

表題 超常磁性酸化鉄 (SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide) を用いた乳癌におけるリンフォグラフィからセンチネルリンパ節生検までのシステム構築

論文の区分 論文博士

著者名 塩澤 幹雄

所属 自治医科大学附属病院 乳腺科

2013 年 3 月 1 日申請の学位論文

紹介教員

地域医療学系専攻 病態機能外科学分野

乳腺・内分泌外科学

准教授 穂積康夫

## 第1章

### センチネルリンパ節生検の概論から臨床の問題まで

- ・ 乳癌の疫学的背景 . . . . . P. 3
- ・ センチネルリンパ節生検の概念と臨床への導入 . . . . P. 4
- ・ 乳癌におけるセンチネルリンパ節の同定法 . . . . . P. 5
- ・ センチネルリンパ節生検の安全性・妥当性 . . . . . P. 6
- ・ Radio Isotope (RI)法の限界 . . . . . P. 7
- ・ 小活 . . . . . P. 8

## 第2章

### 超常磁性酸化鉄 (SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide) を用いた センチネルリンパ節生検 (SPIO法) ・ MR センチネルリンパ節リンフ ォグラフィーについての研究

- ・ SPIO 法導入の目的 . . . . . P. 9
- ・ Ferucabotran について . . . . . P. 10
- ・ SPIO-MR センチネルリンパ節リンフォグラフィー . . . P. 12
- ・ 磁気検出器 (Magnetometer) の構造 . . . . . P. 13
- ・ 倫理委員会の承認について . . . . . P. 16
- ・ 小括 . . . . . P. 16

### 第3章

#### SPIO を用いたセンチネルリンパ節リンフォグラフィの臨床

- ・ 対象 . . . . . P. 17
- ・ 方法 . . . . . P. 17
- ・ 結果 . . . . . P. 18
- ・ 考察 . . . . . P. 23
- ・ 小括 . . . . . P. 26

### 第4章

#### SPIO 法を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床

- ・ 対象 . . . . . P. 27
- ・ 方法 . . . . . P. 27
- ・ 結果 . . . . . P. 29
- ・ 考察 . . . . . P. 29
- ・ 小括 . . . . . P. 32

### 第5章 総括

- ・ 結語 . . . . . P. 35

## 第1章

### センチネルリンパ節生検の概論から臨床の問題まで

#### 乳癌の疫学的背景

1990年代前半から女性の臓器別癌罹患率では乳癌は1位を占める[1]。現在も日本人女性の乳癌罹患率は継続して上昇しており、日本乳癌学会に2010年度乳癌患者として新たに登録された症例は39,908人であった[2]。現在の状況では女性生涯の乳癌リスクは6%であり、16人の女性に1人が乳癌に罹患すると推計されている[3]。

多くの臓器では低侵襲手術が導入されており、乳癌領域でも大胸筋合併切除を伴った定型的乳房切除等の侵襲の大きな手術から、大胸筋温存乳房切除、乳房温存術の導入と縮小手術に向かっている。しかし腋窩リンパ節は乳癌の1次リンパ節として臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない場合でも微小転移が否定できないため、乳房の原発巣切除とともに腋窩リンパ節郭清が施行されてきた。このため最終的に病理学的に腋窩リンパ節転移ないことが証明された場合でも腋窩リンパ節郭清によるリンパ浮腫・患肢の感覚障害などの後遺症が一定の割合で避けられなかった(図1)。



図 1. 右乳癌術後 リンパ浮腫

### センチネルリンパ節の概念と臨床への導入

センチネルリンパ節とは腫瘍からのリンパ流を最初に受けるリンパ節と定義される。癌細胞はセンチネルリンパ節に転移した後にさらにリンパ管を経て他のリンパ節（非センチネルリンパ節）に転移する。センチネルリンパ節は領域リンパ節における転移の見張りを果たす“前哨リンパ節”と考えられる。センチネルリンパ節生検の概念とは癌の転移はまずセンチネルリンパ節に生じるため、そのリンパ節を同定・生検することで領域全体における転移の有無を判断し、転移が無い場合にはその領域の郭清を省略できるという概念である。

1977年 Cabanas らが陰茎癌においてリンパ管造影を併用しセンチネルリンパ

節生検を施行した[4]。1992年 Morton らが色素を皮下に注入しセンチネルリンパ節を同定する色素法を開発し、悪性黒色腫におけるリンパ節転移の診断に有効であると報告している[5]。

1993年に乳癌における最初のセンチネルリンパ節生検を Krag らが Radio Isotope(以下 RI)法を用いて報告し[6]、1994年 Giuliano らが色素を用いたセンチネルリンパ節生検を報告した[7]。それ以後様々な方法が試行され、現在では RI 法と色素法の併用がセンチネルリンパ節の同定に関して最も感度が良いとされ多用されている[8, 9, 10, 11, 12]。

### 乳癌におけるセンチネルリンパ節の同定法

乳癌のセンチネルリンパ節の同定法には主として色素法と RI 法がある。RI 法では放射性同位元素は半減期が約 6 時間であるテクネシウム 99m で標識されたトレーサーを乳房内に投与する。投与部位からのリンパ流を最初に受けるリンパ節から放射されるガンマ線を高感度なガンマ線検出器（ガンマプローブ）で検出し、センチネルリンパ節を同定・生検する方法が RI 法である。色素法は isosulphan blue、indocyanine green、patent blue などを乳房に投与した後、腋窩を切開剥離し、色素により青染したリンパ管を見つけ、慎重に剥離しながらセンチネルリンパ節まで追跡し同定・生検する。

RI+色素併用法では大規模臨床試験において同定率が 97.2%との報告がある[13]。色素法単独の大規模臨床試験はないが同定率 66 から 84%とされている[12, 14, 15]。

色素法は安価で特別な機材を要しないが腋窩に皮膚切開を加える前に経皮的なセンチネルリンパ節の同定ができず、皮切後も脂肪を剥離しながらリンパ管・リンパ節を同定するため技術の習得に一定数の症例の経験する必要がある。また複数センチネルリンパ節が存在する場合には見落としやすい。

### センチネルリンパ節生検の安全性・妥当性

臨床的に腋窩リンパ節転移が無い乳癌患者 5611 人を対象とした米国での大規模臨床試験 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32 trial ではセンチネルリンパ節生検を行い、結果に関わらず腋窩リンパ節郭清を実施する群（センチネルリンパ節生検＋腋窩郭清群）とセンチネルリンパ節生検を行って結果が陽性なら腋窩リンパ節郭清を実施、陰性ならば腋窩郭清を省略し経過観察する群（センチネルリンパ節生検単独群）に無作為に割り付けた。登録者 5,611 人のうち、センチネルリンパ節転移陰性だった 3989 人（71%）が比較・検討された。センチネルリンパ節生検＋腋窩郭清群とセンチネルリンパ節生検単独群の間では 5 年と 8 年のそれぞれ生存率・無病生存率・腋窩リンパ節再発の頻度に差は認めず、センチネルリンパ節生検の安全性が証明された。後遺症の発生率については腕の太さの違い（センチネルリンパ節生検＋腋窩郭清群 14%、センチネルリンパ節生検単独群 8%）、腕の感覚障害（23%、19%）など有意に腋窩郭清を追加した群で高く、センチネルリンパ節生検により腋窩郭清の適応を決定する妥当性が示された[16]。他の複数の大規模な検討でも同様にセンチネルリンパ節生検の安全性、後遺症減少の利点を確認された [17, 18]。

これらの臨床的意義により本邦でも 2010 年 4 月に乳癌を対象にしたセンチネルリンパ節生検が保険収載された。

## Radio Isotope (RI)法の限界

RI 法の長所としてセンチネルリンパ節の位置を経皮的にガンマプローブによって容易に同定できるために、①腋窩切開創を最小限にすることができること、②複数のセンチネルリンパ節が存在するときに取り残しが防げることがあげられる。

しかしテクネシウム 99m は医療法施行規則等で「診療用放射性同位元素」と定義され、病院又は診療所に診療用放射性同位元素を備えようとする場合、医療法施行規則第 30 条によって、診療用放射性同位元素使用室・貯蔵施設・廃棄施設など各構造設備の放射線障害の防止にかかわる厳しい基準が規定されており、中小規模病院にてこの核医学設備を維持・管理することには多大な負担がかかる。病棟・手術室などではテクネシウムを投与することは出来ず、核医学施設内の診療用放射性同位元素使用室に移動する必要がある。

