

- 1 乳幼児・小児の気管支ぜん息の保健指導等に関する研究

代表者：森川昭廣

【研究内容 1】

- 1 - (1) 乳幼児気管支ぜん息の特徴とその保健指導に関する研究

1. 研究従事者

- | | |
|-----------------|--------------------|
| ○森川 昭廣（群馬大学小児科） | 川田 智之（群馬大学公衆衛生） |
| 徳山 研一（群馬大学小児科） | 池部 敏市（横浜南共済病院小児科） |
| 望月 博之（群馬大学小児科） | 宇理須厚雄（藤田保健衛生大学小児科） |
| 荒川 浩一（群馬大学小児科） | |

2. 平成14年度の研究目的

平成12年の当研究開始当初から、ぜん息の発症要因として、アレルギーに関連する生活環境の変化が問題とされてきたが、この3年間にも、アレルゲン量の増加などの外的因子の影響やアレルゲンに対する生体の反応性の亢進などの内的因子の変化についての議論は続けられている。さらには、アレルギー反応の年齢的相違など、乳幼児における気道のアレルギー性炎症と炎症を回避する機構の特異性、また、気道炎症だけでなく気道リモデリングにおいても、従来の概念との矛盾するデータが散見されるようになり、問題の複雑性は増していると思われる。これに対する手段としては、当研究開始当初の研究目的のごとく、最新の技術をもとに、多角的に、小児のぜん息の増加因子の解明に関わるエビデンスを蓄積し、これに対応する施策を考察することが最良の方法と思われる。小児の気管支ぜん息の発症を阻止し、さらに悪化防止するために、今回の研究で得られた最新の知見をもとに、小児の気管支ぜん息における病態の特異性を把握した保健指導方法を考察することを目的とする。

3. 平成14年度の研究対象及び方法

1) 小児の気管支ぜん息における新しい分類とその病態についての検討

乳幼児期から学童期の小児におけるぜん息の分類法、またこれらのぜん息のサブグループに伴う病態を、ぜん息を改善させる因子や悪化させる因子について検討することを計画している。昨年度は乳幼児に注目したが、本年度は特に年長児に注目し、ぜん息の分類法、またこれらのぜん息のサブグループに伴う病態を、ぜん息を改善させる因子や悪化させる因子について検討することを計画した。

2) 乳幼児気管支ぜん息の頻度調査における ATS-DLD 質問紙調査の妥当性について

これまでの方法を用いて、ぜん息の発症に関連する因子について県全体のぜん息有症率調査を実施し、加齢に伴うぜん息有症率の変化を性別に検討した。さらに、市部と町村部での比較、アレルギー性疾患の家族歴の有無別、出生順位、家族内の喫煙者の有無、ペットを飼っているかいないか、などの点について、ぜん息有症率の相違を検討した。

3) 乳幼児気管支ぜん息と成人気管支ぜん息の発作時の化学伝達物質の違い

アレルゲン誘発による遅発型反応時の粘液分泌状態の評価と、マウスのぜん息モデルを用いた DSCG による抑制効果の検討を行った。方法として、BALB/c マウスに卵白アルブミン ovalbumin (OVA) を前年と同様の方法で感作チャレンジ後、即時型反応および遅発型反応時に気道組織を取り出し、粘液分泌状態を組織学的に定量化した。

4) 乳幼児のぜん息発作時の β_2 刺激薬吸入の効果判定

研究内容は前年度と同様であるが、対象を2歳以下の乳児ぜん息患者に限定して、ぜん息発作時の β_2 刺激薬の吸入前後で得られる変化(臨床症状9項目と呼吸数、脈拍数、経皮的酸素飽和度)について、ぜん息の発作程度の判定を目的に症例数を追加して検討を行った。

5) 乳幼児の気道過敏性の判定法の改善と臨床応用

乳幼児で気管支ぜん息と診断された小児に対し、メサコリン吸入による気道過敏性の測定を、呼吸抵抗(Rrs)を連続して測定し、その上昇点を吸入試験の閾値とするアストグラフ法を用いて行った。これまでの結果から、呼吸抵抗(Rrs)と動脈血酸素飽和度 (SP02) の間に有意な相関性があることがわかっており、SP02 を中心に乳幼児の気道過敏性の検討を行った。SP02 の測定の信頼性、安全性の検討も行った。

