

Table 1
Cases and complications (under current practice) for the base case analyses

	England and Wales	Reference	France	Reference	Germany	Reference
Clinical ILI attack rate in unvaccinated population (%)	10.0 ^a		10.0 ^a		10.0 ^a	
Duration of illness (days)	8.3	[21]	8.3	[21]	8.3	[21]
Current vaccination rate	0.334	Estimated from [38]	0.610	[39]	0.410	[29]
Excess GP consultation rate for ILI per 10000 population	53.7	[24]	307.9	[27]	115.5	[28,29]
Antibiotic prescribing for ILI cases (%)	57.4	[25]	59.0	[40]	36.0	[28]
GP consultations within 2 days of symptoms (%)	15.8	[25]	86.0	[40]	12.5	[29]
After-hours GP consultations (%)	1.0 ^b		1.0 ^b		1.0 ^b	
GP home visits (%)	38.6	[25]	50.0	[40]	38.6 ^c	
Excess hospital admissions per 10000 population:						
Influenza and pneumonia	21.9	[31]	18.7	[34,35]	16.5	[28,32,35]
Other respiratory illness	83.4	[33,35]	71.3	[34,35]	38.9	[28,32,35]
CHF	17.3	[33,35]	14.8	[35]	9.4	[35]
Hospital—average length of stay (days)	13.9	[33]	8.8	[34]	13.7	[32]
Excess premature deaths per 10000 elderly population	15.6	[24]	16.3	[34,39]	10.3	[28,32,36]
Average age of ILI-related deaths (years)	80.9	[33]	80.9	[34,39]	83.5	[28,32,36]
YPLL per death (years)	3.5 ^a		3.5 ^a		3.5 ^a	

^a Authors' assumption.

^b Assumption based on expert opinion.

^c The GP home visit rate for England and Wales was used for Germany.

Table 2
Intervention parameters: effectiveness on clinical ILI outcomes

Reductions in	Vaccination	Reference	Chemoprophylaxis			
			Nis ^a	Reference	ICIs ^a	Reference
Case rate	0.53	[41]	0.55	[4]	0.35	[4]
GP consultation rate	0.46 ^b		0.48 ^c		0.30 ^c	
Influenza and pneumonia hospitalisation rate	0.39	[23]	0.40 ^c		0.26 ^c	
Other respiratory illness hospitalisation rate	0.32	[23]	0.33 ^c		0.21 ^c	
CHF hospitalisation rate	0.27	[23]	0.28 ^c		0.18 ^c	
Mortality rate	0.50	[23]	0.52 ^c		0.33 ^c	
Weekly non-compliance rate			0.05 ^d		0.05 ^d	
			Early treatment			
Reduction in duration of illness (days)			1.20	[4]	1.00	[4]
Reduction in antibiotic prescribing rate			0.24	[42]	0.24	[42]
Increase in current GP consultation rate			2.00 ^e		2.00 ^e	
GP consultations within 2 days of symptoms (%)			50.00 ^f		50.00 ^f	
After-hours GP visits (%)			10.00 ^f		10.00 ^f	
GP home visits (%)			38.60 ^g	[26]	38.60 ^g	[26]

Notes: unless otherwise indicated, the values for each parameter were used in the analyses for all three countries.

^a Assuming full compliance.

^b Interpolated as midpoint between reduction in cases and hospitalisations.

^c Assumed effectiveness based on vaccination effectiveness. For example, NI effect on CHF hospitalisations = reduction in cases using NIs multiplied by the vaccination effectiveness on CHF hospitalisations then divided by vaccination effectiveness in reducing cases: (e.g. for the high risk: $(0.55 \times 0.14)/0.53 = 0.15$).

^d Assumption based on [25,28,40].

^e GP consultation rates were assumed to double in England and Wales, increase 1.5 times in Germany and remain constant in France.

^f Assumed by authors.

^g In France, 50% of GP consultations occur in the patients' homes; this parameter value was used for France.

Table 3
Unit costs (in Euros) of cases, complications and interventions associated with influenza

	England and Wales	Reference	France	Reference	Germany	Reference
GP consultations	28.6	[50]	17.5	[27]	41.9	[51]
After-hours visits	47.7 ^a		17.5	[27]	58.3	[51]
Home visits	71.6	[50]	22.1	[27]	182.0	[51]
Antibiotic course	7.8	[52]	12.1	[27]	2.7	[51]
Hospitalisations						
Influenza and pneumonia	3585	[33]	3262	[34]	2359 ^b	
Other respiratory illness	3362	[33]	2809	[34]	3295 ^b	
CHF	3556	[33]	3103	[34]	2912 ^b	
Average cost per hospital bed day	261	[33]	329	[34]	218 ^b	
Influenza vaccine (basic cost)	8.6	[53]	6.8	[54]	8.0 ^d	
Administering vaccine	3.1	[53]	17.5 ^c	[53]	4.7 ^d	
Comprehensive vaccine program administration costs	3.2	[43]	4.2	[39]	5.1 ^e	
NI chemoprophylaxis—4 weeks	213.8 ^f		128.1 ^f		166.6 ^f	
ICIs chemoprophylaxis—4 weeks	24.4 ^f		22.3 ^f		19.0 ^f	
NI treatment—5 days	38.2	[53]	22.9	[56]	29.8	[57]
ICI treatment—7 days	6.1	[53]	5.6	[56]	4.8	[57]

^a Costs pro-rated from UK expert opinion.

^b Personal communication. Deutsche Krankenhausgesellschaft (German Hospitals Society), Dusseldorf, July 2000.

^c 30% of older persons in France have a GP consultation specifically for vaccination [5].

^d Personal communication. AOK Rheinland (German sickness fund), July 2000.

^e Personal communication. Gesundheitsamt Köln (German public health centre), July 2000.

^f Estimated from cost per day of NIs/ICIs.

Table 4
Variables used in the sensitivity analyses

	England and Wales		France		Germany	
	Base case value	Sensitivity values	Base case value	Sensitivity values	Base case value	Sensitivity values
All scenarios						
YPLL (years)	3.5	5.0	3.5	5.0	3.5	5.0
Discount rate (%)	1.5	6.0	5.0	0.0	5.0	0.0
ILI attack rate for those who do not seek medical treatment (%)	10.0	5.0; 15.0	10.0	5.0; 15.0	10.0	5.0; 15.0
Vaccination—(opportunistic and comprehensive)						
Side effect rate (%)	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0
Vaccine price (Euros)	8.6	4.3; 17.2	6.8	3.4; 13.6	8.0	4.0; 16.0
Vaccine effectiveness (reduction in untreated ILI cases, %)	53.0	25.0	53.0	25.0	53.0	25.0
Opportunistic vaccine coverage increased by 25% (%)	33.4	41.8	61	76.3	41	51.3
Chemoprophylaxis—NIs and ICIs						
GP consultations specifically for chemoprophylaxis (%)	10.0	25.0	10.0	25.0	10.0	25.0
Weekly non-compliance rate (%)	5.0	10.0	5.0	10.0	5.0	10.0
Daily doses of NIs (oseltamivir 75mg)	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Percentage of chemoprophylaxis used during the 4 weeks peak of the influenza season (%)	0.49	1.0	0.49	1.0	0.49	1.0
NI price—4 weeks course, 50% decrease (Euros)	213.8	106.9	128.1	64	166.6	83.3
ICI price—4 weeks course, 50% decrease (Euros)	24.4	12.2	22.3	11.2	19.0	9.5
Early treatment—NIs and ICIs						
Excess GP consultation rate per 10000 population	107.5	268.7	307.9	458.9	302.5	403.3
GP consultations within 2 days of symptoms (%)	50.0	15.8; 80.0	86.0	95.0	50.0	12.5; 80.0
Probability of being prescribed antiviral treatment	1.0	0.9	1.0	0.9	1.0	0.9
GP home visits (%)	38.6	50.0	50.0	60.0	38.6	50.0
GP after-hours consultations (%)	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
NI price—5 days treatment, 50% decrease (Euros)	38.2	19.1	11.4	22.9	29.8	14.9
ICI price—7 days treatment, 50% decrease (Euros)	6.1	3.0	2.8	5.6	4.8	2.4
Major epidemic season: cases and complications in England and Wales, 1989/1990						
Clinical ILI attack rate in unvaccinated population (%)	10	20 ^a				
Excess GP consultation rate per 10000 population	53.7	136.2 [24]				
Excess hospital admissions per 10000 population						
Pneumonia and influenza	21.9	69.5 [31]				
Other respiratory disease	83.4	264.8 ^b				
CHF	17.3	54.9 ^b				
Excess premature deaths per 10000 population	15.6	27.5 [24]				

^a Authors' assumption.

^b Pro-rated from [35].