センチネルリンパ節生検では前日局注の場合には 111MBq、当日朝に局注する場合には 37MBq のテクネシウム 99m を投与している。術者の被曝に関しては 74MBq(2mCi)が残存する患者に 50cm の距離で 1 時間作業した場合には被曝線量は約 6  $\mu$ Sv とされており [19]、患者・医療者ともに被曝することになる。

一方テクネシウム 99m は供給が不安定な状況がある。テクネシウムの親核種であるモリブデン 99 は 100%海外からの輸入に依存している。2009 年カナダ原



子力公社の原子炉（the National Research Universal reactor）が緊急停止した際や2010年アイスランドの火山噴火で空輸に問題が生じた際にはいずれも国際的にモリブデン 99 の供給がストップする自体が生じ、本邦でも大きな影響を受けた。

2006年日本乳癌学会が学会認定施設 274 施設にセンチネルリンパ節同定法についてのアンケート調査を施行した。回答が得られた 174 施設のうち RI 法を導入していたのは 67 施設（38.5%）と半数以下であり [20]、Radio Isotope に関する厳しい制限や被曝の問題が影響していると考えられる。

## 小括

乳癌の手術では病理学的にリンパ節転移がない症例でも腋窩郭清が必要とされ、リンパ浮腫などの原因となってきた。センチネルリンパ節生検の導入により、不必要な腋窩郭清は省略されるようになったが同定率の良い Radio Isotope 法は核医学施設が必要であり、多くの病院ではセンチネルリンパ節生検の導入を断念してきた。

## 第2章

### 超常磁性酸化鉄 (SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide) を用いたセンチネルリンパ節生検・MR センチネルリンパ節リンフォグラフィーについての研究

#### SPIO 法導入の目的

核医学施設を持たない多くの中小規模病院では RI 法を採用できず、難しい色素法単独での生検技術を習得するために必要な症例も得られないため、センチネルリンパ節生検の導入を断念し、適応症例を他院に紹介することも多い。

我々はこのような使用制限があり、被曝が避けられないテクネシウム 99m に代わりうる追跡子 (トレーサー) として磁気を使用し、磁気検出法と色素法の併用によるセンチネルリンパ節生検の可能性を検討した。当初、磁性流体の使用を考えたが、身体に投与できる磁性流体を新たに開発するには時間的・経済的にクリアすべき問題が多く断念した。リンパ節のマクロファージが超常磁性酸化鉄 (Superparamagnetic Iron Oxide:以下 SPIO) に含まれる iron oxide nanoparticles を貪食すると MRI においてそのリンパ節のシグナルが変化することが報告されていたため[21, 22]、この事象を基に RI の代わりに鉄が含まれている SPIO をトレーサーとして乳房に局所注射しセンチネルリンパ節に流入させ、磁気として検出できるのではないかと予想した。既に静注用 MRI 造影剤として使用されている SPIO の 1 つ Ferucabotran (Resovist®:富士フィルムファーマ、東京) に注目した。

MRI リンフォグラフィーとしてセンチネルリンパ節を描出・同定出来れば、セ

ンチネルリンパ節の数・周囲臓器との位置関係を把握でき、術前シミュレーションとして使用できると考えた。

Ferucabotran 自体は磁性を持たないがこれに磁気を与え検磁器 Magnetometer にて磁化された鉄として検出するシステムを株式会社 共伸（栃木、日本）と開発した。“磁性流体の検出器および検出装置”として既に特許を取得した（特許第3960558号）[23]。

## Ferucabotran について

Ferucabotran (Resovist®) は超常磁性酸化鉄 (Superparamagnetic Iron Oxide:SPIO) の 1 つで肝臓に対する静注用造影剤として認可されている。静脈投与されると約 80%が肝臓に存在する Kupffer 細胞に、残りは脾臓のマクロファージに貪食される[24]。Resovist®の商品名も Reso は細網内皮系細胞 (RES 細胞) に由来し、vist はラテン語で「見る、見える」という意味を持つ。

MRI造影剤は磁化の特性によって反磁性、常磁性、超常磁性、強磁性の4つに分類される。常磁性物質は外磁場と同方向に磁化されるが、外磁を取り除くと磁化が消失する。強磁性物質は磁化率が高く、強力な局所磁場を与え外磁場がなくなっても残留磁気を示す。超常磁性物質は強磁性物質と同様に高い磁化率を有しT2\*を著明に短縮するが残留磁気は示さない。Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) などの酸化鉄結晶が5~35nm程度のcoreとして直径をもつときに、超常磁性物質として常磁性物質と強磁性物質の中間の性質を示す。Ferucabotranはこのcoreの周囲に水酸基であるカルボキシデキストランが被覆した構造しており、実際には幾

つかのcoreが結合してKupffer細胞に最も貪食されやすい平均57nmの粒子径に調節されている（図2） [24, 25]。

組織に局所注射された物質の動態は粒子の直径と間質への注入圧によって決定される。200nm を超える大きい粒子は注射部位にそのまま残留することが多く、5nm 未満の微細粒子は速やかに血管内に拡散する。5～10nm では速やかにリンパ管に流入するが数多くのリンパ節が描出される。数個のリンパ節をセンチネルリンパ節として描出する適切な粒子のサイズは 10～200nm が適切と考えられている [8]。Ferucarbotran の平均粒子径は 57nm であり肝 Kupffer 細胞に貪食されるのに適した大きさである [24] と同時にセンチネルリンフォグラフィ、センチネルリンパ節生検をするに当たって理想的なサイズであった。

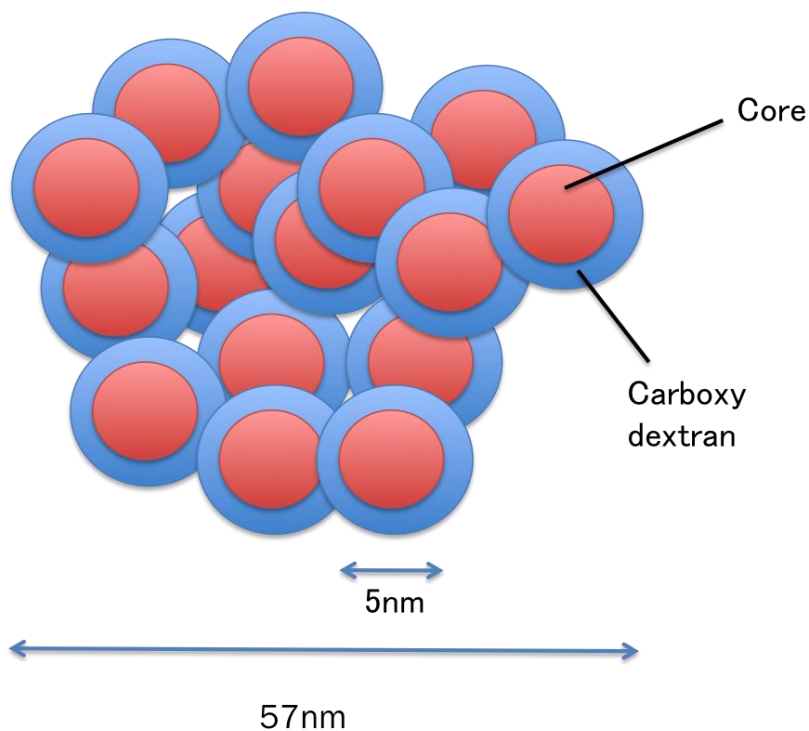


図 2. Ferucarbotran の構造

SPIO-MR センチネルリンパ節リンフォグラフィ

基礎試験としてブタの胃を用いてSPIO局注でセンチネルリンパ節を同定できるか検討し、リンパ節へのFerucabotran 取り込みが確認された[26]。これらを参考に術前にセンチネルリンパ節、大胸筋・小胸筋との相対的位置関係などを把握するシミュレーションしてSPIO-MRリンフォグラフィを開発した。

