

臨床試験実施計画書

課題名

「十二指腸上皮性腫瘍の大腸腫瘍の
発見頻度に関する探索的前向き観察
研究」

Prospective exploratory study about adenoma detection
rate in patients with duodenal epithelial neoplasia.

研究責任者

慶應義塾大学医学部腫瘍センター 加藤 元彦

2019年10月09日 初版作成(第1.1版)

2021年04月09日 第1.2版作成

【略語・用語の定義】

ADR: Adenoma detection rate、大腸腺腫発見割合

DET: Duodenal epithelial neoplasia、十二指腸上皮性腫瘍

PDR: Polyp detection rate、大腸ポリープ発見割合

目次

1. 概要.....	6
1.1. 研究情報.....	6
1.2. 研究責任者・実務責任者.....	6
1.3. 研究事務局.....	6
1.4. 業務委託施設.....	6
1.5. 実施施設および研究責任者.....	6
2. 背景情報.....	6
2.1. 背景・目的・意義.....	6
2.1.1. 背景.....	6
2.1.2. 目的.....	7
2.1.3. 意義.....	7
2.2. 過去の研究と研究実施の妥当性.....	8
2.3. 被験者のリスクとベネフィット.....	8
2.4. 準拠する規則等.....	8
3. 研究デザイン.....	8
3.1. 評価項目.....	8
3.1.1. 主要評価項目.....	8
3.1.2. 副次的評価項目.....	9
3.1.3. 探索的評価項目.....	10
3.2. 研究方法.....	10
3.3. データ.....	10
3.3.1. 原データ.....	10
3.3.2. データの収集.....	10
3.3.3. データの管理と記録保持.....	11

3.4. バイアス	11
3.5. 研究対象者のコンプライアンス	11
3.6. 研究対象者の募集および登録.....	11
3.7. 研究実施期間	11
3.8. 研究の中断・中止.....	12
4. 被験者の選択・除外・中止基準	12
4.1. 選択基準	12
4.2. 除外基準	12
4.3. 中止基準	12
5. 有害事象	12
5.1. 有害事象の定義	13
5.2. 有害事象を収集、記録、報告する手順.....	13
5.3. 有害事象発見後の被験者のフォローアップ	13
6. 統計解析	13
6.1. 登録症例数.....	13
6.2. 結果の解析.....	13
6.3. 有意水準	14
6.4. 研究中止基準	14
6.5. 研究データの取扱い	14
6.6. 統計解析計画からの逸脱.....	14
7. 原データおよび原資料の直接閲覧	14
8. モニタリングおよび監査.....	14
9. 倫理.....	15
9.1. インフォームド・コンセント	15
9.1.1. 代諾	15

9.1.2. インフォームド・アセント.....	15
9.2. 研究期間の長への報告.....	16
9.3. 研究に関する情報公開.....	16
9.4. 被験者およびその関係者からの相談等への対応.....	16
9.5. 利益相反.....	16
9.6. 試験終了後の被験者への対応.....	16
9.7. 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応.....	16
10. データおよびサンプルの取扱いと記録保存.....	16
10.1. データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供 の可能性.....	17
11. 被験者の経済的負担および保険その他の措置.....	17
12. 研究結果の公表に関する取決め.....	17
13. 参考文献およびデータ.....	17
13. 参考文献およびデータ.....	17

