

14-14 各臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手 技の確立

主任研究者 慶應義塾大学医学部 北川 雄光

研究成果の要旨

臨床応用が最も期待される乳癌、胃癌について多施設共同臨床研究を発足し、現在、乳癌では21施設から622例（目標1,000例）が、胃癌では8施設から75例（目標500例）が登録されている。乳癌については、縮小手術の長期成績から、SN限局微小転移が予後に影響しないことが観察された。早期胃癌においてはSN転移陰性例に対して胃局所切除、小範囲噴門側胃切除、胃分節切除、小範囲幽門側胃切除などさまざまな機能温存低侵襲手術が可能であり、従来の定型手術に比較して明らかに術後機能障害の発生頻度が抑制されることが判明した。SNNSは甲状腺癌に対しても応用可能であり、内視鏡下手術と併用した縮小手術への応用が期待される。肺癌において、SNを標的とした高感度微小転移検出法は効率的かつ正確なStaging手段として有用であることが判明した。SNNS関連新規画像診断技術として立体視法によるSN局在の3次元的评价の有用性が示された。また、SNNSにおいては核医学、外科、病理診断部など他部門との連携が不可欠であり、安全なSN関連画像情報共有システムについても検討した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
北川 雄光	慶應義塾大学医学部 講師	消化器癌・乳癌SN生検多施設共同研究の推進
夏越 祥次	鹿児島大学医学部 講師	甲状腺癌に対するSNNS標準手技の確立、SNにおける免疫学的変化の解析
三輪 晃一	金沢大学大学院医学系研究科 教授	胃癌SN生検に基づく縮小手術の根治性、低侵襲性の客観評価
井本 滋	国立がんセンター東病院 乳腺科医長	乳癌SN生検に基づく縮小手術の根治性、低侵襲性の客観評価
杉 和郎	国立療養所山陽病院 臨床研究部長	肺癌に対するSN生検手技の最適化と低侵襲手術の確立
久保 敦司	慶應義塾大学医学部 教授	SNNSにおける新しい核医学的画像技術の開発

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、各種固形癌において見張りリンパ節（Sentinel node, SN）理論を応用してリンパ節微小転移診断を行うことの妥当性を検証し、さらにこれを術中迅速診

断に应用することで新しい個別的な低侵襲手術を開発し、その標準手技の確立を行うことである。近年、我が国においては、国民の健康に関する意識および診断技術の向上によ

り比較的早期の悪性腫瘍が発見される頻度は上昇しているが、術前にリンパ節転移の可能性が完全に否定できない場合には、広範な臓器切除、リンパ節郭清が画一的に行われているのが現状である。SN ナビゲーション手術は、各種の固形癌において腫瘍から最初に直接のリンパ流を受ける SN に転移がみられなかった場合にリンパ節郭清を省略し、切除範囲も縮小する画期的な手法として注目されている。また、集学的治療の一環として行われる術後補助化学療法の適応を決定するうえで重要な情報となるリンパ節微小転移の有無を効率良く正確に把握する手段としても有用である。現在この手法が多くの固形癌に応用しうることが期待され研究が進められている。本年度は、昨年度までの研究に引き続いて臨床応用が最も期待される乳癌、胃癌について多施設共同臨床研究により、本邦における SN 生検の現時点での信頼度を評価し、最適手技を策定する。すでに実質的臨床応用が展開されている乳癌においては SN 微小転移の臨床的意義を縮小手術施行例の長期成績から検討する。胃癌については SN 陰性例に対する縮小手術の QOL 改善効果を従来手術と比較し、その有用性を検証する。甲状腺癌、肺癌など比較的新しい分野への応用にける技術的課題、臨床的意義を検討する。SN における免疫学的変化を臨床例を対象として検討した。また、SNNS に必須要素である新規画像技術の開発を行うことを具体的目的とした。

2 研究成果

2.1 cT1-2N0 乳癌を対象とした、SN 生検結果に基づく郭清省略に関する多施設参加データベース (北川、井本)

乳癌における SN 生検の妥当性については欧米において数千例規模の臨床試験が進行し、その結果によって標準治療として定着する可能性が高いものと考えられている。本邦においては、各施設の判断にて乳癌に関する SN ナビゲーション手術が臨床応用されているのが現状であるが、未だ実地臨床として認知されていない。したがって本邦独自の研究としてその施行方法と成績についての evidence に基づく最適化を目指すために施行症例の登録、データベース化が必要である。本研究班ではすでにデータベースを完成し、平成 16 年 7 月より登録を開始した。現在 21 施設から 622 例が登録されている。平成 17 年 10 月をめぐりに 1,000 例の集積をもって登録を終了し、解析を開始する予定である。

