

最大径 10 mm 以下の肺野すりガラス状陰影経過観察における 至適 CT 撮影間隔

—肺癌手術後症例を含む 62 例の検討と提案—

平松美也子^{1,2,3}・稲垣卓也^{1,3}・稲垣智也¹・松井啓夫¹・
佐藤之俊^{1,2}・奥村 栄¹・石川雄一²・中川 健¹

要旨 — **目的.** 前癌病変や早期肺腺癌の薄切 CT (thin section CT; TSCT) 所見とされる均一な肺野限局性すりガラス状陰影 (pure GGO) のうち、最大径 10 mm 以下の病変の経過観察における至適 CT 撮影間隔を検討した。**対象と方法.** 1999~2004 年に発見され、最大径 10 mm 以下の pure GGO 病変を有し、TSCT 撮影にて 3 ヶ月以上明らかな変化を認めなかった肺癌手術後症例 28 例を含む計 62 症例、6 ヶ月ごとの TSCT による観察結果から pure GGO 累積変化確認率曲線を求め、背景因子 (性別、年齢、喫煙歴、病変部位、数、肺癌とその他の癌既往) ごとに比較した。**結果.** 7~79 ヶ月 (平均 32 ヶ月) の観察期間中、62 例中 10 例の pure GGO が変化した。このうち 9 例に肺癌既往歴があり、累積変化率は肺癌既往の有無で分類した 2 群間においてのみ有意差を示した ($p=0.0018$)。また充実性部分の出現は、うち 2 例の肺癌既往例にのみ認められた。変化例の各変化確認時期は肺癌既往例では 7~24 ヶ月目に集中し、一方検診発見の 1 例は 48 ヶ月を過ぎるまで変化を認めなかった。**結論.** 肺癌既往のある症例の pure GGO の経過観察は、既往のない症例より観察開始から 24 ヶ月間に変化を来す可能性が高かった。故に、前者の pure GGO に対し、経過観察 2 年目までは半年ごとの TSCT 撮影が必要と考えた。(肺癌、2007;47:27-35)

索引用語 — 肺、小型腺癌、すりガラス状陰影 (pure GGO (ground glass opacity)), 経過観察, TSCT (Thin Section CT)

Appropriate Follow-up Interval of Thin Section CT Scan for Evaluating Pure Ground Glass Opacities of 10 mm or Less in the Lung Field

Miyako Hiramatsu^{1,2,3}; Takuya Inagaki^{1,3}; Tomoya Inagaki¹; Yoshio Matsui¹;
Yukitoshi Satoh^{1,2}; Sakae Okumura¹; Yuichi Ishikawa²; Ken Nakagawa¹

ABSTRACT — **Objective.** Pure ground glass opacity (GGO) confirmed by thin section CT scan (TSCT) is considered to be an early state of lung adenocarcinoma. We reviewed the clinical records and TSCT images of cases with pure GGOs of 10 mm or less to assess the appropriate follow-up interval of TSCT scan. **Methods.** Between 1999 and 2004, pure GGOs (10 mm or less) unchanged for the first 3 months were followed by chest TSCT every 6 months in 62 cases (including 28 cases with a past history of lung cancer operation) at the Cancer Institute Hospital. The accumulated change rate curves by the Kaplan-Meier method was studied with particular attention to such factors as gender, age,

(財)癌研究会 ¹有明病院呼吸器外科, ²癌研究所病理部; ³東京慈恵会医科大学外科学講座。

別刷請求先: 佐藤之俊, (財)癌研究会 有明病院呼吸器外科,
〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 (e-mail: ysatoh@jfc.or.jp).

¹Department of Thoracic Surgical Oncology, Cancer Institute Hospital, ²Department of Pathology, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan; ³Department of Surgery,

Tokyo Jikei University of Medicine, Japan.

Reprints: Yukitoshi Satoh, Department of Thoracic Surgical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, 3-10-6 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan (e-mail: ysatoh@jfc.or.jp).

Received June 5, 2006; accepted December 8, 2006.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

smoking, location (above or below the major fissure), number of pure GGOs (solitary or multiple), history of any cancers excluding lung cancer and history of lung cancer alone. **Results.** The observation periods were 7-79 months and the median was 32 months. Pure GGOs deteriorated in 10 of 62 cases. Nine of these 10 cases had a past history of lung cancer and the pure GGO accumulated change rate was significantly associated only with this background ($p = 0.0018$). Solid part formation was a finding seen only in 2 cases with a lung cancer history. Most of the changes in the cases with a past history of lung cancer were detected between 7 and 24 months after the initial detection of the lesions, while in the case without lung cancer history, a GGO did not change until 48 months after the detection. **Conclusion.** Pure GGOs of patients with lung cancer history are more likely to change during the first 24 months than cases without a lung cancer history. Therefore follow-up TSCT for these pure GGOs of patients with lung cancer history should be performed every 6 months during the first 2 years. (*JJLC*. 2007;47:27-35)

KEY WORDS — Lung, Adenocarcinoma, Ground glass opacity (GGO), Follow-up, Thin section CT (TSCT)

