

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連情報

（2023年3月6日）

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のオミクロン株の感染が世界的に急拡大し、ワクチン既接種者の感染（ブレークスルー感染）も急増したため、ハイブリッド免疫（SARS-CoV-2感染とワクチン接種の組み合わせにより誘導された免疫）を獲得した人が多くなりました。

そこで今回は、ハイブリッド免疫による再感染・重症化の予防効果、およびハイブリッド免疫の強さに関連する因子などに関する最近の研究論文等を抄訳で紹介いたします。

◎オミクロン株の再感染と重症化に対する「ハイブリッド免疫」の予防効果 ～系統的レビューとメタ回帰分析

（文献1）Bobrovitz N, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan 18;S1473-3099(22)00801-5.
doi: 10.1016/S1473-3099(22)00801-5.

【背景】

SARS-CoV-2のオミクロン株(B.1.1.529)による感染の世界的な急拡大に伴い、「ハイブリッド免疫」を持つ人が多くなった。本研究は、オミクロン株の再感染や重症化に対する「過去の感染による免疫」および「ハイブリッド免疫」による予防効果の大きさと持続期間を体系的に比較・検討することを目的とした。

【方法】

ハイブリッド免疫がもたらすオミクロン株の感染予防効果と、オミクロン株に感染した場合の重症化予防効果の大きさと持続期間を検討するため、系統的レビューとメタ回帰分析を実施した。SARS-CoV-2、再感染、予防効果、過去の感染、抗体価、およびハイブリッド免疫に関連するキーワードを使用して、MEDLINE、Embase、Web of Science、ClinicalTrials.gov、コクランセントラル、WHO COVID-19 データベース、および Europe PubMed Central に2020年1月1日～2022年6月1日に登録されていたコホート研究、横断研究、症例対照研究を検索し、必要な情報を提供していたものを選定した。選択基準として、オミクロン株による再感染に対する免疫効果を評価した研究を選択したが、過去の感染から再感染までの期間を報告していなかった研究等は除外した。

主要評価項目は、ハイブリッド免疫による再感染の予防効果、および入院・重症化（死亡も含む）の予防効果であり、過去の感染のみと比較した場合のハイブリッド免疫の効果、ワクチン既接種のみと比較した場合のハイブリッド免疫の効果などを分析した。

【結果】

過去のSARS-CoV-2感染による予防効果を報告した11件の研究と、ハイブリッド免疫による予防効果を報告した15件の研究を組み入れた。過去の感染による予防効果については97の推定値が報告されており、うち27はバイアスリスクが中等度、70はバイアスリスクが非常に高いと判断された。ハイブリッド免疫による予防効果については153の推定値が報告されており、うち78はバイアスリスクが中等度、75はバイアスリスクが非常に高いと判断された。バイアスリスクが高かった原因としては、交絡因子の調整不足が最も多かった。

「過去の感染」による入院・重症化の予防効果は、感染から3カ月後時点が82.5%（95%信頼区間: 71.8-89.7%）、12カ月後時点で74.6%（63.1-83.5%）であった。一方、「過去の感染」による再感染の予防効果は、3カ月後時点の65.2%（52.9-75.9）から12カ月後には24.7%（16.4-33.5%）まで低下した。

初回シリーズ（2回）のワクチン接種を完了し、かつ、感染歴もある「ハイブリッド免疫保有者」の入院・重症化予防効果は、2回接種完了または初感染のいずれか遅い方から3カ月

後が 96.0% (89.0-98.6%)、12 カ月後でも 97.4% (91.4-99.2%) であった。同様のハイブリッド免疫者の再感染の予防効果は、3 カ月後は 69.0% (58.9-77.5%) だったが、12 カ月後には 41.8% (31.5-52.8%) に低下した。

ワクチンの最初の追加接種 (3 回目接種) を受けていたハイブリッド免疫保持者では、入院・重症化の予防効果は (3 回目接種から) 6 カ月後で 95.3% (81.9-98.9%) であったが、再感染の予防効果は 6 カ月後で 46.5% (36.0-57.3%) まで低下した。