6) 乳幼児期の気管支ぜん息発症に関与する環境因子の検討

乳幼児の気管支ぜん息発症に種々の環境因子が関与する。どのような環境因子が気管支ぜん息発症とより関連するか調査した。チリダニ (Der f 1)、ネコ (Fel d 1) およびイヌ (Can f 1) の室内抗原量を測定し、生育環境に関するアンケート調査を施行した。これら抗原量と抗原に対する感作成立との関連や気管支ぜん息発症への影響を検討した。

7) IL-13 の遺伝子解析

IL-4 や IL-13 の細胞内シグナル伝達物質である STAT6 (signal transducers and activators of transcription 6) において新規遺伝子多型性をみとめ、アレルギー疾患との関連を検討することを目的とした。

4. 平成14年度研究成果

1) 小児の気管支ぜん息における新しい分類とその病態についての検討

年長児の感染性ぜん息群 (非アトピー性の改善群) では、アトピー性の非改善群に比較し気道反応性が亢進しており、これは両者の発症機序の相違を示唆する結果と思われた。年長児の感染性ぜん息は重度の気道過敏性 (気道反応性) の亢進の素因のうえに成立する可能性も考えられ、治療に応用できる可能性も考えられた。

2) 乳幼児気管支ぜん息の頻度調査における ATS-DLD 質問紙調査の妥当性について

男女ともに加齢性増加を認めた。全体では、男児 2.6%、女児 1.3%であった。市部と町村部での比較ぜん息有症率に差はなかった。男女共、出生順位が早いほどぜん息有症率は低く、女児の場合、家族内に喫煙者がいればぜん息有症率が高い結果であった。さらに、男女とも、ペットを飼っていると、ぜん息有症率が有意に高い結果であった。

3) 乳幼児気管支ぜん息と成人気管支ぜん息の発作時の化学伝達物質の違い

アレルギー誘発による即時型反応時は、粘液分泌は亢進していなかったのに対し、遅発型反応時は粘液分泌は著明に亢進した。DSCG は遅発型反応を抑制し、同時に粘液分泌も抑制した。

4) 乳幼児のぜん息発作時の β_2 刺激薬吸入の効果判定

2歳以下の乳児ぜん息では、ぜん息発作時にぜん鳴・咳嗽・陥没呼吸の三症状はほぼ全例で認められる症状であり、診断には有用であるが発作程度と関係なく出現するため重症度判定には有用でないと考えられた。一方で啼泣・発汗・呻吟・チアノーゼは重症症状として認められ、嘔吐と鼻翼呼吸の二症状は重症度との相関が極めて高い症状であることが示された。さらにぜん鳴と咳嗽に関しては、発作程度が重症であるほど、 β_2 刺激薬の吸入後における症状の改善が得られないことが確認された。

5) 乳幼児の気道過敏性の判定法の改善と臨床応用

乳幼児のメサコリン吸入試験による気道過敏性の指標として、直接法の呼吸抵抗の閾値 (Dmin-Rrs) 同様、間接法の酸素飽和度の閾値 (Dmin-SaO2) が有用であることが確認された。また、信頼性、安全性とも問題なく、簡便な酸素飽和度の閾値 (Dmin-SaO2) による気道過敏性の測定を乳幼児の計測法として利用すべきと考えられた。

6) 乳幼児期の気管支ぜん息発症に関与する環境因子の検討

アレルギー素因のある集団において、気管支ぜん息発症と統計学的に有意な関連を示した因子は、男児であることと家庭内喫煙であった。チリダニ、ネコ、イヌの室内抗原量との間に有意な関連はなかった。

た。2歳の時に施行したダニとハウスダストの特異的 IgE 抗体値上昇は4歳児の気管支ぜん息発症群と有意な関連を示した。13年度の研究で、ネコを飼育していない家庭でも室内からネコの抗原が検出されたが、子供や家族がネコのいる家庭に訪問したり、ネコを飼育している人が自宅に訪問すると、室内のネコの抗原が有意に増加することが認められた。

7) IL-13 の遺伝子解析

Stat6 エクソン 1 の GT 繰り返し配列数が 15 アレルのものを wild 型、それ以外を mutant 型としたとき、アレルギー疾患患者では mutant 型の遺伝子多型を有していた。一方、プロモーターにも 2 カ所の GT 繰り返し配列に多型を確認したが、アレルギー疾患との関連は認められなかった。Stat6 の exon23 の非翻訳領域に SNP を認めたが、アレルギー疾患との関連は認められなかった。しかしながら、exon1 の GT 繰り返し配列と exon23 の SNP、プロモーター領域のマイクロサテライトでは連鎖不平衡の関係がみられた。IL-4 受容体 Ile50Val の遺伝多型には有意差は認められなかったが、stat6 の exon1 と IL-4 受容体では、 $p=0.057$ と有意差はなかったが関連する傾向がみられた。

