혈청 IgE의 임상적 의의

대구가톨릭의과대학 소아과학교실

정혜리

Clinical significance of serum IgE

Hai Lee Chung, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine Catholic University, Daegu, Korea

Many previous studies have proved that human allergic disease resulted from the formation of antibodies belonging to a unique immunoglobulin isotype termed immunoglobulin E (IgE). Most of IgE-producing plasma cells are found in the lymphoid tissue associated with the gastrointestinal and respiratory tracts. IgE may be found free in the mucosal secretions of these tissues, bound to local mast cells, or distributed by the systemic circulation to mast cells and basophils throughout the body. Total serum IgE concentrations tend to be higher in allergic adults and children compared with non-allergic individuals, but the value of total serum IgE as a screening test for allergic disease is limited. Total serum IgE levels are related to the probability of an individual having detectable allergen-specific IgE. Allergen-specific IgE concentrations vary with a person's age, the degree and duration of the recent allergen or cross-reactive allergen exposure. The value of quantitative assays for allergen-specific IgE has been suggested in recent studies. Serum IgE increases in many non-allergic diseases, including infectious and parasitic diseases. The IgE changes appear to be specific to the infectious agents, whereas non-specific in other diseases. The increased serum IgE in some of these conditions probably results from alterations in immune function. This review summarizes the clinical significance of total and allergen-specific IgE examinations in allergic diseases. (*Korean J Pediatr* 2007;50:416-421)

Key Words : Serum IgE, Allergic disease

서론

IgE는 알레르기 질환의 발생에 관여하는 면역글로불린의 한 종류로서 잘 알려져 있다. IgE를 생산하는 plasma cell은 정상적으로 호흡기 또는 소화기에 존재하는 림프 조직 내에 존재하는데 특히 tonsil과 adenoid에 가장 많이 분포해 있다. 생성된 IgE는 국소의 점막 조직과 분비물 내에 결합되지 않은 상태로 존재하거나 또는 비만 세포에 결합된 상태로 존재하며 전신 혈행을 통해 몸 전체의 비만 세포 또는 호흡기 세포들에게로 전달되게 된다^{1,2)}. 일반적으로 알레르기 질환을 진단하기 위해서 가장 우선적인 방법의 하나로 혈청 내 총 IgE를 측정하며 또한 환자에서 질환을 유발할 수 있는 직접적인 원인을 확인하는 방법으로 혈청 알레르겐 특이 IgE를 측정하게 된다. 여기서는 이

러한 혈청 IgE의 임상적 중요성에 대해 살펴보기로 하겠다.

본론

1. 혈청 총 IgE

1) 측정 방법

혈청 총 IgE의 농도는 보통 international unit per milliliter (IU/mL)로 표시하는데 1 IU=2.4 nanogram(ng)으로 환산하여 단백질의 량으로 표시하기도 한다. 측정에 사용되는 방법으로는 동위원소를 이용한 PRIST(paper radioimmunosorbent test) 법과 효소를 이용한 CAP system이 있다.

2) 정상 혈청 총 IgE 농도

태아는 제대 11주부터 IgE를 생산할 수 있으나 출생 이후까지 IgE의 생성량은 매우 적는데 그것은 태아의 생성 능력과 태아에 대한 항원의 자극이 매우 제한적이기 때문으로 생각된다³⁾. 실제로 여러 연구들에서 제대혈에서 측정되는 소량의 항원 특이 IgE는 태반을 통해 모체로부터 태아에게 전달될 수 있는 음식 항원 등에 대한 것으로 보고되고 있으며⁴⁾ 제대혈의 T 세포는

접수 : 2007년 4월 1일, 승인 : 2007년 4월 20일

책임저자 : 정혜리, 대구가톨릭의과대학 소아과학교실

Correspondence : Hai Lee Chung, M.D.

