



## 解説

# 国内外におけるB型肝炎の疫学\*

田中純子\*\* 片山恵子\*\*

Key Words: HBV carrier, national prevention program of mother-to-child HBV transmission, HBc antibody, HBs antibody, HBV genotype

### はじめに

WHOの推計<sup>1)</sup>では、B型肝炎ウイルス(HBV)の感染者は20億人、HBV持続感染者(HBVキャリアー)は3.5億人であり、毎年約60~100万人の人々がHBV関連肝疾患(慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん)により死亡すると報告されている。世界のHBV持続感染率(すなわちHBs抗原陽性率)をみると、8%を超えて高い値を示す地域は、環太平洋地域(日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く)、東南アジア、サハラ砂漠以南のアフリカ諸国、アマゾン地域、中東・中央アジア、東ヨーロッパの一部とされ<sup>2)</sup>、世界の4分の3の人口はこの高度感染地域に居住していることになる。HBVキャリアーの70%はアジアに存在し、その主な原因は母子感染および小児期の水平感染によるとされている。日本はアジアの一国であるが、HBVキャリアー率は2%以下の低い値が推定されている。

わが国では1986年から国家事業としてHBVキャリアーの母親から生まれた児を対象に抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)およびB型肝炎(HB)ワクチンを接種する「selective vaccination」によるHBV母子感染予防事業を実施したことにより、以後、HBV母子感染はほとんどなくなったと推定されている<sup>3)</sup>。

本稿ではこれまでの疫学調査成績をもとに、HBV感染の疫学の現況について示したい。

### 各種集団におけるHBVキャリアー率

わが国のB型肝炎ウイルス感染状況を把握するため、2000年以後に得られた4つの集団で実施された肝炎ウイルス調査成績を示す。

#### 1. 初回供血者集団における出生年別に見たHBVキャリアー率

全国で統一された試薬と診断基準によって判定している日本赤十字血液センターにおける2001年から2006年の6年間の初回供血者3,748,422人の資料から算出したHBVキャリアー率(HBs抗原陽性率)を出生年別に示す<sup>4)</sup>(図1-A)。HBVキャリアー率は1945年前後の出生集団で緩やかな一峰性を示し、若年集団では低く、特にHBV母子感染予防事業の開始後に出生した19歳以下の集団ではきわめて低い値を示している。また、地域別にみると、団塊の世代と考えられる50歳代前後の年齢層で緩やかな一峰性を示していることが見て取れ、北海道、九州地域ではそのピーク値が全国平均の値よりもやや高い値を示している。一方、いずれの地域も、20歳以下の若い年齢層では0.04~0.05%のきわめて低いHBVキャリアー率を示していることがわかる。年齢とキャリアー率の傾向は地域により高低差が認められるものの、全国で共通に認められている(図1-B)。

\* Epidemiology of hepatitis B virus infection in & outside Japan.

\*\* Junko TANAKA, Ph.D. & Keiko KATAYAMA, M.D., Ph.D.: 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学〔〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3〕; Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima 734-8551, JAPAN

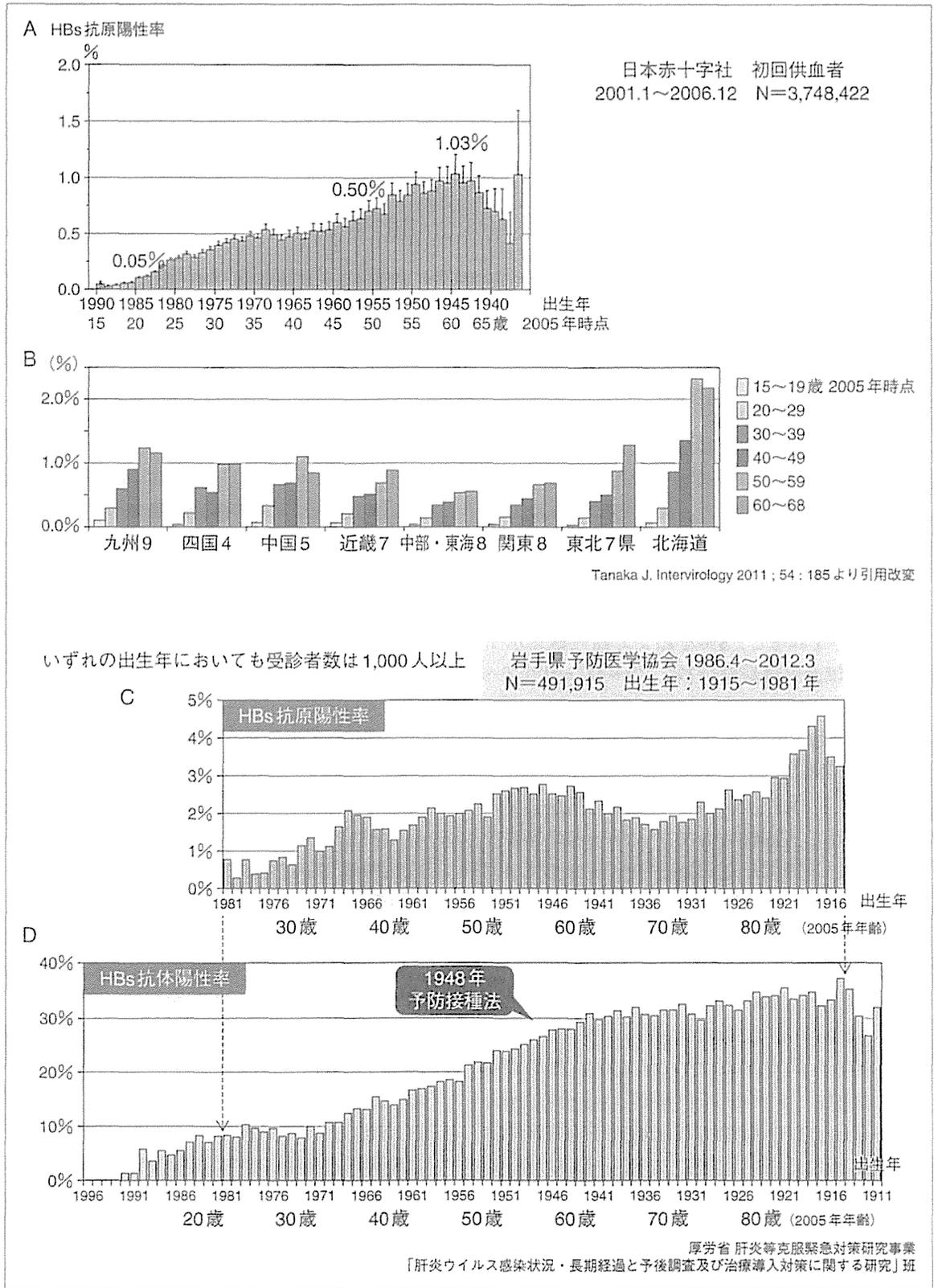


図1 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率(A, B), 岩手県検診受診者集団における出生年別にみたHBs抗原, HBs抗体陽性率(C, D)

## 2. 検診受診者集団における出生年別にみたHBVキャリアー率

岩手県において1986年から2012年に住民検診をはじめとする各種検診を受診した491,915人のHBVキャリアー率とHBs抗体陽性率を出生年別に示す<sup>5)</sup>(図1-C, D)。初回供血者集団と同様に1945年前後に出生したいわゆる団塊の世代集団にHBVキャリアー率がやや高い傾向が認められ、さらに1916年前後に出生した集団においても同様のピークが認められた。一方、HBs抗体陽性率についてみると、1985年出生以後の集団では約10%、1950年前後出生集団では約20%、1945年以前出生では約30%、1925年以前出生では35%と、出生年がさかのぼるほど高い値を示すことが明らかとなっている。B型肝炎ウイルスが発見される以前から、わが国の経済発展とともに進んだ医療環境、衛生環境の改善と整備、衛生教育や知識の普及に伴う社会全体の感染リスクの減少がHBs抗体陽性率の変遷の背景にあることが推察される。1948年に施行された予防接種法前後のHBs抗体陽性率の変化は認められていない。

## 3. 妊婦集団における出生年別HBVキャリアー率

広島地域の産婦人科を有し分娩を行っている58医療機関のうち、41施設の協力を得て把握した妊婦集団におけるHBV感染状況を示す(図2)。2010年4月から2011年3月にこの41施設で分娩をした15,233人(平均年齢; 30.5±5.1歳、前年2009年の広島県の出生数25,596人の60%に相当)を解析対象とした<sup>6)</sup>。

HBVキャリアー率は全体では0.52%(95%CI: 0.40~0.63%)であるが、1986年以降に出生した若年齢集団では0.0~0.12%と低く、HBs抗原陽性であった者はわずか2例であった。

## 4. 職域集団における出生年別HBVキャリアー率

職域での定期健康診断時に肝炎ウイルス検査を実施する出前検査を2011~2013年に広島県で実施した成績を示す。運輸業およびサービス業に従事する1,637人において、HBVキャリアー率は1.1%(95%CI: 0.59~1.60%)であり、20~29歳では0.0%、70~79歳では3.9%と高い

値を示したが年齢階級別に差は認められなかった(図2)。HBs抗体陽性率は14.8%(95%CI: 13.1~16.5%)、HBc抗体陽性率は18.0%(95%CI: 16.2~19.9%)であり、いずれも年齢階級が高くなるに従い、高い値を示した。同集団でのHBV感染既往の可能性があるのは対象全体の19.5%(95%CI: 17.4~21.6%)となった。