5. 考察

基礎的な検討からは、アレルゲン誘発による遅発型反応時では粘液分泌は著明に亢進していること、細胞内シグナル伝達物質である STAT6 において新しい遺伝子多型性を認め、アトピー性皮膚炎や小児ぜん息などのアレルギー疾患との関連が認められることがわかり、乳児期におけるアレルギー性疾患の病態解明、予防に向けての臨床応用が期待された。

臨床的な検討では、疫学的調査から、性別、出生順位や、家族内の喫煙者、ペットの有無によりぜん息有症率が高くなることや、2歳の時に施行したダニとハウスダストの特異的 IgE 抗体値上昇は4歳児のぜん息発症と関連があること、2歳以下の乳児ぜん息の評価では、啼泣・発汗・呻吟・チアノーゼは重症症状として認められ、重症例では β_2 刺激薬の吸入後における症状の改善が得られないことが報告された。さらに、小児期全般におけるぜん息の新しい分類法が提示され、動脈血酸素飽和度 (SpO2) を用いた吸入試験は、乳幼児の気道過敏性の指標に有用であり、信頼性、安全性が確認された。これらの結果をもとに、小児の気管支ぜん息の発作を誘導する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法の考察を進める予定である。

6. 今後の課題

世界的にも小児のぜん息の有症率が増加する傾向にあること、特に乳児期から幼児期にかけて、気管支ぜん息の頻度が倍加することは予防医学を考える上で重要である。これには環境因子の変化などの外的要因と患児自体の生理学的変化などの内的要因の影響が考えられているが不明な点が多い。一方、乳幼児期のぜん息の特徴として、急激な悪化がみられること、抗ぜん息薬の効果が少ないこと、気道分泌が多いことなどが報告され、これらの機序やその対策について、明確な指針が望まれている。

本研究は、これらの特徴を示す病態が解明し、より効果的な治療法開発の研究を行い、この年齢に適した保健指導方法を考えることを目的としてきたが、小児のぜん息の有症率の疫学調査、ぜん息と環境因子の影響、薬剤の効果と素因や感作状況との関連、小児と成人の発症機序の相違、アトピーの遺伝子的解析などの各課題につき、一応の結論が得られたため、これらの結果をもとに、この年齢に適した保健指導方法を考える予定である。

7. 社会的貢献

増加する傾向にある乳幼児の気管支ぜん息の特徴を示す病態を検討し、より効果的な治療法開発の研究を行うことは、患児とその保護者の QOL を考える上で重要である。本研究における基礎的検討、臨床的検討を基盤にした、この年齢に適した保健指導方法を考えることは、ぜん息の悪化、遷延化を防止に役立ち、社会的な貢献度は極めて高いものと思われる。

1. 研究従事者

- | | |
|------------------------|-------------------|
| ○足立 満 (昭和大学第一内科) | 森川 昭廣 (群馬大学小児科) |
| 井上 洋西 (岩手医科大学第三内科) | 井上 寿茂 (住友病院小児科) |
| 加藤 政彦 (群馬大学小児科) | 大嶋 勇成 (福井医科大学小児科) |
| 田賀 哲也 (熊本大学発生医学研究センター) | |

2. 平成14年度の研究目的

気管支ぜん息患者は小児および成人共にその罹患数は近年増加している。小児において小児慢性疾患中でも上位を占め、患者数が極めて多い疾患であるうえ、年々その発症は低年齢化している。成人においても同様であり環境要因との関連を示唆する報告が認められる。環境要因としての感染は極めて重要と考えられ本研究班においては感染因子としてウイルス、マイコプラズマ、クラミジアなどを取り上げこれらにつき臨床的検討、さらには基礎的検討を行い、気管支ぜん息悪化要因としての感染に対する考察を加えることを目的とした。

3. 平成14年度の研究対象及び方法

1) 乳幼児の気管ぜん息の悪化と感染因子の影響

平成14年度の群馬県H村における就学前児童における気管支ぜん息の調査結果報告として過去2年と同様、群馬大学近隣の群馬県H村における就学前児童の気管支ぜん息の発症の現状の把握として、H村の平成15年度就学予定の全小児に、ATS-DLD方式をもとにしたアンケートを行った。対象は106名(年齢5-6才) アンケートに協力してくれた保護者は98名(92%)であった。