Tel : 053)650-4245 Fax : 053)622-4240

E-mail : hlchung@cu.ac.kr

외부 자극에 대해 IL-4 또는 IFN-를 생성할 수 있는 능력이 정상혈의 T 세포에 비해 저하되어 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

출생 이후부터 혈청 총 IgE의 농도는 점차 증가하기 시작하여 10-15세에 이르면 최대치에 도달하며 성인기 동안 차츰 감소하는 양상을 보인다. 성별과 관련해서는 전 연령에 걸쳐 남성에서 여성에 비해 높은 농도를 나타내는 것으로 되어 있다^{6, 7)}. 정상 일반인들을 대상으로 조사한 혈청 총 IgE의 농도는 단순 측정치로 표시하면 정규 분포에서 너무 벗어나기 때문에 일반적으로 log10으로 환산하여 정규 분포를 만들고 정상 범위를 표시하게 된다(Table. 1)⁸⁾. 알레르기를 가진 사람들의 군과 정상인 군간의 혈청 IgE 농도를 비교해 보면 평균 혈청 농도는 연령에 상관없이 알레르기 군에서 높은 경향을 보이지만 각 군에서의 IgE 농도의 범위가 상당히 넓어서 두 군간에 겹치는 부분이 넓게 나타나며 따라서 연령에 따른 정확한 정상 범위를 정하는 것이 사실상 매우 어렵다(Fig. 1)⁹⁾. 인종 간의 차이와 유전적인 요소도 혈청 총 IgE의 농도에 영향을 미치는 것으로 되어 있으며 여기에 환경적인 영향도 관여한다¹⁰⁾. 꽃가루에 알레르기가 있는 사람들에서 꽃가루가 날리는 시기동안 혈청 총 IgE 농도는 평상시에 비해 2-4배 이상 상승하며 꽃가루의 양이 최대치를 지난 후 4-6 주경에 최대치에 도달하는 것으로 관찰되었다^{11, 12)}.

3) 혈청 총 IgE 농도와 알레르기 질환의 진단

앞서 언급한 바와 같이 정상인 군과 비교해 보면 알레르기 군에서 혈청 총 IgE의 농도가 높기는 하나 전혀 증상이 없어서 정상으로 생각되는 사람들에서도 소수에서는 혈청 총 IgE가 수백 IU까지 높은 농도로 관찰되기도 한다.

여러 연구들에서 알레르기 군과 비알레르기 군을 구분하는데 적절한 혈청 총 IgE의 농도를 결정하고자 하는 시도를 하였으나 지금까지의 결과들을 종합해 보면 이 두 군을 확실하게 구분할 수 있는 농도를 결정하는 것은 불가능하며 따라서 알레르기 질환의

유무를 진단하는 데 있어 혈청 총 IgE 농도의 역할은 상당히 제한적이라고 할 수 있다⁹⁾. 다만 혈청 총 IgE의 농도가 66 IU/mL 이상인 경우 흔한 일반적인 알레르겐에 대해 특이 IgE를 가지고 있을 가능성이 이보다 낮은 농도를 가진 경우보다 37배 높다는 연구 결과나¹¹⁾ 100 IU/mL 이상의 농도를 가지면서 현재 증상이 없는 사람들에게서 1년 6개월 내지 5년간의 추적 관찰 기간 동안 피부 단자 검사가 음성에서 양성으로 전환되거나 임상적으로 알레르기 질환을 발현하게 될 위험이 훨씬 높다는 전향적 연구 결과들¹³⁾은 주목할 만하다고 하겠다.

4) 혈청 총 IgE 농도와 천식과의 관련성

성인과 소아들을 대상으로 한 지금까지의 연구 결과들은 높은 혈청 총 IgE 농도를 가지는 대상군에서 그렇지 않은 군에 비해 천식을 동반할 위험성이 훨씬 높은 것으로 나타났으며^{14, 15)} 또한 임상적으로 천식 증상을 동반하지 않은 경우에도 높은 혈청 IgE 농도는 methacholine 검사와 같은 비특이적 자극에 대한 기도 과민성의 증가와 깊은 관련성을 가지는 것으로 되어 있다¹⁶⁾. 실제로 실험실 연구들에서 관찰된 바에 의하면 혈청 IgE는 기도 평활근에 대해 직접 작용하거나 또는 비만 세포에 결합하여 염증 매개물질을 분비하게 하는 간접적인 영향을 통해 기도 수축을 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾.

