

# 14-13 見張りリンパ節ナビゲーション手術 (Sentinel Node Navigation Surgery) の開発に関する研究

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

cT1N0 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を構築し、1,467 例を登録した。本邦における乳癌 SN 生検における最適手技ガイドラインの策定に向けて解析を行っている。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を開始し、現時点で 201 例が登録された。RI・色素併用、内視鏡下粘膜下層注入法という最も信頼度の高い方法を採用し、国際的評価に耐えうる検証を行っている。乳癌 SN 生検は術後後遺症の観点からも低侵襲治療による生活の質の改善が期待される画期的なリンパ節転移診断法と評価された。また、cT1, N0 胃癌で SNNS の臨床応用は適正であり、鏡視下手術との併用により低侵襲手術が可能と考えられた。SN の画像検出技術としてシンチグラフィの断層画像と CT 画像との重ねあわせが三次元的局在診断に有効であることが判明した。肺癌において SN を標的とした微小転移診断が省力化した up-staging のうえで有用であることが判明した。OSNA 法を用いた迅速リンパ節癌転移検出法の可能性が示された。

## 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 助教授	SN における微小転移の存在と局在
三輪 晃 一	独立行政法人労働者健康福祉機構 富山労災病院	直腸癌センチネルリンパ節の同定
井本 滋	国立がんセンター東病院 乳腺科医長	乳癌 SN 生検における新しい核医学的画像技術の開発
杉 和 郎	独立行政法人国立病院機構山陽病院 副院長	肺癌におけるセンチネルリンパ節微小転移の臨床的意義
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
本下 潤 一	独立行政法人国立病院機構呉医療センター	One Step Nucleic Amplification(OSNA)法を用いた迅速リンパ節癌転移検出法の臨床応用研究

## 総括研究報告

### 1 研究目的

本研究は、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、さらにこれを用いて新しい個別的低侵襲手術を開発し、その標準手技の確立を行うことを目的としている。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。本研究では乳癌、胃癌を対象に多施設共同臨床試験による検証を行い、さらに各種臓器における本法による低侵襲手術、微小転移診断の有用性を検討した。乳癌、胃癌については適切な標準手技、ガイドラインを策定することを具体的な目的としている。

## 2 研究方法

### 2.1 cT1N0 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

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、未だ最適手技は確立されていない。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。本研究では、乳癌 SN 生検の手法、結果に関するデータベースを作成し、2004 年 8 月から登録を開始した。

### 2.2 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

現在本邦においては、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、個別的な低侵襲手術の確立への期待が高まっている。本研究では、これまで単施設研究にて良好な成績を収めている 12 施設が参集して協議し、色素・RI 併用、内視鏡を用いた粘膜下注入法を最も信頼性の高い SN 同定法として完全に施設間で統一したプロトコールを作成した。RI はテクネシウムスズコロイドを用い、テクネシウム：スズ混合比は 1:1 とした。投与は術前日内視鏡を用いて病変周囲 4 点粘膜下層に注入する方法を用いた。色素は GMP レベルの SN 同定用色素として米国 FDA に認可されている Lymphazurin を用いて投与法は RI トレーサーと同様とし

た。登録は術前登録とし、バイアスを排除した前向き試験とした。

### 2.3 乳癌 SN 生検における色素・RI トレーサーの臨床的意義

SN の同定率と正診率を高める工夫として、RI と色素を用いた併用法が広く行われているが、RI と色素の特性について国立がんセンター東病院にて SM 生検を施行した 400 例の乳癌症例を基に後向き解析した。

### 2.4 乳癌における SN 生検による非 SN 転移予測

次に、SN 転移陽性であっても下流の非 SN に転移がなければ、理論的には SN 転移陽性でも腋窩リンパ節郭清 (ALND) を省くことができる。そこで、国立がんセンター東病院にて SM 生検を施行した 400 例の乳癌症例を基に後向き解析した。

### 2.5 乳癌の SN 生検による低侵襲性の評価

国立がんセンター東病院にて 2000 年末までに片側乳がんて手術を施行された SN 生検のみ群 32 例と ALND 群 17 例について、術前、術後 1 年、及び 5 年経過時点における上肢の後遺症とリンパ浮腫の計測を前向きに調査した。

### 2.6 胃癌における微小転移の予知、臨床的意義

鹿児島大学第一外科における組織学的転移陰性胃癌 80 例の 1862 個のリンパ節について免疫組織染色と CEA-mRNA を用いた RT-PCR 法で微小転移を検討し、さらにリンパ管に特異的な抗体である D2-40 抗体による免疫染色の有用性について検討した。

### 2.7 胃癌 SN における微小転移の臨床的意義と臨床応用への展望

鹿児島大学第一外科にて術前診断 cT1-2N0 の胃癌切除 145 症例に SN 生検を施行した。SNNS 臨床応用は、cT1N0 の局所切除症例 32 例であった。RI 法は術前日に  $^{99m}\text{Tc}$ -Tin colloid を内視鏡下に腫瘍周囲の粘膜下層 4 カ所へ 0.5ml ずつ注入し、色素法は、術中内視鏡下に Lymphazurin を同様に注入した。術後はすべての摘出リンパ節を mapping し、通常の HE 染色に加え全症例で Cytokeratin (CK) 免疫染色による評価を行った。

### 2.8 SN 画像検出技術の改良

慶應義塾大学放射線科では、2005 年 4 月から 2006 年 2 月までに lymphoscintigraphy を用いた SN 画像検出を約 210 件施行し、その成績と今後の課題について検討した。

## 2.9 肺癌における SN を標的とした微小転移診断の意義

国立病院機構山陽病院にて切除郭清を施行した肺癌症例について微小リンパ節転移の検索を行い、SN を標的とした微小転移診断の意義について検討した。

## 2.10 One Step Nucleic Amplification (OSNA) 法を用いた迅速リンパ節転移検出法の検討

One step nucleic acid amplification (OSNA) 法は短時間で多量の mRNA を増幅することが可能であるが、通常の real-time RT-PCR との相違や実際のリンパ節微小転移検出への感度は未だ明らかではない。本研究では、5種類の大腸癌培養細胞の CK19mRNA コピー数を OSNA 法と real-time RT-PCR 法で検出して結果を比較した。また、種々の癌症例から提出されたリンパ節を対象として OSNA 法による CK19mRNA 検出を行い、その臨床応用を検討した。5種類の大腸癌培養細胞 (Lovo, DLD1, WiDr, Colo201, Colo32) を用いて、それぞれの CK19mRNA コピー数を OSNA 法と real-time RT-PCR 法で検討した。また、進行大腸がん 6 例から提出された全 83 個のリンパ節並びに種々のがんを有する 47 症例から術中迅速診断用に提出された 64 個のリンパ節を対象として、凍結切片を用いた HE 染色による病理組織学的がん転移検出を行い、更に同じ材料を用いて、OSNA 法による微小がん転移検出を行った。なお、全症例で術前に、研究に対する同意書を得た。

## 2.11 直腸癌のリンパ系描出法と転移診断法の開発

下部直腸癌手術での側方リンパ節の適応は、“腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ固有筋層を越えて浸潤している症例”とされている。側方郭清には、勃起不全・排尿障害・排便障害などの術後障害が高頻度に随伴し、障害の程度が重篤であるだけに、SN 生検による適応決定が必須とされる。

側方転移は、癌の占拠部位が Ra では少なく Rab, Rb で認められ、殆どが上方向への転移をとまう。すなわち、Rab と Rb では主たるリンパ経路は上方向で、蔓延によって側方向へと広がるものと理解されるが、この関係を明確に示した報告は見られない。

下部直腸を占拠する直腸癌のリンパ系の描出と SN の同定は、色素法では術野が狭い骨盤腔の深部に位置することと、染色から観察するまでに時間がかかるので染色が消褪することより困難とされてきた。われわれはこの難点を克服すべく、以下のような同定手術手技を新しく考案した。S 状結腸を授動し、上直腸動脈周囲周囲の上方リンパ系経路を温存した状態で直腸間膜を神経温存の層で仙骨前面より剥

離・遊離する。直腸の遊離は TME に準じておこなう。血管・腸管を処理すれば摘出できる状態にしたあと、経肛門の内視鏡下で下部直腸腫瘍の周囲に 0.2% パテントブルー色素を注射し、上方リンパ系を描出する。注射後約 10 分後に直腸を摘出し、体外で青色リンパ節を採取し、術中迅速病理診断に提出する。SN は新鮮な青色に染色され、同定は容易である。この方法を用いた場合の直腸癌における SN 同定率、転移診断率について検討した。

## 3. 研究成果

### 3.1 cT1N0 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

2005 年 10 月までに 23 施設 65 名の外科医から 1,467 例の登録が行われた。現在、長期経過を追跡すると同時に最適手技ガイドライン策定のための解析を進めている。また、参加施設より不随研究課題を募集し、適宜解析作業を進めている。平成 18 年度中には、このデータ解析の結果から乳癌 SN 生検ガイドラインの改訂を行う予定である。

### 3.2 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

2004 年 8 月より登録を開始し、現在 201 例が登録されている。現時点で明かな有害事象は報告されていない。現在 Japan Clinical Oncology Group で施行されている色素単独漿膜下注入法とは異なる手法を用いており、本研究の結果は胃癌における臨床応用の将来を判断する重要な指標となる。国際的にも胃癌を対象とした比較的大規模な多施設共同研究として注目されている。

### 3.3 乳癌 SN 生検における色素・RI トレーサーの臨床的意義

RI が集積した SN がガンマプローブによって容易に同定される一方、RI の集積がなく色素のみで同定される症例で SN 転移の陽性率は有意に高かった (42%)。併用法は高い同定率を達成しつつ、腫瘍に占拠された SN を色素によって視覚的に捉えることで偽陰性症例を減らすことが可能であり、RI と色素は相補的な役割を果たしていることが判明した。現時点では RI・色素併用法が最も安定した SN 同定法であると考えられた。

### 3.4 乳癌における SN 生検による非 SN 転移予測

腫瘍の特性と SN の因子について検討し、非 SN 転移の予測モデルを作成した。その結果、T2 腫瘍、リンパ管侵襲、SN 内のマクロ転移が非 SN 転移の独立した予測因子であった。さらに、リンパ管内の腫瘍塞栓は予後不良因子としても重

要であることが示された。以上から、SN 生検は併用法が推奨される一方、腫瘍の特性と SN の転移状況を詳細に検討することは、SN 生検による外科治療の個別化と適正な術後補助療法を選択において重要であることが示唆された。

### 3.5 乳癌の SN 生検による低侵襲性の評価

ALND 群では、術後 5 年経過時点で 80% の症例に軽度以上の後遺症 (だるさ、疼痛、知覚異常、むくみ) を認めたが、SN 生検のみ群では 1 例 (3%) に軽度疼痛を認めるのみであった。また、ALND 群では患側上肢のリンパ浮腫を有意に認めた。SN 生検のみ群ではリンパ浮腫は認められなかった。昨年度、SN 生検のみ群と ALND 群における健存期間の同等性について報告した。以上から、SN 生検は術後後遺症の観点からも低侵襲治療による生活の質の改善が期待される画期的なリンパ節転移診断法と評価された。

### 3.6 胃癌における微小転移の予知、臨床的意義

免疫染色と RT-PCR 法で検出された微小転移は各々 11.3% (9/80) と 31.3% (25/80) であった。これらの微小転移を予知について原発巣をリンパ管に特異的な抗体である D2-40 抗体を用いて検討した。通常の組織検査でリンパ管侵襲は 11.3% であったが、D2-40 染色では 23.8% に認められた。微小転移が認められた 25 例中 6 例のみが組織学的検査でリンパ管侵襲陽性であったが、D2-40 染色で 16 例がリンパ管陽性と診断された。微小転移の頻度は D2-40 染色でリンパ管陽性例に有意に高率であった ( $p < 0.0001$ )。リンパ節微小転移の予知には原発巣の D2-40 染色によるリンパ管侵襲の有無を調べるのが有用であると考えられた。

### 3.7 胃癌 SN における微小転移の臨床的意義と臨床応用への展望

RI 法の 6% (8/145)、色素法の 4% (2/50) で Technical error が認められたが、すべてが初期の症例であり、learning curve の必要性が示唆された。術前診断 (clinical) cT1, N0 症例の同定率は 99% (120/121) であった。リンパ節転移は 18 例 (微小転移 10 例) に認め、転移検出感度は 94% (17/18)、正診率は 99% であった。cT2, N0 症例では同定率は 81% (13/16)、リンパ節転移は 5 例 (微小転移 1 例) に認め、転移検出感度 80% (4/5)、正診率 92% であった。RI 法の正診率は 99%、色素法の正診率は 94% であった。臨床応用 32 例中 3 例に CK 染色で 1 例に微小転移を認めたが、現在のところ全例で無再発である。cT1, N0 胃癌で SN の臨床応用は適正であり、鏡視下手術との併用により低侵襲手術が可能と考えられるが、その際術中微小転移診断が必須である。

### 3.8 SN 画像検出技術の改良

乳癌に関しては、慶應義塾大学放射線科にて開発した小粒子化スズコロイドを用いることにより、lymphoscintigraphy における hot node の描出率は 97% 以上と良好な成績を維持している。胃癌に関しては、RI 投与部位による shine-through 現象により描出率は不良 (約 60%) である。shine-through 近傍はから離れた部位の hot node に関して、シンチグラフィの断層画像 (SPECT) と CT 画像との重ねあわせが三次元的局在診断に有効であることが判明した。しかし、SPECT 撮像には時間 (約 40 分) がかかるために患者に負担が大きいこと、重ね合わせるための SPECT 画像を処理するのに時間がかかる (最大 2 時間) ため、日常検査としては現実的ではなかった。そこで我々は次の方法としてシンチグラフィのスタティック像と、CT 元データから再構成した冠状断像とを重ね合わせる方法を考案した。スタティック画像はカメラに直交するすべての情報を表しており、hot node はスタティック・CT のフュージョン画像 (二次元) における直線上にあることがわかる。正面および左前斜位についてフュージョン画像による二次元的局在を同定することにより、その交点を求めることにより三次元的局在が判明する。この方法は CT データ (電子データ) さえ事前に取得できていれば、シンチグラフィの検査時間は 20 分に短縮され、画像処理時間は 30 分程度に短縮され臨床実用上有用である。

### 3.9 肺癌における SN を標的とした微小転移診断の意義

郭清されたリンパ節 1,375 個のうち、HE で転移陽性と診断されたリンパ節は 87 個 (6.3%)、HE で転移陰性と診断されたリンパ節 1,288 個のうち CK で微小転移陽性であったリンパ節は 32 個 (2.5%) であった。微小転移検索により、pN0 ; 109 例のうち、8 例が ultra N1 に、pN1 ; 17 例のうち 5 例が ultra N2 に up-stage した。同定された SN は 220 個あり、うち転移陽性と診断されたのは 35 個 (15.9%)、転移陰性と診断された SN 185 個のうち微小転移陽性は 19 個 (10.2%) であった。HE 染色による転移陽性診断率、転移陰性リンパ節での微小転移陽性率ともに、SN のみを標的とした場合、全てのリンパ節を検索するより有意に高かった (ともに  $p < 0.001$ )。また、SN のみ検索すれば CK 染色は 220/1,375 (16.0%) に省力化できた。

### 3.10 One Step Nucleic Amplification (OSNA) 法を用いた迅速リンパ節癌転移検出法の検討

OSNA 法により検出された大腸癌培養細胞株の CK19mRNA コ

ピー数は、real-time RT-PCR 法によって得られた結果に近似していた。

進行大腸がん6例から提出された全83個のリンパ節の内、HE陽性がん転移は6個(7.2%)、OSNA陽性がん転移は8個(9.6%)であり、HE陰性/OSNA陽性リンパ節は3個(3.6%)であった。それぞれの大きさ、重量、CK19mRNAコピー数の平均は、HE陽性リンパ節：8.7mm, 205.8mg,  $14.2 \times 10^7$ コピー、HE陰性OSNA陽性リンパ節：5.7mm, 36.7mg,  $1.2 \times 10^7$ コピーであった。6例中2例において、HE染色による病理組織学的リンパ節転移程度は、OSNA法によって上方修正(n1→n3, n0→n3)された。一方、術中迅速診断に提出された64個のリンパ節では、HE陽性がん転移が16個(25.0%)、OSNA陽性がん転移が14個(21.9%)であり、HE陰性/OSNA陽性リンパ節は2個(3.1%)であった。重量、CK19mRNAコピー数の平均は、HE陽性リンパ節：14.2mm, 457.0mg,  $60.4 \times 10^7$ コピー、HE陰性OSNA陽性リンパ節：6.0mm, 146.5mg,  $0.08 \times 10^7$ コピーであった。術中迅速標本が作成されて迅速病理組織診断がされた後の材料を用いて行ったOSNA法は、一リンパ節当たり30-40分で終了した。OSNA法は、loop-mediated isothermal amplification of DNA (LAMP法)を用いた新たな定量的mRNA検出法であり、短時間で測定可能である。その測定値は、通常のreal-time RT-PCRとほぼ同等であることを我々は見出した。しかし、検体を希釈する測定方法に由来する測定値のばらつきや測定を阻害する物質の存在などが臨床応用する場合の障害となることも考えられた。今回の検討では、同一検体に対して、x5, x40と異なった希釈倍率の適応と、それぞれ2回測定して結果を平均することで、前述の障害を軽減し、臨床応用した。

その結果、OSNA法では、HE染色による病理組織学的がん転移検出法では検出できない微小転移が3-4%見出されることが明らかとなった。また、HE陰性/OSNA陽性がん転移のCK19mRNAコピー数は、HE陽性がん転移のそれより1/10以上少ないという定量的評価も可能となった。定量的CK19mRNA測定による微小がん転移評価が患者予後、リンパ節以外転移等に及ぼす影響については、更なる検討が必要である。

### 3.11 直腸癌のリンパ系描出法と転移診断法の開発

この方法によりSN同定を行なった直腸癌症例は、Rab, Rbがそれぞれ5例の計10例で、直腸SNを全例同定できた。SNの個数は中央値3.5個(2-6個)で、直腸より側方リンパ節へのリンパ流は認められなかった。SN転移は5例で、術後の郭清リンパ節すべての病理組織学検査で偽陰性がないことが示された。この高い転移診断率は、この方法の臨床

応用を可能にすることを示すものである。今後、側方リンパ節郭清の個別的適応などの臨床応用が期待される

### 4 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

(外国語論文)

Kitagawa, Y., et al., Laparoscopic Sentinel Lymph Node Mapping for Early Gastric Cancer. World Journal of Surgery, 29:416-417, 2005.

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, in press, 2005.

Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Recent Advances in Sentinel Node Navigation for Gastric Cancer : A Paradigm Shift of Surgical Management. Journal of Surgical Oncology, 90(3):147-152, 2005.

Kitagawa, Y., et al., Sentinel Node Technique in Gastric Cancer-Actual Balance and Clinical Relevance. Viszeral chirurgie, 40:266-271, 2005.

Tanaka, C., Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Sentinel Node Imaging of Laryngeal Cancer Using a Portable Gamma Camera With CdTe Semiconductor Detectors. Clinical Nuclear Medicine, 30(6):440-443, 2005.

Kitagawa, Y., et al., Minimally invasive surgery for gastric cancer - toward a confluence of two major streams: a review. Gastric Cancer, 8:103-110, 2005.

Jinno, H., Kitagawa, Y., et al., Increasing age does not

affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients. *The American Journal of Surgery*, 190(1):51-54, 2005.

Nakamura, T., Kitagawa, Y., et al., Expression of basic fibroblast growth factor is associated with a good outcome in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology Reports*, 14:617-623, 2005.

Kawakubo, H., Kitagawa, Y., et al., Alterations of p53, cyclin D1 and pRB expression in the carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 14(6):1453-1459, 2005.

Tanaka, C., Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Oblique view of preoperative lymphoscintigraphy improves detection of sentinel lymph nodes in esophageal cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, 19(8):719-723, 2005.

Arigami, T., Natsugoe, S., et al., Lymphatic invasion using D2-40 monoclonal antibody and its relationship to lymph node micrometastasis in pN0gastric cancer. *Br J Cancer*, 93:688-693, 2005.

Uenosono, Y., Natsugoe, S., et al., Detection of Sentinel nodes and micrometastases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer. *Br J Surg*, 92:886-889, 2005.

Owaki, T., Natsugoe, S., et al., Endoscopic quadrantectomy for breastcancer with sentinel lymph node navigation via a small axillary incision. *Breast*, 14:57-60, 2005.

Natsugoe, S., et al., Initial metastatic, including micrometastatic, sites of lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*, 89:6-11, 2005.

Kinami, S., Miwa, K., et al., Limited surgery for early gastric cancer using lymphatic basin dissection - a sure method of sentinel node biopsy for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 32(3):405-410, 2005.

Miwa, K., et al., Lymphatic basin dissection and

function-preserving limited gastrectomy for early-stage gastric carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 106(4):280-285, 2005.

Sugawara, Y., Imoto, S., et al., Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support. Care Cancer*, 13:628-636, 2005.

Hasebe, T., Imoto, S., et al., Primary tumour-vessel tumour-nodal tumour classification for patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Br. J. Cancer*, 92:847-856, 2005.

Wada, N., Imoto, S., et al., Correlation between concordance of tracers, order of harvest, and presence of metastases in sentinel lymph nodes with breast cancer. *Ann. Surg. Oncol*, 12:497-503, 2005.

Wada, N., Imoto, S., et al., Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *Eur. J. Surg. Oncol*, 32:29-33, 2006.

Sugi, K., et al., New method of visualizing lymphatics in lung cancer patients by multidetector computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 29(2):210-214, 2005.

Kutsuki, S., Kubo, A., et al., Relation between chromosomal aberrations and radiation dose during the process of TBI. *Radiat Med*, 23(1):37-42, 2005.

Bai, J., Kubo, A., et al., Influence of photon scattering and attenuation on ROI analysis in brain perfusion single-photon emission tomographic imaging of normal subjects. *Ann. Nucl. Med*, 19: 567-572, 2005.

Shigematsu, N., Kubo, A., et al., Nationwide Survey on the Treatment Policy for Well-differentiated Thyroid Cancer - Results of a Questionnaire Distributed at the 37th Meeting of The Japanese Society of Thyroid Surgery -. *Endocr. J*, 52: 479-491, 2005.

Shigematsu, N., Kubo, A., et al., Successful pregnancy

and normal delivery after whole craniospinal irradiation in two patients. *Anticancer, Res*, 25: 3481-3487, 2005.

Ohashi, T., Kubo, A., et al., Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 62: 1003-1008, 2005.

Takeda, A., Kubo, A., et al., Small Lung Tumors: Long-Scan-Time CT for Planning of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy - Initial Findings. *Radiology*, 237:295-300, 2005.

Nakamura, K., Kubo, A., et al., Antisense targeting of p-glycoprotein expression in tissue culture. *J. Nucl. Med*, 46:509-513, 2005.

Nishio, M., Kubo, A., et al., A multicenter study to determine the efficacy and safety of strontium (89Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients. *Nippon. Igaku. Hoshasen. Gakkai. Zasshi*, 65:399-410, 2005.

Mori, Y., Kubo, A., et al., Guidelines for radio-iodine (<sup>131</sup>I) therapy in Graves' disease and thyroid cancer. *Kaku. Igaku*, 42:17-32, 2005.

Motoshita, J., et al., DNA methylation profile and molecular characteristics in differentiated-type gastric carcinomas with distinct mucin phenotypes. *Cancer Science*, 96:474-479, 2005.

Motoshita, J., et al., Molecular characteristics of differentiated type gastric carcinoma with distinct mucin phenotype: LI-cadherin is associated with intestinal phenotype. *Pathology International*, in press, 2005.

日本語論文

大谷吉秀、北川雄光、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.

北川雄光、久保敦司 他、Sentinel node理論—最近の知見と臨床応用の新展開—、細胞、37(5):22-25、2005.

北川雄光、久保敦司 他、胃癌Sentinel Node Navigation Surgery 多施設共同研究の動向、癌と化学療法、32(5):695-698、2005.

