

ワクチン接種者における SARS-CoV-2 ブレークスルー感染:測定、原因と影響

抄録

ワクチン接種を完了した個人における重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によるブレークスルー感染については、ワクチン接種率の高い集団におけるウイルス伝播を制御するための規制をどの程度の期間維持する必要があるかを判断する上で、またワクチンの追加接種の必要性やワクチン製剤および/または接種間隔の変更の必要性を判断する上で重要であることから、厳しい精査が求められている。ブレークスルー感染の測定は、ランダム化プラセボ対照二重盲検実地試験以外では困難である。しかし、COVID-19(coronavirus disease 2019)の重症度の様々なレベルに対して、免疫の減弱やウイルス変異株、ワクチンの有効性を変化させるその他の決定因子が及ぼす影響を理解するには、基礎研究と観察研究が必要である。ここでは、ワクチンの有効性を測定するために用いられているアプローチについて説明するとともに、ワクチンの有効性とブレークスルー率の決定要因に関する文献をまとめて提示する。私たちは、打ち抜き感染の発生率は、年齢、ウイルスの変異株、ワクチン接種後の経過時間などの要因の寄与を区別しようとするのではなく、個々の時点での免疫レベル、その個体が曝露された変異株、考えられる病気の重篤度の結果として考えるのが最も適切であると主張する。また、流行への移行、ウイルス変異株を追跡するためにワクチン製剤を変更する必要性の可能性、防御と関連する免疫を同定する必要性、世界的なワクチン不足の時代における追加免疫を含めたブレークスルー感染に対処するための様々なツールを使用する公衆衛生上の課題など、重要な未解決の問題についても取り上げる。

Introduction

完全に効果的なワクチンは存在せず、黄熱病にも効果が非常に高いとみられている¹⁾。ウイルス様体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)については、たとえワクチンを使用しても滅菌免疫を達成することは困難であり、2 回目のワクチン接種以降、防御効果は時間の経過とともに低下すると予想される。したがって、ブレークスルー感染(ワクチン接種を完了した人の感染を表す用語)を研究している科学者にとって重要な問題は、感染のタイミング、頻度、原因、重症度、感染性のレベルなどである。

これらの問いに対する答えは、いくつかの理由から重要である。第一に、ブレークスルー感染の頻度、重症度、原因を特定することで、公衆衛生上の対応を選択する際の情報が得られる可能性がある。すなわち、ブレークスルーが比較的まれであったり軽度であり、感染率を著しく上昇させる可能性が低い場合には、注意深い経過観察が適切と考えられる。対照的に、ブレークスルー感染が一般的、重度、または感染力が強い場合には、感染の発生率を低下させるために、ワクチンの追加接種、ワクチン製剤の変更、薬剤以外の介入(またはこれらのアプローチの組合せ)が必要になる可能性がある。ブレークスルー感染でみられる臨床転帰の範囲を特定し、それらがどの程度重症になりうるか、またどの臨床的および人口統計学的な個人特性が重症の転帰と関連しているかを判断することで、ワクチン接種歴に関する情報を予後スコアにどのように利用できるかを示し、追加のワクチン接種や治療を優先的に受けるべき対象者を特定することができる。

このパースペクティブでは、まずブレークスルー感染を測定するために用いられたアプローチについて説明した後、それらのブレークスルー感染の原因と影響について考察する。最後に、ブレークスルー感染に関して残されたいくつかの重要な問題について考察する。

ブレークスルー感染の測定

集団のワクチン接種率が十分高い水準に達した場合、ほとんどの感染はワクチン接種者に発生するが、これは単にほとんどの人がワクチン接種を受けているからである³。したがって、ブレークスルー感染の発生率を解釈するためには、ワクチン接種状況を除いてワクチン接種者と類似しているワクチン未接種者におけるブレークスルー感染の発生率と(非ブレークスルー)感染の発生率を比較することが重要である。この比較により、ワクチンの有効性を推定できる。ここでは、ワクチンの有効性(一般的には臨床試験で測定された有効性も含む)を、1回の曝露が感染を引き起こす確率がワクチン接種により減少する割合と定義している⁴。

ワクチンの有効性の測定は、いくつかの理由から困難である。ワクチンが利用できるようになるまでは感染による多大な負担があったため、ワクチン接種を受けていない個人の中には以前の感染の結果としていくらかの免疫を獲得している者もあり、これらの集団間での免疫の比較を複雑にしている(ただし、この複雑さを説明するアプローチもある)^{5,6}。さらに、SARS-CoV-2 感染の重症度には無症候性から致命的までの幅があり、それぞれの転帰に対するワクチンの有効性は異なる可能性がある⁷。初期の第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験(RCT)では、主要評価項目 8910 として主に PCR で確認された症候性疾患が用いられたが、Janssen ワクチン試験では COVID-19(moderate-to-severe/critical coronavirus disease 2019)が主要評価項目 11 として試験後の血清学的検査(ワクチンに含まれていない SARS-CoV-2 抗原に対する抗体を検出する)¹¹ が副次評価項目として報告された一方で、症状の有無にかかわらず検査を受けた被験者の感染率が低下すると推定

した研究もあった(810)。入院や COVID-19 の重症化・重篤化・死亡など、より重度の転帰に対する有効性も第 III 相試験で標準とされているが、よりまれでより重度のエンドポイント 9101112 や年齢または併存症によって定義された集団の部分集団 13 に対する有効性を正確に推定できるだけの検出力が全ての試験にあるわけではない。

ランダム化試験の利点は、適切にデザインされ適切な規模で実施されれば、ワクチンをランダムに割り付け、参加者および研究者を各個人のワクチンの状態に応じて盲検化することで、ワクチン接種者と非接種者の比較可能性が保証されることである。これらの特徴は、感染率に認められたいかなる差も、接種者と非接種者の間の他の差によるものではなく、ワクチンの生物学的効果によるものであるという確信を高める。この利点を打ち消すものとして、RCT で測定できる項目にはいくつかの重要な限界がある。

