

# COVID-19 ワクチン接種後のブレークスルー感染症: 洞察、展望、課題

## 抄録

SARS-CoV-2 に対する予防接種プログラムは、世界的な COVID-19 パンデミックに対する公衆衛生対策の柱となっている。現在利用可能なワクチンは、重症疾患および死亡に対する 90% 以上の予防率を示している。ワクチンが利用可能になってわずか 1 年が経過したが、オミクロン株ウイルスとそのかつてない速さでの感染拡大が新たな課題となっている。全体として、Omicron は免疫逃避の増加、伝播性および病原性の低下を示す。ワクチンは SARS-CoV-2 の感染を完全に予防するわけではなく、ワクチン接種を完了した個人に「ブレークスルー」感染が起こる可能性があり、それがウイルスを他者に伝播させる可能性があるためである。ブレークスルー感染は、ウイルスプロファイル(ウイルスの変異体と量、潜伏期間、感染力、病原性、免疫回避)、免疫特性(粘膜免疫と全身免疫、免疫持続時間など)、宿主の決定因子(年齢、併存疾患、免疫状態、免疫抑制薬)及びワクチン接種の特性(プラットフォーム、抗原量、投与回数、投与間隔、投与経路)に起因すると考えられる。ブレークスルー感染率の判定は困難な場合があり、ワクチンの有効性に関する集団ベースの研究や、免疫防御の代替指標である中和抗体検査の実施が必要となる。このレビューでは、ブレークスルー感染の原因、その臨床的帰結(感染の重症度と伝播)、発生率の判定方法、ならびに課題と展望について分析する。青年における新型コロナウイルス感染症の後遺症および多発性炎症症候群は、破綻感染により有意に減少する可能性がある。SARS-CoV-2 の多数の変異株や新たに出現した変異株に対する予防を目的とした pan-coronavirus ワクチンの必要性が議論されている。最後に、経鼻ワクチンなどの新しいワクチン戦略は、強固な粘膜防御および全身防御をもたらし、効率的な伝播を減少させる可能性がある。

- 以前に発行された論文
- 次回発行の記事

## キーワード

抗体

打ち抜き感染

COVID-19

免疫

中和抗体

オミクロン

SARS-CoV-2

汎コロナウイルス

ワクチン

懸念される変異型

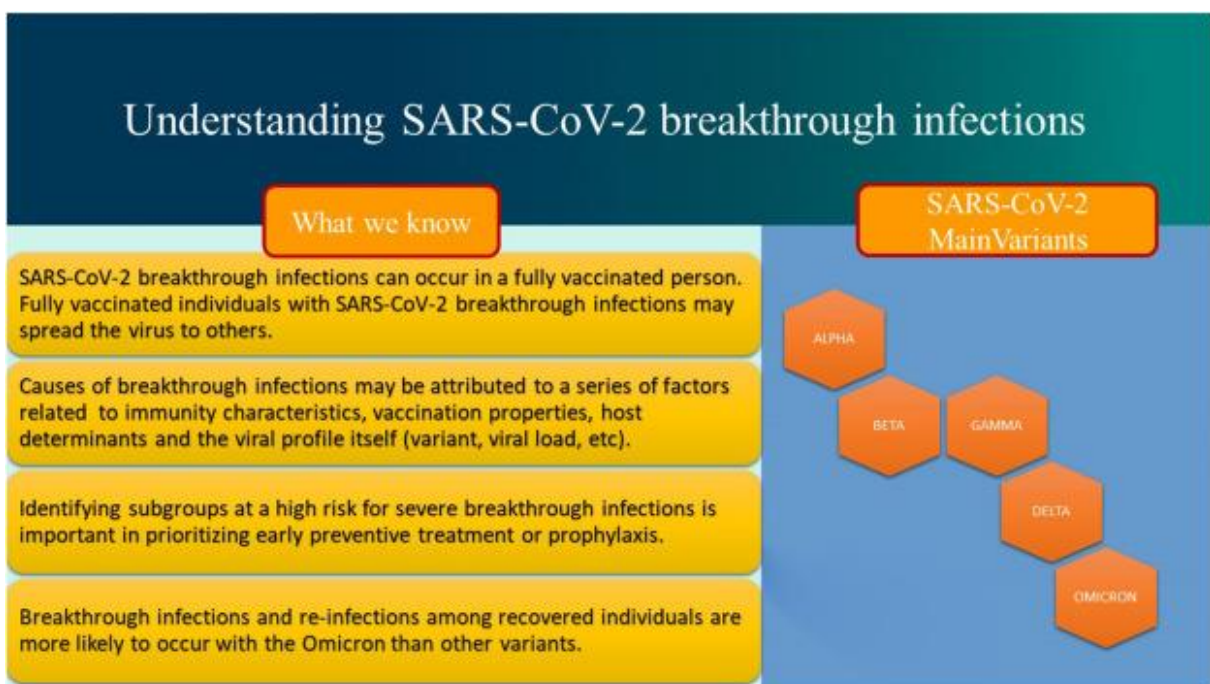
変異型

## 1.はじめに

SARS-CoV-2 感染に対する特異的で効果的かつ安全な抗ウイルス療法薬の開発に向けた共同の取組みが進められており、予防接種戦略は COVID-19 に対する世界的な公衆衛生戦略の先駆けとなっている[[1],[2],[3]].現在のワクチン接種プラットフォームの中では、mRNA ワクチンは欧州と米国で最も多く使用されているワクチンである。SARS-CoV-2 に対するワクチンはいずれも、特に重症の Covid-19 の予防において顕著な有効性と有効性を示し、有害事象プロファイルも全般的に良好である[[4],[5],[6],[7]]が、伝播を効率的に予防することはできない。抗 SARS-CoV-2 ワクチンが急速に開発され、目覚ましい成功を収めてからほぼ 1 年が経過したが、最新のウイルス変異株である Omicron が新たな課題を提示した。Omicron は、追加的な変異、優れた免疫回避および感染力により、デルタ株ウイルスを排除した。

SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパクには 2 つの主要な抗原ドメインが存在し、これらの部位の変異は抗原回避および感染に対する免疫低下に寄与している可能性がある[8]。受容体結合ドメイン(RBD)が SARS-CoV-2 の受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)に結合する。RBD におけるアミノ酸変化は、スパイク糖タンパク質の ACE2 に対する親和性、ひいては SARS-CoV-2 変異株の感染力および病原性に影響を及ぼす可能性がある[8]。2021 年 11 月 24 日、世界保健機関(World Health Organization:WHO)は新たな SARS-CoV-2 B.1.1.529 変異型(Omicron)について最初の通知を受けた。米国では 1 月末までに、Covid 症例の 90%以上がこの変異株に関連しており、この変異株は急速に流行している[9].オミクロン株ウイルスは、祖先ウイルスである Wuhan-hu-1 SARS-CoV-2 と比べてゲノム全体に 59 個の顕著なアミノ酸置換があり、これらの非同義変異のうち 37 個近くが、SARS-CoV-2 に対する中和抗体の標的であるスパイクタンパク内に位置している[10].全体として、新たに得られたデータからは、オミクロン株ウイルスは感染力が強く、ワクチン接種や過去の感染による免疫を回避できるだけでなく、病原性も低下すること

が示唆されている[1112].一方、Omicron 亜系の BA.2 はすでに同定されており、その増殖速度はさらに速い。注目すべきことに、家庭内での伝播は新たなオミクロン亜型の方が多いためである[13]。BA.2 亜型は、BA.1 亜型よりも感染力がかなり強いようであるが、これはウイルス量が多いことや感染期間が長いことを反映しており、カタルでの急速な拡大を説明できる[14].重症で致死的な COVID-19 の予防におけるワクチンの重要性に加えて、ワクチンは必ずしも「ブレークスルー」感染(ワクチン接種を完了した個人に出現する感染)を予防するわけではなく、したがって他の被験者へのその後の伝播を可能にする。このレビューでは、ブレークスルー感染の原因、その臨床結果(感染の重症度と伝播),発生率の判定方法、ならびに課題と展望について分析する(図 1)。