2.2 乳癌 SN 生検に基づく縮小手術の根治性、低侵襲性の客観評価 (井本)

本年度は昨年度に引き続いて、1998 年から 2000 年までに SN 生検を施行した SN 転移陰性(もしくは腋窩リンパ節転移陰性)症例についてその生命予後を検討した。

乳癌に関する SN 生検は、国立がんセンター倫理審査委員会にて承認を得た後、手技の精度、安全性、および被曝の安全性について検討した。現在、SN 生検のみの治療について、リンパ節郭清に伴う後遺症と局所再発の可能性を文書にて説明し同意を得て実施している。臨床的、病理学的な検討結果を発表する際には、個人情報識別されることのないように十分留意して行った。

1) Feasibility study (1998 年 1 月-1999 年 6 月) で SN 生検に続いて腋窩リンパ節郭清を施行したリンパ節転移陰性症例 97 例 (ALND 群) と observational study (1999 年 7 月-2000 年 12 月) で SN 転移陰性 pN0(sn) にて SN 生検のみを施行した 112 例 (SNB 群) のうち、ALND 群 9 例と SNB 群 8 例で再発を認めた。3 年健存率は ALND 群 94%、SNB 群 93% で有意差を認めなかった。臨床病理学的因子を用いた多変量解析から低分化型腺癌と脈管侵襲陽性が有意な再発因子であった。SNB 群は 5 例 (4%) に腋窩リンパ節再発を認めた。その背景として、3cm 以上の腫瘍 4 例、低分化型腺癌 5 例、脈管侵襲陽性 4 例と悪性度の高い乳癌であった。しかし、SN 生検の手技に関する偽陰性例からの再発も否定できなかった。腋窩リンパ節のみの再発 3 例は、腋窩リンパ節郭清を行った。再手術後、現在まで 3 年間再々発を認めていない。

2) SN 転移陰性症例について、HE 染色と抗 cytokeratin 抗体染色を加えた微小リンパ節転移の検出を試みて、微小転移の予後への影響を検討した。対象は、1) と同じ期間内で pN0(sn) と診断された 165 例のうち、ALND 群 69 例と SNB 群 96 例である。ブロックから SN を再切り出しして、抗 cytokeratin19 抗体による免疫組織染色と HE 染色にて転移の有無を確認した。その結果、301 個の SN 中、19 リンパ節 (6%) で isolated tumor cells または micrometastasis が同定された。これは 165 例中 18 症例 (11%) の up-staging であったが、2004 年末までに微小リンパ節転移陽性例で再発を認めていない。以上から、観察期間 4 年の後向き解析結果であるが、微小リンパ節転移の予後への影響は小さいことが示唆された。

2.3 胃癌における SN を指標としたリンパ節転移診断に関する多施設共同臨床試験

2002 年 12 月に SNNS 研究会参加 90 施設を対象とした第 2 回目の SN 生検施行状況調査を施行した。その結果、消化器癌の中でも胃癌に対する SN 生検が最も多く行われ、臨床応用への期待が大きいことが裏付けられた。胃癌に対する SN 生検実施状況を詳細に検討し、現時点における標準的手技プロトコルを色素法、RI 法について作成した。色素単独法および RI・色素併用法に分けて多施設共同臨床試験を発

足した。平成16年8月より併用法に関して登録を開始し現在、8施設から75例が登録されている。参加施設をさらに増加して、500例の集積をなるべく早い時期に達成できるように鋭意努力する方針である。

2.4 早期胃癌に対するSNSにおける色素法標準手技の確立と縮小手術への応用(三輪)

早期胃癌におけるSNSの目指すところは、リンパ節郭清ならびに胃切除範囲の個別化にある。金沢大学では1993年2月よりEMRの対象外の早期胃癌に対して、色素法によるSNの検出を試み、lymphatic basin dissection(LBD)を行い、これに基づいて各種の機能温存根治手術を施行してきた。

