

高知大学学位授与記録

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏名	学位論文の題目	ページ
甲総医博第176号	常風 友梨	Inhibitory effects of the combination of rapamycin with gemcitabine plus paclitaxel on the growth of pancreatic cancer tumors (ゲムシタビンおよびパクリタキセルにラパマイシンを併用することによる膵臓癌増大抑制効果)	1
甲総医博第177号	LELI HESTI INDRIYATI	Influences of Radiographic Silicosis and Drug Supervisor on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in West Java, Indonesia (インドネシア西ジャワ州における胸部X線診断による珪肺症および服薬支援者が多剤耐性結核の発生に与える影響)	6

氏 名（本籍）	常風 友梨（和歌山県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第176号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和7年4月15日
学位論文題目	Inhibitory effects of the combination of rapamycin with gemcitabine plus paclitaxel on the growth of pancreatic cancer tumors (ゲムシタビンおよびパクリタキセルにラパマイシンを併用することによる膵臓癌増大抑制効果)
発 表 誌 名	Human Cell https://doi.org/10.1007/s13577-024-01165-9 2025年 1月 11日

審査委員	主査	教授	瀬尾 智
	副査	教授	佐竹 悠良
	副査	教授	木村 智樹

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	常風 友梨
論 文 題 目	Inhibitory effects of the combination of rapamycin with gemcitabine plus paclitaxel on the growth of pancreatic cancer tumors (ゲムシタビンおよびパクリタキセルにラパマイシンを併用することによる膵臓癌増大抑制効果)	
(論文要旨)		
【背景・目的】 膵管腺がん (PDAC) は、世界で 7 番目に多いがんによる死亡原因であり、5 年生存率は 5 ～10% と非常に低い。PDAC に使用できる治療薬の数は限られており、有望な新規治療薬の開発が強く望まれている。 我々の過去の基礎研究で、膵臓癌マウスモデルにおいて哺乳類のラパマイシン標的(mTOR)を標的とする短鎖干渉 RNA ナノ粒子の抗腫瘍効果を報告した。ここでは、mTOR 阻害剤であるラパマイシンとゲムシタビン・パクリタキセル (GP) (臨床的には進行膵臓癌の治療には nab-パクリタキセルを使用するが、in vivo にてヒトアルブミンに対するマウスのアレルギー反応が懸念されるため、パクリタキセルを使用した)を組み合わせることで腫瘍浸潤および増殖に対してより強い抑制効果を発揮するかどうかを検討し、我々がヒト膵臓癌細胞株由来オルガノイドを用いて新規に確立した膵臓癌マウスモデルを用いて、この 3 剤の併用療法の in vivo 抗腫瘍効果を実証する。		
【方法】 In vitro では、2 種類のヒト膵臓癌細胞株(S2-013 細胞および PANC-1 細胞)を用いてラパマイシンが濃度依存的に mTOR 活性を阻害することを確認した。ラパマイシン、GP、術後膵臓癌の補助療法にて用いられる S-1 の薬効成分である 5-FU、および GP または 5-FU とラパマイシンとの併用を行った計 5 種類の投薬方法において、MTT assay を用いて細胞増殖抑制効果を、invasion assay を用いて細胞浸潤抑制効果を比較した。また、各治療薬で処理された細胞を蛍光標識で染色し、共焦点免疫蛍光顕微鏡で観察した。 In vivo では、ヒト膵臓癌オルガノイド移植マウスモデルを用いてラパマイシンの薬効評価を行った。ラパマイシン単剤群、GP 群、GP とラパマイシン併用群、S-1 単剤群、コントロール群の 5 群(n = 8)にて腫瘍増大抑制効果を比較した。他の mTOR 阻害薬であるエベロリムスにおいても、in vitro, in vivo で		

同様に比較検討を行っている(ただし、エベロリムスにおいてが S2-013 細胞のみでの検討である。)