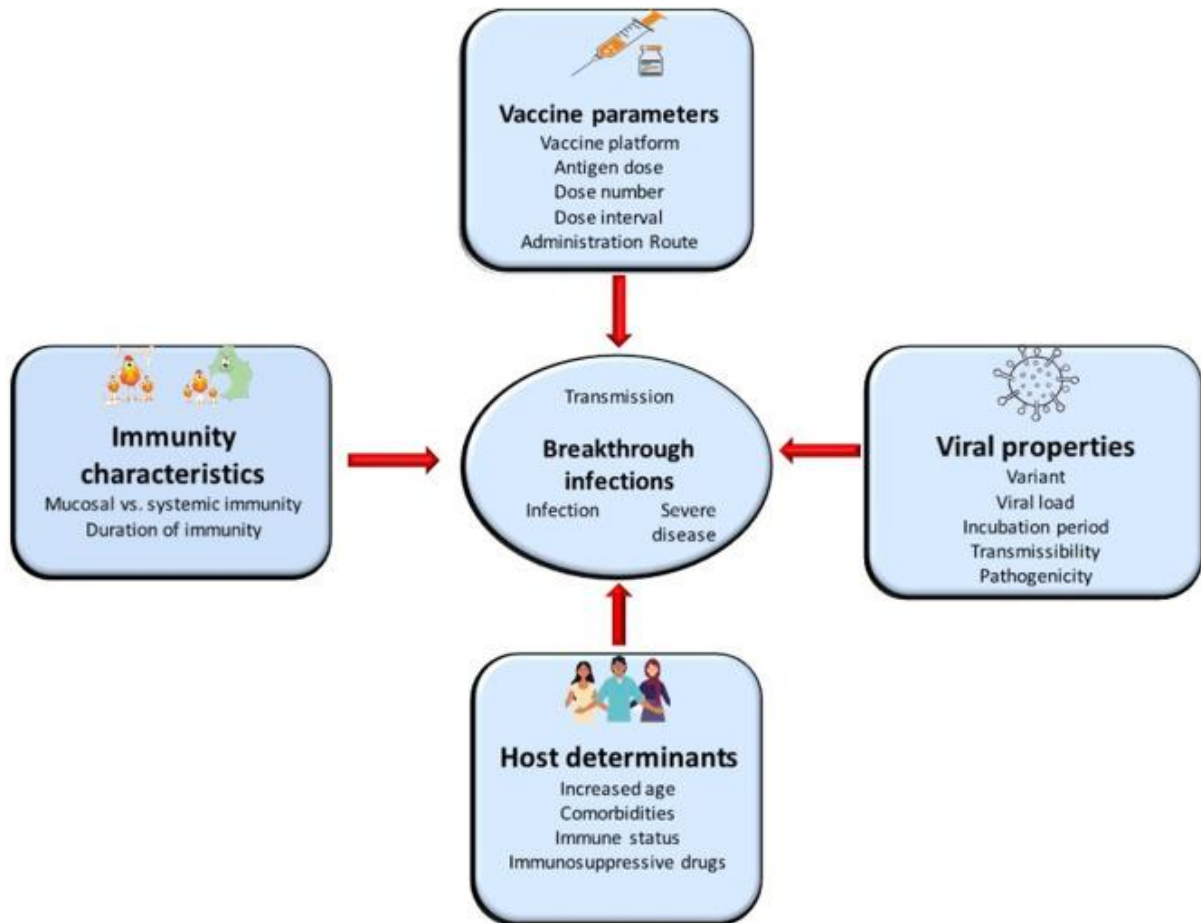
1. ダウンロード:高解像度イメージ(862 KB)をダウンロードする
2. ダウンロード:フルサイズの画像をダウンロード

図 1.SARS-CoV-2 のブレークスルー感染を理解する

## 2.ブレークスルー感染の原因は何か？

ワクチンは 2 つの主要な機序を介して伝播を軽減できる:1)感染の予防、2)ブレークスルー症例の感染性を低下させる。ブレークスルー感染を経験したワクチン接種者は、ウイルス量の減少および/またはウイルスクリアランスが急速であり、その後の伝播の可能性が低い可能性がある。ブレークスルー感染の原因は、ウイルスプロファイル自体に関連した一連の要因に起因すると考えられ、具体的には変異株、ウイルス量、潜伏期間、感染力、病原性、免疫回避、宿主の決定因子(年齢、併存症、免疫状態、免疫抑制薬),免疫特性(粘膜

免疫と全身免疫、免疫持続時間など),ワクチン接種の特性(プラットフォーム、抗原量、投与回数、投与間隔、投与経路)などが挙げられる[15].図 2 はブレイクスルー感染の主な原因を示している。



1. [ダウンロード:高解像度イメージ\(521 KB\)をダウンロードする](#)
2. [ダウンロード:フルサイズの画像をダウンロード](#)

図 2.ブレイクスルー感染に関与する可能性のある機序ブレイクスルー感染は SARS-CoV-2 の伝播に影響を及ぼす可能性がある。

全体として、mRNA ワクチンのプラットフォームは、他のワクチンプラットフォームと比較して、中和抗体および T 細胞応答の増加を誘導する能力が高い。また、mRNA プラットフォームを接種した場合の中和抗体価は、SARS-CoV-2 感染後や他のプラットフォームを接種した場合よりも高値となる。CD4 および CD8 陽性 T 細胞のレパトリーは、SARS-CoV-2 由来の多数のペプチドに対してより広い範囲をカバーしているが、スパイクタンパク質に対する免疫が免疫防御的であることのみを強調した説得力のあるエビデンスがある。スパイクタンパク質は、SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスのファミリーである Sarbecoviruses の主要な免疫原候補としてすでに確立されている。特に、スパイクタンパク質の安定化された融合前の高次構造がワクチンの標的となっている[[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22]]。

ワクチンによって誘導される免疫応答は、SARS-CoV-2 の遺伝子変異とウイルス量の影響を受ける可能性がある。ワクチンを接種した被験者の血清を用いた *in vitro* 試験で得られたエビデンスでは、SARS-CoV-2 の初期の変異株と比較して、 $\beta$ 、 $\delta$ 、オミクロン変異株に対する抗体の中和活性がそれぞれ 3~15 倍、1.4~3 倍、25~40 倍低下することが示されている[[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22]]。これらの結果は、オミクロン株ウイルスが Delta または Alpha 変異株よりもブレークスルー感染の確率を高めることを示唆した疫学研究のデータと概ね一致している[23]。ウイルス量の増加、慢性潜伏期間の短縮、免疫記憶が効果的に応答するまでの時間の短縮、デルタ株ウイルスでみられる SARS-CoV-2 スパイクタンパクの融合性の増大などのウイルス学的特徴により、ウイルスの融合が容易になり、増殖が促進され、その結果として液性免疫の有効性が低下する可能性がある[24]。興味深いことに、免疫系が応答するまでの時間は、病原体の潜伏期間が短い場合には感染を効果的に予防できない可能性があるが、抗体価が上昇するにつれて疾患の進行を制御できる可能性がある。