MRI撮影は1.5-T EXCELART vantage (東芝メディカルシステム (株)、栃木、日本) を用いた。撮影体位は実際の手術に準じて仰臥位、患肢を挙上させた状態で施行した。口腔内消臭剤であるブレスケア®タブレット (小林製薬 (株)、大阪) はMRI撮影時のマーキングに利用されており[27]、大胸筋外縁のマーキングに使用した (図3)。Ferucabotran1.6ml/864mg/1A (鉄含有 44.6mg) を乳輪下に局注し、リンパ管に流入するように数分間乳房マッサージを施行し、局注20分後に腋窩領域の撮影を施行し、リンフォグラフィにて低信号に造影されたリンパ節をセンチネルリンパ節と判断した。Ferucabotranに含まれる酸化鉄粒子はMRI撮影では陰性造影剤として使用され、正常リンパ節等に取り込まれた際にはT2\* 強調において低信号を呈する[22, 28, 29]。

撮影は位置確認後 表面コイルを使用し T2\* 強調 3D gradient echo (GRE) シークエンス、水平断にて行った。SPIO 局注前後に撮影し、組織内に集積する鉄を描出した。パラメーターは以下の通りである。

repetition time, 32msec; echo time, 9msec; matrix, 256× 256; flip angle, 18° ; section thickness, 3.0 mm; overlap, 1.5 mm; signal averaging, 1; imaging time, 5min



図3. SPI0-MRリンフォグラフィ：撮影時の体位・マーキング

### 磁気検出器 (Magnetometer) の構造

磁気検出器 (Magnetometer) 先端の磁石が磁場を形成し周囲の鉄成分に磁気を生じる現象を Magnetometer の検出部 (detector) が磁気として認識する構造になっている (図 4a)。検出器の先端は永久磁石と鉄とニッケルの合金である Permalloy が巻かれている。Permalloy は磁石の内側・外側の二重に巻かれているが外側 Permalloy は地磁気など外部の磁気を遮断する効果があり、内側 Permalloy は手術器機など検出器周囲の磁場の流入を防ぐためにある。Permalloy を二重に巻くことで検出器周囲の磁場が均一になり、センチネルリンパ節内の微弱な磁気の変化も検出できる (図 4b, 4c)。基礎実験では毛細管内に

ある Resovist®原液 0.03ml (Ferucarbotoran 16.2mg, iron 0.84mg)を 45mm の距離で検出することが可能であった。100 倍希釈した Resovist®0.03ml の場合には 20mm の距離で検出が可能であった。

### 倫理委員会の承認について

本臨床研究は 2007 年 9 月自治医科大学附属病院疫学研究倫理審査委員会 B にて臨床研究 B07-22 号として承認された。また施行者が小山市民病院に異動になったため、小山市民病院倫理委員会において改めて承認され施行した。臨床試験を行うにあたり患者からは書面で同意を頂いた。

### 小括

使用制限のある Radio Isotope に代えて SPIO を造影剤、トレーサーとして用いるリンフォグラフィからセンチネルリンパ節生検までのシステムを構築した。Kupffer 細胞を標的とした MRI 造影剤 SPIO は網内系に親和性が高く、鉄を成分として含むために新たに開発した Magnetometer のトレーサーとしても最適であった。

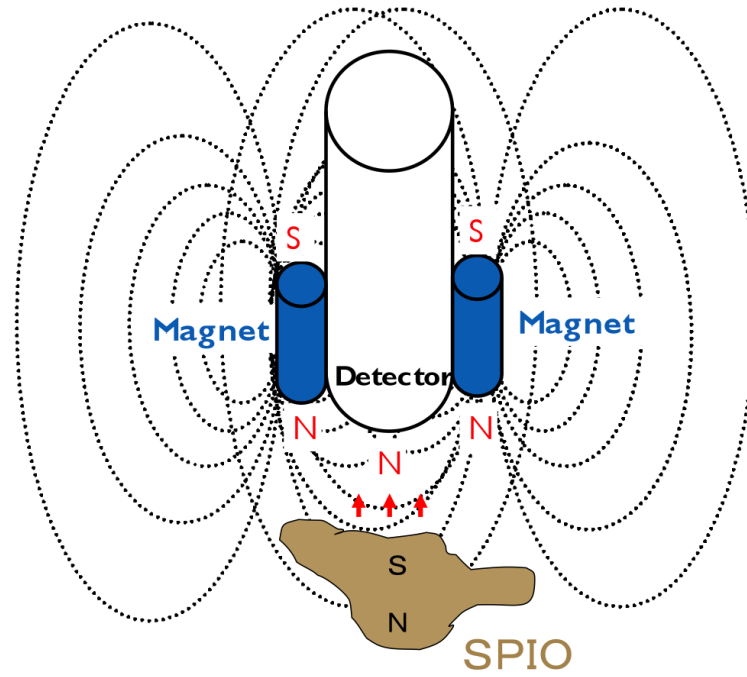


図 4a. 検磁器 Magnetometer の構造①

Magnetometer の先端にある磁石が SPIO に磁気を生じさせる。

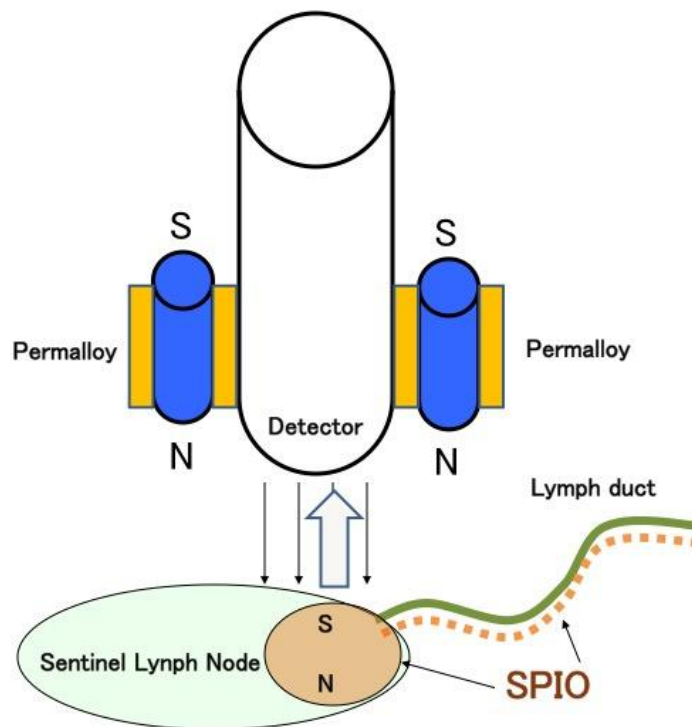


図 4b. 検磁器 Magnetometer の構造②

Permalloy が磁場を安定させ、リンパ節内の微量 SPIO の検出を可能にする。



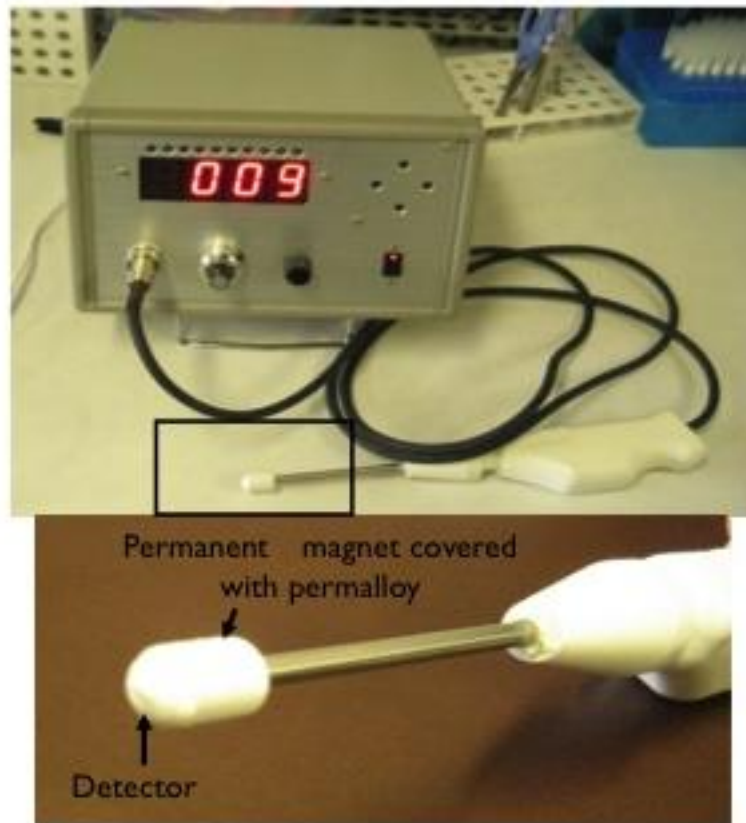


図 4c. 検磁器 Magnetometer の構造③

Magnetometer は検出部位とモニターからなり、モニターは磁気強度を数値と音（カウント）の強さで術者に知らせる。検出部位の先端には永久磁石と Permalloy が巻かれている。

