

Fig. 1. Weekly incidence of acute febrile ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) respiratory infections in the Sodankylä study population in 1998.

Table 1
Viral detection in antigen tests

Week in 1999	Illness cases	Tested cases			
		Total	Inf A+	Adeno+	Negative
8	48	6	1	2	3
9	65	25	18	4	2
10	108	29 ^a	17	6	6
11	24	0			
12	50	15	0	11	4
13	52	0			

^a One mixed infection with influenza A and adeno.

Table 2
Clinical illness in relation to vaccination status

Week in 1999	Number of cases	
	Non-vaccinated ^a	Vaccinated ^b
8	26 (5.7%)	22 (2.4%)
9	40 (8.8%)	25 (2.7%)
10	48 (10.5%)	60 (6.5%)
11	9	15
12	15 (4.9%)	35 (5.6%)
13	19 (6.1%)	33 (5.3%)
8-10 ^c	114 (25.0%)	107 (11.7%)
12-13	34 (11.0%)	68 (10.9%)

^a $n = 456$ in weeks 8-10, about 309 in weeks 12-13 and variable in week 11.

^b $n = 918$ in weeks 8-10, about 622 in weeks 12-13 and variable in week 11.

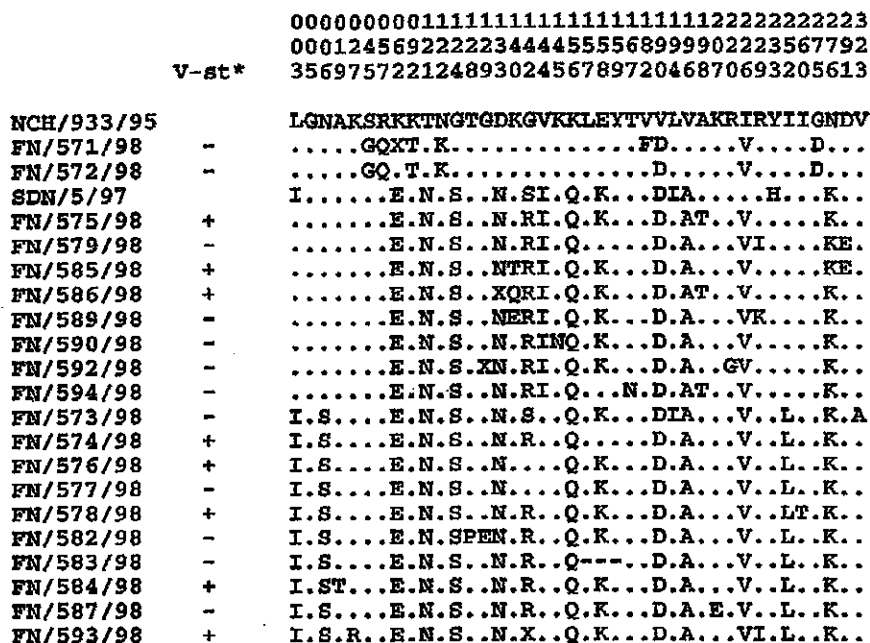
^c Vaccine efficacy 53% (95% CL: 41-63%, $P < 0.001$).

Table 3
Haemagglutination inhibition reactions of four reference strains and 12 field strains isolated in 1998 from vaccinated and non-vaccinated patients

Virus ^a	Antisera								
	NCH/933/95	FN/539/95	SDN/5/97	FN/590/98	FN/585/98	FN/575/98	FN/573/98	FN/584/98	Human pool ¹
NCH 933/95 E	640	160	80	<10	<10	10	10	<10	ND ^b
WHN 359/95 E	640	160	80	<10	<10	10	20	<10	ND
FN 539/95 M	1280	640	80	<10	<10	20	40	<10	ND
SDN/5/97 E	20	10	320	40	80	40	40	40	ND
<i>1998 field strains</i>									
FN 579/98 Ma-	40	20	80	40	40	40	40	40	40
FN 589/98 Ma-	10	20	320	160	160	160	80	320	320
FN 590/98 Ma-	10	10	160	320	320	160	160	160	320
FN 592/98 Ma-	40	40	640	160	160	320	160	320	640
FN 585/98 Ma+	40	20	160	40	80	40	40	40	80
FN 575/98 Ma+	80	40	640	320	320	320	160	320	640
FN 586/98 Ma+	80	40	320	80	160	160	80	80	160
FN 573/98 Mb-	40	40	160	40	160	80	80	80	40
FN 574/98 Mb+	160	80	640	160	320	320	160	320	640
FN 576/98 Mb+	160	40	320	40	160	80	80	80	80
FN 584/98 Mb+	40	20	160	40	160	80	80	80	80
FN 578/98 Mb+	80	40	160	40	160	160	160	80	40

^a E refers to isolation and further cultivation in embryonated eggs; M refers to isolation and further cultivation in MDCK cell cultures; a and b refer to phylogenetic subgroups a and b in Fig. 2, respectively; + and - refer to vaccinated and unvaccinated patients, respectively

^b Not done.



* Vaccination status

Fig. 3. Amino acid differences in the HA1 domain (nucleotides for residues 1-328 sequenced) between NCH/933/95 (the vaccine strain of autumn 1997), SDN/5/97 (a new reference strain) and the 20 strains isolated in 1998. Abbreviations as in Fig. 3. The eight SDN/97-like strains above from FN/575/98 to FN/594/98 form subgroup a, and the 10 strains below from FN/573/98 to FN/593/98 form subgroup b in Fig. 2.