他のワクチンから得られた過去のデータによると、接種ウイルス量の増加はワクチンの有効性を低下させ、ブレークスルー感染のリスクを高める可能性がある[25]。したがって、理論的には、マスクとワクチン接種はブレークスルー感染の予防に相乗的に作用する可能性がある。

全身性感染症を引き起こす呼吸器ウイルス(風疹、麻疹、水痘帯状疱疹ウイルスなど)と比較して、非全身性呼吸器ウイルス(RSV、インフルエンザ、パラインフルエンザウイルス)や感冒を引き起こすコロナウイルスは、主に粘膜表面の上皮に感染するため、全身の免疫系との接触が限られている。このような非全身性感染は、短く不完全な粘膜免疫を誘導するため、全身的に投与されたワクチンに対する再感染や最適な反応が得られず、ブレークスルー感染につながる[26]。系統的にワクチンを注射すると、呼吸器系ウイルスの主要な侵入部位である上気道の粘膜表面で、分泌型 IgA 抗体だけでなく、IgG 抗体および単量体 IgA 抗体の濃度が低下して短命に終わる[15]。

ウイルスに曝されると、個人の免疫状態が重要な役割を果たす。高齢、併存疾患、血液悪性腫瘍などの易感染状態、および免疫抑制療法が、中和抗体の活性および抗体価の低下、ならびに T 細胞免疫の低下につながり、重症化に伴いブレークスルー感染のリスクが高まることは当然のことである[[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33]]。

しかしながら、免疫の減弱は避けられず、追加接種または感染によってのみ強化される可能性がある。ワクチン接種または感染後の抗体反応動態の低下をモデル化することにより、ほとんどの個人を 1 年以上防御できる半減期の反応が予測されている。しかしながら、抗体の減衰は予想よりも急速である。機能中和試験および抗体結合試験から、2 回目のワクチン接種後のブレークスルー感染の増加に対応して、抗体価は約 4 か月から 5 か月に低下していることが示されている。これは、免疫レベルと感染/疾患の重症度との間に想定さ

れている逆相関と相関する。しかしながら、重症感染症、入院、集中治療室(ICU)への入室、および死亡に対する持続的な防御効果があり、これはおそらく記憶 B および T 細胞免疫の刺激によるものと考えられる。実際、ワクチン接種後の慢性期初期には、mRNA ワクチンは症候性感染から死亡まで 90%を超える顕著な有効性と有効性を示したことが、ランダム化臨床試験と集団ベースの観察研究でそれぞれ確認されている[34]。BNT162b2 の場合、最初の強固な液性免疫反応はワクチン接種の完了後 4-30 日でピークに達し、続いて抗体価が徐々に低下していき、時間の経過とともにほぼ直線的に抗スパイク IgG 抗体価が低下し、6 カ月後にはピークのおよそ 18 分の 1 の水準に達する[35]。抗スパイク IgG レベルの低下は、完全なワクチン接種計画が完了してから 70 日後という早期から明らかであり、BNT162b2 接種者と ChAdOx1 接種者では、20-40 日後のレベルに比べてそれぞれ 2 倍と 5 倍の低下がみられる[36]。SARS-CoV-2 に対する免疫の代替指標となりうる中和抗体価[35]にも同様の傾向がみられることを踏まえると[37]、この体液性の現象は、ワクチン接種を完了した個人が接種後数カ月以内にブレークスルー感染に対する感受性が徐々に高まっていくことと一致する[[38],[39],[40],[41]]。免疫が時間の経過とともに低下するにつれて、ワクチンの有効性が最も顕著に低下したのは、軽症型および無症候性感染、ワクチン接種が最初に行われた患者、高齢患者、およびオミクロン株ウイルス感染者であった[1523]。したがって、オミクロン株ウイルスに対する SARS-CoV-2 の先行感染とワクチン接種の有効性について、早急に検討する必要がある。表 1 は、2 回目及び 3 回目の追加接種に関連する Omicron の変異型及び亜型に対するワクチンの有効性に関するデータを示したものである。表 2 は、オミクロン株ウイルスに対する mRNA ワクチンの 3 回目の追加接種の国別有効性に関するデータである。