今回LBD及び微小転移の成績とLBD併用機能温存根治手術の妥当性について報告する。2004年10月までに経験した140例を対象に、色素法(IELM)による青染リンパ節(blue node, BN)と、郭清後の術後病理検査によるリンパ節における転移診断能を比較した。IELMは術中内視鏡下に2% patent blueを、癌の周囲4箇所(0.2mlずつ)粘膜下注入し、BNを迅速病理診断に提出した。またIELMにより染色されるリンパ節、リンパ管を含む流域をlymphatic basinと定義した。IELMは132例(94%)に成功し、1例あたりのblue node個数の中央値は6個であった。感度88%(36/41)、特異度100%(91/91)、正診率96%(127/132)であった。5例がfalse negativeであったが、4例は肉眼的転移例で術中に容易に判定され、他の1例は迅速病理の誤診であった。具体的な転移状況は、BNのみへの転移(15/36)、BNを含むlymphatic basin内の他のリンパ節への転移(20/36)と97%は転移がみられてもbasin内に限られていた。微小転移は、HE染色にて転移のない135例、1028個のリンパ節について、連続切片を作製し抗CK8/18抗体による免疫染色法により検討した。微小転移は、症例では11%(4/35)、リンパ節では0.58(6/1028)に認められた。しかし、いずれもBNのみまたは、BNと非BNの両者にみられ、非BNのみに見られることはなく、微小転移のレベルにおいてもSN conceptは成立していた。

以上の成績から、術中LBDを行い迅速病理診断でBNに転移がない場合は郭清を終了し、basinの数に従って胃切除範囲を縮小する術式を158例に行った。LBDの成績からbasinは左・右胃動脈、左・右胃大網動脈、後胃動脈に沿って5つ認められ、1 basinのみが40%、2 basinが47%、3 basinが13%であった。胃切除の個別化は、1 basinの場合は胃局所切除、2 basinでは噴門側胃切除、胃分節切除、小範囲幽門側胃切除、3 basinでは定型手術とした。現在まで158例中他病・他癌死を7例、残胃癌を3例に認めたが、血行性・リンパ行性再発例は1例もなくLBDの妥当性が示された。

またこのような機能温存根治手術(いわゆる縮小手術)が、実際に機能の保持に役立っているかを調べるために、胃分節切除術(幽門保存胃切除術を含む)の成績について術後の胃の機能評価とQOLに関して検討した。対象は術後1年以上経過した胃癌のうち、胃分節切除術(分節群)52例で、幽門側胃切除術兼Billroth I法再建術(B-I群)65例をcontrolとした。方法はQOLに関しては郵送法によるアンケート調査を行い、客観的評価は残胃内視鏡検査および^{99m}Tc-PMT胃排出能RIシンチグラフィーにより行った。アンケートの回答率は分節群98%、B-I群92%であった。術後の食事摂取量は、術前の8割以上の摂取が可能であった症例は分節群80%とB-I群67%に比べて良好である傾向を示した。一方小胃症状は分節群10%、B-I群15%と差はなかった。ダンピング症状(日本消化器外科学会判定基準の全身症状)は、分節群は5%とB-I群の18%に比較して有意に良好であった。体重比(術後/術前)は、90%以上の回復を認めた症例は、分節群78%とB-I群66%に比べて良好であったが、有意差は認められなかった。内視鏡検査所見では胆汁逆流と粘膜の発赤が、分節群0%、46%、B-I群41%、82%といずれも分節群で有意に低率であった。RIシンチグラフィーでは残胃への逆流が分節群は5%であったのに対して、B-I群は78%と有意に高率であった。以上の結果から、分節群はB-I群に比較して、食事の摂取量が維持される傾向があり、ダンピング症状の発現が有意に少なかった。また内視鏡検査およびRI検査にて十二指腸胃逆流が有意に抑制されていた。

このように、lymphatic basin dissectionに基づいて行う機能温存根治手術は妥当性があり、中でも分節切除術は幽門機能が温存されることにより、ダンピング症状が少なく、十二指腸胃逆流も防止された。本術式は、実際に患者のQOLの改善に寄与することが判明したことから、新しい機能温存手術になると考えられた。

2.5 甲状腺癌に対するSNS標準手技の確立(夏越)