## 第3章

### SPIOを用いたセンチネルリンパ節リンフォグラフィの臨床

#### 対象

2009年10月から2010年4月まで小山市民病院を受診し乳癌と診断された患者の中で臨床・画像上腋窩リンパ節転移を認めない10人を対象にした。最初の1例はSPIO-MRリンフォグラフィとGadolinium（ガドリニウム）によるMRI造影を連続して施行したため分析からは除外した。組織型は浸潤性乳管癌8例（88.9%）、浸潤性小葉癌1例（11.1%）であった。

#### 方法

先に述べたようにFerucabotran1.6mlを乳輪下に局注し、局注20分後に腋窩領域をT2\*強調において撮影した。得られたDICOMデータはワークステーション(M900 Quadra, Ziosoft)に送信し水平断を作成した、冠状断は水平断から再構築した。リンフォグラフィからボリュームレンダリングテクニックを用いてセンチネルリンパ節、大胸筋、前鋸筋、広背筋、腋窩静脈等の周囲臓器との相対的な位置関係に着目し、3次元MRイメージを作成した。リンフォグラフィの水平断・加工後の三次元イメージから同定されたセンチネルリンパ節の数、解剖学的な位置を記録した。

SPIOを静脈投与したMRI撮影は多くの臓器で施行され [28, 29]、リンパ節に

関して T2\*強調画像で造影パターンにより、転移の有無が判断できると報告もある [28]。SPIO-MR リンフォグラフィーで描出されたセンチネルリンパ節を病理学的に検索し描出パターンと転移の有無を比較・検討した。

## 結果

SPIO 局注前に T2\* (GRE) シークエンスにてセンチネルリンパ節は描出されな  
いが (図 5a)、乳輪下へ SPIO 局注 20 分後にセンチネルリンパ節が造影・描出さ  
れた。造影・描出されなかったリンパ節は非センチネルリンパ節と判断した (図  
5b)。再構築した冠状断では造影されたリンパ管からセンチネルリンパ節への連  
続性が確認された (図 5c)。

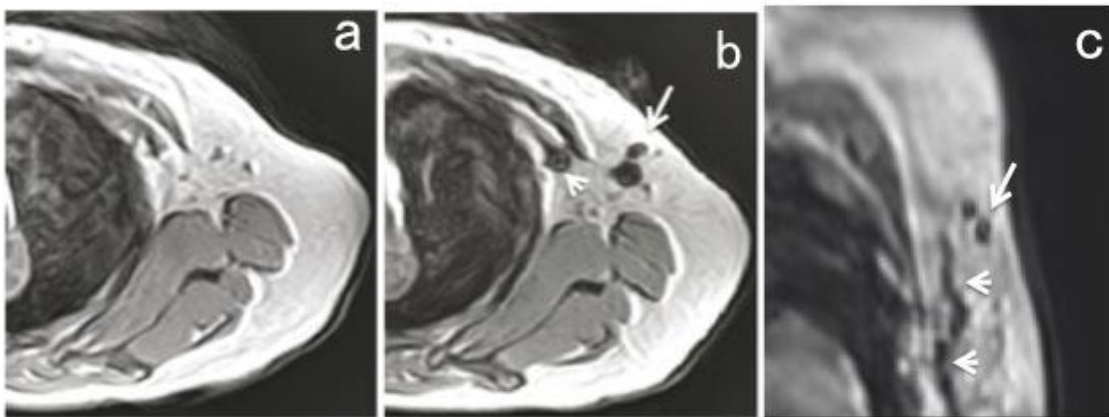


図 5. SPIO-MR リンフォグラフィー : SPIO 局注前 (a) SPIO 局注後 20 分後 ; 大  
胸筋外縁 (矢印)、小胸筋外縁 (矢頭) の造影されたセンチネルリンパ節を認  
める (b) SPIO 局注後 20 分の画像を再構築した冠状断 ; 造影されたリンパ管 (矢  
頭) がセンチネルリンパ節 (矢印) に流入している (c)

SPIO-MR リンフォグラフィにて9例すべてでセンチネルリンパ節を描出し得た。リンフォグラフィにおいてセンチネルリンパ節として描出されたリンパ節は計24個（1～4個、平均2.7個/症例）、生検においては20個のリンパ節（1～4個、平均2.2個/症例）をセンチネルリンパ節として摘出した（表1）。

SPIO-MR リンフォグラフィの水平断（図6a）からボリュームレンダリング法にて構築した腋窩領域の三次元画像ではマーキングに用いたブレスケア®タブレット、周囲の解剖学的構造との相対的位置関係からリンパ管の走行も含めてセンチネルリンパ節の位置をシミュレーションすることができ（図6b、6c）、see-through mode ではリンパ系の走行を透視した状態で作成した（図6b）。腋窩の皮膚を切開した際のリンパ管・センチネルリンパ節の走行も把握でき、シミュレーションで得られた画像は、大胸筋・前鋸筋・広背筋・外側胸動静脈を含めて実際の手術の所見と良く相関していた（図6c、6d）。

SPIO-MR リンフォグラフィ上で転移を疑われるリンパ節は“部分的にしこ造影されない”“不明瞭に造影される”などの特徴があり、9例中1例にその所見を認めた（図7a、7b）。病理学的な検索ではその1例のみにリンパ節転移を認めた。均一に低信号に造影されたその他のリンパ節では病理学的転移を認めなかった（図5b、5c、6a）。転移を認めたリンパ節にBerlin blue 染色（鉄染色）を施行すると、転移巣にはFerucarbotranは取り込まれず、残存するリンパ洞に沿ってFerucarbotranが流入している像が観察され、MRIでの“部分的な”造影パターンに相当していると考えられた（図7c）。SPIO-MR リンフォグラフィでの造影パターンからセンチネルリンパ節への転移の有無を判断は感度・特異度・正診率はいずれも100%であった。

