

総 説

小児気管支喘息の管理における過去40年間の変遷

足立雄一

Changes in the management of childhood asthma during the past 40 years

Yuichi Adachi

Pediatric Allergy Center, Toyama Red Cross Hospital

和文要旨

本邦では人口の約2/3が何らかのアレルギー症状を有し、気管支喘息は小児の慢性疾患の中でも頻度が高いものの一つである。過去40年間に於いて、喘息の病態が徐々に明らかになるにつれて治療や管理法において大きな変化があった。本稿では、我々の今までの研究成果をもとに、疫学データや喘息管理における今までの変化を提示するとともに、今後の発症予防について概説する。

英文要旨

In Japan, approximately two thirds of population have allergic symptoms, and bronchial asthma is one of the most common chronic diseases in children, causing a significant burden to the children and their families. During the past 40 years, as the pathogenesis of asthma has been gradually revealed, the way of treatment and management of childhood asthma has been substantially changed. Based on our previous research findings, this review covers epidemiological data of childhood asthma and longitudinal changes in the asthma management, and discusses potential prevention measures.

Key words : childhood asthma, comorbidities, epidemiology, prevention

はじめに

アレルギー疾患は国民の約3人に2人が罹患しており¹⁾、小児では慢性疾患の中で最も有病率の高い疾患である。中でも気管支喘息（以下、喘息）は、気道感染などの誘引によって急性増悪（急速に喘鳴や呼吸苦などの呼吸器症状を発症）を繰り返す、そのため園や学校を欠席したり、時間外受診や入院を要する場合がある。さらに、保護者は患児の体調によって仕事を休まざるを得ない時もあり、患児ならびに家族の大きな負担になっている。本稿では、著者が過去40年間にわたり小児アレルギー専門医として携わってきた小児喘息の病態理解の変化やそれに伴う治療・管理法の進歩について、自分たちのデータを中心に概説する。

疫学

喘息の有病率は、第二次世界大戦以降に「Asthma Epidemic」と呼ばれるほど急激に増加した²⁾。小児喘息の有病率を共通の質問項目を用いて調べた国際的な研究

では、現在の有病率は約10%であり、過去30年間の変化としては、低所得国では低下傾向、低～中所得国では増加傾向、中～高所得ならびに高所得国では大きな変化がないと報告されている³⁾。このように地域によって有病率やその経時変化が大きく異なることは、喘息の発症ならびに増悪において遺伝的要因ばかりでなく、環境要因や社会経済的要因が複雑に関与しているためと考えられる。我々が長年関わってきた厚労科研の調査結果では、小学生の喘息有病率は2005年に13.8%であったものが10年後の2015年に10.2%に減少し、中学生でも8.7から8.1%と同様に低下傾向であった（図1）⁴⁾。一方、同時に調査した他のアレルギー疾患の有病率の経時変化では、アトピー性皮膚炎は著変がないものの、アレルギー性鼻炎の有病率は特に中学生で大きく増えていた。さらに調査対象に含まれていなかった食物アレルギーの有病率も2000年以降急増している。

ではなぜ同じアレルギー疾患でありながら、疾患によって有病率の変化が一様ではないのか。これについて

(受稿2023.8.28)

日本赤十字社 富山赤十字病院 小児アレルギーセンター、富山大学名誉教授



図1 小児におけるアレルギー疾患の有症率（2005年と2015年）文献4から引用

表1 アレルギー疾患ごとの病態の違い（私見）

	即時型反応 マスト細胞 ヒスタミンなど	遅延型反応 好酸球、Th2細胞 タイプ2サイトカイン
気管支喘息	+	+++
アトピー性皮膚炎	+/-	+++
通年性アレルギー性鼻炎	+	++
花粉症	++	+
食物アレルギー	+++	-

の明確なエビデンスは未だないが、第二次世界大戦以降に急速に有症率が増加して最近ではプラトーからやや下向きになってきた喘息とアトピー性皮膚炎の主たる病態は、表1に示すように二相性を示すアレルギー反応の遅延型（late reaction）である一方、この20年で有症率が急速に伸びているアレルギー性鼻結膜炎、花粉症、食物アレルギーの主たる病態は食物アレルギーにおけるアナフィラキシーが代表するように即時型（immediate reaction）であり、この差が有症率の変化の差に影響している可能性が考えられる。

