

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 伊佐山 浩通

本研究は切除不能悪性胆道閉塞症例（高度進行癌で根治切除が不能な症例、または高齢や合併症のために耐術不能な症例の両方を含む）に対する内瘻術におけるcovered metallic stentの有用性について臨床的に検討を行なったものである。切除不能悪性胆道閉塞症例は高率に閉塞性黄疸を呈し、予後、患者quality of life（QOL）ともに不良である。このような疾患群に対する内瘻術はtube freeの状態を長く保ち、死亡時まで再閉塞を起こさないことが理想である。Expandable metallic stent (EMS)の登場で閉塞率は低下し、患者QOLは向上した。しかしEMSの弱点であるtumor ingrowth（腫瘍組織が金属メッシュの間隙からstent内へ増殖する）による閉塞を防止すれば更に閉塞率は低下すると考えられる。Tumor ingrowthを防止するために始まった試みがcovered EMSであり、その有用性を検討するために自作のpolyurethane covered EMSを用いて臨床試験を行ない下記の結果を得ている。

1. 臨床試験はまずconsecutiveなpilot study (n=21)を施行し、その結果を受けてrandomized study (n=112)を施行している。いずれもprospective studyで、randomized studyの症例数も多い。
2. Pilot studyで使用したcovered Wallstentの閉塞率（14%）は既存のuncovered Wallstentを用いたstudyの閉塞率（22-33%）よりも低く、成績良好であった。
3. Randomized studyではDiamond stentを使用し、Kaplan-Meier法で解析した累積開存率はcovered EMSの方がuncovered EMSよりも有意に（p=0.0016）良好であり、両群の閉塞率は12%と36%であった。疾患群毎のsubgroup analysis

では膵癌 ( $p=0.0363$ )、胆管周囲リンパ節転移 ( $p=0.0354$ ) でcovered EMSの方が有意に成績良好であった。

4. 累積生存率については両群間で差は無く、閉塞時に適切なドレナージを施行し、胆管炎による死亡例が無かったからと考えられる。
5. 閉塞原因の検討からpolyurethane coverのtumor ingrowth防止効果が成績改善に寄与したと考えられる。既存のcovered EMSを用いたstudyの成績が不良であった理由は、coverしているにも拘わらずtumor ingrowthが多かったからである。これらのstudyで使用したcoverの厚さは $15\mu\text{m}$ であったが、本studyで使用したcoverの方が約 $50\mu\text{m}$ と厚く、tumor ingrowthの防止効果が高かったと考えられる。
6. 合併症に関しては、uncovered EMSでは認められない胆嚢炎、膵炎の発症を認めた。胆嚢炎は胆嚢管への癌浸潤により不完全閉塞となっている症例で高率に発症するが、一時的な経皮的ドレナージで対処可能である。膵炎は重症例はなく、全例保存的に改善した。主膵管非閉塞症例が高危険群であり、挿入時に乳頭に対しEPBDもしくはESTを付加することで防止することが可能である。
7. 二つのstudyからcovered EMSは切除不能悪性胆道閉塞症例の内瘻術において有用であると結論付けた

以上、本論文は切除不能悪性胆道閉塞に対する covered EMS の有用性を検討したものである。現在までに covered EMS に関する randomized study は発表されておらず、初めて randomized study で covered EMS の有用性を証明した study であり、学位の授与に値すると考えられる。

審査会時点から、論文の内容中、以下の点が改訂された。

#### 抗腫瘍療法について

Expandable metallic stent(EMS)による治療は切除不能悪性胆道閉塞に対する集学的治療の一環として捉えるべきであり、第三章 **Prospective randomized study** の結果の中で、登録症例の中で抗腫瘍療法を施行した症例数を記載した。また第四章全体の考察及び結論の考察の中で、抗腫瘍療法と EMS の併用について考察を追加した。

#### 累積生存率及び死亡例の取り扱いについて

累積生存率を解析することとし、死亡例を打ち切りとして扱ったことを明記した。また二つの study での累積生存率と Kaplan-Meier のグラフを記載した。

#### 剖検例の検討について

剖検例を開存例と閉塞例に分けて検討した。

#### 膵癌の Sub group analysis について

症例数が少ないので、第三章 **Prospective randomized study** の結果のなかで膵癌症例を局所進行例と遠隔転移例に分けて検討した箇所を削除した。

#### Cover の厚さについて

既存の study と比較して tumor ingrowth が少ない理由を考察し、cover の厚さについて文献を読み直した結果、欧米の study で使用された polyurethane covered Wallstent は 15  $\mu$  m、本 study と同様の作成方法をしている川瀬らの報告では約 50  $\mu$  m であることが判明した。この厚さの違いが tumor ingrowth 発症率の差になっていると推察したことを第四章全体の考察及び結論の考察に記載した。

#### 切除不能悪性胆道閉塞症例の定義について

切除不能悪性胆道閉塞症例を「切除不能（高度進行癌で根治切除が不能な症例、または高齢や合併症のために耐術不能な症例の両方を含む）」と定義し、各項の初出の部分に記載した。

#### 記載法について

論文中の外国語単語の最初の文字を、文頭または固有名詞を除き小文字に統一した。

#### 誤字、脱字の訂正

誤字、脱字、スペルミスを訂正した。