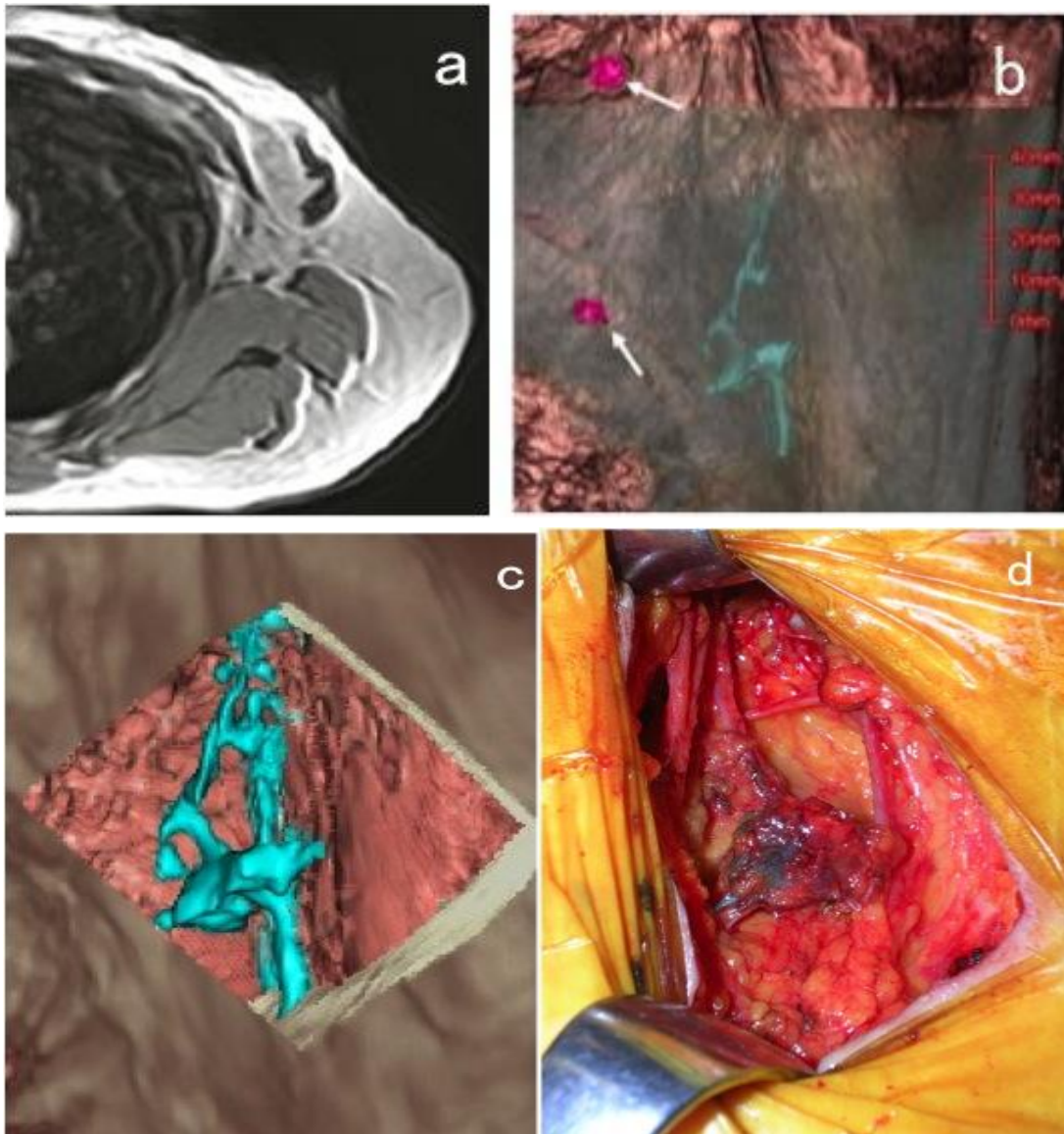


図 6. SPIO-MR リンフォグラフィー三次元画像と実際の手術所見：水平断 (a)、see-through mode ではブレスケア®タブレット (矢印) のマーキングにより大胸筋とセンチネルリンパ節の相対的な位置関係が把握できる (b)、皮切を想定して皮膚を取り除いた像 (c)、手術所見 (d) では青染したセンチネルリンパ節、周囲の脈管、筋肉はシミュレーション像 (c) と近似していた。

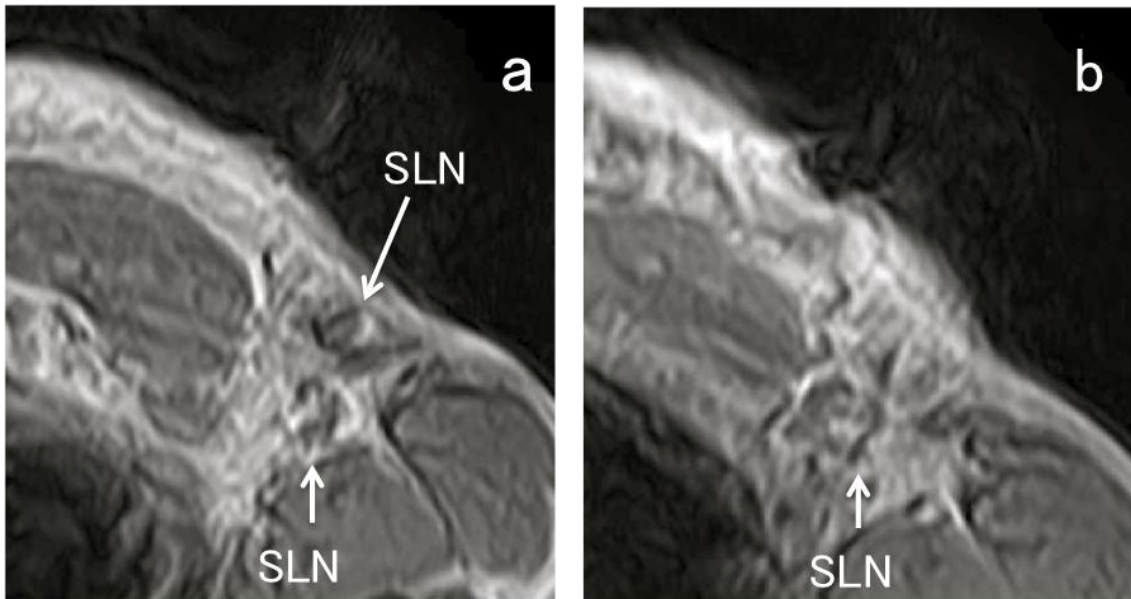


図 7. センチネルリンパ節が不均一・部分的に造影された症例 (a、b)

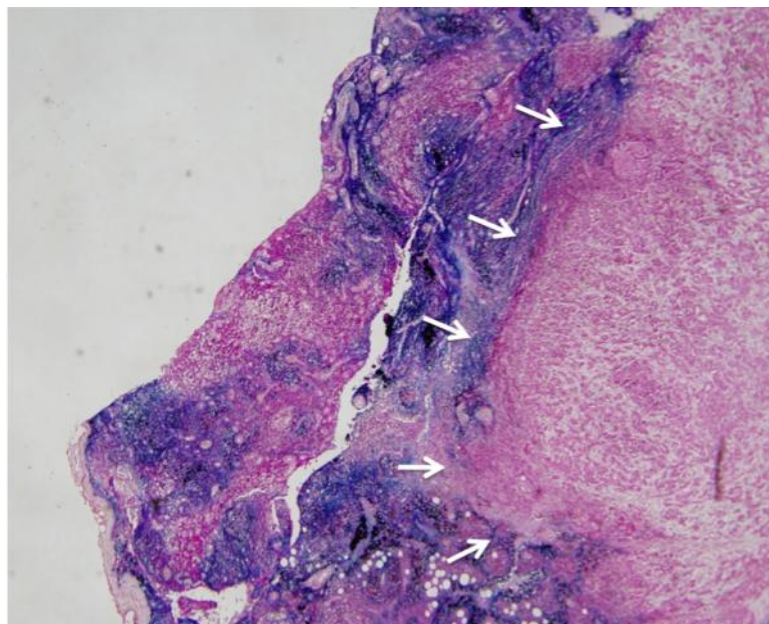


図 7c. 転移のあったセンチネルリンパ節 (Berlin blue 染色) : 鉄染色により Ferucarbotran は青染されるが、転移巣 (矢印) に圧排されリンパ節への流入は限局されている。

	BMI	Tumor size (mm)	SLNs on SPIO-MR lymphography	SLNs harvested on SLNB	Metastatic SLNs	Metastatic LNs
1	23.7	23	2	1	0	0
2	21.9	28	1	2	0	0
3	18.6	7	4	4	0	0
4	28.8	15	3	2	0	0
5	24.6	10	4	3	0	0
6	23.0	14	2	2	0	0
7	30.2	15	3	3	0	0
8	20.9	10	2	1	0	0
9	20.8	27	3	2	2	12

IDC: invasive ductal carcinoma ILC: invasive lobular carcinoma

表 1. SPIO-MR リンフォグラフィと SPIO 法を用いたセンチネルリンパ節生検の比較

経静脈投与の造影剤として認可されている SPIO の 1 つ Ferucarbotran を今回の研究では乳輪下に局所注射した。SPIO を乳房局注してリンフォグラフィとして用いる方法は他にも報告 [28, 30] されており、重篤な副作用は認めていない。我々の臨床研究でもアナフィラキシーなどの重篤な副作用は認めなかった。局注部位に色素沈着を生じた症例が 1 例あったが 2 ヶ月後には自然消失した。この後は Ferucarbotran を①乳輪の内側、②皮内ではなく皮下に局注するよう変更した。その後色素沈着は認めておらず、現在まで Ferucarbotran 局注による