表 1.オミクロン株ウイルスに対するワクチンの有効性

主な防御	アウトカム	2 回目			3 回目			4 回目
		0~3 カ月	4~6 カ月	6 カ月 以上	0~3 カ月	4~6 カ月	6 カ月以 上	
中和抗体	感染	十分なデータがない			十分なデータがない			「わずかな 影響」
	症候性の感染症	25~ 70%	5~ 30%	0~10%	50~ 75%	40~ 50%	十分なデ ータがな い	
メモリーB 細胞お よびメモリーT 細 胞	入院	65~ 85%	55~ 65%	30~ 35%	80~ 95%	75~ 85%	十分なデ ータがな い	十分なデ ータがな い

主な防御	アウトカム	2 回目			3 回目			4 回目
		0~3 カ月	4~6 カ月	6 カ月 以上	0~3 カ月	4~6 カ月	6 カ月以 上	
	死亡率	まだ入手で ない	40~ 70%	85~ 99%	十分なデータがな い			
	BA.1/BA.2 亜型から の症候性感染	<b>BA.1 試験</b>	<b>BA.2</b>	<b>BA.1 試験</b>	<b>BA.2</b>			十分なデ ータがな い
		9~11%	5~29%	48~ 69%	37~77%			

UKHSA の報告およびイスラエルの報告[1343]から得られたワクチンの有効性に関するデータ

表 2.オミクロン株ウイルスに対する mRNA ワクチンの 3 回目の追加接種の国別有効性

試験、年及び 参考文献	国および試験デザイン	有効性
Tseng et al.,2022[77]	26683 例の SARS-CoV-2 症例を含む USATest 陰性症例 対照研究	追加免疫の有効性 71.6%(14-60 日後),47.4%(60 日以上)
Monge et al.,2022[78]	追加接種を受けた 3111159 人と同数のマッチングした対照を対象とした SpainCase 対照研究	追加免疫(7-34 日後):mRNA-1273 の追加免疫:52.5%(95%CI:51~3-53~7)BNT162b2 の追加免疫:46.2%(95%CI:43~5-48~7)
Abu-Raddad et al.,2022[79]	BNT162b2 の追加接種を受けた 230.526 人を対象とした QatarRetrospective コホート試験	追加接種の有効性:mRNA-1273 追加接種(35 日後):50.8%(95%CI:43~4-57.3)BNT162b2 追加接種(49 日後):50.1%(95%CI:47~3-52.8%)
Accordsi E et al.,2022[80]	4666 施設で実施された 70155 件の検査における USATest 陰性の症例対照解析	BNT162b2 または mRNA-1273 の追加免疫後の Omicron に対する有効性は 66.3%(95%CI:64.3-68.1)
Thomson et al.,2022[81]	救急診療部および救急診療部 222722 名を対象とした USATest 陰性症例対照解析	BNT162b2 または mRNA-1273 を追加接種した場合の Delta に対する有効性は 94%(95%CI:93-94),Omicron に対する有効性は 82%(95%CI:79-84)であった。
Kislaya I et al.,2022[61]	SARS-CoV-2 感染症 13134 例中、オミクロン株ウイルス	オミクロン株ウイルスに対する追加接種の有効性は 68.8%(95%CI:46~4-81.7%), $\delta$ 94.0%(95%CI:93~4-94.6)で

試験、年及び参考文献	国および試験デザイン	有効性
	4898 例を対象とした PortugalCase 対照研究	ある。追加接種後のオミクロン打ち抜き感染のオッズ比:5.2(95%CI:3~1-8.8)vs $\delta$
英国保健安全庁[82]	United KingdomUK Health Security AgencyCOVID-19 ワクチンサーベイランス報告	軽症感染に対する有効性は、mRNA の追加接種から 2-4 週後で 60-75%、15 週以降で 25-40%入院に対する有効性は、当初は約 90%であったが、BNT162b2 の追加接種では 10-14 週後から mRNA-1273 の追加接種から 9 週間後までに 90-95%となり、約 75%低下した。
Andeweg SP et al.,2022[49]	528488 件の検査のうち NetherlandsTest 陰性の症例 対照分析	オミクロン BA.1 に対する有効性:感染歴のある患者では 76%(95%CI:72-79)、感染歴のない患者では 68%(95%CI:67-69)

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)による最近の報告では、3 回目の接種から 4 カ月後の時点では、2 カ月間隔の時点と比べて、救急外来の受診および入院のアウトカムに対するワクチンの有効性が低下していることが示されている。英国保健安全庁(UKHSA)の報告やその他の研究でも、ワクチンの有効性が低下していることが確認されている[4243]。さらなる研究が必要であるが、基礎研究の結果から、ワクチン接種と過去の感染歴を組み合わせた免疫(ハイブリッド免疫)や、異なる種類のワクチンを組み合わせた免疫(異種免疫)により、変異株に対してある程度の防御効果が得られる可能性が示唆されており、単一のプラットフォームのみによるワクチン接種よりも優れている可能性がある[4445]。大規模な免疫回避を特徴とするオミクロン株ウイルスは、既存の SARS-CoV-2 中和抗体の大半を免れている[46]。しかしながら、最近のデータでは、3 回目の mRNA ワクチン追加接種、2 回接種に続いてデルタ株を接種、または過去の打ち抜き感染に続いて mRNA ワクチンを 2 回接種すると、いずれも Omicron に対する中和活性が回復するようである[[47],[48],[49]]。