5) 제대혈 총 IgE 농도의 임상적 의의

정상적인 경우 태아는 모체 내에 있을 때 IgE 생성과 관련된 자극을 받지 않으며 모체의 IgE는 태반을 통과하지 못하므로 제대혈 내의 총 IgE 농도는 영아가 IgE를 생성할 수 있는 유전적인 소인이 있는가를 반영하는 동시에 성장하면서 알레르기 질환을 발현하게 될 위험을 예측할 수 있는 인자로 적용할 수 있을 것으로 생각되었다. 초기의 몇몇 연구들은 이를 뒷받침하는 결과를 보고하기도 하였으나 이후의 여러 연구 결과들을 종합하여 보면 제대혈 내의 총 IgE 농도를 측정하는 것은 소아 천식이나 다른 알레르기질환의 발생을 예측하는데 별로 도움이 되지 않는 것으로 생각되고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾.

Table 1. Reference Values Total Serum IgE (kU/L)

Age	Mean	+1SD	+2SD
6 weeks	0.6	2.3	8.8
3 months	1.0	4.1	17
6 months	1.8	7.3	30
9 months	2.6	10	39
12 months	3.2	13	53
2 years	5.7	23	93
3 years	8.0	32	128
4 years	10.0	40	160
5 years	12.0	48	192
6 years	14.0	56	224
7 years	16.0	63	248
8 years	18.0	71	280
9 years	20.0	78	304
10 years	22.0	85	328
Adulthood	13.2	41	128

From Pharmacia CAP system, Upsala, Sweden, 2002

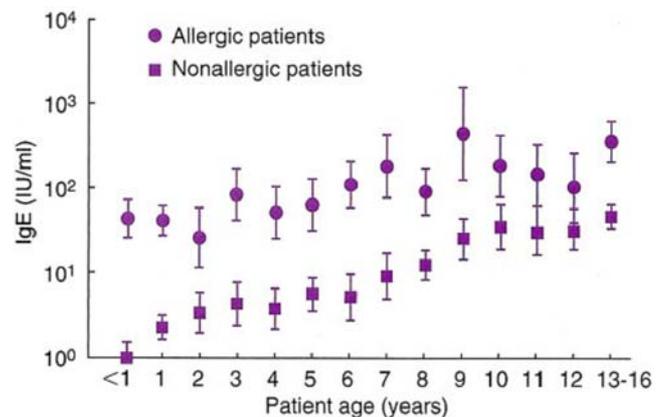


Fig. 1. Comparison of geometric mean of serum total IgE from allergic and nonallergic children. Significant differences were observed ($P<0.05$) at all ages except 11 and 12 years.

2. 혈청 내 알레르겐 특이 IgE

1) 측정 방법

혈청 내에 존재하는 알레르겐 특이 IgE 항체를 측정하는 방법으로는 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)과 효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA) 법이 주로 사용되고 있다. 방사면역측정법 중에서 현재 사용되고 있는 방사성 알레르겐 흡수 검사(radioallergo sorbent test, RAST)법은 초기 방법에 비해 많이 개량되어 민감도와 특이도에 있어 우수하며 혈청 내 특이 IgE의 농도를 정량적으로 분석할 수 있다. 효소면역측정법 중에서 흔히 임상적으로 많이 사용되고 있는 MAST chemiluminescent(MAST CLA)법은 화학발광법을 이용하여 혈청 총 IgE와 여러 알레르겐에 대한 특이 IgE를 동시에 측정하는 방법인데 여러 항원을 동시에 검사할 수 있고 경제적이나 결과가 반정량적이고 RAST 및 피부단자시험에 비해 예민도가 낮다는 단점이 있다. 최근에 원리는 RAST와 동일하나 방사성 동위원소 대신 cyanogen bromide activated nitrocellulose carrier를 사용하는 CAP system이 개발되어 사용되고 있는데 분석 과정이 표준화, 자동화되어 편리하고 정량적 분석이 가능하며 피부단자시험 결과와 비교하여 예민도와 특이도가 각각 80%와 82%정도까지 높은 검사 방법으로 평가되고 있어 많이 사용되고 있다²⁰⁾.

