

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 566 号	学位申請者	藤田 俊浩
審査委員	主査	家入 里志	学位 博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査 大脇 哲洋
	副査	上野 真一	副査 東 美智代

主査および副査の5名は、令和 2 年 6 月 2 日、学位申請者 藤田 俊浩 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) 年齢の比較で 2 標本 t 検定を用いた理由と、年齢の幅(最小値と最大値)は？

(回答) 両群で Shapiro-Wilk 検定を行い、両葉ドレナージ群は $P=0.399$ 、片葉ドレナージ群は $P=0.303$ であった。ともに $P>0.05$ で正規分布に従うため、2 標本 t 検定を用いた。また、年齢の最小値は 55、最大値は 88 であった。

質問 2) 若年での胆道癌発症はあるか？

(回答) がん情報サービスのホームページによると、2015 年の胆道癌罹患数(全国推計値)は 22281 例である。うち、59 歳未満の症例は 1287 例(約 6%)である。このように、まれではあるが、若年での胆道癌発症はある。

質問 3) 胆道癌症例の問診時、化学物質への暴露の有無を確認しているか？

(回答) ジクロロメタン、1,2 ジクロロプロパンの暴露により、胆管癌が発症すると言われている。印刷業に従事する方に多いことから、職業歴を問診する際に全例で確認している。

参考文献 : Kubo S et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:479-488

質問 4) 後ろ向き研究であるが、全症例で文書の同意がとられているか？

(回答) 一部の症例(登録期間の前半に相当)は、オプトアウトを用いた。直近の症例については、文書の同意を得た。

質問 5) Table 4 の EST の有無の関連は？EST 施行後の症例は、臨床的な印象はどのようなものか？

(回答) EST 後は乳頭が開大しており、カニューレシオンは比較的容易となる。よって、手技の難易度は下がり、施行時間の短縮にも影響した可能性はある。ただし、propensity score matching 法で EST の有意差がなくなるよう背景を調整しても、細径デリバリーシステム使用群で施行時間は有意に短かった。

質問 6) 6Fr 未満のデリバリーシステムをもつステントは、1 種類のみか？

(回答) 本研究では Bilerush Selective (Piolax 社製) の 1 種類のみである。

質問 7) 6Fr 未満のデリバリーシステムをもつ MS のデメリットは？また、6Fr 以上のデリバリーシステムをもつ MS を選択する理由はあるか？

(回答) MS のデリバリーシステムは、優れたブッシュビリティと柔軟性を兼ね備えており、ガイドワイヤーへの追従性が良好である。複雑な閉塞機転をもつ肝門部悪性胆道閉塞に対し、細径のデリバリーシステムを使用するデメリットはないと考えられる。6Fr 以上のデリバリーシステムをもつステントは、閉塞突破が困難となるため、肝門部悪性胆道閉塞に対しては現在殆ど使用されていない。

質問 8) 6Fr 以上のデリバリーシステムをもつステントは、古い症例か？

(回答) 本研究において、6Fr 以上のデリバリーシステムをもつステントを使用した症例は、6Fr 未満のデリバリーシステムをもつステントが発売される前の症例である。

質問 9) ガイドワイヤーの径は統一されているか？

(回答) ガイドワイヤーは VisiGlide2 を用いた。屈曲や閉塞が強い症例は、親水性のガイドワイヤー(Radifocus、Navipro)を用いた。いずれも 0.025inch である。

質問 10) ステントの種類、形状(編み込み型、レーザーカット型)も結果に影響している可能性はあるか？

(回答) 既報では、PSIS 法において、レーザーカット型の成功率が高いという報告がみられる。ただし、本研究においては、両葉ドレナージ群、片葉ドレナージ群において、レーザーカット型の使用数に有意差はなく、形状が結果に影響しないという結果であった。

参考文献 : Kawakubo K et al. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic sciences 2015;22:79-85

質問 11) デバイスに対する慣れが結果に影響している可能性はあるか？

(回答) MS の選択は、施行医の判断に委ねられているため、テクニカルバイアスが存在する可能性はある。

質問 12) 術者として、どのような時が難しいと感じるか？

(回答) 胆管閉塞部位、1 本目のステントメッシュを介したガイドワイヤー挿入、デリバリーシステム挿入の際に、手技の困難さを実感することが多い。

質問 13) デリバリーシステムが太い方が硬いため、力が伝わりやすいため成功率が高くなる、ということはないか？

(回答) 一般的には、太いデバイスはコシがあり、挿入しやすい。しかし、肝門部領域胆管のような複雑な閉塞機転へ

最終試験の結果の要旨

の挿入については、プッシュビリティーに加えある程度の柔軟性も重要であり、太いデバイスは閉塞を通過できないことが多い。

質問 1 4) ガイドワイヤーが通過してデリバリーシステムが通過しない場合、拡張術デバイスは閉塞を通過するのか？

(回答) 拡張用のテーパードカテーテル先端、拡張バルーンはデリバリーシステムよりも細く、閉塞機転への挿入は可能なことが多い。

質問 1 5) 金属ステントの径は、主に 10mm を選択しているか？

(回答) 金属ステントの径は、挿入する胆管の径に合わせて選択する。閉塞性黄疸の場合、殆どの症例は胆管拡張しており、太いサイズである 10mm 径を選択する。まれに拡張の弱い症例もあり、その場合は 8mm 径を選択する。