【結果】

In vitro において、MTT assay ではラパマイシンは細胞増殖を抑制しなかったが、GP と 5-FU、GP および 5-FU とラパマイシンの併用療法は顕著な細胞増殖抑制効果を認めた。また invasion assay では、ラパマイシンと GP の併用が最も細胞浸潤の抑制を示した。共焦点免疫蛍光顕微鏡観察においては、Ki-67 発現レベルはラパマイシン単剤処理の細胞では未処理の細胞と差はなかったが、GP で処理した細胞した細胞はラパマイシン濃度に依存して発現レベルの低下を認めた。また、アクチン構造や細胞突起の形成においてはラパマイシンで処理した細胞において GP で処理した細胞よりが抑制されたことが示された。

ヒト膵臓癌オルガノイド移植マウスモデルを用いた in vivo においては、ラパマイシン単剤投与群と GP 投与群の両群において治療を行わなかったコントロール群に比較して有意な腫瘍増大抑制効果を認めた。さらに、ラパマイシン単剤投与群では GP 投与群よりも強く腫瘍増大を抑制することを明らかにした。一方、エベロリムスは単独療法では腫瘍増殖抑制効果を認めたが、GP との併用療法では効果増強を認めなかった。また、腫瘍浸潤抑制効果は認めず、in vivo では腫瘍増殖抑制効果はラパマイシンと比較し効果を得られなかった。病理学的評価についても示す。

【考察】

我々は以前、PDAC の浸潤と転移の根底にあるメカニズムを調査し、これらのプロセスの主要なメディエータとして mTOR を特定した。PDAC における mTOR 阻害薬であるラパマイシンとエベロリムスの有効性を評価するために、in vitro, in vivo 研究を行った。ラパマイシンと GP の併用は、ラパマイシンの腫瘍浸潤抑制効果と GP の抗腫瘍活性を活用することで、PDAC 患者の予後改善に期待が持てると思われる。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	常風 友梨
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 智	
	副 査 氏 名	佐竹 悠良	
	副 査 氏 名	木村 智樹	

題 目 Inhibitory effects of the combination of rapamycin with gemcitabine plus paclitaxel on the growth of pancreatic cancer tumors
(ゲムシタビンおよびパクリタキセルにラパマイシンを併用することによる膵臓癌増大抑制効果)

著 者 Yuri Jobu, Miki Nishigawa, Kaoru Furihata, Mutsuo Furihata, Kazushige Uchida, Keisuke Taniuchi

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Human Cell
<https://doi.org/10.1007/s13577-024-01165-9>
2025 年 1 月 11 日

要 旨

【背景・目的】

膵管腺がん (PDAC) は、本邦では年間罹患数は 6 番目に多く、死亡数は第 4 位となっている。また 5 年相対生存率は 8%台 と非常に低い。PDAC に使用できる治療薬の数は限られており、有望な新規治療薬の開発が強く望まれている。

発表者の研究室での過去の基礎研究で、膵臓癌マウスモデルにおいて哺乳類のラパマイシン標的 (mTOR) を標的とする短鎖干渉RNAナノ粒子の抗腫瘍効果を報告した。ここでは、mTOR阻害剤であるラパマイシンとゲムシタビン・パクリタキセル (GP) を組み合わせることで腫瘍浸潤および増殖に対してより強い抑制効果を発揮するかどうかを検討し、ヒト膵臓癌細胞株由来オルガノイドを用いて新規に確立した膵臓癌マウスモデルを用いて、この3剤の併用療法の in vivo 抗腫瘍効果が検討された。

【方法】

In vitro では、2 種類のヒト膵臓癌細胞株 (S2-013 細胞および PANC-1 細胞) を用いてラパマイシンが濃度依存的に mTOR 活性を阻害されることが確認された。ラパマイシン、GP、術後膵臓癌の補助療法

にて用いられる S-1 の薬効成分である 5-FU、および GP または 5-FU とラパマイシンの併用を行った計 5 種類の投薬方法において、MTT assay を用いて細胞増殖抑制効果を、invasion assay を用いて細胞浸潤抑制効果が比較された。また、各治療薬で処理された細胞を蛍光標識で染色し、共焦点免疫蛍光顕微鏡で観察した。

In vivo では、ヒト膵臓癌オルガノイド移植マウスモデルを用いてラパマイシンの薬効評価が行われた。ラパマイシン単剤群、GP 群、GP とラパマイシン併用群、S-1 単剤群、コントロール群の 5 群 (n = 8) にて腫瘍増大抑制効果が比較された。他の mTOR 阻害薬であるエベロリムスにおいても、in vitro, in vivo で同様に比較検討が行われている。

