

## 総説

## 小児（乳幼児）気管支喘息

獨協医科大学医学部小児科学

宮本 学

## 1. はじめに

昨年、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023 (JPGL2023)<sup>1)</sup> が発刊され、生物学的製剤の普及が進んだことなどから、小児気管支喘息を取り巻く環境は大きく変わりつつある。特に、多くの生物学的製剤が小児に適用拡大されており、その使い分けがこれからの課題となっている。本稿では、小児気管支喘息、特に乳幼児喘息の最新の話題について、JPGL2023 の変更点を中心に診断と発症予測、治療、予防の面から述べていきたい。

## 2. 診断と発症予測

小児気管支喘息の診断は、JPGL2023 の第 2 章、第 9 章に述べられており、第 2 章では小児全般について、アレルギー素因、臨床症状、診察所見、検査所見などを参考として総合的に判断するとされている。第 9 章では、乳幼児期 (6 歳未満) での診断フローチャートが掲載されている (図 1)。乳幼児期の気管支喘息の確定診断は、客観的呼吸機能検査が困難であることもあり容易ではないため、診断的治療を用いて診断を行うことができる。この時期に気管支喘息の診断を行う上で注意すべき点は、鑑別疾患への配慮である。特に、先天性疾患による喘息を生じることがあるため、治療介入に対し抵抗性の児においては注意する必要がある (表 1)。

気管支喘息の多くは乳幼児期に発症するとされるが、乳幼児期は喘息を生じやすい時期であり<sup>2)</sup>、その後、気管支喘息と診断されるかどうかを予測することは困難である。喘息は、患者背景 (家族歴や生活歴など) や、臨床的・病態生理的な特徴からいくつかの集団 (フェノタイプ) に分けることができる<sup>3)</sup>。フェノタイプの分類を行うことの目的の一つに、予後の予測が挙げられる。予後予測により喘息発症のリスク判定を行うことで、早期診断が可能となり、喘息の二次予防につながる。これまでに発表された、喘息の発症を予測する主な予測モデルを表 2 に示した。いずれも、基となるコホート研究の結

果を用い統計学的に算出されたものであり、一部のモデルは validation の確認が行われている。代表的なものは、フェノタイプ分類を最初に提唱した Tucson Children's Respiratory Study のコホートから算出された Asthma Predictive Index (API)<sup>4)</sup> や、それを改良した modified API (mAPI)<sup>5)</sup> である。他にも、Isle of Wight リスクスコア<sup>6)</sup>、Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) リスクスコア<sup>7)</sup>、API を改良した ucAPI<sup>8)</sup> や ademAPI<sup>9)</sup>、Leicestershire コホートスコア<sup>10)</sup>、Pediatric Asthma Risk Score (PARS)<sup>11)</sup> がある。

API では、3 歳までに喘鳴を生じた児において、大項目 (医師による親の喘息の診断もしくは児のアトピー性皮膚炎の診断) のうち 1 つ以上、小項目 (医師によるアレルギー性鼻炎の診断、非感冒時の喘鳴、好酸球増多 (4% 以上)) の 2 つ以上を満たす場合に、将来の気管支喘息発症の予測が可能である。3 歳までの喘鳴の頻度によって将来の発症予測可能性は異なるが、6~13 歳の間に喘息と診断される陽性的中率は 76~59% である。API は、単純に基準を満たすか満たさないかのシンプルなスコアリングシステムであり、日常診療において広く使用されている。API の検証は様々なコホートで行われており、API による喘息発症予測の特異度は英国のコホート (N=1,954) で 93%<sup>12)</sup>、米国のコホート (N=762) で 93%<sup>13)</sup>、コロンビアのコホート (N=123) で 79.2%<sup>14)</sup> と高い一方、陰性尤度比が十分に低くないため、喘息の発症を除外する目的に使用することができないことが注意すべき点である<sup>15)</sup>。mAPI は、喘鳴エピソードを具体的な回数で回答すること、アレルギーや食物アレルギーへの感作を使用している点で API を改良した。mAPI が陽性であれば将来の喘息発症確率が上昇するが、mAPI が陰性であった場合に喘息発症確率があまり減少しないということは、API と同様である<sup>16)</sup>。