【解釈】

すべての推定において、「再感染」の予防効果は経時的に低下していたが、「入院・重症化」の予防効果は高く維持される傾向を示した。「ハイブリッド免疫」を獲得した人では、予防効果が最も高く、その持続期間も長いため、感染したことがない人と比較して、ワクチンの追加接種が必要になるまでの期間を延長できる可能性がある。

※本研究は、WHO COVID-19 Solidarity Response Fund などの支援を受けた。

表 「過去の感染」および「ハイブリッド免疫」によるオミクロン株の再感染・重症化の予防効果～免疫を持たない人(未感染でワクチンも未接種)と比較した予防効果と持続期間

	Number of studies	Number of estimates	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	3ヵ月⇒12ヵ月 予防効果(%)の 減少幅(▲) (95%信頼区間)
「過去の感染」あり (ワクチン未接種)							
入院・重症化の予防効果	6	16	82.5% (71.8 - 89.7)	80.1% (70.3 - 87.2)	77.5% (67.5 - 85.1)	74.6% (63.1 - 83.5)	▲7.8 (▲20.9 - 12.1)
再感染の予防効果	10	64	65.2% (52.9 - 75.9)	51.2% (38.6 - 63.7)	37.0% (26.0 - 49.6)	24.7% (16.4 - 35.5)	▲40.5 (▲33.9 - ▲51.9)
ハイブリッド免疫：ワクチン初回シリーズ (2回接種) 完了+感染歴あり							
入院・重症化の予防効果	5	23	96.0% (89.0 - 98.6)	96.5% (90.2 - 98.8)	97.0% (90.9 - 99)	97.4% (91.4 - 99.2)※	1.3 (▲4.3 - 7.4)
再感染の予防効果	7	55	69.0% (58.9 - 77.5)	60.4% (49.6 - 70.3)	51.1% (40.2 - 61.9)	41.8% (31.5 - 52.8)※	▲27.2 (▲6.4 - ▲53.2)
ハイブリッド免疫：ワクチン追加接種 (3回目接種済み) + 感染歴あり							
入院・重症化の予防効果	4	17	97.2% (90.0 - 99.3)	95.3% (81.9 - 98.9)※	NA	NA	NA
再感染の予防効果	6	24	68.6% (58.8 - 76.9)	46.5% (36.0 - 57.3)※	NA	NA	NA