1. 概要

1.1. 研究情報

研究課題名：十二指腸上皮性腫瘍の大腸腫瘍の発見頻度に関する探索的前向き研究

1.2. 研究責任者・実務責任者

慶應義塾大学医学部消化器内科/腫瘍センター 加藤元彦

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3437

FAX: 03-5363-3895

E-mail: motohikokato@keio.jp

1.3. 研究事務局

慶應義塾大学医学部消化器内科/腫瘍センター 水谷真理

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3437

FAX: 03-5363-3895

E-mail: marimizutani6@keio.jp

1.4. 業務委託施設

なし

1.5. 実施施設および研究責任者

実施施設：慶應義塾大学腫瘍センター、消化器内科、内視鏡センター

研究責任者：加藤 元彦（消化器内科 専任講師）

2. 背景情報

2.1. 背景・目的・意義

2.1.1. 背景

本研究は、十二指腸上皮性腫瘍 のヘリコバクター・ピロリ感染率に対する探索的前向き観察研究に付随する研究である。

近年上部消化管内視鏡検査中に偶発的に十二指腸上皮性腫瘍（DET）が発見

されるようになり、また内視鏡治療が施行される機会も増加している。しかし、その病態に関しては不明な点も多く、疾患の高リスク群も明らかでない。

家族性大腸腺腫症の標的臓器は大腸と十二指腸であり、両臓器に腺腫・腺癌が発生することが報告されている。過去の報告においては Adenoma detection rate (ADR)は 35 -73%で、一般集団に比べて有意に高いと報告されており [1-8]、実臨床でも DET 患者に対し、DET 発見後に大腸内視鏡検査を行なっている。しかしながら、これらはすべて後向きの症例対照研究であり、症例は大腸内視鏡を施行されている、つまり選択バイアスの影響を排除できないため、DET 症例における真の大腸上皮性腫瘍の発見割合は不明である。

近年 DET にはそれぞれ胃型と腸型の形質を有する腫瘍に分類することができることが報告された。前者は近位の十二指腸に多く発生し、 β カテニンの核内蓄積、GNAS 遺伝子変異など特徴的な異常を示すことが報告された [9-12]。十二指腸腫瘍は粘液形質の違いにより異なる臨床像を示す可能性がある。実際に少数例の後向き研究ではあるが、近位十二指腸に発生した腫瘍は萎縮性胃炎や胃癌の関連し、十二指腸遠位部に発生した腫瘍は大腸腺腫や大腸癌とするとの報告がある [13]。すなわち、十二指腸腫瘍は萎縮性胃炎や胃癌の合併が多い胃型の形質を有するもの、肥満・高脂質食などの大腸癌の高リスクと関連する腸型の形質を有するものに分類できる可能性がある。

以上のことから DET 症例における大腸腫瘍の発見頻度について、健診受診者集団での頻度と比較し、また腫瘍のもつ形質を加味して検討することにより希少疾患である十二指腸腫瘍の高リスク群の絞込み、病態解明を通じてその診断法の確立につながることを期待される。

2.1.2. 目的

DET 症例の大腸腫瘍の発見頻度を明らかにすること

2.1.3. 意義

本研究において十二指腸乳頭部腫瘍を含めた DET 症例の大腸腺腫・大腸癌の発見割合を腫瘍のもつ形質を加味して検討することで、希少疾患である十二指腸腫瘍の高リスク群の絞込み、病態解明を通じてその診断法の確立につながることを期待される。

2.2. 過去の研究と研究実施の妥当性

前述のように大腸腫瘍と DET の関連については既報があるものの [1-8]、いずれも後ろ向きの症例対照研究であり、選択バイアスの問題から正確な大腸腫瘍の発見頻度についての報告はない。さらに腫瘍の粘液形質の違いによる大腸腫瘍の発見割合についての既報はない。当院は年間 100 例以上の DET 症例数があり、観察研究としては実施妥当性があると考えられる。

2.3. 被験者のリスクとベネフィット

【DET 患者群】

DET 患者に対する大腸内視鏡検査は日常診療でも通常行われている。ベネフィットについては、本研究が観察研究であるため、被験者の得られる直接的なベネフィットは高くないが、本試験に参加することにより大腸腫瘍性病変が発見された症例については、その治療により生命予後の改善や大腸癌発生の抑制が得られると考えられる。

リスクについて、日本消化器内視鏡学会の全国集計（2008～2012 年の 5 年間）では出血、穿孔などの偶発症が大腸内視鏡検査およびポリープ切除においてそれぞれ 0.11%、0.564%と報告されている [14]。しかしながらこれは日常診療として行われるものであり、本研究に参加することによる被験者のリスクが増加するわけではない。

【健診受診者群】

被験者におけるリスクやベネフィットはない。

2.4. 準拠する規則等

「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する。

3. 研究デザイン

探索的前向き観察研究

3.1. 評価項目

3.1.1. 主要評価項目

DET 患者群および健診受診者群での腺腫発見割合 (ADR)

なお、ADR は一つ以上の腺腫または癌を有する症例の割合と定義する

3.1.2. 副次的評価項目

- 1) DET 患者群の腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの ADR
- 2) DET 患者群および健診受診者群でのポリープ発見割合（PDR）、DET 患者群の腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの PDR
- 3) DET 患者群および健診受診者群での Advanced neoplasia（10mm 以上の腺腫，高度異型腺腫，絨毛状腺腫あるいは癌）発見割合（一つ以上の advanced neoplasia を有する症例の割合）、また DET 患者群の粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの Advanced neoplasia 発見割合
- 4) DET 患者群および健診受診者群での進行癌を含めた大腸癌発見割合（一つ以上の大腸癌を有する症例の割合）、また DET 患者群の粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの大腸癌発見割合
- 5) DET 患者群および健診受診者群での Laterally spreading tumor (LST) 発見割合、また DET 患者群の腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの Laterally spreading tumor (LST)発見割合
- 6) DET 患者群および健診受診者群での Sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)発見割合、また DET 患者群の腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの Sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)発見割合
- 7) DET 患者および健診受診者での一人当たり的大腸腫瘍性病変の平均発見個数、また DET 患者において腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの一人当たり的大腸腫瘍性病変の平均発見個数
- 8) DET 患者および健診受診者での一人当たり的大腸腺腫の平均発見個数、また DET 患者において腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの一人当たり的大腸腺腫の平均発見個数
- 9) DET 患者および健診受診者での一人当たり的大腸ポリープの平均発見個数、また DET 患者において腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの一人当たり的大腸ポリープの平均発見個数
- 10) DET 患者および健診受診者での一人当たりの大腸 Sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)の平均発見個数、また DET 患者において腫瘍の発現する粘液形質ごと（胃型・腸型）ごとの一人当たりの大腸 Sessile serrated

adenoma/polyp(SSA/P)の平均発見個数

3.1.3. 探索的評価項目

- 1) 大腸腺腫の発見に寄与するリスク因子の検討（性別、年齢、BMI、大腸癌家族歴の有無、DETの粘液形質）
- 2) Advanced neoplasia、大腸癌、SSA/P、LSTの発見に寄与するリスク因子の検討（性別、年齢、BMI、大腸癌家族歴の有無、DETの粘液形質）

3.2. 研究方法

【DET患者群】

日常診療でDET患者への大腸内視鏡検査は行われている。そのうち、選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない症例に対して同意取得の上、大腸内視鏡検査を施行する。検査は通常どおり行うが、検査中に発見された上皮性の病変はすべて内視鏡的に切除し、病理検査に提出する。治療方法はとくに規定しない。内視鏡治療の適応外と判断された病変については後日外科的に切除し、病理結果を確認する。

【健診受診者群】

健診受診者のうち、選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない症例に対して同意取得の上、大腸内視鏡検査を思考する。検査は通常どおり行うが、検査中に発見された上皮性の病変は、内視鏡的に切除し、病理検査に提出する。治療方法はとくに規定しない。健診部門での内視鏡治療の適応外と判断された病変については後日、消化器内科にて保険診療で摘除する。内視鏡治療の適応外と判断された病変については後日外科的に切除し、病理結果を確認する。

3.3. データ

3.3.1. 原データ

本研究においては、年齢、性別、内視鏡画像、病理組織ならびに症例報告書を原データとする。

3.3.2. データの収集

【DET患者群】

同意を得た患者に対して研究用番号を割り当て、連結可能匿名化を行った上

で問診、身体計測、内視鏡検査を行う。DETの粘液形質についてはすでに内視鏡治療で得られているホルマリン固定標本についてMUC2、MUC5AC、MUC6、CD10、CDX-2による免疫染色を行って粘液形質を分類する。

