HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対する金属ステント留置時の膵炎発症予防における内視鏡的乳頭括約筋切開術の効果に関する多施設共同後方視的研究 |
| Author(s) | 加藤，新 |
| Description | 配架番号：2516 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第14052号 |
| Issue Date | 2020-03-25 |
| DOI | https://doi.org/10.14943/doctoral.k14052 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/94723 |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Shin_Kato.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学　位　論　文

膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対する金属ステント留置時の
膵炎発症予防における内視鏡的乳頭括約筋切開術の効果に関する
多施設共同後方視的研究

(Efficacy of endoscopic sphincterotomy in prevention of post-ERCP
pancreatitis after transpapillary metallic stent placement in patients
without main pancreatic duct obstruction,
multicenter retrospective observational study)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

加　藤　　新

# 学　位　論　文

膵管閉塞を伴わない遠位悪性胆管狭窄に対する金属ステント留置時の
膵炎発症予防における内視鏡的乳頭括約筋切開術の効果に関する
多施設共同後方視的研究

(Efficacy of endoscopic sphincterotomy in prevention of post-ERCP
pancreatitis after transpapillary metallic stent placement in patients
without main pancreatic duct obstruction,
multicenter retrospective observational study)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

加　藤　　新

目次

発表論文目録および学会発表目録……1
要　旨……2
略　語　表……5
緒　言……6
研究方法……8
研究結果……16
考　察……21
総括および結論……25
謝　辞……26
利益相反……28
引用文献……29

# 発 表 論 文 目 録 お よ び 学 会 発 表 目 録

本研究の一部は以下の雑誌に投稿中である.

Shin Kato, Masaki Kuwatani, Tsuyoshi Hayashi, Kazunori Eto, Michihiro Ono, Nobuyuki Ehira, Hiroaki Yamato, Itsuki Sano, Yoko Taya, Manabu Onodera, Kimitoshi Kubo, Hideyuki Ihara, Hajime Yamazaki, and Naoya Sakamoto.

Inutility of endoscopic sphincterotomy in prevention of pancreatitis after biliary stent placement

Journal of Gastroenterology and Hepatology

本研究の一部は以下の学会において発表した.

Shin Kato, Masaki Kuwatani, Kazunori Eto, Michihiro Ono, Nobuyuki Ehira, Hiroaki Yamato, Itsuki Sano, Kimitoshi Kubo, Hideyuki Ihara, and Naoya Sakamoto.

Multicenter propensity score-matched analysis for the effect of metallic stent placement without endoscopic sphincterotomy for malignant distal biliary stricture except pancreatic cancer on prevention of post-ERCP pancreatitis

Digestive Disease Week 2019, May 18 to 21st, San Diego, USA.

# 要　旨

【背景と目的】

遠位悪性胆管狭窄（malignant biliary obstruction: MBO）に対する胆管ドレナージ手技として，近年は内視鏡的逆行性胆膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）の手法を用いた内視鏡的胆管ステント留置術（endoscopic biliary stenting: EBS）が主流となっている. EBS には, ERCP 後膵炎（post-ERCP pancreatitis: PEP）発症のリスクがあり，時に致死的である．特に，腫瘍による主膵管閉塞を伴わない症例に口径の大きい胆管金属ステント（metallic stent: MS）を留置する場合の PEP 発症率はより高いとする既報もある．日常臨床においては MS 留置に先立ち内視鏡的乳頭括約筋切開術（endoscopic sphincterotomy: ES）を付加し，ステント留置による膵管口への圧力を減らして PEP の予防を試みることが多い．しかし，膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS 留置の際に ES を付加することが，真に PEP の予防に寄与するのかについて十分な先行研究はなく，学術的な結論は未だ確立していない．本研究の目的は，膵管非閉塞の遠位 MBO に対して経乳頭的に MS を留置するのに先立ち ES を付加することが, PEP 発症のリスクを低減しうるのかを, 多施設共同後方視的研究によって解明することである.

【対象と方法】

2010 年 1 月から 2018 年 3 月までの間に，研究参加 11 施設において膵癌以外の遠位 MBO に対して MS を留置した 292 症例のうち，過去に ES 施行歴のある 109 症例を除外した 183 例を各施設の前向き症例登録データベースより抽出し仮登録した．そのうち，主膵管閉塞（体外式腹部超音波検査，超音波内視鏡検査またはコンピュータ断層撮像検査で腫瘍により主膵管が閉塞し，主膵管径が 3mm 以上に拡張している状態）が確認された 14 症例，データ欠損のある 9 症例を除外した 160 例を解析対象として本登録した. 160 例中, MS 留置直前に ES を付加した症例は 82 例（ES 群), ES を付加しなかった症例は 78 例（非 ES 群）であった．これらの適格対象患者につき，施設毎に患者背景，手技内容，偶発症，血液検査結果, MS 開存期間および打ち切り要因に関する細目をデータシ

ートに入力し，症例集積を行った．本研究における内視鏡手技は，鎮静，鎮痛下にX線透視室にて施行した．十二指腸鏡を十二指腸下行脚まで挿入し，十二指腸乳頭部を正面視したうえで胆管挿管した．挿管後，造影剤の注入で狭窄部を確認した後，術者判断によりESが施行された症例ではこの時点で中切開程度のESが付加された．この後, MSデリバリーシステムを胆管内に挿入し, X線透視下に展開して留置した.

主要評価項目は, PEPの発症率とした．副次評価項目は，出血，胆管炎，穿孔，MS逸脱迷入の発症率, MS閉塞までの時間,およびMS閉塞の発症率とした. Propensity score stabilized inverse probability of treatment weighting method (IPTW法)にて両群間背景因子の調整を行った．偶発症診断および重症度判定は，米国消化器内視鏡学会の内視鏡偶発症診断基準に準拠した.

【結果】

膵管非閉塞の遠位MBO症例において, MS留置後のPEP発症率は, ES群で26.8% (22/82例)，非ES群で23.1% (18/78例）であった．両群間の背景因子をIPTW法で調整後の検討で, PEP発症について両群間に有意差を認めなかった (adjusted odds ratio [95%CI]: 1.23, [0.53-2.81], $p = 0.63$)．手技に関する交絡を除外する目的でPEPをdepending variableとしてロジスティック回帰分析を行ったが, ES，初回乳頭，非ステロイド性消炎鎮痛薬挿肛，企図しない膵管造影および膵管へのガイドワイヤー進展はいずれもPEP発症に寄与しなかった. PEPの重症度は, ES群；軽症17例，中等症4例，重症1例，非ES群；軽症11例，中等症7例であった. ES群の中等症1例，重症1例，非ES群の中等症1例で追加の内視鏡治療（内視鏡的MS抜去）を要した．その他の症例はいずれも保存的加療で軽快した。出血，胆管炎，穿孔，ステント逸脱・迷入の発症についても, ES群，非ES群で差はなかった. MS留置後の閉塞発症率は, ES群では26.8% (22/82例)，非ES群で29.5% (23/78例）であり両群で差はなかった. MS開存期間もES群で中央値131日（2-465日)，非ES群中央値200日（4-864日）で有意差はなかった（$p = 0.215$).