病態と治療

喘息の治療は、その病態が徐々に明らかとなるにつれて大きく変遷した。本邦では、小児の喘息死のピークは1960～70年代と1990年前後に2回あった。当時、喘息の基本病態は気管支平滑筋の収縮によるものと考えられていたためβ刺激薬による治療が多用され、その結果喘息死が増加したと考えられている。その後、マスト細胞などから遊離され気管支平滑筋収縮を促す化学伝達物質に注目が集まり、化学伝達物質遊離抑制薬（経口抗アレルギー薬やDSCG）が数多く開発され、頻用されていた。

また、気管支平滑筋の収縮を改善させるばかりでなく、抗炎症効果も有するとされるテオフィリン徐放製剤が開発されると、経口薬として幅広く用いられるようになったが、血中濃度の有効閾と中毒閾が近接していることもあって、低年齢児において痙攣などを誘発する危険性が明らかとなり、近年では用いられることが少なくなった。一方、1990年ごろより、喘息の病態は好酸球性炎症であることが知られるようになり、吸入ステロイド薬（ICS）の重要性が強調され、それに連れて各種ICSが開発され、さらに近年では長時間作用性β刺激薬もICSと併用すれば長期間安全に使用できることが明らかとなった⁵⁾。本邦では、2000年に小児喘息のガイドラインが作られ、その後徐々にICSを中心とした喘息治療の均てん化が進み、最近では喘息死はほぼなくなり、喘息発作で時間外受診したり入院を要する症例数も激減してきた（図2）⁶⁾。1983年に発刊された成書には、「好酸球はI型反応後24時間をピークに局所に集まり、好酸球が産生するhistaminaseがヒスタミンを、arylsulfataseがSRS-A（slow reacting substance of anaphylaxis）を分

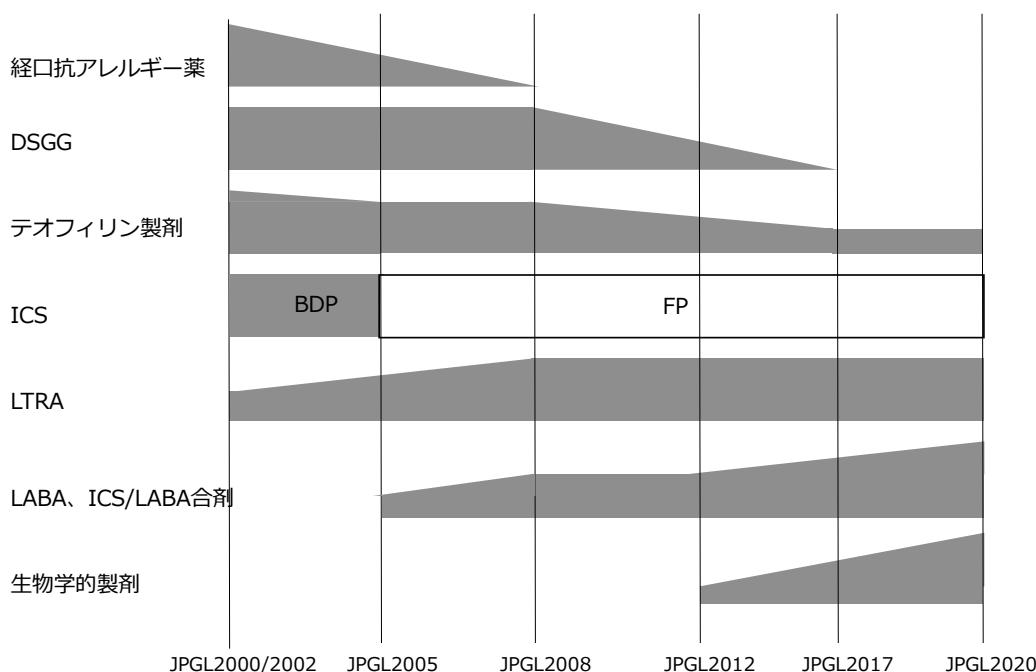


図2 長期管理薬の変遷のイメージ図 (文献6より引用)