はじめに

近年の高分解能 CT による画像診断技術の進歩は、肺内のより微小な変化を捉えることを可能とした。中でも薄切 CT (thin section CT; TSCT) で認められる境界明瞭で限局性のすりガラス状陰影 (pure ground glass opacity; pure GGO) は、胸部単純 X 線写真では認識することの困難な重要な所見である。pure GGO とは TSCT 上で血管・気管支構造と肺泡領域の境界がはっきりと保たれながらも、肺野の透過性が淡く低下している領域のことを指す。^{1,2} この変化は間質の肥厚、正常の呼気時、細胞濃度の増加、肺毛細血管の血流量増加など、さまざまな肺実質の変化を反映して起こり得る。このような変化のうち、経時的に大きさが縮小しない限局した GGO を呈する領域は、異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia; AAH) や非浸潤腺癌 (上皮置換型増殖性病変を指す) に相当すると報告されている。³⁻⁷

現在、TSCT の普及により大きさ 10 mm 以下という小型の pure GGO が多数発見されるようになった。これらの増大速度はきわめて緩徐で、最大径 10 mm 以下であれば倍加時間が平均約 800 日といわれる。⁸⁻¹⁰ また、肺においてはこのような小さな病変の生検・病変切除は困難であり、直ちに確定診断検査や治療対象とはならず、CT 撮影による経過観察がなされている。GGO 病変の治療時期に関する最近の見解として、Suzuki らは 15 mm 以下の pure GGO なら経過観察としてよいと、¹¹ また Kakinuma らは pure GGO 内部に CT 濃度上昇部分が出現してから手術を行うのが妥当である¹² としている。こうした中、日本 CT 検診学会は、小型結節影に対する結節判定基準案中で 10 mm 以下の pure GGO 全例に対し、発見時より 6 ヶ月後、18 ヶ月後、30 ヶ月後の TSCT 撮影での経過観察を推奨している。¹³ しかし同じ pure GGO であってもその増大速度はさまざまであるため、このガイドラ

インの妥当性が明確であるとはいえ、背景因子を加味した経過観察方法が必要と考えられる。

そこで今回我々は、当院において発見時最大径 10 mm 以下の pure GGO 病変を認めた計 62 例 (肺癌手術既往歴を有する 28 例を含む) の病変の経過を解析し、pure GGO 症例の外来および術後診療において、至適 CT 撮影時期および間隔の設定に関する検討を行った。

方法

当院における pure GGO 診療の流れを Figure 1 に示す。当院では肺内に GGO を主体とする変化を認めた場合、まず非腫瘍性変化を除外する目的で 3 ヶ月後に TSCT を再撮影し、病変の大きさの変化、濃度の変化、部位、背景肺の所見および患者との相談に基づいて治療方針を決めている。本研究では TSCT の撮影条件が一定かつ標準化された 1999 年から 2004 年までの期間で発見された最大径 10 mm 以下の肺 pure GGO 病変を有する 62 症例 (肺癌手術既往を有する 28 例を含む) を対象とした (Table 1)。各症例の経過観察期間は 7~79 ヶ月、平均 32 ヶ月で、男性 21 例、女性 41 例、観察開始時の年齢は 51~80 歳、平均 64 歳、中央値 64 歳であった。

撮影は GE Yokokawa Medical System Light Speed Qxi[®]、または High Speed Dxi[®] を用いた。まず肺野全体のスクリーニングとしての撮影条件は 120 kV, 230 mA, ビーム幅 7.5 mm, 回転数 1 回/秒、テーブル速度 15 mm/秒 (pitch 2:1) で 7.5 mm ごとの再構成を行った。さらに GGO の存在を疑う部位がある際は 120 kV, 280 mA (180 mA), Axial 1.25 mm あるいは 2.0 mm の条件で再撮影施行し、WL -585 HU, WW 1800 HU での腫瘍最大面を評価した。¹⁴ 腫瘍の大きさは 2 人の検者がそれぞれ最大径を計測し記録した。また、検者が周囲 GGO 部分より濃度が高いと認識し、かつ 300 HU 以上の差を呈している部分を腫瘍内部の CT 濃度上昇部分として、