【考察】

本研究の結果, PEP発症はES群で26.8% (22/82例)，非ES群で23.1%

(18/78 例)であり, IPTW 法で背景調整後の検討でも, PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった．この結果は，膵管非閉塞の遠位 MBO に対する MS 留置において, ES 付加が PEP 発症を抑制しないことを示唆している．ゆえに膵管非閉塞症例においても, MS 留置に先立つ ES 付加は経常的には行わず，胆道鏡挿入やデバイス挿入などのために必要な症例に限り付加するなど謙抑的な適応とすべきと考えられる．副次評価項目に設定したその他の偶発症（胆管炎, 出血，穿孔，迷入・逸脱）については両群間で有意差はなかったが，出血は ES 群のみで 1 例認めた．出血は ES に固有の偶発症であり, ES を付加しなければ回避しうる点に留意すべきである．また, MS 留置後の閉塞発症率，開存期間ともに両群間で有意差はないことから, ES の有無は MS 閉塞および MS 開存期間に影響を与えないことも示された.

本研究は前向きの無作為割付研究ではないため，選択バイアスなどの影響は避けられない．ゆえに，今後多施設共同前向き介入試験での追加検討が望まれる．また，本研究での PEP 発症率は 25%と既報（9.7%）と比べても高いが，これまでも膵管非閉塞症例に限って PEP の発症を検討した報告では同様に高い発症率が報告されており，これは大口径である MS の力学的特性による膵管口への強い圧排閉塞の影響によると思われる．さらに, MS 留置後の PEP 発症がプラスティックステントと比べ高率で, ES 付加により PEP 発症の減少が見込めないのであれば，そもそも膵管非閉塞の遠位 MBO 症例に MS を留置するべきではないのではとする疑問も生じうる．しかし, MS の開存期間はプラスティックステントと比較して有意に長期であることは既に明らかであり，本研究結果が直ちに MS 留置の利益を棄損するまでには至らないものと思料する.

【結論】

本研究は，多施設共同後方視的観察研究により，膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS の留置に先立ち, ES を付加することの PEP 発症抑制効果を検討した初めての報告である．本知見からは, ES 付加は PEP 発症を抑制しないことが示された．今後，大規模前向き介入研究で追加の検討を行っていくことが課題となる.

# 略　語　表

EBS, endoscopic biliary stenting

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

ES, endoscopic sphincterotomy

IPTW, inverse probability of treatment weighting method

MBO, malignant biliary obstruction

MS, metallic stent

PEP, post- endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

RBO, recurrent biliary obstruction

Std diff, standardized difference

# 緒　言

遠位悪性胆管狭窄（malignant biliary obstruction: MBO）とは，膵癌あるいは胆道癌，十二指腸乳頭部癌，転移性リンパ節腫大などにより遠位胆管が閉塞し，胆汁が鬱滞することで黄疸，肝機能異常，胆管炎などの臨床像を呈する病態である（Sise and Crichlow, 1978）．閉塞を解除するドレナージ手技としては，十二指腸乳頭部への内視鏡的アプローチが可能な症例には内視鏡的逆行性胆膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）の手法を用いた内視鏡的胆管ステント留置術（endoscopic biliary stenting: EBS)が適応となるほか，外瘻法の一つである経皮経肝的胆管ドレナージ術や外科的ドレナージ術が以前より行われてきた. EBS と外科的ドレナージを比較した前向き比較試験では，処置後の死亡率や合併症発症率などが EBS 群で有意に低いことが示された（Lai et al., 1992). EBS と経皮経肝的ドレナージを比較した前向き研究はないものの，より侵襲度の低い EBS がファーストラインとして選択されるのが通常である（Zimmon et al., 1979).

EBS は一期的な内瘻化が可能な手技であり，経皮経肝処置や外科的ドレナージと比べ侵襲度も低く比較的短期間の入院で処置可能であることなど，患者の quality of life の向上に資する優れた手法であるが，一方で重篤な偶発症を引き起こす可能性があることが知られている．中でも ERCP 後膵炎（post-ERCP pancreatitis: PEP）は重篤化すると時に致死的な転帰を辿り得る偶発症である．その発症率は最近の systematic review によれば 9.7%であり（Kochar et al., 2015)，重症化率は 0.4%，死亡率は 0.11%であった(Andriulli et al., 2007)．特に，腫瘍による主膵管閉塞を伴わない症例に口径の大きい金属ステント（metallic stent: MS）を留置する場合の PEP 発症率はより高い（27.8%, 36.2%）とする既報もある（Shimizu et al., 2013; Sugawara et al., 2017).

ひとたび PEP を発症すれば，入院期間の延長のみならず，予定された治療の開始が著しく遅れるなど患者に大きな不利益を与えかねない．それゆえ, PEP の発症を予防する目的で，胆管へのステント留置に先立ち内視鏡的乳頭括約筋切開術　（endoscopic sphincterotomy: ES）を付加し，ステント留置による膵管口への圧力を減らし，ひいては膵液の流出障害を回避する試みが日常臨床にお

いて広く行われている．しかしながら，膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS 留置の際に ES を付加することが，真に PEP の予防に寄与するのかについて十分な先行研究はなく，学術的な結論は未だ確立していない. PEP 予防目的での ES 付加の有用性はないとする先行研究も存在するものの（Hayashi et al., 2015; Sofi et al., 2016），これらはいずれも膵管閉塞を伴った遠位 MBO 症例を検討の対象としているからである．既に膵管閉塞を来している場合，閉塞により尾側の膵実質が委縮していることが多く, PEP の発症リスクも低くなることは自明である.

本研究の目的は，膵管非閉塞の遠位 MBO に対して経乳頭的に MS を留置するのに先立ち ES を付加することが, PEP 発症のリスクを減らしうるのかを, 多施設共同後方視的研究によって解明することである．本研究は，未だ学術的に結論が出ていない主題へ新たな知見を提示しうる研究であると考える.

# 研　究　方　法

【研究デザイン】

多施設共同後方視的観察研究

【対象】

2010 年 1 月から 2108 年 3 月までの間に，研究参加 11 施設において膵癌以外の遠位 MBO に対して MS を留置した 292 症例のうち，過去に ES 施行歴のある 109 症例を除外した 183 例を各施設の前向き症例登録データベースより抽出し仮登録した．そのうち，主膵管閉塞（体外式腹部超音波検査，超音波内視鏡検査またはコンピュータ断層撮像検査で腫瘍により主膵管が閉塞し，主膵管径が 3mm 以上に拡張している状態）が確認された 14 例およびデータ欠損のある 9 例を除外し，最終的に 160 例を解析対象として本登録した．尚, 160 例中, MS 留置直前に ES を付加した症例は 82 例（ES 群), ES を付加しなかった症例は 78 例（非 ES 群）であった．（図 1）

