

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月7日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890129

研究課題名（和文） 肝癌死亡率の数理疫学的解析と将来予測

研究課題名（英文） Mathematical and epidemiological analysis and prediction of mortality due to hepatocellular carcinoma

研究代表者

秋田 智之 (AKITA TOMOYUKI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・特任助教

研究者番号：80609925

研究成果の概要（和文）：

1940～2010年の性・年齢階級別にみた肝癌死亡率のデータを数理疫学モデル（年齢・時代・コホートモデル、年齢・時代・キャリア率モデル）を用いて解析した。その結果、実死亡率とこれらのモデルにより再現した推定死亡率は類似していた ( $R^2 > 0.99$ )。しかしながら、このモデルにより1940～1990年のデータから2010年における死亡者数を予測すると、治療による延命効果などを反映し、予測死亡者数と実死亡者数に乖離がみられた。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed data of sex- and age-specific mortality due to HCC using mathematical and epidemiological models (an age-period-cohort model and an age-period-carrier rate model). These models had a high performance in reproducing HCC mortality ( $R^2 > 0.99$ ). However, predicted mortality in 2010 using a mortality data before 1990 had gap with observed mortality because of reflection of treatment effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：数理疫学、医学統計学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：肝癌、年齢・時代・コホートモデル、肝炎ウイルス、数理疫学

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の10万人当たりの肝癌死亡率は1975年以降急増している（人口動態統計）。男性では2000年頃にピークを認め、その後若干の減少傾向が認められる。女性の肝癌死亡では2010年現在に至ってもまだ増加傾向にある。

## 2. 研究の目的

本研究では肝癌死亡の要因を分析することを目的とした。すなわち、出生年別キャリア率と肝癌死亡率との関連性等について数理疫学的手法により明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 年齢・時代・コホート (APC) モデル

による要因分析

5年刻み15時点(1940, 1945, ..., 2010年)における性・13年齢階級(20~24, 25~29, 30~34, ..., 80~84歳)別肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡者数を対象死因とした(人口動態統計)。

解析には以下の年齢・時代・コホート

(Age-Period-Cohort; APC)モデルにより、肝癌死亡率を年齢要因(加齢によるリスク)、時代要因(その時代の構成員全員が受けたリスク)、出生コホート要因(同一年に出生した集団全員が共通して受けたリスク)に分解した:

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \text{Cohort}_k$$

( $\mu$ ,  $\text{Age}_i$ ,  $\text{Period}_j$ ,  $\text{Cohort}_k$ ,  $\text{Mortality}_{ij}$ : 切片、第*i*年齢階級の年齢要因、第*j*時代階級の時代要因、第*k*出生年階級の出生コホート要因、第*i*年齢階級・第*j*時代階級における死亡率を表す)。

また、妥当性を検討するために、推定された各効果を元にAPCモデルに基づいて死亡率を再現し、実死亡率と比較した(決定係数  $R^2_{\text{COR}}$ ; Cameron A.C. 1996)。

#### (2) 年齢・時代・コホートモデル (APC) モデルによる予測の試み

解析対象を5年刻み11時点(1940, 1945, ..., 1990年)とした性・13年齢階級別肝癌死亡率を用いて、年齢・時代・出生コホート効果を推定した。さらに、推定された効果から1995~2010年における性別肝癌死亡数を算出し、実死亡数と比較を行った。効果が推定できない部分について、すなわち1990年以降の時代効果は一定、1970年以降の出生コホート効果は一定と仮定した。

#### (3) 年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率 (APCa) モデルによる要因分析

5年刻み12時点(1955, 1960, ..., 2010年)における性・12年齢階級(20~24, 25~29, ..., 75~79歳)別肝癌死亡者数および1995~2000年における初回献血者の出生年別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を解析に用いた。

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \beta \times \text{HBsAg}_k + \gamma \times \text{HCVAb}_k$$

( $\mu$ ,  $\text{Age}_i$ ,  $\text{Period}_j$ ,  $\text{HBsAg}_k$ ,  $\text{HCVAb}_k$ ,  $\text{Mortality}_{ij}$ : 切片、第*i*年齢階級の年齢要因、第*j*時代階級の時代要因、第*k*出生年階級のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率、第*i*年齢階級・第*j*時代階級における死亡率を表す)。

