

Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study)

A Double-Blind Randomized Controlled Trial

アレルギー免疫療法はアレルギー性喘息患者の気道上皮の抗ウイルス免疫を強化する (VITAL 研究) : 二重盲検ランダム化比較試験

Christian Woehlk

Am J Respir Crit Care Med Vol 207, Iss 9, pp 1161–1170

理論的根拠 : アレルギー性喘息は気管支上皮の IFN 分泌障害と関連しており、これがウイルスによる増悪リスクの増加と因果関係がある可能性がある。著者等は以前、アレルゲン免疫療法 (AIT) が喘息の増悪を効果的に軽減し、抗生物質を必要とする呼吸器感染症を予防することを示した。ただし、AIT が抗ウイルス免疫を変化させるかどうかはまだ不明である。

目的 : アレルギー性喘息患者における気管支上皮の抗ウイルス反応および炎症反応に対するイエダニ舌下免疫療法 AIT(HDM-SLIT) の効果を調査すること。

方法 : この二重盲検ランダム化対照試験 (VITAL [アレルギー性喘息患者の抗ウイルス免疫に対するアレルゲン免疫療法の効果]) では、HDM (house dust mites 家ダニ) アレルギー性喘息の成人患者に HDM・SLIT 12-SQ またはプラセボを 24 週間投与した。気管支鏡検査はベースラインと 24 週目に実施され、これにはヒト気管支上皮細胞のサンプリングが含まれていた。ヒト気管支上皮細胞をベースラインおよび 24 週目に培養し、ウイルス模倣ポリイノシン酸 : ポリシチジル酸 {ポリ(I:C)} で刺激した。mRNA 発現は qRT-PCR を使用して定量化し、タンパク質濃度はマルチプレックス ELISA (酵素結合免疫吸着アッセイ) を使用して測定した。

測定と主な結果 : 39 人の患者が HDM-SLIT (n=20) またはプラセボ (n=19) に無作為に割り付けられた。HDM-SLIT は、遺伝子レベル (p=0.009) とタンパク質レベル { p = 0.02} の両方で、ポリイノシン酸 : ポリシチジル酸誘導性の IFN- β (訳注 : ウイルス複製を阻害する遺伝子を活性化し、抗ウイルス作用を示す) 発現の増加をもたらした。IFN- λ (訳注 : インターフェロン(IFN)- λ s は喘息マウスにおける呼吸ウイルス感染を制限) 遺伝子発現も増加したが { p=0.03}、IL-33 (訳注 : IL-4, IL-5, IgE, 好酸球の増加作用を示し、肺では粘液産生の亢進, 好酸球浸潤をもたらす、喘息を悪化させる) は減少する傾向にあった (p=0.09)。HDM-SLIT グループでは、炎症誘発性サイトカイン IL-6 (p=0.009) および TNF- α (腫瘍壊死因子 α) (p=0.08) (訳注 : 2 型炎症や好酸球増加を伴わない、

非 2 型炎症による喘息は好中球浸潤が目立ち、ILC3 や、IL-6/TGF β により分化した Th17 細胞から産生された IL-17 が気道上皮に作用すると IL-8(CXCL8)が産生され、応じて好中球が遊走集積することが病態に関与している。) がペースラインと比較して増加する傾向にあった。TSLP (胸腺間質リンフォポエチン)、IL-4、IL-13、および IL-10 (訳注：いずれもアレルギー反応を悪化させるサイトカイン) には有意な変化はなかった。

結論：HDM-SLIT はウイルス感染に対する気管支上皮の抗ウイルス耐性を改善する。これらの結果はアレルギー性喘息の増悪を軽減し、HDM-SLIT の有効性を説明できる可能性がある。

この結果から、**著者等はダニの舌下免疫療法は気管支局所においてウイルス増殖を阻止する IFN(インターフェロン)が増加させて、感染による喘息の悪化を防げる可能性があることを示しており**、さらに著者等は治療 24 週後には気道抵抗が改善したことを報告したと述べています。日本ではダニの舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎でのみ治験されていますが、実際には喘息にも効果があることが海外文献で明らかにされており、喘息にもこの治療法が勧められています。また**著者等はダニがウイルスを抑制する IFN(インターフェロン)を抑制することも報告しています**。このことからダニの環境整備も重要です。