質問 1 6) PSIS 法の成功率が既報よりも低い理由は？

(回答) 本研究では、細径デリバリーシステムの MS が発売されていない時期の症例も含めて解析している。既報は本研究の登録期間より後のものが多く、施行時期の差が成功率の差になったと推測する。

質問 1 7) PSIS 法が困難と判断された場合、SBS 法に変更することはあるか？

(回答) PSIS 法で 1 本目の MS を留置した後は、胆管の内腔は 1 本目のステントで占められ、2 本目の MS を並べて留置する(SBS 法)ことは困難となる。よって、途中で留置方法を変更することはない。

質問 1 8) 検討 2 の n は少ないが、propensity score matching 法で背景を揃える意義はあったか？

(回答) EST の有無を除いても、細径デリバリーシステム使用群で施行時間が短縮することを証明するため、propensity score matching 法で共変量の一つに「EST の有無」を選択した。検出力が低下せず、かつ EST の有意差が消失する条件を選択し、propensity score matching 法で背景を調整した。

質問 1 9) 検討 2 の propensity score matching 法で EST の有意差が消失しているが、実臨床に即しているのは、いずれの方か？

(回答) EST 後乳頭は開大しており、カニューレレーションは比較的容易となる。ゆえに、実臨床では、成功率の上昇、施行時間の短縮に寄与すると考えられる。

質問 2 0) MS を挿入するタイミングは、どのように決定しているか？胆管炎を発症する前に留置する方が良いか？

(回答) MS は、外科的切除術が不能と考えられた段階で挿入することとしている。閉塞性胆管炎を発症する前に留置する方が、胆管炎の加療が不要であるため、入院期間を短縮できると考えている。

質問 2 1) PSIS 法は確立された手技か？

(回答) 2011 年の報告依頼、専門施設では肝門部悪性胆道閉塞に対する確立した手技として施行されている。

参考文献: Kogure H et al. Surg Endosc 2011;25:463-467

質問 2 2) 胆道系に用いるステントで、閉塞予防目的での薬剤溶出性ステントは存在するか？

(回答) 海外の文献では、薬剤溶出性ステントの報告が散見されるが、本邦では実用化されていない。

質問 2 3) 今後は、ステントが閉塞した際の対処が問題となってくるか？

(回答) 化学療法の進歩により生存期間が延長し、生存中にステント閉塞、対処が必要になる機会も増えている。今後は、閉塞の際の対処法(stent-in-stent 等)の検討や、閉塞のリスク因子の解析等が必要となるであろう。

質問 2 4) 施行者に expert と trainee があるが、trainee の定義は？

(回答) 本研究における trainee とは、胆膵領域を専門とせず、消化器内科全般を診療している医師が該当する。具体的には、卒後 4~10 年目程と幅広く、専門医の有無も考慮には入っていない。

質問 2 5) trainee から expert へ交代した症例が、手技時間に影響を及ぼしていると推測されるが、その割合は？

(回答) まずは trainee が開始、途中で expert へ交代している。expert、trainee のみで完遂した症例はない。

質問 2 6) 片葉ドレナージのみになった症例は、全例で拡張術を施行しているが、それでも両葉ドレナージができなかったということか？

(回答) まずは全例、両葉ドレナージを試みた。片葉ドレナージ群は、拡張術を含めた両葉ドレナージ成功のための努力をするも、完遂できなかった症例を集めたものである。よって、片葉ドレナージ群では、全例で拡張術を施行している。

質問 2 7) 両葉ドレナージする場合、肝右葉でステント留置するのは前区域枝、後区域枝のいずれか？

(回答) 胆道系を造影し、腫瘍進展で閉塞した胆管へ選択的にステントを留置する。前区域枝に進展した腫瘍であれば前区域枝へ、後区域枝へ進展した腫瘍であれば後区域枝へ留置する。

質問 2 8) 予後を決する因子は遠隔転移か、それともステントへの tumor ingrowth による閉塞か？また、剖検例はあったか？

(回答) 生存期間を解析した検討 2 において、29 例が死亡していた。いずれも、原発巣の増大によるもので、tumor ingrowth による肝不全、胆管炎が予後を規定したと考えられる。また、本研究で、剖検を行った症例はなかった。

質問 2 9) Table 5 で、ステント留置時間以外の時間が、6Fr 以上群で 6Fr 未満群より長くなっている理由は？

(回答) 6Fr 以上群では、6Fr 未満群よりも閉塞部位を広く拡張する必要がある。その分、ステント挿入前の拡張術に時間を要するため、ERCP 施行時間に有意な差が生じたものと考えられる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。