DSCG: disodium cromoglycate, ICS: inhaled corticosteroid, BDP: beclomethasone dipropionate, FP: fluticasone propionate, LTRA: leukotriene receptor antagonist, LABA: long-acting beta agonist, JPGL: Japanese Pediatric Guideline for the Treatment and Management of Asthma

解し、炎症後の局所組織を修復するためのscavenger cellと考えられる」と記載されており⁷⁾、好酸球が喘息病態に深く関与しているという現在の理解と180度異なっていたことに驚きを禁じ得ない。さらに近年では、獲得免疫が主体と考えられていたアレルギーにおいても2型自然リンパ球 (ICL2) を中心とした自然免疫も強く関与していることが明らかとなってきた。そして、このように病態解明が進む中で生物学的製剤が開発され、重症喘息の治療も大きく進歩してきている^{8,9)}。

喘息の急性増悪 (発作) の治療において、 β 刺激薬吸入に加えて全身性ステロイド薬を投与しても効果が乏しい場合には、本邦では強力な β 刺激薬としての固有活性を持つイソプロテレンールの持続吸入療法が行われている。これは欧米で開発されたイソプロテレンール持続点滴療法を本邦で改変して広く用いられている治療法である。本来の持続点滴療法では、有効な気管支拡張効果をもたらすためには心拍数を180/分以上に維持する必要があったために心筋へのダメージも大きかったが、持続吸入療法に変更することによって心拍数を上げずとも気管支拡張効果を得ることができ、結果として心筋への影響も少なくなった。しかし、当初は持続吸入療法の急性増悪時治療における位置付けは、持続点滴療法と同様に気管挿管による呼吸管理に踏み切る前に試みる治療となっていた。そこで、我々は、持続吸入療法は持続点滴療法に比して安全であり、重積発作になる前の段階で使用す

ることでより有効であること、さらに年少児においても安全で有用であることを報告した^{10,11)}。その後さらに種々のエビデンスが示され、現在のガイドラインでは、持続吸入療法はかなり早期に使用を考慮することが推奨されている。さらに、イソプロテレンールを用いるメリットは、強い気管支拡張効果ばかりでなく短時間で代謝され副作用が発現しにくいことである。しかし、欧米では、半減期の長いサルブタモールを用いる持続吸入療法が一般的であるため、勝沼らと共にサルブタモールとの二重盲検比較試験を行い、イソプロテレンールを用いた持続吸入療法がより有用かつ安全であることを示した¹²⁾。本邦で始められた本療法が、今後国際的に普及することが期待される。

管理、特に合併症の管理について

我々が本邦における喘息児のコントロール状態を調査したところ、半数以上 (64.5%) はコントロール良好であったが、14.6%は明らかにコントロール不良の状態であった¹³⁾。喘息を管理するには、まず現状を評価し、コントロール状況や呼吸機能が不良な場合には治療のステップアップを考慮することがガイドラインで推奨されているが、その際には増悪因子への対応も重要となる。増悪因子にはダニ、ペット、受動喫煙、気象、大気汚染などの環境因子が重要であるが、合併症などの個体要因も無視できない。その中で大気汚染といくつかの合併症