一方、HBc抗体陽性率について、厚労省疫学班で報告された日本赤十字社中央血液研究所の資料をみると、平成22年4月から24年3月までの初回供血者1,079,341人(男性619,582人、女性459,759人)のHBc抗体陽性率は1941~1945年出生集団が最大値を示しており(男性約23%、女性約18%)、出生年が若くなるとともに低い値となる。HBV再活性化の可能性のあるHBV感染既往者は、高年齢層になるに従いその割合が多くなり、また、これまで検査の機会がなく自身が感染を知らない場合があることから、職域の中高年齢集団を対象としたHBc抗体検査の推進が必要であると考えられた。

## アジア諸国のHBV感染状況

### —カンボジア王国、ベトナム社会主義共和国での肝炎ウイルス調査から—

HBV感染の高度浸淫地域であるアジアの一国であるカンボジア王国およびベトナム社会主義共和国において行った血清疫学調査の結果を示す。

ベトナム社会主義共和国で2012年3~9月に一般住民を対象として行った肝炎ウイルス感染の疫学調査<sup>7)</sup>では、対象者509人(男性230人、女性279人、平均年齢: 40.8±12.8歳)のHBVキャリアー率は15.3%(95%CI: 12.2~18.5%)であり、20~29歳では高く(21%)、50~59歳の年齢層で最も低い値(3%)を示した(図3)。また、HBc抗体陽性率は71.7%(同: 67.8~75.6%)、HBs抗体陽性率は60.3%(同: 56.0~64.6%)であり、HBV感染既往率は非常に高い値を示した。

また、2010年2月から著者らがカンボジア王国で実施している肝炎ウイルス感染状況把握のための疫学調査では、一般住民483人(男性194人、女性289人; 平均年齢40.7±14.7歳)において、HBVキャリアー率は4.6%(同: 2.7~6.4%)

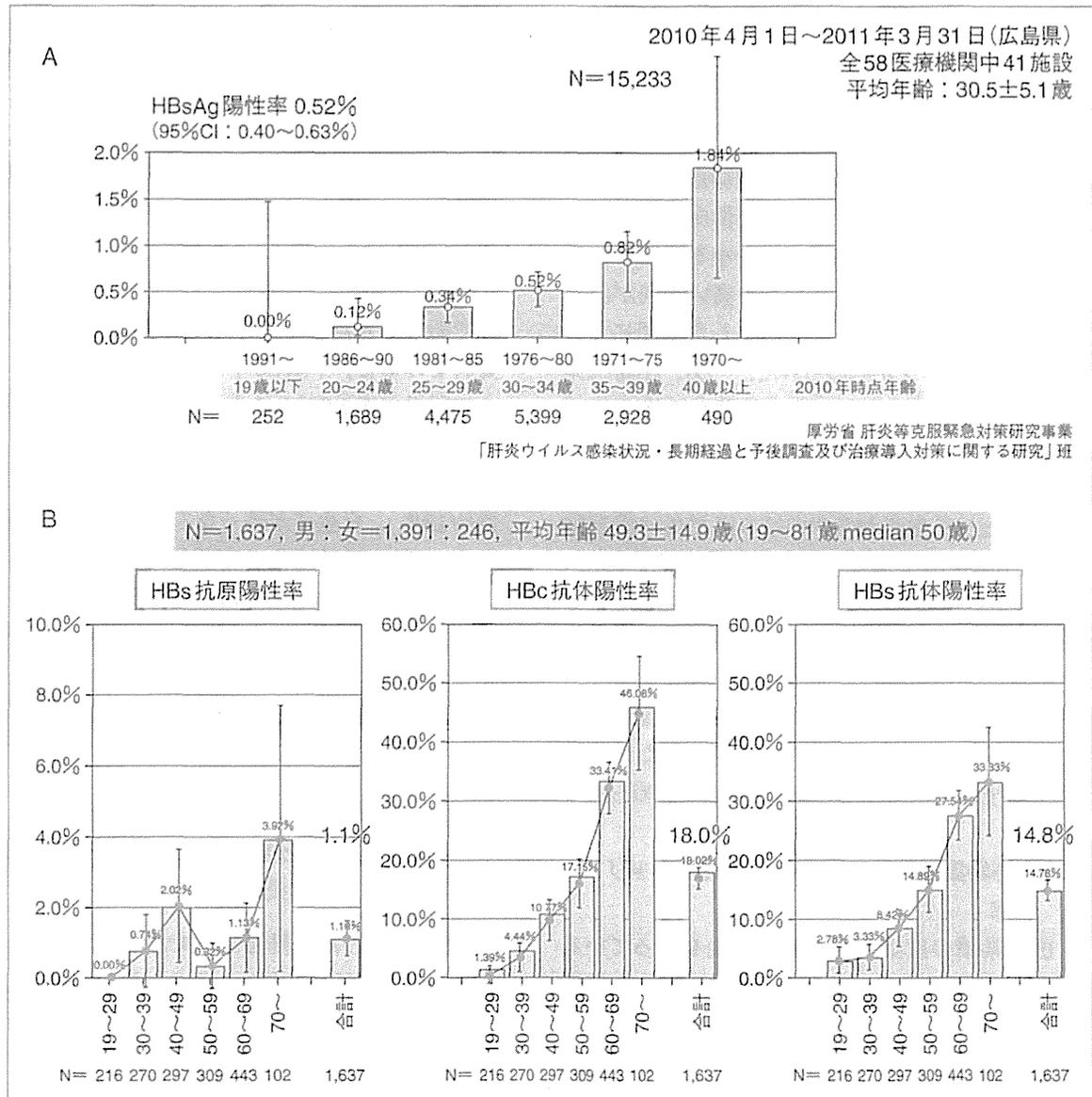


図2 妊婦集団における HBs 抗原陽性率(A), 職域集団における B型肝炎ウイルス関連マーカー陽性率(B)

であり, 30~39歳では7.4%と最も高いキャリア率を示したが年齢階級別に差は認められなかった。HBe抗体陽性率は38.5%(同:34.2~42.8%), HBs抗体陽性率は30.2%(同:26.1~34.3%)と, やはりHBV感染既往率は高い値であった<sup>8)</sup>。

#### わが国の供血者集団における HBV genotypeの分布

日本赤十字社血液センターでは, 免疫血清学的スクリーニングで完全には捕捉できないウィンドウ期に献血された血液からのウイルス血症の検出

を目的として1999年から核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test, NAT)を導入している。検査導入当初は50人分の血液をまとめて検査する50本プールNATであったが, 現在は1人分の血液ごとにNATを行う「個別NAT」(2004年8月~20本プールNAT, 2014年8月~個別NAT導入)がすべての輸血用血液製剤と血漿分画製剤の原料血漿に対して行われている。

2006年10月から2007年9月の全献血者4,959,541人のうちHBs抗原陽性であった1,979人中 genotypeの検討が可能であった1,887人について年齢階級別にHBV genotypeの分類を

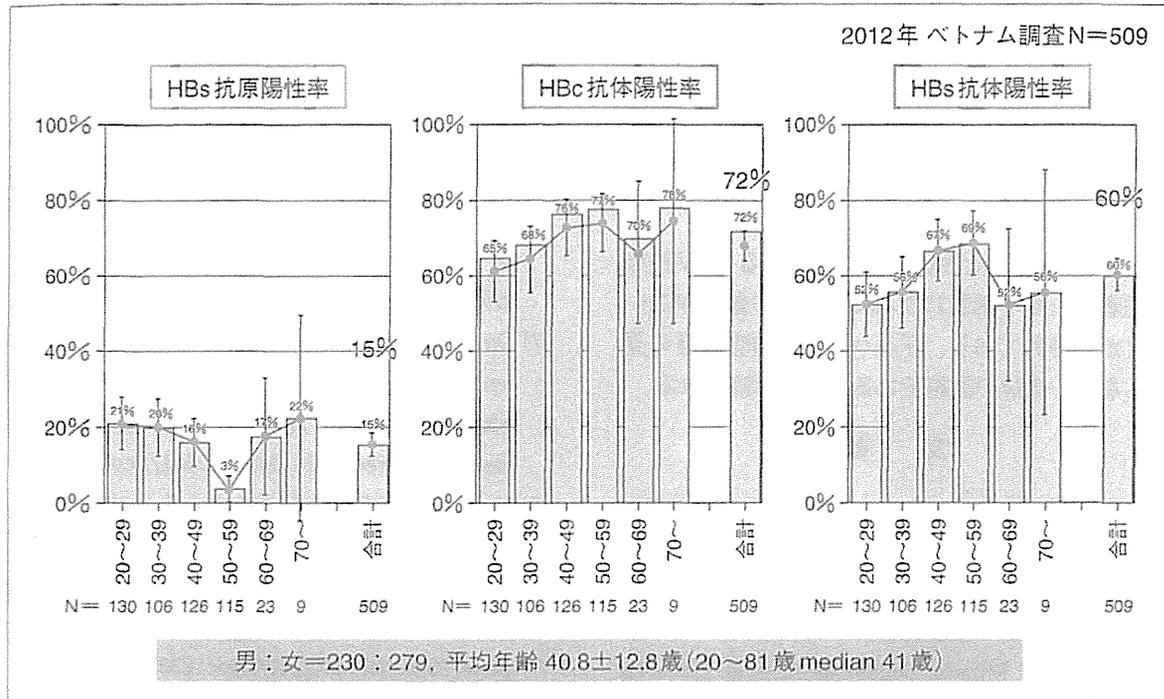


図3 ベトナム社会主義共和国における一般住民集団におけるB型肝炎ウイルス関連マーカー陽性率

Yoshikawaらが報告している<sup>9)</sup>。1,887人のうちHBV genotype Cであったのは62.6%, genotype Bが30.8%, genotype Aが5.6%であり, 慢性B型肝炎症例におけるgenotype Aの割合とほぼ同一であった。また, IgM HBc抗体陽性は1,887人中61人(3.23%)であり, IgM HBc抗体陰性例および慢性B型肝炎症例と比較して感染早期例61人に占めるgenotype Aの割合は21.7%と高いことが示されている。