2) 혈청 내 알레르겐 특이 IgE 검출과 피부단자시험

혈청 내 알레르겐 특이 IgE 검사의 결과는 대체적으로 피부단자검사의 결과와 잘 일치하는 것으로 알려져 있다. 그러나 피부단자검사에서 양성 반응을 보인 경우에 혈청 내 특이 IgE 검사에서 음성을 보이는 경우가 상당히 관찰되는데 피부단자시험의 판독 기준을 어떻게 정하느냐에 따라 달라질 수 있다는 점을 감안해도 연구자에 따라 5-40%까지 보고되고 있다^{21, 22)}. 반대로 피부단자시험에서 음성을 나타내면서 혈청 특이 IgE 검사에 양성을 보이는 경우는 빈도가 낮지만 역시 관찰되고 있으므로²³⁾ 병력상 알레르기 질환이 의심되는 환자의 경우 정확한 진단을 위해서는 두 가지 검사를 병행하여야 할 필요가 있다. 그러나 환자의 사정에 따라 혈청 검사를 우선적으로 고려해야 하는 경우들이 있을 수 있다. Anaphylaxis의 병력을 가진 환자에서는 피부단자시험이 위험할 수 있으므로 혈청 검사를 실시하는 것이 안전하며 피부단자시험에 영향을 줄 수 있는 약제의 복용을 중단할 수 없거나 심한 아토피 피부염 또는 다른 이유로 피부단자시험을 실시할 수 있는 정상적인 피부 상태가 아닌 경우 등이 혈청 검사의 우선 적응증이 되겠다. 또 알레르기 질환이 아닌 다른 원인에 의해 혈청 총 IgE가 높아져 있을 때에는 비만 세포가 IgE에 의해 포화 상태가 되어 피부단자시험에 위음성이 나올 수 있다는 것을 고려하여 혈청 검사를 우선 실시해야 하는 경우도 있다. 이런 장점들에도 불구하고 혈청 내 특이 IgE 검사가 가지는 제한점들은 피부단자시험에 비해 예민도가 낮다는 것과 교차 반응과 관련된 IgE 항체의 검출 가능성이 높다는 것이다. 특히 꽃가루 알레르겐에 알레르기를 가진 환자들의 경우 식품

항원에 대한 특이 IgE 검사에 양성 반응을 보이는 경우가 많은데 실제로 이들 중 20-30%는 실제로 유발 검사에서 그 식품과 관련된 알레르기 증상을 나타내지 않는 것으로 보고되었다^{24, 25)}. 이러한 교차 반응은 검사용 항원에 함께 포함되어 있는 carbohydrate 성분 때문으로 생각되고 있는데 앞으로 이를 제거할 수 있는 방법이 개발되면 진단적 의의가 더 높아질 것으로 기대된다. 혈청 내 알레르겐 특이 IgE 검출과 피부단자시험의 각각의 장점에 대해서는 Table 2에 기술하였다.

