

J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 1310-1315.

Zadeh MM, Buxton Bridges C, Thompson WW, Arden NH, Fukuda K.

Influenza outbreak detection and control measures in nursing homes in the United States.

アメリカの老人保健施設におけるインフルエンザ流行の発見と制御方法

#### 【要約】

**目的:** アメリカの老人保健施設でインフルエンザ流行を抑制し、防御するためのインフルエンザワクチン、インフルエンザ検出キット、抗インフルエンザ薬の使用を評価する

**方法:** 9つの州の無作為に選ばれた 1017 の老人保健施設に質問表を送付した。1995-98 年の 3 シーズンのインフルエンザ流行、予防、検出、防御方法についての情報を収集した。

**結果:** response rate は 78% であった。入居者へのワクチン接種が行われている施設は 99%、スタッフへのワクチン接種が行われている施設は 86% であった。供給されていた施設内で平均の接種率は入居者が 83%、スタッフが 46% であった。67% の施設がインフルエンザの検査設備を持っており、19% の施設が流行時に抗インフルエンザ薬の使用指針があると答えた。ニューヨークはインフルエンザの検出や制御に関する教育を長年受けているので、ニューヨークの施設は他の州に比べてインフルエンザ流行をより多く報告していた(51% vs 10%,  $p=0.01$ )。また検出キットの使用も多かった(92% vs 63%,  $p=0.01$ )。予防や治療目的で入居者への抗インフルエンザ薬の使用も多かった(94% vs 55%,  $p=0.01$ )。

**結論:** 老人保健施設でのインフルエンザ流行は予防対策がすぐに設立されないと多くの死亡を引き起こしうる。しかし多くの施設では A 型インフルエンザの流行に対して検出も制御も用意できていない。ねらいをさだめて教育し続けることが老人保健施設での流行検出、制御を改善しうる。

#### 【はじめに】

アメリカではインフルエンザの流行で年間 11 万以上の入院、2 万の死亡を引き起こす。90% のインフルエンザ関連死亡は 65 歳以上の高齢者で生じている。老人保健施設入居者はインフルエンザ関連合併症の高リスク群である。施設入居者へのワクチン接種がインフルエンザ関連入院、死亡を減少させるが、流行はなお施設で高率に生じている。インフルエンザ流行の影響を最小限にするために施設は流行発症早期に検出キットを用いて検出し、抗インフルエンザ薬を使用し制御していく必要がある。検出キットへの意識調査、使用調査、抗インフルエンザ薬の使用方法を評価するために 9 つの州の老人保健施設で調査を行った。

#### 【方法】

ニューヨークを含む 9 つの州から老人保健施設を無作為に 1 州あたり 113 施設選択した。9 つの州には合計 5498 の老人保健施設があったが、州内の抗ウイルス薬の使用に関して 15% の差が検出できるように sample size を決定した。ニューヨークのみ老人保健施設でのインフルエンザ流行の早期発見、早期制御のための教育を受けていた。毎年、ニューヨークの施設は推奨される予防方法、制御方法、検査方法、治療法、他の治療法、病院受診に関する情報を受けていた。質問票がそれぞれの施設に送られた。質問票には施設のベッド数、入居者、スタッフのワクチン接種率、検出キットの使用、流行の有無、1995-98 年のインフルエンザ流行の有無、抗インフルエン

ザ薬使用方針の有無、抗インフルエンザ薬を使用しない理由、が含まれた。1度目の質問票に2週間以内に返答がなければ、2度目の質問票が mail か fax で送付された。それでも返答がなければ、電話で接触を試みた。解析は $\chi^2$ 検定、Mantel-Haenszel $\chi^2$ 検定、logistic regression model が使用された。調整変数は、返答方法 (mail or fax vs. phone)、施設規模、施設の属する州 とした。P<0.05 を有意とした。

### 【結果】

response rate は78%で、州間での差はなかった。38%が1度目の調査に応答、36%は2度目の調査に応答、26%は電話にての応答であった。

*Table 1:* ニューヨークと他の州のインフルエンザ予防、治療の比較を示す。ニュー YORK の施設の方が他の州よりも有意に抗ウイルス薬投与の方針があり、検査キットがあり、流行報告習慣があり、スタッフへのワクチン接種率も高く、流行時に入居者へ抗ウイルス薬投与を行っていた。入居者へのワクチン接種はいずれも約99%の接種率で有意差はなかった。スタッフへの抗ウイルス薬投与はいずれも率が低く有意差がなかった。全体でみるとワクチン接種率は高いが、流行時の抗ウイルス薬投与指針のある率が19%と低率であった。

*Table 2:* 予防、治療目的の抗ウイルス薬使用、インフルエンザ検出キット使用に関連する要因を示す。抗ウイルス薬使用は抗ウイルス薬投与指針の有無、流行報告習慣の有無、流行発生の有無と有意に関連していた。検出キット使用は抗ウイルス薬使用指針の有無、流行報告習慣の有無と有意に関連していた。

### 【結論】

ワクチン接種率は高率であったが、スタッフへのワクチン接種が低く、流行発生時の対策を持っていない施設が多い。しかしニュー YORK の例のようにインフルエンザ予防、治療に関する教育をすることでインフルエンザ対策が改善されると、インフルエンザ関連合併症を減少させることができるかもしれない。抗ウイルス薬の予防的投与の低い理由として、副作用を心配する問題があり、新しい抗ウイルス薬や予防的投与の相対危険や利益に関する研究が必要とされる。

場所：アメリカのニュー YORK を含む9つの州 シーズン：1995-98

流行株、ワクチン株：記載なし 対象者：老人保健施設 研究デザイン：観察研究、介入研究  
exposure：インフルエンザ教育 評価を行う outcome の指標：ワクチン接種率、検査キット使用率、抗ウイルス薬使用率、インフルエンザ対策の有無 要約者のコメント：インフルエンザに関する知識（検査、治療、予防方法など）の有無で、インフルエンザ対策に差がでていることを明確に示した論文。教育という介入に関して州規模で比較しており、考えられる bias 等もほとんどないと思われ、妥当な研究と思われる。

**Table 1. Comparison of Responses to Questions on Prophylaxis and Control of Influenza in New York Nursing Homes Versus Nursing Homes From Eight Other States**

Variable	Overall		New York Nursing Homes		Other 8 States' Nursing Homes		†P Value
	%	*R/N	%	R/N	% (Range)	R/N	
Nursing home bed capacity							<.001
Small (<20 beds)	4	30/783	0	0/97	4 (1-10)	30/686	
Medium (20-99 beds)	50	394/783	27	26/97	54 (36-86)	368/686	
Large (>99 beds)	46	359/783	73	71/97	42 (13-60)	288/686	
Antiviral policy (yes vs no/unknown)	19	150/783	58	55/95	14 (8-22)	95/688	<.001
Rapid antigen testing available (yes vs no/unknown)	67	523/782	92	90/98	63 (55-76)	433/684	<.001
Occurrence of any suspected or laboratory-confirmed influenza A outbreaks in the past 3 years (yes vs no/unknown)	15	116/792	51	50/98	10 (0-15)	66/694	<.001
Would routinely report suspected or laboratory-confirmed influenza A outbreaks to the health department (yes vs no/unknown)	69	537/774	98	95/97	65 (39-79)	442/677	<.001
Offered residents vaccine in 1997 (yes vs no/unknown)	99	784/792	98	96/98	99 (98-100)	688/694	.3
Offered staff vaccine in 1997 (yes vs no/unknown)	86	680/789	98	95/97	85 (51-99)	585/692	<.001
Would offer antivirals to residents for prophylaxis or treatment in case of an influenza A outbreak (yes vs no/unknown)	60	476/794	94	92/98	55 (49-60)	384/696	<.001
Would offer antivirals to staff for prophylaxis or treatment in case of an influenza A outbreak (yes vs no/unknown)	35	280/794	45	44/98	34 (24-41)	236/696	.06

\*R/N = number of nursing homes answering yes to the question divided by the number of nursing homes which responded to the question.  
†P value controlling for method of reply to survey (mail or fax vs phone), calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel test.