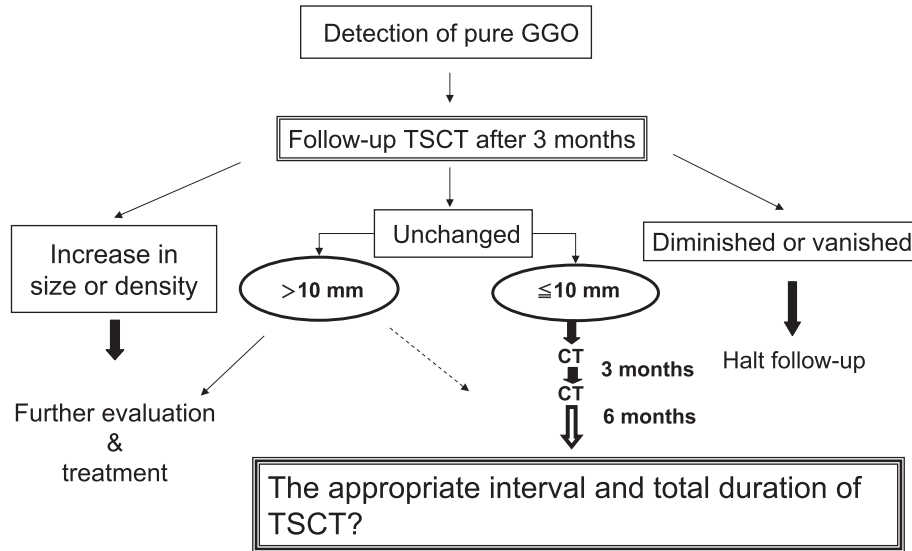


Figure 1. Clinical strategy for pure GGO (ground glass opacity) in our hospital. GGO, ground glass opacity; TSCT, thin section CT.

Table 1. Patient Characteristics and Factors Analyzed (n=62)

Factors analyzed					P value
Age at detection	<65	34 (55%)	65≤	28 (45%)	0.77
Gender	Men	21 (34%)	Women	41 (66%)	0.16
Smoking habit (No record n=10)	Ever	17 (27%)	Never	35 (54%)	0.66
Number of lesions	Solitary	38 (61%)	Multiple	24 (39%)	0.58
Location	Above (the major fissure)	41 (66%)	Below (the major fissure)	21 (34%)	0.29
History of any cancers*	With	5 (8%)	Without	57 (92%)	0.34
History of lung cancer†	With	28 (45%)	Without	34 (55%)	0.0018

*excluding lung cancer, †all the cases were stage I adenocarcinomas.

その有無を記録した。

なお、当院にて上記の撮影幅 1.25 mm あるいは 2.0 mm TSCT ではじめて GGO 病変を確認した時を観察開始時とした。その後の CT 撮影間隔は Figure 1 のとおり観察開始時から、3 ヶ月目、6 ヶ月目で、GGO の変化が認められない症例はその後 1 年ごとに経過観察されている。最大径に 2 mm 以上の変化があるか、または内部の CT 濃度上昇部分の出現が認められた日を変化確認時、現在までのところ変化を認めない症例は TSCT を撮影した最終日を最終検査時とした。変化確認例の中には変化確認時と最終検査時が同一の場合もある。さらに最大径増大例においては腫瘍倍加速度 (tumor doubling time; TDT) を Schwartz の変法⁸ によって算出した。

各症例の観察開始時、変化確認時、最終検査時、観察期間 (月) から、62 例の pure GGO 累積変化確認率 (estimate curve of accumulated change rate for the pure

GGO lesions; pure GGO ACR) 曲線を Kaplan-Meier 法により求めた (Figure 2)。さらに性別、年齢 (≤65 歳, 65 歳<), 喫煙歴の有無, GGO 存在部位 (斜裂より上方, 下方), GGO 個数 (単発, 多発), 肺癌以外の悪性腫瘍既往歴の有無, 肺癌既往歴の有無の各患者背景因子で 62 例を 2 群にわけ、因子ごとに pure GGO ACR 曲線の log-rank 検定を行った。この際、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。なお、病変が複数ある場合の GGO の存在部位は最大径の病変が存在する部位とした。また、GGO 存在部位に関する傾向は二項分布検定を行った。

結 果

対象例の患者背景 (Table 1) は、65 歳未満 34 人、65 歳以上 28 人、男女比 21 : 41、過去喫煙者を含む喫煙者は 17 人、非喫煙者 35 人、不明 10 人であった。病変数は発見時 1 個が 38 例、2 個以上が 24 例であった。pure GGO

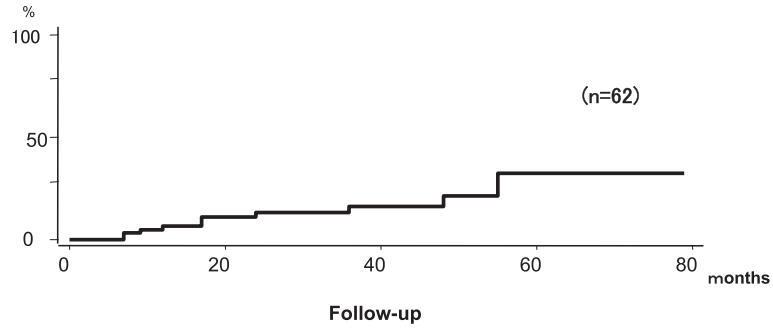


Figure 2. Kaplan-Meier estimate curve of accumulated change rate for the pure GGOs (n=62).