一部の抗 SARS-CoV-2 ワクチンの接種後の経過を別にすれば、最近のデータでは、1 回目と 2 回目の接種間隔の延長や、ワクチンに含まれる抗原量の増加(例えば、mRNA-1273-Moderna ワクチンでは mRNA が 100 $\mu$ g であったのに対し、BNT162b2-Pfizer では 30 $\mu$ g であった)が免疫応答および防御を増強する可能性があることが強調されている。感染、入院、集中治療による入院および死亡の予防において、BNT162b2 と比較して mRNA-1273 の有効性がやや顕著であることは、後者の特徴によってある程度説明できる[50]。免疫逃避の増加を示す SARS-CoV-2 の将来的な変異株の出現に伴い、当初の Wuhan-hu-1 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質による追加免疫は効果がない可能性がある



る。例えば、インフルエンザワクチンは、流行して予想される流行中のインフルエンザウイルス株に基づいて年に2回更新されるほか、更新されたワクチンが少人数のボランティア集団で抗体反応を惹起する能力も有しているため、より大規模で時間と費用のかかる臨床試験を実施する必要がない。mRNA ワクチンは、他のワクチンプラットフォームと比べて迅速に更新され、大規模に生産される可能性がある。しかしながら、マカク類では、現在の mRNA-1273 ワクチンの追加接種と比較して、Omicron による追加接種の方が高い免疫や防御効果が得られることは示されていない[51]。

### 3.どのようにすればブレークスルー感染を判定できるか？

COVID-19 の症状と転帰のスペクトラムが広いことに加えて、ワクチン接種を受けていない個人の多くは、おそらく過去の感染によるものと考えられるある程度の免疫を獲得している可能性が高いことから、ブレークスルー感染の記録は困難である。ワクチンを接種した被験者と接種していない被験者の間で感染症の発生率を比較することは、大まかではあるが決定的な推定値となる。ランダム化比較試験(RCT)でこの情報が得られるという事実にもかかわらず、それらは経時的なワクチンの防御効果の減弱やウイルス変異株の役割についての洞察を欠いている。有効性は通常、主に1つの変異株に対して評価され、重要な RCT ではワクチンとプラセボの直接比較は行われなかった[15]。

観察研究を用いれば、新たなウイルス変異株のアウトブレイク時におけるワクチン接種者と非接種者の感染発生率を比較したり、異なる変異株間でのワクチンの有効性を比較したりする RCT の限界を克服できる可能性がある。さらに、前向き観察研究を用いて、ブレークスルー感染の週当たりの発生率をワクチン未接種者のそれと比較することが可能である。特に、医療従事者を対象としたコホート研究は、ブレークスルー感染の研究に有用な研究手段となりうる。後ろ向きの症例対照研究は、実施が容易であり、WHO がインフルエンザワクチンの有効性を評価するために採用した陰性試験のデザインと同様に利用できるため、同様に有用である。多数のワクチンの有効性評価に用いられているこのアプローチでは、Covid-19 と確定診断された患者(症例)のワクチン接種状況を、同様の症状があったが Covid-19 陰性と判定された患者(対照)のそれと比較する[5253]。

さらに、中和試験などの *in vitro* 測定は、ブレークスルー感染のリスクを評価するのに役立つ可能性がある。これらのアッセイでは、抗 SARS-CoV-2 特異抗体が感染から細胞を防御する能力および活性を定量化できる結果が得られる。しかし、ゴールドスタンダードである生ウイルス中和試験を実施するには、バイオセーフティレベル(BSL)-3 以上の設備が必要であり、スパイクタンパク質のような SARS-CoV-2 偽型ウイルス粒子を用いたより頻繁な試験は BSL-2 の設備で実施できる[15]。これらのより安全なアプローチについては、生ウイル

ス中和試験を用いて検証する必要がある。偽型ウイルスを用いた試験は、野生型ウイルスを用いた試験と相関することが証明されているが、一部の偽型ウイルスは中和されやすい可能性がある[54]。