**Table 2. Factors Associated with Nursing Homes Which Would Offer Antivirals to Residents for Prophylaxis and Treatment and Which had Access to Rapid Antigen Testing\***

Variables	Antivirals Offered to Residents		Rapid Antigen Testing Available	
	Odds Ratio †(95% CI)	*P Value	Odds Ratio †(95% CI)	*P Value
Offered residents vaccine in 1997 (yes vs no/unknown)	0.17 (0.01-1.11)	.1	2.61 (0.53-13.10)	.2
Offered staff vaccine in 1997 (yes vs no/unknown)	1.07 (0.71-1.63)	.7	0.91 (0.59-1.40)	.7
Availability of antiviral policy (yes vs no/unknown)	3.23 (2.00-5.38)	<.001	3.02 (1.82-5.25)	<.001
Routine reporting of suspected or laboratory confirmed influenza A outbreaks to the health department (yes vs no/unknown)	1.65 (1.19-2.31)	.003	2.22 (1.59-3.11)	<.001
Occurrence of any suspected or laboratory confirmed influenza A outbreaks in the previous three influenza seasons (yes vs no/unknown)	2.03 (1.20-3.54)	.01	0.87 (0.53-1.43)	.6

\*Controlling for nursing home's state (New York vs eight other states), whether nursing home replied to the survey by mail or fax versus by phone and nursing home bed capacity (<20, 20-99, or >99 beds).

†Profile likelihood 95% confidence intervals (CI).

\*P value calculated by using the Cochran-Mantel-Haenszel test.

J Med Microbiol. 2000; 49: 553-556.

Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H3N2) epidemic.

Deguchi Y, Takasugi Y, Tatara K

高齢者福祉施設入所高齢者を対象としたインフルエンザワクチンの効果：インフルエンザ A (H3N2) 流行期間中における、死亡および罹患リスクの減少

#### 【要約】

インフルエンザウイルス感染と重症度に及ぼすインフルエンザワクチンの効果を日本のインフルエンザ A (H3N2) 流行期間中における高齢者福祉施設入所高齢者を対象として行った。301 施設、22,462 名の高齢者のうち、10,739 名が不活化ワクチンを 1 回(2027 名)ないし 2 回(8712 名)接種した。1998 年 11 月から 1999 年 3 月までの間に 950 人のインフルエンザ感染が臨床的に、ウイルス分離あるいは血清学的に証明された。ワクチン接種群では、インフルエンザ症例 (256 例)、入院 (32 名)、および死亡者 (1 名) は、非接種群 (それぞれ 694 例、150 名、5 名) に比べてより少なく、減少率はそれぞれ 59.8%、76.9%、79.1% であった。ワクチン 1 回接種と 2 回接種群との間ではほぼ同等の効果があつた。また、ワクチンによる重篤な副反応はなかつた。以上、インフルエンザワクチンは安全であり、有効性も確認でき、65 歳以上の施設入所高齢者の通常のケアとして不可欠なものといえるであろう。

#### 【はじめに】

65 歳以上の高齢者では、インフルエンザの罹患率や死亡率が高く、合衆国では、65 歳以上の高齢者全員に対してインフルエンザワクチン接種が推奨されている。高齢者施設のような場では、インフルエンザを含む感染症予防介入が重要であり、そのひとつにインフルエンザワクチンがある。

#### 【方法】

インフルエンザ A (H3N2) 流行期間中 (1998 年 11 月～1999 年 3 月) に大阪府内の高齢者施設 301 施設の 22,462 名を対象とした。このうちワクチン接種者は 10,739 名であり、1 回(2027 名)ないし 2 回(8712 名)接種した。非接種者は 11,723 名であつた。両群で性、年齢に有意差はなかつた。ワクチン株は A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/05/97, B/Mie/1/93 であつた。

インフルエンザ症例は有症状 (発熱、鼻汁、鼻閉、咽頭通、咳、頭痛、筋肉痛、悪寒、等) 患者からサンプルの提供を受け、ウイルス分離または血清学的に行った。後者は HI 抗体価を測定した。

## 【結果】

22,462名中、950のインフルエンザのエピソードがあった。このうち、256はワクチン接種者から、694はワクチン非接種者から出現した(Table 1)。性差はみられず、重症のインフルエンザ、入院、死亡はワクチン接種者の方が少なかった。インフルエンザの診断割合は、非接種群 5.92%、接種群 2.38%であり、減少率は 59.8%であった。入院率もワクチン接種で 1.3%から 0.3%に減少(減少率 76.9%)、死亡リスクも 0.043%から 0.009%に減少(減少率 79.1%)。ワクチン接種・非接種間でのこれらの差は統計学的に有意であった(Table 2)。

インフルエンザワクチンはインフルエンザのみならず、他の呼吸器感染症に対しても有効であった(Table 3)。1つはインフルエンザ A の流行のみられた施設、他の1つはアデノウイルス感染症の集団発生のみられた施設である。後者の発病率はワクチン接種・非接種間で同等であった。

インフルエンザワクチンによる抗体応答はインフルエンザ Aの方が Bよりも良好であった。Bに対する抗体応答をよくするためには、追加接種が必要であったように思える。すべての接種者は接種後1週間副反応をモニターしたが、軽度の発熱や注射部位の腫脹が数例にみられたのみで、重篤な副反応はみられなかった。

インフルエンザを予防する十分な免疫応答が得られるには3週間より長い期間が必要である。そこでワクチンの長期効果を調べた結果、有効性は統計学的に有意なままであった(Table 4)。しかも、1回投与と2回投与との間には有意差がなかった。

## 【考察】

- ・ 最近のインフルエンザワクチンの有効性をみた研究成績と矛盾しない成績が得られた。
- ・ 発病リスクに対する有効性は 59.8%であったが、入院の減少および死亡の減少に対する有効性はそれぞれ 76.9%、79.1%とより高値であった。これは、不活化ワクチンは、ウイルスの拡散と複製を防御する抗体反応を誘導することが知られているが、決して感染そのものを防御する強い局所免疫応答は誘導しないからと思われる。
- ・ ワクチン接種後1週間の副反応モニターでは、重篤な副反応はみられず、Margolisらの接種後48時間の局所および全身の副反応の出現率は5%未満という報告に矛盾しない。