他にも、表に示すように様々なモデルが提唱されているものの、基となったコホートの特性 (一般集団なのか、ハイリスク集団なのか) が異なったり、人種が含まれた

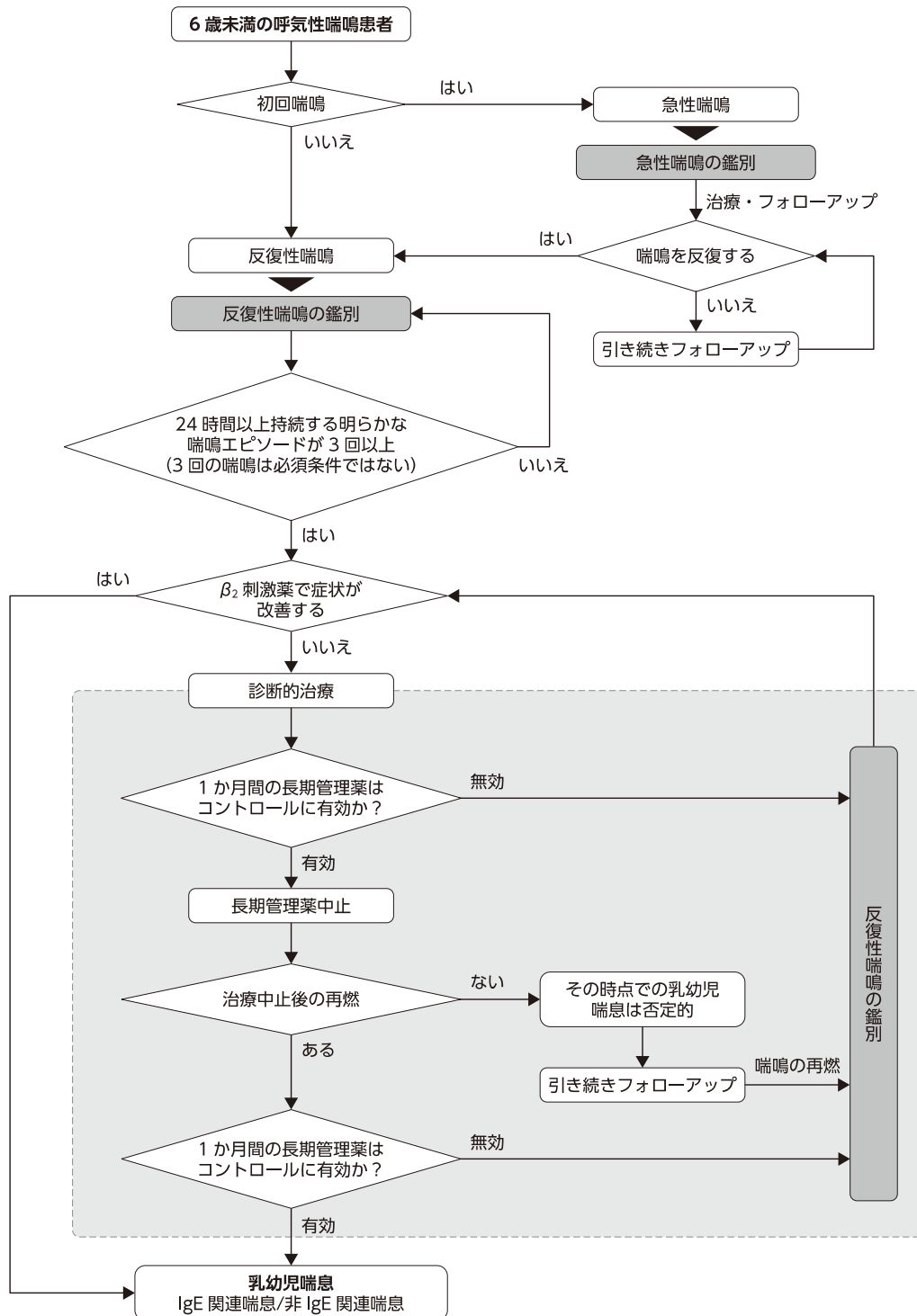


図1 乳幼児気管支喘息の診断フローチャート(文献1より引用, 改変)

りと, そのまま我が国でも普遍的に使用可能ではないことに注意が必要である. しかし, 多くのモデルに含まれる乳幼児期の頻回な喘鳴の既往やアレルギー疾患の家族歴, アレルゲンへの感作, 非感冒時の喘鳴は, 児の喘息発症を予測する上で重要な要素と考えられる.