Table 5
Base case results for the three countries

	OppVacc	CompVacc	ChemoNI	ChemolCI	TreatNI ^a	TreatCI ^a
England and Wales—elderly population						
Difference in consequences per 10000 population						
Cases	-177	-345	-61	-39		
Hospitalisations	-15	-29	-6.2	-3.9	-	-
Deaths	-3.1	-6.1	-1.1	-0.7		
Life-years gained	10.4	20.2	3.6	2.3		
MDA (excluding deaths)	-1677	-3264	-591	-376	-10	-8
MDA total	-5474	-10654	-1897	-1207	-10	-8
Direct costs of strategy per 10000 population (Euros)	38984	96550	729299	96662	5306	3270
Medical care costs averted per 10000 population (Euros)	52745	102647	21656	13781	-190	-190
BCR	1.35	1.06	0.03	0.14	-0.04	-0.06
Total (net) incremental costs (Euros)						
Per 10000 population	-13761	-6097	707643	82881	5496	3460
Per hospitalisation averted	-919	-209	114774	21124	-	-
Per death averted	-4397	-1001	657544	121021	-	-
Per life-year gained	-1324	-301	197919	36427		
Per MDA (excluding deaths)	-8.2	-1.9	1197.7	220.4	568.3	429.3
Per MDA total	-2.5	-0.6	373.1	68.7	568.3	429.3
France—elderly population						
Difference in consequences per 10000 population						
Cases	-323	-398	-111	-71	-	-
Hospitalisations	-21.3	-26.2	-8.8	-5.6		
Deaths	-5.0	-6.1	-1.7	-1.1	-	-
Life-years gained	14.7	18.0	5.0	3.2		
MDA (excluding deaths)	-2871	-3530	-1001	-637	-187	-156
MDA total	-8225	-10113	-2842	-1808	-187	-156
Direct costs of strategy per 10000 population (Euros)	73651	122055	791843	146837	15474	9184
Medical care costs averted per 10000 population (Euros)	56809	69847	22478	14304	7813	7813
BCR	0.77	0.57	0.03	0.10	0.50	0.85
Total (net) incremental costs (Euros)						
Per 10000 population	16842	52208	769365	132533	7660	1371
Per hospitalisation averted	791	1995	87299	23632	-	-
Per death averted	3390	8548	450341	121907	-	-
Per life-year gained	1149	2897	152629	41316	-	-
Per MDA (excluding deaths)	5.9	14.8	768.9	208.1	41.0	8.8
Per MDA total	2.0	5.2	270.7	73.3	41.0	8.8
Germany—elderly population						
Difference in consequences per 10000 population						
Cases	-217	-345	-75	-48		
Hospitalisations	-10.2	-16.1	-4.1	-2.6	-	-
Deaths	-2.6	-4.2	-0.9	-0.6		
Life-years gained	7.8	12.4	2.7	1.7		
MDA (excluding deaths)	-1943	-3080	-677	-431	-27	-23
MDA total	-4795	-7602	-1658	-1055	-27	-23
Direct costs of strategy per 10000 population (Euros)	52407	116319	704763	99637	13512	10843
Medical care costs averted per 10000 population (Euros)	29334	46506	11541	7344	3362	3362
BCR	0.56	0.40	0.02	0.07	0.25	0.31
Total (net) incremental costs (Euros)						
Per 10000 population	23073	69813	693222	92293	10150	7482
Per hospitalisation averted	2269	4330	168384	35228	-	-
Per death averted	8716	16635	761447	159305	-	-
Per life-year gained	2954	5638	258068	53991	-	-
Per MDA (excluding deaths)	11.9	22.7	1024.7	214.4	371.1	328.3
Per MDA total	4.8	9.2	418.2	87.5	371.1	328.3

^a There was no difference in the numbers of cases, hospitalisations, deaths or life-years gained from treatment with antivirals. Therefore, the costs of averting these events are indefinable.

Table 6
Results from the sensitivity analyses

	England and Wales		France		Germany	
	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)
Opportunistic vaccination						
Base case	1.35	-2.51	0.77	2.05	0.56	4.81
Vaccine effectiveness reduced to 25% for untreated ILI cases	1.35	-2.93	0.77	2.47	0.56	6.00
1% side effect rate	1.33	-2.34	0.76	2.18	0.53	5.17
Vaccine price reduced by 50% (Euros)	2.14	-5.13	1.05	-0.35	0.82	1.37
Vaccine price increased by 100% (Euros)	0.78	2.72	0.49	7.10	0.34	11.70
YPLL (5 years)	1.35	-1.97	0.77	1.69	0.56	4.03
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	2.14	-5.69	0.77	1.83	0.56	4.33
Coverage rate increased by 25%	1.35	-2.51	0.77	2.05	0.56	4.81
5% attack rate	1.35	-2.90	0.77	2.45	0.56	5.93
15% attack rate	1.35	-2.22	0.77	1.76	0.56	4.05
Comprehensive vaccination						
Base case	1.06	-0.57	0.57	5.16	0.40	9.18
Vaccine effectiveness reduced to 25% for untreated ILI cases	1.06	-0.67	0.57	6.24	0.40	11.46
1% side effect rate	1.04	-0.40	0.56	5.29	0.38	9.54
Vaccine price reduced by 50% (Euros)	1.49	-3.19	0.72	2.64	0.52	5.74
Vaccine price increased by 100% (Euros)	0.67	4.66	0.40	10.22	0.28	16.07
YPLL (5 years)	1.06	-0.45	0.57	4.25	0.40	7.68
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	1.49	-3.53	0.57	4.60	0.40	8.27
5% attack rate	1.06	-0.66	0.57	6.17	0.40	11.31
15% attack rate	1.06	-0.50	0.57	4.44	0.40	7.73
Chemoprophylaxis—Nis						
Base case	0.03	373.08	0.03	270.73	0.02	418.20
25% of GP consultations specifically for chemoprophylaxis	0.03	380.65	0.03	276.38	0.02	433.75
10% weekly non-compliance rate	0.03	405.00	0.03	293.86	0.02	453.49
Two half-doses of Nis daily	0.06	184.81	0.06	133.29	0.02	418.20
Chemoprophylaxis used during peak 4 weeks of influenza season only	0.08	128.40	0.08	93.42	0.05	147.64
NI price reduced by 50%	0.06	184.81	0.06	133.29	0.02	418.20
YPLL (5 years)	0.03	292.99	0.03	223.31	0.02	350.25
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	0.03	413.15	0.03	241.59	0.02	376.68
Coverage rate increased by 25%	0.03	373.08	0.03	270.73	0.02	418.20
5% attack rate	0.03	430.41	0.03	323.22	0.02	514.45
15% attack rate	0.03	329.23	0.03	232.92	0.02	352.29
Chemoprophylaxis—ICIs						
Base case	0.14	68.67	0.10	73.29	0.07	87.49
25% of GP consultations specifically for chemoprophylaxis	0.12	80.55	0.09	82.16	0.06	111.94
10% weekly non-compliance rate	0.13	75.31	0.09	80.03	0.07	95.33
Chemoprophylaxis used during peak 4 weeks of influenza season only	0.39	17.70	0.27	21.62	0.20	27.39
ICI price reduced by 50%	0.25	34.88	0.18	35.65	0.12	50.53
YPLL (5 years)	0.14	53.93	0.10	60.45	0.07	73.28
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	0.14	76.04	0.10	65.40	0.07	78.81
Coverage rate increased by 25%	0.14	68.67	0.10	73.29	0.07	87.49
5% attack rate	0.14	79.22	0.10	87.49	0.07	107.63
15% attack rate	0.14	60.59	0.10	63.05	0.07	73.70
Early treatment with Nis						
Base case	-0.04	568.27	0.50	41.00	0.25	371.12
Upper bound excess GP consultation rate per 10000 population	-0.37	301.13	0.30	38.54	-0.01	372.99

Table 6 (Continued)

	England and Wales		France		Germany	
	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)	Cost:benefit ratio	Cost per MDA (total) (Euros)
GP consultations within 2 days of symptoms—lower bound (current practice rate)	-1.35	1287.47	0.50	41.00	-1.31	1140.07
GP consultations within 2 days of symptoms—upper bound estimate	0.19	443.67	0.50	41.37	0.44	275.01
90% probability of being prescribed antiviral treatment	-0.10	603.56	0.50	41.04	0.19	399.69
GP home visits—50% E&W, Germany, 60% France	-0.10	642.71	0.50	41.87	0.11	495.80
10% GP after-hours consultations	-0.05	580.80	0.50	41.52	0.24	377.51
NI price reduced by 50%	-0.05	442.95	0.69	18.73	0.28	313.06
YPLL (5 years)	-0.04	568.27	0.50	41.00	0.25	371.12
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	-0.04	568.27	0.50	41.00	0.25	371.12
5% attack rate	-0.04	568.27	0.50	41.00	0.25	371.12
15% attack rate	-0.04	568.27	0.50	41.00	0.25	371.12
Early treatment with ICI						
Base case	-0.06	429.26	0.85	8.80	0.31	328.27
Upper bound excess GP consultation rate per 10000 population	-0.60	260.29	0.51	19.32	-0.01	359.77
GP consultations within 2 days of symptoms—lower bound (current practice rate)	-2.19	1292.30	0.85	8.80	-1.63	1251.00
GP consultations within 2 days of symptoms—upper bound estimate	0.31	279.74	0.84	9.25	0.55	212.93
90% probability of being prescribed antiviral treatment	-0.16	471.61	0.85	8.86	0.24	362.54
GP home visits—50% E&W, Germany, 60% France	-0.15	518.58	0.84	9.85	0.13	477.87
10% GP after-hours consultations	-0.08	444.29	0.84	9.43	0.30	335.93
NI price reduced by 50%	-0.06	405.21	0.96	2.29	0.32	317.13
YPLL (5 years)	-0.06	429.26	0.85	8.80	0.31	328.27
Discount rate (6% E&W, 0% Germany and France)	-0.06	429.26	0.85	8.80	0.31	328.27
5% attack rate	-0.06	429.26	0.85	8.80	0.31	328.27
15% attack rate	-0.06	429.26	0.85	8.80	0.31	328.27

Table 7
Major epidemic season (England and Wales)

	OppVacc	CompVacc	ChemoNI	ChemoICI	TreatNI ^a	TreatICI ^a
Difference in consequences per 10000 population						
Cases	-354	-689	-122	-77	-	-
Hospitalisations	-47.5	-92.5	-19.6	-12.5	-	-
Deaths	-5.5	-10.7	-1.9	-1.2	-	-
Life-years gained	18.3	35.6	6.3	4.0	-	-
MDA (excluding deaths)	-3598	-7002	-1282	-816	-45	-37
MDA total	-10280	-20006	-3580	-2278	-45	-37
Direct costs of strategy per 10000 population (Euros)	38984	96550	729299	96662	16114	9929
Medical care costs averted per 10000 population (Euros)	167321	325624	68703	43720	-577	-577
BCR	4.29	3.37	0.09	0.45	-0.04	-0.06
Total (net) incremental costs (Euros)						
Per 10000 population	-128337	-229074	660596	52942	16690	10506
Per hospitalisation averted	-2699	-2476	33762	4252	-	-
Per death averted	-23307	-21377	348850	43934	-	-
Per life-year gained	-7015	-6435	105003	13224	-	-
Per MDA (excluding deaths)	-35.7	-32.7	515.3	64.9	374.3	282.7
Per MDA total	-12.5	-11.5	184.5	23.2	374.3	282.7

^a There was no difference in the numbers of cases, hospitalisations, deaths or life-years gained from treatment with antivirals. Therefore, the costs of averting these events are indefinable.

JAMA. 2003; 290: 1608-1616.

Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial.

Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Haralam MA, Byers CJ, Zoffel LM, Fabian IA, Bernard BS, Kerr JD.

若年小児の急性中耳炎予防における不活化インフルエンザワクチンの効果（無作為化比較試験）

【要約】

背景 インフルエンザ感染症はしばしば急性中耳炎（AOM）を合併する。これまでの研究により、2歳より年長の小児ではインフルエンザワクチンによってAOMの発症が予防されることが判ってきた。目的 6～24ヵ月の小児においてAOMの発症に対する不活化インフルエンザワクチンの有効性を評価すること。**デザイン、設定、対象者** 無作為化、二重盲検、プラセボコントロール試験。月齢6～24ヵ月の小児786人（1999/2000シーズン（1stコーホート）に411人、2000/01シーズン（2ndコーホート）には375人）が、呼吸器疾患流行期（12月1日～翌年3月31日）前にピッツバーグこども病院において登録された。対象小児は、インフルエンザワクチンまたはプラセボの接種を受けた（ワクチン：プラセボの比は、2:1）。観察期間は、1stコーホートでは1年間、2ndコーホートでは呼吸器疾患流行期。**介入** 3価の不活化インフルエンザワクチンもしくはプラセボの接種はおおよそ4週間の間隔をおいて2回行われた（1回につき0.25ml、筋注）。**主な結果指標** AOMを発症した小児の割合、月当たりのAOM発症率、中耳からの滲出を認める推定期間、ヘルスケアおよび関連する医療資源の利用。**結果** ワクチン接種者66人から血清が採取された。このうちワクチン株に対するセロコンバージョンがみられたのは、各株に対して88.6%から96.8%であった。培養陽性インフルエンザに対するワクチンの有効率は、1999/2000シーズンにおいて66%（95%信頼区間（CI）, 34～82%）、2000/01シーズンにおいて7%（95%CI, -247%～67%）であった。しかしながら、この2シーズンにおけるインフルエンザの発病率は異なっていた（プラセボ群における発病率はそれぞれ15.9%、および3.3%）。呼吸器疾患流行期のAOM発症者の割合に関しては、ワクチンによる減少効果を認めなかった（1stコーホート：ワクチン群49.2%、プラセボ群52.2%、 $P=0.56$ 、2ndコーホート：ワクチン群55.8%、プラセボ群48.3%、 $P=0.17$ ）。月当たりのAOM発症率、中耳からの滲出を認める推定期間、ヘルスケアおよび関連する医療資源の利用、に対するワクチンの効果はみられなかった。観察期間をインフルエンザ最流行期に限定した場合も、これらの結果指標に関してワクチン群とプラセボ群の間に差を認めなかった。2シーズンとも、対象小児に接種されたワクチンの忍容性は良好であった。**結論** 6～24ヵ月の小児では、AOMによる健康影響や医療資源等の利用に対する3価の不活化インフルエンザワクチンの効果はみられなかった。

【背景】

2歳より年長の小児ではインフルエンザワクチンによるAOMの予防効果が示されているが、6～24ヵ月の小児については明らかではない。

【方法】

対象：プライマリーケアセンターの利用者または地域生活者で、6～24ヵ月の健常小児。対象者の登録期間：1999年10月4日～11月30日、および2000年9月5日～12月8日。**介入**：耳炎の既往歴、保育施設の利用、肺炎球菌ワクチンの接種、により対象者を層化。各層において、ワクチン：プラセボ

の比が 2 : 1 になるように無作為割付けを実施。接種は、約 4 週間間隔で 2 回 (1 回につき 0.25mL、筋注)。両親および追跡調査にかかわる者には、接種状況を知らせなかった (double-blind)。〈中耳炎の発病調査〉 2 回の接種終了後～翌年 3 月 31 日 : 週に 2 回の受診。2000 年 4 月 1 日～11 月 15 日 : 月に 1 回の受診。これに加え、上気道感染症または AOM 症状があれば受診するよう両親に指示。「中耳からの滲出」の定義 : (①鼓膜の可動性の低下 (消失)、②鼓膜の色調変化、③鼓膜の不透明化、④気泡または air-fluid levels の出現) のうち 2 項目以上を満たすもの。「中耳炎」の定義・・・化膿性耳漏 (外耳炎を除く) を認めるか、または (①耳痛、②鼓膜の発赤、③鼓膜の緊張) のいずれかを伴う中耳からの滲出を認めるもの。インフルエンザの診断 : 培養陽性インフルエンザ (受診時に発熱または AOM を伴う上気道感染症症状があれば咽頭ぬぐい液を採取)。セロコンバージョン : HI 価の上昇が 4 倍以上、または接種後の HI 価が 1:40 以上。解析 : logistic regression model (AOM を発症した小児の割合)、weighted regression model (中耳からの滲出を伴う推定期間)、generalized estimated equations (経済効果に関する解析)。

【結果】

Table1 ワクチン群とプラセボ群の特性比較・・・2 群間に有意差なし。

Table2 インフルエンザに対する血清抗体価、およびセロコンバージョンの頻度・・・ワクチン接種者 66 人中 88.6~96.8% (各株に対して) でセロコンバージョンを認めた。

Table3 AOM 発症者の割合・・・対象者全体では、いずれの観察期間 (インフルエンザ流行期、呼吸器疾患の流行期、1 年間) においてもワクチン群とプラセボ群の間で有意差なし。月齢 19~24 ヶ月では、いずれの観察期間においてもワクチン群で低く、有意から境界域の有意差あり。

Table4 AOM 発症回数別の分布と月あたりの AOM 平均発症率・・・ワクチン群とプラセボ群の間で有意差なし。

Table5 中耳からの滲出を認める期間別の分布と滲出を認める平均期間・・・ワクチン群とプラセボ群の間に有意差なし。

Table6 ワクチンの経済効果・・・ヘルスケアおよび関連する医療資源等の利用状況は、ワクチン群とプラセボ群の間で有意差なし。

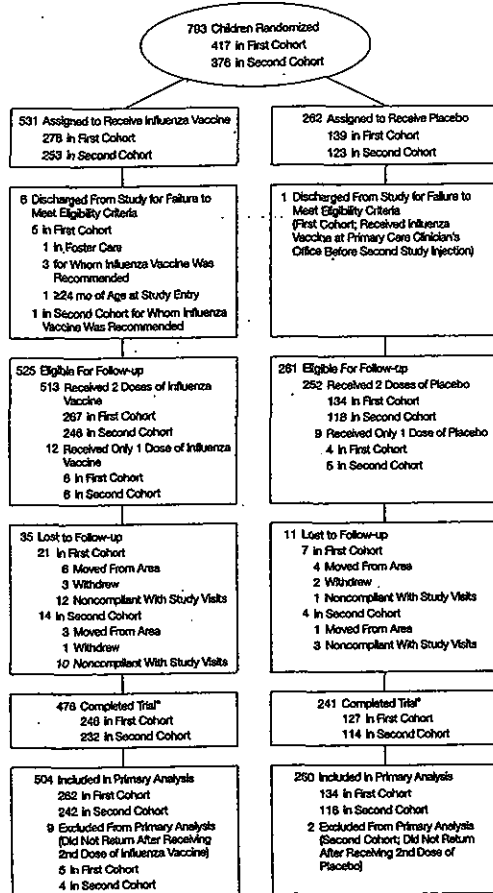
培養陽性インフルエンザに対するワクチンの有効率・・・1st コーホートでは 66% (95%CI : 43%~82%)、2nd コーホートでは -7% (95%CI : -247%~67%)。

【考察】

これまでの研究とは異なり AOM に対するワクチンの予防効果を認めなかった。これは、本研究の対象者が、これまでの研究の対象者に比べ若年であったためと考えられる。

場所 : 米国。シーズン : 1999/2000 および 2000/01。流行株 : 1 年目 A/Beijing(H1N1) A/Sydney(H3N2) 2 年目 A/New Caledonia (H1N1) A/Panama (H3N2) B/Yamanashi。ワクチン : 1 年目 A/Beijing/262/95(H1N1) A/Sydney/15/97(H3N2) B/Yamanashi/166/98。2 年目 A/New Caledonia/20/99(H1N1) A/Panama/2007/99(H3N2) B/Yamanashi/166/98。合致度 : 良好。ワクチンの有効率 : 1 年目 66% (95%CI : 43%~82%)、2 年目 -7% (95%CI : -247%~67%)。対象者 : 6~24 ヶ月の健常小児。研究デザイン : 前向きコーホート。コメント : 2 年目はワクチンの有効性が検出されていない。しかし、このシーズンはプラセボ群における発病率も 3.3% と低かったことから、結果の解釈には注意が必要であろう。

Figure. Flow of Patients Through the Trial



*Asterisk indicates defined as having a final visit after August 2000 for the first cohort and during March 2001 for the second cohort.

Table 1. Characteristics of Children Eligible for Follow-up in in Both Cohorts

Characteristic	No. (% of Children)					
	Cohort 1 (n = 411)		Cohort 2 (n = 375)		Total (N = 786)	
	Vaccine (n = 273)	Placebo (n = 138)	Vaccine (n = 252)	Placebo (n = 123)	Vaccine (n = 525)	Placebo (n = 261)
Demographics						
Age at entry, mo						
6-12	119 (43.6)	57 (41.3)	150 (59.5)	62 (50.4)	269 (51.2)	119 (45.6)
13-18	83 (30.4)	45 (32.6)	61 (24.2)	38 (30.9)	144 (27.4)	83 (31.8)
19-24	71 (26.0)	36 (26.1)	41 (16.3)	23 (18.7)	112 (21.3)	69 (26.6)
Male	128 (46.9)	75 (54.3)	139 (55.2)	70 (56.9)	267 (50.9)	145 (55.6)
Female	145 (53.1)	63 (45.7)	113 (44.8)	53 (43.1)	258 (49.1)	116 (44.4)
Race						
White	140 (51.3)	77 (55.8)	128 (50.8)	56 (45.5)	268 (51.1)	133 (51.0)
Black	116 (42.5)	52 (37.7)	102 (40.5)	58 (47.2)	218 (41.5)	110 (42.1)
Other	17 (6.2)	9 (6.5)	22 (8.7)	9 (7.3)	39 (7.4)	18 (6.9)
Maternal education						
Less than high school	25 (9.2)	11 (8.0)	31 (12.3)	15 (12.2)	56 (10.7)	26 (10.0)
High school graduate with or without technical or other training	173 (63.4)	90 (65.2)	147 (58.3)	74 (60.2)	320 (61.0)	164 (62.8)
College graduate	74 (27.1)	37 (26.6)	74 (29.4)	34 (27.6)	148 (28.2)	71 (27.2)
Unknown	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0
Health insurance status						
Private	121 (44.3)	69 (50.0)	121 (48.0)	65 (52.0)	242 (46.1)	134 (51.3)
Medicaid	140 (51.3)	60 (43.5)	127 (50.4)	56 (45.5)	267 (50.9)	116 (44.4)
None	12 (4.4)	9 (6.5)	4 (1.6)	2 (1.6)	16 (3.0)	11 (4.2)
Health care provider						
Children's Hospital of Pittsburgh clinics	143 (52.4)	61 (44.2)	120 (47.6)	62 (50.4)	263 (50.1)	123 (47.1)
Private practitioner	130 (47.6)	77 (55.8)	132 (52.4)	61 (49.6)	262 (49.9)	138 (52.9)
Exposure to household cigarette smoke						
Yes	95 (34.8)	56 (40.6)	87 (34.5)	48 (39.0)	182 (34.7)	104 (39.8)
No	178 (65.2)	82 (59.4)	165 (65.5)	75 (61.0)	343 (65.3)	157 (60.2)
Other children in household						
Yes	186 (68.1)	91 (65.9)	145 (57.5)	75 (61.0)	331 (63.0)	166 (63.6)
No	87 (31.9)	47 (34.1)	107 (42.5)	48 (39.0)	194 (37.0)	95 (36.4)
Recurrent AOM*						
Yes	66 (24.2)	33 (23.9)	40 (15.9)	21 (17.1)	106 (20.2)	54 (20.7)
No	207 (75.8)	105 (76.1)	212 (84.1)	102 (82.9)	419 (79.8)	207 (79.3)
Day care†						
Yes	75 (27.5)	39 (28.3)	68 (27.0)	34 (27.6)	143 (27.2)	73 (28.0)
No	198 (72.5)	99 (71.7)	184 (73.0)	89 (72.4)	382 (72.8)	188 (72.0)
Had received ≥1 dose of pneumococcal conjugate vaccine						
Yes	NA	NA	179 (71.0)	83 (67.5)	179 (71.0)	83 (67.5)
No	NA	NA	73 (29.0)	40 (32.5)	73 (29.0)	40 (32.5)
Middle ear status at the time of the second dose of vaccine or placebo‡						
AOM	40 (16.0)	19 (14.3)	31 (12.6)	10 (8.5)	71 (13.8)	29 (11.6)
Otitis media with effusion	42 (15.7)	24 (18.0)	46 (18.7)	17 (14.4)	88 (17.2)	41 (16.3)
Normal	185 (69.3)	90 (67.7)	169 (68.7)	91 (77.1)	354 (69.0)	181 (72.1)

Abbreviations: AOM, acute otitis media; NA, not applicable.
 *Defined as ≥3 AOM episodes in the preceding 6 months or 4 episodes in the preceding 1 year.
 †Defined as ≥10 h/wk with ≥3 other children.
 ‡Data are not available for children withdrawn from the study before receiving the second dose of vaccine or placebo.

Table 2. Geometric Means of Reciprocals of Serum Antibody Titers to Influenza and Children Who Were Seroprotected According to Cohort and Treatment Group

Treatment Group, Timing, and Outcome Measure ^a	Vaccine Type/Serotype					
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
Vaccine						
First Cohort (n = 35)						
Prevaccination						
Mean of reciprocals of titers	5.0	18.5	9.8	5.0	9.5	5.0
Seropositive, No. (%)	0	4 (11.4)	6 (17.1)	0	7 (22.6)	0
Postvaccination						
Mean of reciprocals of titers	46.8	68.3	130	44.3	69.2	42.8
Seroprotected, No. (%)	32 (91.4)	31 (88.6)	32 (91.4)	28 (90.3)	30 (86.8)	28 (90.3)
Second Cohort (n = 31)						
Prevaccination						
Mean of reciprocals of titers	5.0	22.4	12.8	5.0	9.3	5.4
Seropositive, No. (%)	0	4 (22.2)	4 (22.2)	0	2 (22.2)	0
Postvaccination						
Mean of reciprocals of titers	5.0	23.8	13.6	5.0	7.9	5.4
Seroprotected, No. (%)	0	4 (22.2)	6 (33.3)	0	1 (11.1)	0

^aPrevaccination seroprotection was defined as the presence of a titer of 1:40 or higher; postvaccination seroprotection was defined as the presence of a titer of 1:40 or higher or a 4-fold increase in antibody titer.

Table 3. Children Who Experienced at Least 1 Episode of AOM According to Age at Enrollment, by Follow-up Period, and Treatment Group

Cohort, Follow-up Period, and Age Group	No./Total (%) of Children With >1 Episode of AOM		P Value
	Vaccine	Placebo	
First Cohort			
Influenza season*			
All children	79/259 (30.5)	40/134 (29.9)	.89
6-12 mo	35/117 (29.9)	17/54 (31.5)	.84
13-18 mo	31/75 (41.3)	11/45 (24.4)	.06
19-24 mo	13/67 (19.4)	12/35 (34.3)	.10
Respiratory season†			
All children	129/262 (49.2)	70/134 (52.2)	.56
6-12 mo	61/117 (52.1)	27/54 (50.0)	.79
13-18 mo	43/77 (55.8)	24/45 (53.3)	.79
19-24 mo	25/68 (36.6)	19/35 (54.3)	.09
1-Year follow-up period			
All children	150/262 (57.3)	83/134 (61.9)	.35
6-12 mo	72/117 (61.5)	32/54 (59.3)	.78
13-18 mo	48/77 (62.3)	28/45 (62.2)	.89
19-24 mo	30/68 (44.1)	23/35 (65.7)	.04
Second Cohort			
Influenza season*			
All children	125/239 (52.3)	49/116 (42.2)	.07
6-12 mo	78/142 (54.9)	27/56 (48.2)	.39
13-18 mo	27/59 (45.8)	14/38 (36.8)	.39
19-24 mo	20/38 (52.6)	8/22 (36.4)	.23
Respiratory season†			
All children	135/242 (55.8)	56/116 (48.3)	.17
6-12 mo	83/142 (58.5)	32/56 (57.1)	.87
13-18 mo	31/61 (50.8)	14/38 (36.8)	.18
19-24 mo	21/39 (53.8)	10/22 (45.5)	.53

Abbreviation: AOM, acute otitis media.

*Influenza season was defined as January 3 to February 15, 2000, for the first cohort and as January 4 to March 30, 2001, for the second cohort.

†For each cohort, the respiratory season was defined as the period from December 1 through March 31 of the respective following year.