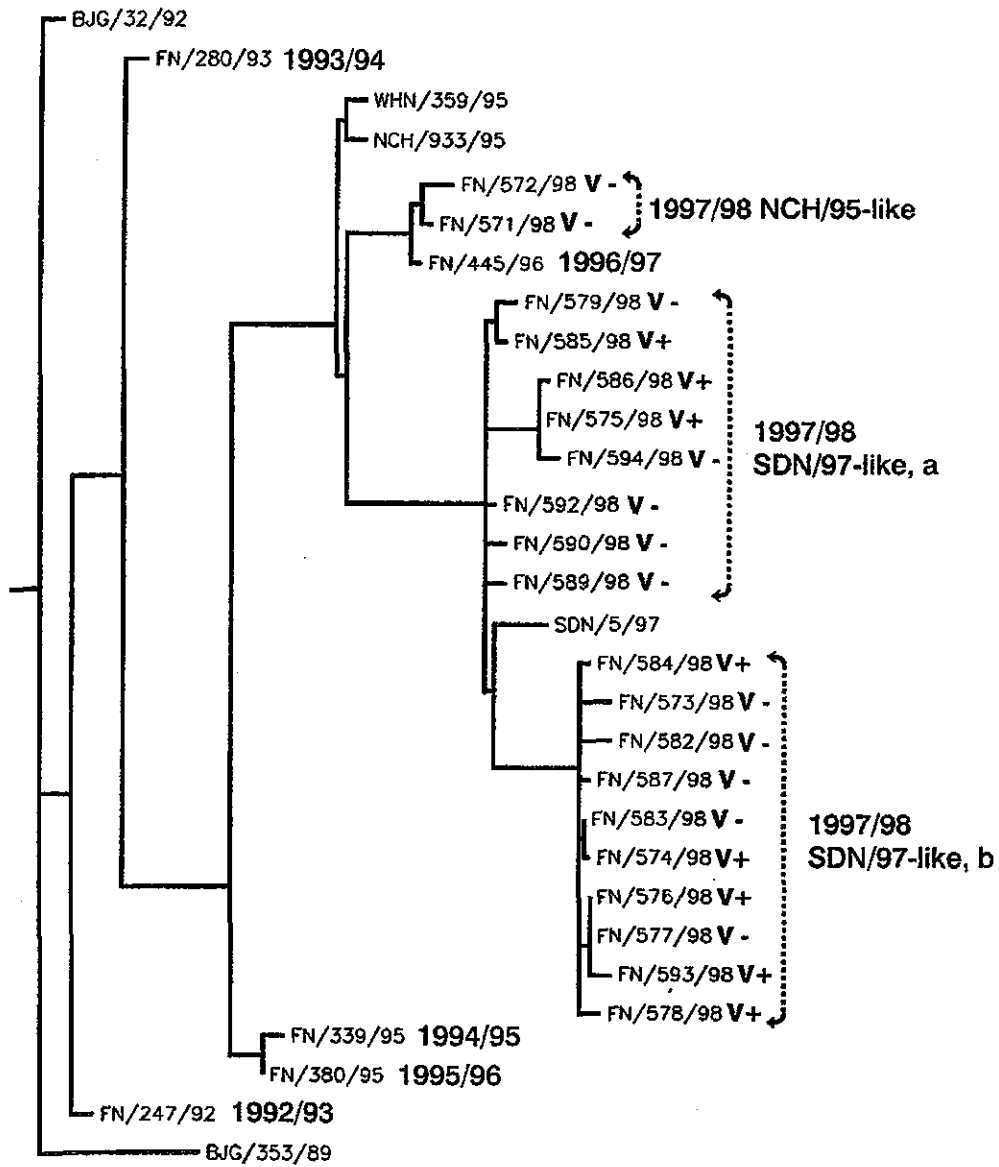


Fig. 2. Phylogenetic relationships of the HA1 sequences of the field strains isolated in 1998 complemented with reference strains and examples of viruses isolated in Finland during previous epidemic seasons. A maximum likelihood method (Phylip, DNAML) was applied. The tree grows to the right. Horizontal lines are proportional to the number of nucleotide changes; vertical lines are for spacing only. Forty-eight nucleotide substitutions (4.9%) differentiated BJK/353/89 from FN/593/98. The vaccination status of the 1997/1998 patients is indicated (V +, V -); a and b refer to the phylogenetic subgroups of SDN/97-like viruses. All field strains isolated in Finland were grown exclusively in MDCK cell cultures. Abbreviations: BJK: Beijing; FN: Finland; NCH: Nanchang; SDN: Sydney; WHN: Wuhan.

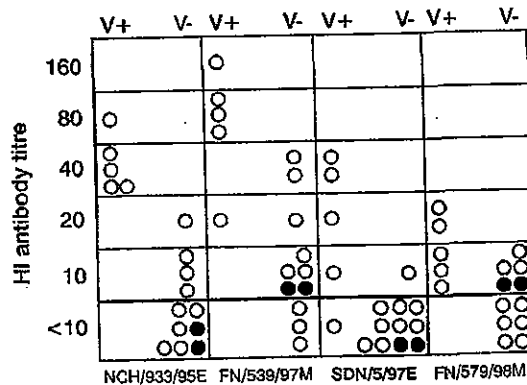


Fig. 4. Acute phase HI antibody status of the 16 patients from whom NCH/933/95-like virus (black symbols) or SDN/5/97-like virus (open symbols) were isolated in 1998 in Sodankylä, Finland. V + refers to vaccinated and V - to non-vaccinated subjects. E refers to egg-grown and M to MDCK-grown viruses. Other abbreviations as in Fig. 2.

Clin Infect Dis 2002; 35: 168-174

Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children.

Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, Massimini A, Herzog C, Principi N.

小児の反復性急性中耳炎予防における経鼻ウイルスインフルエンザワクチンの効果について

【要約】

急性中耳炎（以下 AOM）を繰り返す小児における AOM 新規罹患の予防に関する経鼻的、不活化、ウイルスサブユニットワクチンの効果を評価するため、1 歳から 5 歳の小児 133 人を無作為にワクチン接種群（67 人）と非ワクチン接種群（66 人）に分けた。6 ヶ月間で、ワクチン接種群の 24 人（35.8%）に計 32 回の AOM 罹患を認め、非ワクチン接種群の 42 人（63.6%）に計 64 回の AOM 罹患を認めた。ワクチン接種による AOM 予防効果は、43.7%（95%信頼区間、18.6-61.1, $P=0.002$ ）であった。インフルエンザシーズン前にワクチン接種した小児はシーズン突入後にワクチン接種した小児よりも統計学的有意に良好な結果が認められた。中耳の滲出性炎症の累積期間は非ワクチン接種群よりもワクチン接種群で有意に短かった。本結果より、経鼻的ウイルスインフルエンザワクチンは、AOM を繰り返す 5 歳未満の小児において、AOM 予防の一つとなりうる。

【はじめに】

乳幼児は AOM を繰り返しやすくその予防は重要である。成人に対しては、経鼻ウイルスインフルエンザワクチンの有効性、安全性はともに証明されているが、これまで報告のない AOM を繰り返す乳幼児を対象に研究を行い、報告する。

【方法】

ワクチン：Berna Biotech 社製の経鼻、不活化、ウイルスサブユニットインフルエンザワクチンを使用（A/Beijing/262/95-like, A/Sydney/5/97-like, B/Beijing/184/94-like）。

対象者及び診断基準：調査前 2～8 週間に AOM の既往があり、6 ヶ月間に 3 回以上 AOM の既往がある、または 12 ヶ月間に 4 回以上の既往がある 1～5 歳の小児を対象とした。症状、耳鏡所見、ティンパノメトリーの所見を含む情報を診療録から得た。調査時には AOM に罹患していないことが条件であるが、滲出性中耳炎（OME）の罹患は問わなかった。急性発熱性疾患（直腸温で 38.1 度以上）、重症アトピー、インフルエンザワクチン接種をした者、後天性又は先天性免疫不全疾患、最近血液製剤を使用した者、口蓋裂、慢性鼓膜穿孔、閉塞性のアデノイド、睡眠時無呼吸症候群、換気チューブ挿入をしている者は除外した。

研究デザインおよび介入方法：一施設による前向き無作為化単純盲検法を 1999/00 シーズンにイタリアにて行った。対象とした小児を無作為にワクチン接種群とコントロール群に 1 対 1 で分け、ワクチンは 2 回接種した。研究者の盲検化を確実にするために、その割り付けとワクチン接種は特定の 2 人の研究者が行い、対象者の親に、臨床的、耳科学的追跡を行う研究者（追跡期間終了まで盲検化した特定の 1 人の研究者）と割り付けについて言及しないように依頼した。

安全性：対象者の親にワクチン接種後 4 日間毎日、対象小児の体温、全身症状（直腸温 38.1 度以上、悪寒、刺激過敏性、耳痛、咳嗽、嘔気、下痢）、鼻症状（ムズムズ感、鼻閉、鼻汁、くしゃみ）の記録をしてもらった他、安全性についての評価をもらった（悪い、良い、大変良い）。

研究手順：対象の小児に対し、計 25 週間で、研究開始時と 4～6 週ごとに調査を行った。対象の親が、ワクチンを小児が接種したことにより予防が出来ているのではないかという思いから疾患が低く見積られる可能性を少なくするために、1 週間に 2 回電話確認をした。来院時には同一の研究者が、その時までの感染歴を聴取した他、耳鏡、ティンパノメトリーおよび理学所見を得た。

発熱、耳痛、刺激過敏性及び充血または膨隆による鼓膜不透明または鼓膜の可動性消失から AOM を診断した。可動性低下、鼓膜混濁、急性感染の症状がないこと及び鼓膜の緊満または収縮所見から OME を診断した。

AOM 診断後は、熱発者に対してアセトアミノフェンを使用した以外は、アモキシシリン 10 日間投与以外の治療は行わなかった。両側性の病変は単一エピソードとした。治療終了後 4 日以内に AOM の症状が再度出現した場合は再燃とし、5~14 日で出現した場合は再発とした。6 週間以内に AOM が 2 度出現した場合は、アモキシシリンの予防投与を行った。

解析：主なアウトカム指標は、6 ヶ月間における AOM 発症、発熱性呼吸器疾患の罹患、抗生物質の使用、両側性 OME がある期間であった。ワクチンの効果を評価するために、少なくともインフルエンザシーズン開始前 1 週間にワクチン接種を終えている者とシーズン前にワクチン接種を受けていないまたは 1 回しか接種していない者に分けた。インフルエンザシーズンは、イタリアのサーベイランスにより、ウイルスがはじめて分離されてから最後に分離された期間とした。

統計解析：統計解析ソフト SAS を使用し、カイ二乗検定、t 検定、多変量ロジスティック回帰分析、等の解析手段をとった。

【結果】

Table1 に 1999 年 12 月 9 日から 2000 年 1 月 18 日までに参加した対象者 133 人の小児の属性を示した。67 人をワクチン接種、66 人をコントロール群に無作為に割り付けた。両群の属性に、統計学的有意差は認めなかった。ワクチン接種群の内 2 人、コントロール群の内 5 人は期間中に化学的予防投与を受けた。全体の追跡期間は、ワクチン接種群で 1637 patient-weeks、コントロール群で 1567 patient-weeks であった。