について、我々の知見を中心に述べる。

大気汚染には、工場や車からの排気ガスのように身近に発生源があるものばかりでなく、黄砂など砂漠からの塵埃 (desert dust) も含まれる¹⁴⁾。本邦では、大気汚染の規制が整備されて排気ガスに含まれる汚染物質の量はかなり低減している反面、最近では黄砂を含むPM2.5が問題となっている。我々が行った小児における黄砂飛散と喘息発作に関する調査では、黄砂飛散日に喘息発作で入院する相対リスクは1.88 (95%信頼区間 1.04-3.41, $p=0.037$) で、その影響は黄砂飛散後1週間続いていた。さらに対象を年齢と性別に分類して解析すると、学童以上の男児において黄砂の影響をより強く受ける傾向が認められ、日中に長時間屋外にいる可能性の高い子どもたちが黄砂の影響を受けると考えられた¹⁵⁾。また、2~3歳の子どもにおいても、黄砂の飛散によって呼吸器症状が有意に多く誘発され、この症状は黄砂飛散日に屋外で過ごす時間を少なくしたり自宅の窓を閉めておくなどの対策で軽減できるばかりでなく、ロイコトリエン受容体拮抗薬を服薬している児で黄砂の影響を受けにくいことが明らかとなった¹⁶⁾。地球温暖化や土地の乱開発の影響で世界的に砂漠化が進行している。黄砂のように砂漠からの塵埃は発生源から遠く離れた地域へも影響が及ぶことから、大気汚染についてグローバルな視点に立った対応が必要となる¹⁷⁾。

次に、喘息のコントロール状態に影響する合併症の一つに肥満がある。我々の疫学調査において、乳幼児を含む小児では、過体重の児ではそうでない児に比べて喘息の有症率が有意に高く、さらに小中学生では運動誘発性喘息や夜間咳嗽を有する者の割合が有意に高かった^{18, 19)}。また、肥満が喘息のコントロール状態に与える影響とし

ては、BMIが95パーセントイル以上の児ではそうでない児に比べて、喘息のコントロール不良となるオッズ比が1.44倍と高かった (表2)²⁰⁾。肥満が喘息に与える影響のメカニズムとしては、増大した脂肪組織による呼吸機能への物理的な影響、肥満による全身性炎症の影響などが挙げられる²¹⁾。対応については、成人では手術を含む種々の方法による減量によって喘息のコントロール状態や呼吸機能が改善することが示されているが²²⁾、小児喘息における減量の効果に関するエビデンスは未だ十分とは言えない。

また、小児喘息患者ではアレルギー性鼻炎を合併する率は高く、アレルギー性鼻炎の合併も喘息のコントロール状態に影響する。我々が小中高校生を対象に行った全国調査では鼻炎を有する子どもの10~20%が喘息を合併するのに対して、喘息を有する子どもの70~80%が鼻炎を合併していた²³⁾。さらに、両者を合併した者では、いずれの年齢群においても鼻炎が重症であるほど重症喘息の比率が高かった²⁴⁾。また、ウェブを用いた別の調査でも、喘息のコントロール状態に与える影響としては、合併する鼻炎が重症な場合、鼻炎を合併しない者よりも喘息のコントロールが不良となるオッズ比が3.88と高値であることが示された (表2)²⁰⁾。鼻炎が喘息に与える影響のメカニズムとしては、下気道への鼻の役割 (異物除去、吸気の温度や湿度調整など) が障害されることや、鼻局所におけるアレルギー炎症が下気道にも及ぶことなどが考えられている²⁵⁾。このような事実から、2020年に改訂された本邦の小児喘息に関するガイドラインでは、喘息と診断された段階からアレルギー性鼻炎などの合併症の有無を評価し、喘息の治療と並行して合併症へも早期から対応することが推奨されている²⁶⁾。治療として

表2 喘息のコントロール不良に関する因子 (文献20から引用、抜粋)

	コントロール不良者の比率	補正オッズ比 (信頼区間)	P値
父親の喫煙			
なし	13.0	1	
あり	17.8	1.20 (0.94-1.54)	0.14
母親の喫煙			
なし	13.6	1	
あり	21.6	1.42 (1.02-1.97)	0.04
Body mass index			
<95パーセントイル	14.0	1	
≥95パーセントイル	18.8	1.44 (1.05-1.99)	0.03
アレルギー性鼻炎の併発			
なし	9.2	1	
軽症~中等症	15.3	1.62 (1.22-2.17)	0.01
重症	29.2	3.88 (2.50-6.00)	<0.01

は、ロイコトリエン受容体拮抗薬や点鼻ステロイド薬による鼻炎への治療によって喘息のコントロール状態が改善することが報告されているが、近年徐々に広まりつつあるアレルギー免疫療法による効果が期待される²⁷⁾。