研究場所：日本、大阪府。 主流行株：不明。 対象：高齢者施設入所高齢者。

研究デザイン：前向き観察研究。 ワクチン有効性：発病を 59.8%、入院を 76.9%、死亡を 79.1%抑制した。要約者のコメント：大阪府内のワクチン接種率は現在では 80%以上と高く、今後この種のタイプの研究では有効性の検出は困難と思われる。

**Table 1.** Efficacy of influenza vaccine in 22 462 elderly persons in nursing homes in the 1998–1999 influenza epidemic season

Study group	Number of subjects	Age	Sex	Number (%*) of patients		Number (%*) of deaths
				with influenza	hospitalised	
Vaccinated	22 462			950 (100)	182 (19.2)	6 (0.6)
	10 739	All (≥60)	M+F	256 (27)	32 (3.4)	1 (0.1)
		60–69	M	13	2	0
			F	21	2	0
		70–79	M	27	3	0
			F	39	4	0
		≥80	M	59	9	0
			F	97	12	1
Control	11 723	All (≥60)	M+F	694 (73)	150 (15.8)	5 (0.5)
		60–69	M	99	11	0
			F	83	10	1
		70–79	M	91	21	1
			F	113	24	1
		≥80	M	125	45	1
			F	183	39	1

\*Percent of all patients with influenza.

**Table 2.** Rates of influenza infection, hospitalisation and deaths in vaccinated and unvaccinated groups

Event	Rate (%) within vaccinated group	Rate (%) within unvaccinated group	p value*	Reduction rate† (%)
Influenza infection	2.38	5.92	<0.001	59.8
Hospitalisation	0.30	1.30	<0.001	76.9
Death	0.009	0.043	<0.001	79.1

\*p value: the comparison between the vaccinated group and the control group.

†Reduction rate = % reduction:  $100 \times (1 - \text{ratio of mean episodes [vaccination group/control group]})$ .

**Table 3.** Representative data for efficacy of influenza vaccine in elderly persons in nursing homes

Clinical data	Number (%) in study group		
	Total	Vaccinated	Control
<i>In a nursing home with an epidemic of influenza A (H3N2)</i>			
	n = 100	38	62
Illness	38	8 (21.0)	30 (48.4)
Temperature (°C)			
≥39	15	1	14
38–38.9	13	5	8
37–37.9	6	2	4
<37	3	0	3
Death	1	0	1
Remained healthy	62	30 (79.0)	32 (51.6)
<i>In a nursing home with an outbreak of other virus infection</i>			
	n = 100	48	52
Illness	35	17 (35.4)	18 (34.6)
Temperature (°C)			
≥39	9	4	5
38–38.9	13	6	7
37–37.9	11	6	5
<37	2	1	1
Death	0	0	0
Remained healthy	65	31 (64.6)	34 (65.4)

**Table 4.** Efficacy of vaccination in patients with onset of infection >3 weeks after influenza vaccination

Clinical criteria	Number (%) in vaccinated group			Reduction rate (%)*
	Total n = 10 624	1 dose n = 1997	2 doses n = 8627	
Influenza infection	141 (1.33)	30 (1.5)	111 (1.29)	79.5
Hospitalised	24 (0.23)	5 (0.25)	19 (0.22)	82.3
Death	0	0	0	100%

\*As compared with the unvaccinated group. Comparison of data from the two subgroups showed no significant difference ( $p > 0.05$ ).

【序文】

コクラン共同計画のデータベースを用い、健康成人におけるインフルエンザに対する3つの異なった介入（ワクチン、イオンチャンネル阻害抗ウイルス剤、ノイラミニダーゼ阻害抗ウイルス剤）について系統的評価を行った。調査の目的は全てインフルエンザの予防と早期治療に関するこれらの介入効果や副作用に関する研究を同定し、回収し、評価することである。加えて、最も経済効率の良い介入を決めるために、二つの選択肢うち、効果的な介入を経済的評価の後選んだ。経済的評価は英国陸軍に当てはめた。

【方法】

研究は標準的なコクランの検索戦略を用いて同定した。14 から 60 歳の健康な人を対象とした無作為化また無作為化に類似した研究はいかなる研究も系統的評価の対象とした。採用基準に合致する研究は研究の質を評価し、そのデータのメタアナリシスを行った。経済的モデルは費用効果および費用効用研究デザインにて構築した。

【結果】

生ワクチンのエアゾールは、血清学的にあるいはウイルスの分離により A 型インフルエンザウイルスが確定された臨床的インフルエンザの症例を 48%(95%信頼区間: 24-64%)減少させた。一方、WHO や政府により推奨されたワクチン株の不活化ワクチンの効果は 68%(95%信頼区間: 49-79%)であった。ウイルスが確認されていない臨床的インフルエンザを減少させる効果は 13%と 24%と低かった。ワクチンは欠勤を有意に減少させたが、わずか 0.5 日(95%信頼区間: 0.1-0.8 日)であった。流行株と一致したワクチンの分析では高い効力を示したが、他の全てのワクチンを含めると効力は減少した。

イオンチャンネル阻害抗ウイルス剤のインフルエンザの予防では、プラシボと比較して、アマンタジンの経口投与は 61%(95%信頼区間: 51-69%)の予防効果（相対危険度 0.39、95%信頼区間: 0.31-0.49）、リマンタジンの経口投与は 64%(95%信頼区間: 41-78%)の予防効果（相対危険度 0.36、95%信頼区間: 0.22-0.59）を示した。インフルエンザに対する治療では、プラシボと比較して発熱の期間をアマンタジンは 1.0 日(95%信頼区間: 0.73-1.29 日)、リマンタジンの経口投与は 1.27 日(95%信頼区間: 0.77-1.77 日)短縮した。

ノイラミニダーゼ阻害抗ウイルス剤はプラシボに比べ、臨床的に確定されたインフルエンザの発症を 74%(95%信頼区間: 50-87%)予防した。インフルエンザの治療ではノイラミニダーゼ阻害抗ウイルス剤はプラシボに比べ、臨床的インフルエンザの症例の場合、症状のある期間を 1.0 日減少させた（加重平均の差 -1.0 日; 95%信頼区間: -1.3 日 から -0.6 日）。

経済的な評価の結果は健康成人では不活化ワクチンが一番良かった。

結論：効果と効率の観点から評価すると、ワクチンは疑いもなく健康成人において一番良い臨床的インフルエンザ予防の方法である。しかし、安全性と生活の質の考え方が導入されたとき、ワクチンの注射は効果が低く、高頻度で些細な有害作用がおこるので、兼ね合いは難しい。これは



インフルエンザの発生頻度が高く、生活の質に対する有害事象が少ないときでもそうである。イオンチャンネル阻害抗ウイルス剤やノイラミニダーゼ阻害抗ウイルス剤に対しても同様の結果を得た。現時点で得られる科学的根拠によれば、14 から 60 歳の健康な人に対しては、何もしないことが一番経済効率がよい。