Table2 に調査期間中の発熱性呼吸器疾患、AOM 罹患、抗生剤の使用状況を示した。発熱性呼吸器疾患の罹患、抗生剤の使用、1 回以上の AOM 罹患、2 回以上の AOM 罹患に関して、ワクチン接種群の方がコントロール群よりも統計学的に良好なアウトカムを示した。

Table3 では、参加時期とインフルエンザシーズンに関連した AOM 罹患について検討した。主流行株は A/H3N2 であった。133 小児中 65 人がインフルエンザシーズン前に参加し、68 人がシーズン中に参加した。参加時期によらず常にワクチン接種群の方が AOM 罹患は少なかったが、統計学的有意差を検出したのは、インフルエンザシーズン中と全期間の AOM 罹患であった。

Table4 では、性、年齢、託児施設利用状況、受動喫煙による AOM 罹患について検討した。月齢 25 ヶ月以上、女児、託児所の利用者、受動喫煙がない者で統計学的有意性を検出した。

ワクチン接種群 65 人中 26 人 (40.0%) に両側性 OME、11 人 (16.9%) に片側 OME を認め、28 人 (43.1%) には滲出病変はなかった。コントロール群 61 人中 35 人 (57.4%) に両側性 OME、15 人 (24.6%) に片側 OME を認め、11 人 (18.0%) には滲出病変はなかった。滲出病変がない小児は、両群間で統計学的有意差を認めた ($P=0.004$)。両側の滲出病変が存在する期間の合計は、ワクチン接種群で 58.0%、コントロール群 74.5% で統計学的有意差を認めた ($P>0.0001$)。

Table5 に接種後 4 日間の副反応についてまとめた。重篤な副反応は報告されなかった。小児の親の 67 人中 66 人 (98.5%) がワクチン接種の安全性の評価を大変良いまたは良いと答えた。

【考察】

本研究の一連の結果から、経鼻的ウイルスワクチンは、AOM を繰り返す 5 歳未満の小児において、AOM 予防の一つとなりうる。

場所：イタリア

シーズン：1999/00 シーズン

研究デザイン：一施設による前向き無作為化単純盲検法、経鼻的ウイルスワクチン接種とコントロール群への割り付けが行われた。

対象者：調査前 2~8 週間に AOM の既往があり、6 ヶ月間に 3 回以上 AOM の既往がある、または 12 ヶ月間に 4 回以上の既往がある 1~5 歳の小児

主要な結果：ワクチン接種による AOM 予防効果は、43.7% (95%信頼区間、18.6-61.1, $P=0.002$)

要約者のコメント：経鼻ワクチンの小児 AOM への予防効果について、エビデンスの一つとなりうる。

Table 1. Characteristics of 133 consecutive children who received intranasal virosomal influenza vaccine to prevent acute otitis media.

Characteristic	Vaccine recipients (n = 67)	Control subjects (n = 66)
Male sex	38 (56.7)	42 (63.6)
Age		
Mean months ± SD	32.6 ± 14.6	36.2 ± 15.9
≤24 months	27 (40.3)	22 (33.3)
>24 months	40 (59.7)	44 (66.7)
Enrolled before influenza period	32 (47.8)	33 (50.0)
Breast-feeding	59 (88.1)	58 (87.9)
Duration of breast-feeding, mean months ± SD	5.7 ± 3.4	5.4 ± 3.1
Prolonged use of pacifier	13 (19.4)	13 (19.7)
≥1 older sibling	23 (34.3)	22 (33.3)
No. of cohabiting family members, mean ± SD	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.5
Passive exposure to smoking	10 (14.9)	9 (13.6)
Day care attendance	50 (74.6)	54 (81.8)
Hospitalization in the previous 3 months	1 (1.5)	3 (4.5)
Time since last episode of AOM, median days (range)	21 (14-45)	30 (15-60)
Presence of otitis media with effusion	59 (88.0)	59 (89.4)
Previous adenoidectomy	0	2 (3.0)

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified. Differences were NS. AOM, acute otitis media.

Table 2. Effectiveness of influenza vaccine, as indicated by the occurrence of febrile respiratory illness and acute otitis media (AOM) and the receipt of antibiotic treatment in children during the 6-month period after the administration of vaccine.

Variable	Vaccine recipients (n = 67)	Control subjects (n = 66)	Vaccine efficacy, %	P
Febrile respiratory illness ^a	55 (82.1)	63 (95.5)	13.2	.03
Receipt of ≥1 course of antibiotics	26 (38.8)	42 (63.6)	38.9	.007
≥1 episode of AOM	24 (35.8)	42 (63.6)	43.7	.002
1 episode of AOM	18 (26.9)	26 (39.4)	31.8	.21
≥2 episodes of AOM	6 (9.0)	16 (24.2)	63.1	.03

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified.

^a Temperature ≥38.1°C.

Table 3. Occurrence of acute otitis media (AOM), by timing of vaccination and influenza season, among children who received influenza vaccine to prevent AOM.

Time of enrollment, patient group	Total	Children with ≥1 episode of AOM		
		Before influenza season	During influenza season	After influenza season
Before influenza season				
Vaccine recipients (n = 32)	6 (18.8) ^a	2 (6.3)	2 (6.3) ^b	2 (6.3)
Control subjects (n = 33)	17 (51.5)	2 (6.0)	10 (30.3)	5 (15.2)
Reduction, % (P)	63.6 (.01)	—	79.5 (.02)	58.9 (.42)
During influenza season				
Vaccine recipients (n = 35)	18 (51.4) ^a	—	11 (31.4) ^b	7 (20.0)
Control subjects (n = 33)	25 (75.8)	—	18 (54.5)	7 (21.2)
Reduction, % (P)	32.1 (.06)	—	42.4 (.09)	5.6 (.85)

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise specified.

^a Comparison of groups vaccinated before and during influenza season, P = .01.

^b Comparison of groups vaccinated before and during influenza season, P = .02.

Table 4. Occurrence of acute otitis media in relation to epidemiological factors among children who received influenza vaccine to prevent acute otitis media.

Factor	Vaccine recipients (n = 67)	Control subjects (n = 66)	P
Age			
12-24 months	8/27 (29.6)	13/22 (59.1)	.07
25-60 months	16/40 (40.0)	29/44 (65.9)	.03
Sex			
Male	12/38 (31.6)	23/42 (54.8)	.06
Female	12/29 (41.4)	19/24 (79.2)	.01
Day care attendance			
Yes	19/50 (38.0)	34/54 (63.0)	.01
No	5/17 (29.4)	8/12 (66.7)	.10
Passive exposure to smoking			
Yes	7/10 (70.0)	6/9 (66.7)	1.00
No	17/57 (29.8)	36/57 (63.2)	.0007

NOTE. Data are no. of patients with factor/no. in the subgroup (%). P value is for the comparison of vaccine recipients and control subjects for each subgroup.

Table 5. Occurrence of clinical adverse events during the 4 days after administration of each dose of influenza vaccine to children.

Adverse event	No. (%) of patients	
	After first dose (n = 67)	After second dose (n = 67)
Systemic		
Rectal temperature $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$	6 (9.0)	2 (3.0)
Shivering	4 (6.0)	5 (7.5)
Irritability	12 (17.9)	17 (25.4)
Earache	5 (7.5)	7 (10.4)
Nausea	1 (1.5)	2 (3.0)
Diarrhea	2 (3.0)	3 (4.5)
Coughing	29 (43.3)	19 (28.4)
≥ 1 systemic event	36 (53.7)	33 (49.3)
Local events		
Irritation	7 (10.4)	7 (10.4)
Sneezing	20 (29.9)	19 (28.4)
Stuffy nose	29 (43.3)	22 (32.8)
Runny nose	29 (43.3)	27 (40.3)
≥ 1 local event	43 (64.2)	33 (49.3)

NOTE. Differences were NS.

Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organization.

Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, and Nichol KL

3つのマネジドケア機構の高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性にハイリスク状態が及ぼす影響

【要約】

この一連のコホート研究は、米国の3つのマネジドケア機構 (MCO) のハイリスク状態の高齢者サブグループでインフルエンザに関連する入院または死亡のリスクと、インフルエンザワクチンの有効性を評価したものである。ベースライン時の特性と転帰 (アウトカム) はコンピューター化されたデータベースより得られた。1996/97 シーズンには 122,974 人、1997/98 シーズンには 158,454 人がコホートに含まれた。ワクチン未接種者のうち、肺炎/インフルエンザによる入院または死亡は、1年目には健常者で 1,000 人当たり 8.2 人、ハイリスク状態の者で 1,000 人当たり 38.4 人であり、2年目には健常者で 1,000 人当たり 8.2 人、ハイリスク状態の者で 1,000 人当たり 29.3 人であった。調整後、ワクチン接種は入院や死亡の発生を 1年目には 48% (95%信頼区間 (CI) 42-52)、2年目には 31% (95%CI, 26-37) 減らすことに関連していた。有効性の推定値は統計学的に有意であり、健常者でもハイリスク状態の者においても総じて一貫していた。しかし絶対危険度減少はハイリスク状態の者において健常者より 2.4 から 4.7 倍高かった。全ての高齢者がワクチン接種によりかなりの恩恵を受けるであろう。しかし、インフルエンザの影響はハイリスク状態の者においてより大きい。

【対象と方法】

研究の設定状況 この研究は、米国の3つの大きなMCOの行政的臨床的データベース由来のデータをプールしてタイムリーにインフルエンザワクチンの有効性を評価するのが目的である。Health Partners (HP) はミネソタとウィスコンシンに 89 万人、Kaiser Permanente Northwest Division (KPNW) はポートランド、オレゴン、バンクーバー、ワシントン地域に約 42 万人、Oxford Health Plans (Oxford) はニューヨーク、ニュージャージー、ペンシルベニア、コネチカットに 180 万人の会員を持つ。HP、KPNW では高齢者全員のデータを入手できたが、Oxford ではニューヨーク市都市地域と隣接地域に住む高齢者のデータしか集められなかった。

研究対象 対象者は3つのMCOのうちの1つに1年以上前から属する65歳以上の者とした。施設入所者のワクチン接種の情報は不完全だと考えられたので除外した。1996/97年には122,974人、1997/98年には158,454人が対象となった。

ベースライン時に、対象を外来または病院のデータベースに基づき ICD-9-CM によって次の7つのコードに分けられた。(1) 肺疾患と心疾患の合併、(2) 肺疾患 (3) 心疾患 (4) 糖尿病やその他の内分泌疾患 (5) 免疫抑制状態 (腎疾患、免疫不全、臓器移植患者、がん) (6) その他の合併症 (痴呆、脳卒中、血管炎、リウマチ疾患) (7) 健康老人 (記録に1~6までのものが何もない)。他に、年齢、性別、入院や外来の回数、前年に肺炎またはインフルエンザによる入院歴を調べた。

インフルエンザワクチン接種とシーズン 3価不活化ワクチンが勧められた。1996/97 シーズンには、全米で5週連続ベースラインレベルを越える流行が起こった。流行株の主流は A(H3N2) で、その年のワクチン株とよく合致した。1997/98 シーズンには、インフルエンザ流行レベルは似ていたが、A/H3N2/Sydney-like が優位な株となり、その年のワクチン株 A/H3N2/Wuhan-like との合致に乏しかった。CDC のインフルエンザサーベイランスにより、インフルエンザシーズンを定義した。ワクチン接種歴は、MCO のデータベースによって確認した。

プライマリーアウトカム測定 検出力を上げ、ハイリスク集団のワクチン有効性をより精密に推定するために、肺炎とインフルエンザの入院または死亡 (ICD-9-CM 480-487) をプライマリーアウトカムとした。

データ解析 EpiInfo, version6 (CDC) を用いて、アウトカム出現の 20%の減少を、85%のチャンスで検出するためには最小コホート人数 27,000 人が必要と推定した。この計算には、ワクチン接種率が 55%、イベント発生割合が 3%、両側 $\alpha=0.05$ を使った。二変量解析には、SPSS を用い、連続変数に Student の t 検定を、カテゴリー変数に χ^2 検定を用いた。ワクチン接種とアウトカムの関係について多変量ロジスティック回帰を用いて、年齢、性別、場所、合併症、入院や外来の回数、肺炎インフルエンザによる入院の既往などで調整したオッズ比と 95%CI を算出した。ワクチン有効性 (VE) を $1 - OR \times 100\%$ 、1,000 人接種者当たりの絶対危険度減少 (ARRs) を VE とワクチン未接種者のアウトカム割合の積で算出した。ひとつのアウトカムを阻止するために治療 (すなわちワクチン) を要する人数 (NNT) は $(1/ARR) \times 1,000$ で算出した。

【結果】

全体のワクチン接種率は 1 年目に 57.7%、2 年目に 58.1%であった。

表 1 : どちらの年も、ワクチン接種者のほうがやや高齢で、ハイリスク状態の者が多く、外来受診回数が多かった。前 12 ヶ月の入院割合はワクチン接種群と未接種群の間で差がなかった。

表 2 : 1 年目に 1961 人、2 年目に 2555 人が肺炎インフルエンザで入院または死亡した。全サブグループで 2 年ともワクチン未接種群の入院または死亡が多かった。

表 3 : ワクチンによる肺炎インフルエンザによる入院または死亡の減少は、1 年目で 48% (95%CI、42-52)、2 年目で 31% (95%CI、26-37) であった。

図 1 : サブグループ分析によれば両年度とも疾患別に見ても一貫してワクチンが有効であった。

表 4 : サブグループによって、絶対有効性は異なった。1 年目にはワクチン接種は、健康な人では 1,000 人中 3.8 人、何か一つ疾患のある人では 1,000 人中 18 人の肺炎インフルエンザによる入院または死亡を防止した。2 年目はそれぞれ 3.5 人、8.5 人だった。2 年目のひとつのアウトカムを阻止するためにワクチン接種を要する人数はハイリスクグループでは 50~150、健常群では 290 であった。

【考察】

コホートの規模が大きいののでサブグループごとに詳細にワクチン有効性が算出でき、一貫した傾向を見ることができた。ワクチン未接種者でハイリスク状態の者にアウトカム発生割合が高く、健康な者が一番低いことも示した。よって、絶対有効性はハイリスク高齢者で一番高い。にもかかわらず、ワクチン接種は健康なものを含め全てのサブグループで有益であった。2 年目はワクチン株と流行株が一致に乏しかったが、効果が見られた。ワクチンにはある程度の交差防御があるかもしれない。

ワクチン接種の誤分類のおそれがあるが、誤分類はワクチン有効性を低める方向に働いている。診療記録とデータベースの情報の一致度は 90%以上あった。急性呼吸器疾患や心疾患、糖尿病などによる外来受診や入院などの他のアウトカムは含めなかったため、ワクチンの全ての健康に寄与する効果は低く見積もっている。ワクチンの恩恵を受ける 65 歳以上の高齢者、特にハイリスク高齢者に年 1 回の接種を勧めることに努力すべきである。

場所 : 米国、シーズン : 1996/97、1997/98

流行株 : 1996/97 の合致度は良好だった。1997/98 の流行株は A/H3/N2/Sydney-like、ワクチン株は A/H3/N2/Wuhan-like であった。

対象集団 : マネジドケア機構会員の 65 歳以上の者

研究デザイン : コホート研究

主要結果 : ワクチンによる肺炎インフルエンザによる入院または死亡の減少は、1 年目で 48% (95%CI、42-52)、2 年目で 31% (95%CI、26-37) であった。

Table 1. Baseline characteristics of elderly subjects in a study of the effectiveness of influenza vaccine, according to study year.