発症要因と予防法

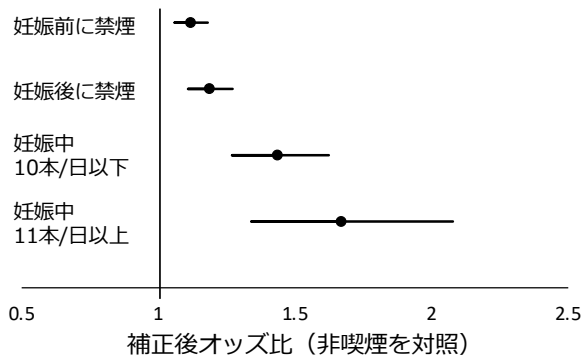
アレルギー疾患は、遺伝的な要因ならびに種々の環境要因が組み合わさって発症するとされ、多方面での研究が進められている²⁸⁾。その中でも、我々が取り組んできた妊娠中のビタミンD摂取と喫煙との関係を中心に概説する。

妊娠中の母親が摂取した食品や薬剤などが出生した児のアレルギー発症に関わることが報告されているが、中でもビタミンDが注目を集めている。免疫細胞を含む多くの細胞はビタミンD受容体を有しており、ビタミンDは骨代謝ばかりでなく、アレルギー、自己免疫疾患、心血管疾患、悪性腫瘍など多くの疾患の病態に関与しているとされる²⁹⁾。我々の調査では、妊婦の73.2%はビタミンD欠乏（血中25-OH Dが20/mL未満）であり、日光を避ける行動やビタミンDを含む食品の摂取不足と関連していた³⁰⁾。また、妊娠中のビタミンD摂取量と出生した児が1歳時のアレルギー疾患発症との関係を検討したところ明らかな関係は認められなかったが³¹⁾、出生した子どもをさらに3歳までフォローしたところ、妊娠中により

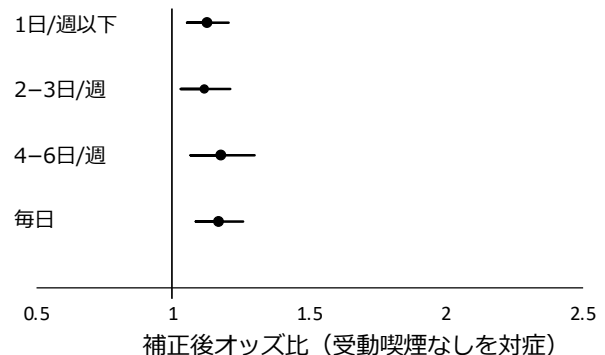
多くビタミンDを含む食品を摂取していた母親から生まれた児ではアレルギー性鼻炎の頻度が有意に低かった³²⁾。一方、喘息やアトピー性皮膚炎については明らかな関係は認められなかった。さらに、近年、乳幼児期早期の皮膚を介したアレルギー曝露がその後のアレルギー疾患発症に関与することが明らかとなってきたため³³⁾、我々は皮膚のバリア機能に関係する乳幼児期早期の入浴習慣とその後のアレルギー疾患発症の関係を検討した³⁴⁾。本邦の子どもたちはほぼ毎日入浴していたが、石鹸の使用に違いがあり、生後18か月時点で石鹸の使用頻度が低い児では3歳になった時点でのアトピー性皮膚炎や食物アレルギーの有症率が有意に高く、喘息の有症率とは関係を認めなかった。その機序としては石鹸使用による皮膚細菌叢への影響が考えられるが、因果関係を明らかにするには介入試験などさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

また、妊娠中の喫煙と出生した児の呼吸器症状の関係を調べたところ、今までの報告と同様に妊娠中に母親が喫煙していた場合には出生した児が1歳の時点で喘息と診断されている率は有意に高く、さらに母親に喘息を含むアレルギー歴があるとその率が高いことが明らかとなった³⁵⁾。そして、母親が妊娠前に喫煙をやめても、また母親がそれまで喫煙していなくとも妊娠中に受動喫煙があると、子どもが1歳になった時点で反復性喘鳴のリスクが有意に高いことも明らかとなった（図3）。