Table 4. Observed Episodes of AOM by Follow-up Period, Cohort, and Treatment Group

Observations of AOM	Vaccine	Placebo	P Value
First Cohort			
Influenza season*			
No. of children	259	134	
Episodes, No. (%) of children			
0	180 (69.5)	94 (70.1)	
1	65 (25.1)	32 (23.9)	
2	14 (5.4)	8 (6.0)	
≥3	0	0	
Total No. of episodes	93	48	
Mean monthly rate of AOM episodes	0.25	0.25	>.99
Respiratory season†			
No. of children	262	134	
Episodes, No. (%) of children			
0	133 (50.8)	64 (47.8)	
1	62 (23.7)	41 (30.6)	
2	40 (15.3)	16 (11.9)	
≥3	27 (10.3)	13 (9.7)	
Total No. of episodes	231	113	
Mean monthly rate of AOM episodes	0.24	0.23	.65
1-Year follow-up			
No. of children	262	134	
Episodes, No. (%) of children			
0	112 (42.7)	51 (38.1)	
1	48 (18.3)	35 (26.1)	
2	45 (17.2)	23 (17.2)	
≥3	57 (21.8)	25 (18.7)	
Total No. of episodes	370	175	
Mean monthly rate of AOM episodes	0.14	0.13	.37
Second Cohort			
Influenza season*			
No. of children	239	116	
Episodes, No. (%) of children			
0	114 (47.7)	67 (57.8)	
1	84 (35.1)	31 (26.7)	
2	37 (15.5)	16 (13.8)	
≥3	4 (1.7)	2 (1.7)	
Total No. of episodes	170	69	
Mean monthly rate of AOM episodes	0.28	0.23	.19
Respiratory season†			
No. of children	242	116	
Episodes, No. (%) of children			
0	107 (44.2)	60 (51.7)	
1	75 (31.0)	30 (25.9)	
2	41 (16.9)	21 (18.1)	
≥3	19 (7.9)	5 (4.3)	
Total No. of episodes	216	87	
Mean monthly rate of AOM episodes	0.27	0.23	.15

Abbreviation: AOM, acute otitis media.

*Influenza season was defined as January 3 to February 15, 2000, for the first cohort and as January 4 to March 30, 2001, for the second cohort.

†For each cohort, the respiratory season was defined as the period from December 1 through March 31 of the respective following year.

Table 5. Estimated Proportion of Days With Middle Ear Effusion by Follow-up Period, Cohort, and Treatment Group*

Days With Middle Ear Effusion	Influenza Season†				Respiratory Season‡				1-Year Follow-up	
	First Cohort		Second Cohort		First Cohort		Second Cohort		First Cohort	
	Vaccine (n = 258)	Placebo (n = 133)	Vaccine (n = 239)	Placebo (n = 116)	Vaccine (n = 262)	Placebo (n = 134)	Vaccine (n = 241)	Placebo (n = 116)	Vaccine (n = 262)	Placebo (n = 134)
Days classified as effusion present, No. (%) of children										
0	112 (43.4)	50 (37.6)	65 (27.2)	32 (27.6)	76 (29.0)	28 (20.9)	59 (24.5)	29 (25.0)	59 (22.5)	21 (15.7)
1-25	24 (9.9)	19 (14.3)	42 (17.6)	21 (18.1)	47 (17.9)	46 (34.3)	48 (19.9)	29 (25.0)	98 (37.4)	67 (50.0)
26-50	40 (15.5)	19 (14.3)	50 (20.9)	33 (28.4)	54 (20.6)	22 (16.4)	59 (24.5)	31 (26.7)	56 (21.4)	26 (19.4)
51-75	31 (12.0)	14 (10.5)	39 (16.3)	17 (14.7)	47 (17.9)	15 (11.2)	32 (13.3)	18 (15.5)	30 (11.5)	12 (9.0)
≥76	51 (19.8)	31 (23.3)	43 (18.0)	13 (11.2)	38 (14.5)	23 (17.2)	43 (17.8)	9 (7.8)	19 (7.3)	8 (6.0)
Total days per follow-up period classified as effusion present, mean (SD), %	34.0 (38.4)	36.6 (38.6)	37.1 (33.4)	31.7 (29.3)	34.8 (32.5)	33.3 (31.9)	36.2 (32.1)	30.9 (27.7)	26.5 (26.1)	24.6 (23.6)
P value§	.49		.14		.85		.14		.92	

*Percentages may not sum to 100 due to rounding.

†Influenza season was defined as January 3 to February 15, 2000, for the first cohort and as January 4 to March 30, 2001, for the second cohort.

‡For each cohort, the respiratory season was defined as the period from December 1 through March 31 of the respective following year.

Table 6. Selected Measures of the Potential Economic Impact of Influenza Vaccine During the Ensuing Respiratory Season*

Measure	First Cohort		Second Cohort		Total	
	Vaccine (n = 267)	Placebo (n = 134)	Vaccine (n = 246)	Placebo (n = 118)	Vaccine (n = 513)	Placebo (n = 252)
Visits to primary care physicians, mean (SD)†	1.97 (1.69)	2.07 (1.52)	2.2 (1.75)	2.12 (1.77)	2.08 (1.72)	2.10 (1.64)
Visits to emergency departments, mean (SD)	0.19 (0.48)	0.18 (0.49)	0.3 (0.58)	0.31 (0.56)	0.25 (0.54)	0.24 (0.53)
Children hospitalized, No. (%)‡	33 (12.4)	17 (12.7)	33 (13.4)	7 (5.9)§	66 (12.9)	24 (9.5)
Courses of antibiotics, mean (SD)	1.79 (2.36)	1.92 (2.37)	2.04 (2.57)	1.68 (1.76)	1.91 (2.46)	1.80 (2.11)
Instances of illness in any family member other than the child, mean (SD)	2.74 (1.95)	2.59 (1.73)	2.86 (1.98)	2.73 (1.90)	2.80 (1.96)	2.65 (1.81)
Visits at which parents reported missing work, No./Total (%)	105/2004 (5.2)	58/1056 (5.5)	166/1767 (9.4)	57/878 (6.5)	271/3771 (7.2)	115/1934 (5.9)
Visits at which parents reported making other than usual day-care arrangements, No./Total (%)	50/2004 (2.5)	31/1056 (2.9)	71/1767 (4.0)	33/878 (3.8)	121/3771 (3.2)	64/1934 (3.3)

*Treatment groups were compared applying the method of generalized estimating equations.¹³ For each cohort, the respiratory season was defined as the period from December 1 through March 31 of the respective following year.

†Includes study visits that were substituted for primary care physician visits.

‡Reasons for hospitalization include bilateral myringotomy and placement of tympanostomy tubes.

§Vaccine vs placebo (second cohort), P = .05.

||Limited to working families.

Vaccine 2003; 21: 1769-1775.

The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus

Vaccines

Nichol KL.

不活化インフルエンザ・ウイルス・ワクチンの効果、有効性と費用効果性

【要約】

インフルエンザは世界中で疾病と死亡の主要因となっている。現在利用できる不活化インフルエンザ・ウイルス・ワクチンは安全であり、インフルエンザ予防に効果的である。全年齢・リスクグループに亘って相当な健康上の利得がある。ワクチンの経済的利益を測定した研究では、ワクチンは老人において高い費用効果性と多くの場合費用節約的であった。またワクチンは若年成人と小児においても有意な経済的利得と関連があった。途上国や熱帯・亜熱帯の地域での今後の健康経済学的研究は、インフルエンザの全世界的な負荷とワクチンの潜在的恩恵のよりよい理解に極めて重要である。

【老人】

老人は、入院や死亡に繋がる2次的な細菌性肺炎や基礎疾患の病勢悪化といったインフルエンザの重篤な合併症のハイリスク・グループの一つである。それ故、予防接種の優先グループである。最近の無作為臨床試験では、検査確定インフルエンザに対する有効性は58%であった。観察的研究では、自宅居住の老人において、全肺炎による入院や全死因による死亡に対して予防接種の有効性が最終的に認められた。また予防接種は全呼吸器症状と鬱血性心不全の入院とも関連がある(表1)。メタ・アナリシスにおいては、自宅居住の老人に対する予防接種は肺炎・インフルエンザによる入院を平均で35% (95%信頼区間: 27-38%)、全死因による死亡を50% (95%信頼区間: 45-56%) 減じていた。また予防接種は長期療養施設における居住者にも有効であり、平均して急性期呼吸器疾患を56% (95%信頼区間: 39-68%)、肺炎を53% (95%信頼区間: 35-66%)、入院を48% (95%信頼区間: 28-65%)、死亡を68% (95%信頼区間: 56-76%) 減じた。老人への予防接種は健康上の恩恵同様に相当な経済的恩恵ももたらした(表2)。マネジド・ケア会員の老人の研究では、予防接種は直接的な医療費用の削減により接種者一人当たり平均して正味US\$73の費用節減であった。諸外国における費用便益、費用効果の研究においても、老人に対する予防接種は常に費用効果的であり、度々費用節約的であった。亜熱帯地域ではインフルエンザシーズンは一般的に曖昧に定義され、この事によりインフルエンザ関連疾患の負荷・ワクチンの恩恵も正確に測定し難い。