例えば、本稿執筆時点で公衆衛生上重要な問題となっているのは、時間の経過や新たなウイルス変異株の流行に伴い、ワクチンからの防御効果がどの程度低下するのかということであり、その結果、特定の曝露レベルでブレークスルー感染の発生率が上昇する。ワクチンの有効性に関するランダム化試験では、ワクチンの緊急使用が承認された直後にプラセボ接種者にワクチンが提供されたため、第 III 相 RCT におけるワクチンの有効性の長期測定には限界があった¹⁴。しかしながら、これらのデータは 1 回目の接種から 6 カ月後まで入手可能であった¹⁵¹⁶。さらに、Pfizer¹⁷ および Moderna¹⁸ mRNA ワクチンの非盲検第 III 相臨床試験で得られた未発表のデータでは、2021 年 7 月から 8 月にかけて、試験開始時にワクチン接種群にランダムに割り付けられた患者と、その後に盲検化が解除されてワクチン接種を受けたプラセボ群にランダムに割り付けられた患者におけるブレークスルー感染が比較された。いずれの場合も、ワクチンの接種時期が早い者ほどブレイクスルーの発生頻度が高く、ワクチンの有効性が低下することを示すランダム化エビデンスが得られた。

RCT データのもう 1 つの限界は、RCT では変異体間の予防効果を比較するのではなく、1 つのウイルス変異体のみに対する予防効果を正確に推定できたことである。第 III 相試験の実施時期は、各国とも試験期間中に 1 つの変異株が優勢となる時期であった。そのため、各国における有効性は主に 1 つの変異株 1920 に対して評価された。したがって、特定の変異株(特に南アフリカの Beta(B.1.351)変異株)²⁰ を保有する国におけるブレークスルー感染率の高さは、他の要因も国によって異なるため、変異株に起因すると結論付けることはできなかった。同様に、1 つのワクチンの製造業者がスポンサーとなっている主要な RCT では、そのワクチンとプラセボが比較されているため、RCT の設定で複数のワクチンを直接比較することはできない²¹。観察研究では、Delta(B.1.617.2)変異株 222324 が優勢な時期に有効性を評価するためにワクチン未接種者と接種者の割合を比較すること、Delta 変異株と以前の変異株 252627 との有効性を比較すること、異なるワクチン製品

222628293031 を比較すること、ワクチン接種者をワクチン接種後に追跡して漸減 232427 を評価することなどにより、RCT のこれらの限界のそれぞれに完全または部分的に取り組んできた。観察研究ではより多くのサンプルサイズを得ることができ、それによって集団の小さなサブグループ(例えば、10 歳の明確な年齢層 3233、固形臓器腫瘍患者 34、妊婦 35 など)におけるワクチンの有効性を正確に推定することができる。

統合された医療機関や医療従事者のコホートなど、よく追跡されたコホートが存在する環境では、ランダム化された有効性の試験をコホート研究で模倣することが可能である (2728333536)。このような研究の中には、ワクチンを接種した人と接種していない人をいくつかの潜在的な交絡因子でマッチングさせ、ワクチンの状態を除いてできるだけ類似させるものもある(3335)。Pfizer-BIONtech による COVID-19 ワクチン接種の効果が 1 回目の接種から 10-14 日後に始まるというランダム化試験から得られた「ゴールドスタンダード (gold-standard)」のエビデンスが利用可能になったことで(9)、陰性対照のアウトカム(37)が得られた。この結果では、333536 年のこのワクチン接種後早期にブレークスルー感染の発生率に差がないことを示すことで、ワクチン接種者と非接種者がどの程度一致していたかを評価することができた。このアプローチでは、少数の例外はあるものの、様々な疾患の転帰や集団内の複数の部分集団において、2 回目の接種から数カ月後に一貫して高い有効性が認められた。

ワクチンの有効性を推定するための 2 つ目の前向き観察アプローチでは、ワクチン接種者と非接種者における毎週の感染(およびより重度の転帰)の発生率を年齢群と性別で層別化して比較する。イスラエルで実施されたこのような研究 32 では、臨床試験や観察的コホート研究と同様の結果が示された。

COVID-19 ワクチンの有効性を評価するためのアプローチとしては、COVID-19 の症例を検出してからワクチンの状態を確認する後ろ向きの症例対照研究の方が一般的であり、その理由の 1 つとして、前向き研究に比べて必要なインフラがはるかに少ないことが挙げられる。世界保健機関(World Health Organization:WHO)は 38 例に対してこのアプローチを推奨しており、具体的には検査陰性デザイン 39 を推奨している。検査で COVID-19 と確定診断された症例と、同様の症状で SARS-CoV-2 感染の検査を受けたが陰性であった個人とを比較する。このアプローチは、過去にインフルエンザワクチンや他の多くのワクチンの有効性評価に広く用いられてきた 40。この方法は、他の観察研究に共通するいくつかのバイアスの影響を受けやすく、また、このデザインに特異的なバイアスの影響も受けやすい 3739。しかし、これらのバイアスを緩和するためのアプローチがいくつか存在するため、多くの状況において望ましい選択肢となっている 222438。

COVID-19に関する経験から、ワクチンの有効性の推定におけるバイアスを推定、排除、補正するための新たなアプローチが数多く考案されたほか、接触者追跡に基づくワクチンの有効性に関する研究 4243 など、感染者との濃厚接触による COVID-19 感染のリスク低下を推定する新たな研究デザインが先駆的に考案された 44。233341 綿密にモニタリングされた医療従事者のコホートは、ワクチンの有効性、ブレークスルー感染、およびこれら 36454647 件のそれぞれの原因を研究する上で特に有益な情報を提供してきた。