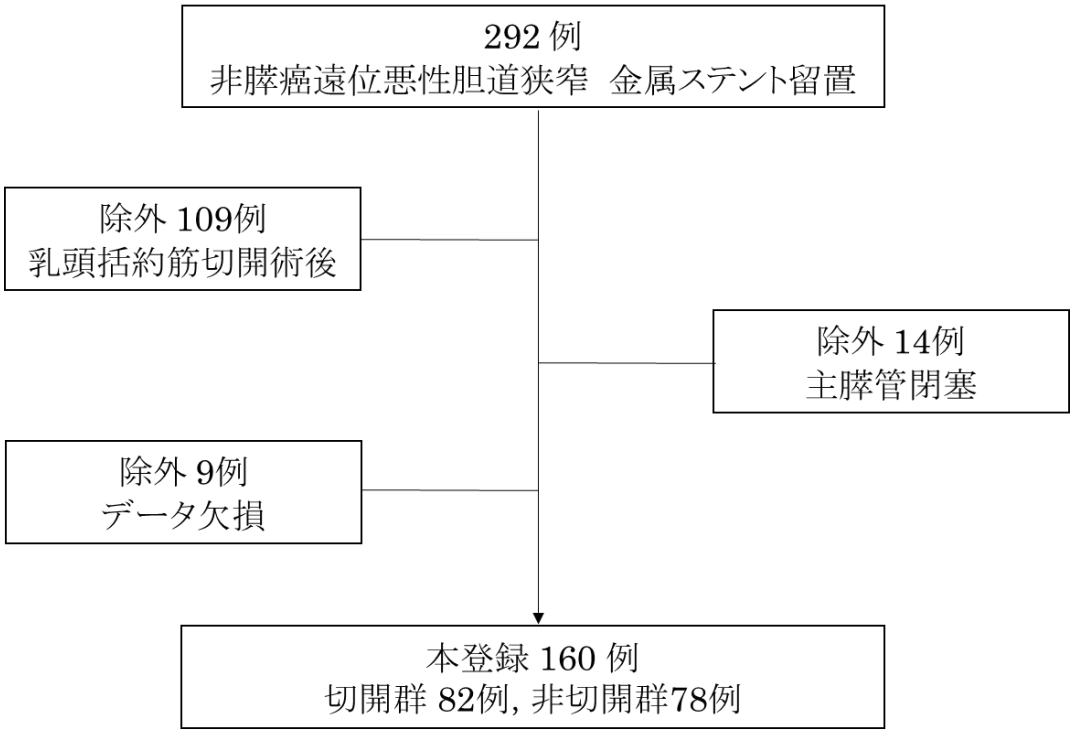


図 1　症例登録フローチャート

【試験のアウトライン】

各施設のデータベースから抽出した上記の適格対象患者につき，施設毎にデータシートを入力し，症例集積を行った．集積データの細目については以下の通り．

１）患者背景

患者識別コード（匿名化した連結可能な ID 番号），年齢，性別，原因疾患，ECOG-PS (European clinical oncology group-performance status)，主膵管径，抗血小板薬および抗凝固薬の内服歴.

２）手技内容

施行施設，施行日，十二指腸乳頭部の状況（先行するプラスティックステントないし経鼻胆管ドレナージチューブの留置歴の有無)，先行留置ステントの詳細，術者の経験年数，胆管挿管に要した時間, MS の種類，施行時の ES 付加の有無，プレカット（胆管挿管困難例に対し，針状ナイフ等を用いて乳頭部表層を切開し，胆管入口部を露出させて胆管挿管する技術）施行の有無，膵管造影の有無，膵管へのガイドワイヤー進展の有無，手技前後の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs）挿肛の有無.

３）偶発症（定義および重症度については後述）

PEP，胆管炎，穿孔，出血の発生の有無，発生日，対処，重症度，入院期間延長，転帰. MS 逸脱・迷入および入れ替えの有無と発生日．処置前後の自覚症状（腹痛，発熱).

４）血液検査結果

ERCP 前および後（施行後 24 時間以内）の以下の採血項目の結果．白血球数，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，血小板数, AST (aspartate aminotransferase）値, ALT (alanine aminotransferase）値，γ GTP (γ glutamyltransferase）値, ALP (alkaline phosphatase）値, CRP (C-reactive protein）値，血清アミラーゼ値，リパーゼ値.

５）MS 開存期間および打ち切り要因

MS 開存：再発性胆管閉塞（recurrent biliary obstruction：RBO）までの期間. RBO は，血液検査で肝機能異常を呈し，内視鏡的処置（ステント交換やクリーニング）を要した状況と定義．また，死亡，原疾患の手術，転医，フォローの中断を打ち切り要因とした.

【内視鏡手技】

X 線透視室にて鎮静，鎮痛下に十二指腸鏡（TJF260V, JF260V または TJF240； オリンパスメディカルシステム社）を十二指腸下行脚まで挿入．十二指腸乳頭部を正面視し胆管挿管を行った．胆管挿管法は wire-guided cannulation（ガイドワイヤーで胆管開口部を探る手法）を基本とし，困難な場合には造影法（造影剤を注入して胆管を造影し，それをメルクマールにカテーテルまたはガイドワイヤーを胆管内に進展させる手法）ないし double guidewire 法（膵管にガイドワイヤーを留置して共通管を直線化し，そのうえで胆管をガイドワイヤーで探る手法）を併用した．胆管挿管が得られたのち，造影剤を注入して胆管狭窄部を評価した．術者判断により ES が施行された症例ではこの時点で sphincterotome（CleverCut3V；オリンパスメディカルシステム社または AutotomeTM RX；ボストンサイエンティフィック社）を用いて切開が付加され, ES の程度は中切開（図 2）を基本とした.この後, MS デリバリーシステムを胆管内に挿入し，X 線透視下に展開して留置を行った．用いた MS の種類について以下に示す（表 1，図 3）．すべての手技は最低 1 泊 2 日の入院管理下に施行した.

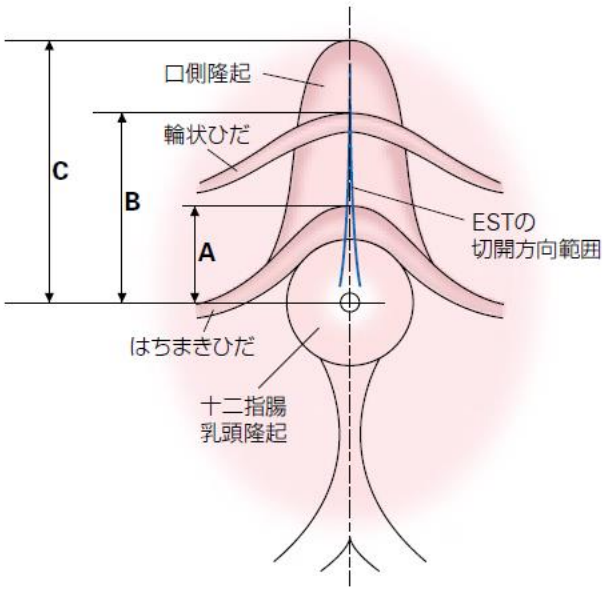


図 2 ES の切開範囲．小切開（A）：はちまきひだ上縁まで．中切開（B）：小切開と大切開の間．大切開（C）：口側隆起まで．
(Technical Spotlight vol.7, Boston Scientific より引用)

表 1 用いた金属ステントの種類

| | ES 群 | 非 ES 群 |
|---|---|---|
| **Fully covered MS** | **41** | **41** |
| (10×50mm) | (1) | (3) |
| (10×60mm) | (22) | (24) |
| (10×70mm) | (2) | (4) |
| (10×80mm) | (15) | (9) |
| (10×100mm) | (1) | (1) |
| **Partially covered MS** | **33** | **27** |
| (10×60mm) | (29) | (17) |
| (10×80mm) | (4) | (10) |
| **Bare MS** | **8** | **10** |
| (10×40mm) | (1) | |
| (10×60mm) | (7) | (7) |
| (10×70mm) | | (1) |
| (10×80mm) | | (2) |

図 3-1 bare MS

図 3-2 partially covered MS

図 3-3 fully covered MS

Bare MS は金属面がむき出しなのに対し, fully covered MS は全体が腫瘍の ingrowth を防止するためのカバで一被覆されている. Partially covered MS は両端の約 5mm 部分のみ被覆がない. （BONA biliary stent）

【偶発症の定義】

偶発症の診断および重症度判定は，米国消化器内視鏡学会（American Society for Gastrointestinal Endoscopy）の内視鏡偶発症診断基準（A lexicon for endoscopic adverse events：report of an ASGE workshop）(Cotton et al., 2010）に拠り行った．すなわち, PEP, 典型的な上腹部痛と膵酵素（血清アミラーゼ、リパーゼ）値の施設上限値 3 倍以上の上昇；胆管炎, 38℃以上の発熱および 24 時間以上継続する胆汁鬱滞症状；穿孔，消化管外に漏出したガス像または腸管内容物の画像的証明；出血，吐下血または 2g/dL 以上のヘモグロビン値の低下．また重症度評価については以下の表 2 の通り．

表 2 偶発症の重症度判定基準（文献 9 を改変）

| | 軽症 | 中等症 | 重症 | 致死的 |
|---|---|---|---|---|
| 内視鏡手技の中断を要した（あるいは開始できなかった）場合 | ○ | | | |
| 術後に他の医師へコンサルテーションを要した場合 | ○ | | | |
| 予定外の麻酔や呼吸の管理（意識下鎮静中の気管内挿管など） | | ○ | | |
| 3 日以内の予定外入院あるいは入院期間延長 | ○ | | | |
| 4-10 日の予定外入院あるいは入院期間延長 | | ○ | | |
| 11 日以上の予定外入院あるいは入院期間延長 | | | ○ | |
| 1 日の集中治療室入室 | | ○ | | |
| 2 日以上の集中治療室入室 | | | ○ | |
| 輸血を要した場合 | | ○ | | |
| 再度の内視鏡施行を要した場合 | | ○ | | |
| 透視下治療を要した場合 | | ○ | | |
| 侵襲的治療を要した皮膚障害 | | ○ | | |
| 手術的治療を要した場合 | | | ○ | |
| 非可逆的な身体障害 | | | ○ | |
| 死亡 | | | | ○ |

【評価項目】

主要評価項目は, PEP の発症率とした. 副次評価項目は, 出血, 胆管炎, 穿孔, MS 逸脱迷入の発症率, MS 閉塞までの時間,および MS 閉塞の発症率とした.

【統計解析】

Propensity score stabilized by inverse probability of treatment weighting method (IPTW 法) にて両群間背景因子の調整を行った。すなわち性別, 年齢, 初回乳頭, NSAIDs 挿肛, 膵管への造影剤注入, 膵管へのガイドワイヤー進展, 閉塞原因疾患, 術者の経験年数, および患者の ECOG-PS といった変数について傾向スコアを算出し, 逆数をとって重み付けし背景因子を可及的に統一した. また, 手技に関する交絡を除外する目的で PEP を dependent variable として, ‘ES’, ‘初回乳頭’, ‘NSAIDs 挿肛’, ‘企図しない膵管造影’および‘膵管へのガイドワイヤー進展’を各独立因子としてロジスティック回帰分析を行った. MS 閉塞および開存期間の解析については log-rank test を用いた. Categorical data の解析は, $\chi^2$ 検定を行った. 統計解析ソフトウェアは Stata 15 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用い, 臨床統計家にコンサルティングの上行った. 尚, いずれの検定においても、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した.

【被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮】

本研究は, 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示）およびヘルシンキ宣言（2013 年改訂）を遵守し, 北海道大学病院および参加各施設の臨床研究審査委員会の承認を受けて実施した（北海道大学病院自主臨床研究審査委員会　自 018–0085).

研究実施に係るデータ類を取扱う際は, 被験者の個人情報保護に十分配慮し, 研究の結果を公表する際は, 被験者を特定できる情報を含まないようにした.

本研究は後方視的観察研究であり、本研究に参加することにより不利益は生じない.

【研究参加施設】

1）北海道大学病院　消化器内科
2）岩見沢市立総合病院　消化器内科
3）北見赤十字病院　消化器内科
4）国家公務員共済組合連合会斗南病院　消化器内科
5）釧路ろうさい病院　消化器内科
6）国立病院機構函館病院　消化器内科
7）国立病院機構北海道医療センター　消化器内科
8）NTT 東日本札幌病院　消化器内科
9）製鉄記念室蘭病院　消化器・血液腫瘍内科
10）手稲渓仁会病院　消化器病センター
11）苫小牧市立病院　消化器内科

【研究事務局・データベース管理】

北海道大学病院　消化器内科

【臨床試験登録】

この臨床試験は, University Hospital Medical Information Network, Clinical Trial Registry (UMIN-CTR) に登録した上で行った（UMIN 000036714).

# 研　究　結　果

【患者および手技背景】

対象患者（ES 群 82 例，非 ES 群 78 例）および手技の背景を表 3 に示す．平均年齢は ES 群 74.52 歳，非 ES 群 76.33 歳（standardized difference, std diff; 13.2）であり，男女比は ES 群 33:49，非 ES 群 36:42 (std diff; 11.9）であった．先行するプラスティックステントないし経鼻胆管ドレナージチューブの留置歴なし（ES 群 57 例，非 ES 群 35 例, std diff; 51.1), NSAIDs 挿肛（ES 群 6 例，非 ES 群 13 例, std diff; 28.9)，乳頭部癌（ES 群 4 例，非 ES 群 9 例, std diff; 24.3）は両群間でばらつきが目立つ. IPTW 法にて背景調整を行った結果，図 4 に示すようにいずれの背景因子でも std diff は 10%未満となり良好に両群間の背景が調整された.

表 3　患者、手技背景

| | ES 群 82 | 非 ES 群 78 | Standardized diff. |
|---|---|---|---|
| 年齢 | 74.52 (SD:16.19) | 76.33 (SD:10.68) | 13.2 |
| 性別，男性 | 33 (40.24%) | 36 (46.15%) | 11.9 |
| 先行留置ステントなし | 57 (69.51%) | 35 (44.87%) | 51.1 |
| NSAID 挿肛 | 6 (7.32%) | 13 (16.67%) | 28.9 |
| 膵管造影 | 14 (17.07%) | 8 (10.26%) | 19.8 |
| 膵管ガイドワイヤー進展 | 21 (25.61%) | 15 (19.23%) | 15.2 |
| 胆管癌 | 35 (42.68%) | 36 (46.15%) | 6.9 |
| 胆嚢癌 | 12 (14.63%) | 9 (11.54%) | 9.1 |
| 乳頭部癌 | 4 (4.88%) | 9 (11.54%) | 24.3 |
| リンパ節転移 | 31 (37.8%) | 24 (30.77%) | 14.8 |
| 術者経験 5 年未満 | 22 (26.83%) | 18 (23.08%) | 8.6 |
| 術者経験 5 年–10 年 | 28 (34.15%) | 30 (38.46%) | 8.9 |
| 術者経験 10 年以上 | 32 (39.02%) | 30 (38.46%) | 1.1 |
| ECOG-PS > 2 | 22 (25.83%) | 28 (35.9%) | 19.5 |

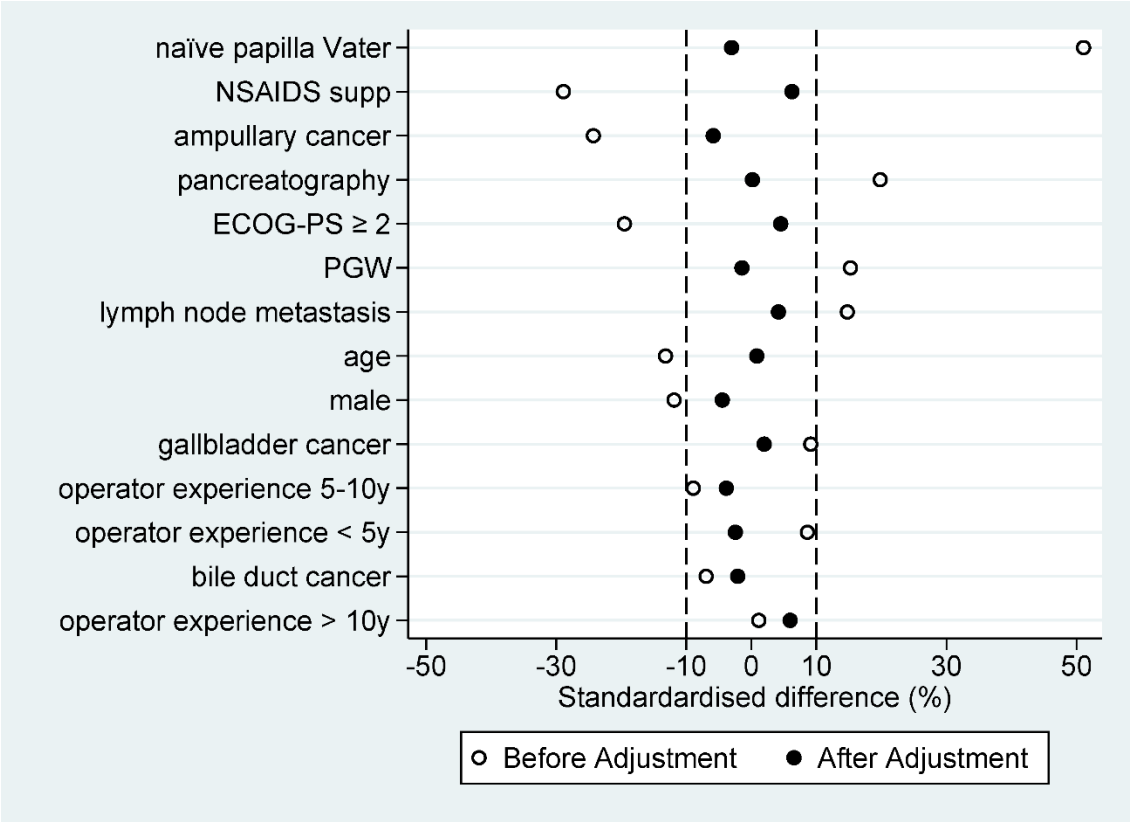


図 4　IPTW 法施行前後の背景因子の standardized difference.

【偶発症；PEP 発症率】

PEP の発症は, ES 群で 26.8% (22/82 例), 非 ES 群で 23.1% (18/78 例) であった. 背景非調整での解析では, 両群間に有意な差を認めなかった (unadjusted odds ratio [95%CI]: 1.22 [0.60–2.51]). IPTW 法で背景因子調整後の検討でも, PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった (adjusted odds ratio [95%CI]: 1.23, [0.53–2.81], $p = 0.63$) (表 4).

手技に関する交絡を除外する目的で PEP を dependent variable としてロジスティック回帰分析を行った結果を表 5 に示す. PEP 発症への影響が予想される因子‘ES’, ‘初回乳頭’, ‘NSAIDs 挿肛’, ‘企図しない膵管造影’および‘膵管へのガイドワイヤー進展’はいずれも PEP 発症に寄与しなかった.

PEP の重症度は, ES 群；軽症 17 例, 中等症 4 例, 重症 1 例, 非 ES 群；軽症 11 例, 中等症 7 例であった. ES 群の中等症 1 例, 重症 1 例, 非 ES 群の中等症 1 例で追加の内視鏡治療（内視鏡的 MS 抜去）を要した。その他の症例はいずれも保存的加療で軽快した。

表 4　PEP 発症率

| 調整前解析 | | 調整後解析 | | *p* value |
|---|---|---|---|---|
| Odds ratio | 95%CI | Odds ratio | 95% CI | |
| 1.22 | 0.60–2.51 | 1.23 | 0.53–2.81 | 0.63 |
| | | | | |
| | ES 群 | | 非 ES 群 | |
| PEP (%) | 22 (26.8) | | 18 (23.1) | |

表 5　PEP を dependent variable としたロジスティック回帰分析

| | Odds ratio | 95%CI | *p* value |
|---|---|---|---|
| ES | 1.22 | 0.57–2.62 | 0.614 |
| 先行留置ステントなし | 1.13 | 0.49–2.62 | 0.774 |
| NSAID 挿肛 | 1.96 | 0.69–5.55 | 0.207 |
| 膵管造影 | 1.29 | 0.42–3.93 | 0.659 |
| 膵管ガイドワイヤー進展 | 1.69 | 0.64–4.48 | 0.287 |

【偶発症；出血，胆管炎，穿孔および MS 逸脱・迷入】

出血は ES 群でのみ 1 例（1.2%）認めた．胆管炎は ES 群で 4 例（4.9%），非 ES 群で 3 例（3.9%）であった．穿孔は両群とも認めなかった．MS 逸脱・迷入は両群とも 3 例（ES 群；3.7%，非 ES 群 3.8%）であった（表 6）．いずれも，両群間で有意な差はみられなかった．

表 6　出血，胆管炎，穿孔，逸脱迷入発症率

| | ES 群 | 非 ES 群 | *p* value |
|---|---|---|---|
| 出血（%） | 1 (1.2) | 0 | 0.979 |
| 胆管炎（%） | 4 (4.9) | 3 (3.8) | 0.946 |
| 穿孔（%） | 0 | 0 | 1 |
| 逸脱・迷入（%） | 3 (3.7) | 3 (3.8) | 0.723 |

【MS 閉塞】

観察期間の中央値は, ES 群 107 日（1–644 日), 非 ES 群 66 日（2–864 日). 観察期間中 recurrent biliary obstruction (RBO) は ES 群では 22 例（26.8%), 非 ES 群で 23 例（29.5%）であった. ほか, ES 群では 29 例が原病死, 18 例が転院, 2 例が PEP により内視鏡的に MS を抜去し観察終了となり, 11 例は特にイベントなく観察満了した. 非 ES 群では 21 例が原病死, 24 例が転院, 4 例が外科切除, 1 例が PEP により内視鏡的に MS を抜去し観察終了となり, 5 例は特にイベントなく観察満了した.

RBO までの期間の中央値は ES 群で 131 日（2-465 日), 非 ES 群で 200 日 (4–864 日)であった. 各群症例の RBO, 打ち切りまでの期間を示したカプランマイヤー曲線を図 5 に示す. Log-rank 検定では開存期間に有意差は認めなかった（$p = 0.215$).

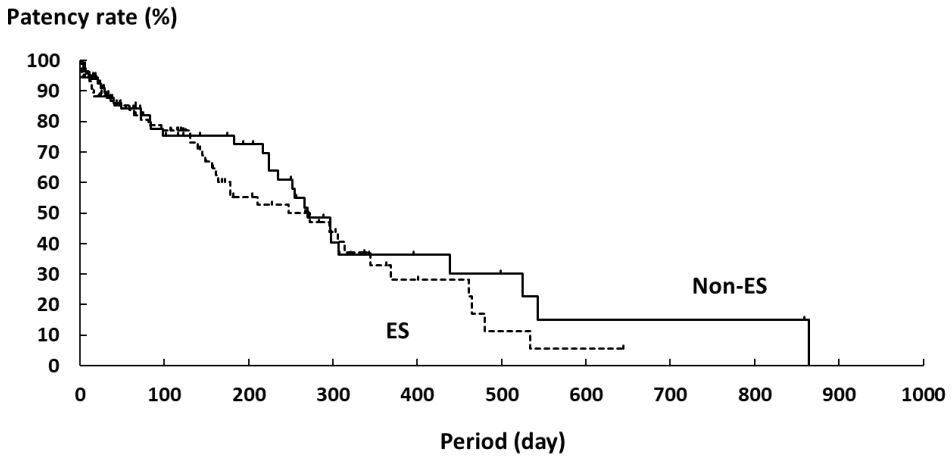


図 5　MS 開存曲線

# 考　　察

PEP は ERCP に関連する深刻な偶発症のひとつであり，最新の systematic review によれば発症率は 9.7%である（Kochar et al., 2015).

PEP の発症機序については未だ全容は解明されていないものの，十二指腸乳頭部に機械的刺激を加えることにより，膵管閉塞に伴う膵液流出障害が生じて hydrostatic pressure の恒常性が阻害されることを引き金として，膵液内への腸液，胆汁混入による化学的炎症カスケードの活性化，細菌侵入に伴うアレルギー免疫反応等が複合的に作用して引き起こされるのではないかと考えられている（Freeman, 2002; Freeman et al., 2001; Hofbauer et al., 1998; Karne and Gorelick, 1999).

ERCP 施行直後に NSAIDs を挿肛することで有意に PEP 発症を抑制しうるとの報告が最近注目されたが（Elmunzer et al., 2012)，未だ決め手となる PEP 予防法は確立していない．解剖学的に十二指腸乳頭部の膵管口および胆管口は極めて近接しており，胆管にステントを挿入することは膵管口圧排による膵液流出障害を惹起し PEP 発症につながり得る．ゆえに日常臨床おいては経乳頭的胆管ステント留置に先立ち ES を付加し，ステントによる乳頭部への負荷を軽減することで流出障害を回避して PEP を予防しようとする試みが行われてきた. ES は上記の PEP 予防の為のみならず，胆管内に胆道鏡や特殊な生検デバイスを挿入する際には，挿入の抵抗を減少させ手技をスムーズに行うために必要な処置であり臨床上の意義は大きい．一方で, ES は後出血や穿孔などの重篤な偶発症を引き起こし得る手技であり（Cui et al., 2014; Sofi et al., 2016)，その適応は厳密なエビデンスに基づき検討されるべきである.

しかし，ステント留置前に ES を付加することで真に PEP の発症を抑制できるのかについては，効果ありなしの研究結果報告が伯仲し，未だ学術的な結論が出ているとは言い難いのが現状である（Giorgio and Luca, 2004; Kaffes et al., 2005; Kawakubo et al., 2016; Simmons et al., 2008; Sofi et al., 2016)．現在 Kato らにより胆管狭窄に対するプラスティックステント留置に先立つ ES 付加の PEP 抑制効果を検討する多施設共同大規模前向き介入試験が進行中であり，その結果が注目されている（Kato et al., 2017).

プラスティックステントより大口径で，膵管閉塞のリスクも高い MS に関して, ES 付加は PEP 発症を抑制しうるのであろうか. Hayashi らは，前向き介入研究で膵癌による遠位 MBO に対して MS を留置する際の ES 付加の効果を検討し, PEP 発症を抑制しないと報告している（Hayashi et al., 2015）．また Sofi らは，胆道閉塞への MS を含む内視鏡的ドレナージに関する既報 9 報（Artifon et al., 2008; Banerjee et al., 2011; Giorgio and Luca, 2004; Hayashi et al., 2015; Margulies et al., 1999; Nakahara et al., 2013; Shimizu et al., 2013; Wilcox et al., 2014; Zhou et al., 2012）に対して systematic review・meta-analysis を行い検討した結果，同様に ES 付加は PEP 発症を抑制しないとした (Sofi et al., 2016)．但し，これらの検討は主として膵癌などによる主膵管閉塞症例を対象としており，膵管非閉塞の MBO での効果を検討したわけではない.

本研究は，対象を膵管非閉塞例の遠位 MBO に限定して，大口径 MS 留置に先立つ ES 付加の PEP 発症抑制に掛る効果を検討したものであり，未だ学術的に結論が出ていない論点への解を提示しうる意味で，新規性のある研究である.

本研究の結果, PEP 発症は ES 群で 22 例（26.8%），非 ES 群で 18 例 (23.1%)であり, IPTW 法で背景因子調整後の検討でも, PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった（adjusted odds ratio [95%CI]: 1.23, [0.53-2.81], $p$ = 0.63)．この結果は，膵管非閉塞の遠位 MBO に対する大口径 MS 留置においても, ES 付加が PEP 発症を抑制しないことを示唆している．ゆえに膵管非閉塞症例においても, MS 留置に先立つ ES 付加は経常的には行わず，胆道鏡挿入やデバイス挿入などのために必要な症例に限り付加するなど謙抑的な適応とする余地があると考えられる．これまで，膵管非閉塞例への MS 留置に先立つ ES 付加の PEP 抑制に掛る効果について検討した先行研究はなく単純な比較検討は難しいものの, Sofi らの meta-analysis は膵管非閉塞であることが多い bile leak 症例に対するプラスティックステント留置の際の ES 付加について PEP 抑制の効果はあるとしており（Risk difference [95%CI]: -0.05, [-0.10--0.01], $p$ = 0.03 ) (Sofi et al., 2016)，本研究の結果と反する．これは MS がプラスティックステントよりも口径が大きいことや留置後の力学的特性による可能性がある.

副次評価項目に設定したその他の偶発症（胆管炎，出血，穿孔，迷入・逸脱）については両群間で有意差はなかったが，出血は ES 群のみで 1 例認めた．出血は ES に固有の偶発症であり, ES を付加しなければ回避しうる点に留意すべ

きである．また, MS 留置後の RBO 発症率と MS 開存期間についても両群で有意差はなく, ES の有無は RBO および MS 開存期間に影響を与えないことが示された.

本研究の限界および課題について，以下に示す.

第一に，本研究は前向きの無作為割付研究ではない．後方視的研究ゆえのバイアスの影響は避けられず，例えば ES の施行の有無に関しても術者に一任されている点や，施設間の処置方針の不統一などによる選択バイアスがあげられる．とりわけ, ES 施行対象の選択が術者判断に依存していることは, PEP のリスクの高い対象に，より濃厚に ES が付加された可能性も排除できず，これは結果に影響を与える可能性がある．そのような点からも，今後，多施設共同前向き介入試験を行い，バイアスを排除した状況下での追加検討が望まれる.

第二に，本研究における PEP の発症率が全体で 25%と，前述の systematic review の 9.7% (Kochar et al., 2015)と比較しても高い点である．しかし，これに関しては腫瘍による主膵管閉塞を伴わない症例に MS を留置する場合の PEP 発症率は，プラスティックステントを留置する場合より高い（27.8%, 36.2%）とする既報（Shimizu et al., 2013; Sugawara et al., 2017）が存在する. MS 留置が高率に PEP を引き起こすメカニズムについて, Isayama らは大口径の MS の同心円方向の拡張力（radial force）および垂直方向への直線化力（axial force）により，十二指腸乳頭部の膵管開口部が圧排閉塞し膵液流出が不良になるためであり，特に MS 留置に際して ES の付加により十分に開口部への圧力を軽減させることは困難であるとしている（Isayama et al., 2016）．先に, bile leak 症例へプラスティックステントを留置する際の ES 付加が有効であるとの既報（Sofi et al., 2016)を示したが，それは小口径で拡張力も直線化力も限定されるプラスティックステントであるがゆえの結果と考える.

第三に, MS 留置後の PEP 発症がプラスティックステントと比べ高率で，かつ ES 付加により PEP 発症の減少が見込めないのであれば，そもそも膵管非閉塞の遠位 MBO 症例に MS を留置するべきではないのではとする疑問が生じうる点である．確かに PEP 発症率は高率であるが, 40 例中 28 例（70%）は軽症で重症例は 1 例（2.5%）のみであり，基本的に保存的加療で軽快し得た．加えて, MS の開存期間はプラスティックステントと比較して有意に長期であること

は既に明らかであり（Adams et al., 2012; Boulay et al., 2010; Cote et al., 2016; Lawrence et al., 2006; Mukai et al., 2013; Perdue et al., 2008; Wasan et al., 2005), PEP 発症高率であることおよび ES で PEP 発症が抑制されないことが MS 留置の利益を棄損するまでには至らないものと思料する．膵管非閉塞症例への MS 留置の際の PEP 予防策として，例えば膵管ステントの併用の効果の検討などを前向きの設定で行っていくことが今後の課題となる．

# 総　括　お　よ　び　結　論

本研究で得られた新知見は以下の通りである.

1）膵管非閉塞の遠位 MBO 症例において, MS 留置後の PEP 発症率は, ES 群で 26.8% (22 例), 非 ES 群で 23.1% (18 例) であった. 両群間の背景因子を IPTW 法で調整後の検討で, PEP 発症について両群間に有意差を認めなかった (adjusted odds ratio [95%CI]: 1.23, [0.53-2.81], p = 0.63).

2）出血, 胆管炎, 穿孔, ステント逸脱・迷入といった偶発症の発症についても, ES 群, 非 ES 群で差はなかった. ステント開存期間も両群間で有意差はなかった.

本研究は, 多施設共同後方視的観察研究により, 膵管非閉塞の遠位 MBO に対して MS を留置するのに先立ち, ES を付加することの PEP 発症抑制効果を検討した初めての報告である. 知見からは, ES 付加は PEP 発症を抑制しないことが示された.

本研究は後方視的観察研究であることから, 今後大規模前向き介入研究で追加の検討を行うべきである. また, 膵管非閉塞遠位 MBO での MS 留置で高率に発症する PEP の予防法として ES 以外の手法の探索が課題となる.

# 謝　　辞

本研究の遂行，発表，論文執筆にあたり，以下の先生方のご指導をいただきました.

北海道大学大学院医学研究院　消化器内科学
坂本　直哉　先生，桒谷　将城　先生

本研究の実施にあたり，以下の先生方に症例登録につきご協力をいただきました.

岩見沢市立総合病院　消化器内科
　大和　弘明　先生
北見赤十字病院　消化器内科
　江平　宣起　先生
国家公務員共済組合連合会斗南病院　消化器内科
　庵原　秀之　先生
釧路ろうさい病院　消化器内科
　佐野　逸紀　先生
国立病院機構函館病院　消化器内科
　久保　公利　先生
国立病院機構北海道医療センター　消化器内科
　多谷　容子　先生
NTT 東日本札幌病院　消化器内科
　小野寺　学　先生
製鉄記念室蘭病院　消化器・血液腫瘍内科
　小野　道洋　先生
手稲渓仁会病院　消化器病センター
　林　毅　先生
苫小牧市立病院　消化器内科
　江藤　和範　先生

本研究のデータ解析にあたり，臨床統計家として以下の先生にご協力をいただきました.

京都大学大学院医学研究科　地域医療システム学講座医療疫学分野
山崎　大　先生

ここに，各先生方のご指導，ご協力に心より深謝申し上げます.

併せて，研究にご協力いただきました患者様に，この場を借りて感謝の意を表します.

## 利　益　相　反

本研究に関して，開示すべき利益相反関連事項は存在しない．

# 引　用　文　献

Adams, M.A., Anderson, M.A., Myles, J.D., Khalatbari, S., and Scheiman, J.M. (2012). Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. Journal of gastrointestinal oncology *3*, 309-313.

Andriulli, A., Loperfido, S., Napolitano, G., Niro, G., Valvano, M.R., Spirito, F., Pilotto, A., and Forlano, R. (2007). Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. The American journal of gastroenterology *102*, 1781-1788.

Artifon, E.L., Sakai, P., Ishioka, S., Marques, S.B., Lino, A.S., Cunha, J.E., Jukemura, J., Cecconello, I., Carrilho, F.J., Opitz, E.*, et al.* (2008). Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial. Journal of clinical gastroenterology *42*, 815-819.

Banerjee, N., Hilden, K., Baron, T.H., and Adler, D.G. (2011). Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction. Digestive diseases and sciences *56*, 591-595.

Boulay, B.R., Gardner, T.B., and Gordon, S.R. (2010). Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. Journal of clinical gastroenterology *44*, 452-455.

Cote, G.A., Slivka, A., Tarnasky, P., Mullady, D.K., Elmunzer, B.J., Elta, G., Fogel, E., Lehman, G., McHenry, L., Romagnuolo, J.*, et al.* (2016). Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. Jama *315*, 1250-1257.

Cotton, P.B., Eisen, G.M., Aabakken, L., Baron, T.H., Hutter, M.M., Jacobson, B.C., Mergener, K., Nemcek, A., Jr., Petersen, B.T., Petrini, J.L.*, et al.* (2010). A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. Gastrointestinal

endoscopy *71*, 446-454.