【健常若年成人】

健常成人に対するインフルエンザ予防接種の恩恵の理解が進んでいる。このグループにおいては重篤な合併症の増加リスクはないので、インフルエンザは同グループにおいて重要な疾患とは認められていない。罹患すると欠勤が増え労働生産性が損なわれ余暇活動が妨害されるということが主なる特徴である。合致度が良好な年は確定診断インフルエンザで80-90%のワクチン有効性である。ワクチンはまた上気道炎やインフルエンザ様疾患を25-34%、病気に関連した欠勤を32-43%、医療機関の受診を42-44%減じる(表1)。インフルエンザは健常若年成人の欠勤の主

要因であり、経済的分析では欠勤に関連する間接的経費をモデルに入れた場合、社会に対し費用効果的であり多くの場合費用節約的である。ワクチン接種1人当たり US\$46.85 の費用節減であり、他研究では社会的観点の正味コストと一致。ある臨床研究では接種費用の損益分岐点は約 US\$43 であったので、ワクチンとその接種費用が US\$20 の場合、予防接種は接種者一人当たり US\$23 の節約をもたらす。観察研究及び準実験研究における費用効果・費用便益分析においても予防接種は費用節約的である(表3)。65歳未満の大人の予防接種は高い費用効果性を示し、一健康年当たり 25-44歳においては US\$278、45-64歳においては US\$100 の費用を要する。他の研究では流行年においてワクチン接種者一人当たり US\$13.66-29.50 の費用節約額を示した。他国の観察的研究やシミュレーションモデルによる経済的分析においても、一般的に健康成人における予防接種は社会的立場から見た場合、特に間接経費がモデルに入れると費用効果性が高く通常は費用節約的である。

【小児】

小児は一般的に毎年の予防接種対象グループに含まれないが、地域社会におけるインフルエンザ拡散における役割と潜在的な恩恵について考えるべきである。更に若年小児は高い率で入院を要するインフルエンザ関連合併症が起きるとの認識が増す。2002/03 シーズンにおいて米国予防接種諮問委員会は 6-23 月齢の小児の常例的な予防接種を奨励した。不活化ワクチンは 16 歳未満の無作為臨床試験では培養陽性 H1N1 インフルエンザ予防に対し 91% (95%信頼区間: 64-98%)、H3N2 では 77% (95%信頼区間: 20-94%) の有効性であった。1-6 歳児の研究では 67% (95%信頼区間: 59-74%) のインフルエンザ様疾患の減、有意なデイケア欠席 (0.5 対 2.3 日、 $P<0.001$) と関連。急性中耳炎は若年小児の重要な合併症である。シーズン中の接種群小児において 36% の減、検査確定インフルエンザに関連の場合は 83% の減であった。他の研究ではオッズ比 0.69 (95%信頼区間: 0.49-0.98) であった。小児の予防接種は家庭同様に地域社会においてもインフルエンザの 2 次伝播のリスクを減じる。接種群の子供に接した非接種の家族は 42% の発熱性呼吸器疾患の減、学童期の非接種家族では 80% 以上の同疾患の減、70% 以上の欠席、受診・抗生物質の使用・子供の病気介護の為の両親の欠勤の減となる。不活化ワクチンの子供に対する予防接種の経済的効果に関しては数々の報告がある(表4)。これ等の結果は予防接種が全年齢のグループに健康的恩恵を生ずる廉価の予防的介入であることを示す。近年の経済的分析では子供の予防接種は流行期及び大流行期において健康的な恩恵と経済的な恩恵の双方を生じることが示唆される。子供の接種では接種費用が US\$20-25 であれば費用節約的と考えられる。子供の予防接種に関連する経済的恩恵の大部分は病気の子供の看護の為の両親の欠勤の減と理解するのが重要である。

研究法：総説。不活化インフルエンザ・ウイルス・ワクチンの効果、有効性と費用効果性を検証。
3つの標的グループ：老人、健康成人及び小児におけるワクチンの有効性や費用効果性等に関する論文の総括。

キー・メッセージ：インフルエンザ・ワクチンは全年齢グループに有意な健康上の恩恵をもたらす。ワクチンは老人において高い費用効果性があり費用削減的でもあり、若年成人と小児においても費用効果的で費用節約的であると思われる。

コメント：費用効果の検証に関して中心的役割を果たす研究者による総括である。

Table 1
Efficacy/effectiveness of inactivated influenza virus vaccines

Age group and outcomes	Efficacy/effectiveness of vaccination (%)	References
Children		
Laboratory confirmed influenza illness ^a	60–90	[57–59]
Acute otitis media (all causes)	30–36	[60,61]
Healthy adults <65 years of age		
Laboratory confirmed influenza illness	70–90	[30–32,56]
URIs/ILIs (all causes)	25–34	[34,35]
Work loss due to URIs/ILIs	32–43	[34,35]
Health care provider visits due to URIs/ILIs	42–44	[34,35]
Community-dwelling elderly^b		
Laboratory confirmed influenza illness	50–60	[3,56]
Hospitalizations		
Pneumonia (all causes)	33 (95% CI 27–38%)	[17]
Respiratory conditions (all causes)	32 (95% CI 29–40%)	[7,9]
Congestive heart failure	27 (95% CI 15–39%)	[7]
Deaths from all causes	50 (95% CI 45–56%)	[17]
Elderly in nursing homes		
Respiratory illness	56 (95% CI 39–68%)	[19]
Pneumonia	53 (95% CI 35–66%)	
Hospitalization	48 (95% CI 28–65%)	
Death	68 (95% CI 56–76%)	

^a Efficacy levels for very young children^a may be somewhat lower.

^b Effectiveness levels for high-risk elderly persons have been reported to be similar to those for healthy elderly persons.

Table 2
Pharmacoeconomic studies of influenza vaccination among elderly persons^a

Country/author [reference]	Population	Type of analysis	Conclusions regarding influenza vaccination	Comments
US/OTA [21]	All elderly	Model-based CUA	Cost saving	
US/Mullooly et al. [4]	Community dwelling elderly members of an HMO	CBA-based on case-control study	Cost saving	Net savings of US\$ 1.10 for all elderly and net savings of US\$ 6.11 for high-risk elderly
US/Maucher and Gambert [22]	Community dwelling elderly	Model-based CBA	Cost saving	
	Nursing home residents	Model-based CBA	Cost saving	
US/CDC [23]	Medicare beneficiaries	Model-based CBA and CEA	Cost effective	Cost saving to net costs of US\$ 145 per year of life gained
US/Nichol et al. [7]	Community dwelling elderly members of an HMO	CBA based on cohort study	Cost saving	
US/Patriarca et al. [24]	Nursing home residents	Model-based CEA	Cost saving	
Canada/Helliwell and Drummond [25]	All elderly	Model-based CBA	Cost saving	
England and Wales/Scuffham and West [26]	All elderly	Model-based CBA and CEA	Cost saving	
France/Scuffham and West [26]	All elderly	Model-based CBA and CEA	Cost effective	Net costs of €1149–2897 per life-year gained
Germany/Scuffham and West [26]	All elderly	Model-based CBA and CEA	Cost effective	Net costs of €2954–5638 per life-year gained
The Netherlands/Postma et al. [27]	All elderly	Model-based CEA	Cost effective for all elderly cost saving for high-risk elderly	Net costs were €1820 per life-year gained for all elderly and €6900 per life-year gained for low-risk elderly
New Zealand/Scott and Scott [28]	All elderly	Model-based CBA	Cost saving	
Taiwan/Wang et al. [16]	Elderly persons living in one township	CBA based on cohort study	Cost saving	
Hong Kong/Fitzner et al. [29]	All elderly	Model-based CBA	Not cost saving	Cost benefit ratio for vaccination of the elderly was HK\$ 3.78 in costs for every HK\$ 1 saved

^a CEA: cost-effectiveness analysis; CUA: cost utility analysis; CBA: cost benefit analysis.

Table 3
Pharmacoeconomic studies of influenza vaccination of healthy, working adults*

Country/author [reference]	Population	Type of analysis	Conclusions regarding influenza vaccination	Comments
US/Nichol et al. [35] US/Bridges et al. [34]	Healthy working adults Healthy adults employed at a single manufacturing plant	CBA based on randomized trial CBA based on randomized trial	Cost saving Not cost saving	Vaccination was associated with net costs of US\$ 11.17 during a year with a good virus-vaccine strain match and US\$ 65.59 during a year with a poor match
US/Nichol et al. [36]	Healthy working adults	CBA based on randomized trial	Likely cost saving	Break even costs for vaccine and administration were US\$ 43 per person. Model based on trial of trivalent, live attenuated influenza vaccine, but results also apply to inactivated vaccine
US/Dille and Ches [37] US/Campbell and Rumley [38]	Healthy workers Healthy textile workers	CBA based on dual cohort study CBA based on quasi-experimental study	Cost saving Cost saving	
US/OTA [21]	Adults ages 25-44 and 45-64	Model-based CUA	Cost effective	Net costs were US\$ 278 and US\$ 100 per year of healthy life gained for adults ages 25-44 and 45-64, respectively (US\$ 2000)
US/Nichol [39] US/Muenning and Khan [40]	Healthy working adults Healthy adolescents and working adults	Model-based CBA Model-based CEA and CUA	Cost saving Cost saving	
US/Lee et al. [41]	Healthy working adults 18-50 years of age	Model-based CBA	Cost saving	
US/Meltzer et al. [42]	Adults ages 20-64	Model-based CBA	Cost saving (for vaccination cost of US\$ 21 per person)	Model was for pandemic influenza
Canada/Yassi et al. [43] UK/Gupta and Guest [44] UK/Leighton et al. [45] UK/Demicheli et al. [32]	Healthy health care workers Working adults Employees of a single company British Army	Model-based CBA Model-based CBA CBA based on cohort study Model-based CEA (program cost study)	Cost saving Cost saving Cost saving Not cost saving	Program costs per case avoided in the base case were £2807. Base case assumptions included an influenza incidence rate of 0.5%. Costs avoided due to vaccination were not included in the model
France/Levy [46] Brazil/Burckel et al. [47] Finland/Kumpulainen and Makela [48]	Working adults Working adults Female workers employed as municipal homemakers	Model-based CBA Model-based CBA CBA based on quasi-experimental study	Cost saving Cost saving Not cost saving	During the study influenza attack rates were low, and vaccination occurred inefficiently, requiring 2h of lost work time per person vaccinated Cost benefit ratio for vaccination of the working adults was HK\$ 3.81 in costs for every HK\$ 1 saved
Hong Kong/Fitzner et al. [29]	Working age population	Model-based CBA	Not cost saving	

* CEA: cost-effectiveness analysis; CUA: cost utility analysis; CBA: cost benefit analysis.