2) RSウイルス感染で喘鳴をきたした乳幼児の気道におけるリンパ球の役割

2歳以下の細気管支炎、ぜん息患児の急性期に採取した鼻咽頭吸引液と末梢血を用いて検討を行った。フローサイトメーターを用いてリンパ球亜分類抗原(CD4, 8, 20, 14, 45RA, 45RO)を検出、一部の検体については活性化抗原(CD25)とtype1の指標となるケモカインレセプター(CXCR3, CCR5)とtype2の指標となるケモカインレセプター(CCR3)を検出し、それぞれの抗原陽性細胞について、鼻咽頭吸引液と末梢血との差異の比較、および、性、月齢、RSウイルス、重症度との関連についての検討を行った。

3) ぜん息悪化要因としての炎症性サイトカインの役割

SCFによる造血幹細胞の増殖には膜蛋白 gp130 を受容体コンポーネントとして利用するinterleukin-6 (IL-6)ファミリーサイトカインが相乗的に作用することが報告されている。肥満細胞はIgE依存性免疫応答の際に中心的役割を担うエフェクター細胞と考えられるが、c-Kitは造血幹細胞だけでなく肥満細胞の増殖因子としても機能する。平成14年度はこれらの観点からSCFやIL-6ファミリーサイトカインによる造血免疫系細胞の増殖分化制御機構について、c-Kitやgp130を介したシグナル伝達の観点から解析することを目的に実施した。

4) 乳幼児気管支ぜん息と肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症に関する検討

大阪府立羽曳野病院アレルギー小児科に通院・入院中のぜん息児で、急性呼吸器感染を合併し、肺炎マイコプラズマおよび肺炎クラミジア抗体価を測定した189名を対象とした。急性期、ならびに症状寛解期に採血し、肺炎マイコプラズマあるいは肺炎クラミジアに対する抗体価を測定、後述の基準により感染の有無を判定し、肺炎マイコプラズマ急性感染群、肺炎クラミジア急性感染群、肺炎マイコプラズマあるいは肺炎クラミジアの感染が否定されたその他の感染群に分類した

5) RSウイルスの好酸球スーパーオキシド産生に及ぼす影響

昨年までの結果では、RS ウイルスは単独では、好酸球からのスーパーオキシド (O_2^-) 産生をきたさないが、血小板活性化因子(PAF)と同時に添加すると好酸球からの O_2^- 産生および好酸球表面上の $\alpha M \beta 2$ (CD11b/CD18)の発現を増強した。したがって、RS ウイルスの好酸球活性化の増強作用には、 $\alpha M \beta 2$ を介した細胞接着が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。今年度は、RS ウイルスを2種類の気道上皮由来細胞(A549, Beas-2B)に感染させ、その後、刺激した好酸球の上皮への接着と脱顆粒について検討した。

6) マクロライド系抗生物質が樹状細胞機能に及ぼす影響

侵入してきた抗原を取り込んだ後、ナイーブT細胞に抗原提示を行う際、炎症や病原体による danger signal が、樹状細胞の移動、成熟およびその抗原提示機能の決定に重要な役割をもつと考えられている。今回、骨髄系樹状細胞の前駆細胞の一つである末梢血単球を用いて、樹状細胞を誘導し解析を行った。すなわち、気道粘膜局所での病原体に対する反応として未熟樹状細胞のサイトカイン産生と成熟反応を、リンパ節でのT細胞への抗原提示機能の評価としての表面分子の発現とサイトカイン産生能を測定し、マクロライド系抗生物質がこれらの樹状細胞機能にどのような影響するかを比較検討した。

7) ぜん息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

昨年度までの検討では、dsRNA が気道上皮細胞における RANTES, IL-8, IP-10 の発現を誘導すること、eotaxin や TARC は発現増強されなかった。RANTES, IL-8, IP-10 に共通する責任転写因子として、NF- κ B および IRF に着目し、dsRNA によるケモカイン発現の機序を、転写を中心にして検討を行った。近年、Innate Immunity をつかさどる Toll-like receptor (TLR)3 が二本鎖RNA (dsRNA)の細胞表面レセプターであることが報告されており、本年、我々は気道上皮細胞における TLR3 の発現につき検討を行った。