Cui, P.J., Yao, J., Zhao, Y.J., Han, H.Z., and Yang, J. (2014). Biliary stenting with or without sphincterotomy for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. World journal of gastroenterology *20*, 14033-14039.

Elmunzer, B.J., Scheiman, J.M., Lehman, G.A., Chak, A., Mosler, P., Higgins, P.D., Hayward, R.A., Romagnuolo, J., Elta, G.H., Sherman, S.*, et al.* (2012). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. The New England journal of medicine *366*, 1414-1422.

Freeman, M.L. (2002). Adverse outcomes of ERCP. Gastrointestinal endoscopy *56*, S273-282.

Freeman, M.L., DiSario, J.A., Nelson, D.B., Fennerty, M.B., Lee, J.G., Bjorkman, D.J., Overby, C.S., Aas, J., Ryan, M.E., Bochna, G.S.*, et al.* (2001). Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointestinal endoscopy *54*, 425-434.

Giorgio, P.D., and Luca, L.D. (2004). Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. World journal of gastroenterology *10*, 1212-1214.

Hayashi, T., Kawakami, H., Osanai, M., Ishiwatari, H., Naruse, H., Hisai, H., Yanagawa, N., Kaneto, H., Koizumi, K., Sakurai, T.*, et al.* (2015). No benefit of endoscopic sphincterotomy before biliary placement of self-expandable metal stents for unresectable pancreatic cancer. Clinical gastroenterology and hepatology *13*, 1151-1158.e1152.

Hofbauer, B., Saluja, A.K., Lerch, M.M., Bhagat, L., Bhatia, M., Lee, H.S., Frossard, J.L., Adler, G., and Steer, M.L. (1998). Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. The American journal of physiology *275*, G352-362.

Isayama, H., Nakai, Y., Hamada, T., Matsubara, S., Kogure, H., and Koike, K.

(2016). Understanding the Mechanical forces of Self-Expandable Metal Stents in the Biliary Ducts. Current gastroenterology reports *18*, 64.

Kaffes, A.J., Hourigan, L., De Luca, N., Byth, K., Williams, S.J., and Bourke, M.J. (2005). Impact of endoscopic intervention in 100 patients with suspected postcholecystectomy bile leak. Gastrointestinal endoscopy *61*, 269-275.

Karne, S., and Gorelick, F.S. (1999). Etiopathogenesis of acute pancreatitis. The Surgical clinics of North America *79*, 699-710.

Kato, S., Kuwatani, M., Sugiura, R., Sano, I., Kawakubo, K., Ono, K., and Sakamoto, N. (2017). Effect of endoscopic transpapillary biliary drainage with/without endoscopic sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with biliary stricture (E-BEST): a protocol for a multicentre randomised controlled trial. BMJ open *7*, e017160.

Kawakubo, K., Kawakami, H., Kuwatani, M., Haba, S., Kudo, T., Taya, Y.A., Kawahata, S., Kubota, Y., Kubo, K., Eto, K.*, et al.* (2016). Lower incidence of complications in endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. World journal of gastrointestinal endoscopy *8*, 385-390.

Kochar, B., Akshintala, V.S., Afghani, E., Elmunzer, B.J., Kim, K.J., Lennon, A.M., Khashab, M.A., Kalloo, A.N., and Singh, V.K. (2015). Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. Gastrointestinal endoscopy *81*, 143-149.e149.

Lai, E.C., Mok, F.P., Tan, E.S., Lo, C.M., Fan, S.T., You, K.T., and Wong, J. (1992). Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. The New England journal of medicine *326*, 1582-1586.

Lawrence, C., Howell, D.A., Conklin, D.E., Stefan, A.M., and Martin, R.F. (2006). Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. Gastrointestinal endoscopy *63*, 804-807.

Margulies, C., Siqueira, E.S., Silverman, W.B., Lin, X.S., Martin, J.A., Rabinovitz,

M., and Slivka, A. (1999). The effect of endoscopic sphincterotomy on acute and chronic complications of biliary endoprostheses. Gastrointestinal endoscopy *49*, 716-719.

Mukai, T., Yasuda, I., Nakashima, M., Doi, S., Iwashita, T., Iwata, K., Kato, T., Tomita, E., and Moriwaki, H. (2013). Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences *20*, 214-222.

Nakahara, K., Okuse, C., Suetani, K., Michikawa, Y., Kobayashi, S., Otsubo, T., and Itoh, F. (2013). Covered metal stenting for malignant lower biliary stricture with pancreatic duct obstruction: is endoscopic sphincterotomy needed? Gastroenterology research and practice *2013*, 375613.

Perdue, D.G., Freeman, M.L., DiSario, J.A., Nelson, D.B., Fennerty, M.B., Lee, J.G., Overby, C.S., Ryan, M.E., Bochna, G.S., Snady, H.W.*, et al.* (2008). Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter observational cohort study. Journal of clinical gastroenterology *42*, 1040-1046.

Shimizu, S., Naitoh, I., Nakazawa, T., Hayashi, K., Miyabe, K., Kondo, H., Yoshida, M., Yamashita, H., Umemura, S., Hori, Y.*, et al.* (2013). Predictive factors for pancreatitis and cholecystitis in endoscopic covered metal stenting for distal malignant biliary obstruction. Journal of gastroenterology and hepatology *28*, 68-72.

Simmons, D.T., Petersen, B.T., Gostout, C.J., Levy, M.J., Topazian, M.D., and Baron, T.H. (2008). Risk of pancreatitis following endoscopically placed large-bore plastic biliary stents with and without biliary sphincterotomy for management of postoperative bile leaks. Surgical endoscopy *22*, 1459-1463.

Sise, J.G., and Crichlow, R.W. (1978). Obstruction due to malignant tumors. Seminars in oncology *5*, 213-224.

Sofi, A.A., Nawras, A., Alaradi, O.H., Alastal, Y., Khan, M.A., and Lee, W.M. (2016). Does endoscopic sphincterotomy reduce the risk of post-endoscopic retrograde

cholangiopancreatography pancreatitis after biliary stenting? A systematic review and meta-analysis. Digestive endoscopy *28*, 394-404.

Sugawara, S., Arai, Y., Sone, M., and Katai, H. (2017). Frequency, Severity, and Risk Factors for Acute Pancreatitis After Percutaneous Transhepatic Biliary Stent Placement Across the Papilla of Vater. Cardiovascular and interventional radiology *40*, 1904-1910.

Wasan, S.M., Ross, W.A., Staerkel, G.A., and Lee, J.H. (2005). Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. The American journal of gastroenterology *100*, 2056-2061.

Wilcox, C.M., Kim, H., Ramesh, J., Trevino, J., and Varadarajulu, S. (2014). Biliary sphincterotomy is not required for bile duct stent placement. Digestive endoscopy *26*, 87-92.

Zhou, H., Li, L., Zhu, F., Luo, S.Z., Cai, X.B., and Wan, X.J. (2012). Endoscopic sphincterotomy associated cholangitis in patients receiving proximal biliary self-expanding metal stents. Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT *11*, 643-649.

Zimmon, D.S., Chang, J., and Clemett, A.R. (1979). Advances in the management of bile duct obstruction: percutaneous transhepatic cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. The Medical clinics of North America *63*, 593-609.