【結果・考察】

In vitro において、MTT assay ではラパマイシンは細胞増殖を抑制しなかったが、GP と 5-FU、GP および 5-FU とラパマイシンの併用療法は顕著な細胞増殖抑制効果を認めた。共焦点免疫蛍光顕微鏡観察における Ki67 発現レベルの比較では、MTT assay 同様にラパマイシン単剤では発現抑制は認めなかったが、GP との併用で発現の低下を認めた。また invasion assay では、ラパマイシンと GP の併用が最も細胞浸潤の抑制を示した。共焦点免疫蛍光顕微鏡観察における、膵癌細胞のアクチン構造や細胞突起構造の形成においてはラパマイシンで処理した細胞において、GP で処理した細胞よりアクチン構造や細胞突起構造の形成が抑制されたことが示され、併用することでより形成が抑制された。ヒト膵臓癌オルガノイド移植マウスモデルを用いた in vivo においては、ラパマイシンと GP 併用投与群で著明な腫瘍増大抑制効果を認めた。一方、エベロリムス投与においては、エベロリムスと GP 併用群において control 群との比較では腫瘍浸潤抑制効果を認めたが、ラパマイシンと GP 併用群と比較すると、ラパマイシンと GP 併用群が顕著に腫瘍増大抑制効果を得られていた。この結果は病理組織像の壊死像・浸潤像を見ても反映していると考えられた。

【結論】

ラパマイシンを GP と併用することで、GP で得られる腫瘍増大抑制効果よりも、より著明な腫瘍増大抑制効果が得られた。他の mTOR 阻害薬であるエベロリムスについてはラパマイシンで得られた腫瘍増大抑制効果は得られなかった。ラパマイシンと GP の併用は、ラパマイシンの腫瘍浸潤抑制効果と GP の腫瘍細胞の壊死誘導の二つのメカニズムを活用することで、腫瘍増大抑制に貢献できる可能性があると考えられる。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	LELI HESTI INDRIYATI（インドネシア共和国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第177号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和7年5月20日
学位論文題目	Influences of Radiographic Silicosis and Drug Supervisor on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in West Java, Indonesia （インドネシア西ジャワ州における胸部X線診断による珪肺症および服薬支援者が多剤耐性結核の発生に与える影響）
発 表 誌 名	Environmental Health and Preventive MedicineIn Press

審査委員	主査	教授	山上	卓士
	副査	教授	安田	誠史
	副査	教授	上月	稔幸

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	Leli Hesti Indriyati
論 文 題 目	Influences of Radiographic Silicosis and Drug Supervisor on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in West Java, Indonesia (インドネシア西ジャワ州における胸部 X 線診断による珪肺症および服薬支援者が多剤耐性結核の発生に与える影響)	
(論文要旨)		
Background Indonesia is one of the countries having a significant incidence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB),with nearly half of new and relapsed cases reported among economically productive individuals aged 15 to 44 years in 2018. There is a possibility of contracting TB and transmitting it at work², including at worksites that generate silica dust. Occupational exposure to silica dust and silicosis has been linked to the incidence of TB in some studies. Yet, there is a lack of available data on the association of silicosis with the development of MDR-TB. Several studies revealed that a number of factors such as previous treatment, side effects, diabetes mellitus and treatment adherence to be associated with increased risk of developing MDR-TB . To improve treatment adherence, the World Health Organization recommended <i>Directly Observed Treatment Short Course (DOTS)</i>, which includes Directly Observed Therapy (DOT) as the key element of DOTS. The DOT requires a supervisor to closely monitor patient compliance with medication administration. This supervisor is known as Pengawas Minum Obat (PMO) in Indonesia. Prior research has investigated the effects of DOT with the development of MDR-TB, yet the results of these studies have been inconsistent. Some studies found that PMO has a vital role in the success of TB treatment. However, the Ministry of Health of Indonesia discovered that, in addition to the drugs and patient characteristics, the absence of PMO or lack of monitoring from PMO is a critical element in TB treatment failure¹⁶. This could be one of the reasons for high MDR-TB incidence. Although the DOTS strategy was implemented in Indonesia beginning in 1995, yet the treatment outcome for new and relapsed TB in recent years has been consistently below the global target of 90% treatment success. In this study, we aim to determine (1) the prevalence of silico-tuberculosis among TB patients from referral-to-hospital for lung disease, and (2) to investigate the association of radiographic silicosis and the role of PMO, as well as other clinico-social factors, with MDR-TB in Indonesia. We hypothesized that TB patients with silicosis and supervised treatment by unsupportive PMO are at risk of developing MDR-TB.		
Materials and Methods		
This retrospective case-controlled study was conducted from March to April 2022 at RS Paru Dr.M.Goenawan Partowidigdo (RSPG), a referral hospital for lung disease in West Java, Indonesia. Face-to-face interviews were conducted using structured two-part questionnaires to collect patients' information: (1) the first section collected information about patients' socio-demographic, clinical data, and job history; (2) the second section collected data about the PMO's tasks. The questionnaire on		