4. 平成14年度の研究成果

1) 乳幼児の気管支ぜん息の悪化と感染因子の影響

アンケートの結果の評価として、問1から問4まで、小問を含め計6問の回答から、喘鳴の既往を含めた小児が20名(20.4%)、回答から乳幼児のぜん息が疑われる小児が10名(10.2%)で、昨年のH村の調査(15.5%)と同様、その頻度はこれまでに群馬県や全国で行なわれた結果を上回るものであった。この原因として、H村周辺の町村では光化学スモッグが発生することが知られているため、現在、これらの大気汚染の問題を中心に検討を進めている。

2) RS ウイルス感染で喘鳴をきたした乳幼児の気道におけるリンパ球の役割

急性細気管支炎の鼻咽頭吸引液では末梢血と比較して、CD14 陽性細胞が増加し、CD4 陽性細胞が減少していたが、重症例ではCD4 陽性細胞が有意に増加していた。更にこのCD4 陽性細胞はその大部分がCD45RO 陽性細胞で、CCR5、CXCR3 の陽性率が高くなっていた。細気管支炎の気道においてはhelperT リンパ球が相対的に減少しているが、type1 のmemoryT リンパ球が選択的に集積しているものと考えられた。

3) ぜん息悪化要因としての炎症性サイトカインの役割

増殖誘導性サイトカイン SCF の受容体 c-Kit に結合するアダプター分子 Lnk が胎生期造血組織における造血前駆細胞の発生を抑制するという新規な現象を見出すこと、膜蛋白 gp130 をシグナル伝達に必須の分子として共有するサイトカイン群による胎生期造血組織からの造血前駆細胞の発生において、転写因子 STAT3 が重要な役割を担うことも明らかになった。さらに、増殖を正に制御する STAT3 と負に制御する p53 とのシグナルクロストークについての研究結果は、新たな観点からの正負の増殖シグナルクロストークについての糸口となり得ると思われる。

4) 乳幼児気管支ぜん息と肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症に関する検討

今回の検討では、肺炎マイコプラズマ感染はぜん息発作の遷延化ならびに臨床経過の重症化に影響を

与えているという結果は得られなかった。しかし、統計学的な有意差は認めないまでも急性感染時のぜん息発作出現頻度は他の感染群よりやや高率に認められることから、肺炎マイコプラズマ感染がぜん息の増悪に関与している可能性が示唆され、これまでの多くの報告と矛盾するものではないと考える。

5) RS ウイルスの好酸球スーパーオキシド産生に及ぼす影響

A549 に RSV を 48 時間感染させ、さらに 4 時間 TNF- α で処理した後、好酸球を添加し PAF を加えたが、上皮は合胞体を形成するものの、好酸球の形態変化は認めなかった。同様に Beas-2B にて好酸球の上皮への接着と好酸球からの脱顆粒を検討したところ、RSV 感染によって好酸球の上皮への接着および脱顆粒が増強していることが明らかとなった。RSV が上皮に感染し、上皮からのサイトカインなどにより二次的に好酸球を活性化することにより、RSV は直接的にも、間接的にもぜん息の病態の悪化に関与していることが示唆された。

6) マクロライド系抗生物質が樹状細胞機能に及ぼす影響

未熟樹状細胞は CD83 をわずかにしか発現していないが、TNF- α 、LPS、poly I:C の刺激が加わると CD83 の発現量が増加した。エリスロマイシンの存在下では LPS や TNF- α による CD83 の発現誘導には変化を認めなかったが、poly I:C 刺激による CD83 の発現誘導は抑制された。CD86 の発現も成熟刺激により発現が増強されるが、エリスロマイシンは poly I:C 刺激に対する CD86 の発現増強も抑制した。LPS や TNF- α の刺激による CD83 発現増強効果に対しては抑制を示さなかった。

7) ぜん息悪化時におけるウイルスの関与とケモカインの関与

dsRNA は時間依存的、濃度依存的に NHBE cell および BEAS-2B cell における RANTES, IP-10, TARC, IL-8 のタンパクおよび mRNA の発現を増強した。その一方で、Eotaxin および TARC の発現は増強されなかった。dsRNA は BEAS-2B 細胞における転写因子 NF- κ B および IRF-3 を活性化し、RANTES promoter 由来の DNA にこれらの転写因子が結合することも確認された。さらに、dsRNA (ウイルス感染) による RANTES を代表とするケモカイン発現誘導には、転写因子 NF- κ B と IRF-3 の両者が重要で、この 2 つの転写因子が協調的にその転写活性を調節していることが推定された。また NHBE cell および BEAS-2B, NCI-H292 はそれぞれ TLR3 mRNA を恒常的に発現していることが認められ、TLR3 がケモカインの発現を通じ、気道炎症の形成・遷延やぜん息増悪に関与している可能性が示唆された。