さらに, 同対象1,887人のHBV genotypeの都道府県別の分布をみると, genotype Bが60%以上を占めた県は, 秋田・山形・新潟・沖縄<sup>10)</sup>, Genotype Bとgenotype Cの割合に明らかな差を認めなかったのは北海道・青森・岩手・宮城・茨城・栃木・埼玉・千葉・神奈川・東京であった。東日本においては一部日本海沿いでgenotype Bが優位な県やgenotype Cが優位な県を認め, また, 関東地方ではgenotype BとCが混在するなど多様性に富んでいた。西日本ではgenotype Cが優位に分布しており, 沖縄県のみgenotype Bが優位であった。

わが国の慢性B型肝炎症例ではHBV genotype CとBが大部分を占めているが, 急性B型肝炎症例では欧米に多いとされるgenotype Aによる割

合が増え, これまでと異なる感染経路による感染が起こっていることが示唆されている。

一方, 前項のベトナム南部地方での疫学調査におけるHBV genotypeの内訳は, 77人中HBV genotype Bは58人(75.8%)と優位であり, genotype Cは9人(5.2%), genotype Dは4人(5.2%)であった(判定保留6人)。また, 同前項カンボジア王国における疫学調査では, 全例genotype Cであった。

### おわりに

わが国では1986年より実施されたHBV母子感染予防対策事業以降に出生した集団のHBVキャリアー率は低く, 引き続きHBV母子感染予防対策が適切に講じられた場合, わが国の垂直感染によるHBVキャリアーの発生は次世代でほぼ消滅すると推測される。一方, 乳幼児期の同世代・異世代からの水平感染率<sup>11)</sup>およびHBVキャリアー化率については疫学的検討が残されていること, さらに成人におけるHBV genotype Aを含む新規感染例が確認されていることから, HBV感染を防止するワクチンを一般集団およびハイリスク集団へ導入することが求められている。

人口減少と生産年齢人口割合の減少に伴い,

アジア諸国をターゲットとしたグローバル化が拡大する可能性が検討されている中、アジア諸国と比較するとわが国のHBVキャリアー率は低く、また、若・中年層においてHBs抗体保有率が低いことから、十分なHBV感染予防対策が必要となる時期がきていることを示唆している。

また、HBV再活性化の可能性のあるHBV感染既往者は、高年齢層になるに従いその割合が高いことが示されており、肝炎ウイルス検査項目の見直しなど、今後の課題であることが示唆される。

### 文 献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. July 2012.
- 2) Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific ; 2008 Nov 24-25 ; Seoul, Republic of Korea.
- 3) Koyama T, Mito H, Takahashi K, et al. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In : Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. Amsterdam, Netherlands : Elsevier B.V.; 2006. pp. 141-51.
- 4) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011 ; 54 : 185.
- 5) 小山富子. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 研究報告書(代表・田中 純子). 2013. pp. 65-80.
- 6) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染(HBV/HCV)状況調査. 平成23年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 研究報告書. 2012. pp. 35-8.
- 7) Do SH, Yamada H, Fujimoto M, et al. High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam. *Hepato Res*. In press 2014. doi : 10.1111/hepr.12367.
- 8) Yamada H, Fujimoto M, Somana S, et al. Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia. *Hepato Res*. In press 2014. doi : 10.1111/hepr.12367.
- 9) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009 ; 49 : 1314.
- 10) 田中昌子, 鈴木雅治, 吉川 昭, ほか. わが国の献血者におけるHBV genotypeの都道府県別分布. *肝臓* 2009 ; 50 : 320.
- 11) Sato T, Do SH, Asao T, et al. Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan. *Hepato Res* 2014 ; 44 : E181.

\* \* \*

## 最新の实地診療のポイントの整理と活用 ウイルス肝炎の疫学 update

田中純子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学/たなか・じゅんこ

### はじめに

WHO (世界保健機関)の推計<sup>1)</sup>では、世界のB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者(キャリア)は2.4億人、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者(HCVキャリア)は1.3~1.5億人存在し、HBV・HCV感染に起因した肝疾患による死亡は、併せて毎年約110~130万人にのぼる。

わが国では1990年代から積極的に感染予防対策、肝炎ウイルス検査の導入・推進と治療の推進などの肝炎ウイルスキャリア対策を実施してきている。本稿では、これまでの疫学的調査成績に基づいた肝炎ウイルスの疫学と肝炎・肝癌対策の現況と課題について紹介する。

### 肝癌死亡の推移

わが国の死因の第1位を占めている悪性新生物による死亡は364,872人(2013年死因の28.8%,人口10万人対290.3),そのうち「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は30,175人(男性19,816人,女性10,359人)であり、臓器別死亡順位では、男性4位,女性6位に位置している(厚生労働省平成25(2013)年人口動態統計)。経年推移をみると、それまで人口10万人対10人程度であった肝癌死亡率は1970年代から急増し2002年にピークを示している(図1a)。現在は減少傾向にあるとはいえ、高い死亡率を示している。

### 肝癌の成因

肝癌の成因について、一貫した資料と方法を

用いて厚労省疫学研究班が1980年代から推計している成績を示す(図1b)。HBVの持続感染に起因する肝癌の死亡割合は10万人対3~4人と増減なくほぼ一定の値を示しており、きわめて特徴的である。2000年代の肝癌死亡の半分以下を示していた1977年では、肝癌死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、2007年にはその割合が約15%と減少している。一方、1980年代以後、肝癌死亡が増加した原因は非A非B型に起因するものと推定でき、そのほとんどがHCVの持続感染に起因するものであることが1992年以降では明らかとなっている。なお、1998年以降の動向をみると、非B非C型に由来する肝癌死亡の割合が全体の10~15%を占めて増加傾向にある。しかし、肝細胞癌死亡の約8割は肝炎ウイルスの持続感染に起因し、その多くはHCVに由来すると推定されることから、肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスの持続感染者(キャリア)対策、特にC型肝炎ウイルスキャリア対策が、肝癌の対策として重要であることが理解できる。

### 肝炎ウイルス持続感染者(キャリア数)の全体数の把握

#### 1. 肝炎ウイルスキャリア率

わが国では全国の血液センターで輸血用血液の安全性を確保するため、統一された試薬と診断基準により高い精度で検査が行われている。一般集団におけるHCVおよびHBVの感染状況については、初回供血者(1995~2011年)の資料から日赤との協力により肝炎疫学研究班で

- わが国における肝癌による死亡の推移は、1970年代から急増し2002年にピークを迎え現在は減少傾向にある。
- しかし、2013年時点で3万人を超える死亡数があり、引き続き肝癌対策が必要である。
- 2007年時点で、肝細胞癌の約80%はB型あるいはC型肝炎ウイルスの持続感染に起因すると推定される。

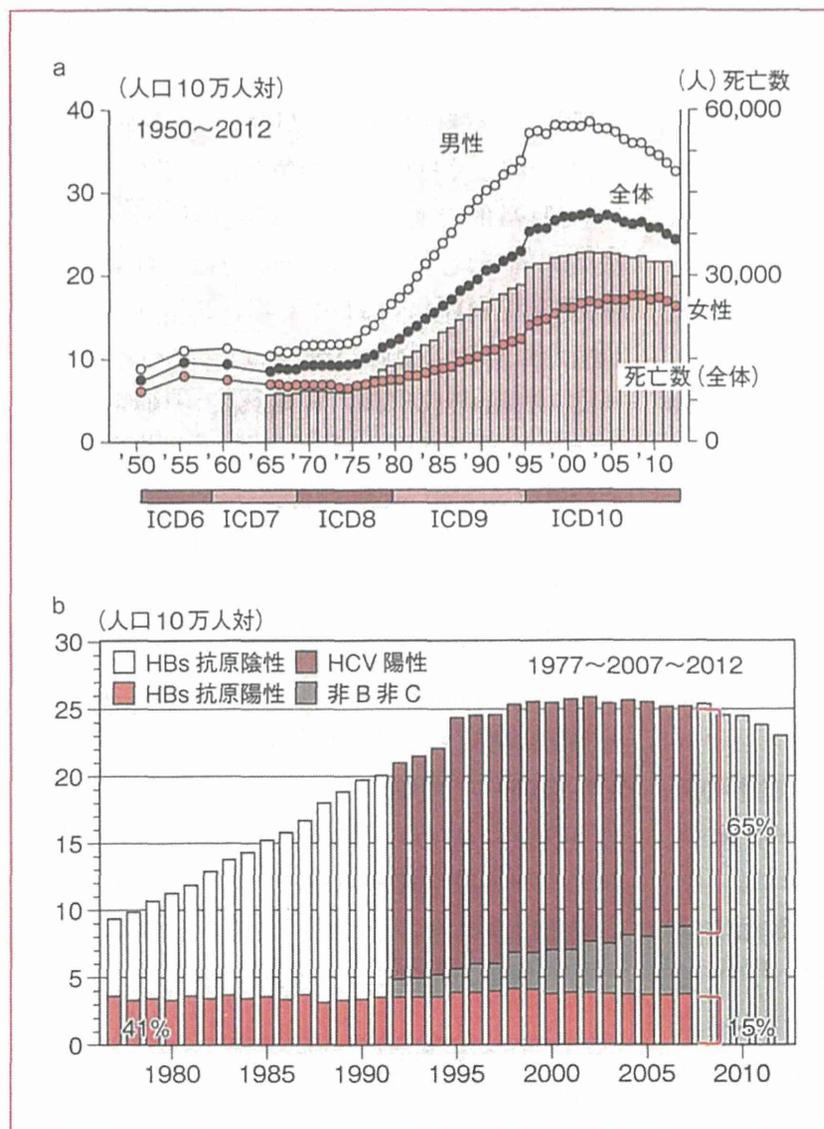


図1a わが国における肝癌による死亡の推移  
(厚生労働省平成25(2013年)人口動態統計より作成)

