

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 686 号		学位申請者	樋之口 真
審査委員	主査	家入 里志	学位	博士 (医学)
	副査	堀内 正久	副査	石塚 賢治
	副査	藏原 弘	副査	東 美智代
<p>主査および副査の5名は、令和5年1月30日、学位申請者 樋之口 真君に面接し、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。</p> <p>質問1) 金属ステントの金属の素材は何か? (回答) ほとんどがナイチノールという金属を使用している。</p> <p>質問2) ステントの金属の素材での合併症への影響などを検討した報告はあるのか? (回答) 金属の素材の違いでの合併症の影響を検討した文献はない。</p> <p>質問3) D-ARMS と CCSEMS の金属の素材の違いはあるのか? (回答) D-ARMS の素材も同じくナイチノールである。</p> <p>質問4) 既報のプラスチックステントと金属ステント比較した試験でプラスチックステントの開存率が悪いのは生物学的要素が大きいのか? (回答) プラスチックステントは口径が小さいので、時間が経つにつれて胆泥などで詰まって閉塞する。プラスチックの変性というよりはステントの構造の影響が大きい。</p> <p>質問5) 統計でグレイ検定を用いたのはなぜか? (回答) この研究では、手術症例は競合因子として解析に大きな影響が出るため、この影響を取り除けるグレイ検定を用いた。</p> <p>質問6) 手術症例を打ち切りとして、カプランマイヤー曲線で解析した結果と相違はあったか? (回答) カプランマイヤー曲線での解析では、ステントの開存率は D-ARMS で低い傾向はあったが、有意差は出なかった。</p> <p>質問7) RBO とそれ以外の合併症にわけて検討しているが、総有害事象として比較はしていないのか? (回答) 今回は検討していないが、おそらく有意差は出ないのではないかと考える。</p> <p>質問8) RBO とそれ以外の合併症のうち、RBO だけの解析でより有意差が出たことへの考察は? (回答) 一般的にはステントの研究では RBO を評価することが多いが、既報では胆嚢炎など再処置が必要なステントトラブルを組み込んだ研究もある。今回は純粋にステントの機能として RBO を評価した。</p> <p>質問9) 今後前向き研究は実現可能か? (回答) 今までプラスチックステントとカバード金属ステントとの RCT がされているので、同様に研究することは可能である。</p> <p>質問10) CCSEMS のデバイス間での差がないことは既知の事実で良いか? (回答) プラスチックと比較した研究はあるが、CCSEMS 間での研究は、開存期間に差が出にくいいため、研究としてはされていない。しっかりとしたエビデンスはないが、CCSEMS 間での差はないとして扱っている。</p> <p>質問11) table1 で NAC の期間の最長が 431 日で、手術までの期間の最長が 359 日となっているのは、NAC をしたが手術ができなかったということでのいいのか? (回答) この症例は化学療法を継続していつか手術をする方針であったが、最終的に全身状態不良で手術ができなくなった。</p> <p>質問12) 臨床的失敗の原因は何か? (回答) 血清ビリルビンが 14 日以内に正常化または半減しなかった症例を臨床的失敗とした。</p> <p>質問13) 臨床的失敗の症例を RBO 解析に入れていいのか? (回答) その後保存的に経過を見ることで血清ビリルビンが正常化したので、解析に組み込んだ。</p> <p>質問14) D-ARMS では膜が破けることが原因で RBO が起きたが、CCSEMS でも起こるのか? (回答) 十二指腸に露出した部分では</p>				

最終試験の結果の要旨

(686)

膜が破れることもあるが、RBOの原因は主にステントの末端からの逆流が原因である。

質問 15) RBO をプライマリーエンドポイントとして設定しているのに、多変量解析で RBO は入れない方がいいのではないかと？ (回答) 既報では RBO 発生の因子は様々であり、その因子の影響を考慮するために、RBO の累積発生率について多変量解析を行なった。