#### 【考察】

インフルエンザワクチン注射は他の方法に比べ、一番良い効果を示すようである。WHO が推奨するワクチン株の場合、血清学的に確認されたインフルエンザの発症を 50%減少させる。しかし、臨床的インフルエンザは 24%しか減少させない。また、高齢者とは対照的にインフルエンザによる合併症は健康成人の場合非常に少ない。ワクチン接種は健康成人の欠勤日数を非接種に比べ減少させたが、平均 0.5 日以下である。このレビューの結果は公衆衛生学的手段として健康成人に対するワクチン接種を行うことを思いとどめさせる。

このレビューで集めたエビデンスは比較的小さな分母に基づいている。不活化ワクチン注射のメタアナリシスでは合計 23,000 人からなる 16 研究に基づいている。臨床試験は世界中で 30 年以上の期間にわたり行われているが、1,000 人中 5 人という低い発症率を想定しても、この期間に英国だけでも 800 万人以上のインフルエンザ患者が発生している。このような臨床試験の規模がワクチンの効果を適切に評価するに十分かははっきりしない。

17 の抗ウイルス剤の臨床試験のほとんどが有害事象を報告していない。安全性の評価は参加者の合計が約 3,000 人の 5 つの臨床試験に基づいており、最も重要な質の観点において、確固たる結論を得るには知識の根拠は十分でないかもしれない。

臨床的に診断された転帰と検査に基づいた転帰では効果の大きさに著しい差を認める。これはインフルエンザウイルスに対しては高い効果を示すが、インフルエンザの流行には低い効果を示すことと同じようである。このことは次にはワクチン接種のような公衆衛生的方法の評価に無作為化試験が最善かどうかという問題を提起する。

健康成人に対するアマンタジンの投与は高頻度に中枢神経刺激し、抑うつを副作用を生じる。このような有害作用は健康成人にとって危険である。ノイラミニダーゼ阻害抗ウイルス剤は消化器症状の有害作用の頻度が高い。ワクチンの注射の有害作用は些細だが高頻度に起こるので、ワクチン効果は小さいことを考慮すると割に合わない。

対称：健康成人（コ克蘭共同計画のデータベースの論文中；1966 年から 1997 年）

主要結果：WHO 推奨ワクチン株の不活化ワクチンの効果は 68%(95%信頼区間: 49-79%)。

インフルエンザワクチンは欠勤を 0.5 日(95%信頼区間: 0.1-0.8 日)減少させた。

結論： 14 から 60 歳の健康な人に対しては、何もしないことが一番経済効率がよい。

コメント：経済効率は軍隊で調べてあるので、解釈に注意が必要。

高齢者施設などのヘルスケアワーカーに対するワクチン接種は、入所高齢者にインフルエンザ感染や施設での流行を予防することが報告されている。

Table 1  
Selection criteria applied to retrieved studies to determine inclusion in systematic review

Review	Study criteria	Participants	Interventions	Clinical outcomes	Adverse effects
Selection criteria common to all	Randomised/quasi-randomised* studies in humans compared to placebo, controls, no intervention; or comparing types, doses/schedules of intervention	Apparently healthy, $\geq 75\%$ aged 14 to 60	Intervention irrespective of viral antigenic configuration	Numbers and/or severity of influenza cases (however defined) occurring in intervention and placebo groups	Number and seriousness of adverse effects
Influenza vaccines	Protective effect of influenza vaccine from exposure to naturally occurring influenza	Influenza immune status irrelevant	Attenuated, killed or live vaccines or fractions thereof administered by any route	No other specific criteria	Systemic effects include of malaise, nausea, fever, arthralgias, rash, headache and more generalised and serious signs. Local effects include induration, soreness and redness at inoculation site (injected vaccines) and rhinitis and sore throat (inhaled vaccines)
Amantadine and rimantadine for influenza	Protection or treatment of amantadine and/or rimantadine from exposure to naturally occurring influenza	No other specific criteria	Amantadine and/or rimantadine as prophylaxis and/or treatment for influenza	No other specific criteria	GI (diarrhoea, vomiting, dyspepsia, nausea, constipation); increased CNS activity (light-headedness, concentration problems, insomnia, restlessness, nervousness); decreased CNS activity (malaise, depression, fatigue, vertigo, feeling drunk); skin (urticaria and rash)
NIs for influenza	Protective/ treatment effect of oral Oseltamivir and/or Zanamivir in naturally or artificially occurring influenza	No other specific criteria	Oseltamivir and/or Zanamivir as prophylaxis and/or treatment for influenza	Also temporal distribution of cases, and other outcomes e.g. distribution of symptoms under the curve; time to improvement	Local and systemic adverse effects

\* A study is randomised when it appears that the individuals (or other experimental units) followed in the study were definitely or possibly assigned prospectively to one of two (or more) alternative forms of health care using random allocation. A study is quasi-randomised when it appears that the individuals (or other experimental units) followed in the study were definitely or possibly assigned prospectively to one of two (or more) alternative forms of health care using some quasi-random method of allocation (such as alternation, date of birth, or case record number).

Table 2  
Possible alternatives to prevent and treat influenza, before and after reviews of the evidence

Items	Before Cochrane reviews	After Cochrane reviews
Which is the best single alternative for prevention	Oral vaccines Acrosol vaccines Parenteral vaccines Oral Amantadine Oral Rimantadine  Inhaled Zanamivir Oral Oseltamivir	Parenteral vaccines Oral Amantadine Oral Rimantadine Oral Oseltamivir (acrosol/oral vaccines are less effective, or differences are minimal and do not currently represent a real alternative. Zanamivir trials only apparently included laboratory confirmed outcomes)
Which is the best single alternative for treatment	Oral Amantadine  Oral Rimantadine Inhaled Zanamivir Oral Oseltamivir	None (all compounds shortened duration of illness by 0.5 days)
Which is the best combination of alternatives	Prevention only  Treatment only Prevention treatment	Prevention only
Outcome measure	Laboratory cases Clinical cases WDL  Hospital admissions Deaths Complications	Laboratory cases Clinical cases (the prevention of clinical cases is the only public health target. Not enough outcome data were presented in the trials to include any other outcomes)
Length of epidemics (i.e. required duration of antiviral & NI preventive treatment)	84 days (SD=33.6) according to Communicable Disease Reports 'Influenza Surveillance — England and Wales' (1991-97)	62 days (SD=27) (according to influenza vaccines trials included in the Cochrane review [27])

Table 3  
Basic assumptions of the model

Variable	Assumption	Source/Rationale
Population	Army effectives as at 1 August 1998	Defense Analytical Services Agency (DASA)
Gender and age differences	Only incidence differences will be tested in sensitivity analysis	DASA
Incidence of influenza	Sickness rates for influenza in 1997	DASA
Effectiveness	Meta-analysis estimate of RCTs using influenza clinical outcomes	Cochrane Reviews [27-29]
Adverse effects	Frequent symptom reported in RCTs included in Cochrane reviews comparable across range of preventive interventions	Cochrane Reviews [27-29]
Individual preferences	Mean score of preferences expressed as combination of category rating and time-trade-off	Study on a sample of 40 soldiers
Preventive intervention costs	Acquisition costs	Defense Medical Supply Agency and authors' assumption (NI)
Duration of treatment for antivirals and NIs	Mean duration of influenza epidemics from vaccines RCTs	Cochrane Review [27]
Preventive intervention administration costs	Nil	Interviews with medical commanders
Productivity losses due to influenza	Nil	Preventive interventions do not have different effects under this perspective
Productivity loss from adverse intervention events	Nil	Difficulties in valuation