Table 4
Pharmacoeconomic studies of influenza vaccination in children^a

Country/author [reference]	Population	Type of analysis	Conclusions regarding influenza vaccination	Comments
US/OTA [21]	Children ages <3 and 3–14 years	Model-based CUA	Cost effective	Net costs per year of healthy life gained were US\$ 1122 and 853 (US\$ 2000) for children <3 and 3–14 years, respectively
US/Cohen and Nettleman [65]	Preschool children	Model-based CBA	Cost saving	Break even cost for vaccination were US\$ 5–28. Model based on trial of trivalent, live attenuated influenza virus vaccine in children Model was for pandemic influenza
US/White et al. [66]	School-aged children	Model-based CBA	Cost saving	
US/Luce et al. [67]	Children ages 15–71 months	CEA based on clinical trial	Likely cost effective	
US/Meltzer et al. [42]	Children 0–19 years of age	Model-based CBA	Cost saving (for vaccination cost of US\$ 21 per person)	Cost benefit ratio for vaccination of children was HK\$ 3.81 in costs for every HK\$ 1 saved
Hong Kong/Fitzner et al. [29]	Children	Model-based CBA	Not cost saving	
Argentina/Dayan et al. [68]	High-risk children 6 months to 15 years	Model-based CBA	Cost saving	

^a CEA: cost-effectiveness analysis; CUA: cost utility analysis; CBA: cost benefit analysis.

Lancet Infect Dis. 2004; 4: 75-83

Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics?

Esposito S, Principi N.

小児科領域におけるインフルエンザワクチンの全員接種の準備はできているか？

【抄録】

インフルエンザは健常児(特に 2 歳未満小児)でも外来受診・入院の超過利用と抗生物質の超過使用を引き起こすため、小児インフルエンザは我々が考えた以上に重大な医療問題であることが最近の研究によって示唆された。社会経済面から見ても、小児のインフルエンザ罹患は子供自身及び彼らと接触した家族に大きな影響を与えると考えられる。これらのことから、多くの専門家はインフルエンザワクチンの小児での拡大使用を奨励するようになった。現在入手可能なインフルエンザワクチンは免疫原性、安全性、耐性に優れに加え、高い感染予防効果と合併症予防効果が報告されているが、小児全員に対する予防接種が経済的に評価できるのは間接効果を含んだ場合のみである。しかし、6-23 ヶ月の乳幼児、反復性急性中耳炎・気道感染の小児、及び保育所・小学校に通う健常児は接種奨励対象者リストに加えるべきである。

【目的】

- ・ このレポートは近年発表された文献をレビューし、小児インフルエンザがもたらす負担及び現在利用可能なワクチンについて評価を行い、乳幼児に対する予防接種の拡大の是非及び接種対象リストについて議論することを目的とした。

【方法】

- ・ influenza、influenza vaccines、prevention を検索キーワードに用い、PubMed、及び文献の参考文献リストから関連文献(2000-2003 年、英文に限定、但し、研究目的に適った有用な文献や乳幼児に関する文献は出版年の制限を設けない)を抽出する。

【結果】

- ・ 小児インフルエンザ関連死亡は高齢者より少ないが(約 0.2-0.8/10 万人口)、インフルエンザウィルス関連呼吸器疾患や呼吸器以外の合併症(急性中耳炎、気管支炎、鼻炎や重篤な肺炎、脳症、発熱、Reye 症候群など)は健常児でも見られる。
- ・ Izurietaら(2000)は、2 歳未満の健常児の急性呼吸器疾患による入院は 2 歳以上児の 12 倍に達することを報告した(表1)。
- ・ Neuzilら(2002)は流行期における児童 100 人当たり、63 日の超過病欠日と 22 件の家庭内超過 2 次感染を報告した(表2)。
- ・ 我々の 2003 年の研究では、子供のインフルエンザ罹患の有無は、家族のインフルエンザ罹患数、抗生物質及び解熱剤の使用量、外来回数、欠勤などに関係すると報告した(表3)。
- ・ 複数の研究が基礎疾患を持つ小児のインフルエンザ関連入院率は健常児の 2-6 倍に達することを報告している(表4)。これらの報告によると、肺炎や心肺疾患などの悪化のためのインフル

エンザ関連死亡はハイリスク児の方が多く見られるが、外来受診率及び抗生物質の処方率では健常児とハイリスク児の両群間に顕著な差が見られなかった。このことはハイリスク児の方は罹患するとより重篤化するが、健常児よりかかりやすいということはないことを示唆している。

- ・ 発熱と接種部位の疼痛はTIVs(3 価インフルエンザワクチン)の最もよく見られる有害事象である。発熱($\geq 38^{\circ}\text{C}$)は接種後 6-24 時間に起こり、抗原に初めて暴露された小児に多く見られる(10-35%)。局所反応は接種者の約 6-23%に見られ、症状は軽く、2 日ほど続く。成人で少し増加している Guillian-Barre 症候群は、小児では有害事象に入れるほど発生していない。1976 年の 18 歳未満児を対象に行った接種でも Guillian-Barre 症候群の超過発生は観察されなかった。
- ・ 予防接種は喘息小児の気管支のハイパアクティビティと関連がないことが報告されている。
- ・ HIV 感染小児に対するTIVs 接種の安全性に関する研究では、正反対の結果が報告されているが、多くの専門家は HIV 感染児に対するTIVs 接種はリスクより利益が大きいと信じている。
- ・ T-CAV の安全性に関する複数の偽薬-対照試験は、皮内テストの結果、対照群に比べ、T-CAV 群は鼻炎・鼻づまり10%、微熱4%の増加を報告した。吐き気、腹痛、筋肉痛も観察されたが頻度は少なかった。これらの事象は接種後 2-3 日にピークに達し、1-2 日間続き、初回投与より2 回目の投与の方が高かった(表 5)
- ・ 予防接種児の家族の気道感染件数、医療機関の受診回数、欠勤日数などは接種しない児の家族より少なかった(表6)。予防接種は少なくとも(1)接種者本人の感染と発病を減少させる(2)他者への伝播を減少させる、の2つの予防効果があることが示唆された。
- ・ 多くの研究がインフルエンザ予防接種の経済評価を報告している。小児全員に対する接種が費用節約的(cost-saving)になるか否かは感染率、外来受診率・入院率・死亡率、及びワクチン費用に影響される。予防接種の費用は直接費用(注射器、ワクチン、人件費、技術費など)と間接費用によって構成される。子供の接種に同伴する両親や保護者の勤労時間の損失は間接費用の大部分を占めている。接種を受けられる時間帯をよりフレキシブルに設定できれば、小児全員に対する接種は費用節約的になる可能性がある(表7)。小児全員に対する接種はエピソードやパンデミック時の廉価の予防手段である。接種にかかわる総費用が1人当たり25ドルを下回れば、小児に対する予防接種は費用節約の可能性もある。リスクを応じた接種プログラムは全員を対象にした接種プログラムより多くの便益が得られる(アルゼンチンでは、6 ヶ月-15 未満、基礎疾患を持つ児へのインフルエンザワクチン接種は1 接種当たり10.04 米ドルの節約)。

【結論】

- ・ 小児におけるインフルエンザの影響の大きさは、予防接種の一層の推奨の必要性を示唆している。経済的評価の結果から、推奨はまず、ハイリスク児の特定及び接種への呼びかけ。次は、6-23 ヶ月乳幼児やその家族・接触者の接種への呼びかけ。第三は、急性中耳炎、あるいは呼吸器道感染好発児の接種、そして最後に保育園・小学校通い健常児の接種と考えられる。
- ・ 医師や家族への教育やワクチン十分な供給、点鼻生ワクチン使用の推進などにも注目しなければならない。

Table 1. Hospitalisation rates due to acute respiratory disease in children without high-risk conditions

Period and age group	Rate/100 000 person-months (95% CI)	
	Northern California Kaiser, 1993-1997	Group Health Cooperative, 1992-1997
Period when influenza virus predominated		
0-1 year	231 (197-271)	193 (154-238)
2-4 years	53 (38-72)	21 (11-38)
5-17 years	19 (15-24)	16 (12-22)
Period when respiratory syncytial virus predominated		
0-1 year	309 (278-343)	372 (321-428)
2-4 years	51 (40-64)	44 (29-65)
5-17 years	23 (19-27)	10 (7-13)
Periseasonal baseline period		
0-1 year	120 (108-133)	107 (85-133)
2-4 years	38 (32-44)	24 (14-37)
5-17 years	14 (12-16)	10 (7-13)
Summer baseline period		
0-1 year	81 (72-90)	66 (49-87)
2-4 years	27 (23-32)	16 (8-25)
5-17 years	19 (17-21)	12 (9-14)

CI=confidence interval. Adapted from reference 10.