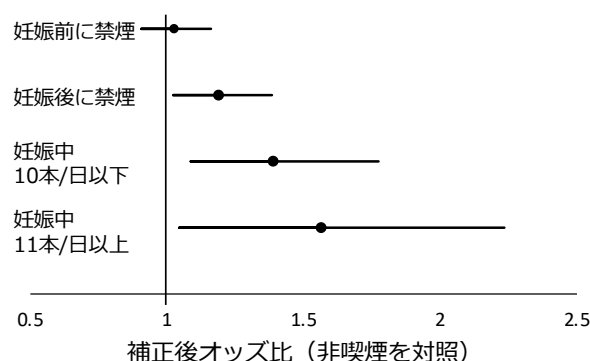
(A) 妊婦の喫煙と児の反復性喘鳴



(B) 妊婦の受動喫煙と児の反復性喘鳴



(C) 妊婦の喫煙と児の喘息



(D) 妊婦の受動喫煙と児の喘息

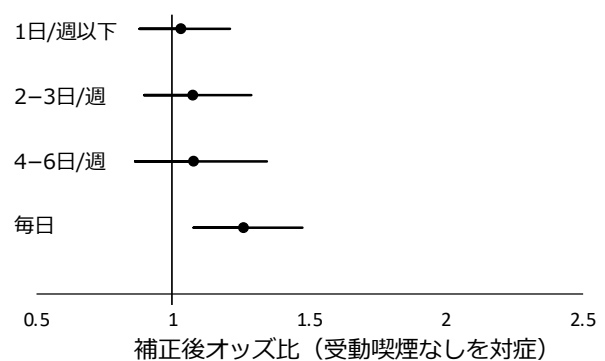


図3 妊娠中のタバコ煙曝露と児が1歳時の反復喘鳴 (A) と喘息 (B) との関係 (文献35より引用, 改変)

喘息の発症に関与する妊娠中の要因はこれ以外にも数多く報告されているが、実際の発症にはいろいろな要素が複合的に関わっているため、「妊娠中にできる児のアレルギー発症予防法」を明示することは困難であり、現状では妊婦の健康にとって好ましいことを無理のない範囲で実践することが勧められる³⁶⁾。

残された課題

呼吸機能を測定できる学童期以降の小児では、喘息の診断は比較的容易である。一方、乳幼児ではその解剖学的ならびに生理学的特性によってしばしば喘鳴を呈する反面、日常診療レベルでは呼吸機能が測定できないため、喘鳴を呈する乳幼児において喘息と明確に診断できない場合が少なくない^{37, 38)}。そして、反復喘鳴を呈する乳幼児にはいくつかのフェノタイプが存在することが知られているが、より良い管理を行うためには病態を反映するエンドタイプが明らかとなる必要があり、今後エンドタイプを反映したバイオマーカーの開発が求められる³⁹⁾。

世界的に見ると未だ多くの喘息児が十分な医療の提供を受けられないなどの理由で、急性増悪を頻回に繰り返すなど日々の生活に大きな影響を受けており、国際的な医療格差の改善が重要課題である。本邦においても、個人間の経済格差や地域の過疎化がさらに進行すると多角的な医療格差が広がり、国内でも世界と同様な状況に至る可能性も否定できない。さらに、世界的な気候変動が喘息を含む子どもたちの健康に大きな影響を与えている⁴⁰⁾。そのため、小児喘息の診療や研究を行う上で、今後は今まで以上にグローバルな視点も持ちつつ、社会に情報発信していくことが大切である^{41, 42)}。

おわりに

過去40年間の医学の進歩によって喘息の病態解明が進み、それに伴って管理や治療の方法が大きく変化してきた。そのおかげで多くの喘息児の症状は劇的に改善し、喘息発作で亡くなったり、繰り返す喘息症状のために長期施設入院療法を強いられていた子どもたちは今ではほとんどいなくなった。しかし、現状の治療法では未だに治療に導くことはできず、軽症化したとしてもその症状のために日常生活に支障を来している子どもたちの数はまだまだ少なくない。今後さらに研究成果が蓄積されることで、喘息の治療、さらには喘息の発症予防が可能となる日が来ることを願っている。