Table 4  
Assumptions tested in the sensitivity analysis

Variable	Assumption	Source/Rationale
Incidence of influenza	Range of values from basic Army rate to training regiment rate	DASA, J97 & Glasgow University study [25,26]
Effectiveness	Range of estimate from meta-analysis of RCTs using influenza clinical outcomes case definition and from meta-analysis of RCTs using laboratory-based influenza case definition	Cochrane Reviews [27-29]
Effectiveness	Range of 95% Confidence intervals around effect on outcome (clinical case definition)	Cochrane Reviews [27-29]
Adverse effects	Range of incidence estimates with arbitrary variation	Authors' assumption
Individual preferences	25th and 75th percentiles scores of preferences expressed as a combination of category rating and time-trade-off	Study on a sample of 40 soldiers
Duration of treatment for antivirals and NIs	Minimum and maximum duration of influenza epidemics from vaccines RCTs	Distribution of duration is symmetrical. Cochrane Review [27]
Vaccines administration costs	Ratio of administration to vaccine costs derived from economic studies on vaccines	Systematic review of economic studies [6,36]
Antivirals and NIs administration costs	Arbitrary ratio of administration to drug costs	Authors' assumptions

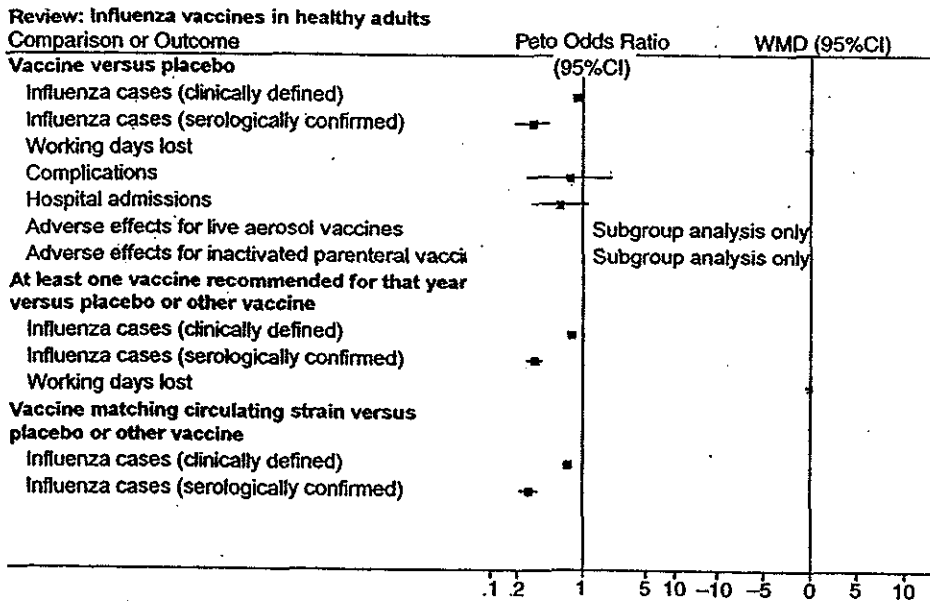


Fig. 1. Summary of influenza vaccines in healthy adults (95%CI=95% Confidence intervals).

Review: Influenza vaccines in healthy adults

Comparison: At least one vaccine recommended for that year versus placebo or other vaccine  
 Outcome: Influenza cases (clinically defined)

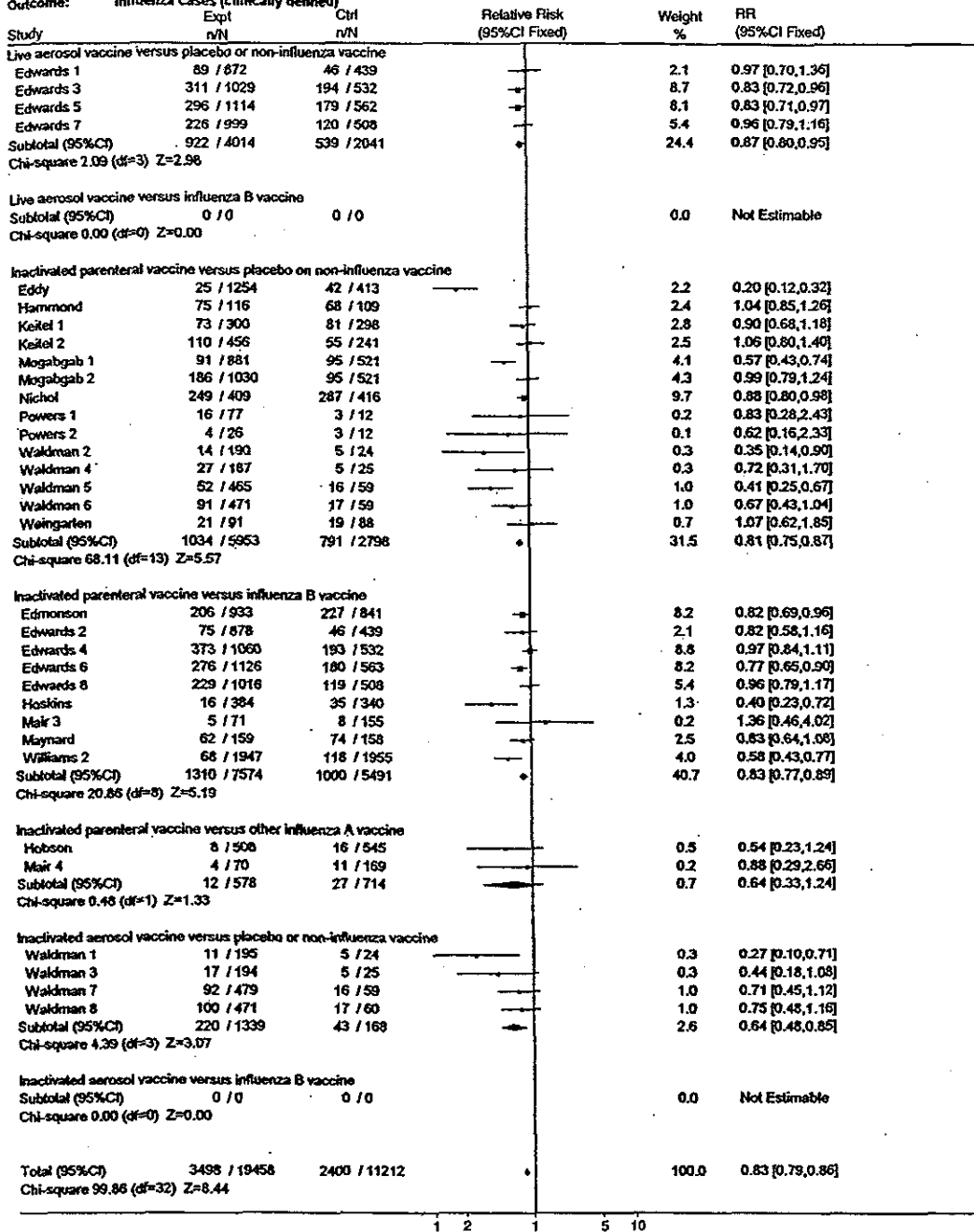


Fig. 2. At least one vaccine recommended for that year compared to placebo or other vaccine in influenza cases clinically defined (Expt = experimental arm; ctrl = control arm; 95%CI = 95% Confidence intervals).