有害事象は観察していない。

## 考察

多用されているテクネシウム 99m を用いたリンフォシンチグラフィーでは放射性同位元素を集積したリンパ節は hot spot として描出されるが、空間分解能に限界があり、センチネルリンパ節の精確な位置を理解するのは困難である(図 8) [31]。SPIO-MR 三次元リンフォグラフィーでは大胸筋・前鋸筋・腋窩静脈・外側胸動静脈など周囲臓器とセンチネルリンパ節の位置関係の把握が容易であり、回転を加えた画像や皮切後のセンチネルリンパ節のイメージも得られる。センチネルリンパ節数も術前に把握することができセンチネルリンパ節生検の偽陰性率もさらに下げることが可能である。今回の症例でも SPIO-MR リンフォグラフィーを施行例で偽陰性は認めなかった。

通常 乳腺 MRI は腹臥位で撮影されるが、生検・手術は仰臥位で施行されるためにシミュレーションとして仰臥位撮影の有用性が報告されている[32]。市販されているブレスケア®タブレットを MRI マーキングとして使用し、患肢を挙上した手術に近い仰臥位で撮影し、術前シミュレーションとして使用した。

経静脈造影CTやMRIなどでは腋窩センチネルリンパ節と非センチネルリンパ節をサイズや形状からは区別することはできず、術前にセンチネルリンパ節の評価は困難である。乳房に直接造影剤などを局所注射しMRIやCTを撮影しリンフォグラフィーとして用いる試みは多数されているが[28, 30, 31, 33]、その後施行されたセンチネルリンパ節生検ではRIや色素がトレーサーとして使用されて



いる。この方法ではMRIやCTから得られたリンフォグラフィーで描出したセンチネルリンパ節とRIや色素を用いたセンチネルリンパ節生検で得られたセンチネルリンパ節が異なる可能性がある。我々のSPIO-MR リンフォグラフィーからSPIO法センチネルリンパ節生検へのシステムではリンフォグラフィーの造影剤であるFerucabotranをセンチネルリンパ節のトレーサーとして用いており、リンフォグラフィーで描出されたリンパ節と生検で摘出されたリンパ節が確実に一致していることが大きな特徴であり、造影剤とトレーサーを一致させリンフォグラフィーからセンチネルリンパ節生検まで施行した報告は他にない。

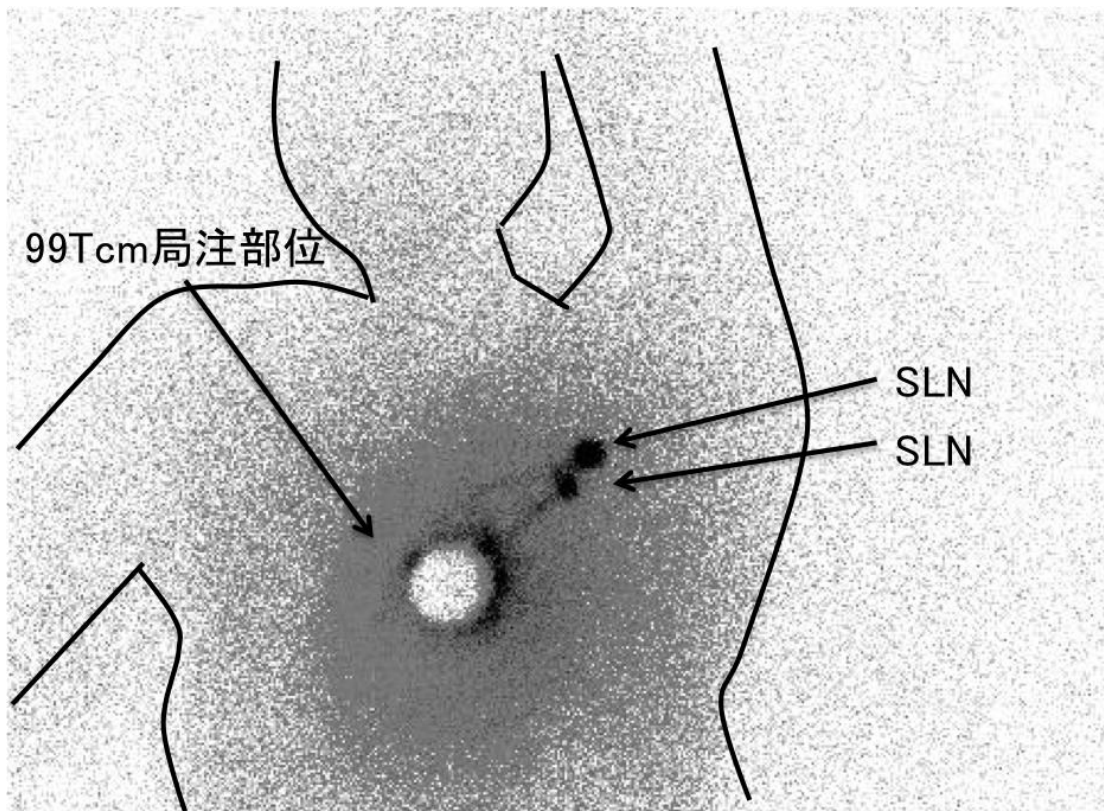


図 8. テクネシウム 99m を用いたリンフォシンチグラフィー :

2 個のセンチネルリンパ節が描出されているがシンチグラフィーでは正確な部位は判断できない。

石山らはSPI0の1つであるFerumoxidesを乳房に局注したダイナミックSPI0-MRリンフォグラフィを報告しており、局注後10分から20分でセンチネルリンパ節と考えられる最初のリンパ節が描出され、90分後になると次のリンパ節（非センチネルリンパ節）が描出された。このことからセンチネルリンパ節に対するSPI0-MRリンフォグラフィとしては10分から20分間に撮影するのが最適であるとしている[30]。我々の撮影タイミングはこの報告に基づいて設定した。

テクネシウム<sup>99m</sup>硫黄コロイドなどのRadio Isotopeでは粒子径が小さいためにセンチネルリンパ節を通過し非センチネルリンパ節もセンチネルリンパ節として認識・摘出されることがあった[34]。SPI0-MR リンフォグラフィではリンパ路・リンパ節が正確に描出されるので生検の際に摘出するべきリンパ節が適切に同定できる。腋窩領域の精確なシミュレーションは偽陰性率を低下させる。

SPI0-MR リンフォグラフィにてセンチネルリンパ節として描出されたりリンパ節は9症例で計24個であったが、実際の生検においてセンチネルリンパ節として摘出したリンパ節は20個であった。これはセンチネルリンパ節生検の同定力がリンフォグラフィの感度に現状では追いついてないことが考えられる。

T2\* GREは鉄に対して感度が高く、臓器特異的に鉄集積を認めるサラセミア[35]、微小なヘモジデリン沈着の有無で出血の既往を確認する脳MRIなど使用されてきた[36]。今回の研究でも鉄に対する感度を考慮しT2\* GRE画像にて撮影を施行した。

T2\* GREイメージでは転移を認めたリンパ節では造影が不良であった。病理学的にも鉄を取り込むリンパ洞が腫瘍により圧排されている像が確認された。今後、症例の集積によって術前にSPIO-MRリンフォグラフィの精度が改善すれば、センチネルリンパ節生検をせずに転移の有無を判断できる可能性が示唆された。

CTは腋窩リンパ節転移の評価に最も重要とされており、空間分解能でもMRIに勝るとされている[29, 37]。しかし胸部CTでは最低でも7mSvの被曝があり[38]、今回の検討で得られたリンフォグラフィの有用性を考慮すると、分解能が劣っている現状でもMRIは多くの利点を有している。今後 薄いスライスでの撮影や3テスラのMRIシステムを用いることでさらに精確なリンパ節の評価できる可能性がある。超音波検査でも腋窩リンパ節の転移の有無は評価されているが偽陰性率も高く[39]、超音波検査は施行者による技術的な偏りも問題になる。

今回は10例の研究であったが術前にセンチネルリンパ節の転移の有無を予測することが可能であった。精度が高まれば不必要なセンチネルリンパ節生検が不要になる。

## 小括

SPIOを乳輪下に局注しT2\* GREで撮影することでセンチネルリンパ節を描出することができた。三次元画像を再構築することで詳細なシミュレーションとしても有用であり、センチネルリンパ節生検の偽陰性率の低下に寄与すると考えられる。