抗体レベルまたは活性の *in vitro* 測定は、ブレークスルー感染の比較リスクを明らかにする。中和試験では、所定の検体中の SARS-CoV-2 特異的抗体がウイルスの細胞への感染を阻止する能力について定量化可能なデータが得られる。ゴールドスタンダードの中和アッセイでは生ウイルスを使用するが、BSL3 施設が必要であり、培養時間が長いことから、SARS-CoV-2 の偽型ウイルス粒子が開発された。この偽型ウイルス粒子は感染時にレポータータンパク質のみを発現するため、培養時間が短くて済み、BSL2 の条件下で使用できる。SARS-CoV-2 の偽型粒子はスパイクタンパク質しか含まれていないため、他のウイルスタンパク質に関連する機能やプロセスに関する研究には適さず、このアプローチで同定された中和抗体については、生ウイルス中和法によるバリデーションを行う必要がある。しかしながら、全体としては、SARS-CoV-2 の研究に有用なウイルス学的ツールと考えられている。このような *in vitro* の測定値を、ワクチンがもたらす防御レベルに関する集団レベル 484950 または個人レベル 4551 の観察結果と組み合わせることで、防御と関連する免疫を同定することができる 5253。中和活性、および程度は低い抗スパイク IgG の量は、防御と部分的に相関することが示唆されている。これらのパラメーターを *in vitro* で測定したところ、5455 年のワクチン接種以降経時的に減少し、一部のウイルス変異株に対する活性が低下していることが示され(後述参照)、時間と変異株に伴うブレークスルー感染のリスク上昇に関する独立した一連のエビデンスが得られた。これらは、変異株によるブレークスルー感染に対抗するために新たなワクチン製剤が必要かどうかを判断する上で特に重要となりうる。例えば、当初の製剤に含まれていた Pfizer-BIONTECH 社製ワクチンの 3 回目の接種でデルタ株ウイルスに対する高い中和抗体価が誘導されたことを示すデータ 17 は、変異株の進化を追跡するためにワクチンの製剤を変更するのではなく、3 回目の接種を推奨する上で考慮すべき事項であった。Moderna ワクチン 56 についても同じことが示されている。

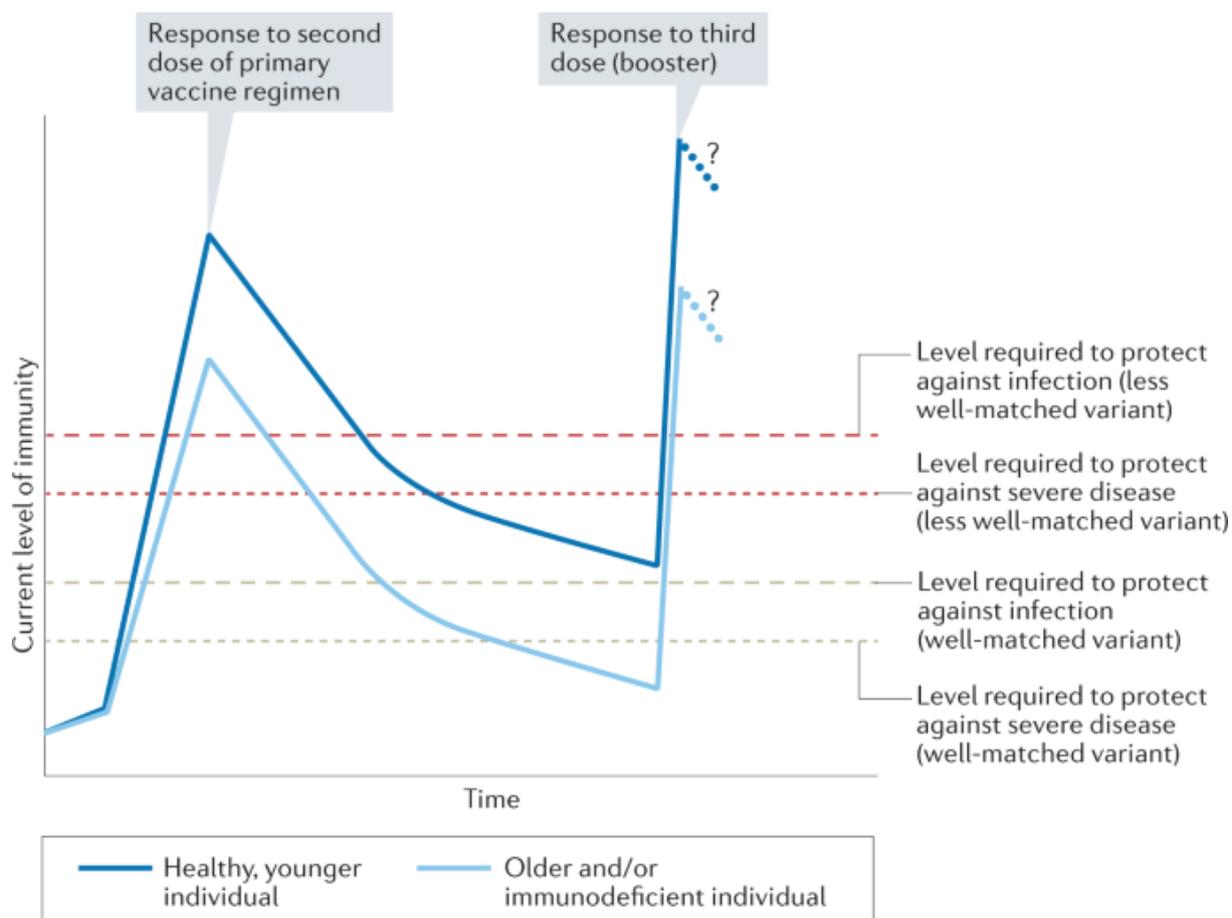
ブレークスルー感染に関する証拠は、それらが測定された試験の種類との関連で解釈すべきである。エビデンスの強さは、個々の研究の厳密さ、規模、質に依存し、異なる環境における複数の測定アプローチが同様の結論に達した場合に最大となる。

ブレークスルー感染の原因

ウイルスに対するワクチンは、感染過程を阻害する免疫応答(主にウイルス粒子に結合および/または中和する血清抗体、粘膜に適用されたワクチンでは粘膜分泌型 IgA)を産生するとともに、感染によってワクチン抗原が体内に再導入された際に迅速な既往応答を産生するための準備が整った抗原特異的記憶 B 細胞および T 細胞という形で免疫記憶を作り出すことにより、効果的に作用する。これらの機序により、ウイルスの最初の増殖を阻止することができ、それができない場合にはウイルスを迅速に制御することができ、宿主が最終的に曝露するウイルス量と曝露期間を減少させることができる。ワクチン接種(または何らかの抗原刺激)後に存在する循環抗体の量は、数日から数週間のタイムスケールで急速に増加する一方で、数週間から 47 カ月のタイムスケールでピークから急速に減少し、その後は数十年のタイムスケールでより緩徐に減少する⁵⁷。第 1 段階は、寿命の短い形質芽細胞集団から分泌された抗体を反映し、抗原暴露直後に防御の第 1 ラインとして拡大する^{58,59}。典型的には抗原曝露後 1-2 週間以内に死亡し、分泌された抗体は特異抗体の半減期に基づいて減少する(IgG では約 21 日)。2 番目の(通常は非常にゆっくりとした低下の段階)は、寿命の長い形質細胞の動態を反映している可能性が高く、形質細胞は骨髄に遊走し、そこから血中に抗体を分泌し、しばしば 60 年⁶¹の何年間も安定した力価を維持する。重要なことに、末梢に注射されたワクチンは、上気道の粘膜表面(呼吸器系ウイルスの主要な侵入口である)で低レベルの IgG および単量体 IgA 抗体を誘導できるが、分泌型 IgA を効率的に誘導することはできない⁶²。筋肉内ワクチン接種後に上気道の粘膜表面に定着した少量の IgG および IgA は、血清抗体が弱まるにつれて比較的速やかに消失する。

ワクチン接種を受けた宿主が感染者に曝露した場合に感染が成立するかどうかは、曝露時にその人にみられる免疫反応が、感染を阻止するのに十分なものか、迅速に制御するのに十分なものかに依存する(図 1)。打ち抜き感染免疫応答の動態を考慮すると、感染に対するワクチンの防御効果が時間の経過とともに低下し、免疫応答が数カ月で減弱したり(インフルエンザウイルスワクチン⁶³で観察されたように)、免疫記憶が数年で減弱したり(流行性耳下腺炎ワクチン⁶⁴で観察されたように)するにつれて、より多くのブレークスルー感染が可能になることは驚くにあたらない。同様に、打ち抜き感染後またはその後のワクチン接種後に防御効果が高まる可能性があり、それにより患者の免疫反応が高まる。また、COVID-19 ワクチンに対する中和抗体反応が一般的に 65 歳未満である高齢者では、2325 年のワクチン接種後のいかなる時点においてもブレークスルー感染のリスクが高くなることも意外ではない。

図 1:概念モデル:免疫レベルがブレークスルー感染に対する感受性を決定する。



この図は、ワクチン接種者の年齢、免疫適格または易感染状態、SARS-CoV-2 の変異株、およびワクチン接種後の経過時間の相互作用が、打ち抜き感染に対する感受性をどのように決定するかを示している。青い線は、一次ワクチンを 2 回接種した後に発生する免疫応答のレベルを示したもので、2 回目の接種から 6-7 カ月後に 3 回目の接種(追加免疫)で追加免疫されたときのピークと減弱(最初は急速に、その後は緩徐に)を繰り返す。現時点では、3 回目の投与後の免疫動態を明らかにするにはデータが不十分である。曝露の結果(防御またはブレイクスルー)は、(1)個人の現在の免疫レベルと、 α 変異株(ベージュで示す)などワクチンによく適合する変異株やデルタ株ウイルス(赤で示す)などあまり適合しない変異株による感染(長い破線)や重症疾患(短い破線)の予防に必要なレベルとの相対的な大きさに依存する。加齢(および易感染状態などの他のいくつかの因子)は、健康で若年の個人(濃い青色の線で示す)と比較して、一次ワクチン接種および追加免疫(明るい青色の線で示す)に対する初期免疫応答の低下と関連している。

フルサイズ画像

ワクチン接種からの経過時間以外にも、いくつかの因子がワクチンの有効性、ひいては打ち抜き感染の確率を調節する可能性がある。明らかに、COVID-19 ワクチンが異なれば、予防接種後の免疫レベルも異なるため、有効性も異なる 4849。一部の COVID-19 ワクチンについては、1 回目の接種から 2 回目の接種までの時間を延長することで、免疫反応と

防御力を高めることができるというエビデンスが得られている 126667686970。さらに、様々な易感染状態にある個人では、COVID-19 ワクチンの免疫原性は低くなる 717273。さらに、ワクチン接種を受けた個人のうち、血液腫瘍を有する個人は SARS-CoV-2 感染率および/または重症 COVID-19 感染率がかなり高いというエビデンスもある(74 参照)。

曝露される SARS-CoV-2 の遺伝的変異体も、ワクチン誘導性免疫応答による防御の程度に影響を及ぼす可能性がある。In vitro の研究では、ワクチン接種者の血清による一部のウイルス変異株の中和が低下していることが示されている。例えば、ワクチン接種を受けた個人の血清では、SARS-CoV-2 の以前の変異株と比べて、SARS-CoV-2 のベータ株ウイルスに対する中和抗体価が 3-15 倍低下し、また、に対する中和抗体価が 4-3 倍低下したことが示された(54667576777879 参照)。デルタ株この in vitro の証拠は、疫学研究からの証拠と概ね一致している。他の条件が全て等しい場合、いくつかの研究では、打ち抜き感染の確率は α 変異株 2224 よりもデルタ株ウイルスの方が高いことが示唆されている。このような比較は困難であり、仮定と統計的調整を必要とする。なぜなら、各地域では、2 つの変異株が同時に流通し、直接比較できる期間が短かったためである。カタール 80 とイスラエル 81 で実施された症例対照研究からも、ベータ株ウイルスに対するワクチンの有効性は α 変異株と比べて低いというエビデンスが得られているが、接触者追跡に基づく別の研究 43 では、曝露した個人における麦粒腫に対するワクチンの有効性は、 α 変異株 42 に対して以前に認められたものと同程度であることが明らかにされた。ベータ株

モデリングや他のワクチンの経験から、接種ウイルス量が多いとワクチンの有効性が低下し、打ち抜き感染 8283 の確率が上昇する可能性が示唆されている。この効果が SARS-CoV-2 にとって重要であるとすれば、典型的なウイルス接種者を減少させるために薬剤以外のより優れた介入(マスクングなど)を行っている集団では、ワクチンの有効性が高まることを意味する可能性があるが、現時点ではマスクングとワクチン接種の相乗効果については推測の域を出ない。いくつかの研究では、デルタ株の感染とウイルス量の増加との間に関連性が認められていることから、ウイルスへの曝露が多いことも、他の変異株よりもブレークスルー感染を引き起こす理由の説明に役立つ可能性がある(8485)。デルタ株加えて、デルタ株ウイルスのブレークスルー感染を促進する他のウイルス学的因子がいくつか存在しており、その中には、培養時間 85 が短いこと(免疫記憶が応答する時間が短くなる)や、スパイクタンパク質 8687 の融合性が高いこと(エンドソームではなく細胞膜でのウイルスの融合を促進する可能性があるほか、肺における細胞から細胞へのウイルスの拡散を促進する可能性がある)などがある。これにより、液性免疫の有効性が低下する。

ワクチン接種後の最初の数カ月間では、mRNA ワクチンの有効性は 910(ランダム化試験で測定)、疾患のアウトカム(症候性感染から死亡まで)の範囲で 90%を優に上回る 3233(集団規模の観察研究で測定)を示した。これらのワクチンは、年齢層やその他の要因に関係

なく非常に効果的であることも示されたが、あらゆる感染症(症状に関係なく)に対する有効性はやや低かった 42。ワクチンによる最大限の防御効果が 100%であることを考えると、これらの決定因子は、新たにワクチン接種を受けた人に対して α 変異体が存在する場合には比較的重要ではなかった可能性があることが理解できる。この場合、mRNA ワクチンのランダム化試験や初期の観察研究でみられたように、ほとんどすべての人が症候性感染を予防するのに十分なレベルの反応を得ていたはずである。免疫はある程度まで低下しているため、ワクチンの有効性の最も顕著な低下は、無症候性感染、軽症感染、高齢者、最も早期にワクチン接種を受けた人、およびおそらく 232588 年のデルタ株ウイルスの存在によるものであった。アデノウイルスベクターワクチンのように、当初は感染や症候性感染に対する防御能が低かったワクチンでは、最初の試験であった 811 年においても、重度の転帰に対する有効性がより高いことを示すエビデンスが認められた。

SARS-CoV-2 の最初の感染から重症化までには通常数日かかることから、記憶免疫応答が効果的になるにはこの期間で十分であると考えられる。重症化する前に効果的な免疫反応が発現するまでの時間が長いことが、ワクチン接種から時間が経過しても、またデルタ株ウイルスの流行を受けても、重症化に対するワクチンの有効性が比較的高かった理由である可能性がある。より重度の転帰に対する有効性の高さ(同等であれば、必要なワクチン誘発性免疫の程度の低さ)は、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)8990 やインフルエンザウイルス 2 など、他の呼吸器感染症に対するワクチンで観察されたものと一致する。

もし変異株、免疫の減弱、年齢が全てブレイクスルー感染に寄与しているとすれば、それぞれの寄与度はどの程度か？これは自然な疑問であるが、現時点で COVID-19 が観察されていることを踏まえると、たとえ原理的に見ても、単純な答えはないと考える。むしろ、このデータは、防御の程度が個人が曝露された時点での免疫の強さに依存するというモデル(図 1)と一致すると主張する。このレベルはいくつかの要因に依存する:最初の免疫応答は高齢者では低く、全ての個人でワクチン接種後数週間のピークから低下する。さらに、前述のように軽症例を予防したり、デルタ株ウイルスを α 変異株に比べて防御するためには、いかなる重症度においても、より高いレベルの免疫が必要となる。このモデルは、年齢がピーク反応を低く設定し、時間が反応を低下させ、異なる変異体が反応によって異なる影響を受けることを意味する。

ワクチン接種者の血清がデルタ株ウイルスを中和する効率は以前の変異株よりも低いですが、3 回目の mRNA ワクチンで追加免疫された個人では、3 回目の接種で本来の SARS-CoV-2 のスパイクタンパクをコードしていても、効果的に Delta 5691 を中和することができた。デルタ株さらに、3 回目の接種を受けた個人は、Delta が循環している時期に感染から有意に防御される 92。

SARS-CoV-2 の変異株に対する免疫応答の質を量的に代償する能力--特に、古い変異株に対して設計されたワクチンは、Delta のような後期の変異株に対してはいくらか低い中和度しか示さないものの、それでも高い抗体価 929394 を達成すれば、これら後期の変異株による感染や重度の転帰に対して防御的でありうるという事実は、一般的な現象である場合もあれば、そうでない場合もある。SARS-CoV-2 の将来的な変種としては、免疫からの逃避が非常に完全で、元のスパイクタンパク質による追加免疫が無効に終わるものが想定されている。この場合、重篤なブレークスルー感染の増加に対する短期的な公衆衛生上の対応としては、伝播を遅らせるための社会的対策を再び講じることになる一方、中期的な解決策としては、流行している変異株により近いワクチンを開発して迅速に展開することになる。mRNA ワクチンで喧伝されてきた利点の 1 つは、抗原を迅速に変化させる能力である。そのような更新は、インフルエンザウイルスが抗原性 95 を変化させるにつれてインフルエンザワクチン接種を更新するというアプローチに従うことができる。規制当局にとっての課題は、このような SARS-CoV-2 の新規抗原変異株を標的とするワクチンについて、ヒトでの安全性と有効性を完全に評価する試験を実施する必要があるのか、あるいはインフルエンザワクチンと同様に、すでに証明されているワクチンの株の変化として扱い、限られた試験を実施することで迅速な利用が可能になるのかを判断することである。

ブレークスルー感染の影響

SARS-CoV-2 によるブレークスルー感染に対する反応の性質と規模は、その重症度、集団内での分布、および伝播への寄与度に依存する。極端な例としては、感染力がそれほど強くない軽度のブレークスルー感染は、ワクチン接種者にほとんど危険をもたらさず、将来の感染拡大を助長する危険性もほとんどなく、実際に個人の免疫応答を高める可能性もほとんどない。このような症例では、モニタリング以外に公衆衛生上の対応をほとんど、あるいは全く必要としない。

ほとんどのワクチン接種者がわずか数カ月でワクチン接種を受けていたアルファ時代の初期の経験から、ブレークスルー感染者ではウイルス量が減少していることが示され⁴²、ウイルス RNA 量の測定値は感染前後の抗体レベルの低下と相関していた⁴⁵。ワクチン接種直後とアルファの時代には、ワクチン接種により、ワクチン接種を受けていない個人への家庭内伝播が減少した⁹⁶。デルタ株ウイルスのブレークスルー症例の感染性に関するエビデンスは依然として限られている。本稿執筆時点では、9899 年のある時点におけるウイルス RNA 量の大部分(ただし 97%に限られるわけではない)を測定している。3 回目の接種により、デルタ株ウイルス 99 型などのブレークスルー感染におけるウイルス量が減少すると考えられる。

ブレークスルー感染の感染性を測定するには、いくつかの微妙な点がある(100101)。ウイルス量の最も一般的な定量的尺度は PCR Ct 値(Ct)であり、ウイルス RNA から合成され

た DNA を検出できるレベルまで増幅するために必要な PCR サイクル数を測定するものであり、数字が大きいほどウイルス RNA 量が少ないことを意味する。Ct 値は感染性の尺度としてしばしば用いられるが、ある Ct 値について、抗原検査 42 やウイルス培養 102 などの他の感染性の尺度で陽性となる確率は、ワクチン接種者の方が未接種者よりも低いことが研究により明らかにされている。1 つの解釈は、ワクチンを接種された感染者から排出されるウイルス RNA の多くが生存不能であるため、そのようなブレークスルー感染は、たとえワクチン未接種者の感染と同じ Ct を保有していても、感染性が低い可能性があるというものである。さらに問題となるのは、ウイルス量の単一時点の測定値がワクチン接種以外の宿主側の要因に依存しており、また、宿主集団 103 における特定のウイルス変異株の増殖又は減少の速度も反映している可能性があるため、解釈がさらに複雑になるということである。

接触者追跡に基づく研究は、ブレークスルー症例の感染性をより直接的に測定するもう 1 つのアプローチであり、ワクチン接種を受けた初発症例と未接種症例の接触者における感染確率を比較するものである。英国のプレプリント研究では、ワクチン接種を受けた初発症例では接触者に感染する可能性が低いことが示された。さらに、Pfizer のワクチンは AstraZeneca のワクチンよりも防御力が高く、各ワクチンはデルタ株ウイルス 104 よりも変異株 α の伝播に対する防御力が高かったことが判明した。

ワクチン接種はウイルス排出 97 の動態やウイルス量と症状との関係を変化させる可能性があるため、隔離や接触者追跡など個々の感染者を対象とした介入は、多かれ少なかれ効果的となる可能性があり、したがって、ブレークスルー症例が一般的で感染性がある場合には修正が必要になることがある。より一般的には、ブレークスルー症例の感染性の程度から、追加のサージを防止するための計画と対応に関する情報を得ることができる。

COVID-19 は患者の健康と福祉 105 に数多くの続発症をもたらすが、その中には突発的なものもあれば、長期間持続するものもある。SARS-CoV-2 感染の急性期後の続発症 (PASC, 新型コロナウイルス感染症の後遺症とも呼ばれる) は、SARS-CoV-2 感染の重症例と軽症例の両方、または無症状の症例 45 例で観察されているが、ブレークスルー感染では有意に減少する 107。106

ワクチン接種は重度の転帰 108 に対して強力な予防効果をもたらすにもかかわらず、ブレークスルー感染は無視できない割合で重度の疾患に進行することが示されている。イスラエルで感染者が急増した 2021 年 7 月下旬から 8 月上旬にかけて、COVID-19 の重症例の大半は、109 年の Pfizer ワクチンを 2 回接種した個人で確認された。これらの症例は、最もリスクの高い年齢層の大半が 2 回目のワクチン接種から 5 カ月以上経過していた時

期に発生したものであり、これがイスラエルが3回目の接種を提案する要因となったことで、接種を受けた年齢層全体で重症化率が劇的に低下した94。

小児における SARS-CoV-2 感染の重度の臨床像は multisystem inflammatory syndrome in children(MIS-C)であり、大半の症例で集中治療が必要となる。予防接種を受けていない集団では、MIS-C は感染後の小児 3200 人に約 1 人の割合で発生し、それまで健康であった小児が大半を占めることが示されている110。本稿執筆時点では、COVID-19 に対する小児へのワクチン接種が MIS-C に及ぼす影響を完全に特徴づけるデータは不十分である。しかしながら、SARS-CoV-2 の重篤な感染を予防することで、小児へのワクチン接種により MIS-C の発生率が大幅に低下すると期待されている。ワクチン接種を受けた小児で発生する SARS-CoV-2 のブレークスルー感染が、接種を受けていない小児の SARS-CoV-2 感染に比べて MIS-C に至る可能性が低くなるかは、現時点では不明である。