全体として、中和抗スパイク抗体の機能的な力価と、程度は低いがスパイクタンパク質とその RBD に対する抗 IgG 抗体の濃度が免疫防御の代用として考えられてきた。注目すべきは、全ての抗スパイク抗体または RBD 抗体が SARS-CoV-2 を中和できるわけではないということである。それにもかかわらず、抗体依存性細胞傷害活性のようないくつかの非中和抗体活性は、免疫防御において重要な役割を果たしている可能性がある。また、動物試験では、ヌクレオカプシドが抗体および T 細胞に対する免疫原性が高く、多抗原ワクチンに組み込まれる可能性があることが示されている。中和抗体価は COVID-19 に対する防御免疫の重要な決定因子であるが、免疫の相関関係は中和抗体価のみではない。第一に、血清中の中和抗体価は防御効果につながらない。血清中和抗体は正常では粘膜液中に拡散しない。したがって、表在性感染症に対する免疫防御は、IgA などの粘膜抗体と気道の粘膜 T 細胞に存在する[55]。第二に、非中和抗体応答、T 細胞応答、および自然免疫応答も SARS-CoV-2 感染の転帰に影響を及ぼす可能性があり、これらの因子は容易には決定できない[56,57]。T 細胞免疫応答は、中和抗体を介した防御を強化する一方で、長期的な防御能を維持する上で重要となる可能性がある[55]。しかしながら、特定の T 細胞レパートリーと防御効果をもたらす表現型との因果関係を調べるには、T 細胞記憶研究の精度を高める必要がある。細胞性免疫には、多数のウイルス株や新たに出現した変異株に対する防御効果があるという利点もある[58]。さらに重要なことに、常在記憶 T 細胞で構成される粘膜 T 細胞の防御的役割により、血清中だけでなく関連組織の部位における免疫応答を研究することの重要性が浮き彫りにされている[59]。

中和抗体検査は、様々な理由から、COVID-19 に対する防御効果を検出する目的で多くの検査室で広く用いられているわけではない。第一に、一部の臨床検査では、ワクチン接種後に産生された抗体や中和抗体は検出されず、測定単位が異なる。さらに、防御効果を予測する特異的な血清抗体の閾値はまだ確立されていない。最後に、過去にワクチンで使用された他の検査で行われてきたように、検査を標準化して較正する必要がある。FDA は、抗体検査ではワクチン接種の有効性とその後の予防効果を証明できないことを強調している[60]。

免疫防御のためのより明確でより特異的な決定はまだ下されていないが、ワクチン接種、マスクの着用、混雑した屋内空間の回避、および手洗いの組み合わせは、依然としてブレークスルー感染に対する優れた防御手段である。

#### 4. ブレークスルー感染はどのような結果をもたらすか？

SARS-CoV-2 のブレークスルー感染による臨床的な影響は、一般的に感染の重症度とウイルス伝播に関連する。 $\alpha$  および  $\delta$  変異株の感染性に関する最近の研究では、ワクチンを接種した個人、特に 3 回目(追加接種)を受けた個人では、ワクチン未接種者と比べてブレークスルー感染時のウイルス量が減少する一方で、接触伝播率も低下すると報告されている[61].オミクロン株ウイルスの感染力は、他の主要変異株と比べてかなり高いというエビデンスが得られている[62].したがって、モデルによる推定では、過去の変異株(感染者 10-20 人に 1 人)と比較して、Omicron の感染者では特に高排出型、超排出型および超排出型の割合が高いことが示唆されている[63].しかしながら、オミクロン株ウイルスに感染した患者は感染価が低く、クリアランス期間が短いことから、ウイルス量が多いことが原因であるとは考えられない[6465].ワクチンは、ウイルス量と症状との関連性だけでなく、ウイルス排出の動態を変化させて伝播を減少させる可能性がある[6667]. $\alpha$  変異株の慢性期には、ワクチン接種によりワクチン未接種者への伝播が減少した[68].ワクチン接種を受けていない家族が Omicron に感染する可能性は Delta に比べて 23%高かった。SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 3 回受けた家族は、Omicron 株に感染する可能性が Delta 株の 2 倍以上であった。3 回のワクチン接種を受けた人が Omicron を別の世帯構成員に感染させる確率も Delta の約 2 倍である。Omicron または Delta の変異株の伝播に対しては、3 回目の接種ではわずか 2 回の接種に比べて有益な効果が認められなかったというエビデンスが強調されているが、この効果は Omicron よりも Delta の方が顕著であった[6970].

全体として、ブレークスルー感染はワクチン未接種者の感染よりも軽度であり、将来の急増を相対的に減少させ、個人の免疫応答を高め、集団免疫を強化する可能性がある。また、免疫は時間の経過とともに減弱するため、3 回目の追加接種により、全年齢層で重度の疾患の発生率が大幅に低下する[71]ほか、程度は低いものの症候性感染の発生率も大幅に低下する[1343].現時点では、4 回目の追加接種後の症候性感染に対する有効性に関する十分なデータはない。イスラエルで実施された小規模臨床試験の結果によると、COVID-19 ワクチンの 4 回目の接種により、抗体価は 3 回目の接種後の水準まで回復する可能性があるものの、感染防御効果はわずかに高まるのみである[72].

重度の症状に関しては、SARS-CoV-2 感染後(すなわち新型コロナウイルス感染症の後遺症)のブレークスルー感染は有意に減少すると考えられることが注目されている[61].しかしながら、たとえワクチンの有効性が高くても、高齢者や併存症および免疫抑制を有する患者では、依然として重篤なブレークスルー感染症が発生する可能性がある[15].米国 UKHSA(Food and Drug Administration)のレビューによると、COVID-19 に対する現在の全てのワクチンプラットフォームを用いてワクチン接種を完了した被験者では、1 回のみ接種を受けた被験者や接種を受けなかった被験者と比べて、新型コロナウイルス感染症の後遺症-19 の症状発現が 50%減少した[73].また、Pfizer-BIONtech のワクチンを 2 回接種された青年は、多臓器炎症症候群(Multisystem Inflammatory Syndrome)に対して高

い予防効果を示すことから、全ての入園対象幼児にワクチン接種が重要であることが強調される[74].

ブレークスルー感染の重症度と、各個人の免疫レベルにどの時点で依存するかを検討するため、さらなる研究が待たれる。重篤なブレークスルー感染の高リスク集団を同定することは、特定の抗ウイルス薬(例えば、molnupiravir、nirmatrelvir、リトナビル)やモノクローナル抗体の投与などの早期予防戦略につながる可能性がある。

## 5.課題と展望

いくつかの重要な疑問が未解決のままである。第一に、SARS-COV-2 は粘膜感染型であり、リンパ液や血液を介した絶対播種期がないことから、SARS-COV-2 感染に対して高レベルかつ持続的な集団免疫を達成できるかどうかについては依然として議論がある。ワクチン戦略における将来の実行可能なアプローチには、ウイルスの自然侵入を模倣し、迅速かつ局所的な防御を伴う重要な粘膜免疫を付与する鼻腔ワクチンの製造が含まれるであろう。イエール大学医学大学院(American Academy of Pediatrics)のマウスを用いた最近の動物試験では、経鼻ワクチンが SARS-CoV-2 やその他の同様の呼吸器系ウイルスに対する IgA,メモリーB および T 細胞応答など、粘膜および全身に強い免疫をもたらすことが示されている[75].経鼻ワクチンは感染および伝播の両方の予防に効果的となりうる。さらに、個々の免疫応答のレベルを測定することで、ブレークスルー感染に対する個人の防御能を予測できるかどうかも不明である。2 番目の節で述べたように、中和抗体のレベルは全体的な免疫防御と相関するが、大規模な Moderna mRNA-1273 ワクチン効力試験の解析では、中和抗体は防御効果の 68%しか占めていないことが示されている[72].また、原型の武漢 Hu-1 スパイク配列を用いた追加免疫の開発を継続するのか、それとも将来的に懸念される主要な変異株(VOC)に焦点を置くのか。これまでのところ、オミクロン株ウイルスに対する具体的なワクチンはまだ臨床試験に入っていない。重要な問題は、規制当局が有効性の臨床試験ではなく免疫防御の代替として免疫応答の証拠を受け入れるかどうかということである。

4 回目の接種が 3 回目の接種と質的に異なるのか、あるいはその後予防レベルが追加免疫前のレベルに戻るのかを検討する価値はある[76].実際に取り組む必要のある問題は、追加免疫の接種間隔を長くすることで、免疫原性および症候性のブレークスルー感染からの防御効果を効果的に高めることができるかということである。さらに、4-6 カ月ごとに reboosting を行うという考え方は、現実的で実行可能な公共医療の方策ではない。したがって、SARS-CoV-2 の多数の変異株や新たに出現した変異株に対する予防を目的とした普遍的な pancoronavirus ワクチンが必要とされている。汎コロナウイルスワクチン候補の

開発を主導しているウォルター・リード陸軍研究所のワクチン(SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle Vaccine with Army Liposomal Formulation QS21 Adjuvant)は、第 1 相試験(NCT04784767)を完了したところである。これにより、VOC や他の Sarbecoviruses に対する中和抗体価が上昇した。その他の汎コロナウイルス候補ワクチンについては、2022 年中に最初の臨床試験が開始される可能性がある。また、様々な変異株に対する防御効果の持続期間とワクチンの有効性をモニタリングする必要性が高まっている

[[73],[74],[75],[76],[77],[78],[79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88]]。このようなシステムは、必要に応じてワクチン抗原や投与間隔を迅速に適合させるのに有効であろう。将来的には、VOC は季節性インフルエンザウイルスに類似した免疫回避により、その伝播の可能性の多くを獲得するであろう。将来的できない将来の VOC の病原性に加えて、感染致死率は主に集団免疫の増加により低下すると予想されている[88]。SARS-COV-2 の感染は、世界的な流行から風土病へと徐々に移行しつつあるため、高い打ち抜き感染率を達成するには、世界中の公共医療サービスによるガイドラインの実施を強化し、それにより将来のアウトブレイクの可能性を防止するために、適切で厳格な目標指向の研究が必要となる。

## 経済的支援

なし。

## 競合利益の宣言

開示すべき利益相反はない。