甲状腺癌でSN conceptが成立した場合、効率的なリンパ節郭清を施行できる可能性がある。Radioisotope(RI)法を用いてSN同定を行い、甲状腺癌におけるSN conceptの妥当性について検討した。術前N0、単発、片葉限局で最大腫瘍径3cm以下の甲状腺乳頭癌23例を対象とした。手術前日、経皮的に腫瘍近傍上下0.2mlずつ2ヶ所に^{99m}Tc-Tin colloidを約2mCi注入した。約2時間後にlymphoscintigraphyにて撮像を行なった。術中はNAVIGATOR GPSにてHot Node(HN)を同定し、サンプリングを行なった。HNのサンプリングの後、甲状腺切除と通常のリンパ節郭清を行った。術後はすべての郭清リンパ節のマッピングを行い、再度HNの確認を行なった。組織学的転移の有無は、永

久切片にてHE染色により評価した。23例中22例(同定率96%)でHNが同定された。HNの同定個数は、平均8.0個であった。HNの同定された22例のうち、転移陽性は10例(43%)であり、9例で転移リンパ節のいずれかがHNに含まれていた。転移検出感度90%、正診率95%であった。甲状腺癌においても症例の選択によりSN conceptは成立すると考えられた。これらの知見から個別的郭清省略や内視鏡手術への応用により、QOLの改善に寄与することが示唆された。

2.6 SNにおける免疫学的変化の解析(夏越)

SNは癌原発巣から様々な免疫応答を最初に受けるリンパ節と考えられる。したがって、宿主免疫能を修飾するメカニズムが最初に表現されるリンパ節でもある。上部消化器癌を対象として樹状細胞(DC)の性状を中心にSNの免疫状態について検討した。RI法でSN navigationを施行した食道癌25例、胃癌25例を対象とした。同定されたHNとcold node(CN)について、免疫組織学的にT cellのリンパ節内の占有率、DCのリンパ節内の占有率、数、成熟度について検討した。食道癌ではCNのT cell占有率、DC占有率、DC成熟度はHNより有意に高かった。胃癌でも同様の傾向が見られた。食道癌と胃癌の検討では抗原提示段階でSNの免疫抑制傾向があると考えられた。

2.7 肺癌におけるSN微小転移の診断的・治療的意義(杉)

いくつかの臓器癌においてリンパ節への微小転移は有用な予後因子であると報告されている。しかし、郭清したすべてのリンパ節で微小転移のscreeningを行なうことは非効率的である。本研究では肺癌SNにおける微小転移状況は所属リンパ節全体への微小転移状況を代表するか否かを検討した。臨床病期I期の非小細胞肺癌170例のうち、放射性同位元素を用いてSNが同定された138例(80.7%)を対象とした。SN(220個)を含め郭清されたすべてのリンパ節(1375個)の微小転移を、サイトケラチン(CK)抗体を用いて免疫組織学的に検出した。CK陽性細胞の存在によるリンパ節stagingをultra-stageとした。通常の病理検査でリンパ節転移を認めなかった1288個のリンパ節のうち、32個のリンパ節でCK陽性細胞が検出された。また、同様に通常の病理検査でリンパ節転移を認めなかった185個のSNのうち、19個のSNでCK陽性細胞が検出された。すべてのリンパ節のCK検索を行ない、病理学的n0からultra-stage n1へup-stageした2症例は、SNのみのCK検索でもultra-stage n1以上と診断できた。ultra-stagingのための検査対象リンパ節個数は、SNを同定することにより、16%に減じられた。Ultra-stage n2の症例はすべて、SNのみのCK検索でultra-stage n1以上と診断された。しかし、SN

の多くが1群リンパ節であったため、2群リンパ節のCK検索ほとんど行なわれず、ultra-stage n2以上の診断における有用性は示されなかった。1群リンパ節のCK陽性細胞検出状況はSNのCK陽性細胞の検出状況に鋭敏に反映され、かつCK検索の労力を著しく減らすことができた。