## 第4章

### SPIO法を用いたセンチネルリンパ節生検の臨床

#### 対象

2008年4月から2010年3月まで小山市民病院を受診し病理学的に乳癌と診断された患者の中で臨床・画像上腋窩リンパ節転移を認めない30人を対象にした。年齢は39歳から76歳、平均年齢は $58.2 \pm 11.3$ 歳であった。身長は145.0cmから165.0cm、平均身長は $154.9 \pm 5.4$ cmであった。体重は41kgから70kg、平均 $52.1 \pm 7.1$ kgであった。Body Mass Indexは17.3から30.3、平均 $21.7 \pm 2.8$ であった。対象はすべて女性であった。癌の部位は左乳癌19例(63%)・右乳癌11例(37%)であった。組織型は浸潤性乳管癌25例(83%)、非浸潤性乳管癌2例(7%)、浸潤性小葉癌2例(7%)、アポクリン癌1例(3%)であった。術前化学療法を受けた症例は除外した。

#### 方法

全身麻酔導入後 Ferucarbotran と色素である 1% patent blue 3ml を乳輪下に局注した。SPIO と patent blue がリンパ管に流入するように数分間乳房をマッサージした。その後 Magnetometer を用いて経皮的にセンチネルリンパ節の同定を行った(図9)。

SPIO局注後 手術開始までの適切な待機時間が不明であったため前半の15例はパイロットスタディとして待機時間を評価した。SPIO-MR リンフォグラフィ

一と同様に局注後 20 分経てから手術を開始していたが術中に磁気を追跡出来ない症例があり、徐々に手術開始を早め、最終的には局注 5 分後に手術を開始することにした。腋窩において経皮的に Magnetometer の示す値が最も高い部位をセンチネルリンパ節が存在する部位としてその直上で皮膚切開を行った。皮膚切開後、SPIO と同時に局注した patent blue によって青染したリンパ節をセンチネルリンパ節として同定しこれを摘出した。摘出したリンパ節は Magnetometer にて SPIO の集積の有無を確認した。またセンチネルリンパ節は 2 個以上存在することもあり、Magnetometer にて腋窩領域を検索し取り残しのセンチネルリンパ節がないことを確認した。センチネルリンパ節を摘出後に通常の腋窩リンパ節郭清を施行し、偽陰性リンパ節の有無を確認した。

摘出したリンパ節は hematoxylin-eosin 染色施行し病理学的に評価した。センチネルリンパ節は 2 mm スライスを作成して、他のリンパ節は最大断面で癌の転移の有無を検索した。



図 9. Magnetometer を用いた経皮的なセンチネルリンパ節の同定

## 結果

SPIO 法と色素法による併用法を用い 90% (27/30) の症例においてセンチネルリンパ節を同定することができた。摘出したセンチネルリンパ節は 1～3 個、平均で 1.6 個であった。77% (23/30) のリンパ節に SPIO の集積を認め、80% (24/30) に patent blue により青染したリンパ節を認めた。

郭清した腋窩リンパ節数は 3～22 個、平均 11 個であった。病理検索の結果、30 例中 8 例に腋窩リンパ節転移を認めた。8 例中 7 例ではセンチネルリンパ節を同定したが、このうち 1 例ではリンパ管をセンチネルリンパ節として提出し、他のリンパ節に転移を認めたため偽陰性例となった。SPIO と色素による併用法を用いたセンチネルリンパ節生検は感度 86% (6/7)、正診率 96% (26/27) であった (表 2)。

SPIO 局注から手術開始までの待機時間定まらなかった 11 例では SPIO 法での同定率は 55% (6/11) であったが待機時間を 5 分にしてから同定率 89% (17/19) まで改善した。

## 考察

センチネルリンパ節生検について至適な手技として確定したものはないが、多くの報告で Radio Isotope (RI) 法と色素法の併用が望ましいと報告している [8, 9, 10, 11, 12]。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは併用法を推奨グレ

ードBとしている[40]。2010年度全国乳がん患者登録では60.1%が病理学的に腋窩リンパ節転移を認めなかった[2]。2012年次の乳癌患者を6万人と推計し[1]、センチネルリンパ節生検を施行しても病理学的な腋窩リンパ節転移を認める症例も約30%ある[13]ことを考慮すれば乳癌患者4から5万人前後にセンチネルリンパ節生検の潜在的な適応があったと考えられる。乳癌学会認定施設に対する2006年のアンケート調査でRI法を導入している施設は40%以下であり[20]、RI法と同等のセンチネルリンパ節同定法の開発の社会的・医学的要望は大きい。現状では中小規模病院では核医学施設を維持できないために色素法単独でセンチネルリンパ節生検を施行するか、核医学施設を持つ病院に紹介している。indocyanine greenを用い、赤外線観察カメラによってリンパの流れを観察しセンチネルリンパ節を同定する方法も試みられているが、現状では同定率はRI法に及ばず、術中煩雑な手技が必要になっている[41]。

Nakagawa、MinamiyaらはSPI0の1つであるFerumoxidesとMagnetometerを用いて非小細胞肺癌のセンチネルリンパ節の同定を試行した[42, 43]。彼らの器械では磁気の検出範囲が5mmであったため、領域リンパ節をen-blockに郭清し体外に摘出した後ex-vivoにセンチネルリンパ節を選り分ける必要があった[43]。

SPI0(Ferumoxides)を用いたMRIリンフォグラフィの予備研究[30]を参考にSPI0法でのセンチネルリンパ節生検ではSPI0(Ferucarbotoran)局所注射20分後に手術を開始していたが術中にセンチネルリンパ節を追跡できなくなる症例が当初数例あり、Ferucarbotoranが手術中に既に中枢側のリンパ管にwash outされたと考えた。皮切してから腋窩に到達するまでの時間や粒子径57nmの

ferucarbotran は粒子径 100nm の ferumoxides よりも粒子径が小さく wash out されるのが早い可能性を考慮する必要があった。SPIO 法では導入期の同定率は 55% で十分な成績では無かったが 1) SPIO 局所注射から開始までの時間短縮 (20 分から 5 分に変更) 2) permalloy と永久磁石の配置の調節による磁場の安定化 3) MRI リンフォグラフィによるシミュレーションなど精度の改善を図った。SPIO 局注後の待機時間を 5 分にしてから同定率 89% (17/19) まで改善し SPIO 法と色素法の併用では同定率 95% になり、RI 法と色素法の併用による大規模臨床試験に相当する結果が得られた [16]。

センチネルリンパ節に対する同定率・指向性について今後いくつかの克服すべき課題がある。磁気を検出対象にしているために地磁気の影響を受けるほか、手術室には手術台など鉄によって構成されている機材が多く、感度に影響を与えている。同定率を改善するためにも Magnetometer の感度を上げることが重要である。Magnetometer の先端部構造は永久磁石とそれを挟む内側・外側 Permalloy、検出器、鉄芯からなる。これらの相対的位置関係、鉄芯の比透磁率、永久磁石の大きさなどを最善の検知感度を得られるように東京大学大学院工学系研究科 電気系工学専攻工学部 電気電子工学科 関野正樹 准教授に数値解析・改良案の設計を依頼している。

新たに開発した Magnetometer は RI 法で使用するガンマプローブと同様に携帯でき、術中に使用する上でも取り扱いやすくなっている。経皮的にセンチネルリンパ節の部位を同定し、複数センチネルリンパ節が存在する場合でも取り残しの有無を確認することができる。色素法単独ではこのように体表からピンポイントでセンチネルリンパ節を同定することはできない。RI 法では手術数時



間前または前日に核医学施設内にある診療用放射性同位元素使用室まで移動し、テクネシウム 99m を局所注射する必要があるが、SPIO 法の場合には手術室で完結することができる臨床的意義は大きい。

## 小括

SPIO を同定する磁気検出器(Magnetometer)を新たに開発し、Radio Isotope に代わる新しいセンチネルリンパ節生検を臨床に応用し、良好な成績を得た。患者・医療者の被曝の可能性もなく、核医学施設での導入も可能と考える。

表 2. センチネルリンパ節生検と病理評価

No.	Age	Tumor Size (mm)	Waiting time (min)	Total SLN	SLN by SPIO	SLN by dye	Total LN	Metastatic LN
1	50	10	20	0	0	0	13	5
2	45	23	20	2	0	2	10	0
3	39	14	20	2+	1*	1*	18	1
4	76	15	20	3+	0	3*	13	2
5	69	22	20	0	0	0	22	0
6	60	40	20	2	2	2	10	0
7	45	9	20	1+	1*	0	14	1
8	48	23	20	2	1	1	11	0
9	62	9	20	1	0	1	7	0
10	68	10	15	1	1	1	12	0
11	62	15	10	1-	1	1	21	2
12	56	20	5	2	2	2	11	0
13	61	30	5	1	1	1	17	0
14	51	--	5	1	1	1	4	0
15	43	12	5	2	1	1	10	0
16	62	6	5	0	0	0	7	0
17	43	5	5	1	1	1	11	0
18	55	14	5	2+	1*	1*	3	1
19	73	10	5	1	1	1	13	0
20	51	12	5	1+	1*	1*	7	1
21	66	35	5	1	1	0	12	0
22	43	15	5	2	0	2	8	0
23	70	12	5	2	1	1	14	0
24	66	10	5	4	2	2	9	0
25	74	14	5	2	1	2	5	0
26	64	15	5	2	2	0	11	0
27	57	70	5	1+	1*	1*	20	18
28	74	10	5	1	1	1	10	0
29	42	12	5	2	2	1	3	0
30	71	17	5	1	1	1	3	0

+ 抽出したセンチネルリンパ節に転移を認めた例 - 抽出したセンチネルリンパ節には転移を認めず、他のリンパ節に転移を認めた例（偽陰性例）\* センチネルリンパ節として同定したリンパ節に転移を認めた例

## 第6章 総括

### 結語

核医学施設を必要とせず、被曝も伴わないセンチネルリンパ節の同定として SPIO を用いた MR リンフォグラフィからセンチネルリンパ節生検への一連のシステムを開発し、臨床応用し良好な結果が得られた。

乳房に直接造影剤などを局所注射し MRI や CT を撮影しリンフォグラフィとして用いる試みは多数されているがその後施行されたセンチネルリンパ節生検では Radio Isotope や色素がトレーサーとして使用されている。この方法ではリンフォグラフィで描出されたリンパ節と RI や色素を用いてセンチネルリンパ節生検で得られたリンパ節が異なる可能性がある。今回の研究が造影剤をトレーサーとして用いることでこの問題点を解決した最初の報告である。

本研究は平成 21 年度自治医科大学医学部研究奨励金の助成を受けています。

[1] 公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計' 11

[http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011\\_jp.html](http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2011_jp.html)

[2] 一般社団法人 日本乳癌学会 全国乳がん患者登録調査報告 2010 年次症例

[http://www.jbcs.gr.jp/member\\_o/member\\_o.html](http://www.jbcs.gr.jp/member_o/member_o.html)

[3] 独立行政法人 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計

<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>

[4] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466, 1977

[5] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992

- [6] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2:335-339, 1993
- [7] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-398, 1994
- [8] Cody HS. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 6:13-22, 1999
- [9] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276:1818-182, 1996
- [10] Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS 3rd. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 193: 473-478, 2001
- [11] Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection

of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 30: 913–917, 2004

[12] Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 76:95–99, 2001

[13] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 8: 881–888, 2007

[14] Dale PS, Williams JT 4th. Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Am Surg* 64: 28–31, 1998

[15] Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 3: 336–340, 1997

[16] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:927-933, 2010

[17] Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Giacomuzzi F, Angione V, Dri C, Carbone A, Petri R. Nine years of experience with the sentinel lymph node biopsy in a single Italian center: a retrospective analysis of 1,050 cases. *World J Surg* 36:714-722, 2012

[18] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7:983-990, 2006

[19] 遠藤 啓吾 「センチネルリンパ節の核医学的検出法ガイドライン」について(解説) *日本放射線技術学会雑誌* 55巻:1145-1147, 1999

[20] 中村清吾、芳賀駿介、岡崎稔、鯉渕幸生、武井寛幸、土屋眞一、長瀬慈村、難波清、西村正樹、増田幸蔵、山下孝

SLNBに関する全国アンケート報告-日本乳癌学会保険診療委員会より-

[http://www.jmacct.med.or.jp/pediatric/iryoo/pdf/21\\_21.pdf](http://www.jmacct.med.or.jp/pediatric/iryoo/pdf/21_21.pdf)



- [21] Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Lee AS, Josephson L, Brady TJ. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: an intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging. *Radiology* 175:494-498, 1990
- [22] Ferrucci JT, Stark DD. Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *AJR Am J Roentgenol* 155: 943-50, 1990
- [23] astamuse <http://patent.astamuse.com/ja/granted/JP/No/3960558/> 要約
- [24] 谷本 伸弘. 転移性肝癌のMRI診断 肝特異性MRI用造影剤SPIOの造影メカニズム(解説). *Mebio* 17巻:100-111, 2000
- [25] Lawaczeck R, Bauer H, Frenzel T, Hasegawa M, Ito Y, Kito K, Miwa N, Tsutsui H, Vogler H, Weinmann HJ. Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U555A. *Acta Radiol* 38: 584-597, 1997
- [26] 塩澤幹雄, 佐田尚宏, 細谷好則, LeforAlan, 安田是和 : MRI 造影剤リゾビストを用いたセンチネルリンパ節生検 (ブタ胃を用いた動物実験)
- 第66回日本消化器外科学会総会 (下関2010. 7. 14)

[27] Yamashiro N, Tozaki M, Ogawa T, Kawano N, Suzuki T, Ozaki S, Sakamoto N, Abe S, Fukuma E. Preoperative MRI marking technique for the planning of breast-conserving surgery. *Breast Cancer* 16:223-238, 2009

[28] Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, Kumatani Y, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 18:3422-3429, 2011

[29] Bellin MF, Beigelman C, Precetti-Morel S. Iron oxide-enhanced MR lymphography: initial experience. *Eur J Radiol* 34:257-264, 2000

[30] 石山 公一, 佐志 隆士, 片寄 喜久, 戸村 則昭, 渡会 二郎, 成田 孔明  
Superparamagnetic Iron Oxide(Ferumoxides)の乳房内投与下MR lymphography  
による腋窩リンパ節描出の試み MRIによるセンチネルリンパ節同定に向けて  
の初期経験. *日本医学放射線学会雑誌* 62巻:744-746, 2002

[31] Suga K, Yamamoto S, Tangoku A, Oka M, Kawakami Y, Matsunaga N. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography. *Invest Radiol*

40:336–342, 2005

[32] Nakamura R, Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Fujimoto H, Arai M, Shida T, Kaneoya K, Ueda T, Nakatani Y, Hashimoto H, Miyazaki

M. Breast-conserving surgery using supine magnetic resonance imaging in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 17:245–251, 2008

[33] Suga K, Yuan Y, Ogasawara N, Okada M, Matsunaga N. Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent. Preliminary observations in dogs and humans.

*Acta Radiol* 44:35–42, 2003

[34] Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, Buscombe J, Strauss HW, Paganelli G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 42:1198–1215, 2001

[35] Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22:2171–2179, 2001

[36] Takada S, Inoue T, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T. Hemosiderin detected by T2\*-weighted magnetic resonance imaging in patients with unruptured cerebral aneurysms: indication of previous bleeding? *Neurol Med Chir* 51:275-281, 2011

[37] March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 15:440-444, 1991

[38] Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, Shah ND, Nasir K, Einstein AJ, Nallamothu BK. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 361:849-857, 2009

[39] Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh DY. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol*. 193:1731-1737, 2009

[40] 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 外科療法  
<https://www.jbcsguideline.jp>

[41] Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer.

*Breast Cancer* 12:211–215, 2005

[42] Nakagawa T, Minamiya Y, Katayose Y, Saito H, Taguchi K, Imano H, Watanabe H, Enomoto K, Sageshima M, Ueda T, Ogawa J. A novel method for sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with non-small cell lung cancer.

*J Thorac Cardiovasc Surg* 126:563–567, 2003

[43] Minamiya Y, Ito M, Katayose Y, Saito H, Imai K, Sato Y, Ogawa J.

Intraoperative sentinel lymph node mapping using a new sterilizable

magnetometer in patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*

81:327–330, 2006