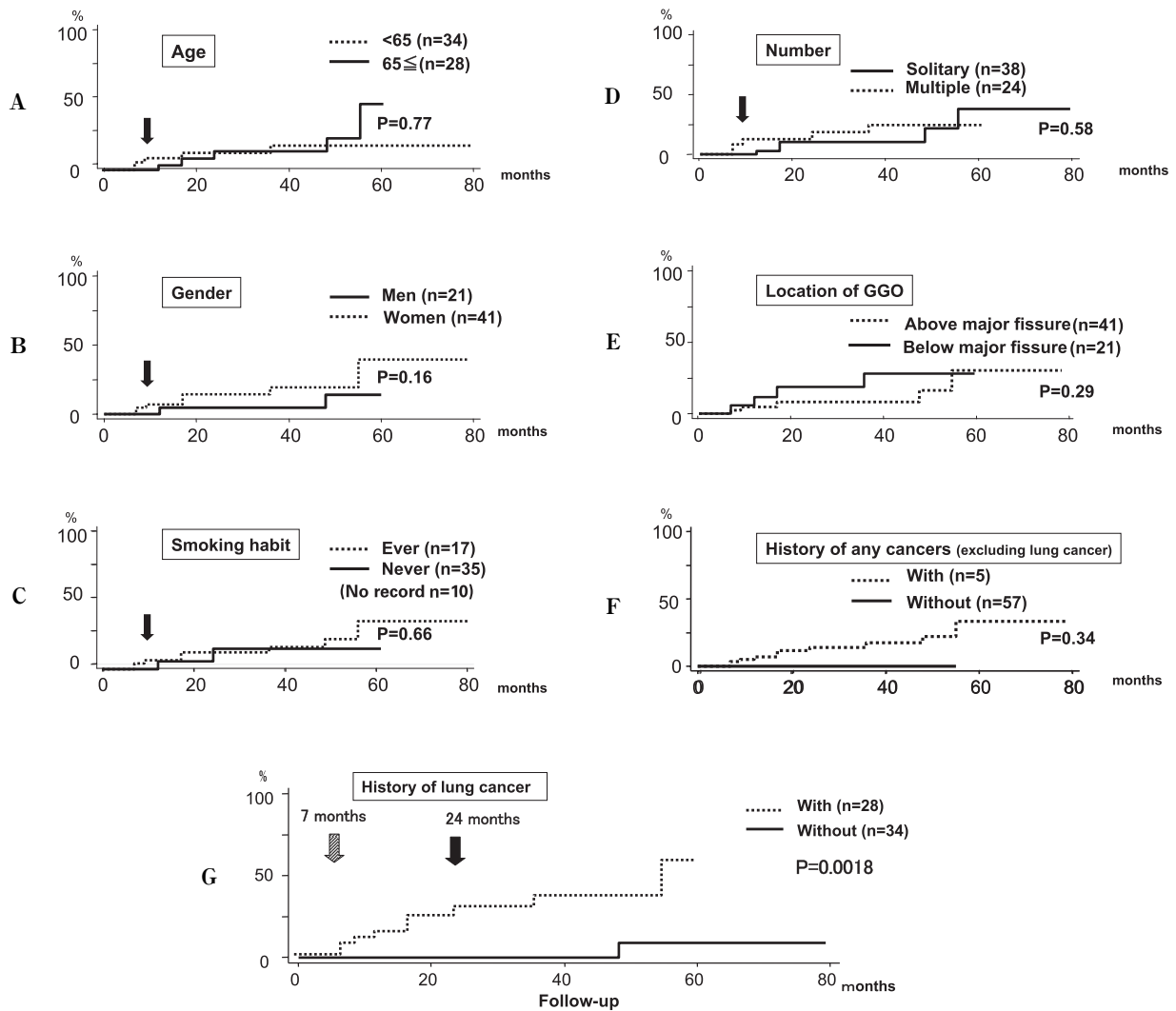


Figure 3. Accumulated change rate curves of factors analyzed. **A.** Age; <65 (n=34) vs 65≤ (n=28). **B.** Gender; Men (n=21) vs Women (n=41). **C.** Smoking habit; Ever-smokers (n=17) vs Never-smokers (n=35) (No record 10). **D.** Number of lesions; Multiple (n=24) vs Solitary (n=38). **E.** Location; Above (n=41) vs Below (n=21) the major fissure. **F.** History of any cancers excluding lung cancer; With (n=5) vs Without (n=57). **G.** History of lung cancer; With (n=28) vs Without (n=34).

Table 2. Clinical Profiles and CT Findings of the Patients with Changed GGOs (n=10)

Case No.	Sex	Age at detection	Smoking index	Location	Occasion of detection	Follow-up (months)		GGO size (mm)			TDT (days)	Solid part formation
						Change confirmed	Final	At detection	Change confirmed	Final		
1	F	54	0	LU	before surg.	7	14	{9 7	16 14	19 17	190 158	+ +
2	F	61	0	RL	36 m after surg.	7	7	{8 6	10 8.5	10 8.5	242 215	+ -
3	F	60	0	LU	before surg.	10	41	{7 5	10 5	12 6	288 -	- -
4	F	64	0	RU	24 m after surg.	17	17	6	10	10	349	-
5	F	69	0	LL	75 m after surg.	17	17	8	12	12	440	-
6	M	67	1	RU	24 m after surg.	12	12	10	12.5	12.5	542	-
7	F	68	630	RU&LL	35 m after surg.	24	30	9	{9 6	9 6	- -	- -
8	F	57	0	LU&LL	before surg.	36	36	{9 4	12 6	12 6	1346 -	- -
9	M	81	0	RU	screening	48	78	10	14	14	1479	-
10	F	74	0	RU	17 m after surg.	55	55	9	13	13	1558	-

M, Male; F, Female; RU, right upper; RL, right lower; LU, left upper; LL, left lower; m, months; surg., lung cancer operation; GGO size, the largest diameter of GGO; {, cases with multiple lesions; TDT, tumor doubling time. (Cases are numbered according to size order.)