2.8 SNSにおける新しい核医学的画像技術の開発(久保)

1)立体視法によるSN局在の3次元的評価

各種臓器SNSにおいて、SN局在についての3次元的情報の有用性は高い。核医学検査では、一般的にSPECT撮像により断面像を得て、3次元情報を収集しているが、SN画像化においては、投与部位とSNに移行する放射能比が非常に大きいこと、体輪郭の描出が難しいことなどから、良好な画像を得ることができるSPECT技術が未だ確立していない。このため、我々は簡便にSN局在を3次元的に観察する方法として、血管造影などで使われている立体視法の応用を試みた。放射性コロイド製剤を用いてSN検索を行った38症例を対象とした。Tc-99m標識小粒子化スズコロイドを腫瘍周囲および腫瘍直上の皮下に投与した後、リンパシンチグラムを撮像した。従来法では、正面像と患側側面像を10分/画像で撮像した。立体視法では、各画像の撮像時間を半分の5分/画像に短縮し、通常の撮像方向から10度斜位方向からの撮像を追加した。両撮像法により得られたシンチグラムにおけるhot nodesの描出数の変化について検討した。撮像時間は、従来法と立体視法とで、実撮像時間、患者の移動に関する時間に変化はなく、立体視法において、撮像方向を10度斜位方向に変化させる際のカメラの移動時間分だけ延長したが、これに要する時間は通常、1分以内であった。最終的に撮像時間全体を30分以内に納めることが可能であった。

SN描出に関しては、立体視法により、正面像、側面像ともにSNを含んだhot nodesの分布を3次元的に観察することが可能となり、SNの局在部位を立体的に評価することが可能となった。特に、正面像では、前後方向に重なっている複数のSNを分離して認識することが可能となった症例が多く、同定可能なhot nodesの数が有意に増加した。

さらに、立体視法の正面像と従来法の側面像とを比較したところ、94.4%の症例において両画像で描出されたhot nodesの数が等しい、あるいは立体視法における正面像の方が多かった。立体視法によるリンパシンチグラフィは、SN局在の3次元的観察に有用と考えられた。

2)ネットワーク上のファイル共有によるSN画像の共有システムの構築

SN検索のためのリンパシンチグラフィを撮像した場合、得られたシンチグラムを生検担当医に迅速に伝達する必要がある。

施設内にPACSが導入されていれば、その画像ネットワークにアップロードすればよいが、PACSが導入されている施設は少ない。このような施設で安全性を担保しながらSN画像情報を担当医に提供する方法として、SSLによる暗号化を用いたWebDAVプロトコールによるリンパシンチグラム画像ファイルの共有システムを構築を目指した。このシステムでは、得られた患者の個人情報を削除した画像データを放射線科内に設置したサーバに保存し、IPアドレスによるアクセス制限（施設内のみからのアクセスを許可）HTTPSプロトコールを用いた暗号化とユーザー名、パスワードによる認証を行い、許可された医師だけがこのサーバにアクセスして、ブラウザ等を利用して画像データを供覧可能となるように設定した。このシステムを用いて、SN検索のためのリンパシンチグラムの画像データを、生検担当医に送り、このシステムのデータ輸送の確実性、安全性を評価した。1年間に151症例の画像データ（乳癌112症例、食道癌16症例、直腸癌4症例、頭頸部癌11症例、悪性黒色腫0症例）をこのシステムを利用して、生検担当医に送った。画像データは全症例で安全性を担保した状態で迅速に送ることが可能であった。このシステムからの患者情報の流出は報告されていない。WebDAVは、FTPと比較して解放しなければならないポート数が少ないなど安全性が高く、HTTPSプロトコールを用いるためOS依存性も低く使いやすいといった特長があるため、安全性を高めた本システムの有用性は高いと考えられる。今回の検討でも、画像データは迅速かつ安全に伝達され、患者情報の漏出は認められなかった。WebDAVサーバを利用した画像データ共有システムは、迅速かつ安全な画像データの伝達を求められるSN生検のためのシンチグラムのデータ輸送に適しており、PACSが導入されていない施設では、その代替手段になりうると考えられる。

3 倫理面への配慮

本法の施行に際しては研究組織を構成するすべての施設においてすでに倫理委員会の承認を得た上で、SN 同定に際して用いる薬剤に関する情報、予想される有害事象などについて説明のうえ文書による患者本人の同意を得たうえで、放射線安全管理規則、日本核医学会によって策定されたガイドラインを遵守して実施している。本研究の過程で生ずる新たな検討項目はその都度倫理委員会の承認、および文書による患者本人の同意を得て施行するものである。また、本研究によって得られた個人に関わる情報は厳重に保護されている。