なお(1)~(3)の各要因の効果の推定

にはJMP 9(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)の一般化線形モデルによる最尤法を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる要因分析

男女別実肝癌死亡率およびAPCモデルにより再現した推定肝癌死亡率を図1に示す。推定肝癌死亡率の再現性は高く、決定係数  $R^2_{\text{COR}}$  は男女とも0.99以上であった。

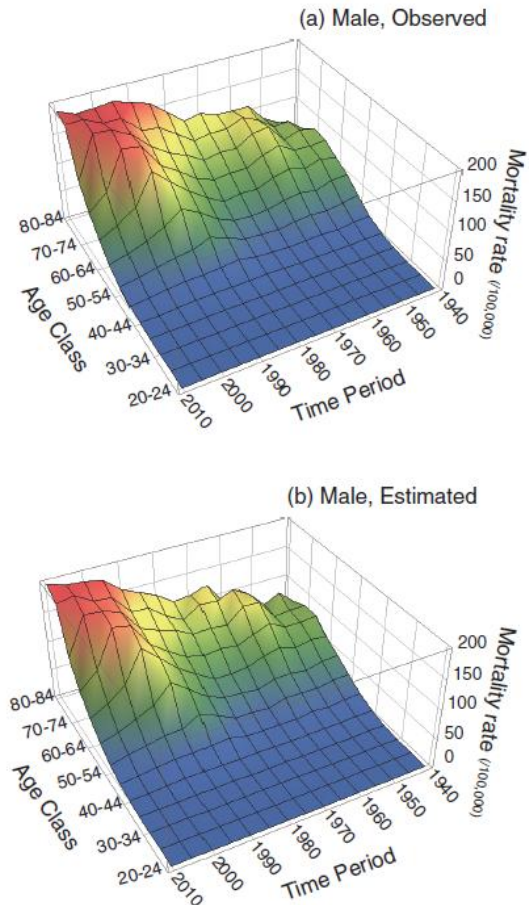


図1. 男性における年齢階級別肝癌死亡率の推移(上: 実測値、下: 年齢・時代・コホートモデルによる推定値)

APCモデルにより推定した年齢・時代・コホート効果について図2に示す。

男女とも年齢要因は加齢とともに肝癌死亡のリスクが増加した。時代要因はあまり変化していないが、近年、男性は肝癌死亡のリスクが減少傾向を示し、女性はほぼ横ばいだった。出生コホート要因では、男性は1931~35年出生に肝癌死亡リスクのピークがあり、以降ほぼ単調減少した。女性では1935年以前出生群では、肝癌死亡リスクが高い水準にあった後減少し、1956年以降ほぼ横ばいで推

移した。

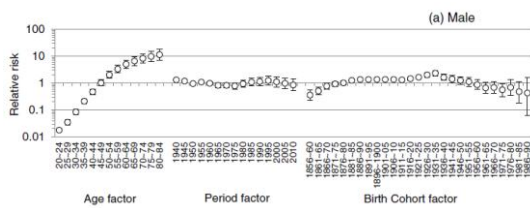


図 2. 男性の肝臓死亡率における年齢・時代・コホートの各要因の効果

### (2) 年齢・時代・コホートモデル (APC) モデルによる予測の試み

1940~1990 年の肝臓死亡数のデータを元に予測した 1995~2010 年の推定肝臓死亡数と実死亡者数を合わせて図 3 に示す。男性の推定肝臓死亡数は実死亡数よりも高く推定されたが、女性は推定死亡数と実死亡数にあまり差はなかった。

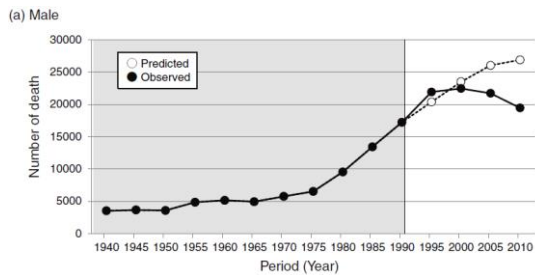


図 3. 1990 年までのデータを用いて年齢・時代・コホートモデルから推定した男性における推定肝臓死亡者数と実死亡者数の推移の比較

### (3) 年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル (APCa モデル) による要因分析

年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデルにより再現した推定肝臓死亡率と男女別実肝臓死亡率も APC モデルと同様に類似が見られた。APC モデルと同様に推定肝臓死亡率の再現性は高く、決定係数  $R^2_{COR}$  は男女とも 0.99 以上であった。