5. 考察と今後の課題

ぜん息治療が進歩した現在においても、ウイルス感染によるぜん息急性増悪を完全に制御することは時として難しい。ワクチン療法の開発・普及により、インフルエンザウイルスなどの限られたウイルス感染を予防することにより、ぜん息増悪を制御することは可能であるが、他のウイルスについては、いまだ確立されていないのが現状である。ウイルス感染による気道炎症の増悪のメカニズムを追求することは、その新たな治療法の確立のため非常に重要であると考えられる。特に、気道上皮細胞が発現するケモカインとして、IL-8 や RANTES が重要と思われ、その発現を支配する転写因子として NF- κ B および IRF-3 が重要であることが推定される。これらと疾患の関わりをさらに追求することが、今後の治療薬開発につながることを期待したい。

6. 社会的貢献

NF- κ B や IRF といった転写因子は、気道炎症形成における重要なサイトカイン・ケモカイン・接着分子の発現において中心的役割を果たしており、これらをターゲットにした治療が開発されれば、ウイルス感染によるぜん息増悪の予防・治療法の改善のみならず、他の難治性炎症性疾患の治療の進歩にも通じ、しいては社会的貢献につながるものと期待される。

【3年間のまとめ】

1．乳幼児気管支ぜん息の特徴と保健指導に関する研究

基礎的研究から、動物実験により乳幼児期の薬剤の有効性は他の年齢層と相違がみられることやアレルギー誘発による遅発型反応には粘液分泌の亢進が関与していることが示唆された。さらに細胞内シグナル伝達物質である STAT6 において、新しい遺伝子多型性を認め、小児のアレルギー疾患の発症との関連が認められたため、乳児期におけるアレルギー疾患の病態解明、予知予防に向けて臨床応用が目指せる可能性が示唆された。

臨床的検討から、気管支ぜん息発症と関連する因子として、性別、家庭内喫煙やペットの有無が考えられた。ダニ抗原量を減量する方法として、湿度を低下させるために除湿器の利用が選択の一つと考えられた。一方、乳幼児ぜん息有病率を ATS-DLD で1県全体のぜん息有病率調査を実施した研究では、加齢性変化は、男女とも増加傾向であった。乳児のぜん息患者では、喘鳴・咳嗽・陥没呼吸の順に頻度が高く、嘔吐と鼻翼呼吸の存在は重症発作であるが、経皮的酸素飽和度よりも呼吸数の方が、 β_2 刺激薬の吸入後の症状の変化をとらえやすいことが証明された。また、乳幼児に適した気道過敏性の測定法、並びに、気道過敏性や改善、非改善の別、アトピー、非アトピーの別を用いた小児のぜん息の新しい分類法が検討された。

2．気管支ぜん息悪化要因としての感染因子と感染時の保健指導に関する研究

呼吸器感染症は気管支ぜん息の増悪、発症因子として重要である。気道感染によりぜん息が急性増悪することは日常よく経験されるが、ぜん息の発症および増悪因子に関するアンケート調査などにおいても感冒は発症時の誘因として 43.4%（第一位）、増悪因子として 64%（第一位）を占めその重要性は明らかである。ゆえに気管支ぜん息病態に対する感染の影響を検討することは極めて重要でありその治療法を考える上でもその詳細な解明が必要と考えられる。

気管支ぜん息患者は小児において小児慢性疾患中でも上位を占め患者数が極めて多い疾患であり、年々その発症は低年齢化している。成人においても同様であり環境要因との関連を示唆する報告が認められる。このような観点より環境要因としての感染は極めて重要と考えられ本研究においては感染因子としてウイルス、マイコプラズマ、クラミジアなどを取り上げこれらにつき臨床的検討さらには基礎的検討を行い気管支ぜん息悪化要因としての感染に対する考察を加えた。

これらの結果をもとに、小児の気管支ぜん息を発症、悪化する病態、治療薬の効果判定、環境調整の方法を考慮し、効果的な保健指導案を作成する予定である。