研究成果の刊行発表

外国論文

1. Kitagawa, Y., et al., Lymphatic mapping for upper gastrointestinal malignancies. *Seminars in Oncology* 31(3):409-414, 2004.06
2. Kitagawa, Y., et al., Methods of sentinel lymph node mapping. *Der Chirurg* 75(8):751-755, 2004.08
3. Fujii, H., Ikeda, T., Jinno, H., Kitagawa, Y., et al., Lymphoscintigraphy for the visualization of sentinel lymph nodes and body contour. *Breast Cancer* 11(3):250-255, 2004.08
4. Kitagawa, Y., et al., Sentinel node mapping for gastric cancer: is the jury still out?. *Gastric Cancer* 7(3):135-137, 2004.09
5. Fujii, H., Ando, Y., Kitagawa, Y., Ikeda, T., Kubo, A., et al., A secure transmission system of image data of sentinel lymph nodes by file sharing on the LAN. *Euro PACS-MIR 2004 in the Enlarged Europe* 519-521, 2004.09
6. Kitagawa, Y., et al., Laparoscopic sentinel lymph node mapping for early gastric cancer. *World Journal of Surgery*, 2005.04
7. Kitagawa, Y., et al., Diagnostic validity of radio-guided sentinel node mapping for gastric cancer - a review of current status and future direction -. *Surgical Technology International*, 2005.(in press)
8. Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubo, A., et al., Sentinel lymph node mapping in esophageal and gastric cancer - impact on individualized minimally invasive surgery -. *Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer*,(Edt. Leong S, Kitajima M, Kitagawa Y), Springer Science, NY, USA 123-139, 2005.
9. Kitajima, M., Kitagawa, Y., Fujii, H., Mukai, M., Kubo, A., et al., Credentialing of nuclear medicine physicians, surgeons and pathologists as a multidisciplinary team for selective sentinel lymphadenectomy. *Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer*,(Edt. Leong S, Kitajima M, Kitagawa Y), Springer Science, NY, USA 253-267, 2005.
10. Kitagawa, Y., Fujii, H., Kumai, K., Kubota, T., Otani, Y., Saikawa, Y., Yoshida, M., Kubo, A., et al., Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer -A paradigm shift of surgical management-. *Seminars in Surgical Oncology*, 2005.(in press)
11. Kitagawa, Y., et al., Minimally invasive surgery for gastric cancer: toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer*, 2005.in press