3) 혈청 내 알레르겐 특이 IgE 검사의 임상적 의의

처음 혈청 내 알레르겐 특이 IgE 검사가 도입되었을 때는 0에서 4가지의 4 단계로 판독하였지만 최근에는 정량적 분석이 가능하게 되어 대부분의 경우 검사 결과를 IU/mL, ng/mL, kAU/L 등의 단위로 표시하고 있다. 정량적 분석이 가능해지면서 가장 기대가 되는 것은 흡입 알레르겐에 대한 특이 IgE 농도로 양성 반응을 보인 알레르겐이 현재 환자의 증상과 직접 관련이 있는지 아니면 단지 감각이 되어 있는 상태로 증상과의 관련성은 적은지를 알 수 있을까 하는 것과 음식 항원에 대한 특이 IgE의 농도로 특히 소아 환자들에서 실시하기 어려운 이중맹검 식품유발 시험을 실시하지 않고도 식품과 관련된 알레르기를 진단할 수 있을까에 관한 것이라고 할 수 있다. 검사 방법에 따라 차이가 있을 수 있겠으나 여러 연구 결과들에 의하면 흡입 알레르겐들 중 꽃가루 알레르겐의 경우 10.7 IU/mL, 집먼지 진드기 알레르겐의 경우 8.4 IU/mL의 특이 IgE 농도 이상이면 증상과 확실히 관련이 있는 것으로 생각되고 있다²⁶⁾. 식품 알레르겐의 경우에도 유발시험 없이 식품 알레르기를 진단할 수 있는 특이 IgE 측정치가 발표되어 있다(Table 3).

또한 혈청 내 특이 IgE에 대한 정량적 분석은 환자의 환경 조절이 잘 이루어지고 있는가를 알 수 있는 정보를 제공해 줄 수도 있다²⁷⁾.

임상적으로 가장 중요한 것은 알레르겐 특이 IgE에 대한 양성 반응과 실제 임상 증상과의 관련성이라고 할 수 있다. 실제로 지금까지 일반 대중을 대상으로 실시되었던 조사들을 보면 증상이 없으면서 특이 IgE 검사에 양성을 나타내는 경우가 상당수에서 관찰된다는 것을 알 수 있는데 혈청 검사의 경우 12.3%,

Table 2. Advantages of Immunoassays and Skin Tests for Allergen-specific IgE

Immunoassay for allergen-specific IgE
Lack of risk for allergic reaction
Results not affected by drugs
Results not affected by condition of skin
Greater patient convenience
Easier-to-document quality control
Skin tests
Greater sensitivity
Wider selection of allergens
Immediately available results
Less time and reagent expense per test

피부단자시험의 경우 25% 등이었다고 보고한 결과들이 나와 있으며 또 이러한 대상을 이후 수년간 추적 관찰하여 이들 중 17%에서 나중에 알레르기 질환의 증상이 발생하였다고 보고한 연구도 있다²⁸⁾.

이러한 결과들을 종합하여 보면 알레르겐 특이 IgE에 대한 양성 반응만으로 현재 알레르기 질환의 유무를 진단할 수는 없으며 환자의 병력, 이학적 검사 소견, 또한 환자의 증상을 설명할 수 있는 다른 문제점들이 모두 고려되어야 할 것이다.

3. 비알레르기 질환들에 의한 혈청 IgE 상승

혈청 총 IgE 농도는 알레르기 질환 이외에도 기생충 질환과 여러 종류의 감염에 의해서도 상승된다. 이 때 상승되는 IgE는 감염원에 대한 특이 IgE일수도 있고 비특이적인 반응일수도 있다(Table 4).

Table 3. Food-specific IgE Levels Predictive for Positive Response to DBPCFC

Food	Serum IgE level (KU/L)
Egg	≥7.0
≤2 yrs	≥2.0
Milk	≥15.0
≤2 yrs	≥5.0
Peanut	≥14.0
Soy	≥30.0
Wheat	≥26.0
Fish	≥20.0
Tree nuts	≥15.0

CAP system (CAP FEIA)