Characteristic	1996-1997 (n = 122,974)			1997-1998 (n = 158,454)		
	Vaccinated group (n = 71,005)	Unvaccinated group (n = 51,969)	P	Vaccinated group (n = 92,001)	Unvaccinated group (n = 66,453)	P
Mean age ± SD	74.2 ± 6.3	74.0 ± 6.9	<.001	74.3 ± 6.4	73.9 ± 6.8	<.001
Female sex	56.0	58.9	<.001	56.0	59.7	<.001
High risk ^a	46.9	40.7	<.001	62.9	51.1	<.001
Heart and lung disease	7.2	6.1	<.001	12.7	10.5	<.001
Lung disease	16.0	13.0	<.001	28.0	22.3	<.001
Heart disease	27.7	24.2	<.001	33.8	27.6	<.001
Diabetes	13.2	10.6	<.001	15.2	12.1	<.001
Immunosuppression ^b	6.0	5.5	<.001	18.5	14.0	<.001
Other comorbid conditions ^c	5.0	6.3	<.001	5.7	5.8	.23
No. of hospitalizations during 12-month baseline period, mean ± SD	0.21 ± 0.60	0.21 ± 0.65	.91	0.22 ± 0.62	0.22 ± 0.68	.44
No. of outpatient visits during 12-month baseline period, mean ± SD	10.02 ± 12.13	9.23 ± 14.93	<.001	13.49 ± 14.77	10.87 ± 17.02	<.001
Hospitalization for pneumonia or influenza during 12-month baseline period	1.0	1.1	.07	0.8	0.8	.94

NOTE. Data are percentage of patients, unless otherwise indicated. Shown are data pooled for the 3 study sites (HealthPartners, Kaiser Permanente Northwest Division, and Oxford Health Plans).

^a At least 1 of the listed comorbid conditions (see Materials and Methods) diagnosed in outpatients or inpatients during the 12-month baseline period.

^b Renal disease, hematologic or nonhematologic cancer, or receipt of a solid-organ transplant.

^c Dementia/stroke, vasculitis, or rheumatologic disease.

Table 2. Numbers of outcome events among vaccinated and unvaccinated study subjects in a study of the effectiveness of influenza vaccine.

Date, risk group, vaccination status	No. (%) of outcomes
1996-1997	
All	
Vaccinated (n = 71,005)	896 (1.3)
Unvaccinated (n = 51,969)	1065 (2.0)
Healthy	
Vaccinated (n = 37,693)	201 (0.5)
Unvaccinated (n = 30,843)	254 (0.8)
High risk ^a	
Vaccinated (n = 33,312)	695 (2.1)
Unvaccinated (n = 21,126)	811 (3.8)
Heart and lung disease	
Vaccinated (n = 5112)	229 (4.5)
Unvaccinated (n = 3173)	262 (8.3)
Lung disease	
Vaccinated (n = 11,377)	344 (3.0)
Unvaccinated (n = 6737)	388 (5.8)
Heart disease	
Vaccinated (n = 19,639)	471 (2.4)
Unvaccinated (n = 12,596)	548 (4.4)
Diabetes	
Vaccinated (n = 9390)	185 (2.0)
Unvaccinated (n = 5525)	197 (3.6)
Immunosuppression ^b	
Vaccinated (n = 4281)	214 (5.0)
Unvaccinated (n = 2882)	247 (8.6)
Other comorbid conditions ^c	
Vaccinated (n = 3531)	107 (3.0)
Unvaccinated (n = 3278)	228 (7.0)
1997-1998	
All	
Vaccinated (n = 92,001)	1293 (1.4)
Unvaccinated (n = 66,453)	1262 (1.9)
Healthy	
Vaccinated (n = 34,155)	164 (0.5)
Unvaccinated (n = 32,489)	267 (0.8)
High risk ^a	
Vaccinated (n = 57,846)	1129 (2.0)
Unvaccinated (n = 33,964)	995 (2.9)
Heart and lung disease	
Vaccinated (n = 11,728)	423 (3.6)
Unvaccinated (n = 6984)	394 (5.6)
Lung disease	
Vaccinated (n = 25,727)	645 (2.5)
Unvaccinated (n = 14,842)	555 (3.7)

(continued)

Table 2. (Continued.)

Date, risk group, vaccination status	No. (%) of outcomes
Heart disease	
Vaccinated (n = 31,094)	743 (2.4)
Unvaccinated (n = 18,350)	661 (3.6)
Diabetes	
Vaccinated (n = 13,966)	323 (2.3)
Unvaccinated (n = 8025)	255 (3.2)
Immunosuppression ^b	
Vaccinated (n = 17,055)	484 (2.8)
Unvaccinated (n = 9287)	477 (5.1)
Other comorbid conditions ^c	
Vaccinated (n = 5230)	119 (2.3)
Unvaccinated (n = 3872)	174 (4.5)

^a At least 1 of the listed comorbid conditions (see Materials and Methods) diagnosed in outpatients or inpatients during the 12-month baseline period.

^b Renal disease, hematologic or nonhematologic cancer, or receipt of a solid-organ transplant.

^c Dementia/stroke, vasculitis, or rheumatologic disease.

Table 3. Effectiveness of influenza vaccination in reducing the risk of hospitalization for pneumonia and influenza or death from all causes.

Risk group	1996-1997		1997-1998	
	Vaccine effectiveness, % (95% CI)	P	Vaccine effectiveness, % (95% CI)	P
All	48 (42-52)	<.001	31 (26-37)	<.001
Healthy patients	46 (34-56)	<.001	42 (28-52)	<.001
High risk ^a	47 (40-53)	<.001	29 (22-35)	<.001
Heart and lung disease	47 (35-57)	<.001	28 (17-38)	<.001
Lung disease	48 (38-56)	<.001	27 (18-36)	<.001
Heart disease	49 (42-56)	<.001	30 (21-37)	<.001
Diabetes	50 (37-60)	<.001	21 (6-34)	.009
Immunosuppression ^b	43 (30-53)	<.001	39 (30-47)	<.001
Other comorbid conditions ^c	56 (44-66)	<.001	39 (24-51)	<.001

^a At least 1 of the listed comorbid conditions (see Materials and Methods) diagnosed in outpatients or inpatients during the 12-month baseline period.

^b Renal disease, hematologic or nonhematologic cancer, or receipt of a solid-organ transplant.

^c Dementia/stroke, vasculitis, or rheumatologic disease.

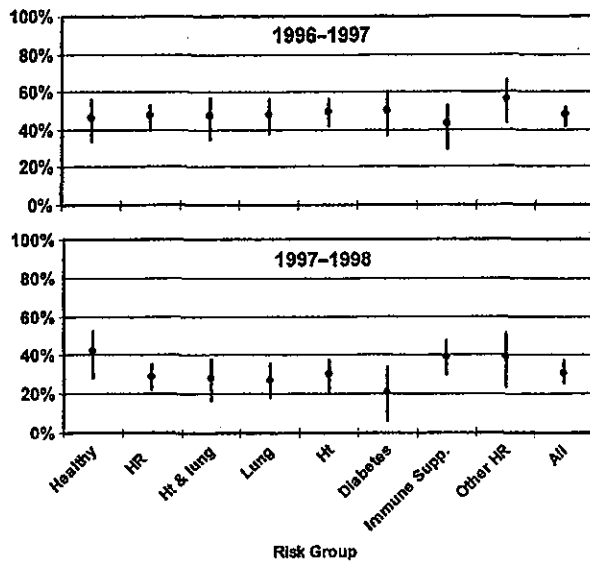


Figure 1. Effectiveness of influenza vaccination for reducing pneumonia/influenza hospitalizations or deaths due to all causes among high-risk (HR) and healthy elderly individuals during the 1996-1997 (*top*) and 1997-1998 (*bottom*) influenza seasons. Shown are the estimates for vaccine effectiveness (calculated as $1 - \text{adjusted OR}$) along with their 95% CIs. Ht, heart; Immune Supp., immunosuppression.

Table 4. Absolute risk reductions for pneumonia/influenza hospitalizations or death due to all causes associated with vaccination and corresponding numbers of persons needed to vaccinate to prevent 1 outcome.

Risk group	1996–1997			1997–1998		
	Event rate/1000 unvaccinated persons	Absolute risk reduction/1000 persons vaccinated ^a	No. needed to vaccinate to prevent 1 outcome ^b	Event rate/1000 unvaccinated persons	Absolute risk reduction/1000 persons vaccinated ^a	No. needed to vaccinate to prevent 1 outcome ^b
All	20.5	9.8	102	19.0	5.9	170
Healthy patients	8.2	3.8	264	8.2	3.5	290
High risk ^c	38.4	18.0	55	29.3	8.5	118
Heart and lung disease	82.6	38.8	26	56.4	15.8	63
Lung disease	57.6	27.6	35	37.4	10.1	99
Heart disease	43.5	21.3	47	36.0	10.8	93
Diabetes	35.7	17.8	56	31.8	6.7	150
Immunosuppression ^d	85.7	36.9	27	51.4	20.0	50
Other comorbid conditions ^e	69.6	39.0	26	44.9	17.5	57

^a Event rate in unvaccinated persons multiplied by vaccine effectiveness (table 3).