【健診受診者群】

同意を得た患者に対して研究用番号を割り当て、連結可能匿名化を行った上で問診、身体計測、内視鏡検査を行う。

3.3.3. データの管理と記録保持

連結可能匿名化を行ったうえで、その連結表は個人情報管理者が管理する。得られたデータは症例報告書に記入の上、慶應義塾大学医学部腫瘍センターのパソコンにて管理する。

3.4. バイアス

本研究ではバイアスを最小化するため、選択基準を満たす全症例を登録することとする。

3.5. 研究対象者のコンプライアンス

本研究は断面調査であり、薬剤の投与もないため研究対象者のコンプライアンスについては考慮しない。

3.6. 研究対象者の募集および登録

【DET患者群】

DET患者で、大腸内視鏡検査を行うことは日常診療で行われている。そのうち、選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない症例に対して、研究対象者から本研究用の文書を用いてインフォームド・コンセントを得る。同意を得た患者に対して研究用番号を割り当て、連結可能匿名化を行った上で登録する。

【健診受診者群】

選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない症例に対して、研究対象者から本研究用の文書を用いてインフォームド・コンセントを得る。同意を得た患者に対して研究用番号を割り当て、連結可能匿名化を行った上で登録する。

3.7. 研究実施期間

研究実施許可日（通知書発行日）より西暦 2025 年 3 月 31 日まで

3.8. 研究の中断・中止

本研究は通常臨床に基づく観察研究であり、とくに中止基準は設けない。

4. 被験者の選択・除外・中止基準

4.1. 選択基準

【DET 患者群】

当科において 2018 年 8 月以降に DET に対する内視鏡治療（EMR、ESD、EP）を受けたあるいは今後内視鏡治療を受ける予定の 20 歳から 85 歳までの患者で、これまで大腸内視鏡検査を行なったことがない患者もしくは過去の大腸内視鏡検査施行後 3 年以上経過している患者とする。

【健診受診者群】

当院人間ドックにて大腸内視鏡検査を施行する 20 歳から 85 歳までの患者で、過去の大腸内視鏡検査施行後 3 年以上経過している患者とする。

4.2. 除外基準

DET 患者群、健診受診者群共に

- 1) 既知の Familiar adenomatous polyposis および Hereditary Non-polyposis colorectal cancer の患者
- 2) 既知の炎症性腸疾患患者
- 3) 大腸の手術施行歴のある患者
- 4) 血液凝固機能異常を有する症例，消化器内視鏡診療ガイドラインに従った抗凝固・血小板剤のマネージメントをできない症例
- 5) 重要臓器不全例
- 6) その他担当医が登録に相当でないと判断した症例

4.3. 中止基準

一度同意を得られた場合でも、患者から中止の申し出があった場合は該当者の登録を中止する。

5. 有害事象

5.1. 有害事象の定義

本研究は日常臨床で行われる診療行為を元にした観察研究であり、本研究に伴う有害事象は発生しないと考えられる。

5.2. 有害事象を収集、記録、報告する手順

本研究に関連した有害事象が発生した際は、直ちに本研究の担当医師が対応の上、適切な処置を行うとともに診療録に記載し、研究事務局に電話にて報告を行なう。

5.3. 有害事象発見後の被験者のフォローアップ

本研究は通常診療を逸脱する診療行為は行わないため、健康被害補償は行わない。

6. 統計解析

6.1. 登録症例数

【DET 患者群】

過去の報告 [1-8, 15-19]より、DET 患者での ADR を 0.55、健診受診者の ADR を 0.4 と予測した。80%の検出力、第一種過誤を 0.05 とし、180 例と設定する。すでに行なっている十二指腸の十二指腸上皮性腫瘍 のヘリコバクター・ピロリ感染率に対する探索的前向き観察研究にて、開始から 1 年間で登録者数が 195 名であり、そのうち、本研究の選択基準に 105 名が該当した。しかし、研究の同意が得られない可能性も考え、2025 年 3 月までに 180 名の登録を目指すことは妥当と考える。

【健診受診群】

上記設定に伴い、180 例と設定する。当院健診センターでは年間 720 名が大腸内視鏡検査を行っており、期間内に選択基準に該当する受診者は登録することは十分に可能と考える。

6.2. 結果の解析

主要評価項目である ADR を健診受診者群および DET 患者群の 2 群に分け、Fischer の正確検定で比較する。また、DET における粘液形質の発現から対象を胃型、腸型のそれぞれ 2 群に分け、Fischer の正確検定で比較する。その他の

評価項目についてはカテゴリー変数については **Fischer** の正確検定を、連続変数については **Student** の t 検定を用いて検定する。リスク因子に関する多変量解析についてはロジスティック回帰モデルを用いて行う。

6.3. 有意水準

本研究では両側検定で $p=0.05$ を有意水準とする

6.4. 研究中止基準

本研究は日常診療を元にした観察研究であり、とくに研究中止基準は設けない。

6.5. 研究データの取扱い

本来収集すべきデータの欠損が生じた場合、データとして採用しない。

6.6. 統計解析計画からの逸脱

当初の統計解析計画から逸脱する解析を行う際には、論文発表や学会発表時にその旨を明示する。

7. 原データおよび原資料の直接閲覧

原データおよび原資料は研究責任者が保管する。ただし、臨床試験に関するモニタリング、倫理委員会などによる審査、当局の査察の際には必要な範囲内で研究対象者に関する用法を閲覧する。

8. モニタリングおよび監査

研究開始後、終了まで 12 ヶ月毎に定期的実施する。実施は研究グループ（研究責任者または分担者）が行う。モニタリング内容は下記の通りである。

1) 研究の進捗状況

同意取得者数、被験者数（症例登録数）、中止・脱落例数およびその理由の確認

2) 被験者保護

・インフォームド・コンセント（IC）

同意取得者・被験者の一覧表（連結表）の確認（更新状況、同意書との整

- 合など)、同意書の取得状況、保管状況、記載内容の確認
- ・安全性情報
- 有害事象 (AE)、重篤有害事象 (SAE) の発生状況の確認
- SAE 発生時の事後対応の確認 (機関の長への報告、当局報告、研究中断・中止基準への抵触など)
- 3) 研究データの信頼性
- ・被験者の適格性 (選択基準・除外基準)、および症例登録・割付手順の適格性の確認
 - ・研究データの原資料確認 (研究データが診療録など原資料のデータと一致することの確認)
- 主要評価項目、副次的・探索的評価項目、安全性評価項目(AE/SAE)
- 4) 諸規則等および研究計画の遵守
- ・倫理審査承認に関する確認 (許可通知書の保管、研究実施期間、修正申請の有無・要否、年次報告完了など)
 - ・臨床試験登録に関する確認 ((UMIN 臨床試験登録など : 完了状況、内容更新の有無・要否など)
 - ・諸規則等の全般的遵守状況 (倫理指針、先進医療通知、ICH-GCP、本学各種手順書など)
 - ・研究計画書の全般的遵守状況 (倫理審査申請書やプロトコールからの逸脱など)

9. 倫理

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠している。

9.1. インフォームド・コンセント

研究対象者本人から、文章並びに口頭で説明し、文章で同意を取得する。

9.1.1. 代諾

本研究では代諾者からの参加同意は行わない

9.1.2. インフォームド・アセント

本研究の対象は成人のみであり、インフォームド・アセントは行わない。

9.2. 研究期間の長への報告

倫理指針規定に基づき、年次報告や中断・中止・終了報告を行う。

9.3. 研究に関する情報公開

本臨床試験は UMIN-CTR 臨床試験登録を行い、情報公開する。

9.4. 被験者およびその関係者からの相談等への対応

分担者または研究責任者が、直接または電話、FAX で対応する。

水谷 真理（慶應義塾大学医学部消化器内科/腫瘍センター）

TEL: 03-5363-3437 、 FAX: 03-5363-3895

9.5. 利益相反

1) 申請課題について

構想段階から成果公表までのいずれかの時点で、外部から本課題の実施に対して何らかの金銭的支援または非金銭的支援を受けており（または今後受ける予定があり）、かつその中で本課題における利益相反事項(COI)として開示するものはない。