14-14 各臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手技の確立に関する研究

12. Kitagawa, Y., et al., Sentinel node technique in gastric cancer-actual balance and clinical relevance. *Viszeralchirurgie*, 2005.in press
 13. Fujii, H., Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., A secure transmission system of image data of sentinel lymph nodes by file sharing on the LAN, In Paolo Inchingolo, Roberto Pozzi-Mucelli (Eds). *EuroPACS-MIR 2004 in the Enlarged Europe*, Edizioni Università di Trieste, Trieste, (2004), pp 519-521
 14. Higashi, H., Natsugoe, S., et al., Particle size of tin and phytate colloid in sentinel node identification. *J Surg Res*. 121:1-4, 2004
 15. Natsugoe, S., et al., Prognostic factors in patients with submucosal esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 8:631-635, 2004
 16. Ishigami, S., Natsugoe, S., et al., CD3 zeta expression of regional lymph node and peripheral blood lymphocytes in gastric cancer. *Anticancer Res*. 24: 2123-2126, 2004
 17. Nishijima, K., Miwa, K., et al., Impact of the biliary diversion procedure on carcinogenesis in Barrett's esophagus surgically induced by duodenoesophageal reflux in rats. *Annals of Surgery* 240(1) : 57-67, 2004.07
 18. Hasebe, T., Imoto, S., et al., Prognostic significance of the intra-vessel tumor characteristics of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Virchows Arch* 2004; 444(1):20-27.
 19. Wada, N., Imoto, S., et al., Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(3):113-117.
 20. Hasebe, T., Imoto, S., et al., Histological characteristics of tumor in vessels and lymph nodes are significant predictors of progression of invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol* 2004;35(3):298-308.
 21. Imoto, S., et al., Prognosis of breast cancer patients treated with sentinel node biopsy in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(8)452-456.
- 日本語論文
1. 藤井博史, 北川雄光, 久保敦司, 他, Sentinel node をめぐる画像診断の新技术. *臨床外科* 59(5):579-585, 2004.05
 2. 北川雄光, 藤井博史, 久保敦司, 他, 消化器癌 SNS の現況: 多施設共同研究の開始に向けて. *臨床外科* 59(5):563-567, 2004.05
 3. 藤井博史, 北川雄光, 池田正, 神野浩光, 亀山香織, 菊池裕純, 中村佳代子, 北島政樹, 向井万起男, 久保敦司, センチネルリンパ節生検における放射性薬剤の取り扱いと安全性. *病理と臨床* 22(5) : 486-491, 2004.05
 4. 北川雄光, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 大谷吉秀, 古川俊治, 才川義朗, 吉田昌, 藤井博史, 久保敦司, 他, 胃癌におけるセンチネルリンパ節生検. *病理と臨床* 22(5) : 474-478, 2004.05
 5. 北川雄光, 他, 消化器癌センチネルリンパ節生検のコツ. *消化器外科診療二頁の秘訣*(北島政樹編), 金原出版, 東京 54-55, 2004.07
 6. 北川雄光, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 藤井博史, 久保敦司, 他, 大腸癌のセンチネルリンパ節. *モダンフィジシャン* 24(7) : 1161-1164, 2004.07
 7. 北川雄光, 他, 早期胃癌に対する sentinel node navigation surgery. *日本内視鏡外科学会雑誌* 9(4) : 375-380, 2004.08
 8. 北川雄光, 他, 新しい低侵襲外科治療 - センチネルリンパ節ナビゲーション -. *実験医学増刊 最先端の癌研究と治療の新展開* 22(14):203-207, 2004.09
 9. 北川雄光, 他, 低侵襲外科手術の最前線 - ロボット手術, センチネルノードナビゲーション手術の現状 -. *血液・腫瘍科* 49(5):533 538, 2004.11
 10. 北川雄光, センチネルノード・ナビゲーション. *Clinical* 535(51) : 87-93, 2004.12
 11. 北川雄光, 他, 診断と治療の進歩 治療と予防の可能性 - 内視鏡下手術の現況 -. *日本内科学会雑誌* 94(1):69-73, 2005.01
 12. 大谷吉秀, 北川雄光, 久保田哲朗, 吉田昌, 才川義朗, 赤津友佳子, 高橋常浩, 杉野吉則, 亀山香織, 向井萬起男, 上之園芳一, 愛甲孝, 夏越祥次, 他, Sentinel node トレーサーの特性に関する新知見. *臨床外科* 59: 587-591, 2004
 13. 夏越祥次, 他, 食道癌のリンパ節微小転移. *外科* 66:507-512, 2004
 14. 夏越祥次, 他, 早期胃癌のリンパ節微小転移と EMR 適応拡大. *胃と腸* 39: 57-63, 2004
 15. 中野静雄, 上之園芳一, 衣斐勝彦, 前田哲, 有上貴明, 喜島祐子, 夏越祥次, 他, 甲状腺癌におけるナビゲーション手術. *手術* 58:473-477, 2004
 16. 中野静雄, 上之園芳一, 衣斐勝彦, 有上貴明, 東泰志, 前田哲, 喜島祐子, 夏越祥次, 他, センチネル

リンパ節の研究最前線 甲状腺癌 癌と化学療法:

31:801-804, 2004

17. 三輪 晃一, 他, 早期胃癌に対する縮小手術. 外科治療 90 (suppl) : 49(413) -55(419), 2004.03
18. 井本 滋, 乳癌のセンチネルリンパ節微小転移の意義. 外科 2004:66(5);548-552.
19. 井本 滋, 他, 乳癌のSNNS:臨床応用の現況と多施設共同試験. 臨床外科2004: 59(5);559-562.
20. 井本 滋, 色素法によるセンチネルリンパ節生検のコツ: 乳癌診療二貢の秘訣, 光山 昌珠編 金原出版, 2004: p.128-129.
21. 井本 滋, pN0(sn)乳癌の治療. 別冊 医学のあゆみ. 伊藤 良則, 戸井 雅和編. 医歯薬出版, 東京, 2004: p.217-218.
22. 杉 和郎, 他, 肺癌における見張りリンパ節ナビゲーション手術の現状と新しい展開 癌と化学療法 31;1439-1442:2004
23. 吉野雅志, 杉 和郎, Multi-Detector CT を用いたセンチネルリンパ節の同定 Digital Medicine 4;15-18:2004
24. 杉 和郎, 他, センチネルリンパ節生検を用いた末梢小型肺癌に対する新しい手術 胸部外科 57;14-17:2004
25. 熊井浩一郎, 久保敦司, 他, センチネルリンパ節生検による新しい早期胃癌治療への取り組み - 術中リンパ節転移陰性診断の意義. 胃と腸 40(1):112-118, 2005.01