また, 最近の話題として, 音響学的な肺音の解析によ

り将来の喘息発症を予測する試みを紹介したい. 録音可能な聴診器を用い, パソコン上に肺音を録音し, 音響学的解析を行いパラメータ化することで, 呼吸機能検査が困難な児の客観的指標を開発することを目的としている<sup>17)</sup>. 健常な乳児を対象として $\beta_2$ 刺激薬吸入前後の肺音解析パラメータの比較を行った結果, 3歳までに反復

表1 乳児の気管支喘息の鑑別疾患と検査

疾患	喘息との鑑別に有用な症状・特徴	診療所で可能な検査	2次病院以降(大学・市中病院)で可能な検査
慢性副鼻腔炎	慢性咳嗽, 後鼻漏	副鼻腔 X 線, SpO <sub>2</sub>	副鼻腔 CT, MRI
鼻・咽頭逆流症	哺乳/食事摂取後の咳嗽	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	嚥下造影
胃食道逆流症	昼間の活動中の乾性咳嗽, 夜間や仰位での咳き込み	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	上部消化管造影, 24時間 pH モニタリング, 上部消化管内視鏡検査
慢性肺疾患(新生児期の呼吸障害後)	啼泣によるチアノーゼ, 低出生体重児の既往, 乳児期早期の喘鳴	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	胸部 CT
気管・気管支軟化症	乳児期早期の喘鳴, 繰り返す肺炎, チアノーゼ, 窒息発作	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	気管支内視鏡
先天異常による気道狭窄(血管輪など)	乳児期早期の喘鳴	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	胸部 CT, MRI, 気管支内視鏡
間質性肺炎炎	膠原病, 臓器移植, 造血幹細胞移植の既往	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	胸部 CT
線毛機能不全症候群	難治性の慢性湿性咳嗽, 難治性の副鼻腔炎, 完全内反位(頻度 50%)	副鼻腔 X 線, 胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	胸部 CT, 内視鏡検査, 遺伝子検査, 超音波検査
気管支拡張症	慢性咳嗽, 喀痰, 血痰, 胸痛	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	胸部 CT
先天性免疫不全症(反復性呼吸器感染症)	発熱, 易感染	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub>	遺伝子検査
心不全	動悸, 浮腫, 尿量減少	胸部 X 線, SpO <sub>2</sub> , ECG (心電図)	超音波検査

性喘鳴を呈した児では, 乳児期の時点で  $\beta_2$  刺激薬への音響学的な反応性が認められた<sup>18)</sup>. この結果は, 一見健康に見える児であっても, 将来的に反復性喘鳴を来す児は, 乳児期から気道可逆性を有することを示唆している. 今後の更なる研究の進展が待たれる.

### 3. 治療

JPGL2023において治療の大きな変更点となったのは, 乳幼児において5歳以下の追加治療に吸入ステロイド薬/長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬配合剤 (ICS/LABA) が使用可能となったことと, 生物学的製剤の適用拡大により記載が増えたことである<sup>1)</sup>.

ICS/LABAはこれまで5歳以下での適用がなかったが, サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステルが生後8か月以上の小児における安全性が確認され<sup>19)</sup>, 保険適用となった. そのため, JPGL2023からは5歳以下の小児における長期管理薬として追加された. また, 6~15歳においては, 治療ステップ3と4でのICS/LABAの位置づけが変更された.

生物学的製剤は, 成人領域で開発が進み, 徐々に小児

でも使用可能な製剤が増えてきている. 現時点で小児に保険適応がある薬剤を表3に示す.