APCa モデルにより推定した年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率効果について図 4 に示す。

男女とも肝臓死亡リスクは加齢とともに増加した。男性は 1985 年を、女性は 1965 年を境に肝臓死亡リスクは増加から減少に転じた。肝炎ウイルスキャリア率については、男女とも 1931~35 年出生群が最も高い肝臓死亡リスクを示し、以降単調に減少した。キャリア率要因の HBV と HCV の内訳をみると、男性では肝臓死亡リスクに対する男性における HBV(HBs 抗原陽性率)の寄与が比較的大きいと推定された。

また、男性は HBV (HBs 抗原陽性率)、HCV (抗体陽性率) とともに肝臓死亡と有意な関連性が認められたのに対し、女性では HCV (抗体陽性率) のみが有意であった。

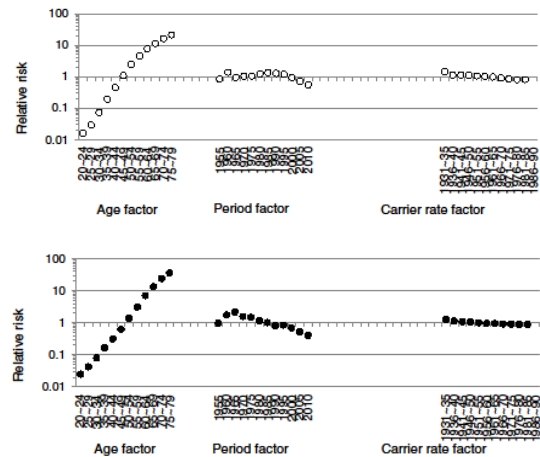


図 4. 肝臓死亡率における年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率の各要因の効果 (上: 男性、下: 女性)

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Akita Tomoyuki, Ohisa Masayuki, Kimura Yuki, Fujimoto Mayumi, Miyakawa Yuzo, Tanaka Junko. Validation and limitation of age-period-cohort (APC) model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, *Hepatology Research*, 査読有、accepted
2. Sato Tomoki, Akita Tomoyuki, Tanaka Junko, Evaluation of strategies for control and prevention of pandemic influenza (H1N1pdm) in Japanese children attending school in rural town Simulation using mathematical models, *日本公衆衛生雑誌*、査読有、60(4)、2013、204-211

[学会発表] (計 6 件)

1. 佐藤友紀、秋田智之、松岡俊彦、桑原正雄、田中純子、H1N1pdm(2009)流行時の予防行動と罹患に関する大規模調査からみた感染規模に関する数理疫学的検討、第 23 回日本疫学会学術総会、2013 年 1 月 26 日、大阪

2. 秋田智之、大久真幸、坂宗和明、田中純子、有限状態マルコフ連鎖モデルにおける推定確率推移行列を用いた予測値の信頼区間、2012年度統計関連学会連合大会、2012年9月10日、北海道
3. Akita Tomoyuki, Ohisa Masayuki, Tanaka Junko, Etiological-based mathematical model for hepatocellular carcinoma mortality, 26th International Biometric Conference, 27 Aug 2012, Kobe.
4. 田中純子、秋田智之、佐藤友紀、松尾順子、片山恵子. 肝癌死亡推移の予測のための数理疫学モデルの構築－出生年別キャリア率と肝癌死亡との関連性について－. 第22回日本疫学会学術総会、2012年1月27日、東京
5. 秋田智之、佐藤友紀、田中純子、隔離された小地域における新型インフルエンザ H1N1pdm 流行動態の感染症モデルを用いた解析、2011年度統計関連学会連合大会、2011年9月6日、福岡
6. Sato Tomoki, Akita Tomoyuki, Tanaka Junko. Evaluation of strategies for pandemic influenza (H1N1) control and prevention in Japan based on a total number survey in a closed area simulated by mathematical models, IEA World Congress of Epidemiology, 7 Aug 2011, U.K.

6. 研究組織

(1)研究代表者

秋田 智之 (AKITA TOMOYUKI)  
 広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・特任助教  
 研究者番号：80609925

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし