

令和2～3年度
厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総合研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い

代替指標に関する研究

令和4年5月

研究代表者 中山 富雄
国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部 部長

目次

I 総合研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い
代替指標に関する研究 2

中山富雄

II 研究成果の刊行に関する一覧表 13

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総合研究報告書

がん検診の有効性評価に関する死亡率減少につながる頑健性の高い代替指標に関する研究

研究代表者	中山 富雄	国立がん研究センター	がん対策研究所	検診研究部	部長
研究分担者	濱島ちさと	帝京大学	医療技術学部	教授	
	寺澤 晃彦	藤田大学	医学部	救急総合内科学	教授
	片山 貴文	兵庫県立大学	看護学部	教授	
	細野 覚代	国立がん研究センター	がん対策研究所	検診研究部	室長

研究要旨

がん検診の評価指標としてこれまで当該がん死亡率減少効果が用いられてきたが、前向きは無作為化比較試験では結果が得られるまで長い年数を要することから、代替指標が求められていた。本研究では海外の検診ガイドラインをレビューし、代替え指標を用いている実例とその条件について検討した。子宮頸がんでは浸潤がん罹患率減少効果を代替指標と設定し、すでに無作為化比較試験が複数行われ、ガイドラインでも評価を行っていた。大腸がん検診では便潜血化学法・S状結腸鏡という死亡率減少効果が確立した検査法があり、それと新しい検査法を感度で比較するという考え方が米国で特に用いられていた。しかし最近のWEOやIARCは、四段階で精度評価の積み上げを行い評価することが提唱されており、便潜血免疫法や大腸内視鏡検査を評価する各段階に沿った研究が報告されていた。代替指標に混入するバイアスについて評価した。浸潤がん罹患率減少効果はバイアスの混入が少ないと考えられるが、前がん病変から浸潤がんに移行する期間を考慮した長い追跡期間を設けないと過小評価につながる。また精度評価の積み上げ方式の場合は発見がんの特性が比較する既存検査と大幅に異なる（予後のよい高分化がんや前がん病変が新しい方法で発見される）場合、過大評価につながると考えられた。代替指標の利用条件は、浸潤がん罹患率減少効果の場合は前がん病変が浸潤がんに移行するリスク・前がん病変の治療で浸潤がんが減少するリスクが示されていること、精度評価の積み上げ方式の場合は、死亡率減少効果が確立した比較対象となる検診手法の存在が条件となる。

A. 研究目的

がん検診の評価指標としては、発見率・早期癌割合・切除率・腫瘍の大きさ・発見がんの生存率、そして当該がんの死亡率等が用いられてきた。しかし進行速度の遅いがんほど発見されやすいという特性(length-biased sampling)により、進行しても死に至らない過剰診断が発見がんに含まれることから、当該がんの死亡率以外の指標は不正確であるとされ、これまでがん検診導入の是非を検討する際には、他の指標は用いられてこなかった。がん検診の死亡率減少効果を評価する研究は、かつてはコホートや症例対照研究のような後ろ向き研究が行われてきたが、これらの研究もセレクションバイアスが混入しやすいことから、現在は無作為化比較試験が主体であり、国内でも乳がんのJ-START研究や肺がんのJEC研究が進行中である。健常者を対象としたこれらの研究は、がん死亡というイベントの頻度が少ないことから長期間かつ

大規模な研究となる。研究成果が得られるのが10～15年後となるため、昨今の医療技術の開発速度の速さとは相容れず、有効性が確認された時点では、その技術が新しい技術に押されて陳腐化しているのではないかという批判がこれまでもあった。研究期間の短縮のための代替え指標の必要性についての議論が期待されている。代替え指標として浸潤がん罹患率、前がん病変の罹患率、転移がん罹患率、stage shift、感度・特異度などが候補に上がるが、これらを評価指標に含めた研究はこれまでも散発的に報告されていたものの死亡率減少効果に確実に紐づくかは定かではない。また測定の方法によってバイアスが混入するかも検証されていない。本研究では、がん検診の有効性を評価する指標の扱いや代替え指標及び具体的な研究手法について、国際学会や海外のガイドラインの動向、文献等から情報を収集し、死亡率減少効果に確実に紐づく代替指標とその検証方法および代替

え指標が使える条件等について整理し、「がん検診の有効性評価のための指標と研究手法に関する手引」としてまとめることを目的とする。

B. 研究方法

本研究においては、がん検診の死亡率減少効果以外の代替指標について、諸外国のガイドラインが推奨の判断材料として検討対象としているか？またそれぞれの代替指標にバイアスが混入するかの、死亡率減少効果との間で結果の乖離がないかを文献レビューと、ガイドライン作成組織への直接調査により把握し、具体的な代替指標とそれを適応する条件を検討した。

初年度は、諸外国のがん検診あるいはがんに関する診断法に対してのガイドラインを収集し、評価対象とされているエンドポイントを確認した。対象として常設の予防ガイドライン作成組織である Cochrane 共同計画、米国の US Preventive Service Task Force、American Cancer Society、National Comprehensive Cancer Network、とした。また IARC、WOE のガイドラインについても検討した。これらの対象となるガイドラインで、死亡率減少効果以外のエンドポイントを評価対象として検討されたものがないかを検索した。

代替指標として候補に上がるものは、浸潤がん罹患率、前がん病変の罹患率、転移がん罹患率、stage shift、感度・特異度などが考えられることから、これらを評価指標とした研究が、ガイドラインで推奨の判断材料として考慮されているかどうかを確認した。すでに子宮頸がん検診においては、前がん病変からの浸潤がんへの自然史が明らかになっていることから浸潤がん罹患率を評価指標とした研究が以前から行われていた。また大腸がんに関しては、便潜血検査化学法については、死亡率減少効果が複数の無作為化比較試験により示されているものの、それ以外の検診手法については、化学法との比較で、推奨が検討されている。その際の比較する指標・考え方をレビューした。

2年度は、代替指標の頑健性としてバイアスの混入の可能性についてバイアスの混入する可能性を検討した。更に、新しい検査手法に関してこの代替指標を用いる際の条件について研究班としての意見をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は既出の文献、ガイドラインの検討などで

あり、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

<各国ガイドラインでの代替指標の利用状況>
国際的なガイドラインとして、大腸・子宮頸・乳房について USPSTF、ACS、NCCN のガイドラインを入手し、レビューを行った。子宮頸がんでは浸潤がん罹患率減少効果が、代替指標として用いられていたが、そのきっかけは IARC が 2007 年に公表した European guideline for quality assurance of cervical cancer screening (second edition) である。ここでは表 1 に示すように、子宮頸がん死亡率減少効果を絶対指標として優先度を 1 番に置き、2 番目に浸潤がん（ここでは stage IB）罹患率減少効果をもって、評価指標の順番を設定している。欧米など先進国の多くにおいて子宮頸がん死亡率が低下しており、死亡率減少効果をエンドポイントとした研究の実施が困難となっていたことが背景にあると考えられた。その後の子宮頸がん検診を評価する研究の多くが浸潤がん罹患率減少効果をエンドポイントとして行われており、2018 年に公表された USPSTF でも、この考え方を活用し、浸潤がん罹患率減少効果をエンドポイントとした HPV 検査を用いた子宮頸がん検診の評価を行っていた。

大腸では、便潜血検査化学法と S 状結腸鏡については、死亡率減少効果を指標とした無作為化比較試験が行われていたが、便潜血免疫法、注腸検査、全大腸内視鏡検査、CT コロノグラフィなどは、検討したガイドラインにおいて、便潜血検査化学法との精度比較（主に感度）を基に推奨を決めていた。USPSTF(2016)では、systematic review で死亡率減少効果を評価していたが、対象となったのは便潜血免疫法と S 状結腸鏡にとどまり、他の手法については研究自体がなかった（表 2）。その他の検診手法について、主として test performance が評価されていた。ここでの test performance は、前がん病変である advanced adenoma と大腸がん腺腫の検出力（発見率）を既存の死亡率減少効果が確立している便潜血検査化学法と比較することであった。この USPSTF colon cancer screening 自体には、代替指標の使い方について明記はされていないものの、死亡率に関する評価研究自体がなかった CTC、全大腸内視鏡検査が推奨されており、考察には「どの検査が優れているのかという

評価は行わなかった。米国では、対象となる成人の約 3 分の 1 が大腸がん検診を受けたことがないとされており、大腸がん検診の方法を選択できるようにすることで、検診の受診率が向上する可能性がある。そのため、検診項目は優先順位やランク付けされたものではなく、むしろ、検診を受ける人の総数を最大化することが目的であり、そのことが大腸がんの死亡数の減少に最大の効果をもたらすと考えられる、と書かれていた。

ACS の 2018 年に公表された *Colorectal cancer screening for adults average-risk adults* では、USPTSF に準じたという但し書きを示した上で、罹患率・死亡率の低下、*test performance*、偶発症を検討しているが、罹患率・死亡率に関する研究手法として、モデル研究を許容していた。

USPSTF や ACS の大腸がん検診ガイドラインを歴史的に比較すると、死亡率減少効果のみの評価から、既存の方法と新しい検査法との感度を用いた精度比較、*test performance* での評価へとという変遷が見られた。

内視鏡の国際団体である WEO (World Endoscopy Organization) でも、2000 年代前半は、感度を用いた精度比較を推奨していたといわれている。しかし 2016 年に報告された「大腸がん検診における新しい検査法の評価基準」では、すでに死亡率減少効果が確立した方法と新技術との間で 4 段階の精度評価を行う、いわば「精度評価の積み上げ方式」を提唱していた (表 3)。ここでは第一・第二段階で感度・特異度の比較を評価の第一段階に位置付けていた。評価はそこでとどまらず、第三段階から *test performance* として、既存の検査法と新しい検査法との間での病変検出力 (発見率) の比較を行うことが要求されていた。更に不利益の指標として中間期がんも併せて評価することが求められていた。ここで比較していた新しい技術は評価の確立した方法と生物学的機序が類似したものに限定され、全く異なる機序による検査方法は対象外とされていた。

IARC も WEO の考え方を踏襲し、生物学的に類似の検査は感度・特異度により有効性を検証可能という見解を示していたが、大腸がん検診の評価の際は、WEO の 4 段階評価の考え方を採用していた。

子宮頸がん・大腸がんではこのように代替指標の考え方の整理が進み、実際の研究やガイドライン評価にすでに用いられていたが、乳がん検診においては、いずれのガイドラインも代替指標を評価してい

なかった。

<代替指標の頑健性、利用条件>

代替指標を用いた検討が行われていた子宮頸がん・大腸がんについて、まず、死亡率減少効果を再確認する研究の有無を調査したが、子宮頸がんに関しては、特に報告はなく、また研究計画も報告されていなかった。大腸がんに関しては、全大腸内視鏡の死亡率減少効果を評価指標とした無作為比較試験が日本も含めて 4 研究が行われていた。そのうちスペインの研究では予定されていた追跡期間が終了していたが、本研究期間中に死亡率減少効果に関する報告はされていなかった。

次に、代替指標を使用する際のバイアスの混入について検討した。代替指標として子宮頸がんのように浸潤がん罹患率減少を無作為比較試験で検討する場合は、これまでの死亡率減少効果の無作為比較試験による評価とおおむね変わらないと考えられた。確かに過剰診断は上皮内がんのみではなく、浸潤がん (リンパ節転移例についても) の一部も含まれると解釈されているが、検診の無作為比較試験では、精度の高い新しい検診手法の場合研究群の方に過剰診断が多くなる可能性がある。

この場合バイアスの方向としては、新しい検診の効果を通小評価する可能性はあるが、追跡期間中の浸潤がんの発生状況を見ることによって、回避した解析が可能であると考えられた。一方で大腸がん検診において導入が進んでいる *test performance* については、発見率なので過剰診断の影響を直接うけてしまう。Lord らの初期の提案では、比較する検診手法が生物学的に類似しているものに比較を限定すべきであるという主張であったが、これは検査法自体が類似している場合は、過剰診断についても差が少ないだろうということにつながっている。現在の WEO の基準では、生物学的な類似性は比較の条件には設定はされていないが、第二段階・第三段階において、既存の方法との発見がんの生物学的な特性の比較は検討課題に挙げられている。ここで過剰診断が大きな問題となりうるかどうかの判断が可能にはなる。新しい検査法で予後のよい高分化ながんや前がん病変が発見がんの大半を占める場合は、過剰診断による *test performance* の過大評価につながる。一方低分化ながんが多く発見される場合は、過剰診断の影響は少ないと考えられる。

<代替指標の利用の条件>

がん検診の有効性評価のための代替指標の利用条件を表 1 にまとめた。代替指標としてこゝまで 1)、浸潤がんの罹患率減少効果、2) 症例対照研究、コホート研究による感度・特異度の比較の上、無作為比較試験による test performance、中間期がんの比較の二つの方法がある。

1) の場合は、その利用条件として前がん病変が浸潤がんに移行するリスクという意味での自然歴が明らかとなっており、前がん病変の治療で浸潤がんの罹患減少リスクも示されていることが条件となる。研究手法としては無作為比較試験で浸潤がん罹患減少を示すことになるが、対照群として既存の検診手法のほか、既存の検診手法がない場合は無検診を対照とすることもありうる。一方 2) の場合は、精度の比較対照が必要であり、その比較対照として死亡率減少効果が確認された検診手法が存在することが条件となる。これまで評価研究が行われたことがない臓器に対して新たに開発された検診手法に関しては、比較対照となるものがないので、本指標は適応できない。

比較する既存の検診手法と新しい検診手法との間で発見がんの性状が大幅に異なる場合、特に前がん病変の発見率が新しい検診手法で飛躍的に高い場合は、過剰診断の影響を受け、過大評価となりやすいことに注意が必要である。研究の手法としては、各段階で異なり、初期は小規模な研究でよい。単に精度を比較するだけではなく、発見がんや偽陰性がんの性質の評価も実用性を考える上では必要となる。第三段階は、既存の検診手法との test performance となるが、別のコホートとの比較の場合は受診者の背景因子の調整が困難となることから無作為比較試験が望ましい。第四段階は複数回検診での比較になるが、既存の検査法と累積発見率の比較、中間期がん率の比較となる。発見率の高い新しい検査法の場合、初回検診での発見率が高いものの、二回目以降の発見率は低下するはずであり、累積発見率の比較は重要な所見になる。

D. 考察

今回検討した各国のガイドラインでも死亡率減少効果を最終アウトカムとして、評価はしていたが、子宮頸がん・大腸がんという前がん病変が検診で容易に発見され、かつ前がん病変の治療が浸潤がんの罹患の減少・死亡率減少につながるという臓器において、代替指標が評価されていた。子宮頸がんでは浸潤がん罹患率が中間アウトカムとして

評価することが広く行われていたが、これは上記の自然歴が明らかなことと、先進国での死亡率減少が顕著で死亡率減少効果を評価する研究が現実的ではないことにも影響されている。ただし比較する対照群との間で、他のリスク要因の分布が異なると、その影響を被るため、無作為化比較試験による評価が必須であり、観察研究の場合エビデンスレベルは低くなることには注意が必要である。大腸がんの場合、感度・特異度を中間アウトカムとして評価することが 2000 年前半には行われていた。これは特に米国で大腸内視鏡などさまざまな検診手法を早く導入したいという思惑が影響していたようである。このため死亡率減少効果を重視していたはずの USPSTF が、便潜血化学法と新しい検査法との間で感度を比較することで推奨していたことにつながっている。これに対してはエビデンスを重視してきた EU 諸国からの反発があり、WEO、IARC のように評価する新技术を有効性が確立している既存の技術と生物学的に類似した技術に限定して使用し、更に test performance や中間期がんなどの指標も含めて評価しているガイドラインがあった。前者がこのような評価を最初に用いたのは、2016 年であり、その前の 2008 年版では、死亡率減少効果のエビデンスのない S 状結腸鏡や全大腸内視鏡を数理統計モデルで評価していたが、2016 年版では同様に数理統計モデルで利益・不利益の評価もしていたが、感度・特異度の評価のウエイトが大きかった。議論の根拠は示されていないが、ガイドライン自体には、「米国での大腸がん検診受診率が低いので、どの検診手法が優越であるのかの順位付けは行わなかった」と明記されており、受診率向上対策のため選択肢を広げるため判断基準を広げた可能性が推察された。

感度・特異度を代替指標として用いた場合の問題点は、その値が絶対的なものではないということである。感度・特異度の測定方法もさまざまであり、大腸がん検診の評価で通常用いられる同時法（大腸内視鏡検査を gold standard とし、内視鏡検査前に行う検査の感度・特異度を求める）の他、がん登録と照合する追跡法がある。同時法は同時に行われる gold standard の精度との相対的な値であり、gold standard の精度を 100% とみなしたものである。追跡法の値より大きな値となる。よって両者を比較することは妥当ではない。無作為化比較試験の形式で既存の死亡率減少効果が確立した手法と新技术を比較する研究が行われているが、これも同時法と同様の相対的な値となる。また診断に至るまでの精密検査の精度も問題となる。一般的には、検診手法単体の感度は test 感度、精

密検査を含めた感度は episode 感度と呼ばれる。また追跡法・同時法はいずれも発見がんを分子として感度が計算されるが、発見がんには必ず過剰診断が含まれる。このため過剰診断を除外した罹患率法 (incidence method) も最近では推奨されているが、まだ報告は乏しい。更に新技術の中には、患者群と健常者群を別個に集めて 1:1 などの人為的な比率で擬似的に作成した集団で検討する two-gate design (case-control design) のみが報告されている場合が多い。この方法は WEO の第一段階でも容認されているが研究費の軽減のため開発段階で広く行われている。しかし患者群と健常者群の比率を変化させることで、感度も特異度も 100% に近くなるのが以前から指摘されており、診断精度の評価ツールである QUADAS-II (Quality Assessment tool for Diagnostic Accuracy Studies-II) においても、two-gate design による精度評価は実用性を検討する上では用いるべきではないとされている。このように代替指標として感度・特異度を用いる場合は、その測定方法が様々であることから、一定のルールが必要となり、開発段階の評価と次の段階の評価では方法を変えるべきである。

代替指標の頑健性として、浸潤がん罹患率減少効果は比較的頑健性の高い代替指標であると考えられた。すでにこの指標については HPV 検査を含む方法と細胞診を比較した子宮頸がん検診の無作為化比較試験で 7 研究ほどが採用していた。浸潤がん罹患率減少効果を代替指標として用いるメリットは、追跡期間が死亡率減少効果を用いるときよりも短くて済むこと、イベントの発生数が死亡よりも多いことからサンプルサイズの縮小が期待できる。しかし HPV 検査の有効性評価研究はいずれも個々の研究のサンプルサイズは小さく、特に追跡期間が 3-5 年程度のもが多く十分でなかったため効果を過小評価していた可能性が高い。この代替指標研究を計画するにあたっては、前がん病変の治療が何年後の浸潤がん罹患に影響するか？という自然歴を理解したうえで、研究計画を検討する必要がある。

一方、大腸がんで見られた精度評価を積み上げていく方式の場合は、条件には柔軟性がある。第一段階の精度評価は後ろ向き研究でよいものであり、実験室レベルでの評価は可能である。しかし第二段階になると検診での利用を想定したリアルワールドレベルでの評価となるため、サンプルサイズ自体が少なくとも数百から数千件レベルになるため、高額な検査の場合は研究費の問題からそ

の実現自体が難しくなる。この段階では既存の検査法よりも新しい検査法の差を検出することよりも、一連の腫瘍性病変の検出力を比較することが課題であり、単一の研究で有意差を検出することは第三段階以降の目的である。第三段階からは無作為化比較試験による比較となるが、この場合死亡率減少効果とは異なり、死亡というイベントが発生するまでの追跡期間は必要ではないので、研究期間の短縮が得られる。またここで得られた test performance は、新しい検査法が導入される際の精度管理の指標の一つとなりうるものであり、重要な指標となる。実際の検診プログラムが 1 回のみではなく、複数回検診として行われるが、2 回目の発見率は 1 回目の検診に比べて低下し、定常状態に移行していく。これが期待に沿うものか否かは、導入の是非を決めるうえで最も重要であろう。その意味で第 4 段階での評価はリアルワールドでの検診プログラムとして成立するか否かを判断するうえで重要な研究と言える。

大腸がん検診では、内視鏡検査の無作為化比較試験が日本を含めて 4 研究行われているが、まだその結果が出るまでには数年以上かかる。このため代替指標の積み重ね研究が数多く行われている。今回この具体的な使用例を検討したが、第 4 段階での複数回検診での評価も報告が見られ始めており使用例は今後も増え続けていくと考えられる。他臓器への応用例はいまだ見られないものの、一定の条件を厳守したうえでの活用が期待できる。

E. 結論

代替指標として、前がん病変の検出が容易かつ自然歴が明らかな子宮頸がん・大腸がんに関しては、浸潤がん罹患率と、精度評価の 4 段階積み上げ方式が整備され、それに基づく評価研究が行われ、ガイドラインでの評価も行われつつあった。特に精度評価の積み上げ方式の場合に過剰診断の混入が起こりうるため、発見がんの特性評価は少なくとも必要である。浸潤がん罹患率減少効果については前がん病変が浸潤がんに移行するリスク、前がん病変の治療で浸潤がんが減少するリスクが示されていること、また精度評価の積み上げ方式の場合は死亡率減少効果が確立した既存の検診手法との比較が利用条件となる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoe J, Ito Y, Fukui K, Nakayama M, Morishima T, Miyashiro I, Sobue T, Nakayama T. Long-term trends in sex difference in bladder cancer survival 1975-2009: A population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Med* 2020 ; 9(19) : 7330-7340. Doi: 10.1002/cam3.3382
2. Yagi A, Ueda Y, Matsuda T, Ikeda S, Miyatake T, Nakagawa S, Hirai K, Nakayama T, Miyagi E, Enomoto T, Kimura T. Japanese mothers' intention to HPV vaccinate their daughters: How has it changed over time because of the prolonged suspension of the governmental recommendation? *Vaccine* 2020; 8(3): 502; doi: 10.3390/vaccines8030502.
3. Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka SI, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M. Novel Imprint Cytological Classification for Small Pulmonary Adenocarcinoma Using Surgical Specimens: Comparison with the 8th Lung Cancer Staging System and Histopathological Classification. *J Cancer*. 2020 Feb 21;11(10):2845-2851. doi: 10.7150/jca.35027. eCollection 2020. PMID: 32226502
4. Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka S, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M. Intraoperative Diagnosis and Surgical Procedure with Imprint Cytology for Small Pulmonary Adenocarcinoma *J Cancer* 2020; 11(10):2724-2729. doi:10.7150/jca.35026
5. Kono K, Morisada T, Saika K, Saitoh-Aoki E, Miyagi E, Ito K, Takahashi H, Nakayama T, Saito H, and Aoki D. The first-round results of a population-based cohort study of HPV testing in Japanese cervical cancer screening: baseline characteristics, screening results, and referral rate. *J Gynecol Oncol. (Impact factor=3.304)* 2021;32:e29. Published online Jan 26, 2021.
6. Taniguchi M, Ueda Y, Yagi A, Miyoshi A, Tanaka Y, Minekawa R, Endo M, Tomimatsu T, Hirai K, Nakayama T, Kimura T. Disparity of Cervical Cancer Risk in Young Japanese Women: Bipolarized Status of HPV Vaccination and Cancer Screening. *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 19;9(3):280. doi: 10.3390/vaccines9030280. PMID: 33808630
7. Chisato Hamashima. The burden of gastric cancer. *Ann Transl Med*. 2020 Jun;8(12):734. doi: 10.21037/atm.2020.03.166. PMID: 32647659 PMCID: PMC7333126 DOI: 10.21037/atm.2020.03.166
8. Hamashima C, Yoshimura K, Fukao A. A study protocol for expanding the screening interval of endoscopic screening for gastric cancer based on individual risks: prospective cohort study of gastric cancer screening. *Ann Transl Med*. 2020 Dec;8(23):1604. doi: 10.21037/atm-20-5949. PMID: 33437803
9. Hirai K, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Shibuya D, Yamamoto S, Mizota Y, Hamashima C, Saito H. Correction to: Tailored message interventions versus typical messages for increasing participation in colorectal cancer screening among a non-adherent population: A randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2020 Nov 16;20(1):1730. doi: 10.1186/s12889-020-09823-x. PMID: 33198697
10. A Yagi, Y Ueda, S Nakagawa, T Masuda, T Miyatake, S Ikeda, H Abe, K Hirai, M Sekine, E Miyagi, T Enomoto, T Nakayama, T Kimura. A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan. *Cancer Sci*. 2021;112(9): 3691-3698. PMID: 34252250 PMCID: PMC8409296 DOI: 10.1111/cas.15060.
11. Yoshida N, Mano Y, Matsuda T, Sano Y, Inoue K, Hirose R, Dohi O, Itoh Y, Goto A, Sobue T, Takeuchi Y, Nakayama T, Muto M, Ishikawa H. Complications of colonoscopy in Japan: An analysis using large-scale health insurance claims data. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jgh.15531. Online ahead of print. PMID: 33913562.
12. Ken-Ichi Kamo, Keisuke Fukui, Yuri Ito, Tomio Nakayama, and Kota Katanoda. How much can screening reduce colorectal cancer mortality in Japan? Scenario-based estimation by microsimulation. *JJCO* 2022 ;52(3):221-226.
13. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Kupets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajrang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B. The IARC Perspective

- on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.
14. Hamashima C. Emerging technologies for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Aug 30;51(9):1462-1470.
 15. Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, Choi IJ, Lee E, Deapen D, Woo Y, Tran T, Shah SC, Inadomi JM, Greenwald DA, Hwang JH. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct 6:S1542-3565(21)01054-5.
 16. Hamashima C, Sasaki S, Hosono S, Hoshi K, Katayama T, Terasawa T. National Data Analysis and Systematic Review for Human Resources for Cervical Cancer Screening in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Jun 1;22(6):1695-1702.
 17. Hibino M, Hamashima C, Iwata M, Terasawa T. Effectiveness of decision aids on cancer-screening decision-making: an umbrella review protocol. *BMJ Open*. 2021 Dec 8;11(12):e051156. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051156.
 18. Hamashima C. Forthcoming Step in Gastric Cancer Prevention: How Can Risk Stratification Be Combined with Endoscopic Screening for Gastric Cancer? *Gut Liver*. 2022 Mar 22. doi: 10.5009/gnl210313. Online ahead of print. PMID: 35314519
 19. Yoshioka-Maeda K, Shiomi M, Katayama T, Hosoya N, Fujii H, Mayama T. Self-reported competences of public health nurses for developing needs-oriented local healthcare plans: A nationwide cross-sectional survey. *J Adv Nurs*. 2021 May;77(5):2267-2277. doi: 10.1111/jan.14741. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33426729.
 20. 吉岡 京子, 藤井 仁, 塩見 美抄, 片山 貴文, 細谷 紀子, 真山 達志 保健医療福祉計画の実行段階における住民との協働に関連する要因の解明. *日本公衆衛生学会雑誌* 2021年 68(12): 876-887.
 21. Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima Y, Katayama T, Hamashima C. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):94. doi: 10.1038/s41598-021-04201-y. PMID: 34997127
 22. Nagasawa K, Iwata M, Nihashi T, Terasawa T. Diagnostic accuracy, yield, and comparative effectiveness of whole-body computed tomography in blunt trauma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 15;100(2):e24205. doi: 10.1097/MD.00000000000024205. PMID: 33466198.
 23. Watanabe M, Hosono S, Nakagawa-Senda H, Yamamoto S, Aoyama M, Hattori S, Yamada T, Suzuki S. Does Direct-to-Consumer Personal Genetic Testing Improve Gynecological Cancer Screening Uptake among Never-Screened Attendees? A Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 24;18(23):12333. doi: 10.3390/ijerph182312333. PMID: 34886058.
2. 学会発表
 1. 中山富雄、HPV を用いた子宮頸がん検診のエビデンス. 第 72 回日本産婦人科学会総会 子宮頸がん検診事業を考えるワークショップ、2020. 4. 15
 2. 中山富雄、地域や施設での検診精度を保つために何をすればいいのか? JDDW2020 要望講演、2020. 11. 5
 3. 中山富雄、わが国の肺がん検診の現状. 第 61 回日本肺癌学会総会、WS-2 Aiming to Reduce Lung Cancer Mortality- Lung Cancer Screening; What's Next?, 2020. 11. 12、岡山市
 4. 中山富雄、肺がん検診における精度管理の重要性、第 61 回日本肺癌学会総会、肺がん検診セミナー 基調講演、2020. 11. 14、岡山市
 5. 寺澤 晃彦. HPV 検査を用いた検診のエビデンス. ガイドラインセッション「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン更新版と今後の課題」. 第 29 回日本婦人科がん検診学会 総会・学術講演会. 2021/2/20
 6. 細野 覚代. 細胞診を用いた検診の不適合割合・対象年齢・検診間隔について. ガイドラインセッション. 第 29 回日本婦人科がん検診学会学術総会 2021. 02. 20. 新潟 オンライン
 7. 細野 覚代. 大学病院勤務者における B 型肝炎ワクチン接種効果の検討. 一般口演. 第 79 回日本公衆衛生学会総会 2020. 10. 20. 京都 オンライン
 8. 中山富雄. 肺の扁平上皮癌の罹患の推移と喀痰細胞診の進むべき方向. 第 60 回日本臨床細胞学会秋季大会. シンポジウム 9 喀痰細胞診の進むべき方向. Nov 21, 2021. 米子市、日本臨床細胞学会誌 2021 補刷 2 号 : p411
 9. 中山富雄. 血液・尿一滴検診の課題. 第 28 回・29 回日本がん検診診断学会総会学術集会. シンポジウム 1 我が国のがん検診はどの方向に向かうのか? New technology? organized

screening? Sep 11, 2021. オンライン、日本がん検診・診断学会誌 2021 ; 29(2) : p36

10. 中山富雄. コロナとがん検診 全国のがん検診の課題と提案. 第28回・29回日本がん検診診断学会総会学術集会. Sep 12, 2021. オンライン、日本がん検診・診断学会誌2021 ; 29(2) : p28
 11. 阿部 浩一郎, 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診の不利益を考える システマティックレビューによる便潜血検査化学法と免疫法における中間期がんの比較. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586)118 巻臨増大会 Page A618
 12. 山崎 恭子, 大高 のぶえ, 山岸 貴子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診における便潜血検査陽性者の抱える不安. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page666
 13. 山崎 恭子, 山岸 貴子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診受診率向上にむけた市区町村の取り組み. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page666
 14. 濱島 ゆり, 山崎 恭子, 濱島 ちさと. 質的調査法による大腸がん検診受診・精検受診の動機づけに関する検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page666
 15. 石田 理, 齊藤 洋子, 山崎 恭子, 濱島 ちさと. 大腸がん検診未受診者を対象とした受診勧奨のための試行調査. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page666
 16. 只野 敏浩, 寺澤 晃彦, 佐々木 清寿, 片山 貴文, 細野 覚代, 星 佳芳, 阿部 浩一郎, 濱島 ちさと. メタ・アナリシスによる FIT カットオフ値の検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page665
 17. 櫻井 美代子, 阿部 浩一郎, 山本 貴嗣, 田中 篤, 濱島 ちさと. 大腸がん検診における受診者規模別の精度管理指標の検討. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page665
 18. 加藤 勝章, 濱島 ちさと, 深尾 彰. がん検診の不利益を考える 個別リスクに基づく適切な胃がん検診提供体制の構築に向けて. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page639
 19. 只野 敏浩, 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診新技術の評価に向けた展望と課題 精度比較による便潜血検査免疫法の有効性評価. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page616
 20. 寺澤 晃彦, 濱島 ちさと. がん検診新技術の評価に向けた展望と課題 胃がん検診の有効性に関するエビデンスレビュー. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page616
 21. 濱島 ちさと. 利益不利益バランスによるがん対策の政策決定. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page574
 22. 細野 覚代, 中山 富雄. がん検診の不利益を考える 罹患率・死亡率からみた開始終了年齢設定の可能性. JDDW2021. 2021.10. 日本消化器がん検診学会雑誌(1880-7666)59 巻 Suppl 大会 Page639
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表 1. 子宮頸がん検診のアウトカムと証拠のレベル

証拠のレベル	アウトカム
ランク 1	子宮頸がん死亡の減少
ランク 2	子宮頸がん罹患(病期 1B+の発症)の減少
ランク 3	子宮頸がん罹患(微小浸潤がんを含む)の減少
ランク 4	CIN3+病変の減少
ランク 5	CIN3+病変(または CIN2+病変)の検出増加 <ul style="list-style-type: none"> ① 累積 CIN3+病変検出増加 ② CIN2 病変検出増加確認後の検診で CIN3+病変の減少
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)

(European guideline for quality assurance of cervical cancer screening (second edition) by IARC より引用)

表 2. USPSTF 大腸がん検診ガイドラインの変遷

発表年	推奨の内容と評価の変遷
2002	死亡率減少効果が確立していない全大腸内視鏡、注腸検査は証拠不十分として推奨せず
2008	死亡率減少効果が確立していない全大腸内視鏡、便潜血免疫法、便潜血とS状結腸鏡併用法を推奨。 数理モデルにより、利益・不利益バランスを評価
2016	死亡率減少効果が確立していない全大腸内視鏡、便潜血免疫法、便潜血とS状結腸鏡併用法、便DNA検査、CTコロノグラフィを推奨。 数理統計モデルにより、利益・不利益バランスを評価。感度・特異度の評価を充実させた。

表3 大腸がんの検査法比較の評価 (Young et al. Recommendations for a Step-Wise Comparative Approach to the Evaluation of New Screening Tests for Colorectal Cancer. Cancer 2016;)

評価相		第一目的	第二目的	対象集団
第1相	検診前:がんと健常者の判別が可能かの後ろ向き評価	がんの発見能 1.1 精度の主要尺度としての真陽性率と真陰性率の評価	1.2 収集法の過程の確立 1.3 品質管理の最適化 1.4 検査の指標の調整	無症状者を含み救命可能な状況のものが大多数を占めるがん患者とがんと持たないものを対照とする。理想的には診断過程ですべての結果を確認した上でペア検査が望ましい。
第2相	前向き臨床試験:一連の腫瘍性病変の発見	顕在化する前の初期腫瘍の発見能 2.1 発がん過程に沿った病期の腫瘍、特に advanced adenoma を含む前臨床期病変の発見精度 2.2 検査の最終的なフォーマットの確定(標本と指標) 検査結果登録の最小限の装備	2.3 より信頼性の高い精度特性の評価 2.4 診断精度に影響する因子の情報 2.5 標本数と閾値 2.6 信頼性のある検査結果の登録 2.7 発見できないサブグループの有無の明確化	症例は特に早期癌や advanced adenoma を含んでいて、症状の有無の情報があること。対照は腫瘍がなく、良性疾患を有するものの場合、検査結果に影響が出るかを確認する必要がある。診断過程の前に行われる検査であり、理想的にはペア検査で、比較する検査と同時に報告される。
第3相	初回検診の評価; 第一回目検診	検診発見病変の性質;偽陽性率、受容性 3.1 検診受診者で検査の精度特性、偽陽性を含む発見に関連した指標の収集 3.2 受容性の評価	3.3 検診発見病変の性質と頻度 3.4 実行可能性 3.5 診断過程を含む費用の事前評価	初回検診で典型的な検診の環境での検査;別々のコホートで新しい検査または比較対象(通常の治療の場合もある)を実施し、受診勧奨からアウトカムまでを追跡;検査陽性者のみが全大腸内視鏡を必要とする(全大腸内視鏡との直接比較の場合を除く);最初は小規模の単純な方法の研究で始めて、発見率を求める大規模研究に移行する; intention-to-screen 分析が必要。
第4相	複数回検診の評価	腫瘍病変の減少の評価と偶発症 4.1 がん死亡率減少効果の評価、あるいはモデルでの評価	4.2 広義の利益 4.3 正確な費用 4.4 2回目以降の検診への参加 4.5 診断までのフォローアップ遵守率 4.6 発見した病変の治療可能性 4.7 検診間隔 4.8 偽陰性率	検診プログラムとして実施される可能性のあるような集団から無作為に抽出;研究デザインとしてヒストリカルコントロールか、別の検診手法との無作為比較試験; intention-to-screen 分析が必要

			4.9 繰り返し検診でのプログラム発見率 4.10 全検診でのフォローアップ率 4.11 病変発見のNNS (number needed to screen) 4.12 予期せぬ偶発症	
--	--	--	---	--

表4. 代替指標の利用条件と混入するバイアス

	1. 浸潤がん罹患率減少	2. 精度評価の積み上げ方式 感度・特異度、test performance、 中間期がん
条件	前がん病変が評価する検査法で発見可能であり、その自然歴（放置した場合の浸潤がんの罹患リスク、前がん病変の切除を行った場合の浸潤がんの罹患リスク）が明らかであること。	すでに死亡率減少効果が確認された検診手法が存在すること。その方法との精度比較となる。これまで評価研究が行われたことがない臓器に対して新たに開発された検診手法に関しては、比較対照となるものがないので、本指標は適応できない。
研究手法	無作為化比較試験 （対照群は無検診あるいは既存の検診手法）	第一段階 後ろ向き精度評価 （two-gate; 症例対照研究での感度・特異度の比較） 第二段階 前向き精度評価 （single-gate; コホート研究での感度・特異度の比較、前がん病変発見率／早期がん発見率の比較） 第三段階 既存の検診手法との単回検診による test performance（発見率）、中間期がんの比較。 第四段階 既存の検診手法との無作為化比較試験による複数回検診での test performance、中間期がんの比較。
混入するバイアス	過剰診断などのバイアスは混入しにくい。 前がん病変を放置した場合浸潤がんに移行する期間を考慮した長い追跡期間を設けないと、効果を過小評価する。	比較する既存の検診手法と新しい検診手法との間で発見がんの性状が大幅に異なる場合、特に前がん病変の発見率が新しい検診手法で飛躍的に高い場合は、過剰診断の影響を受け、過大評価となりやすい。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoe J, Ito Y, Fukui K, <u>Nakayama</u> M, Morishima T, Miyashiro I, Sobue T, Nakayama T.	Long-term trends in sex difference in bladder cancer survival 1975-2009: A population-based study in Osaka, Japan.	Cancer Med	9(19)	7330-7340	2020
Yagi A, Ueda Y, Matsuda T, Ikeda S, Miyatake T, Nakagawa S, Hirai K, <u>Nakayama T</u> , Miygagi E, Enomoto T, Kimura T	Japanese mothers' intention to HPV vaccinate their daughters: How has it changed over time because of the prolonged suspension of the governmental recommendation?	Vaccine	8(3)	502-	2020
Nakagiri T, <u>Nakayama T</u> , Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka SI, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M	Novel Imprint Cytological Classification for Small Pulmonary Adenocarcinoma Using Surgical Specimens: Comparison with the 8th Lung Cancer Staging System and Histopathological Classification	J Cancer	11(10)	2845-2851	2020
Nakagiri T, Nakayama T, Tokunaga T, Takenaka A, Kunoh H, Ishida H, Tomita Y, Nakatsuka S, Nakamura H, Okami J, Higashiyama M.	Intraoperative Diagnosis and Surgical Procedure with Imprint Cytology for Small Pulmonary Adenocarcinoma	J Cancer	11(10)	2724-2729	2020

Kono K, Morisada T, Saika K, Saitoh-Aoki E, Miyagi E, Ito K, Takahashi H, Nakayama T, Saito H, and Aoki D	The first-round results of a population-based cohort study of HPV testing in Japanese cervical cancer screening: baseline characteristics, screening results, and referral rate	J Gynecol Oncol	32	e29	2021
Taniguchi M, Ueda Y, Yagi A, Miyoshi A, Tanaka Y, Minekawa R, Endo M, Tomimatsu T, Hirai K, Nakayama T, Kimura T.	Disparity of Cervical Cancer Risk in Young Japanese Women: Bipolarized Status of HPV Vaccination and Cancer Screening	Vaccine	9(3)	280	2021
Chisato Hamashima	The burden of gastric cancer	Ann Transl Med	8(12)	734	2020
Hamashima C, Yoshimura K, Fukao A	A study protocol for expanding the screening interval of endoscopic screening for gastric cancer based on individual risks: prospective cohort study of gastric cancer screening	Ann Transl Med	8(23)	1604	2020
Hirai K, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Shibuya D, Yamamoto S, Mizota Y, Hamashima C, Saito H	Correction to: Tailored message interventions versus typical messages for increasing participation in colorectal cancer screening among a non-adherent population: A randomized controlled trial	BMC Public Health	20(1)	1730	2020
A Yagi, Y Ueda, S Nakagawa, T Masuda, T Miyatake, S Ikeda, H Abe, K Hirai, M Sekine, E Miyagi, T Enomoto, <u>T Nakayama</u> , T Kimura.	A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan.	Cancer Sci.	112(9)	3691-3698	2021
Yoshida N, Mano Y, Matsuda T, Sano Y, Inoue K, Hirose R, Dohi O, Itoh Y, Goto A, Sobue T, Takeuchi Y, <u>Nakayama T</u> , <u>Muto M</u> , <u>Ishikawa H</u>	Complications of colonoscopy in Japan: An analysis using large-scale health insurance claims data	J Gastroenterol Hepatol	36(10)	2745-2753	2021

Ken-Ichi Kamo, Keisuke Fukui, Yuri Ito, Tomio Nakayama, and Kota Katanoda	How much can screening reduce colorectal cancer mortality in Japan? Scenario-based estimation by microsimulation.	JJCO	52(3)	221-226	2022
Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Keeney R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajrang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B.	The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening.	N Engl J Med	385(20)	1908-1918	2021
Hamashima C	Emerging technologies for cervical cancer screening.	Jpn J Clin Oncol	51(9)	1462-1470	2021
Huang RJ, Epplein M, Hamashima C, Choi IJ, Lee E, Deapen D, Woo Y, Tran T, Shah SC, Inadomi JM, Greenwald DA, Hwang JH.	An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States.	Clin Gastroenterol Hepatol	21	S1542	2021
Hamashima C, Sasaki S, Hosono S, Hoshi K, Katayama T, Terasawa T.	National Data Analysis and Systematic Review for Human Resources for Cervical Cancer Screening in Japan.	Asian Pac J Cancer Prev	22(6)	1695-1702	2021
Hibino M, Hamashima C, Iwata M, Terasawa T.	Effectiveness of decision aids on cancer-screening decision-making: an umbrella review protocol.	BMJ Open	11(12)	e051156. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051156.	2021
Hamashima C	Forthcoming Step in Gastric Cancer Prevention: How Can Risk Stratification Be Combined with Endoscopic Screening for Gastric Cancer?	Gut Liver		doi: 10.5009/gnl210313. Online ahead of print. PMID: 35314519	2022

Yoshioka-Maeda K, Shiomi M, Katayama T, Hosoya N, Fujii H, Mayama T	Self-reported competence of public health nurses for developing needs-oriented local healthcare plans: A nationwide cross-sectional survey	J Adv Nurs	77(5)	2267-2277	2021
吉岡 京子, 藤井 仁, 塩見 美抄, 片山 貴文, 細谷 紀子, 真山 達志	保健医療福祉計画の実行段階における住民との協働に関連する要因の解明.	日本公衆衛生学会雑誌	68(12)	876-887	2021
Terasawa T, Hosono S, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima Y, Katayama T, Hamashima C	Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis	Sci Rep	12(1)	94. doi: 10.1038/s41598-021-04201-y. PMID: 34997127	2021
Nagasawa K, Iwata M, Niinashi T, Terasawa T.	Diagnostic accuracy, yield, and comparative effectiveness of whole-body computed tomography in blunt trauma: A protocol for systematic review and meta-analysis.	Medicine (Baltimore)	100(2)	e24205. doi: 10.1097/MD.00000000000024205. PMID: 33466198.	2021
Watanabe M, Hosono S, Nakagawa-Senda H, Yamamoto S, Aoyama M, Hattori S, Yamada T, Suzuki S	Does Direct-to-Consumer Personal Genetic Testing Improve Gynecological Cancer Screening Uptake among Never-Screened Attendees? A Randomized Controlled Study.	Int J Environ Res Public Health	18(23)	12333. doi: 10.3390/ijerph182312333. PMID: 34886058.	2021