謝辞

富山大学医学部小児科学講座教授の定年退官にあたり、同学部の医学誌に寄稿する機会を与えていただきました編集委員長の川口善治先生に感謝申し上げます。また、今まで富山大学小児アレルギーグループの診療や研

究をご支援くださいました富山大学ならびに関連学会の皆様にご挨拶申し上げます。また、著者に医師ならびに研究者としての道をご指導くださいました数多くの恩師や同僚の方々、そして大学生活を思うままに過ごさせてくれた仲間や家族にも心から感謝申し上げます。

文献

- 1) Ito Y, Kato T, Yoshida K, et al: Prevalence of allergic diseases across all ages in Japan: A nationwide cross-sectional study employing designated allergic disease medical hospital network. *JMA J* 6: 165-174, 2023.
- 2) Eder W, Ege MJ, von Mutis E.: The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355: 2226-2235; 2006.
- 3) Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al.: Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* 398: 1569-1580, 2021.
- 4) Sasaki M, Morikawa E, Yoshida K, et al.: The change in the prevalence of wheeze, eczema and rhino-conjunctivitis among Japanese children: Findings from 3 nationwide cross-sectional surveys between 2005 and 2015. *Allergy* 74: 1572-1575, 2019.
- 5) Akashi K, Maezawa H, Tabata Y, et al.: Optimal step-down approach for pediatric asthma controlled by salmeterol/fluticasone: A randomized, controlled trial (OS-CAR study). *Allergol Int* 65: 306-311, 2016.
- 6) 足立雄一: 気管支喘息 いま むかし. *小児内科* 54: 703-707, 2022.
- 7) 小児気管支喘息. 馬場 實 編, 東京医学社, 東京, 1983.
- 8) 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020 (足立雄一, 滝沢琢己, 二村昌樹, 藤澤隆夫, 監修). 協和企画, 東京, 2020.
- 9) Adachi Y, Takizawa T, Funamura M, et al.: Executive summary: Japanese pediatric guideline for the treatment and management of asthma (JPGL) 2020. *Allergol Int* 71: 472-480, 2022.
- 10) 足立雄一, 吉住 昭, 五十嵐隆夫, 他: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法: 発作の重症度による効果の差の検討 (早期実施の試み). *アレルギー* 41: 654-661, 1992.
- 11) 足立雄一, 吉住 昭, 五十嵐隆夫, 高柳 幹, 他: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレンール持続吸入療法 第2報: 年少児と年長児における差の検討. *アレルギー* 41: 1584-1590, 1992.
- 12) Katsunuma T, Fujisawa T, Maekawa T, et al.: Low-dose l-isoproterenol versus salbutamol in hospitalized pediatric patients with severe acute exacerbation of asthma: A double-blind, randomized controlled trial. *Allergol Int* 68: 335-341, 2019.
- 13) Yoshida K, Sasaki M, Adachi Y, et al.: Childhood asthma control in Japan: A nationwide, cross-sectional, web-based survey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 36: 16-21,