Abbreviation : DBPCFC, Double-blind placebo-controlled food challenge

Table 4. Nonallergic Diseases Associated with Increased Total serum IgE

Infectious diseases	Neoplastic or Immunodeficiency diseases
Parasite infections	Hodgkin's disease
Other infections	IgE myeloma
ABPA	Bronchial carcinoma
Systemic candidiasis	Wiskott-Aldrich disease
Coccidioidomycosis	Hyper IgE syndrome
Leprosy	DiGeorge syndrome
Epstein Barr virus infection	Nezelof syndrome
Cytomegalovirus infection	Selective IgA deficiency
Viral respiratory infection	Other diseases
HIV infection (AIDS)	Nephrotic syndrome
Tuberculosis	Liver disease
Pertussis	Cystic fibrosis
Cutaneous diseases	Kawasakie's disease
Bullous Pemphigoid	Guillain-Barre syndrome
Chronic acral dermatitis	Rheumatoid arthritis
Streptococcal erythema nodosum	Cigarette smoking
Other dermatoses	Alcoholism

Abbreviation : ABPA, Allergic bronchopulmonary aspergillosis

4. 환경적인 영향에 의한 혈청 IgE 농도의 변화

흡연 또는 간접 흡연이 혈청 내 IgE를 상승시키며 알레르겐에 대한 감작을 증가시킬 수 있다고 하는 여러 연구 결과들이 보고되어 있는 반면 관계가 없다고 보고하고 있는 연구 결과들도 상당수 있어서 아직도 논란 중이다. 대기 오염도 혈청 IgE를 상승시키는 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데 대기 오염의 주 성분 중의 하나인 디젤 분진은 실제로 동물 실험에서 직접적으로 비점막의 IgE 생산을 증가시키는 작용을 하며 이는 디젤 분진이 비점막 내에서 IL-4, IL-5 등의 사이토카인 생성을 유도하기 때문인 것으로 관찰되었다¹¹⁾.

5. 알레르기 질환의 치료에 있어 항 IgE 단클론 항체 (Omalizumab)의 역할

알레르기 질환의 치료에 있어 최근에 주목을 받고 있는 것들 중 하나는 IgE에 직접 작용하는 항 IgE 단클론 항체의 역할이다. Omalizumab은 현재 유일하게 사람에게 사용이 허가된 항 IgE 약제로서 지금까지 보고에 의하면 혈액 내의 IgE 농도를 감소시키고 동시에 비만 세포와 호염기구 세포의 표면에 존재하는 Fcε 수용체의 수도 감소시켜 알레르기 반응에 관여하는 이들 염증 세포들을 안정시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾.

Omalizumab은 마우스 항 IgE 단클론 항체를 유전자 조합의 과정을 통해 humanised 시켜 인체 내에서의 면역 기능을 최대한 억제시킨 항체로서 type 1 high affinity Fcε 수용체의 α chain과 결합하는 IgE 항체의 epitope에 대해 직접 반응한다. 혈액 중의 IgE와 비특이적으로 결합하여 IgE가 비만 세포 또는 호염기구 세포 표면에 존재하는 Fcε 수용체의 α chain과 결합하는 것을 방해하며 따라서 이미 표면의 Fcε 수용체의 α chain

과 결합하여 비만 세포에 붙어 있는 IgE와는 작용하지 않으므로 이 항체에 의해 알레르기 반응이 유발되지는 않는다. 실제로 omalizumab은 혈중 IgE 농도를 90% 이상 감소시키고 알레르기 유발 시험에 의한 객담 내 호산구 증가를 11배까지 감소시키는 효과를 나타내었으며 조기 및 후기 알레르기 반응에 대해 모두 억제 효과가 있는 것으로 보고되었다^{29,30}. 천식 환자들에 대한 임상적 효과에 대한 지금까지의 보고들을 보면 폐기능 검사상의 호전이나 기도 과민성 감소 등에 있어서는 크게 효과적이지는 못한 것으로 관찰되었고 일반적인 천식 증상 조절에 있어 다른 약제들에 비교하여 우월한 효과를 보이지는 않은 것으로 되어 있으나 심한 천식 증상 발작의 치료 및 예방에 있어서는 아주 효과적인 것으로 나타났다. 특히 스테로이드제 치료를 받고 있는 중등도 이상의 천식 환자들에서 심한 증상의 발작을 현저하게 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다³⁰. 현재 미국을 비롯한 여러 나라들에서 중등도 이상의 심한 천식 환자들에서 치료 목적으로의 사용이 승인되어 있으며 다른 종류의 알레르기 질환에서의 치료 효과에 대해서도 현재 활발하게 연구 중에 있다.