^b $(1/\text{absolute risk reduction}) \times 1000$.

^c At least 1 of the listed comorbid conditions (see Materials and Methods) diagnosed in outpatients or inpatients during the 12-month baseline period.

^d Renal disease, hematologic or nonhematologic cancer, or receipt of a solid-organ transplant.

^e Dementia/stroke, vasculitis, or rheumatologic disease.

Vaccine 2002; 20: 2494-2499.

Efficacy and cost-effectiveness of influenza vaccination of the elderly in a densely populated and unvaccinated community

Wang CS, Wang ST, Chou P.

人口過密でインフルエンザワクチン未接種地域における、高齢者に対するワクチン接種の有効性と費用効果性

【要約】

経済的な理由から、発展途上国で行われている数限られたインフルエンザ予防接種プログラムのほとんどがハイリスク高齢者を対象であった。台湾の南部 A-Lein 地区で、2ヶ月間に渡りインフルエンザワクチン接種キャンペーンを全高齢者に行い、任意で接種をおこなった。高齢者に対するワクチン接種の有効性と費用対効果性を検討した結果、接種群と非接種群を比較すると、入院と死亡率に有意な差がみられた。年齢、性別、ハイリスク要因は入院と死亡に有意に影響していた。これに対し、ワクチン接種だけが有意に予防的に影響していた。ワクチン接種による1人当たりの費用節減効果は、少なくとも接種費用の3倍であった。我々は、ハイリスクの高齢者だけでなく、全ての高齢者に対して、毎年、ワクチン接種を受けることを強く推奨する。

【はじめに】

台湾は亜熱帯地域に位置し、人口密度は世界でも第2ランクと高く、過去10年間あまりで高齢者人口割合は着実に増加した。1998年10月、台湾ではじめてのワクチン接種プログラムが、ハイリスク者に対してのみ実施された。これに関する公式データは公表されなかったため、多くの保健関係者はこのプログラムの有効性を疑った。しかし、我々の死亡の臨床観察は、インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ関連疾患による超過死亡が示唆された。

【方法】

対象：台湾南部 A-Lein 地区の65歳以上の全高齢者2351人。1998年10月1日～12月31日の健康キャンペーン後、任意の接種群1326人、その内181人が心疾患や糖尿病などのハイリスク群。非接種群1025人中345人が連絡とれなかった。死亡データは役所の死亡届から、入院データは電話面接や地域の保健センター来訪者から、1年間追跡して入手した。入院や死亡の原因は次の疾患の有無でカテゴリー化した。循環器疾患（心筋梗塞、虚血性心疾患、不整脈、高血圧症、心不全、脳血管疾患）、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、喘息）、肺炎またはインフルエンザ関連疾患、その他。インフルエンザの診断は、呼吸症状や筋肉痛、不快感を伴う38℃以上の突然の発熱。ワクチン株は A/Beijing/262/95-like(H1N1), A/Sydney/5/97-like(H3N2), B/Beijing/184/93-like。循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺炎などの平均入院費用は、1999年の台湾保健省のデータをもとにした。節減費用は次のように求めた。平均節減額=(非接種群平均入院費用)-(接種群平均入院費用)-(ワクチン接種プログラム平均費用)。リスク差、相対危険比、有効性は、入院と死亡に関して、接種群と非接種群間の比較で計算された。有効性は非接種群が接種したと仮定した時のインフルエンザ罹患割合を次の通り計算した。
$$\frac{((\text{非接種群の累積罹患率}) - (\text{接種群の累積罹患率}))}{(\text{非接種群の累積罹患率} \times 100\%)}$$
。統計ソフト Stata を使用。

【結果】

(1)接種群と非接種群の特徴 (Table 1) : 性別割合は両群に差なし。年齢は非接種群が有意に高かった(接種群 73.3 歳、非接種群 74.2 歳)。ハイリスク者割合は接種群が有意に多かった(接種群 13.7%、非接種群 0.9%)。

(2)接種群と非接種群の入院原因別危険度 (Table 2) : 入院データが入手できなかった接種群 22 名と非接種群 345 名は削除された。ワクチン有効性の指標として用いた原疾患の予防指数は、(1-相対危険比)×100%で求め、それぞれ、循環器疾患 50%、慢性閉塞性肺疾患 84%、肺炎・インフルエンザ関連疾患 67%、その他の疾患 49%であった。

(3)接種群と非接種群間の死因別危険度 (Table 3) : Table 2 同様、予防指数はそれぞれ、循環器疾患 65%、慢性閉塞性肺疾患 74%、肺炎・インフルエンザ関連疾患 91%、その他の疾患 54%であった。

(4)ロジスティック回帰分析による入院及び死亡の危険因子 (Table 4) : 年齢、性別、ハイリスク者、ワクチン接種は、入院と死亡の有意な危険因子であった。ハイリスク者のオッズ比は、入院が 4.32、死亡が 5.09 であった。一方、ワクチン接種のオッズ比は入院が 0.27、死亡が 0.22 とリスクを下げていた。

(5)節減費用 (Table 5) : 節減費用は Table 2 のリスク差にそれぞれの疾患に関する平均入院費用を掛けて求めた。接種群における循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺炎・インフルエンザ関連疾患の 3 疾患による 1 人当たりの入院費用の節減額は US\$ 57.7 であった。節減額は非接種群の費用の 3 倍であった。

【考察】

65 歳以上の地域高齢者にワクチン接種を無料で行った結果、先進国に劣らない結果が得られた。非接種群に比べ、接種群には有意にハイリスク者が多かった(Table 1)。しかし、ワクチン接種の有効性や費用効果性の根拠は得られた。ハイリスク者要因の他に、性、年齢を補正しても、ワクチン接種は入院や死亡を有意に減少させていた。ワクチン接種は、ハイリスク者だけでなく、全ての高齢者に行うべきである。今回、対象となった地域は亜熱帯の発展途上地域で人口過密地区であった。このような地域はインフルエンザが蔓延しやすい。従って、高齢者の健康管理が尚一層、重要であり、それにより費用節減も維持できる。今後の課題として、入院費の正味費用の分析を行い、本来の接種効果を測定したい。

場所、シーズン : 台湾南部 A-Lein 地区、1998/99 シーズン

流行株 : 記載なし

ワクチン株 : A/Beijing/262/95-like(H1N1), A/Sydney/5/97-like(H3N2), B/Beijing/184/93-like

対象集団 : 65 以上の全住民 2351 人 (接種群 1326 人、非接種群 1025 人)

研究デザイン : 1 年間の追跡研究

主要結果 : ①有効性について : 入院に対する循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺炎・インフルエンザ関連疾患のそれぞれの予防指数は、50%、84%、67%であった。また、死亡に対するそれは、65%、74%、91%であった。

②経費節減について : 接種群における循環器疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺炎・インフルエンザ関連疾患の 3 疾患による入院費用の節減額は US\$ 57.7 であり、これは、非接種群の節減額の 3 倍であった。

Table 1
Demographic data for vaccinated and unvaccinated subjects in A-Lein Township, Taiwan, 1999

Variables	Vaccinated group (n = 1326)		Unvaccinated group (n = 1025)		P-value
	Number	Percentage	Number	Percentage	
Binary ^a					
Gender					0.9
Male	589	44.4	340	44.7	
Female	737	55.6	421	55.3	
High risk subjects	181	13.7	9	0.9	<0.0001
Continuous ^b	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age	73.3	5.7	74.2	6.8	0.001

^a Comparison of binary data was done using Fisher's exact test.

^b Comparison of the mean of continuous data was conducted using Student's *t*-test.