北川雄光 他、リンパ行性癌転移とリンパ系、炎症と免疫、13(4):35-42、2005.

大谷吉秀、北川雄光、久保敦司 他、早期胃癌に対する低侵襲・機能温存手術；術中センチネルリンパ節生検による転移陰性診断の意義、消化器外科、28(8):1233-1240、2005.

北川雄光、久保敦司 他、センチネルリンパ節生検を用いた食道表在癌のリンパ節転移診断、胃と腸、41(2):233-238、2006.

井本滋 他、乳癌におけるセンチネルリンパ節の診断と治療への応用、日本リンパ学会誌、28:102-104、2005.

井本滋 他、センチネルリンパ節生検のガイドライン、臨床外科、61:309-311、2006.

杉和郎 他、肺がんにおけるセンチネルリンパ節への微小転移検索、リンパ学、28(2):99-101、2005.

藤井博史、久保敦司 他、卵巣癌に対するPET検査の有用性、産婦人科治療、90:970-974、2005.

藤井博史、久保敦司 他、リンパ腫の病勢評価の実際—PETの臨床的意義—、Medical、Practice、22:1361-1364、2005.

中原理紀、久保敦司 他、骨転移痛に対する放射性同位元素 (<sup>89</sup>Sr) の役割、緩和医療学、17:45-53、2005.

藤井博史、久保敦司、可搬型ガンマカメラを用いた副甲状腺病変の術中イメージングに関する基礎的検討—ワイヤ型軽量コリメータの応用、内分泌外科学会誌、22:119-124、2005.

橋本 順、久保敦司 他、メディカルトレンド2005 ニューラルネットワークを用いた散乱線補正法の心筋、脳SPECT検査への応用、INNERVISION、20:64、2005.

茂松直之、久保敦司 他、本邦における高分化甲状腺癌の

14-13 見張りリンパ節ナビゲーション手術 (Sentinel Node Navigation Surgery) の開発に関する研究

治療方針の実態、内分泌外科、22:29-39、2005.

(外国語単行本)

Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Springer Science, NY, USA, Sentinel Lymph Node Mapping in Esophageal and Gastric Cancer. Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer. ed. by Leong, S., Kitagawa, Y., Kitajima M. pp.123-139, 2005.

Kitajima, M., Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Springer Science, NY, USA, Credentialing of nuclear medicine physicians, surgeons and pathologists as a multidisciplinary team for selective sentinel lymphadenectomy. Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer. ed. by Leong, S., Kitagawa, Y., Kitajima M. pp. 253-267, 2005.

Otani, Y., Kitagawa, Y., Kubo, A., et al., Springer Verlag, Tokyo, Sentinel Node Navigation Surgery: Application to Minimally Invasive and Function-Preserving Surgery for Early Gastric Cancer. The Diversity of Gastric Carcinoma, pp. 339-348, 2005.

Kitagawa, Y., et al., Springer Science, NY, USA, Cancers of the gastrointestinal tract. Radioguided Surgery: A Comprehensive Team Approach, in press, 2005.

Natsugoe S., et al., Springer Verlag, Tokyo, In The Diversity of Gastric Carcinoma, ed by Kaminishi, M., Takubo, K., Mafune, K. pp. 329-338, 2005.

(日本語単行本)

北川雄光 他、へるす出版、食道癌治療の最前線 センチネルノードナビゲーションサージャリー (SNNS)、消化器病セミナー99 (幕内博康 編)、pp. 225-234、2005.

北川雄光 他、医学書院、センチネルリンパ節検索、イラストレイテッド腹腔鏡下胃切除術 (「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」班/腹腔鏡下胃切除術研究会)、pp. 44-50、2005.

北川雄光 他、中外医学社、センチネルノードと外科手術、Annual Review 消化器 (戸田剛太郎、税所宏光、寺野彰、幕内雅敏 編)、pp. 62-68、2006.

井本滋、文光堂、色素法：乳癌外科の要点と盲点 (霞富士雄 編)、pp. 224-225、2005.

井本滋、金原出版、センチネルリンパ節生検のガイドライン、乳腺の臨床 (坂元吾偉、野口昌邦 編)、in press、2006

.