

原 著

子宮頸がん検診における HPV 検査の導入とその有用性

丹後 正紘^{1,2)} 金谷 太郎^{1,2)} 橋本 茂^{1,3)} 前川 信政¹⁾
 浮田 俊彦¹⁾ 小山 信¹⁾ 丘村 誠¹⁾ 井上 正樹^{1,4)}
 金沢市医師会子宮がん検診研究グループ¹⁾, 金沢医療センター産婦人科²⁾,
 金沢市立病院産婦人科³⁾, 金沢大学医学部付属病院産婦人科⁴⁾

目的：子宮頸がん検診に従来の細胞診に HPV 検査を導入することの有用性を検討した。

方法：ベセスダシステム（2001）で意義不明の異型扁平上皮細胞を ASC と分類している。平成 16～18 年の 3 年間の金沢市民を対象にした行政の子宮頸がん検診において、ASC（ASC-US と ASC-H）例にハイブリッドキャプチャー 2（HC2）で高リスク型 HPV の検査を併用し、HPV 陽性例と軽度異形性以上の病変を推定した例にコルポスコプ下の組織検査を行い、HPV 検査導入前の 3 年間と比較検討した。

成績：3 年間の金沢市の子宮頸がん検診受診者 3 万 3790 人中 ASC は 1565 人（4.6%）で、そのうち 221 例（14.1%）が HPV 陽性であった。221 例中精検受診者は 169 例（76.5%）で、そのなかから CIN2 以上が 27 例検出された。浸潤がんは認めなかった。

結論：細胞診で判定の難しい ASC 例に対し、HPV 検査を導入することによって感度が高められ、見逃しを減らすと同時に、不必要な生検を省くことができると考えられる。

Key words : Cervical cancer screening, Cytology, HPV, DNA test

I. はじめに

1983 年に施行された老人保健法によって子宮頸がん死亡率は著しく減少したが、1995 年以降 30 歳代の子宮頸がん

死亡率の増加がみられ、25～30 歳では最近 15 年間に子宮頸部上皮内がんの発生率が 10 倍以上に増加している。2004 年に厚生労働省の指針として、検診開始年齢を従来の 30 歳から 20 歳に変更し、実施回数を原則として同一人に 2 年に 1 回とした。しかし、わが国における受診率が低く、見逃しによる誤診例も医療過誤として社会問題化している。そこで一層の精度管理が要求される。近年、高リスク型のヒトパピローマウイルス（human papillomavirus : HPV）の持続感染が子宮頸部の高度前がん病変の原因であり、そのなかから子宮頸がんに進行する例がみられることがわかってきた。さらに細胞診と HPV 検査両者陰性例には子宮頸部上皮内病変（cervical intraepithelial neoplasia : CIN）で CIN3 以上の病変がほぼ存在しないこともわかってきた^{1,2)}。

米国では子宮頸がん検診において、細胞診と HPV 検査の併用が推奨されているが^{3~5)}、わが国では、費用効率や子宮頸がんの原因としての HPV の社会的認知の低さなどのため、まだ HPV 検査の導入は一般化されていない。金沢市では 2004 年から子宮頸がんの行政検診の精度を上げ、見逃しを防ぐため HPV 検査を導入している。その 3 年間

The evaluation of human papillomavirus DNA testing for mass screening of cervical lesions

Masahiro TANGO^{1,2)}, M.D., Taro KANAYA^{1,2)}, M.D., Shigeru HASHIMOTO^{1,3)}, M.D., Nobumasa MAEKAWA¹⁾, M.D., Toshihiko UKITA¹⁾, M.D., Nobu KOYAMA¹⁾, M.D., Makoto OKAMURA¹⁾, M.D., Masaki INOUE^{1,4)}, M.D.

¹⁾Member of the Kanazawa City Cervical Cancer Screening Research Team

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa Medical Center

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa City Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University

論文別刷請求先 〒920-8650 石川県金沢市下石引町 1 の 1 金沢医療センター産婦人科 丹後正紘

平成 19 年 5 月 18 日受付

平成 19 年 9 月 19 日受理

の検診結果について報告し、導入以前の結果と比較検討し、検診に HPV-DNA 検査の導入の意義を検討した。

II. 対象および方法

2004, 2005 年に金沢市が実施した検診は 30~60 歳の女性を対象とし、同一人に 1 年に 1 回とした。2006 年度は厚生労働省の指針に従って 20~60 歳の偶数年齢の女性に実施した。検診の流れを Fig. 1 に示した。HPV-DNA 検査の同意を得た人から 2 つのサンプルを採取した。1 つはサイトブラシもしくはサイトピックで子宮頸部の細胞を採取し、スライドガラスに塗抹し、100%アルコール固定後、パバニコロウ染色し、石川県医師会検査センターでスクリーニングされた。2 つめはウイルス採取専用ブラシで子宮頸部を擦過し、HPV-DNA テスト用の輸送用メEDIUM に入れて封印のうえ、三菱検査センターで 4℃ で貯蔵された。医師会検査センターの細胞検査士が異型あり、あるいは異型疑い、判定困難と判定した標本はすべて細胞診専門医が再検した。異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cell: ASC) の診断はベセスダシステムの monograph⁶⁻⁸⁾に基づいて行った。ASC 分類には、意義不明のもの (ASC-US) と高度異型扁平上皮病変を除外できないもの (ASC-H) の 2 つに分類されているが、今回の調査では 2 つをまとめて ASC とした。Photo. 1 に示したような核の増大がみられても、クロマチンパターンが軽度異型扁平上皮病変 (low grade squamous intraepithelial neoplasia: LSIL) に満たない核異型や、核の濃染がみられても、少数の細胞に限られている例や角化異常細胞、核の増大した化生細胞などの症例を ASC と判定した。これらの症例の検体を三菱検査センターに連絡して、13 種類の中〜高リスク型 HPV-DNA を検出するキット、ハイブリッドキャプチャー 2 (HC2) を用いて HPV-DNA 検査を行った。HPV 検査不要例は検体を破棄した。ASC で HPV 陽性例および軽度異形成以上の病変が推定された例は、患者に精密検査必要との連絡を行い、コルポ診下の組織診を行った。組織検体は 10%ホルマリン固定後、パラフィン包埋ブロックを作製し、4 μm の厚さの切片をヘマトキシリンエオジン染色して病理専門医が診断した。

III. 結 果

1. 2001~2003 年の HPV-DNA 検査導入前の 3 年間と、HPV-DNA 検査を導入した 2004~2006 年の 3 年間の検診結果を比較した (Table 1)。受診率は HPV-DNA 検査導入前で 17.1%, 導入後は 16.7% で差が認められなかった。要精検率は導入前では 3.2%, 導入後では 4.5% と上昇したが、

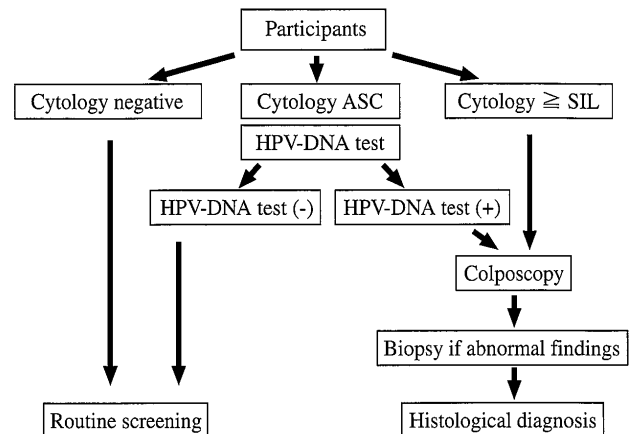


Fig. 1 Cervical cancer screening protocol combining cervical cytology and HPV-DNA testing

これは HPV-DNA 陽性者を要精検としたためと推定される。

2. 細胞診の結果は Table 2 に示した。ASC 例は HPV-DNA 検査導入前 3.1%, 導入後 4.6% であったが統計的に有意差は認められなかった。

3. 年齢別にみた ASC 例の HPV 陽性率は若年者ほどその頻度が高いことが認められた (Table 3)。ASC の判定は HPV 感染により惹起された異型細胞によることが多いと推定される。

4. ASC で HPV 陽性例の年齢別組織検査の結果では 20 歳代で CIN1 が 51.9%, CIN2 が 11.1% であったのに対し 30 歳代では CIN1 が 41.5%, CIN2 が 22.0% と若年者に CIN1 が多くみられた (Table 4)。

5. 病変を疑い、要精検として組織検査を行った例に対して CIN1 以上の頻度を陽性的中度とすると、HPV 検査導入前と後ではそれぞれ 61.8%, 59.8% で有意差はみられなかった。CIN2 以上の頻度を陽性的中度とすると導入前と後ではそれぞれ 24.2%, 18.8% で有意差はみられなかった (Table 5)。

しかし、ASC で HPV 陽性例 221 例から CIN1 が 80 例、CIN2 が 23 例、CIN3 が 4 例検出された (Table 6)。従来の細胞診単独では異常なしに落としてしまったり、HPV 検査導入以前は ASC と判定しても精検をせずに半年後に再検としていたが、再検を受けていない例もかなりみられた。ASC 例で HPV 陽性例に精検を行ってから、細胞診のみでは見逃されていた治療を必要とした CIN2 以上が 27 例発見された。

IV. 考 察

がん検診の目的は、がんを早期発見し早期治療を行うことでがん死亡を減らすことにある。子宮頸がん検診は子宮

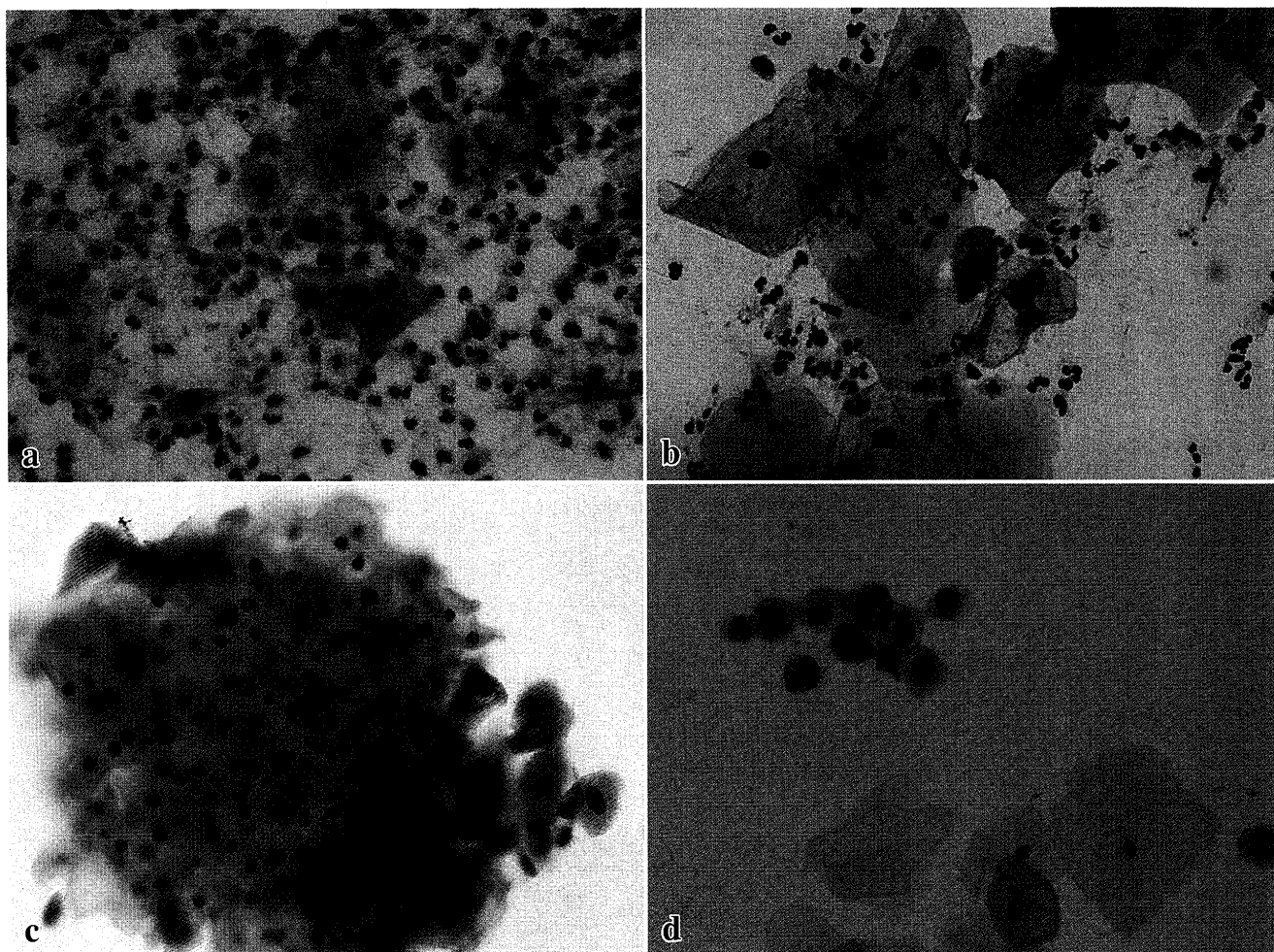


Photo. 1 Abnormalities classified as ASC

- a) Kaliomegaly : nuclear enlargement without marked hyperchromasia (Pap. staining, $\times 40$).
 b) Kaliomegaly : a few intermediate cells with nuclear enlargement and marked hyperchromasia (Pap. staining, $\times 40$).
 c) Dyskeratocytes : (Pap. staining, $\times 40$).
 d) Metaplastic squamous cells with enlarged nuclei (Pap. staining, $\times 40$).

Table 1 Cervical cancer screening results (2001~2006)

	Year	
	2001~2003	2004~2006
Target population	224,349	201,822
Number screened	38,461	33,790
Screening rate (%)	17.1	16.7
Abnormal cytology	1,250	1,516
Incidence of abnormal cytology (%)	3.2	4.5
Biopsies	1,023	1,279
Biopsy rate (%)	81.8	84.4

Abnormal cytology : ASC with HPV infection and cytological diagnosis exceeding SIL

Table 2 Comparison of screening (2001~2006)

Cytology	Year	
	2001~2003	2004~2006
Negative	36,015 (93.6%)	30,932 (91.5%)
ASC	1,193 (3.1%)	1,565 (4.6%)
LSIL	1,064 (2.8%)	1,166 (3.5%)
HSIL	167 (0.4%)	113 (0.3%)
Suspected ICC	22 (0.06%)	14 (0.04%)
Total	38,461	33,790

ASC : atypical squamous cells

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion

ICC : invasive cervical squamous cell cancer

頸部擦過細胞を直接鏡検することで、がんのみならず前がん病変（異形成）を容易にかつ簡便に発見できることから、行政指導によるがん検診自体の指導的役割をなしてきた。厚労省もその有効性を認め、検診事業の医事推進を指導し

ている。しかしながら、国の財政難から毎年検診から隔年検診の指針が出されたことから、がん検診の精度管理がより一層厳しく求められる状況にある。

Table 3 HPV infection and ASC incidence by age (2004~2006)

Age (years)	ASC (%)	HPV (+) (%)	HPV (-) (%)
20~24	28 (10.7)	16 (57.1)	12 (42.9)
25~29	41 (11.3)	22 (53.7)	19 (46.3)
30~34	256 (3.6)	57 (22.3)	199 (77.7)
35~39	298 (4.8)	52 (17.4)	246 (82.6)
40~44	299 (5.0)	36 (12.0)	263 (88.0)
45~49	269 (6.0)	26 (9.7)	243 (90.3)
50~54	198 (4.8)	6 (3.0)	192 (97.0)
55~59	148 (3.3)	6 (4.1)	142 (95.9)
60~	28 (3.4)	0 (0)	28 (100)
Total	1,565 (4.6)	221 (14.1)	1,344 (85.9)

ASC : atypical squamous cells

Table 4 Histological examination results of ASC with HPV infection by age (2006)

Age	Cases	Normal cervix (%)	CIN1 (%)	CIN2 (%)	CIN3 (%)
20~29	27	10 (37.0)	14 (51.9)	3 (11.1)	0 (0)
30~39	41	14 (14.1)	17 (41.5)	9 (22.0)	1 (2.4)
40~49	12	5 (41.7)	5 (41.7)	2 (16.7)	0 (0)
50~59	5	4 (80.0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
Total	85	33 (38.8)	36 (42.3)	15 (17.6)	1 (1.2)

Note : No ICC was seen

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

Table 5 Cervical cancer screening results (2001~2006)

Year	Biopsies	Normal cervix	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	PPV (≥CIN1)	PPV (≥CIN2)
2001~2003	1,023	390	384	151	87	9	61.8	24.2
2004~2006	1,279	514	525	171	63	6	59.8	18.8

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

ICC : invasive cervical squamous cell cancer

PPV : positive predictive squamous cell

Table 6 Histological examination results (2004~2006)

Cytology	Number screened	Biopsies	Normal cervix	CIN1	CIN2	CIN3	ICC
Negative	30,932	—	—	—	—	—	—
ASC and HPV-DNA (-)	1,344	—	—	—	—	—	—
ASC and HPV-DNA (+)	221	169	62	80	23	4	0
LSIL	1,166	1,003	433	426	123	19	1
HSIL	113	93	17	19	23	34	0
Suspected ICC	14	14	1	0	2	6	5

ASC : atypical squamous cells

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion

ICC : invasive cervical squamous cell cancer

そこで、金沢市行政検診では精度管理の観点から細胞診に HPV-DNA 検査の併用を行うことにした。導入に先立って予備調査として Inoue ら¹⁾は 2003 年 10 月~2004 年 5 月の期間に 36 歳以上の石川県の婦人 8156 名の検診検体を細胞診に加えて HPV-DNA 検査を実施した。その結果、CIN3 の 45 例はすべて HPV-DNA 陽性であったが 45 例のうち細胞診は 6 例が陰性であった。2004~2006 年に行った追跡調査でも前年度細胞診異常なしの女性から 2 例の浸潤子宮頸部扁平上皮がんの発見があった。これらのことから細胞診の精度管理が急務であることが実感された。細胞診の精度管理の重要性は欧米では指摘され、細胞診断の基準がパパニコロウクラス分類からベセスダシステムに変えられた。

ベセスダシステムの ASC の診断基準には、確定的な解釈に至るには量的または質的に不十分な、扁平上皮内病変を示唆する細胞変化^{9,10)}と示されているが、実際には判定に困難な例がしばしばみられる。われわれの今回の検診システムで ASC と診断された例は 1565 例で検診検体全体の 4.6%で欧米の報告¹¹⁾とほぼ同等であった。ASC のなかで HPV-DNA 陽性の頻度は 221 例 (14.1%) であった。全体的には欧米での報告の 30~50%に比べれば低いといえる。この差の原因は、細胞診断基準の違いあるいは検診検体の年齢層の違いが反映しているのであろう。われわれの検診システムでの ASC 頻度は中高年者にその頻度が高いことが示された。ASC のなかの HPV-DNA 陽性率は、20 代前半では 60%と

高率であった。この値は欧米での報告¹²⁻¹⁴⁾と一致する結果であった。ASCと診断された年齢層別の病理検査の結果をみると若年者にはCIN1が多くみられることが判明した。

CIN1はHPV感染による細胞変化である。ASCを多く形成する要因として、若年者はHPV感染であり、中高年では非特異的な炎症によるものと推定できる。したがって、中高年のHPV陽性は前がん病変である可能性が高いといえる。特に今回の調査で強調したいことではあるが、細胞診でASCと診断され、HPV-DNA検査陽性の女性の病理検査で63.3%がCIN1以上の病変であった。この数字は欧米の報告^{15,16)}と比べても決して高くはない。基準がきわめて曖昧なASCを今後このまま用いてよいのか検討が必要である。これらはHPV-DNA検査を導入しなければ、異常なしと判定され見逃されていた症例である。特にCIN3が4例含まれており隔年検診であれば1回の見逃しで最大4年間発見が遅れることになり、重大な結果を招くことが危惧される。細胞診自体の感度・特異度に関する報告¹⁷⁻¹⁹⁾は多くある。そのすべてにおいて、HPV-DNA検査との比較では細胞診単独検査は感度において劣っていることが示されている。われわれの予備調査でも感度は細胞診単独はHPV-DNA検査より劣ることが示されている。欧米での報告やわれわれの調査でもHPV-DNA検査と細胞診検査の併用が最も優れていると判断している。ASCと診断され精密検査を受けた169例中107例(63%)にCIN1以上の病変が検出できた。細胞診ですでに異形成以上と診断できる症例にはHPV-DNA検査を追加する必要性は低い。化生細胞で軽度の核の肥大、濃染した細胞は判定に苦慮し、ベセスダシステムのmonographではASC-Hとしているが、これらにHPV検査を実施して、陽性例に組織検査を行うことによって、CIN2以上を検出することができた。細胞診異常なしのすべてにHPV-DNA検査を併用することも一案であるが、費用効果を考えると無理かもしれない。金沢市で導入しているシステムは、細胞診で細胞異型を疑うがSIL以上の病変との診断に至らないASC症例にHPV-DNA検査を行うことにしている。年間約500人がHPV-DNA検査を受けたことになり、費用も300万円程度である。そのなかで27例のCIN2以上の病変が発見できており、対費用効果は十分に優れているといえる。HPV-DNAの感染から浸潤がんに至るまでの期間に関して多くのコホート疫学研究がある²⁰⁻²²⁾。多くの報告では初感染から3年以内では前がん病変は発生しても浸潤がんには至らないことから、欧米でのガイドラインでは細胞診、HPVの両者が陰性であれば3年ごとの検診を推奨している²³⁾。検診でも両者が陰性の者は隔年検診でも問題は少ないと推測されるが、厚生省がん検診の有効性評価に関する研究班の勧告²⁴⁾にもあるように、

適切な検診間隔についてはさらなる検討が必要であると考えられる。

結論として、子宮がん検診に細胞診に加えてHPV-DNA検査を導入することにより感度よく前がん病変をスクリーニングすることができた。HPV-DNA検査対象者を絞ることにより対費用効果も十分に保証された。

今後は医療の質の確保の側面から、子宮がん検診の精度管理の維持向上がますます重要となる。このことが、がん検診に信頼と安心をもたらし、検診率の向上につながり、がん死亡を減らすことができると考えられる。

Abstract

Objectives : Human papillomavirus (HPV) DNA testing was done as an adjunct to cervical cytology to evaluate its usefulness in cervical cancer screening.

Study Design : Between May 2004 and March 2006, 33790 women living in Kanazawa City were screened based on Bethesda cytological classification. In cases with ASC (ASC-US and ASC-H), HPV DNA testing was done using Hybrid Capture-II. Cytology-ASC and HPV-positive women underwent colposcopy to determine the histological diagnosis.

Results : Of these 33790, 1565 (4.6%) had ASC cytology. HPV DNA was positive in 221 (14.1%) of the 1565. Of these 221, 169 (76.5%) underwent biopsy. Of these 169, 27 had disease exceeding CIN 2.

Conclusions : HPV DNA testing, combined with cytology significantly improved CIN screening efficacy and avoided unnecessary biopsies.

文 献

- 1) Inoue, M., Sakaguchi, J., Sasagawa, T., Tango, M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1007~1013.
- 2) Wright, T.C.Jr., Cox, J.T., Massad, L.S., Twiggs, L.B., Wilkinson, E.J. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002 ; 287 : 2120~2129.
- 3) Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus : the HART study. *Lancet* 2003 ; 362 : 1871~1876.
- 4) Bergeron, C., Jeannel, D., Poveda, J-D., Cassonnet, P., Orth, G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 821~827.
- 5) Petry, K-U., Menton, S., Menton, M., Loenen-Frosch, F., Carvalho Gomes, H., Holz, B., et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany : results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1570~1577.

- 6) Solomon, D., Davery, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 : 2114~2119.
- 7) Koss, L.G. Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Basis, 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : 360~363.
- 8) Solomon, D., Nayar, R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2nd ed. New York : Springer Verlag, 2004 : 67~87.
- 9) Solomon, D., Frable, W.J., Vooijs, G. P., Wilbur, D. C., Amma, N. S., Collins, R. J., et al. ASCUS and AGUS criteria IAC task force summary. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 16~24.
- 10) Nygard, J.F., Sauer, T., Skjeldestad, F.E., Skare, G.B., Thoresen, S. O. CIN2/3 and cervical cancer after an ASCUS Pap smear. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 991~1016.
- 11) Manos, M.M., Kinney, W.K., Hurley, L.B., Sherman, M.E., Shieh-Ngai, J., Kurman, R.J. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA* 1999 ; 281 : 1605~1610.
- 12) Woodman, C.B.J., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women ; a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001 ; 357 : 1831~1836.
- 13) Ho, G.Y.F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J., Burk, R. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 423~428.
- 14) Boardman, L.A., Stanko, C., Weitzen, S., Sung, J. Atypical squamous cells undetermined significance : Human papillomavirus testing in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 741~746.
- 15) Chhieng, D.C., Chen, J., Connolly, K., Roberson, J., Eltoum, I. High-Risk HPV DNA Detection rate in patients with atypical squamous cells and its relationship to the atypical squamous cell : Squamous intraepithelial lesion ratio. *Acta Cytol* 2006 ; 50 : 291~294.
- 16) Lachman, M.F., Cavallo-Calvanese, C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory : Is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 421~429.
- 17) Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus : the HART study. *Lancet* 2003 ; 362 : 1871~1876.
- 18) Cleaveland, C., Masure, M., Bory, J-P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesion : a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 1616~1623.
- 19) Andersson, S., Dillner, L., Elfgrén, K., Mints, M., Persson, M., Rylander, E. A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 : 996~1000.
- 20) Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Scott, D.R., Wacholder, S., Castle, P.E., Glass, A.G. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia : A 10-Year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 46~52.
- 21) Lee, K-J., Lee, J-K., Saw, H-S. Can human papillomavirus DNA testing substitute for cytology in the detection of high-grade cervical lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2004 ; 128 : 298~302.
- 22) Nobbenuis, M., Walboomers, J.M.M., Halmerhorst, T.J.M., Rozendaal, L., Remmink, A.J., Risse, E.K.J., et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening ; a prospective study. *Lancet* 1999 ; 354 : 20~25.
- 23) Bosch, F.X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C.J.L.M., Shah, K.V. The causal relation Between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 244~265.
- 24) 厚生省がん検診の有効性評価に関する研究班. がん検診の有効性に関する情報提供のための手引. 日本公衆衛生協会, 1998 : 73~90.