SARS-CoV-2 感染者では、高齢、免疫抑制、慢性心血管疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患、神経疾患などの特定の併存疾患、進行した妊娠、大量喫煙など、いくつかの個人特性が重症化率の高さと関連することが示されている。したがって、COVID-19 の重症例の大半は通常、こうした危険因子を有する個人で構成されている。重度の疾患に対するワクチンの有効性は、感染の可能性が低いことと感染者が重度の合併症を発症する可能性が低いことを合わせて考えると、一般的に感染症や軽症疾患に対するものよりも高いと予想される。記述的な集団レベルの統計から重症疾患に対するワクチン接種の予防効果を推定することは容易ではない。例えば、ワクチンの平均接種率は低い为主要なリスク集団では接種率が非常に高い集団(すなわち高齢者および慢性重症患者)では、たとえワクチンの有効性が非常に高くても、ワクチン接種者の間で不均衡な接種率が予想される可能性がある。

SARS-CoV-2 感染の臨床的な影響は、感染を完全に予防するには曝露前の免疫レベルでは不十分であったとしても、曝露前の免疫レベルによっても異なるのが妥当であろう。しかし、ブレークスルー症例の重度の臨床転帰を初感染症例と比較し、個人レベルの交絡因子を適切に調整した大規模な後ろ向き研究はまだ発表されていない。

ワクチンを接種された特定の集団のブレークスルー感染に対する感受性は、追加接種キャンペーン中の優先順位付け方針に影響を及ぼす。このようなリスク集団のサブグループは、ワクチンを接種した個人が感染に曝露した場合の自己隔離ルールなど、薬剤以外の介入に関する方針を差別化する要因となる可能性もある。

重大なブレークスルー感染のリスクが独特に高いサブグループを同定することは、モノクローナル抗体製品など、希少で費用がかかる可能性のある早期の予防的治療または予防を優先する上でも重要である(111)。重度の転帰のリスクが最も高いワクチンをその経過の早

い段階で同定する上で重要となる正確な予後スコアは、重症疾患の出現前の感染早期に投与した場合に最も効果的となる治療薬にとって特に重要である 112113。

2021 年春の議論では、供給を延長するために 2 回目の接種を延期するという考え方が議論されたが、その中で、ブレークスルー感染(1 回のワクチン接種後に免疫レベルの低い個人にみられる)があれば、免疫 114 を回避できる変異株の増加が加速する可能性が高いと論じられた。もし正しければ、同じ論理が 2 回の接種を完了した後のブレークスルー感染(特に有意な減少がみられた後)にも適用できる可能性がある。しかしながら、我々の 1 人は以前に、感染の急性の性質(おそらくワクチン接種によってさらに短縮される)により、感染中に免疫エスケープ変異株が出現する可能性は、少なくとも免疫能が正常な個人では非常に低いと主張している(115)。同様に、インフルエンザウイルス感染症では、ワクチン由来の免疫が免疫逃避 116 の選択圧にほとんど寄与していないようである。したがって、個々の感染は免疫から逃れることができる変異株を発生させる危険性があり、感染の発生率と有病率が高いほど危険性は高くなると考えられるが、ブレークスルー感染自体は免疫逃避変異株の発生や増幅に関して特別な懸念とはならない可能性がある 115。それにもかかわらず、この問題は複雑かつ推測的であり、その結果は、ワクチンを接種した個人の感染に対する感受性の比較や、異なる変異株の伝播に関する定量的な詳細に依存する可能性がある。

前例のないデータがあるが、未解決の問題が多い

大量のワクチンが供給されている国では、COVID-19 ワクチンの導入がかつてないほどの速さで、かつてないほどの厳しい目の下で進められており、これはおそらく、複数の研究によって 4192 年の予防接種後の各日におけるワクチンの有効性が測定されたという事実にも最もよく示されていると考えられる。同時に、475455 年には数千人の患者で詳細な抗体動態が測定されており、過去のどのワクチンよりも多くの免疫応答の時間的パターンに関するデータが得られており、過去のどのワクチンよりも多くのデータが得られている(過去のどのワクチンよりも、歴史を通じてではないとしても、少なくとも配備後最初の数カ月間に得られたもの)。また、過去の自然感染(117)やワクチン(2223)に対する感受性を様々な程度で低下させた変異株が数カ月にわたって出現してきたことも、前代未聞であるか、少なくとも過去に確認されたことはない。このような変異株が短期間に複数存在することで、これまで他の病原体ではほとんど不可能であった変異株とワクチンの有効性を比較することが可能になった。

ブレークスルー感染や関連トピックに関するデータがかつてないほど迅速かつ大規模に蓄積されているにもかかわらず、いくつかの重要な疑問が未解決のまま残されている。例えば、SARS-CoV-2 に対するワクチンが家庭での感染伝播を 96118119、コミュニティでの感染伝播を 120 減少させるというエビデンスはあるものの、SARS-CoV-2 がリンパまたは血液を

介した絶対的な播種段階を伴わない粘膜感染症であることを考慮すると、SARS-CoV-2 感染に対する高い集団免疫を維持することは、ワクチン 2 の目標としては不可能であると主張されている。このシナリオでは、たとえワクチン接種率が高くても、免疫の減弱と抗原変異の組合せにより、予見可能な将来にわたって SARS-CoV-2 の流行伝播を維持するのに十分な感受性が集団にもたらされ、これは 121 年にヒト集団で流行している他の 4 つのコロナウイルスで見られるものと類似している可能性が高い。しかしながら、この状況では、COVID-19 パンデミックの最初の 1.5 年間にみられたような混乱が生じる可能性は低いと考えられる。パンデミックはまれな事象であり、全ての人またはほぼ全ての人新たな病原体への曝露を欠くため、重症化および伝播のリスクがある(特にこの場合は、高齢者で特定の併存症を有する人)。122 年のインフルエンザウイルスやさらにそれ以上のウイルスの場合と同様に、このパンデミックのパターンは徐々に軽症のパターンへと変化していく可能性があるが、これは実質的に誰もが 1 回以上のワクチン投与や 123 年のウイルス(おそらくブレークスルー)感染への 1 回以上の曝露を通じて複数回の曝露を経験することになるためである。この見解では、ワクチンの役割は麻疹や天然痘のように持続的な集団免疫を提供することではなく、流行への移行期における重度の転帰を予防することである。

短期的には、その他の重要な科学的問題や公衆衛生上の問題も生じる。デルタ株ウイルスによる急激な感染拡大に対処する上で、薬剤を使用しない介入とワクチンの追加接種キャンペーンの適切なバランスについて、多くの国で激しい議論が行われている。ワクチンの接種率が高水準に達した後に薬剤以外の介入を全て中止しようとした一部の国では、大規模な再流行 23 に直面してほとんどの介入(例えば、ワクチン接種パス、室内用フェイスマスク)の再開を余儀なくされた一方で、さらなる制限の必要性を回避するために、人口規模の 3 回目接種の集団接種キャンペーンを適用した 92。その他の国では、薬剤以外の介入を徐々に緩和し、3 回目の接種を年齢に応じて段階的に実施したり、デルタ株感染の強い波を経験しなかったりしている。新たな変異株が出現する可能性が高く、より多くの国で免疫の減弱が進んでいることを経験するにつれて、一次ワクチン接種のためのワクチン供給が世界的に不足していることを考慮すると、これらの議論は強化される可能性が高く、これは低所得国および低中所得国で特に深刻である 124。

もう 1 つの疑問は、「瞬時の免疫防御相関(implicit immune correlates of protection)」-すなわち、各個人が打ち抜き感染からどの程度防御されているかを任意の時点で予測できる個人レベルの免疫応答の測定値-が存在するかどうかということである。ワクチン接種後最初の数カ月間の中和抗体価は、ランダム化試験で測定されたワクチンの有効性とよく相関するようであり(4849)、個人における打ち抜き感染のリスクを予測するものである 45。しかしながら、抗体価の低下または上昇に伴って経時的に変化する防御の程度を予測できる特異的抗体や中和閾値はまだ同定されていない。時間の経過とともに、免疫応答の測定値と再感染のリスクとの関係性を評価するための試験計画が重要となることは明らかである。その

ような研究は、比較的頻繁に多数の人から検体を採取する必要があるため(例えば、曝露の直前に採取した血清検体や免疫細胞の測定など)困難であり、ほとんどの人が短期間に感染することはない。研究デザインの革新は、そのような研究をより効率的なものにするのに役立つ可能性がある(125)。また、血液又はその他の生体試料を得るための低コストで侵襲性の低い方法(126)も同様である。一部の研究では、診断が迅速であれば、感染に反応して抗体レベルが明らかに上昇する前の診断当日または翌日に血液を採取することにより、曝露時に存在する抗体レベルを推定できる可能性があることも示されている 45。

本稿執筆時点では、2 回目の接種から 5 カ月以上経過した個人の免疫を高めるために 3 回目の接種を行うことに批判的な人々が、全てのワクチン製品および全ての年齢層で有意な減弱の証拠が観察されていないと指摘している。大規模集団に対する追加接種の支持者は、デルタ株ウイルスに曝露した人、高齢である人、早期にワクチン接種を受けた人、および特定のワクチン製品の接種を受けた人でブレークスルー感染のリスクが上昇していることが確認されていることは、若年層や将来の変異株で同様のリスク低下がみられる前兆であると暗黙のうちに想定している。この予測は、防御免疫のレベルが最初の 6 カ月後も大幅に低下し続けるならば、我々の単純なモデルと一致する。このことは、一部の集団や一部のワクチン製剤については、少なくとも重度の転帰に対する防御については、依然として確認されていない。このような低下を検出するには、リスクの低い年齢群では特に大規模なサンプルサイズが必要となる可能性がある。重要な点として、イスラエルにおけるファイザーのワクチンでは、少なくとも接種後最初の数週間は、3 回目の接種により各年齢層で入院および重症疾患のリスクが 2 回の接種に比べて 90% 以上さらに低下するというエビデンスが得られている 94。

もう 1 つの疑問は、2 回目の接種から数カ月後に 3 回目を接種した場合に、2 回目と質的に違いが生じ、ブレークスルーに対する長期的な防御効果が高まるのか、それとも防御レベルが 2 カ月以内に再び追加免疫前のレベル(またはそれより低いレベル)に戻るのかという点である。より一般的には、SARS-CoV-2 への曝露歴、SARS-CoV-2 の活動性感染歴、および SARS-CoV-2 に対するワクチン接種歴によって、打ち抜き感染の発症や重症化に対する感染防御の程度がどのように異なるかを理解するためには、継続的な研究を設定する必要がある。これらの科学的問題に関連して、限られたワクチン供給をどのように利用して効果的な免疫応答の寿命を最大化するのかという実際的な問題がある。この点に関して、2 回接種の接種間隔を長くする方が免疫原性が高いというエビデンスが増えてきていることから、規制要件を満たすために必要に応じて試験を追加し、標準接種間隔を延長することを真剣に検討すべきである。予防効果の持続期間、変異株がワクチンの有効性に及ぼす影響をモニタリングするための強固なシステムと、将来ワクチン抗原と接種間隔を迅速かつ容易に適合させるための単純かつ迅速なシステムが緊急に必要とされている。