PMO's tasks has already been validated and it has 15 questions. Chest x-rays (CXR) were collected from all patients. Participants' anonymity was protected by eliminating personal identifiers.

Results

Risk Factors Associated with Developing MDR-TB

It reveals that having supportive PMO reduced the risk of developing MDR-TB (aOR: 0.31, 95% CI 0.15- 0.62). Other factors that were significantly associated with the risk of developing MDR-TB were marital status (divorced or widowed) (aOR 3.45, 95% CI 1.26- 9.46), alcohol consumption (aOR 1.97, 95%CI 1.05-3.69), , low income (aOR 2.28, 95% CI 1.27-4.09) , longer traveling time to hospital (aOR 7.28, 95%CI 2.92-18.19), unsuccessful previous treatment (relapse, treatment failure, dropping out) and encountering drug side effects (aOR 17.69, 95% CI 8.33-37.57).

Radiographic Finding

Radiographs consistent with silicosis were seen in 17 patients (5.4%), with about 8 people in definite categories and 9 people in the probable group. Among positive cases, we observed that most were ILO profusion 3; in the upper and middle zones, the q shape predominated; 52.9% had large opacities and were dominated by size A. Pleural thickening was seen most prominently at the apex zone.

Discussion

In this hospital-based case-control study, we attempted to determine the association of silicosis and the role of a PMO in developing MDR-TB by surveying and reading chest x-rays of all subjects. Findings indicate that the presence of supportive PMO reduces the risk of developing MDR-TB, but silicosis showed no significant association. Nevertheless, we found that 17 cases (5.4%) had silico-TB in this study, although the small number of positive cases did not allow us the ability to detect statistically significant differences between the groups.

In both silicosis and TB, we had similar opacities, which were small rounded opacities, thus making this study unique. Differences in the characteristic of these opacities were whether they were diffuse or focal, as well as the continuity of their location. The presence of focal small rounded opacities may indicate active TB, as evidenced by the tree-in-bud appearance on a CT.

Neither a job history of silica exposure nor radiographic silicosis increased the likelihood of developing MDR-TB. Radiologic evidence of silicosis is less prevalent with less than seven years of exposure unless the environment is heavily contaminated. In our study, the mean duration of silica exposure between two groups were similar (3.9 ± 7.2 years vs 3.5 ± 7.8 years) and the dust concentration was not disclosed, which could have varied depending on the job.

Although the effectiveness of DOT has been questioned for a long time , this study shows that the existence of a supporting PMO is crucial in preventing TB patients from developing MDR-TB. In our study, most of the PMOs were family members. According to the WHO, health-care workers and trained lay providers were the preferred DOT provider over family members. However, past studies reported positive outcomes in TB treatment where family members serve as DOT providers.

Conclusion

While the development of MDR-TB was not significantly influenced by silicosis, we demonstrated that there is a prevalence of silicosis based on chest radiography. Effective management of several risk factors, including the presence and monitoring of supportive PMO is crucial to reduce the risk of developing MDR-TB. However, support from healthcare professionals and communities is still required in addition to the support of family members who are providing DOT.