Table 2
Risks of hospitalization for various causes among influenza vaccinated and non-vaccinated subjects in A-Lein Township, Taiwan, 1999

Causes of hospitalization	Vaccinated group ^a (n = 1304)		Unvaccinated group ^b (n = 680)		Difference (%)	Risk ratio	Preventive fraction (%) ^c
	Number	Percentage	Number	Percentage			
All	102	7.8	125	18.4	-10.6 [-13.8, -7.3] ^d	0.43 [0.33, 0.54] ^d	57
Cardiovascular diseases	20	1.5	21	3.1	-1.6 [-3.0, -0.1] ^d	0.5 [0.27, 0.91] ^d	50
COPD ^e	5	0.4	16	2.4	-2.0 [-3.2, -0.8] ^d	0.16 [0.05, 0.44] ^d	84
Pneumonia and influenza related diseases	15	1.2	24	3.5	-2.4 [-3.9, -0.9] ^d	[0.17, 0.62] ^d	0.3367
Others	62	4.8	64	9.4	-4.7 [-7.1, -2.2] ^d	0.51 [0.36, 0.71] ^d	49

^a Hospitalization data not available for 22 subjects in vaccinated group and 345 in unvaccinated group.

^b Hospitalization data not available for 22 subjects in vaccinated group and 345 in unvaccinated group.

^c Preventive fraction [(1 - risk ratio) × 100%] is the same as efficacy.

^d Ninety-five percent confidence intervals.

^e COPD: chronic obstructive pulmonary diseases.

Table 3
Risks of death from various causes among influenza vaccinated and non-vaccinated subjects in A-Lein Township, Taiwan, 1999

Causes of death	Vaccinated group (n = 1025)		Unvaccinated group (n = 1025)		Difference (%)	Risk ratio	Preventive fraction (%) ^a
	Number	Percentage	Number	Percentage			
All	37	2.8	87	8.5	-5.7 [-7.6, -3.8] ^b	0.33 [0.13, 0.75] ^b	67
Cardiovascular diseases	13	1.0	29	2.8	-1.8 [-3.0, -0.7] ^b	0.35 [0.18, 0.66] ^b	65
COPD ^c	3	0.2	9	0.9	-0.7 [-1.3, -0.03] ^b	0.26 [0.07, 0.95] ^b	74
Pneumonia and influenza related diseases	2	0.2	17	1.7	-1.5 [-2.3, -0.6] ^b	0.09 [0.02, 0.39] ^b	91
Others	19	1.4	32	3.1	-1.7 [-2.9, -0.4] ^b	0.46 [0.26, 0.80] ^b	54

^a Preventive fraction [(1 - risk ratio) × 100%] is the same as efficacy.

^b Comma-separated values in square brackets are 95% confidence intervals.

^c COPD: chronic obstructive pulmonary diseases.

Table 4
Factors affecting hospitalization and mortality after logistic regression analysis

Risk factors	Hospitalization (<i>n</i> = 1984) ^a			Mortality (<i>n</i> = 2351) ^b		
	Odds ratio	<i>P</i> -value	[95% CI]	Odds ratio	<i>P</i> -value	[95% CI]
Age ^c	1.04	<0.001	[1.02, 1.06]	1.11	<0.001	[1.08, 1.14]
Sex ^d	1.67	0.001	[1.25, 2.25]	2.15	<0.001	[1.46, 3.17]
Risk group ^e	4.32	<0.001	[2.80, 6.66]	5.09	<0.001	[2.73, 9.47]
Vaccination ^f	0.27	<0.001	[0.19, 0.37]	0.22	<0.001	[0.13, 0.35]

^a The number of elderly studied in the multivariate logistic analysis for hospitalization.

^b The number of elderly studied in the multivariate logistic analysis for mortality.

^c Age: continuous variables.

^d Sex: male vs. female.

^e Risk group: high risk vs. not-high risk subjects.

^f Vaccination: vaccinated vs. non-vaccinated.

Table 5
Cost-benefit of vaccination of elderly against influenza in A-Lein Township, Taiwan, 1999

Cost factor	Formula	Per-person expenditure (US\$) ^d
Vaccine		US\$ 12.50
Administration fee		US\$ 6.25
Total cost for each vaccination		US\$ 18.75
Average hospitalization cost pneumonia		US\$ 937.50
Risk difference in pneumonia admission		0.024
Saving per person for decreasing pneumonia	$(0.024^b \times \text{US\$ } 937.50)$	US\$ 22.50
Average cost for each COPD ^e admission		US\$ 1481.28
Savings for decreasing COPD ^e admissions	$(0.020^b \times \text{US\$ } 1481.28)$	US\$ 29.63
Average cost for each cardiovascular disease ^e admission		US\$ 1520.41
Average for cardiovascular disease admission	$(0.016^b \times \text{US\$ } 1520.41)$	US\$ 24.33
Savings for decreasing cardiovascular disease, COPD ^e , and pneumonia admissions	$(\text{US\$ } 24.33 + \text{US\$ } 29.63 + \text{US\$ } 22.50) - 18.75$	US\$ 57.71

^a The average costs of hospitalization for all cardiovascular diseases, COPD, and pneumonia are from the National Health Insurance of Taiwan in 1999. (1 NTS (New Taiwan Dollar) = US\$ 0.03125; 1 US\$ = 32 NTS).

^b Risk difference for individual cause calculated from risk difference as in Table 2.

^c COPD: chronic obstructive pulmonary diseases.

Vaccine 2002; 20: 2562-2578.

Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe Scuffham PA., West PA.

ヨーロッパにおけるインフルエンザ政策に対する対策の経済評価

【要約】

イギリス(イングランド・ウェールズ)、フランス、ドイツの3カ国の、高齢者に対するインフルエンザ政策の対策の違いによる、費用効果性を比較検討した。介入なし(未接種)群と次の6つの対策を比較した：①便宜的ワクチン接種(他の疾患のための受診時の予防接種) ②包括的ワクチン接種(一般医による接種のための来院の勧奨)、③ノイラミダーゼ抑制因子(NIs)を使った4週間の予防的薬療法、④イオンチャンネル抑制因子(ICIs)を使った4週間の予防的薬療法、⑤NIsを用いた早期治療、⑥ICIsを用いた早期治療である。その結果、ワクチン接種対策は最も費用効果性が高かった。予防的薬療法は最適な時期設定を行っても高額費用がかかった。抗ウイルス剤を用いた早期治療対策は一般医(GP)受療のニーズを高め、接種よりも高額であった。

【はじめに】

ワクチン接種プログラムには、便宜的方法(先述)と包括的方法がある。一般的に高齢者層は包括的接種の方がより高い接種率が得られるといわれている。しかし、他の対策、例えば抗ウイルス剤を使った予防的薬療法や抗ウイルス剤を治療の早い段階で使う方法もある。インフルエンザに対する抗ウイルス剤を使った予防的薬療法にはNIsとICIsがある。NIsにはzanamivirやoseltamivirがあり、インフルエンザウイルスのタイプAとBに効果がある。ICIsにはamantadineやrimantadineがあり、タイプAに効果がある。しかし、これらの抗ウイルス剤の効果を明らかにした研究はほとんどない。また、インフルエンザ様疾患の中からインフルエンザ感染を見分けることは、ラボラトリーテストでも困難である。そのため、治療は両者を区別することなく対症療法をとることが多い。本稿では3カ国間の高齢者に対するインフルエンザ対策について、潜在的費用、結果、費用効果性の3点から6つの対策の費用効果性を検討した。

【方法】

データ入手は、既存の研究結果、未公表の国家データ、専門家の諮問を受けて収集。

各対策に基づく単位費用を図1に示した。ベースケースは各対策の介入を受けていない者とする。

(1)費用効果は次のように計算する：(①)費用効果比=ベースケースにかかった費用と各対策にかかった費用の差/ベースケースの健康結果と介入を受けた群の健康結果の差、(②)健康結果比は回避された罹患日数(MDA)を用いた、(③)便益費用比(BCRs)：BCRs>1費用よりも便益(性)が大、 $1 > \text{BCRs} > 0$ 避けられたはずの医療費用よりも対策費用が大、 $\text{BCRs} < 0$ 医療費大。本研究はヘルスケアシステムの関連予算を確認するために、各国の健康政策財政の将来予測を用いた。各対策に対する増分費用効果比(ICER)を比較することによって、最も効果的な対策を決定した。