- 2018.
- 14) Guarnieri M, Balmes JR.: Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 383: 1591-1592, 2014.
 - 15) Kanatani KT, Ito I, Al-Delaimy WK, et al.: Desert dust exposure is associated with increased risk of asthma hospitalization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 1475-1481, 2010.
 - 16) Itazawa T, Kawatani KT, Hamazaki K, et al.: The impact of exposure to desert dust on infant's symptoms and countermeasures to reduce the effects. *Allergy* 75: 1435-1445, 2020.
 - 17) 足立雄一, 金谷久美子: 気管支喘息の自然歴とアウトグロウ: 発症・増悪における大気汚染・粒子状物質の役割. *喘息* 27: 152-156, 2014.
 - 18) Okabe Y, Itazawa T, Adachi Y, et al.: Association of overweight with asthma symptoms in Japanese school children. *Pediatr Int* 53: 192-198, 2011.
 - 19) Okabe Y, Adachi Y, Itazawa T, et al.: Association between obesity and asthma in Japanese preschool children. *Pediatr Allergy Immunol* 23: 550-555, 2012.
 - 20) Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, et al.: Factors associated with asthma control in children: findings from a nationwide Web-based survey. *Pediatr Allergy Immunol* 25: 804-809, 2014.
 - 21) 足立雄一: 肥満と小児喘息. *アレルギー* 66: 977-983, 2017.
 - 22) Nyenhuis S, Dixon AE, Ma J.: Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: What is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 6: 751-763, 2018.
 - 23) 足立雄一: 小児アレルギー性疾患のup-to-date: 小児気管支喘息. *小児耳鼻咽喉科* 35: 222-225, 2014.
 - 24) Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, et al.: Rhinitis has an association with asthma in school children. *Am J Rhinos Allergy* 27: e22-25, 2013.
 - 25) Tenero L, Vaia R, Ferrante G, et al.: Diagnosis and management of allergic rhinitis in asthmatic children. *J Asthma Allergy* 16: 45-57, 2023.
 - 26) 足立雄一: 喘息の発症メカニズムと治療・管理: 最新の喘息ガイドラインのポイント 小児. *医学のあゆみ* 281: 90-95, 2022.
 - 27) 田中裕也, 佐藤幸一郎, 鈴木修一, 他: 喘息治療・管理ガイドライン委員会報告: CQ7 小児喘息患者の長期管理において, ダニアレルゲン特異的免疫療法は有用か? *日本小児アレルギー学会誌* 34: 428-433, 2020.
 - 28) 足立雄一: アレルギーとリスクファクター・増悪因子: 喘息. *日本小児アレルギー学会雑誌* 37: 1-6, 2023.
 - 29) Holick MF.: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281, 2007.
 - 30) Kanatani KT, Nakayama T, Adachi Y, et al.: High frequency of vitamin D deficiency in current pregnant Japanese women associated with UV avoidance and hypo-vitamin D diet. *PLoS One* 14: e0213264, 2019.
 - 31) Shimizu M, Kato T, Adachi Y, et al.: Association between maternal vitamin D intake and infant allergies. *J Nutr Sci Vitaminol* 68: 375-382, 2022.
 - 32) Shimizu M, Kato T, Adachi Y, et al.: Maternal dietary vitamin D intake during pregnancy is associated with allergic disease symptoms in children at 3 years old: the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Allergy Immunol* (in print)
 - 33) Lack G.: Epidemiological risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1331-1336, 2008.
 - 34) Kato T, Adachi Y, Tsuchida A, et al.: Association of soap use when bathing 18-month-old infants with the prevalence of allergic diseases at age 3 years: The Japanese Environment and Children's Study. *Pediatr Allergy Immunol* 34: e13949, 2023.
 - 35) Wada T, Adachi Y, Murakami S, et al.: Maternal exposure to smoking and infant's wheeze and asthma: Japan Environment and Children's Study. *Allergol Int* 70: 445-451, 2021.
 - 36) 足立雄一: 妊娠中にできる児のアレルギー発症予防. *アレルギーの臨床* 42: 261-264, 2022.
 - 37) 足立雄一: 小児喘息のフェノタイプ. *アレルギー* 66: 1-8, 2017.
 - 38) 足立雄一: 乳幼児の喘鳴の鑑別と治療. *小児耳鼻咽喉科* 38: 326-329, 2017.
 - 39) Xepapadaki P, Adachi Y, Pozo Beltran CF, et al.: Utility of biomarkers in the diagnosis and monitoring of asthmatic children. *World Allergy Organ J* 16: 100727, 2023.
 - 40) Perera F, Nadeau K.: Climate change, fossil-fuel pollution, and children's health. *N Engl J Med* 386: 2303-2014, 2022.
 - 41) Lenney W, Adachi Y, Bush A, et al.: Asthma: moving toward a global children's charter. *Lancet Respir Med* 7: 299-300, 2019.
 - 42) Szefer SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, et al.: A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 55: 1282-1292, 2020.