References

- 1) Callerame ML, Conemi JJ, Ishizaka K. Immunoglobulin in bronchial tissues from patients with asthma, with special referenece to immunoglobulin E. *J Allergy* 1971;47:187-95.
- 2) Brown WR, Borthistle BK, Chen ST. Immunoglobulin E (IgE) and IgE-containing cells in human gastrointestinal fluids and tissues. *Clin Exp Immunol* 1975;20:227-37.
- 3) Miller DL, Hiravonen T, Gitlin D. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:182-8.
- 4) Delespesse G, Sarfati M, Lang G, Sehon AH. Prenatal and neonatal synthesis of IgE. *Monogr Allergy* 1983;18:83-95.
- 5) Pastorelli G, Rousset F, Pene J, Peronne C, Roncarolo MG, Tovo PA, et al. Cord blood B cells are mature in their capacity to switch to IgE-producing cells in response to interleukin-4 in vitro. *Clin Exp Immunol* 1990;82:114-9.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Lindberg RE, Arroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:614-8.
- 9) Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:440-4.
- 10) Orgel HA. Genetic and developmental aspects of IgE. *Pediatr Clin North Am* 1975;22:17-32.
- 11) 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.
- 12) Yunginger JW, Gleich GJ. Seasonal changes in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay fever. *J Clin Invest* 1973;52:1268-75.
- 13) Orszczyn MP, Annesi I, Neukirch F, Dore MF, Kauffmann F. Longitudinal observations of serum IgE and skin prick test response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:663-8.
- 14) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- 15) Berger P, Walls AF, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Immunoglobulin E-induced passive sensitization of human airways: an immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:610-6.
- 16) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
- 17) Hide DW, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:739-43.
- 18) Hansen LG, Host A, Halken S, Holmskov A, Husby S, Lassen LB, et al. Cord blood IgE. II. Prediction of atopic disease. A follow-up at the age of 18 months. *Allergy* 1992;47:397-403.
- 19) van der Ent CK, Smits EJ, Schellekens AP, Waelkens JJ. Is IgE in umbilical cord blood really predictive? *Acta Paediatr Scand* 1990;79:960-2.
- 20) Ownby DR. Clinical significance of Immunoglobulin E In: Ownby DR. *Middleton's Allergy principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby 2003:1087-1103.
- 21) Hogarth-Scott RS, McNicol RN, Williams HE. Diagnosis of allergy in vitro. A comparison between skin sensitivity testing and serum levels of specific IgE antibody in children. *Med J Aust* 1973;1:1293-7.
- 22) Norman PS, Lichtenstein LM, Ishizaka K. Diagnostic tests in ragweed hay fever. A comparison of direct skin tests, IgE antibody measurements, and basophil histamine release. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:210-24.
- 23) Ownby DR, Anderson JA, Jacobs GL, Homburger HA. Development and comparative evaluation of a multiple-antigen RAST as a screening test for inhalant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:466-72.
- 24) van Ree R, Fernandez-Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:726-34.
- 25) Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74.
- 26) Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to

- common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
- 27) De Lovinfosse S, Charpin D, Dornelas A, Birnbaum J, Ver-
vloet D. Can mite-specific IgE be used as a surrogate for
mite exposure? *Allergy* 1994 ;49:64-6.
- 28) Norrman E, Rosenhall L, Nystrom L, Jonsson E, Stjernberg
N. Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma,
and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden.
Allergy 1994;49:808-15.
- 29) D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D'Amato
M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab)
in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory
diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:227-9.
- 30) Fahy JV. Anti-IgE: lessons learned from effects on airway
inflammation and asthma exacerbation. *J Allergy Clin Im-
munol* 2006;117:1230-2.