Table 2. Effect of illness episodes on school and family in 313 schoolchildren monitored during an influenza season

Variable	Influenza-attributable events per 100 children
Illness episodes	27.8
Missed school days	62.9
Febrile illnesses	28.1
Antibiotic courses	-0.64
Analgesics used	24.0
Health-care visits	4.2
Working days missed by parent	19.8
Household members ill in the 3 days after absence	21.7

Values calculated by subtracting expected from reported outcomes during an influenza season. An excess event rate per 100 children was generated by dividing by the number of children in the cohort (n=313) and multiplying by 100. Adapted from reference 14.

Table 3. Social effect of influenza among the household contacts of otherwise healthy children with respiratory-tract infections

	Household contacts of children with influenza diagnosis	
	Positive (n=915)	Negative (n=9128)
Hospitalisation (%)	3 (0.3)	11 (0.1)
Parents (%)	2/704 (0.3)	7/6838 (0.1)
Siblings (%)	1/211 (0.5)	4/2290 (0.2)
Additional medical visits, mean (SD)	0.39 (0.76)*	0.14 (0.47)
Parents (%)	0.28 (0.55)*	0.07 (0.25)
Siblings (%)	0.48 (0.98)*	0.22 (0.73)
Lost working days (parents), mean (SD)	1.39 (3.09)*	0.59 (2.02)
Lost school days (siblings), mean (SD)	1.27 (2.47)*	0.49 (2.33)
No of days help was needed to care for ill children, mean (SD)	1.10 (1.76)*	0.85 (1.63)

*p<0.0001 vs influenza-negative children; no other significant differences. Adapted from reference 12.

Table 4. Estimated rates of influenza-associated hospitalisation by age group and risk group from selected studies*

Study years	Population	Age group	Hospitalisations/ 100 000 people with high-risk conditions	Hospitalisations/ 100 000 people without high-risk conditions
1973-1993	Tennessee	0-11 mo	1900	496-1038
1973-1993	Medicaid	1-2 yr	800	186
		3-4 yr	320	86
		5-14 yr	92	41
1992-1997	Two health- maintenance organisations	0-23 mo		144-187
		2-4 yr		0-25
		5-17 yr		8-12

*Rates estimated in years and populations with low vaccination rates. Hospitalisation rates can be expected to decrease as vaccination rates increase. Adapted from reference 1.

Table 5. Reactogenicity rates in studies of T-CAIV in healthy children aged 1-8 years

Events*	After dose 1		After dose 2	
	T-CAIV (%)	Placebo (%)	T-CAIV (%)	Placebo (%)
Cough	26.9	28.7	27.4	29.0
Runny nose/nasal discharge	57.6	48.0	42.9	42.2
Congestion	10.0	8.6	6.6	7.4
Sore throat	9.5	7.1	6.1	6.4
Headache	4.2	4.1	3.6	2.3
Chills	6.8	4.4	6.0	4.4
Vomiting	16.1	13.1	12.5	11.8
Fever				
Grade 1†	16.4	12.3	11.3	10.1
Grade 2‡	2.9	3.5	2.3	3.5
Grade 3§	0	0.1	0.3	0.5

*Days 0-10 after immunisation. †Oral temperature >37.8°C, rectal or axillary temperature >38°C, or axillary temperature >37.6°C. ‡Oral temperature >38.9°C, rectal or axillary temperature >39.2°C, or axillary temperature >38.7°C. §Oral temperature >40°C, rectal, or axillary temperature >38.7°C, or axillary temperature >39.8°C. Adapted from reference 3.

Table 6. Effectiveness of influenza vaccine among household contacts of influenza vaccinated healthy children and unvaccinated controls

Event	Household contacts of vaccinated children (n=728)	Household contacts of unvaccinated controls (n=370)	Vaccine effectiveness %*	p value
Respiratory tract infections	3.03 (1.68)	4.27 (1.68)	30	0.0005
Medical visits for respiratory illness	2.18 (1.37)	3.16 (1.77)	32	0.002
Lost maternal working days	3.22 (1.86)	4.78 (2.34)	33	0.001
Lost paternal working days	0.56 (0.46)	0.98 (2.24)	43	0.001
Days at home to care for ill children	0.57 (0.37)	3.22 (2.24)	83	<0.0001

Mean values (SD). *Vaccine effectiveness=1 minus attack rate (defined as rate of illness divided by the total population) among household contacts of vaccinated children divided by attack rate among household contacts of controls. Adapted from reference 12.

Table 7. Pharmacoeconomic studies of influenza vaccination in children

Country/author	Population	Conclusions regarding influenza vaccination	Comments
US/OTA ⁸¹	Children aged <3 and 3-14 years	Cost effective	Net costs per year of healthy life gained were US\$1122 and 853 (\$2000) for children aged <3 and 3-14 yr, respectively
US/Cohen and Nettleman ⁸²	Preschool children	Cost saving	
US/White et al ⁸³	School-aged children	Cost saving	
US/Luce et al ⁸⁴	Children aged 15-71 months	Probably cost effective	Break-even costs for vaccination were US\$5-28
US/Meltzer et al ⁸⁵	Children aged 0-19 years	Cost saving (for vaccination cost of US\$21)	Model: pandemic influenza
Hong Kong/Fitzner et al ⁸⁶	Children aged 0-19 years	Not cost saving	Cost benefit ratio for vaccination of children was HK\$3.81 in costs for every HK\$1 saved
Argentina/Dayan et al ⁸⁷	High-risk children aged 6 months-15 years	Cost saving	

Adapted from reference 80.

Influence of clinical case definitions with differing levels of sensitivity and specificity on estimates of the relative and absolute health benefits of influenza vaccination among healthy working adults and implications for economic analyses.

Nichol KL, Mendelman P.

感度・特異度レベルの変化に伴う症例定義が健常成人におけるインフルエンザ予防接種の相対的・絶対的な健康上の利益の推定に与える影響と経済分析における影響

【要約】

インフルエンザ症例の臨床定義、及び流行期の定義は研究によってまちまちである。定義の違いは感度、特異度、陽性的中率（以下 PPV とする）を大きく変化させてしまう。私たちは3価経鼻弱毒化インフルエンザワクチンの効果及びその経済評価(費用便益)を明らかにするために行われた無作為二重盲検偽薬対照臨床試験のデータを用いて、臨床定義及び流行期の設定が結果にどのように影響するかを検証した。流行期を「ピーク期」に、症例定義を「発熱を伴う上気道感染（以下 URI とする）」としたとき（訳者注：シナリオ①とする）の特異度は最も高く、高い PPV で真のインフルエンザを捉えることができた。それに対し、流行期を「シーズン全期間」に、症例定義を「1日でも何らかの症状があるもの」としたとき（シナリオ②とする）の感度は最も高かったが、PPVは最小だった。予測通り、シナリオ①に基づいて求められたワクチン効果は各種シナリオの中で最も高かった（病欠日数 28.4%減、生産性低下日数 24.3%減、受診日数 40.9%減）が、イベント回避日数（絶対的減）は最も低かった（1,000人当たりの病欠回避日数は 42.2日、生産性低下回避日数は 79.0日、医療機関受診回避日数は 16.5日であった）。それに対し、シナリオ②に基づいて求められたワクチン効果は各種シナリオの中で最も低かった（病欠日数 18%減、生産性低下日数 18%減、受診日数 13%減）が、絶対効果は最も高かった（1,000人当たりの病欠回避日数は 186.4日、生産性低下回避日数は 271.5日、医療機関受診回避日数は 44.8日であった）。費用便益分析にこの二つのシナリオをそれぞれ適用した結果では、シナリオ①(最高特異度)とシナリオ②(最高感度)の損益平衡点はそれぞれ 6.58ドルと 43.07ドルとなった。前者はワクチンが実際に効くかどうかの評価に適するが、後者は集団レベルでのワクチンの疾病予防効果や費用効果を論ずるのに適する。研究目的に沿って診断定義を選択することが大切である。

【方法】

- ・ Nichol ら（2003）は Nichol ら（1999）^註のワクチン効果を求めるために用いた診断定義と別に、病欠日数、生産性低下日数、医療機関受診日数を最大限に捕捉できるように最も高い感度を持つ症例定義（発熱の有無にかかわらず）と期間（11月から3月）を用いて、同研究の費用便益分析を行った。
（^註Nichol ら（1999）の研究概要：1997年米国の13地域から65歳以下の健常成人4,561が参加した無作為二重盲検偽薬一対照臨床試験。参加者は1997年11月から1998年3月の間、チェックリストに病状、欠勤、医療利用状況を随時記入するように要請された。各地での流行状況に関する情報はCDCのサーベイランスデータを用いた。）
- ・ 本研究はNichol ら（1999）のデータを元に、最も高い PPV が得られる症例定義と観測期間を用いて費用便益分析の結果を Nichol ら（2003）の感度の高い症例定義を用いた分析結果と比較をし、異なる症例定義や観測期間がイベントの発生率、ワクチン効果にどのように影響するかを明らかにした。
- ・ 使用したアウトカム観測期間及び臨床定義は下記の通りである。