2) 申請課題に関わる、その他の関係について

研究責任者には COI として開示するものはない。

3) 知的財産権（特許権）について

実施グループの中で、本課題に関係する特許権を保有しているものはない。

9.6. 試験終了後の被験者への対応

試験の終了後、研究に参加しないものと同様の診療を継続して受ける。

9.7. 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応

本試験では該当しない。

10. データおよびサンプルの取扱いと記録保存

本研究で得られる内視鏡画像、病理所見、診療録などは通常の検査と同様に当院にて管理する。解析データは、研究責任者と実務責任者、もしくはそれらが指名する者が保管する。

10.1. データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供の可能性

同意の取得時点で特定されない、将来の別研究に用いられる可能性はない。

11. 被験者の経済的負担および保険その他の措置

【DET 患者群】

DET 患者で、3年以内に大腸内視鏡検査を行っていない方に大腸内視鏡検査を行うことは日常診療で行われている。従って日常診療を元にした観察研究であり、該当しない。

【健診受診者群】

該当しない。

12. 研究結果の公表に関する取決め

研究結果の公表の際は、個人が特定されない集団として取り扱い、本研究の終了後2年以内に、学会報告・論文化を行うことを目標とする。

13. 参考文献およびデータ

1. Murray MA, Zimmerman MJ, Ee HC. Sporadic duodenal adenoma is associated with colorectal neoplasia. *Gut* 2004; 53: 261-265
2. Ford AC, Rotimi O, Everett SM. Sporadic duodenal adenoma and colorectal neoplasia. *Gut* 2004; 53: 1056-1057
3. Apel D, Jakobs R, Weickert U et al. High frequency of colorectal adenoma in patients with duodenal adenoma but without familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 397-399
4. Pequin P, Manfredi S, Quentin V et al. Patients with sporadic duodenal adenoma are a high-risk group for advanced colorectal neoplasia: results of a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 26: 277-282
5. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Dekker E et al. Sporadic duodenal

adenoma and the association with colorectal neoplasia: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103: 1505-1509

6. Dariusz A, Jochen R. Increased prevalence of colorectal adenoma in patients with sporadic duodenal adenoma. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2009; 21: 816-818

7. Abbass R, Rigaux J, Al-Kawas FH. Nonampullary duodenal polyps: characteristics and endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 754-759

8. Genta RM, Hurrell JM, Sonnenberg A. Duodenal adenomas coincide with colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2249-2254

9. Niwa A, Kuwano S, Tomita H et al. The different pathogeneses of sporadic adenoma and adenocarcinoma in non-ampullary lesions of the proximal and distal duodenum. *Oncotarget* 2017, DOI: 10.18632/oncotarget.17051:

10. Hida R, Yamamoto H, Hirahashi M et al. Duodenal Neoplasms of Gastric Phenotype: An Immunohistochemical and Genetic Study With a Practical Approach to the Classification. *The American journal of surgical pathology* 2017; 41: 343-353

11. Ushiku T, Arnason T, Fukayama M et al. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology* 2014; 38: 1484-1493

12. Matsubara A, Sekine S, Kushima R et al. Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. *The Journal of pathology* 2013; 229: 579-587

13. Maruoka D, Arai M, Ishigami H et al. Sporadic nonampullary duodenal adenoma/carcinoma is associated with not only colon adenoma/carcinoma but also gastric cancer: association of location of duodenal lesions with comorbid diseases. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2015; 50: 333-340

14. 古田 隆久, 加藤 元嗣, 伊藤 透ほか. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第6回全国調査報告 2008年～2012年までの5年間. *Gastroenterological Endoscopy* 2016; 58: 1466-1491

15. Timed screening colonoscopy: a randomized trial of two colonoscopic

withdrawal techniques. *Surgical Endoscopy* 2019, 10.1007/s00464-019-06873-0

16. The role of oral simethicone on the adenoma detection rate and other quality indicators of screening colonoscopy: a randomized, controlled, observer-blinded clinical trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019; 90: 141-149

17. Impact of moderate versus deep sedation on adenoma detection rate in index average-risk screening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019; 90: 502-505

18. Adenoma detection rates in colonoscopies for positive fecal immunochemical tests versus direct screening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019; 89: 603-613e1

19. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019; 68: 1913-1819