### 4. 予 防

気管支喘息の病態におけるリスク因子には, アトピー素因とアレルゲン感作, 気道上皮障害, マイクロバイオームの異常, 生後早期の呼吸器ウイルス感染, 環境タバコ煙と大気汚染曝露が挙げられる<sup>20)</sup> (図2). 一元論的に考えれば, これらのリスク因子を予防すれば, 喘息の発症を予防することが可能なはずである. しかし, 実際には一つのリスク因子に介入するだけでは気管支喘息の予防は難しいことが, これまでの研究で明らかになっている. これらのリスク因子のうち, 本稿では紙面の都合上アトピー素因とアレルゲン感作, 生後早期の呼吸器ウイルス感染について取り上げる.

#### 4-1. アレルゲン感作と喘息発症

英国で実施された出生コホート研究である Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS) の解析において, アレルゲンへの感作を5つのクラスター(感作なし,

表2 主な小児喘息発症予測モデル

モデル名 (文献)	API <sup>4)</sup>	Isle of Wight <sup>6)</sup>	PIAMA <sup>7)</sup>	mAPI <sup>3)</sup>	ucAPI <sup>8)</sup>	Leicestershire <sup>9)</sup>	ademaAPI <sup>10)</sup>	PARS <sup>11)</sup>
発表年	2000	2003	2009	2013	2014	2014	2015	2019
因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>喘息エピソード</li> <li>大基準</li> <li>両親の喘息既往 (医師の診断)</li> <li>アトピー性皮膚炎 (医師の診断)</li> <li>小基準</li> <li>アレルギー性鼻炎 (医師の診断)</li> <li>非感冒時の喘鳴</li> <li>好酸球増多 (4%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2歳での反復気道感染症</li> <li>喘息の家族歴</li> <li>4歳でのプリックテスト陽性</li> <li>1歳での鼻症状</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>男性 [4.6]</li> <li>過期産 [7.3]</li> <li>両親の学歴(低~中) [4.2]</li> <li>両親の吸入薬使用 [7.7]</li> <li>喘鳴の頻度</li> <li>1-3回/年 [4.2]</li> <li>≥4回/年 [9.1]</li> <li>非感冒時の喘鳴 or 呼吸困難 [7.1]</li> <li>重症呼吸器感染症</li> <li>1-2回/年 [4.6]</li> <li>≥3回/年 [6.9]</li> <li>アトピー性皮膚炎 (医師の診断) かつ湿疹様の発赤がある [8.2]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4回/年以上の喘鳴エピソード</li> <li>大基準</li> <li>両親の喘息既往 (医師の診断)</li> <li>アトピー性皮膚炎 (医師の診断)</li> <li>1種類以上の吸入アレルゲンへの感作</li> <li>小基準</li> <li>アレルギー性鼻炎 (医師の診断)</li> <li>非感冒時の喘鳴</li> <li>好酸球増多 (4%以上)</li> <li>牛乳 or 卵 or ビーナッツ抗原への感作</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3歳で2回/年以上の喘鳴エピソード</li> <li>大基準</li> <li>両親の喘息既往</li> <li>1種類以上の吸入アレルゲンへの感作</li> <li>アトピー性皮膚炎の既往</li> <li>小基準</li> <li>アレルギー性鼻炎 (医師の診断)</li> <li>非感冒時の喘鳴</li> <li>牛乳 or 卵抗原への感作</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>男性 [1]</li> <li>年齢</li> <li>1歳 [0]</li> <li>2歳 [1]</li> <li>3歳 [1]</li> <li>非感冒時の喘鳴 [1]</li> <li>喘鳴発作回数</li> <li>0-3 [0]</li> <li>&gt;3 [1]</li> <li>喘鳴による日常生活制限なし [0]</li> <li>少し [1]</li> <li>しばしば [2]</li> <li>喘鳴発作による息切れなし [0]</li> <li>ときどき [1]</li> <li>いつも [2]</li> <li>運動や啼泣等による喘鳴や咳嗽の誘発 [1]</li> <li>湿疹の既往 [1]</li> <li>親の喘鳴、喘息、気管支炎の既往なし [0]</li> <li>母 [1]</li> <li>父 [1] *両親の場合は2点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>APIの基準</li> <li>呼気VOC</li> <li>遺伝子発現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>両親の喘息 [2]</li> <li>3歳未満の湿疹 [2]</li> <li>非感冒時の喘鳴 [3]</li> <li>3歳未満の喘鳴 [3]</li> <li>2歳以上のSPT陽性 [2]</li> <li>(吸入 or 食物アレルゲン)</li> <li>人種 [2]</li> <li>(アフリカ系米国人)</li> </ul>
Cut-off	Loose index 早期喘鳴 and 大基準の1つ以上 or 小基準の2つ以上 Stringent index 頻回喘鳴 and 大基準の1つ以上 or 小基準の2つ以上	陽性因子≥3	合計スコア≥20	大基準の1つ以上 or 小基準の2つ以上	大基準の1つ以上 or 小基準の2つ以上	合計スコア≥5	全て満たす	0-4 Low risk 5-8 Moderate risk 9-14 High risk
感度	6歳 56.6% 8歳 50.5% 11歳 40.1% 13歳 39.3%	52.5%	60%	6歳 17% 8歳 19% 11歳 19%	44.0%	72%	88%	CCAAPS コホート 68% IOW 出生コホート 67%
特異度	6歳 80.8% 8歳 81.1% 11歳 82.1% 13歳 82.1%	84.6%	76%	6歳 99% 8歳 100% 11歳 99%	94.1%	71%	90%	CCAAPS コホート 77% IOW 出生コホート 79%
備考	※感度などは loose index	※[ ] 内は点数	※[ ] 内は点数			※[ ] 内は点数		※[ ] 内は点数 ※感度等は Cut-off 5点の場合

略語 : API, asthma predictive index ; CCAAPS, cincinnati childhood allergy and air pollution study ; NPV, negative predictive value ; PIAMA, Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy ; PARS, Pediatric Asthma Risk Score ; PPV, positive predictive value ; VOC, volatile organic compounds

表3 小児気管支喘息に対し使用可能な生物学的製剤 (2024年6月時点)

	商品名	対象年齢	用量・用法	在宅自己注射	他の適応疾患
抗IgE抗体 (オマリズマブ)	ゾレア	6歳以上	体重, 血清総IgE濃度に応じて変化 (1回75~600mg) 2~4週間毎に皮下注射	可 (プレフィルドシリンジ)	季節性アレルギー性鼻炎*1 特発性の慢性蕁麻疹*1
抗IL-5抗体 (メポリズマブ)	ヌーカラ	6歳以上	・6歳以上12歳未満: 1回40mg ・12歳以上: 1回100mg 4週間毎に皮下注射	可 (プレフィルドシリンジ, オートインジェクター)	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症*1
抗IL-4/IL-13受容体抗体 (デュピルマブ)	デュピクセント	12歳以上	初回600mg, 2回目以降300mgを2週間毎に皮下注射	可 (プレフィルドシリンジ, オートインジェクター)	アトピー性皮膚炎*3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎*2 結節性痒疹*2 特発性の慢性蕁麻疹*1
抗TSLP抗体 (テゼパルマブ)	テゼスパイア	12歳以上	1回210mg 4週間毎に皮下注射	可 (プレフィルドシリンジ, オートインジェクター)	なし
抗IL-5受容体 $\alpha$ 抗体 (ベンラリズマブ)	ファセンラ	6歳以上	・体重35kg未満の6歳以上12歳未満: 1回10mg ・12歳以上の小児および体重35kg以上の6歳以上12歳未満の小児: 1回30mg	不可	なし

\*1: 適応は12歳以上

\*2: 適応は成人 (15歳以上)

\*3: 生後6か月以上

ダニ感作, 非ダニ感作, 多種早期感作, 多種遅発感作) に分類すると, 多種早期感作群で喘息発症, 肺機能低下が多く, 3歳以降での喘鳴もしくは喘息発作での入院リスクが上昇していた<sup>21)</sup>.

同様にアレルギー発症ハイリスク児をリクルートした出生コホートである Childhood Origins of ASThma (COAST) study においては, 通年性アレルギーへの感作は6歳までの喘息リスクを上昇させた. また, 犬・猫アレルギーへの感作はいずれも独立して喘息のリスク因子であった<sup>22)</sup>. しかし, 同研究では, 出生時に犬がいた家庭では, 犬への感作状況にかかわらず喘息リスク低下に関連していた. フィンランドで実施された, 初回の重症喘鳴エピソード (入院 or 救急外来受診) がある127名を7年間追跡した研究では, 組み入れ時にアレルギー感作があった児は, 感作のない児と比較し, 8歳時点で喘息発症リスクは12倍であった<sup>23)</sup>.

これらの結果から, アレルギーへの感作は喘息発症リスクを上昇させることが明らかであるが, アレルギーへの感作時期や感作アレルギーの種類, ペット飼育時期などの関与も示された.

#### 4-2. アレルギー回避による喘息発症予防

アレルギーの回避が喘息を減少させるのかどうかは, 2つの研究がある. 一方は, アレルギー発症ハイリスク児545名を対象とし, 介入群と非介入群を比較したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) で, 介入群では, 生後12か月までハウスダスト・ダニ対策, ペット回避, 禁煙, 母乳育児推奨を反復指導し, 非介入群では一般的な指導のみを行った<sup>24)</sup>. 介入群では, 7歳時点で医師診断の喘息有病率は低下した (adjusted relative risk (RR): 0.44, 95% confidence interval (CI): 0.25-0.79). また, 喘息症状の有病率も低下した (adjusted RR: 0.39, 95% CI: 0.22-0.71). しかし, アレルギー感作, 気道過敏性は差を認めなかった.

もう一方はアレルギー発症ハイリスク児120名を対象とし, 介入群と非介入群にランダム化した研究で, 介入群では, 生後12か月まで母児の厳格な食物制限, ハウスダストの除去を徹底して行い, 非介入群では一般的な指導のみ行った<sup>25)</sup>. 介入群では, 18歳時点で喘息の有病率は低下した (odds ratio (OR): 0.23, 95% CI: 0.08-0.70). また, 全ての年齢層で喘息有病率は低下した (OR: 0.51, 95% CI: 0.32-0.81). アレルギー感作は



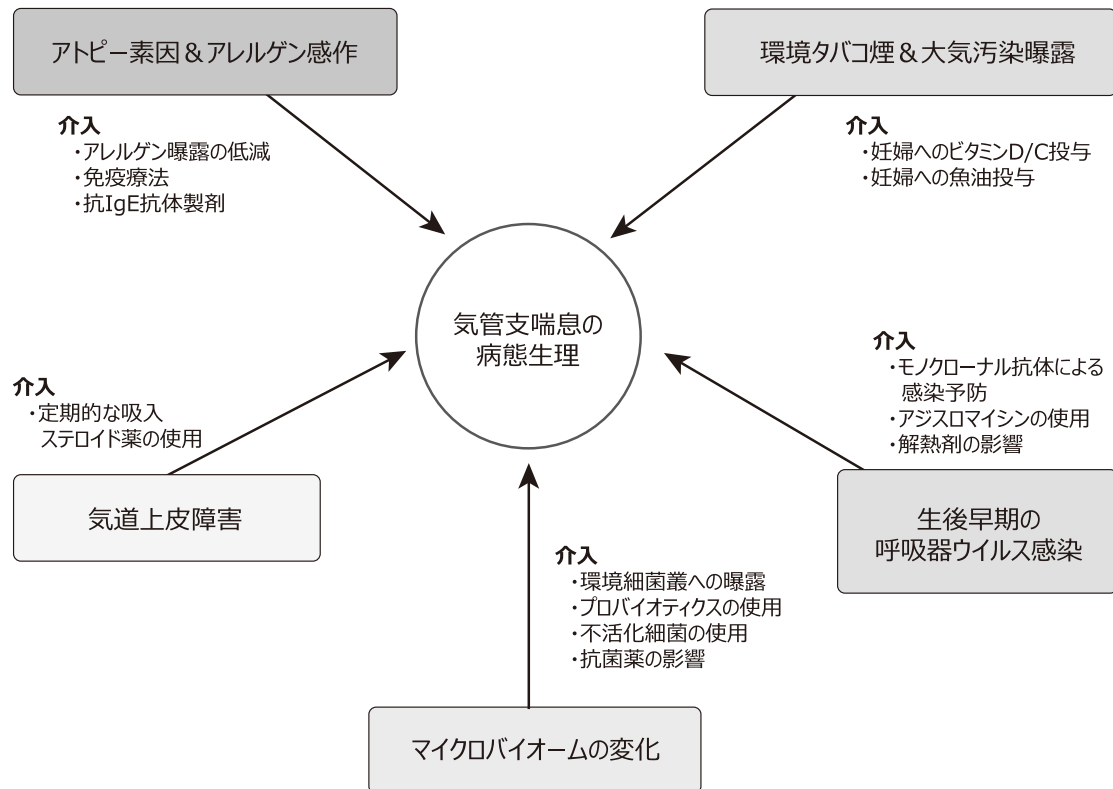


図2 喘息発症リスク因子と、それに対する介入研究(文献20より引用, 改変)

追跡期間中, 介入群で有意に低かった(OR 0.42, 95% CI: 0.25-0.83)ものの, 18年目に限っては両群間のアレルゲン感作率に差はなかった。

これらの結果から, アレルゲンの回避は喘息有病率や有症率を低下させる効果はあるが, 乳児期だけの介入では, 長期的なアレルゲンの感作や気道過敏性を抑制可能かどうかは証明されていない。

#### 4-3. 生後早期のウイルス感染と喘息

生後早期のウイルス性下気道感染症は, その後の呼吸機能低下や反復性喘鳴に関連する<sup>26)</sup>。特に生後早期のRSウイルス下気道感染は, 18歳時点での喘息もしくは反復性喘鳴, 通年性アレルゲンへの感作, アレルギー疾患の有病率上昇に関連していた<sup>27)</sup>。近年, RSV以外にもライノウイルス<sup>28)</sup>やヒトメタニューモウイルス<sup>29)</sup>に起因する下気道感染症を生じた児でも, 将来の喘息もしくは反復性喘鳴を増加することが示された。

#### 4-4. RSウイルス感染予防による喘息発症予防

RSウイルスの感染予防による喘息発症予防は, 肯定的な研究と否定的な研究がある。早産児444名を3歳, 6歳まで追跡した観察コホート研究では, 349名にPalivizumabが投与された。Palivizumab群と非投与群

では, アトピー性喘息の発症率に差は認めなかったが, 反復性喘鳴の発症率は有意に低下した<sup>30,31)</sup>。しかし, 健康な早産児395名を対象としたRSウイルス予防(Palivizumab)のRCTでは, Palivizumab群とコントロール群の比較で, 6歳時点での喘息有病率と呼吸機能に差を認めなかった<sup>32)</sup>。ネイティブアメリカンの正期産児2,596名を対象としたRSウイルス予防(Motavizumab)のRCTでは, Motavizumab群はコントロール群と比較してRSV感染による入院を87%減少させた(RR 0.13, 95%CI: 0.08-0.21)<sup>33)</sup>。しかし, 1~3歳における喘鳴の発症率に差を認めなかった。2020年に発表されたメタ解析においても, RSウイルス感染予防は, その後の喘鳴性疾患発症のOR 1.21(95%CI: 0.73-1.99)と有意ではなかった<sup>34)</sup>。遺伝子多型がRSウイルス感染後の喘息発症に関与する可能性も指摘されており<sup>34)</sup>, 今後, 更なる層別解析が必要である。

## 5. おわりに

気管支喘息を含む喘鳴性疾患は, 日常診療において非常によく遭遇する疾患・病態である。これまでに示されてきたエビデンスから, 喘息発症予防のために今すぐに実践可能で, 効果が得られる可能性の高い事項として, 下記が挙げられる。1. タバコ煙曝露の低減, 2. 屋内外

の大気汚染および職業性暴露の低減, 3. 小児肥満の低減および野菜と果物の多い食事の推奨, 4. 胎児と母親の健康の改善, 5. 母乳育児の推奨, 6. 予防接種の推進, 7. 社会的不平等の低減である<sup>35)</sup>. 最新のエビデンスを基に, 気管支喘息児の発症予防, よりよい治療ができるように心がけたい.

## 文 献

- 1) 滝沢琢己, 手塚純一郎, 長尾みづほ, 他編: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 協和出版, 東京, 2023.
- 2) Ly NP, Gold DR, Weiss ST, et al: Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics* **117**: e1132-e1138, 2006.
- 3) 足立雄一: 小児喘息のフェノタイプ. *アレルギー* **66**: 1-8, 2017.
- 4) Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* **162**: 1403-1406, 2000.
- 5) Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, et al: Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract* **1**: 152-156, 2013.
- 6) Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, et al: Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* **22**: 767-771, 2003.
- 7) Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, et al: Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* **124**: 903-910.e1-e7, 2009.
- 8) Amin P, Levin L, Epstein T, et al: Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract* **2**: 709-715, 2014.
- 9) Klaassen EM, van de Kant KD, Jöbsis Q, et al: Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* **191**: 201-207, 2015.
- 10) Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al: A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* **133**: 111-118.e13, 2014.
- 11) Biagini Myers JM, Schaubberger E, He H, et al: A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* **143**: 1803-1810.e2, 2019.
- 12) Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli M-PF, et al: Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol* **127**: 1466-1472.e6, 2011.
- 13) Biagini Myers JM, Schaubberger E, He H, et al: A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* **143**: 1803-1810.e2, 2019.
- 14) Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA: Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* **46**: 1175-1181, 2011.
- 15) Castro-Rodríguez JA, Cifuentes L, Martínez FD: Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr* **7**: 320, 2019.
- 16) Beasley R, Semprini A, Mitchell EA: Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* **386**: 1075-1085, 2015.
- 17) Murayama Y, Shioya H, Tadaki H, et al: Objective evaluation of wheezing in normal infants. *Pediatr Int* **61**: 956-961, 2019.
- 18) Miyamoto M, Yoshihara S, Shioya H, et al: Lung sound analysis for predicting recurrent wheezing in preschool children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology Global* **3**: 100199, 2024.
- 19) Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, et al: The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol* **30**: 195-203, 2019.
- 20) Maciag MC, Phipatanakul W: Prevention of Asthma: Targets for Intervention. *Chest* **158**: 913-922, 2020.
- 21) Simpson A, Tan VYF, Winn J, et al: Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* **181**: 1200-1206, 2010.
- 22) Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al: Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* **43**: 233-241, 2013.
- 23) Lukkarienen M, Koistinen A, Turunen R, et al: Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic

- but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* **140** : 988-995, 2017.
- 24) Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al : The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study : outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* **116** : 49-55, 2005.
- 25) Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al : Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* **67** : 1046-1051, 2012.
- 26) Jaratti T, Gern JE : Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* **140** : 895-906, 2017.
- 27) Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al : Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* **65** : 1045-1052, 2010.
- 28) Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al : Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* **178** : 667-672, 2008.
- 29) Coverstone AM, Wilson B, Burgdorf D, et al : Recurrent wheezing in children following human metapneumovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* **142** : 297-301.e2, 2018.
- 30) Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al : C-CREW Investigators : Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* **132** : 811-818, 2013.
- 31) Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, et al : Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* **196** : 29-38, 2017.
- 32) Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al : Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants : a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* **6** : 257-264, 2018.
- 33) O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, et al : Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants : a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* **15** : 1398-1408, 2015.
- 34) Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, et al : Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* **8** : 795-806, 2020.
- 35) Beasley R, Semprini A, Mitchell EA : Risk factors for asthma : is prevention possible? *Lancet* **386** : 1075-1085, 2015.