(2)対象：イングランド・ウェールズ、フランスは65歳以上、ドイツは60歳以上。

(3)インフルエンザ様疾患の臨床症状は、発熱、筋痛症、頭痛、全身倦怠感、喀痰を伴わない咳嗽、咽頭炎、鼻炎。これらの症状が2-3日続き、高齢者の場合完全回復は8.3日ほどかかる。(4)アウトカムは次の4つである。①患者数(治療者、未治療者)、②一般医(GP)の受療、③併発疾患(インフルエンザと肺炎、その他の急性呼吸器疾患、心不全、インフルエンザによって早められた死亡、喪失した潜在的生存年数(YPLL))、④罹患日数。アウトカムへの補足として、インフルエンザ

が原因で入院に至った各疾患(インフルエンザと肺炎(P&I)、他の呼吸器症状(ORCs)、心不全(CHF))の入院率を余剰入院率とする。喪失した生存年数とは、インフルエンザ関連による死亡時の年齢と平均寿命の差である。

(5)表 1 に、ベースケースに対するインフルエンザ及びインフルエンザ様疾患患者と併発疾患の特徴を示した。(6)表 2 に、介入効果をみるパラメーターを示した。①ワクチン接種率：便宜的予防接種の接種率は 1998/99 シーズンの 3 カ国のそれぞれの便宜的予防接種の接種率を用いた。②予防的化学療法(Chemo ICI, Chemo NI)の効果と他の対策の効果と比較した。③ICIs, NIs 系薬剤服用に関しては、コンプライアンスの高さや、副作用への検討も必要。④早期治療については症状発症後、2 日以内に ICI, NI を服用した時の効果をみた。また、2 日以内に治療を受けるため、必然的に一般医を受療する必要がある。(7)ユニット費用は各国のデータを使用。入院費用は保健情報グループ(HCG)から入手、費用は処置、合併症、入院期間の組み合わせで計算された。費用の単位は 2000 年のユーロで表した。接種に伴う費用(ワクチン代と登録管理費)を表 3 に示した。主な要因の敏感度分析結果を表 4 に示した。一般医受療の余剰分、入院、死亡は 1989/90 シーズンのデータを使った。

【結果と考察】

(1)3 カ国において、ワクチン接種は、予防的化学療法や初期の治療に比べ、患者や入院患者、死亡者の増加を抑えた。便宜的接種法は罹患日数について NIs 化学療法の 2.9 倍、避けられた罹患日数(MDA)について ICIs 化学療法の 4.5 倍以上、抑制的に作用していた。予防的化学療法は早期治療に比べると、患者発生や入院、死亡、罹患日数の抑制に貢献している。NIs を使用した予防的化学療法や早期治療による健康増進は ICIs を使用したそれよりも効果が大きい。

(2)直接費用について(表 5)：3 カ国に共通して、NIs を使用した予防的化学療法は最も高額であった。また、どの国においても、ワクチン接種が最も医療費削減に貢献していた。便宜的接種は ICIs 化学療法の 2.5 倍、NIs 化学療法の 4.0 倍のコスト削減に貢献した。また、接種は、早期治療削減費の 8 倍も費用削減に貢献していた。

(3)費用便益分析(表 6)：イギリスにおける接種対策は費用よりも便益が大きかった $BCR > 1$ 。ドイツとフランスは接種法の費用は治療費節減による節減費用よりも勝っていた $1 > BCR > 0$ 。ドイツでは便宜的と包括的の両方の予防接種対策は他の対策より収益が大きかった。フランスでは接種法よりも ICI を使用した早期治療対策が収益は高かった。

(4)増分費用効果比(ICER)：各国とも接種対策の 1MDA あたりの費用は低かった。接種は最も費用効果性のある対策である。イギリスにおける接種対策は罹患日数とこのプログラムの正味費用の両方を下げ、それにより費用節減ができた。(5)敏感度分析結果は表 6 に示した。

場所：イギリス(イングランド・ウェールズ)、フランス、ドイツ、 流行シーズン：ワクチン接種率のデータとして 1989/90 シーズン、流行株及びワクチン株：記載なし

対象集団：イングランド・ウェールズ、フランスは 65 歳以上、ドイツは 60 歳以上

研究デザイン：先行研究結果や各国の既存データを基に、インフルエンザ対策の 6 対策に従って、費用効果を整理した。

主要結果：①ワクチン接種対策は費用効果性において、最も有効である。②予防的化学療法は治療時期を考慮してもかなり高額な対策である。③抗ウイルス剤を使った早期治療対策は一般医への診察要求を増やし、ワクチン接種よりも高額な対策である。

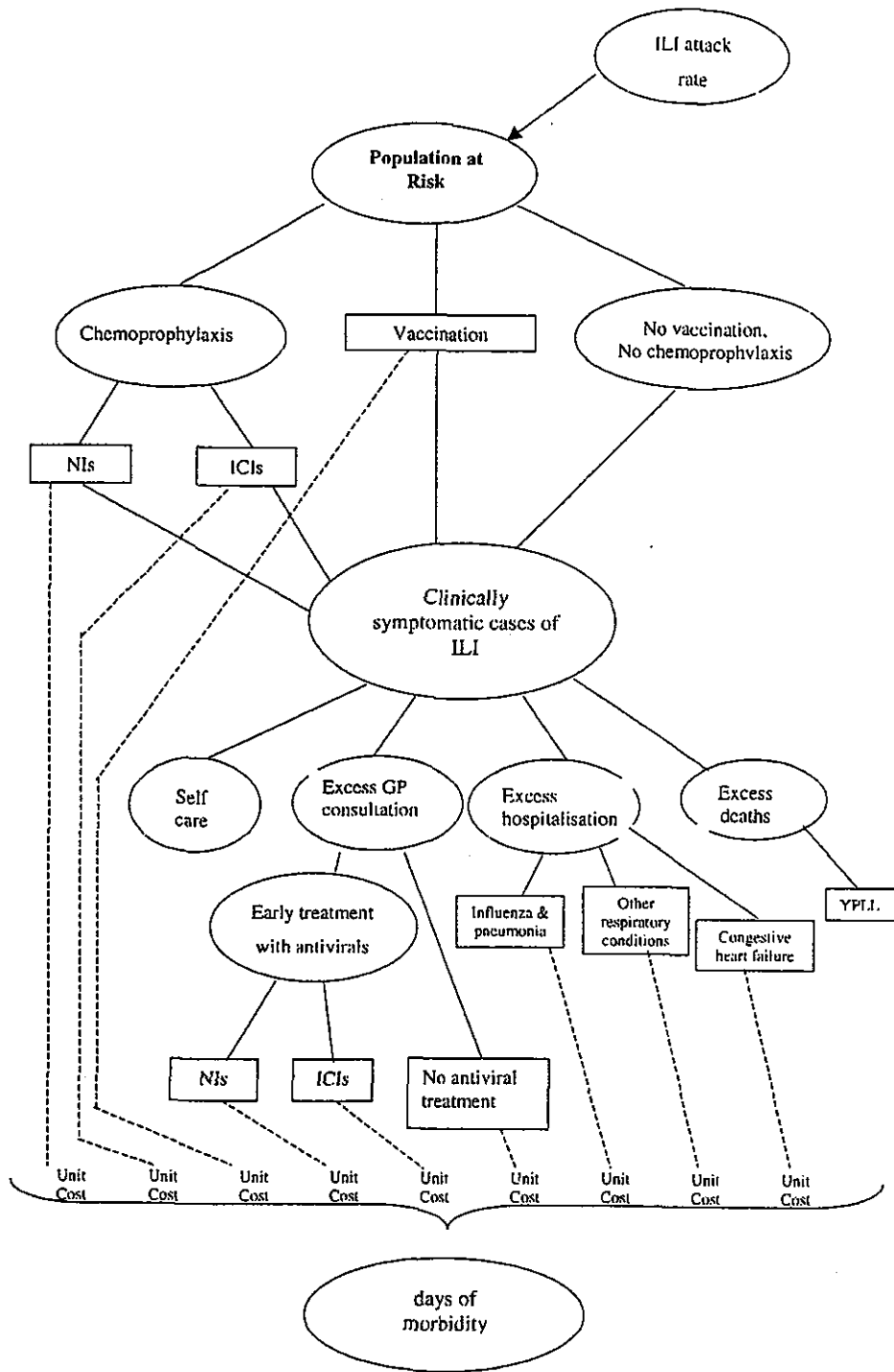


Fig. 1. Overview of the clinical pathways used in modelling the strategies for influenza.