論文審査の結果の要旨

	氏 名	LELI HESTI INDRIYATI
審 査 委 員	主 査 氏 名 山上 卓士	
	副 査 氏 名 安田 誠史	
	副 査 氏 名 上月 稔幸	

題 目 Influences of Radiographic Silicosis and Drug Supervisor on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in West Java, Indonesia
(インドネシア西ジャワ州における胸部 X 線診断による珪肺症および服薬支援者が多剤耐性結核の発生に与える影響)

著 者 Leli Hesti Indriyati, Masamitsu Eitoku, Naw Awn J-P, Miki Nishimori, Norihiko Hamada, Neni Sawitri, Narufumi Sukanuma

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Environmental Health and Preventive Medicine
In Press

要 旨

背景・目的:

インドネシアは多剤耐性結核 (MDR-TB) の発生率が顕著な国の 1 つであり、2018 年には新規および再発症例のほぼ半数が 15 歳から 44 歳の生産年齢で報告されている。職場で結核に感染し、伝染する可能性があり、シリカ粉塵を発生させる作業場もその例外ではない。いくつかの研究では、シリカ粉塵への職業的曝露が結核の発生リスクと関連付けられている。しかし、珪肺症と多剤耐性結核の発症との関連性については、ほぼ報告がない。

いくつかの研究により、過去の治療、副作用、糖尿病、治療遵守などの多くの要因が MDR-TB 発症リスクの増加と関連していることが明らかになっている。治療アドヒアランスを向上させるために、世界保健機関は、監督者による直接観察療法 (DOT) を含む直接観察療法短期コース (DOTS) を推奨している。DOT は監督者に対し、患者の服薬遵守を注意深く監視することを義務付けている。この監督者は、インドネシアではペンガワス・ミヌム・オバット (PMO) として知られている。以前の研究では、MDR-TB の発症における DOT の影響が調査されてきたが、これらの研究の結果は一貫していない。一部の研究では、PMO が結核治療の成功に重要な役割を果たしていることが判明した。

インドネシア保健省は、薬剤と患者の特性に加えて、PMO の不在または PMO によるモニタリングの欠如が結核治療の失敗の重要な要素であることを発見した。このことはインドネシアにおいて多剤耐性結核の発生率が高い理由の 1 つである可能性がある。インドネシアでは 1995 年に DOTS 戦略が

実施されたが、近年の新規結核および再発結核の治療成績は、治療成功率 90% という世界目標を一貫して下回っている。

本研究では、(1) 肺疾患のために病院に紹介された結核患者における珪肺結核の有病率を測定すること、(2) インドネシアにおける X 線撮影による珪肺症と PMO の役割、およびその他の臨床社会的要因と MDR-TB との関連性を調査することを目的としている。我々は、珪肺を患い、支持的でない PMO による治療の監督下にある結核患者には、MDR-TB を発症するリスクがあると仮説を立てた。

対象と方法:

本研究は、後ろ向き症例対照研究として、インドネシア西ジャワ州の肺疾患の紹介病院である RS Paru Dr.M.Goenawan Partowidigdo (RSPG)で 2022 年 3 月から 4 月にかけて実施された。この期間中に RSPG を受診した患者の情報を収集するために、構造化された 2 部構成のアンケートを使用して対面面接が実施された。(1) 最初のセクションでは、患者の社会人口統計、臨床データ、職歴に関する情報が収集された。(2) 2 番目のセクションでは、PMO のタスクに関するデータを収集した。PMO のタスクに関するアンケートはすでに妥当性が検証されており、質問が 15 個ある。胸部 X 線 (CXR) をすべての患者から収集した。胸部 X 線のじん肺に関する読影は ILO 分類に基づいて実施し、その確からしさについて、Definite, Probable, Possible, Negative の4段階で判断した。胸部放射線医学専門医と NIOSH B reader が読影を実施した。

多重ロジスティック回帰モデルを当てはめ、各調査変数と MDR-TB との関連を表す多変量調整オッズ比 aOR を計算した。

参加者の匿名性は、個人を特定する情報を排除することで保護された。

結果:

調査期間中の受診結核患者は 351 名、包含基準を満たした患者は 312 名で、MDR-TB (症例群) は 148 名、それ以外 (対照群) は 164 名であった。

MDR-TB のリスク要因

支持的な PMO の存在が多剤耐性結核のリスクが低いことに関連することを明らかにした (aOR: 0.31, 95% CI 0.15-0.62)。MDR-TB のリスクと有意に関連していた他の要因は、婚姻状況 (離婚または死別) (aOR 3.45, 95% CI 1.26-9.46)、アルコール摂取量 (aOR 1.97, 95% CI 1.05-3.69)、低収入 (aOR 2.28, 95% CI 1.27-4.09) であった。さらに、病院までの移動時間が長いこと (aOR 7.28, 95% CI 2.92-18.19)、以前の治療が失敗したこと (再発、治療失敗、脱落)、薬物副作用の経験 (aOR 17.69, 95% CI 8.33-37.57) などがリスクを高めていた。

胸部 X 線所見

珪肺と一致する X 線写真は 17 人の患者 (5.4%) で見られ、そのうち 8 人が Definite に属し、9 人が Probable に分類された。この Definite と Probable のみを陽性と考えた。陽性症例のうち、ほとんどが ILO profusion 3 で、上肺野と中肺野に陰影があり、q タイプが優勢だった。52.9% は大陰影を持ち、A が大半を占めていた。胸膜肥厚は肺尖部で最も顕著に見られた。

考察:

病院で症例対照研究を実施し、すべての被験者の胸部 X 線写真を読影することによって、多剤耐性結核の発症における珪肺症との関連性と PMO の役割を明らかにしようとした。調査結果は、支持的な PMO の存在が MDR-TB の発症リスクを軽減する可能性を示したが、珪肺症を有することと MDR-TB との間には関連性が見られなかった。

珪肺と結核とでは類似した小陰影が見られる。これらの小陰影の特徴の違いは、それらがびまん性であるか、局所的であるか、およびその位置の連続性である。CT 上の tree-in-bud 所見によって示されるように、局所的な小さな丸い不透明の存在は活動性 TB を示している可能性がある。

シリカ曝露の職歴も、X 線撮影による珪肺症も、MDR-TB を発症する可能性を高めることはなかった。珪肺症の放射線学的所見は、作業環境において粉塵曝露が重篤でない限り、曝露期間が 7 年未満であればそれほど頻度が高くない。我々の研究では、2 つのグループのシリカ曝露の平均期間は短く、

また類似していた (3.9 ± 7.2 年 vs 3.5 ± 7.8 年)。作業によって異なる可能性がある粉塵濃度は明らかにされていない。また、珪肺症を有した患者が17例と少なかった。珪肺症とMDR-TBとの関連については、さらに研究が必要である。

DOTの有効性は長い間疑問視されてきたが、この研究は、結核患者のMDR-TB発症を防ぐには、サポートするPMOの存在が重要であることを示している。本研究では、PMOのほとんどは家族であった。WHOによると、家族よりも、医療従事者と訓練を受けた一般医療提供者の方がDOT提供者としては望ましい。しかし、過去の研究では、家族がDOT提供者を務める結核治療において良好な結果が得られたと報告されている。本研究の対象地域では、家族がPMOの役割を果たすことを重視する取り組みが必要である。

結語:

インドネシア西ジャワ州の肺疾患の紹介病院で症例対照研究を実施し、珪肺症はMDR-TBリスクに関連しなかったが、胸部X線による珪肺の有病者が一定の頻度で存在することを実証した。支持的なPMOの存在がMDR-TBリスクが低いことに関連したことから、支持的なPMOの確保と活動のモニタリングを含む、いくつかのリスク要因を効果的に管理することが重要である。DOTを提供している家族のサポートに加えて、医療専門家や地域社会からのサポートも依然として必要である。

公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。質疑応答では、対象とした患者の詳細、結核治療歴の収集法、用いた統計学的解析の詳細、読影者間の一致率、家族が監督者の場合の効果の違い、年一回の検診の意義、インドネシア政府の医療政策への提言、AIやCT診断導入の是非、今後の展望等について質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。

以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士(医学)を授与するに相応しいものと判断し、合格とした。