質問 16) 患者背景の中に、PS や Alb の情報を入れた方がいいのではないかと？ (回答) 今回の検討では、比較的全身状態の良い患者が多数であったため情報は入れなかった。しかし、除外基準として入れているため、今後の検討では情報を記載するべきと考える。

質問 17) 同一期間での、D-ARMS と CCSEMS を使用して比較はできなかったのか？ (回答) 新しいステントの安全性、有効性を評価するためにシングルアームでの観察研究を行なった。

質問 18) 2019 年から 2021 年の症例は全例 D-ARMS を使用したのか？ そうであるとしたら観察研究ではないのではないかと？ (回答) 保険適応の範囲で全例 D-ARMS を使用した治療を行い、経過を観察するという研究として計画した。

質問 19) 既報では、CCSEMS に比べて ARMS が良かったという報告はなかったということであるが、今回の研究で良い結果が出た要因は？ (回答) 術前化学療法の期間での CCSEMS と ARMS を比べた報告はなくこの研究を行なった。術前化学療法という限られた期間では、弁の逆流防止により RBO を予防できたことで、今回の結果が出た要因と考えている。

質問 20) R 膵癌と BR 膵癌のサブ解析のグラフで、R 膵癌の方は CCSEMS より D-ARMS の方が早くステントが詰まっているという結果が出ているが、どのように考察したのか？ (回答) R 膵癌の解析では、D-ARMS の方が CCSEMS に比べ RBO の累積発生率が低い傾向にあったが、有意差は認められなかった。BR 膵癌では有意差があったため、術前化学療法の期間が影響したと考えた。

質問 21) 質問 21 の回答に対して、腫瘍の大きさや胆管の狭窄長の違いが影響したのではないかと？ (回答) 腫瘍径や狭窄長が大きい症例は、BR 膵癌に分類される可能性が高く、サブグループ内での腫瘍径や狭窄長の違いはあまりないと考える。

質問 22) 十二指腸浸潤がある症例だけの解析は行なったのか？ (回答) 解析を行なったが、優位差はなかった。症例が少なかったことや十二指腸狭窄の程度が解析に影響があったと考える。

質問 23) 切除不能症例やコンバージョン手術を期待するような長期間の留置が予想される症例にも有用なのか？

回答) CCSEMS と同等の効果があると考えますが、再治療時の除去が難しいため、このような症例には積極的に使用はしていない。

質問 24) 胆管癌を対象にしなかったのはなぜ？ (回答) 術前化学療法の症例を対象としているため、手術を先行して行う胆管癌は対象にしなかった。

質問 25) 金属ステントは留置すると全例逆流するとあったが、D-ARMS でも逆流するのか？ (回答) 逆流防止弁付きのステントでの報告や、今回の研究では検証を行っていないが、おそらく弁があることで逆流は起こらないのではないかと考えている。

質問 26) 切除可能であった症例の検体で、胆管浸潤の程度や組織型、化学療法で収縮した病変がステントにどのような影響を与えたのかなどを評価できるのではないかと？ (回答) 今後可能であれば検討したい。

質問 27) 比較対象のステントは全てレーザーカットで、違いは弁の有無だけなのか？ (回答) CCSEMS 群にはレーザーカットも編み込み型も含まれている。

質問 28) ステントの内腔の直径は？ (回答) 全例 10mm であった。

質問 29) ステント留置後の胆汁は流れるのか？ (回答) 留置前に全例で乳頭切開で膵管と胆管を分離するため胆汁は流れる。

質問 30) 手術時にステントは除去するのか？ (回答) 除去せずそのまま切除する。

質問 31) 手技成功率が 100% であるが、画像的に留置可能な症例を選んでいるのか？ (回答) 乳頭到達可能であれば全例で経乳頭的ドレナージを行なっている。その中で挿管困難な場合はその他のドレナージ法を使用する。

質問 32) このステントを良性疾患に使用することがあるのか。 (回答) 他の金属ステントで良性狭窄に適応のものがあるが、このステントは悪性狭窄にのみ適応がある。

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。