「文献1」に掲載されている Table.2 のデータを一部抜粋して訳者が作表

※「ハイブリッド免疫」のデータは、1～11 カ月後の予測に利用可能。データは、最終追跡日から最大 3 カ月後まで外挿

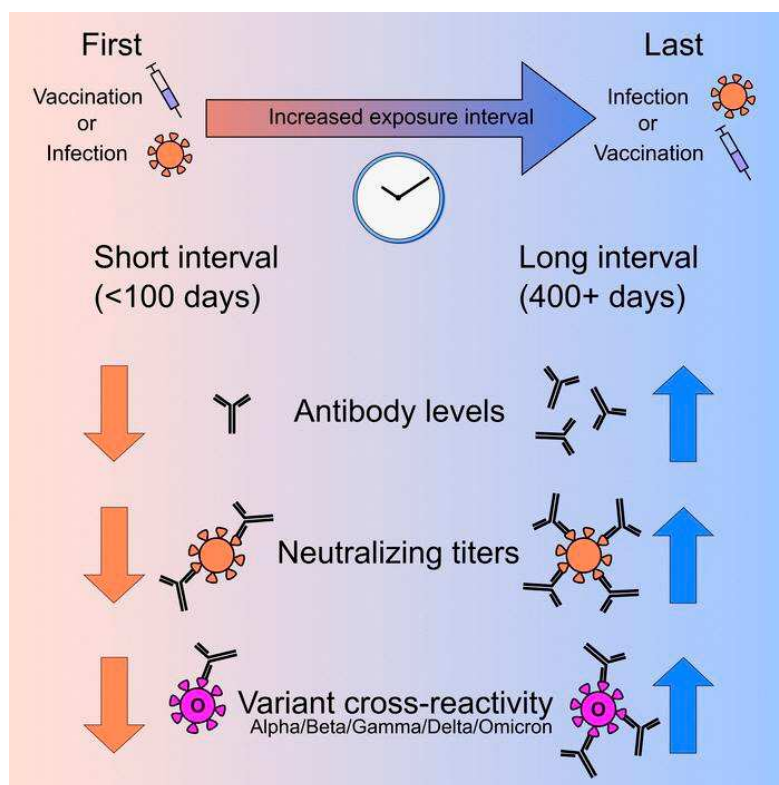
◎ハイブリッド免疫の強さには、ワクチン接種と感染の間隔が影響

(文献2) Bates TA et al. An extended interval between vaccination and infection enhances hybrid immunity against SARS-CoV-2 variants. *JCI Insight*. 2023 Jan 26:e165265. doi: 10.1172/jci.insight.165265.

(要約)

COVID-19 に対する免疫の時間的側面、特にワクチン接種と感染の繰り返しによる免疫については、短期的なワクチンの有効性に比べてよく理解されていない。本研究では、ハイブリッド免疫として知られるワクチン接種と感染の組み合わせの影響、およびワクチン接種と感染の間隔 (タイミング) が抗体の質と量にどのように影響するかを 96 人の医療従事者のコホート調査により分析した。オミクロン BA.2 を含むすべての変異株に対するハイブリッ

ド免疫を持つ人々の間で強力な中和抗体応答が見られ、ワクチン接種と感染の間隔が最大400日まで長くなると、中和力価が大幅に改善された（下図も参照）。この結果は、中和抗体応答は二次ブースト時に改善され、間隔を延長した場合に大きな効力がみられることを示している。



◎ワクチン接種回数とハイブリッド免疫（抗体反応とT細胞反応）

（文献3） Chevaisrakul, P. et al. Hybrid and herd immunity 6 months after SARS-CoV-2 exposure among individuals from a community treatment program. *Scientific Reports* 13, 763 (2023). Published: 14 January 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28101-5>

（要約）

タイ王国の2022年のSARS-CoV-2感染による死亡率は、感染率が上昇した2021年の死亡率よりも低かった。無症候性感染を含むワクチン接種と感染の組み合わせによって提供されるハイブリッド免疫は、死亡に対する効果的な防御を与える可能性がある。SARS-CoV-2の感染曝露から6か月後に、在宅医療サービスで治療を受けた個人のSARS-CoV-2に対するT細胞および抗体反応を研究することにより、無症候性感染とハイブリッド免疫の複合効果を調査した。無症候性のSARS-CoV-2感染は、COVID-19患者の濃厚接触者の24.4%で実証された。免疫レベルは、患者と濃厚接触者の比較で差を認めなかった。SARS-CoV-2に対する抗RBD IgG（スパイク受容体結合ドメイン(RBD)に対するIgG抗体）は、ワクチンの投与回数とともに用量依存的に増加した（次ページの図：A, C）。一方、興味深いことに、T細胞反応はワクチンの追加投与後すぐに低下した（次ページの図：D）。ハイブリッド免疫を提供するためには、ワクチン接種の完了が不可欠と考えられた。ただし、ワクチン戦略の設計に際しては、多数回のワクチン接種後（特に接種間隔が短い場合）のT細胞の消耗を考慮する必要がある。