の存在部位については、斜裂より上方が41例、下方が21例で、上方にGGOが有意に多かった ($p=0.0036$)。発見契機は、検診CT発見または偶然発見例が29例で、悪性腫瘍治療後の経過中発見例が33例、その内訳は肺癌28例、乳癌3例、婦人科癌1例、そして悪性リンパ腫1例であった。なお、肺癌既往歴を有する症例はいずれも1期腺癌であった。

経過観察中に10例のpure GGOが変化し、残りの52例は不変であった。変化の内容は、最大径の増大が7例、CT濃度上昇部分の出現および最大径増大を観察開始から7ヵ月目に認めた2例 (Case 1, 2)、そして数の増加のみを2ヵ月目に認めた1例であった (Case 7) (Table 2)。これら10例におけるpure GGOの発見契機は、6例が肺癌手術後の経過観察中 (術後17~75ヵ月後) であり、3例はいずれも初回の肺癌手術時に対側に指摘されていた病変で、他の1例は検診発見であった。10人中4人が複数個のGGOを有しており、これらの症例では各々のGGOが増大していた。変化例の腫瘍倍化速度 (TDT; tumor doubling time) は158~1558日であった。

Figure 2に62例におけるpure GGO ACR曲線を示す。さらに、Table 1に記載した背景因子ごとに作成したACR曲線をFigure 3に示す。これら7因子のうち、肺癌既往歴の有無別のpure GGO ACR曲線間のみ統計学的有意差を認め ($p=0.0018$; Figure 3G)、肺癌既往のない症例のpure GGOが既往のある症例より変化が緩徐で

あることが示された。

観察開始から1年以内にpure GGO病変が増大した3症例 (Case 1~3) のTSCT画像を示す (Figure 4, 5, 6)。Case 1はIB期右肺腺癌に対し右上葉切除術を施行した際、対側にpure GGOを2個指摘され、計14ヵ月の経過観察後に浸潤癌へと進行した可能性もあると考え、葉切除を施行した。結果はいずれも浸潤癌であった。Case 2はIA期右肺腺癌術後5年半目の定期CTで2個のpure GGOを指摘され、7ヵ月後に大きい方の病変のCTガイド下針生検にて浸潤癌とされ、両病変に凍結療法を施行した。Case 3はIB期右肺腺癌手術時発見で現在41ヵ月経過したが嚴重に経過観察中である。3例はいずれも65歳未満の女性、非喫煙者で、2ヵ所のGGOを有する多発症例であった。また10例の変化例のうち5例が肺癌術後、65歳未満、女性、非喫煙者という共通した背景を有していたが、各pure GGO ACR曲線間の検定では、年齢 (≤ 65 歳, 65 歳 $<$) ($p=0.77$; Figure 3A)、性別 ($p=0.16$; Figure 3B)、不明例10人を除く喫煙歴の有無別 ($p=0.66$; Figure 3C)、単発か多発かの病変数別 ($p=0.58$; Figure 3D) いずれの因子においても有意差を認めなかった。