図1b 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移  
(厚生労働省：肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班」報告より引用)

算出した成績<sup>2)</sup>を元に検討を行っているが、そのうち、2001～2006年3,748,422人の成績<sup>3)</sup>を示す(図2)。

HCV抗体陽性率は全体平均では0.26%であるが、高年齢層では2%を超え、一方若年層ではきわめて低い値を示している。また、HBs

抗原陽性率は全体平均では0.31%であったが、団塊の世代では1%を超える高い値を示している。献血を契機に肝炎ウイルス感染が判明した集団は、それまで感染を知らないまま社会に潜在していたと考えられる。これらの成績からは、2014年時点換算で70歳以上の高年齢集団

- HCV 抗体陽性率は高年齢層では 2% を超えるが、若年層ではきわめて低い値を示す。
- HBs 抗原陽性率は、団塊の世代では 1% を超える高い値を示している。若年層では低い値を示す。
- 感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアは、高齢者に多い。

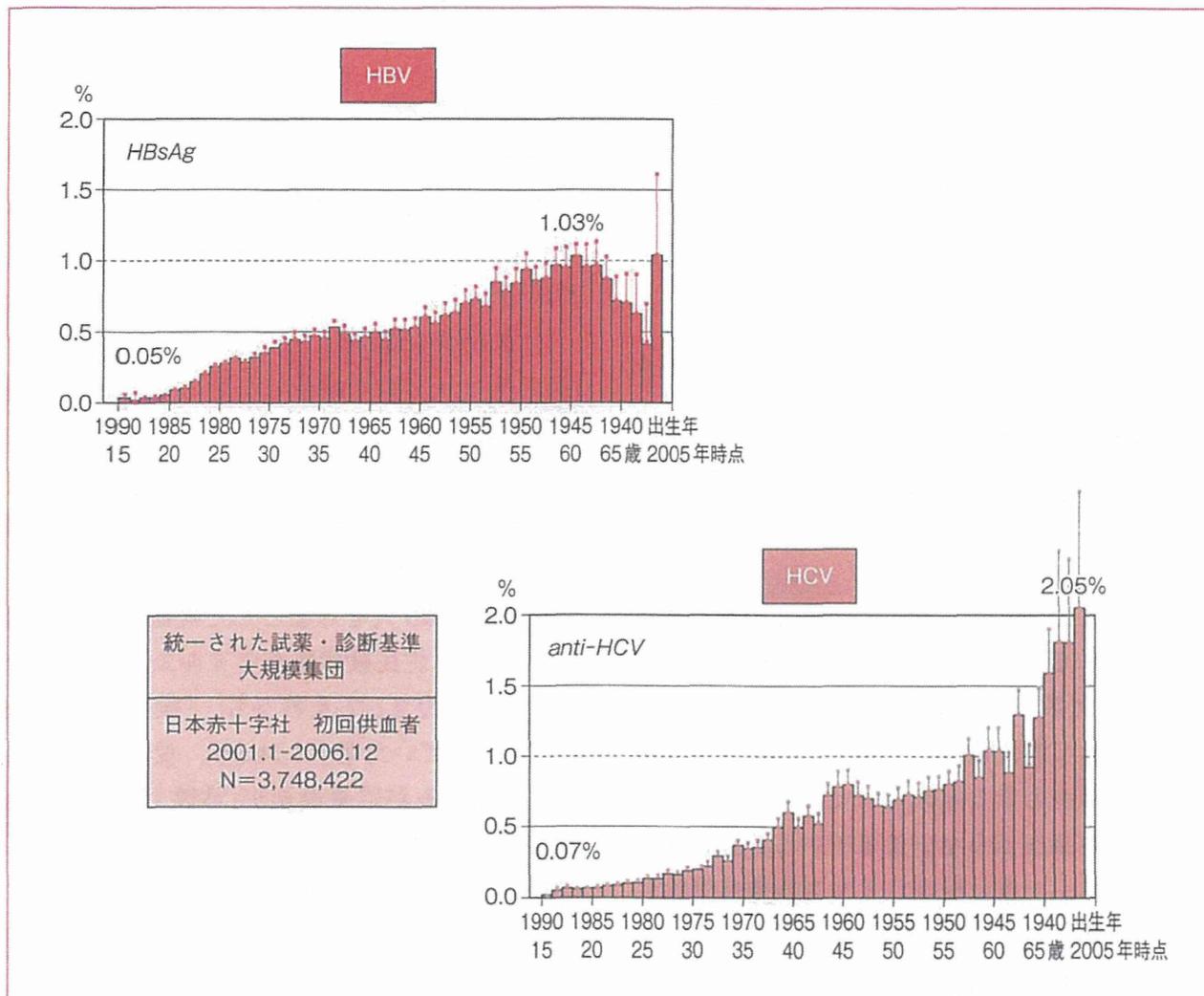


図 2 初回供血者集団における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率 (2000 年以後)  
(文献 3) より改変引用)

では、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアが依然として多いことが推測される。

## 2. 肝炎ウイルスキャリア数

前項に示した初回供血者集団の成績と節目検診受診者集団の成績を用いて、2005 年時点の

キャリア数の推定を行ったところ、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアはそれぞれ 80.8 万人 (68.0~97.4 万人)、約 90.3 万人 (83.7~97.0 万人) となった。

一方、この推計値は、1990 年代に同班が同様の方法で推定したキャリア数と比較すると減

- ①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア には、肝炎ウイルス検査の推進が必要。
- ②患者としてすでに通院・入院しているキャリア には、最新治療の情報や医療費助成制度の仕組み、肝疾患相談室などに関する情報提供。継続受診が必要であることへの理解が必要。
- ③受診に至っていない、あるいは継続受診に至っていないキャリア には、肝炎ウイルスの持続感染による肝発癌や肝疾患罹患のリスクの理解が必要。医療機関受診の必要性。
- ④新規感染によるキャリア が発生しないよう、感染予防対策を講じる。

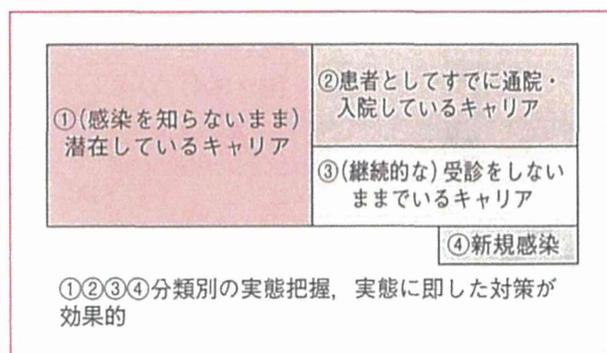


図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

(厚生労働省：肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班」a. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究より引用)

少したことが明らかとなった。すなわち、感染を知らないまま社会に潜在している肝炎ウイルスキャリア数は、行政や医師会などが中心となって行ってきた種々の施策や知識の普及効果により、減少したと考えられた。しかし、まだ相当数が感染を知らないままであると推定されることから、一度は肝炎ウイルス検査を受検することを勧めることが大事といえる。

社会における存在状態別キャリアには「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」、「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」、「③受診に至っていない、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「④新規感染によるキャリア」が考えられ、この4分類によるキャリアの実態・実数の把握がさまざまなアプローチで行われており、同時に4分類別に対策を講じることが効果的といえる(図3)。

## 肝炎ウイルス検査後の動向について：検査の通知と受診勧奨

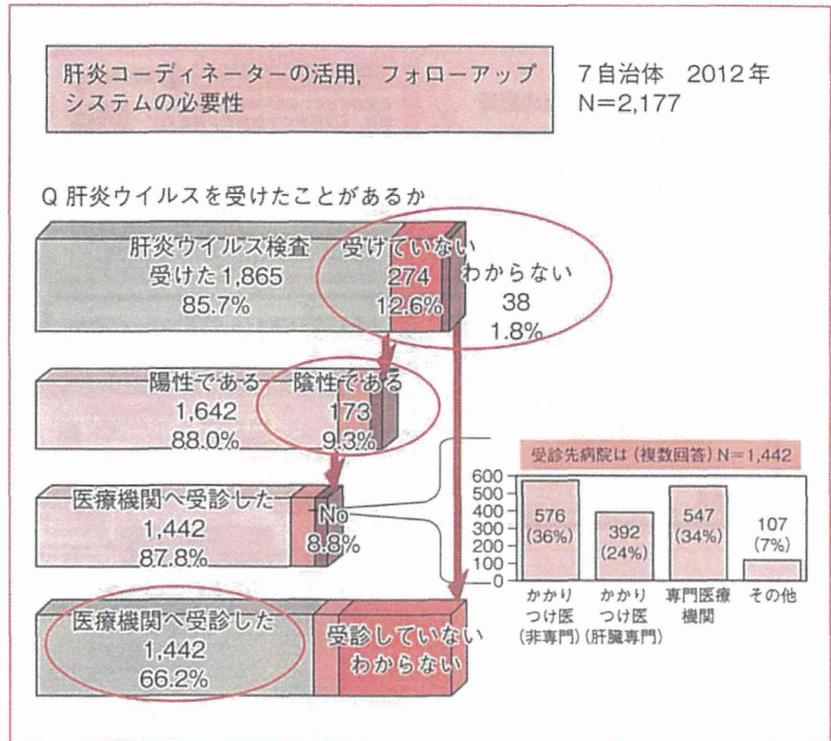
肝炎・肝癌対策の取り組みの一つとして、肝炎ウイルス検査の推進が重要であるが、検査を受けて陽性と判定された後の動向については興味深い。前項で示したように、感染を知らないまま社会に潜在しているHCVキャリア、HBVキャリア数は減少したものの、医療機関受診および受療が進んでいるかどうかは課題となる。

肝炎ウイルス検査後のキャリアの動向を把握する目的で自治体と肝炎疫学研究班の共同で行った約6,000人を対象とした無記名自記式調査の結果<sup>4)</sup>、住民検診肝炎ウイルス検査で陽性と判定された2,177人のうち、「検査を受けたことを忘れていた者」は14.3%、受検したことは覚えているが結果通知が「陰性」であると間違えて認識していたのは9.3%にのぼった。したがって、検査で「陽性」と判定されたキャリアの医療機関受診率は66.2%と低率であり、1/3は医療機関を受診していないことになる。これらのことから、「陽性」判定を通知する際には、医療機関受診の必要性と受診勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要であることが明らかとなった(図4)。

そこで、肝炎ウイルス検査を受けた人全員に、検査結果を伝える際に説明用下敷きを用いて説明を行い、カード(「肝炎ウイルス検査の記録」：検査結果ではなく検査日を記録する)を配布する取り組み<sup>5)</sup>を同研究班を中心に開始して

- 住民健診の肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定されたキャリアの医療機関受診率は、検査を受けたことを忘れた人、検査結果を誤って覚えていた人などを含めると、66.2%と低率であり、検査で「陽性」とわかったキャリアの1/3は医療機関を受診していないことが明らかとなった。

図4 公的補助による肝炎ウイルス検査を受けた後の動向調査(検査で陽性と判定された2,177人)  
(厚生労働省：急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究(広島大学疫学研究倫理委員会承認)より引用)



いる(図5)。

一方、「肝炎対策基本指針」では「手術前などに行われる肝炎ウイルス検査の結果の通知について、受検者に適切に説明を行うよう」医療機関に要請していることから、さまざまなツールなどを用いて、検査で「陽性」と判明した受検者が、医療費助成制度を活用し、適切な治療を受けられるしくみを各自治体・医師会で構築することが急務といえる。

## おわりに

わが国では、輸血用血液へのHCV抗体スクリーニング導入や肝炎ウイルス検査の住民健診への導入など、世界に先がけた感染防止対策を

講じてきた。また、肝炎対策基本法や医療費助成制度の制定や無料検査を取り入れ積極的に肝炎・肝癌対策を行ってきた。その結果、わが国の一般集団における新規HCV感染率は低率にとどまっているものの<sup>6)</sup>、観血的治療を頻回に実施するハイリスク集団における感染防止対策は引き続き重要であることも忘れてはならない。一方、HBV母子感染防止事業が効果的に運用されたことから、1986年以後に出生した若年世代のHBVキャリア率はきわめて低く、次世代のHBV母子感染はほぼ消滅することが期待されている。

現在の課題としては、次々開発される治療効果の高い抗ウイルス薬の導入を見据えると、肝

- 現在の課題としては、肝炎ウイルス検査の推進と、「治療に至っていない」キャリアへの対策が重要である。
- 肝炎ウイルス検査を受けた日を記載するカードを配布すると同時に説明用下敷きを活用して、適切に検査結果を伝えることが大切である。

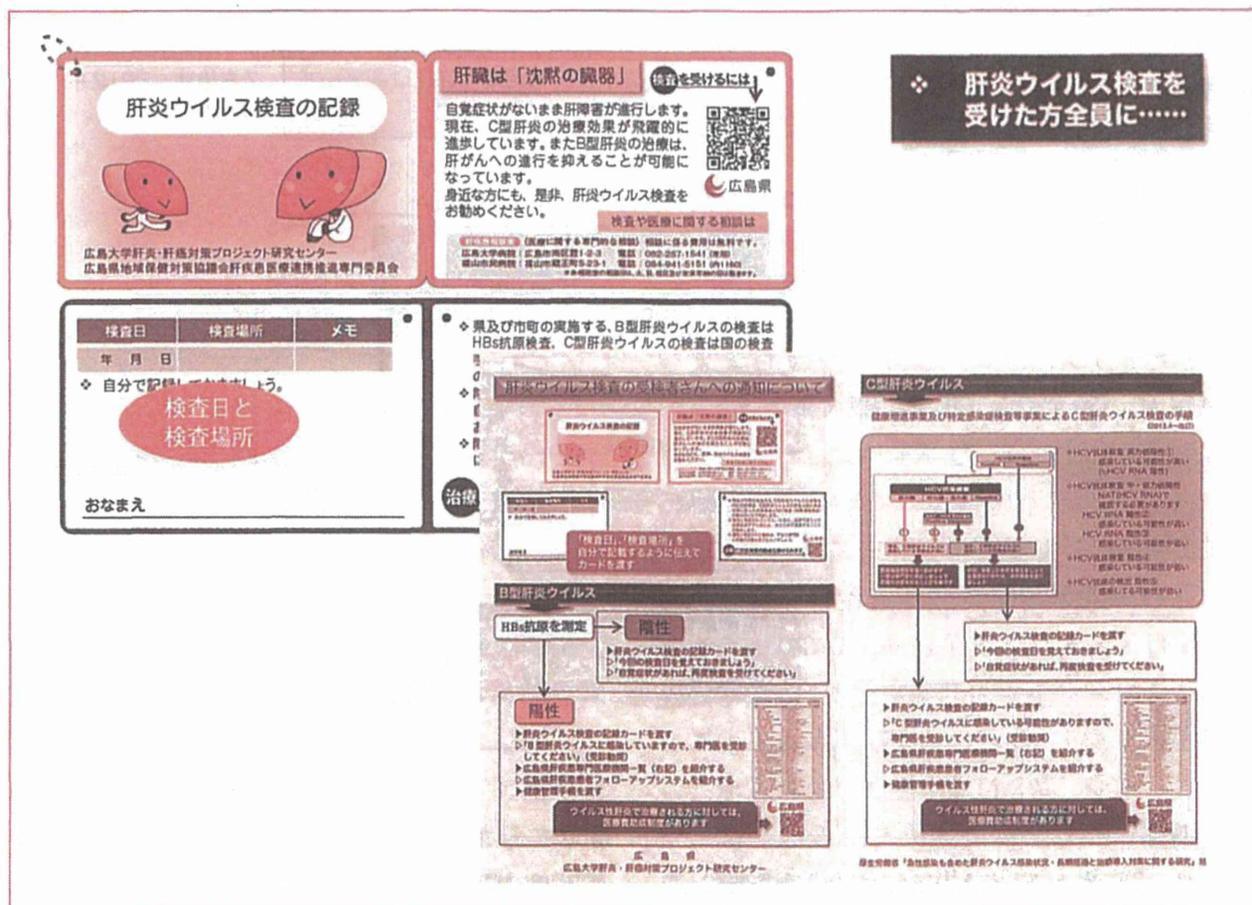


図5 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き

(厚生労働省：肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班」報告より引用)

肝炎ウイルス検査の推進と同時に「治療に至っていない」キャリアへの対策が重要である。また、医療費助成制度が整っている状況からみると、さまざまな機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を適切に通知し、医療機関受診へと確実につなぐことが必要である。

新薬の導入と併せて、かかりつけ医と肝臓専門医、自治体との連携により効果的な肝炎・肝

癌対策を推し進めることがポイントであり、それぞれの役割が期待されている。

#### 文献

- 1) World Health Organization Fact Sheet : No. 204 July 2014, & No. 164 April 2014
- 2) Tanaka, J. et al. : Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology 47 :

- 32-40, 2004
- 3) Tanaka, J. et al. : Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 54 (4) : 185-195, 2011
- 4) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告—2013年度版—平成25年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 研究報告書, p.197-202, 2014
- 5) 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証《広島県におけるフォローアップ事業, 検査後の通知の方策》—平成25年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究報告書, p.173-202, 2014
- 6) Tanaka, J. et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 : 33-41, 2008

肝癌治療のエビデンスに基づいた最善の治療法を選択できる一冊！

診療ガイドラインに沿った  
肝癌治療の  
要点と盲点

編集  
高山忠利  
[日本大学医学部消化器外科教授]  
泉 並木  
[武蔵野赤十字病院消化器科部長]



好評  
発売中

肝癌診療の現場では、「肝癌診療ガイドライン」が広く利用されているが、それだけでは解決できないケースにも遭遇する。例えば、治療アルゴリズムで推奨治療が複数記されている場合いずれを選ぶべきか？腫瘍数・径、肝障害度というアルゴリズムの決定因子以外の条件はどの程度考慮すべきか？エビデンスが十分には確立していない治療は、どのように実践すべきか？本書は、そのような実臨床における様々な疑問に明快に答え、最善の治療法へと導く。

B5判・434頁・4色刷  
定価(本体 16,000円+税)  
ISBN978-4-8306-1885-7

● 主要目次

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <p>I. 肝癌治療選択の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝癌診療ガイドラインの意義</li> <li>2. 肝癌診療ガイドラインの評価</li> <li>3. 肝癌治療アルゴリズムの解説</li> <li>4. アルゴリズム構成因子の診断と評価</li> <li>5. アルゴリズムに沿った治療方針 (Case study)</li> <li>6. 考慮すべき他の条件</li> </ol> | <p>II. 再発肝癌治療選択の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 再発肝癌治療アルゴリズムの提唱</li> <li>2. 再発条件ごとの治療方針</li> </ol> <p>III. 肝癌治療実践の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝切除</li> <li>2. RFA</li> <li>3. TACE</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 肝移植</li> <li>5. 化学療法</li> <li>6. 放射線治療</li> </ol> <p>IV. 肝癌治療成績向上の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療の質を支える病理</li> <li>2. サーベイランスと発癌制御</li> </ol> |
|--|---|--|

## Original Article

# Validation and limitation of age–period–cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan

Tomoyuki Akita,<sup>1</sup> Masayuki Ohisa,<sup>1</sup> Yuki Kimura,<sup>1</sup> Mayumi Fujimoto,<sup>1</sup> Yuzo Miyakawa<sup>2</sup> and Junko Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, and <sup>2</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

**Aim:** We aimed to simulate the mortality due to hepatocellular carcinoma (HCC) by the age–period–cohort (APC) model with use of sex- and age-specific mortality data, for the purpose of validating the utility and assessing the limitation of this model.

**Methods:** Age-specific mortality due to HCC was gleaned from people aged 20–84 years during 1940 through 2010 in Japan.

**Results:** The APC model had a high performance in reproducing HCC mortality (modified determination coefficient  $R^2_{COR} \geq 0.99$ ). Risk of HCC increased with age in both sexes, while risk of period barely changed in both sexes. The birth cohort factor in the APC model in males highlighted the maximum point within birth years 1931–1935. The observed HCC mortality in 2010 in males (19 444) was lower than

the predicted, and corresponded to 72.3% of the predicted 26 883.4, and in all age groups by 5-year increments (55.6–90.9%). In females, the observed mortality was lower than that predicted in those aged 64 years or less, but not in those aged 65 years or more.

**Conclusion:** We applied the APC model to predict HCC mortality rate, and it reproduced the observed mortality rate faithfully. However, in the recent past, the observed mortality rate in males was only 72.3% that of the predicted. Such differences would be attributed to combined effects of medical interventions, such as antiviral treatments and screening for hepatitis viruses implemented in the early 1990s in Japan.

**Key words:** age–period–cohort model, epidemiology, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma

## INTRODUCTION

**M**ALIGNANT NEOPLASM REMAINS the most common cause of death in Japan. Mortality caused by liver cancer in males started to increase in 1975, peaked at around 2000, and has been slightly decreasing in recent years. By contrast, the mortality due to liver cancer in females is still increasing slightly. At

present, liver cancer remains the fourth leading cause of death among malignant neoplasms in Japan, and 32 765 people died of it in 2010.<sup>1</sup>

The age–period–cohort (APC) model<sup>2</sup> is based on epidemiological experiences in which incidence or mortality is influenced by three major factors: (i) age factor; (ii) period factor; and (iii) birth cohort factor. Age factor reflects the risk of aging, while period factor mirrors the common risk posed on constituent members during a given period, regardless of age. The birth cohort factor reflects the risk of historical background of medical policies, such as treatments, vaccinations, health insurance and screenings, as well as environment shared by the birth cohort. The APC model is used increasingly frequently for analyzing temporal age-specific incidence or mortality data in late years. For example, Pham *et al.*<sup>3</sup> analyzed the mortality due to chronic obstructive pulmonary disease in Japan using

Correspondence: Professor Junko Tanaka, Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.  
Email: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp  
Financial disclosure: None to declare.  
Conflict of interest: None.  
Received 30 April 2013; revision 23 May 2013; accepted 29 May 2013.

the APC model, and proposed the relation to cigarette smoking. Likewise, Ito *et al.*<sup>4</sup> applied the model to incidence rates and mortality of some cancers in Osaka, Japan, and discussed the factor characteristics of each cancer. Lee *et al.*<sup>5</sup> analyzed mortality data of hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan using the APC model.

From the etiological point of view, however, persistent infections with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) are the primary cause of HCC in Japan.<sup>6,7</sup> HCC is principally caused by persistent infections with HBV and HCV that were responsible for 16% and 80% of the cases in 1995,<sup>6</sup> 13% and 81% in 2000,<sup>8</sup> and 15% and 68% in 2005 of the cases, respectively.

Because HCC accounts for the great majority (94%) of liver cancer in Japan,<sup>9</sup> they were deemed equivalent and will be collectively referred to as HCC in this study.

Since HCV was cloned in 1989,<sup>10</sup> anti-HCV screening was introduced to blood donors for the first time in the world in Japan.<sup>11</sup> The opportunity to undergo HCV testing has increased swiftly in hospitals and clinics, as well as in health check-ups. We analyzed the utility of the APC model, as well as the limitation, in simulating yearly deaths due to HCC in Japan. We went on to assess how countermeasures against hepatitis and HCC implemented since 1990, such as hepatitis virus screening and antiviral treatments, influenced the HCC mortality predicted by the APC model.

## METHODS

### Data sources

SEX- AND AGE-SPECIFIC mortality data of HCC were obtained from Vital Statistics of Japan<sup>1</sup> for 15 time points in 5-year increments from 1940 through 2010 (e.g. 1940, 1945, 1950). During the study period, the International Classification of Diseases (ICD) changed six times, and therefore we needed to employ the time-dependent codes listed in Table 1. Vital Statistics of

Japan in 1944 and 1945 are not published, so we used Vital Statistics of Japan in 1943 to represent number of deaths and population in 1945. No ethical problem occurred in this study, because only census data were used as the data source.

### Data analysis

All mortality data were tabulated into 13 5-year age groups (from 20–24 to 80–84 years) in each of 15 5-year time periods (from 1940 to 2010).

First, we estimated the sex-specific effects of age factor, time period factor and birth cohort factor on HCC mortality using the APC model:

$$y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij}), \log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k,$$

where  $\mu$ ,  $A_i$ ,  $P_j$  and  $C_k$  denote intercept, factor of  $i$ -th age group ( $i = 1, 2, \dots, 13$ ), factor of  $j$ -th time period ( $j = 1, 2, \dots, 15$ ) and factor of  $k$ -th birth cohort ( $k = 1, 2, \dots, 27$ ), respectively.  $\mu_{ij}$ ,  $y_{ij}$  and  $P_{ij}$  denote expected number of deaths, real number of deaths and population in  $i$ -th age group, and  $j$ -th time period, respectively. The APC model has methodical drawbacks, such as the "identification problem" (see Appendix I for details). We assumed that two effects of the birth cohort factor,  $C_9$  (1896–1900) and  $C_{10}$  (1901–1905), would be the same with respect to the influence of this problem by Barrett's technique.<sup>12</sup> We set the baseline of each factor as 20–24 years old (age factor), year 1940 for time period (period factor) and 1896–1900 and 1901–1905 for birth year cohorts (birth cohort factor), respectively, in the calculation of 95% confidence interval (95% CI).

We estimated effects and their 95% CI of age factor, period factor and birth cohort factor by the maximum likelihood method, and estimated the mortality by the APC model using estimated effects for evaluating the validity of the model. The expanded determination coefficient  $R^2_{\text{COR}}$ <sup>13</sup> was used for comparison between observed and estimated mortality rates (see Appendix II for details).

Second, we estimated the effects of age, period and birth cohort factors by using data confined to 1940–1990 in the same manner, and estimated number of deaths due to HCC in 1995, 2000, 2005 and 2010 on the basis of these effects. We assumed that effects of the period factor after 1990 and those of the birth cohort factor after 1970 would have remained unchanged.

Statistical analyses were performed using JMP ver. 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

**Table 1** Target cause of death due to liver cancer

Year	ICD	Code
1940, 1945	ICD4	46 (二)
1950, 1955	ICD6	155, 156
1960, 1965	ICD7	155, 156
1970, 1975	ICD8	155, 197.8
1980, 1985, 1990	ICD9	155
1995, 2000, 2005, 2010	ICD10	C22

ICD, International Classification of Diseases.

## RESULTS

### Performance of APC model in simulating mortality due to HCC

THE 3-D PLOTS of sex- and age-specific mortality rates from 1940 through 2010 are depicted in Figure 1, for comparison of the observed mortality against that estimated by APC model in males (a vs b) and females (c vs d). Observed mortality rates are closely reproduced by predicted mortality rates in both sexes with very high expanded determination coefficients ( $R^2_{COR} > 0.99$ ).

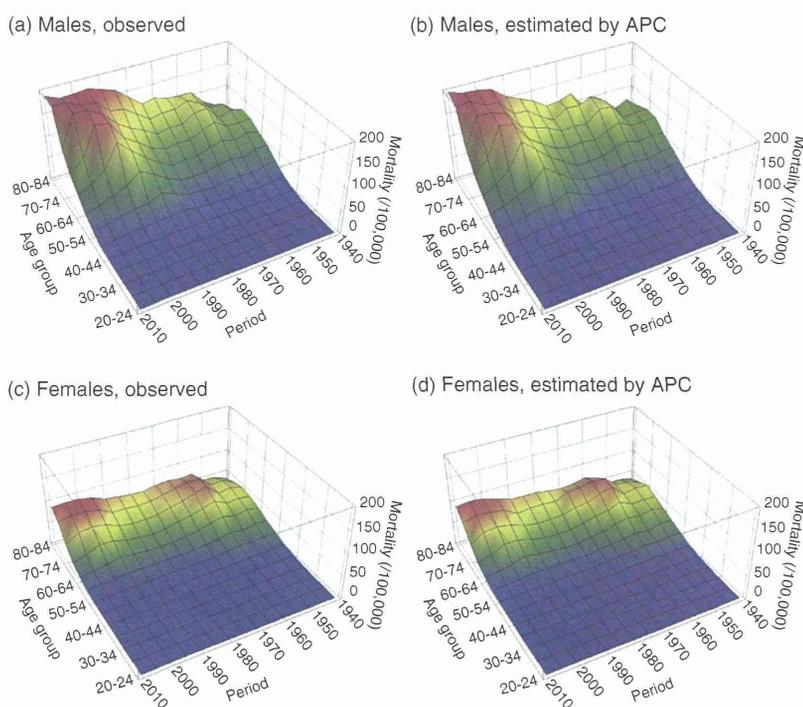
### Risk of HCC deaths in relation to age, time period and birth cohort

The effects of age factor, time period factor and birth cohort factor on the APC model are displayed graphically in Figure 2. Age effect was based on the 20–24 year old group with 95% CI values. There was a trend for higher risk for HCC mortality with increasing ages. The effect of the period factor did not change enormously. With respect to 95% CI values based on the year 1940, there was no difference in the age-specific risk for HCC mortality. In late years, however, the risk of HCC deaths decreased gradually in males.

The birth cohort effect is exhibited based on 95% CI of the 1896–1905 birth year group. In males, it was high in birth cohorts born during 1916–1940, and culminated in the 1931–1935 birth year cohort. In females, the risk of HCC mortality was the highest in 1881–1935 birth year cohorts.

### Discrepancy between HCC deaths predicted by APC from those observed since 1990

Numbers of HCC deaths were estimated by the APC model based on 1940–1990 data, and they are compared against observed numbers in Figure 3. In males, predicted numbers of deaths became higher than observed numbers since 2000. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: ‘In males, predicted numbers of deaths became lower than observed numbers since 2000’ has been corrected to ‘... higher than observed’.] Predicted HCC deaths in 2010 are 26 883.4, which correspond to 138.3% of the 19 444 observed. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: ‘Predicted HCC deaths in 2010 are 26 883.4, which correspond to 72.3% of the 19 444 observed’ has been corrected to ‘... correspond to 138.3% of the 19 444 observed’.] In females, by remarkable contrast, predicted numbers of



**Figure 1** Trend in observed and estimated age-specific mortalities of hepatocellular carcinoma (HCC) in males and females. Observed and estimated (by the age–period–cohort [APC] model) mortalities (per 100 000 people) due to HCC during 1940 through 2010 are shown in the 3-D plot. (a) Observed mortality in males, (b) mortality estimated by the APC model in males, (c) observed mortality in females, (d) mortality estimated by the APC model in females.

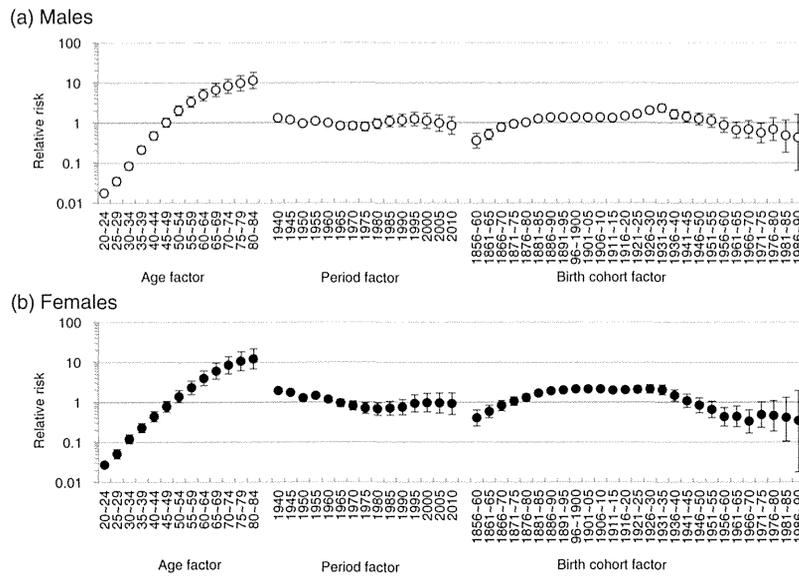


Figure 2 Effects of age, period and birth cohort factors on hepatocellular carcinoma (HCC) mortality in males and females predicted by the age-period-cohort (APC) model. The relative risk of age factor, period factor and birth cohort factor were estimated by the APC model in (a) males and (b) females. The baselines of age, period and cohort effects were 20–24 years old, the year 1940, and 1896–1900 as well as 1901–1905 birth year cohorts, respectively.

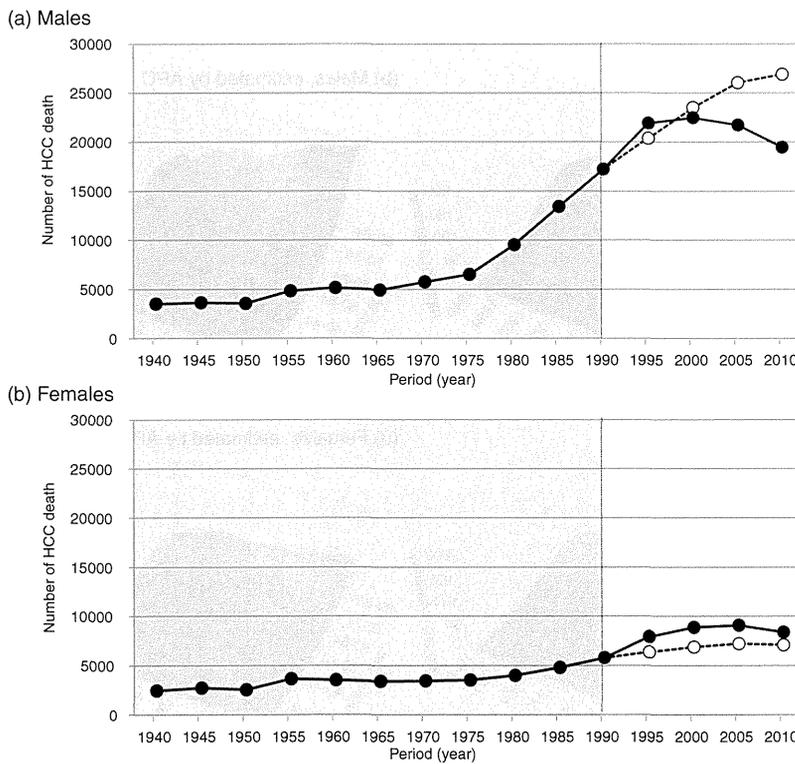


Figure 3 Comparison between observed and predicted numbers of deaths. Number of deaths during 1991 through 2010 were estimated based on mortality during 1940–1990 by the age-period-cohort (APC) model in (a) males and (b) females. ○, predicted; ●, observed.

death were a little lower than those observed. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: 'In females, by remarkable contrast, predicted numbers of death were a little higher than those observed' has been corrected to '...lower than observed'.] Thus, predicted HCC deaths in 2010 are 7093.1, corresponding to 84.7% of the 8374 observed. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: 'Thus, predicted HCC deaths in 2010 are 7093.1, corresponding to 118.1% of the 8374 observed' has been corrected to '... corresponding to 84.7% of the 8374 observed'.]

Predicted and observed numbers of sex- and age-specific HCC deaths in 2010, as well as differences between them, are given in Table 2. In males, observed HCC deaths were lower than those predicted through all age groups; observed HCC deaths accounted for 55.6–90.9% of those predicted. Likewise, in females aged 64 years or less, observed HCC deaths were lower than those predicted, and accounted for 21.1–99.4%. In females aged 65 years or more, on the contrary, observed HCC deaths were higher than those predicted, and corresponded to 115.1–132.7%.

## DISCUSSION

WE ANALYZED HCC mortality data by the APC model. Based on HCC deaths registered during 1940 through 2010 in Japan,<sup>1</sup> approximately 30 000 people died of HCC annually. According to hepatitis virus carrier rates among the first-time blood donors,<sup>14</sup> the peak frequency of hepatitis B surface antigen (HBsAg) was demonstrated by the 1941–1945 birth cohort, and the peak frequency of antibody to HCV by the 1931–1935 birth cohort. Hence, 1931–1935 birth years have the highest birth cohort effect in males with the APC model.

The national project for preventing mother-to-baby transmission of HBV was implemented in 1986 in Japan. As a result, the HBsAg positive rate among birth cohorts born after 1986 is extremely low at 0.04%.<sup>15</sup> In this study, birth cohorts born after 1986 were not subject to analysis and, therefore, we cannot evaluate the effect of the national immunoprophylaxis project by the APC model. However, we can reasonably expect that the birth cohort effect by the project will manifest itself in future analysis.

We applied the APC model to HCC mortality rate, and it reproduced the observed rate faithfully. However, in males, the observed mortality in 2010 is

**Table 2** Comparison between predicted and observed number of deaths due to hepatocellular carcinoma in 2010

Sex and age	No. of deaths		
	Predicted	Observed	Ratio†
<b>Male</b>			
20–24	3.6	2	55.6%
25–29	7.5	5	66.7%
30–34	22.0	20	90.9%
35–39	64.5	40	62.0%
40–44	128.3	100	77.9%
45–49	261.4	229	87.6%
50–54	705.6	549	77.8%
55–59	1 984.4	1 258	63.4%
60–64	4 127.8	2 462	59.6%
65–69	4 266.0	2 993	70.2%
70–74	4 762.5	3 665	77.0%
75–79	6 677.7	4 752	71.2%
80–84	3 872.0	3 369	87.0%
Total	26 883.4	19 444	72.3%
<b>Female</b>			
20–24	2.9	1	34.5%
25–29	6.0	4	66.7%
30–34	17.8	6	33.7%
35–39	40.4	15	37.1%
40–44	71.1	15	21.1%
45–49	81.1	41	50.6%
50–54	153.8	80	52.0%
55–59	297.7	220	73.9%
60–64	599.3	596	99.4%
65–69	843.9	971	115.1%
70–74	1 312.3	1 606	122.4%
75–79	1 873.5	2 439	130.2%
80–84	1 793.4	2 380	132.7%
Total	7 093.1	8 374	118.1%

†Ratio = observed/predicted.

lower than the predicted mortality in 2010, which were calculated using data until 1990. This discrepancy would be a reflection of the introduction of new antiviral treatments and progress in surgical techniques since the 1990s, as well as the promotion of hepatitis virus screening and construction of clinical network between hospitals and clinics in each prefecture. On the contrary, in females, the observed number of HCC deaths in 2010 was a little higher than the predicted. The observed mortality of HCC would have increased because the female life expectancy was prolonged, and decompensated cirrhosis did not become the cause of death with progress of the treatment. In addition, it would reflect a lower response to interferon therapies

in women than men aged more than 50 years.<sup>16</sup> Furthermore, women may have fewer chances for receiving antiviral therapies than men. Also, we have demonstrated that the cumulative incidence of HCC increased with age of over 60 years in women, which is 10 years later than in men by the Markov model.<sup>17</sup> Another possibility is that effects of some factors, such as obesity, might have impacted especially women aged 65 years or more; they cannot be predicted by data before 1990 in Japan.

Comparison of HCC deaths predicted by the APC model with those observed demonstrates, for the first time, the impact of medical treatments for hepatitis and HCC in Japan and medical as well as control policies implemented by the Japanese government, including screening for HBV and HCV infections.<sup>6,7</sup> At the same time, the APC model is found to be limited in the application to predict HCC mortality in Japan since 2000.

The APC model examines mortality by three factors, and there are identification problems, such as “birth cohort = period – age”. Thus, some methods have been invented to improve the application of the APC model to mortality data; effects of these methods are not in agreement, however. We employed the special structure in the birth cohort factor (Barrett’s technique).<sup>12</sup> We accomplished a unique solution for each effect, but it may or may not be valid under another assumption.

Several limitations exist in this study. First, six time changes in the ICD codes might have influenced some effects, especially the period effect in the APC model. Second, we could not adjust confounding factors in applying the APC model, such as carrier rates of HBV and HCV infections; complete data on them are not available all through the studied period 1940–2010. Third, during this period, the difference of diagnostic ability might have influenced the analytic results obtained by the APC model. Finally, we must evaluate and discuss the results, keeping in mind the assumption of the birth cohort effect.

In conclusion, while the APC model is useful for reproducing observed HCC deaths, it would not be able to predict the mortality or incidence of the disease that can be influenced by medical intervention and prophylactic policies. In these regards, the present study does not only verify a high performance of the APC model in estimating HCC mortality, but also demonstrates the limitation of it in the application to disease that can be prevented by treatment or screening that keeps improving with time.

## ACKNOWLEDGMENTS

THIS WORK WAS supported in part by grants for the Research on Hepatitis of the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan.

## REFERENCES

- 1 Ministry of Health Labour and Welfare. *Vital Statistics of Japan*. Tokyo, Japan: Health, Labour and Welfare Association, 1940–2010.
- 2 Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics* 1983; 39: 311–24.
- 3 Pham TM, Ozasa K, Kubo T *et al.* Age-period-cohort analysis of chronic obstructive pulmonary disease mortality in Japan, 1950–2004. *J Epidemiol* 2012; 22: 302–7.
- 4 Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 879–88.
- 5 Lee LT, Huang HY, Huang KC, Chen CY, Lee WC. Age-period-cohort analysis of hepatocellular carcinoma mortality in Taiwan, 1976–2005. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 323–8.
- 6 Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 (Suppl 1): 8–17.
- 7 Yoshizawa H, Tanaka J. A national project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan. In: Kowalski JB, Morrissey RF, eds. *International Kilmar Conference proceedings*. Laval: Polyscience Publications, 2004; 247–64.
- 8 Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y. National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population. *Intervirology* 2006; 49: 7–17.
- 9 Kudo M, Arii S, Ikai I *et al.* 18th Report from Liver Cancer working group in Japan (2004–2005). *Kanzo* 2010; 51: 460–84.
- 10 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a Cdna clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral-hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
- 11 Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K *et al.* Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience. *Vox Sang* 1993; 65: 199–203.
- 12 Barrett JC. Age, time and cohort factors in mortality from cancer of the cervix. *J Hyg Camb* 1973; 71: 253–9.
- 13 Cameron AC, Windmeijer FG. R-squared measures for count data regression models with applications to health-care utilization. *J Bus Econ Stat* 1996; 14: 209–20.
- 14 Tanaka J, Kumagai J, Katayama K *et al.* Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by

the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 2004; 47: 32–40.

- 15 Koyama T, Mito H, Tanakashi K, Tanaka J, Isa KM, Yoshizawa H. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: Mushawar IK, ed. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*. Oxford: Elsevier Science & Technology Books, 2006; 141–51.
- 16 Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y *et al*. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317–24.
- 17 Tanaka J, Kumada H, Ikeda K *et al*. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003; 70: 378–86.
- 18 Nakamura T. A Bayesian cohort model for standard cohort table analysis. *Proc Inst Stat Math* 1982; 29: 77–96.
- 19 Tango T. Estimation of age, period and cohort effects: decomposition into linear trend and curvature components. *Jpn J Appl Stat* 1985; 14: 45–59. (In Japanese.)
- 20 Ohtaki M, Kim D-K, Munaka M. A nonparametric method for estimating interaction effect of age and period on mortality. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 115–21.
- 21 Kamo K, Tonda T, Satoh K. Cancer mortality risk visualization on age-period plane. *Proc Inst Stat Math* 2011; 59: 217–37.

## APPENDIX I

### Identification problem

THE AGE-PERIOD-COHORT (APC) model is constructed by three parts: (i) age factor; (ii) period factor; and (iii) birth cohort factor. However, three factors are not independent (birth cohort = period – age), so it has an “identification problem” in the methodology. For instance, let  $\mu$ ,  $A_i$ ,  $P_j$  and  $C_k$  be one solution of the APC model, then

$$\mu^* = \mu, A_i^* = A_i - t(2i - I + 1)/2, P_j^* = P_j - t(2j - J + 1)/2, C_k^* = C_k - t(2k - K + 1)/2$$

is also the solution of the APC model for any number  $t$ . Thus, we cannot get a proper solution without some conditions.

There are several methods which overcome the identification problem. For example, Nakamura<sup>18</sup> proposed a Bayesian APC model, which assumes that the successive parameters should change gradually. Meanwhile, effects in each factor can have mathematically separate linear trend and curvature components. Based on this, Tango<sup>19</sup> suggested estimating only the calculable part that they designated “curvature components”. On the other hand, Ohtaki *et al.*<sup>20</sup> or Kamo *et al.*<sup>21</sup> suggested an interaction model, which contains the age factor, period factor and interaction of the age and period factor, instead of the birth cohort factor.

## APPENDIX II

### Criteria of goodness of fit

USUALLY, DETERMINATION COEFFICIENT  $R^2$  is used for simple and multivariate regression analysis because of assumption of variance. We used modified determination coefficient as below:<sup>13</sup>

$$R_{COR}^2 = \frac{(\sum (r_{ij} - \bar{r})(\hat{r}_{ij} - \bar{\hat{r}}))^2}{\sum (r_{ij} - \bar{r})^2 \sum (\hat{r}_{ij} - \bar{\hat{r}})^2}$$

as criteria of goodness of fit, where  $r_{ij}$  means mortality, symbol “hat” means estimator and symbol “bar” means average.  $R_{COR}^2$  has a similar character with  $R^2$  such as  $0 \leq R_{COR}^2 \leq 1$ .