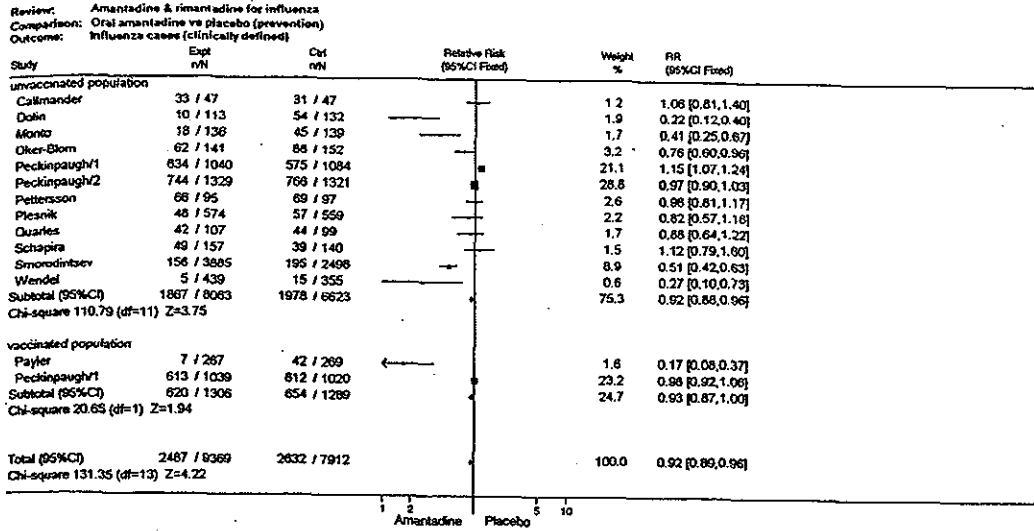


Fig. 3. Oral amantadine compared to placebo in influenza prevention: influenza cases clinically defined (Expt=experimental arm, ctrl=control arm; 95%CI=95% Confidence intervals).

Table 5  
 Comparison A: Incidence of adverse effects expressed as a percentage of participants

	Amantadine (%)	Placebo (%)	No. of trials	N	Significant
All adverse effects	14.7	10.4	6	4274	Yes
GI effects	5.1	2.4	5	3336	Yes
Increased CNS activity (excitation)	7.5	4.7	9	5002	Yes
Decreased CNS activity (depression)	8.6	7.1	6	3782	Yes
Skin	1.1	6.8	4	918	No

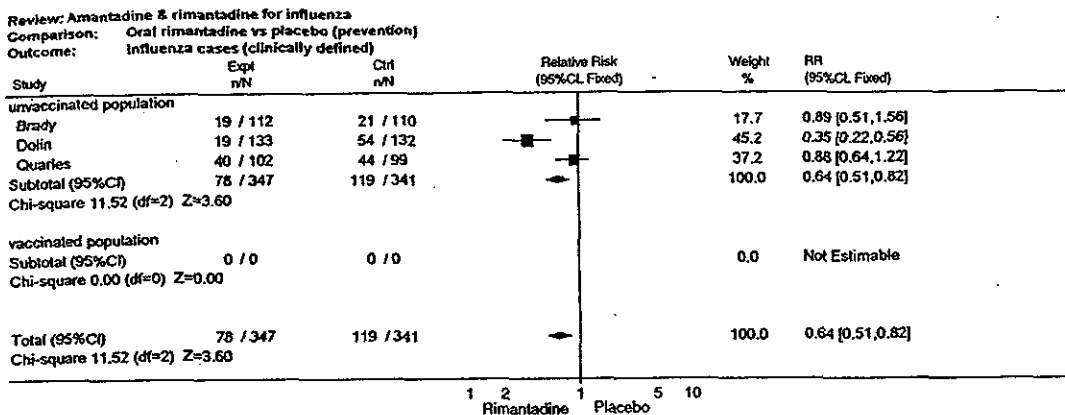


Fig. 4. Oral rimantadine compared to placebo in influenza prevention: influenza cases clinically defined (Expt=experimental arm, ctrl=control arm; 95%CI=95% Confidence intervals)

Table 6  
Comparison B: Incidence of adverse effects expressed as a percentage of participants

	Rimantadine (%)	Placebo (%)	No. of trials	N	Significant
All adverse effects	18.6	10.8	3	558	No
GI effects	9.0	2.2	2	357	Yes
Increased CNS activity (excitation)	6.5	4.3	3	652	No
Decreased CNS activity (depression)	9.6	1.0	1	228	No
Skin	0	0			

Table 7  
Comparison D: Incidence of adverse effects expressed as a percentage of participants

	Amantadine (%)	Placebo (%)	No. of trials	N	Significant
GI effects	13.8	13.4	3	494	No
Increased CNS activity (excitation)	3.5	5.0	2	475	No
Decreased CNS activity (depression)	56.4	65.2	3	491	Yes
Skin	0.9	0.4	2	465	No

Table 8  
Comparison E: Incidence of adverse effects expressed as a percentage of participants

	Rimantadine (%)	Placebo (%)	No. of trials	N	Significant
GI effects	—	—	0	0	—
Increased CNS activity (excitation)	28.6	28.6	1	14	No
Decreased CNS activity (depression)	0	8.3	1	31	No
Skin	—	—	0	0	—

Table 9  
Comparison F: Outcome typology by study

Trial	Symptom outcomes used
Galbraith 1971	Average time to clearance of symptoms
Hayden 1980	Aggregate scores of systemic and respiratory symptoms
Hayden 1986	Aggregate scores of systemic and respiratory symptoms
Hornick	Percentage of patients in three symptoms clearance time periods
Kitamoto 1968	No symptoms
Kitamoto 1971	No symptoms
Knight	Between arms symptoms concordance. Aggregate data only
Togo	Percentage of patients in three symptoms clearance time periods
Younkin	Significance of the difference of symptoms scores
Van Voris	Percentage improvement of symptom scores at different time periods
Wingfield	Significance of difference of proportions of patients in three symptoms clearance time periods

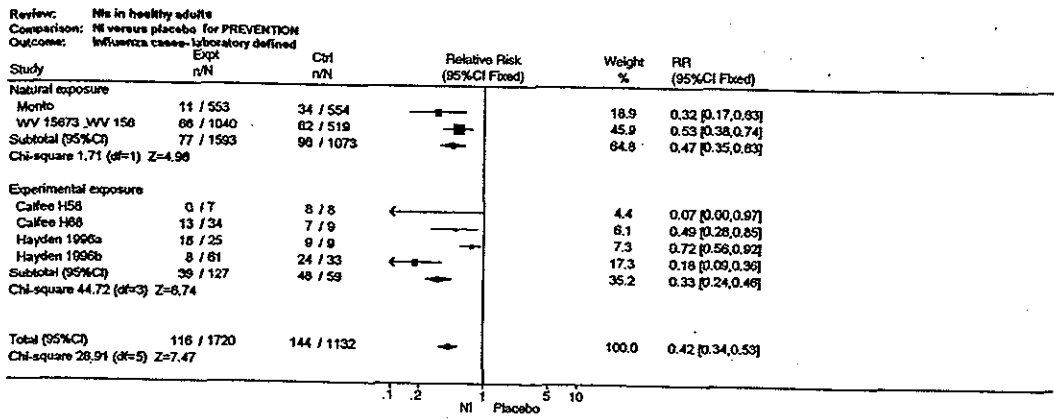


Fig. 5. Neuraminidase inhibitors compared to placebo in influenza prevention: influenza cases laboratory defined (Expt=experimental arm, ctrl=control arm; 95%CI=95% Confidence intervals).

Table 10  
 Percentage incidence of adverse effects in amantadine (ama), rimantadine (rima), Oseltamivir 75 mg (daily in prevention and twice daily in treatment) compared to placebo (pl)

Comparison	Prevention All adverse effects	Treatment Nausea/dyspepsia	Treatment All adverse effects
Amantadine (ama)	14.8%	3.4%	14.5%
Placebo (pl)	9.9%	1.1%	14.2
P value	0.0001	0.0003	0.9
Rimantadine (rima)	32%	5.2%	—
Placebo	19.5%	2.6%	—
P value	0.03	0.49	—
Oseltamivir 75 mg	23.8%	13.7%	1.7%
Placebo	18.9%	7.3%	5.7%
P value	0.05	0.0008	0.002
Ama vs Oseltamivir			
P value	0.0000	0.0000	0.0000
Rima vs Ro P value	0.03	0.01	—
Pl ama vs Pl Oseltamivir			
P value	0.0000	0.000	0.0001
Pl rima vs Pl Oseltamivir			
P value	0.9	0.06	—

Table 11  
 Summary of percentage incidence of adverse effects in amantadine, rimantadine, Oseltamivir 75 mg

Incidence	Prevention All adverse effects (%)	Nausea/Dyspepsia (%)	Treatment All adverse effects (%)
Amantadine	14.8	3.4	14.5
Rimantadine	32	5.2	—
Oseltamivir 75 mg	23.8	13.7	1.7



Table 12  
Values of variables used in the basic model and in the sensitivity analysis

Variable	Basic value	Values in the sensitivity analysis
Population	110,000	110,000
Incidence of influenza	5.7 per 1000	5.7 per 1000-400 per 1000
Effectiveness of parenteral inactivated vaccine (denominator size = 6566)	0.21	0.12-0.29 (95%CI: for clinical case definition) 0.48-0.79 for laboratory case definition)
Effectiveness of amantadine	0.23	0.11-0.34 (95%CI: for clinical case definition). From 0.42-0.76 (95%CI: for laboratory case definition)
Effectiveness of NI	0.74	0.50-0.87 (95%CI: for clinical case definition). From 0.37-0.65 (95%CI: for laboratory case definition)
Adverse effects of vaccine (tenderness)	0.57	0.10-0.57
Adverse effects of antiviral (GI)	0.05	0.02-0.05
Adverse effects of NI (nausea)	0.11	0.05-0.11
Individual preferences	Complete well being = 1	
Nausea & influenza $\alpha = -0.95$	25th and 75th percentiles scores of preferences expressed as a combination of category rating and time-trade-off	
Preventive intervention: Vaccine unit cost	1997 £3.36	Not tested
Preventive intervention: Antiviral unit cost	1998 £0.20 per 100 mg tablet	Not tested
Preventive intervention: NI unit cost	1998 £6	Not tested
Duration of treatment for antivirals and NIs	62 days	11 days-122 days
Preventive intervention administration costs for vaccine	Nil	2.9 times vaccine costs
Preventive intervention administration costs for antiviral and NI	Nil	2 times drug costs

Table 13  
Results of cost-effectiveness analysis (cost per avoided case in 1998 Pounds Sterling by assumption and intervention)

	Vaccine	Amantadine	NI
Basic assumptions	2807	9458	88,193
Effectiveness high	746	2862	75,015
Effectiveness low	4912	19,777	176,387
Maximum duration of NIs and amantadine chemoprophylaxis	2807	18,612	173,542
Minimum duration of NIs and amantadine chemoprophylaxis	2807	1678	15,647
Inclusion of administration costs	8140	18,917	176,387
Highest incidence	40	135	1257
Highest incidence and highest effectiveness	11	41	1069
Highest incidence and lowest effectiveness	70	282	2514
Highest incidence, highest effectiveness and minimum duration of chemoprophylaxis	11	7	190

Appendix A. Producers of influenza vaccines and their products [7]

Country	Producer	Product type
Australia	CSL Ltd	Split virion
Bulgaria	MA Research Institute of Infectious and Parasitic Diseases	Live vaccine
Canada	IAF BIO Va. Inc.	Trivalent whole virion, split virion
France	Pasteur-Merieux Serums & Vaccines	Whole virion, split virion
Germany	Behringwerke Aktiengesellschaft	Split virion liquid
Germany	Veb Sachsisches Serumwerk Dresden	Split virion
Hungary	Omnivest Institute	Inactivated
Italy	BIOCINE spa	Whole virion, subunit virion
Italy	Istituto Sieroterapico Italiano spa	Whole, split and subunit virion
Italy	Istituto Vaccinogeno Pozzi spa	Whole, split and subunit virion
Japan	Denka Seiken Co.	Whole virion
Japan	The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute	Whole virion
Japan	The Kitasato Institute	Whole virion
Japan	The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University	Whole virion
Korea	Boryung Biopharma Co.	Whole virion
Korea	Cheil Foods and Chemicals Inc.	Whole virion
Korea	Dong Shin Pharmaceutical Co Ltd	Whole virion
Korea	Dong—A Pharmaceutical Co Ltd	Whole virion
Korea	Korea Green Cross Corporation	Whole virion
Korea	Korea Vaccine Co Ltd	Whole virion
Korea	LG Chemical Ltd	Whole virion
Netherlands	Solvay Pharmaceuticals bv	Whole virion, subunit virion
Romania	Cantacuzino Institute	Whole virion, split virion
Romania	Stefan S Nicolau Institute of Virology	Whole virion
Russian Federation	Bacteriological preparations division of the St Petersburg Institute for Vaccine and Serum Research	Live intranasal, whole virion
Russian Federation	Immunopreparat	Whole virion
Russian Federation	Irkutsk Biological Preparation Company	Intranasal
Russian Federation	Pasteur Institute St Petersburg	Whole virion
Slovakia	Imuna sp.	Subunit virion
Switzerland	Swiss Serum and Vaccine Institute Berne	Whole virion
UK	Evans Medical	Subunit virion
USA	Connaught Laboratories Inc.	Subunit virion, whole virion
USA	Parke Davis	Subunit virion, whole virion
USA	Wyeth Laboratories Inc.	Subunit virion
Yugoslavia	Institute of Immunology and Virology Torlak	Whole virion

Appendix B. Questionnaire used to assess trial design quality and results, as inclusion criteria for systematic review

1. Generation of allocation schedule

Did the author(s) use:  
 Random number tables: yes/no  
 Computer random-number generator: yes/no  
 Coin tossing: yes/no  
 Shuffling of allocation cards: yes/no  
 Any other method which appeared random: yes/no (specify)

2. Concealment of treatment allocation

Which of the following was carried out:  
 There was some form of centralised randomization scheme where details of an enrolled participant were passed to a trial office or a pharmacy to receive the treatment group allocation: yes/no  
 Treatment allocation was assigned by means of an on-site computer using a locked file which could be accessed only after inputting the details of the participant: yes/no  
 There were numbered or coded identical looking vials (or ready-drawn syringes) which were administered sequentially to enrolled participants: yes/no  
 There were opaque envelopes which had been sealed and serially numbered utilised to assign participants to intervention(s): yes/no  
 A mixture of the above approaches including innovative schemes, provided the method appears impervious to allocation bias: yes/no  
 Allocation by alternation or date of birth or case record or day of the week or presenting order or enrolment order: yes/no

3. Exclusion of allocated participants from the analysis of the trial

Did the report mention explicitly the exclusion of allocated participants from the analysis of trial results?: yes/no  
 If so did the report mention the reason(s) for exclusion?: yes/no (if yes, specify)

4. Measures to implement double blinding

Did the report mention explicitly measures to implement and protect double blinding? yes/no  
 Did the author(s) report on the physical aspect of vaccination—i.e. appearances, colour, route administration)? yes/no  
 Measure(s) taken to conceal treatment allocation were assessed as follows:

Category A: adequate—in the following circumstances:

- there was some form of centralised randomization scheme where details of an enrolled participant were passed to a trial office or a pharmacy to receive the treatment group allocation. Alternatively treatment allocation could have been assigned using an on-site computer using a locked file which could be accessed only after inputting the details of the participant.
- there were numbered or coded identical looking tablets or spray devices which were administered sequentially to enrolled participants;
- a mixture of the above approaches including innovative schemes, provided the method appears impervious to allocation bias.

Category B: inadequate—in the following circumstances:

- when alternation, date of birth, case record, day of the week, presenting order, enrolment order etc. were used.
- when an open system of random numbers or assignments was used.

Category C: unclear—in the following circumstances:

- when only terms such as 'lists' or 'tables' or 'sealed envelopes' or 'randomly assigned' were mentioned in the text. in all other circumstances where a prospective trial using intervention or placebo assignments were mentioned without specifying the method of allocation.

J Infect Dis. 2001; 184: 665-670.

Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans.

Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, Rush B, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL. ミネソタ、ニューヨーク、オレゴンにおける 65 歳以上の老人の入院・死亡に対するインフルエンザワクチンの予防効果：3ヘルスプランのデータ

#### 【要約】

3つの大規模ヘルスプラン（Kaiser Permanente Northwest, Health Partners 及び Oxford Health Plans）で高齢者のインフルエンザ予防接種効果測定方法を開発測定。1996/97 及び 1997/98 シーズンのデータを管理データベースより抽出。対象は65歳以上のヘルスプラン会員。既往歴をロジスティック回帰分析でリスク補正に使用。流行株とワクチン株の合致度は初シーズン極めて良好、次シーズン良。両シーズンともピーク・全シーズンで、予防接種は全死因死亡及び肺炎・インフルエンザ入院を減じた（入院は初シーズン 19-20%、次シーズン 18-24%の減。死亡は夫々60-61%、35-39%の減）。上記結果は全高齢者は毎年予防接種を受けるべきであることを示す。本研究の方法は予防接種の効果や同様な問題を研究する際に十分に費用効果的な方法。

#### 【方法】

**設定：**米国の地理的に離れた3大規模マネジド・ケア組織の管理・診療データベースからデータを収集。Health Partners は非営利 HMO でミネソタ、ウイスコンシンに最大 650,000 人をカバー。Oxford Health Plans はニューヨーク、ニュージャージー、ペンシルバニア、コネチカットで 1,800,000 人をカバー。Kaiser Permanente Northwest はポートランド・バンクーバー、ワシントン等の 420,000 人をカバー。**対象：**10/1 現在で 65 歳以上の会員（前後 12 ヶ月継続加入）を夫々 1996/97 及び 1997/98 シーズンのコホートとする。死亡以外でのインフルエンザ期間中の脱会者は除外。ナーシングホームの入所者は個々のサイトで僅かな割合で、接種状態の信頼性が無かったので最終解析から除外。**データ収集：**共通のデータ用語・ファイル構造により、各サイトでリンクした診療・管理データベースから収集。これが唯一のデータ源。人口学的情報、12 ヶ月のベースライン期間中の入院・外来時の病歴、ヘルスケアの利用、シーズン中の接種状況の情報、及びシーズン期間中の入院又は死亡の結果情報を得た。肺炎球菌ワクチン接種は信頼性が無かったので収集なし。**インフルエンザシーズン：**各サイトでの地域・全国的なサーベイランス・データに基づくピーク及び全シーズンで表示。ピークシーズンとは、その場所から毎週 2 件以上のインフルエンザが分離され、連続した流行がある期間。微生物学的データは地方・州の保健部門により収集され CDC に送付。CDC による流行株は、1996/97 シーズン：A/H3N2 又は B。ワクチン株（A/Wuhan 359/59 及び B/Beijing/184/93）と同一、1997/98：ミネソタの 17 検体の内 1 検体がワクチン株と同一の擬似 A/H3N2 Wuhan 359/59、ニューヨークでの 80 検体のうち 9 検体が擬似 A/Wuhan で、それ以外では主に擬似 H3N2/Sydney。CDC による抗原類似性指標（0+～4+）は、1997/98 は 1+、1996/97 は 4+。**解析：**各サイトにおいて接種群と非接種群のベースライン特性を  $\chi^2$  検定又は t 検定により比較。共変数や交絡変数を補正した接種群と非接種群の結果変数の比較にはロジスティック回帰分析を使用。解析目的の為、対象を 4 相互排他的リスクグループに区分。：健康・75 歳未満、健康・75 歳以上、ハイリスク・75 歳未満、ハイリスク・75 歳以上。ハイリスク群はベースライン年間に研究リストの疾患を診断された者。性・場所・接種状況はすべてのモデルに含まれている。最終モデルに含まれるその他の変数として、ベースライン年の肺炎での入院歴（結果変数が入院の場合）及び全入院歴（結果変数が死亡の場合）。