GGO存在部位は斜裂より上方に病変のある症例が多く偏りがあったが、存在肺葉別曲線には明らかな差を認めなかった ($p=0.29$; Figure 3E)。

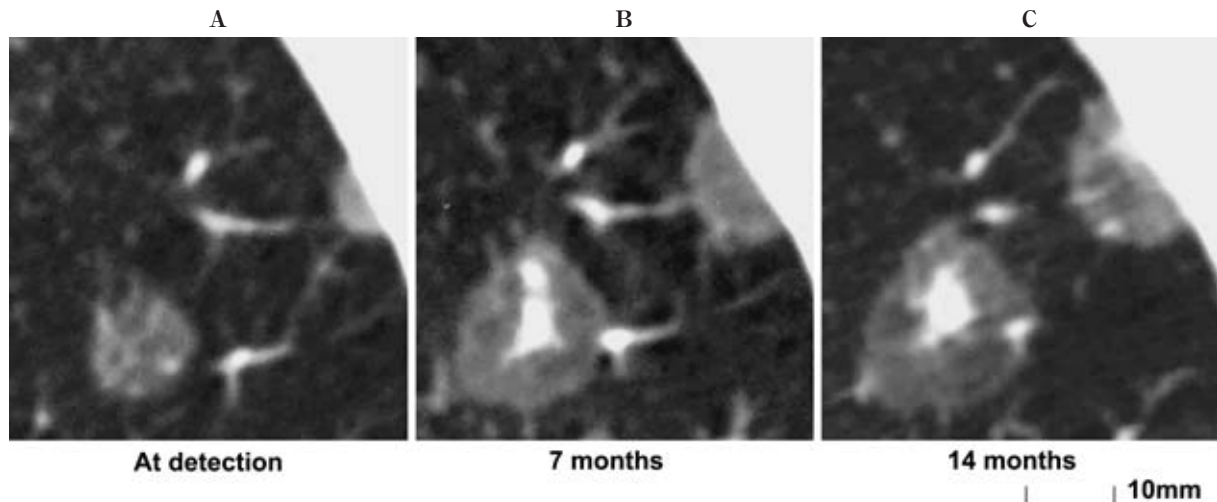


Figure 4. Thin section CT (TSCT) images of Case 1. **A.** A pure GGO was detected in the left upper lobe before the first surgery for the stage IB adenocarcinoma in the right lung. **B.** Apparent enlargement and the formation of central solid component of the lesion was observed 7 months after the surgery. **C.** A TSCT image 14 months after detection. TDT of the larger lesion was 190 days.

考 察

今回、我々が検討対象とした 10 mm 以下の pure GGO を有する 62 症例の中には、5~10 年以上も TSCT 上病変が不変の症例がある一方、約半年で明らかなサイズの増大や CT 濃度上昇部分の出現を認めた症例もあった。そして、pure GGO 変化予測因子を明らかにするため、pure GGO ACR 曲線を用いて背景因子を検討したところ、肺癌既往歴のある pure GGO はない症例と比較して、病変の増大、数の増加、または病変内の CT 濃度上昇部分の出現などの変化がより早期に認められる可能性が高いことが判った。一方、年齢、性別、喫煙歴、GGO 個数、ならびに GGO 存在肺葉の各因子では GGO の累積変化率に統計学的有意差を認めなかった。しかし、1 年以内に pure GGO の変化が確認された症例はいずれも 65 歳未満、女性、非喫煙者、複数病変の肺癌既往者であるという特徴を有し、このため各 ACR 曲線間の 1 年以内の立ち上がりの差が生じている (Figure 3 矢印)。また、今回変化が確認された 10 例のうち 5 例が同様の条件を満たしており、上記 5 項目が pure GGO の早期変化と相関を示す可能性もあるが、今回の観察対象例は当施設の特性上癌既往を有する症例が多く、また女性が多いという選択偏向がかかっているため、今後さらなる偏りのない集団での検討が必要である。

TSCT による 10 mm 以下の pure GGO の経過観察方法として、日本 CT 検診学会が 2005 年 1 月に作成した結節判定基準案がある。¹³ 先に pure GGO のうち 15 mm を超えるか、内部の濃度上昇部分出現がある際、治療適

応とするという諸家の報告^{11,12}があることを述べたが、定期的経過観察を行う最大の目的は、治療対象へと変化する病変をよりの確に捉え、速やかに対処するためであろう。本検討の 10 例の変化例の中には 2 例のみであるが、CT 濃度上昇部分の出現を認めた症例が存在し、この変化がこれらの治療適応を決定付けた (Case1, 2)。いずれも肺癌既往歴のある症例で、TDT は 200 日前後、観察開始から 7 ヶ月目に CT 濃度上昇部分を認め、同部位には浸潤性変化を認めた。しかし、この 2 症例においても観察開始 3 ヶ月の時点では変化は認識されておらず、前述の判定基準案に沿った経過観察方法でも、あるいは当院において行われている経過観察方法によっても、この 2 症例の治療時期は結果的に変わらなかったことになる。すなわち今回の結果からは 3 ヶ月目の TSCT の必要性を裏付けることはできず、むしろ本検討対象とならなかった 3 ヶ月以内に消失、ないし増大を示すような症例を除外するために、1 回目 CT の必要性とその時期が 3 ヶ月で妥当か否かの検討が今後必要であろう。

一方で、大多数の症例が経過観察中不変であった。今後は、このような症例の経過観察をいつまで続けるか、また pure GGO のまま増大するような症例に対して、最低どの程度経過観察省略が必要か、などの検討が必要である。その際、今回用いた変化予測因子の有無ごとに CT 撮影間隔を考慮することは、より効率的な経過観察方法につながると考えられる。本検討では、pure GGO における変化の出現が肺癌既往歴を有する症例では観察開始より 7~24 ヶ月間に集中しており、これに対し肺癌既往歴のない症例では 48 ヶ月目まで変化例がなかったことか