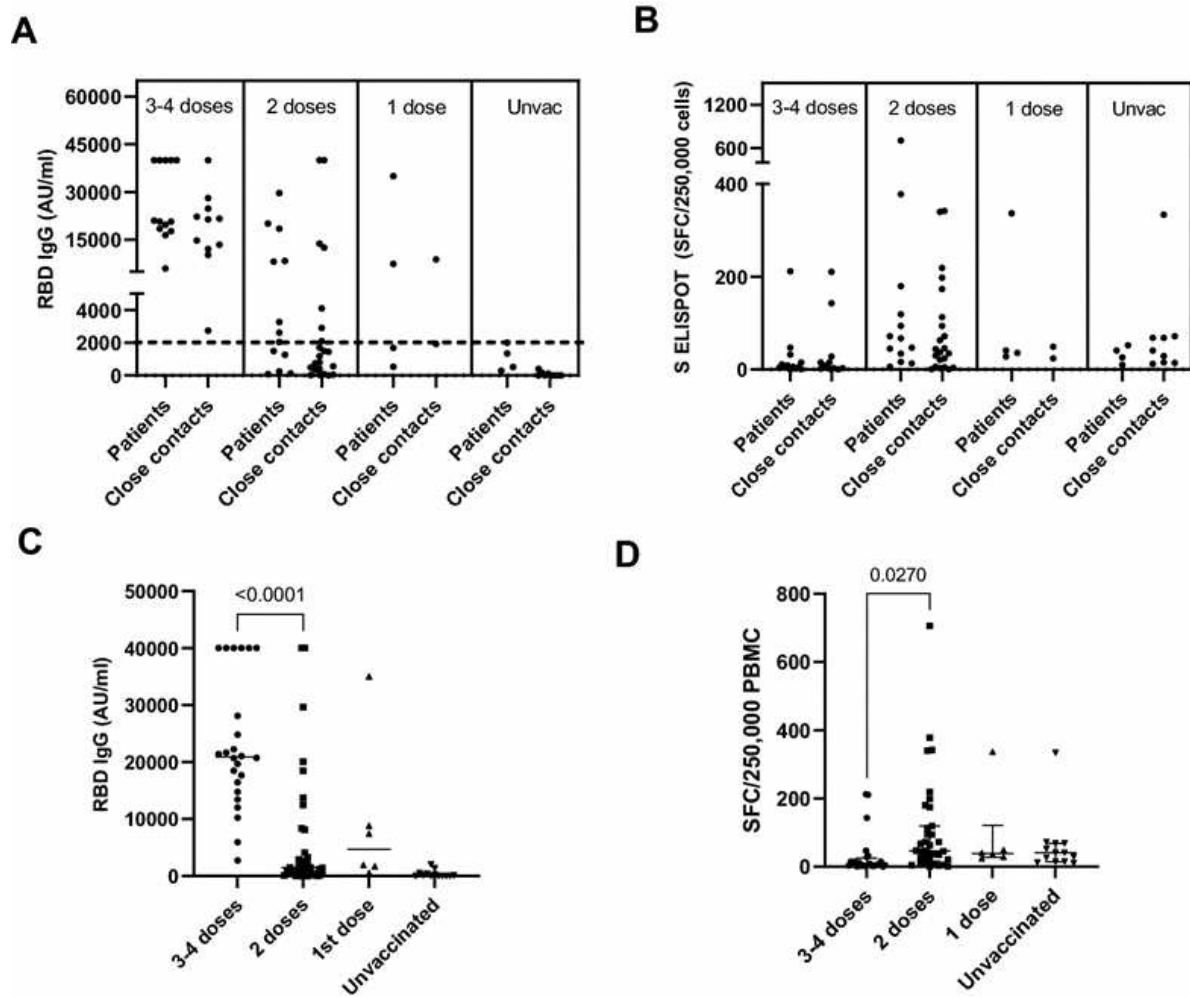


図 ワクチン接種回数で層別化して分析した RBD IgG 抗体レベルと T 細胞反応

(説明) ワクチン接種回数で層別化して分析した結果、COVID-19 患者と濃厚接触者の間で、SARS-CoV-2 のスパイク受容体結合ドメインに対する抗体反応 (A ; RBD IgG レベル) および T 細胞反応 (B) に有意差を認めなかった。COVID-19 患者および濃厚接触者の両方で、RBD IgG レベルがワクチンの接種回数に応じて用量依存的に増加した (A)。2 回接種の患者と 3~4 回接種の患者では、RBD IgG レベルに有意差 ($P < 0.0001$, $t = 5.682$) を認めた (C)。一方、スパイクタンパク質に対する T 細胞応答 (S ELISPOT) は、ワクチンの追加接種後に有意 ($P = 0.027$, $t = 1.961$) に低下した (D)。

(文責：山形県医療統括監 阿彦忠之)