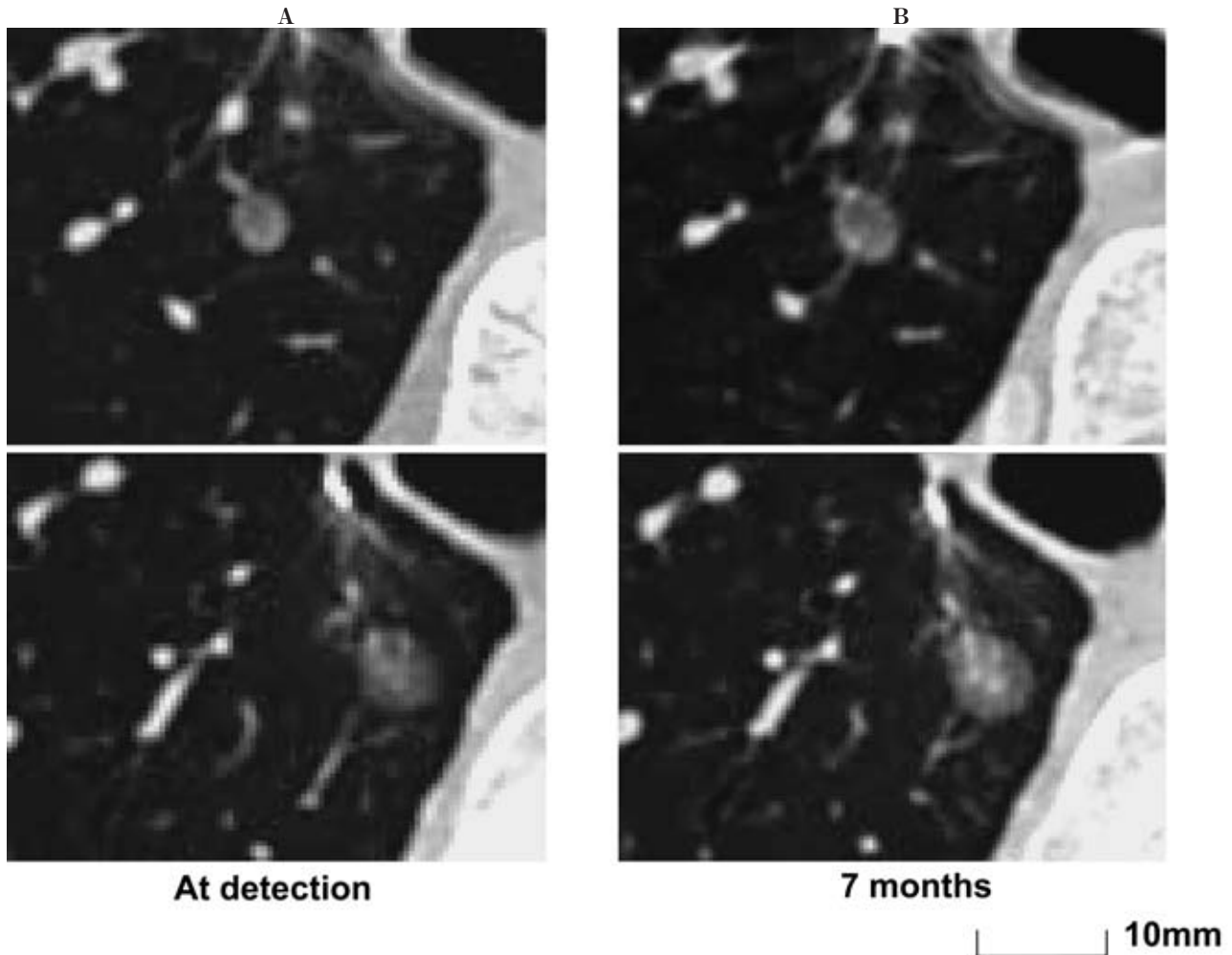


Figure 5. TSCT images of Case 2. **A.** TSCT images of 2 pure GGOs in the right lower lobe at detection. **B.** Slight enlargement of both lesions was evident in the CT after 7 months. TDT of the larger lesion was 242 days.

ら、以下のごとく経過観察時期が提案される。すなわち、肺癌既往歴のある症例に検出された pure GGO に対しては少なくとも 24 ヶ月目までは半年ごとに CT を行い、それ以降 pure GGO に変化が認められなければ、撮影間隔を約 1 年かそれ以上に延長する。一方、肺癌既往歴のない症例では pure GGO 病変が 1 年以内に变化する可能性はきわめて低く、通常の新規肺癌を検出する目的の検診の続行のみで十分であると考えられた。

ところで、肺癌既往のある症例の pure GGO 増大速度が、既往のない症例より何故早いのかという点では以下の理由が挙げられる。第一に、前者の pure GGO 病変は肺癌の肺内転移病変ではないかという点である。一般的に、肺癌術後の経過観察中に新たに出現した肺野結節影が原発性肺癌か、あるいは肺内転移かの鑑別は臨床的、組織学的、遺伝学的にも区別が困難であるとされている。¹⁵⁻¹⁷ しかし pure GGO は肺胞上皮置換型増殖に相当する画像

所見であり、通常原発性病変として扱われている。また、今回示した肺癌術後の 9 症例においては、pure GGO 発見時期や、その増大速度もさまざまであり、全例が転移性病変であるとは考えがたい。たとえ転移であったとしても発見時の CT 画像だけではその後の変化例、不変例を鑑別することは困難であった。第二に手術侵襲による術後細胞性免疫の低下のため残存腫瘍の発育が促されるという点である。^{18,19} しかし、これに関する報告はいずれも術後早期のものであり、肺癌術後数ヶ月から数年の pure GGO 病変増大原因に結びつくような長期間に及ぶ報告はない。したがって、ここでは可能性のひとつとして挙げるにとどめる。

今回の結果から、10 mm 以下の pure GGO を有する症例に対し、肺癌既往を有する場合は、観察開始後半年ごとの TSCT 撮影を 24 ヶ月目まで行う必要があると考えられた。また症例数は少ないが、肺癌既往がない場合

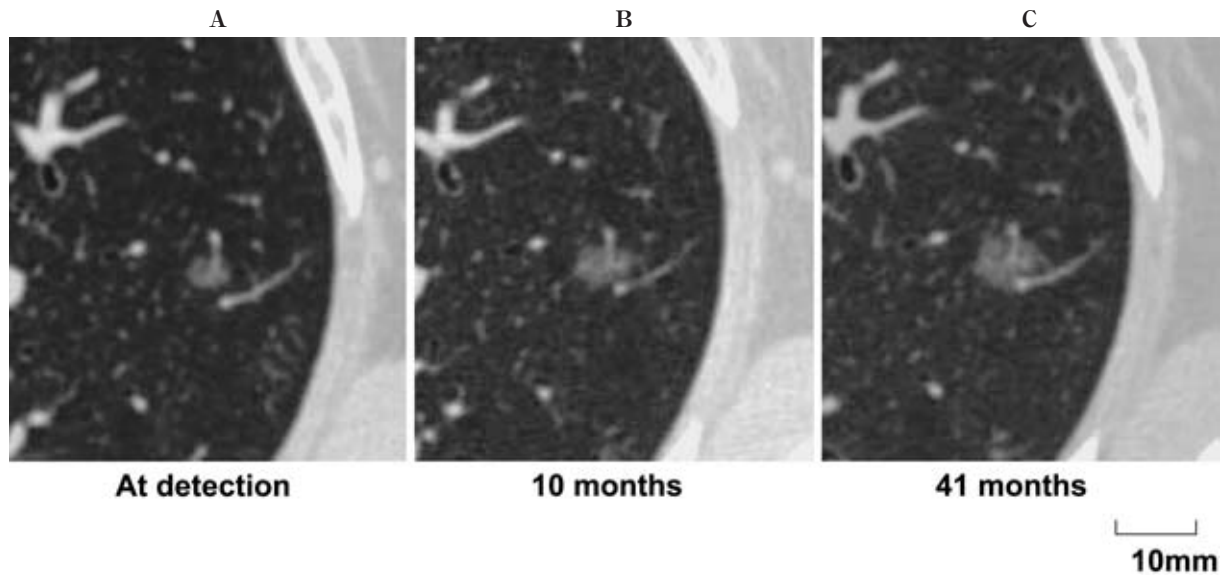


Figure 6. TSCT images of Case 3. **A.** TSCT images of larger GGOs in the left upper lobe measuring 7 mm in diameter at detection. **B.** Slight enlargement was observed on TSCT after 10 months. **C.** The lesion measured 12 mm on the final CT after 41 months of follow-up. TDT of the lesion was 288 days.

はガイドラインに示された検査間隔で十分なだけでなく、さらなる経過観察の省略も可能であることが示唆された。今後この妥当性を裏付け、さらに効率のよい経過観察方法を設定するために、さらなる長期観察と偏りのない大集団でのデータ蓄積、検討が必要であると考えられる。

謝辞：統計学的解析に関してご指導いただいた癌研究会癌研究所ゲノムセンター宮田 敏先生、癌研有明病院画像センター寺平知正氏、東京慈恵会医科大学臨床研究開発室松島雅人先生、ならびに作間未織先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. 1996;200:327-331.
2. Collins J, Stern EJ. Ground-glass opacity at CT: the ABCs. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:355-367.
3. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, et al. Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:323-329.
4. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest*. 2002;121:1464-1467.
5. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology*. 1996;199:485-488.
6. Kushihashi T, Munechika H, Ri K, et al. Bronchioloalveolar adenoma of the lung: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1994;193:789-793.
7. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991;179:469-476.
8. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961;14:1272-1294.
9. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol*. 2000;73:1252-1259.
10. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:763-768.
11. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1635-1639.
12. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28:17-23.
13. 日本CT検診学会 肺癌診断基準部会. Single slice helical CTによる肺癌CT検診の判定基準と経過観察ガイドライン. <http://www.thoracic-CT-screening.org/jpn/index.html>
14. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第6版. 東京: 金原出版; 2003.
15. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of resected lung carcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia: a comparison of the prognosis of well-differentiated adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia and intrapulmonary metastasis. *Cancer*. 1997;79:1521-1526.

16. Matsuzoe D, Hideshima T, Ohshima K, et al. Discrimination of double primary lung cancer from intrapulmonary metastasis by p53 gene mutation. *Br J Cancer*. 1999;79:1549-1552.
17. 大崎敏弘, 小山倫浩, 竹之山光広. 肺の多発癌・重複癌の手術. 多発癌の診断 同時性多発癌, pml を含む肺多発病巣は多発肺癌か肺内転移か? 手術予後と p53 遺伝子変異からの解析. *胸部外科*. 2002;55:25-29.
18. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10:972-992.
19. Brivio F, Lissoni P, Rovelli F, et al. Effects of IL-12 preoperative immunotherapy on surgery-induced changes in angiogenic regulation and its prevention of VEGF increase and IL-12 decline. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:385-387.