

自主臨床試験：

「急性下部消化管出血患者に対する緊急下部内視鏡検査
の出血源同定率の有効性を検討する多施設無作為化割付
比較試験」

試験実施計画書

2015 年 10 月 20 日	計画書	第 1 版作成
2016 年 1 月 14 日	計画書	第 2 版作成
2016 年 1 月 21 日	計画書	第 3 版作成
2016 年 3 月 2 日	計画書	第 4 版作成
2016 年 4 月 20 日	計画書	第 5 版作成
2016 年 6 月 9 日	計画書	第 6 版作成
2017 年 1 月 30 日	計画書	第 6.1 版作成
2017 年 4 月 6 日	計画書	第 7 版作成

略語及び用語の定義

緊急下部内視鏡検査	血便または下血を来して病院に受診後 24 時間以内に行う下部内視鏡検査
待機的下部内視鏡検査	血便または下血を来して病院に受診後 24 時間後 96 時間以内に行う下部内視鏡検査

目次

0. 概要	4
1. 試験の背景.....	9
2. 試験の目的.....	13
3. 緊急下部内視鏡検査の概要	13
4. 対象患者	14
5. 被験者に説明し同意を得る方法	15
6. 試験の方法.....	16
7. 評価項目	22
8. 観察および検査項目	26
9. 中止基準	30
10. 有害事象発生時の取扱い	30
11. 実施計画書の遵守と実施計画書からの逸脱の取扱い	31
12. 試験の更新、終了、中止、中断.....	32
13. 試験実施期間	33
14. 統計学的事項	33
15. 品質管理と品質保証.....	35
16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	35
17. 患者の費用負担	37
18. 健康被害の補償および保険への加入	38
19. ヘルシンキ宣言、ICH-GCP、倫理指針の遵守	38
20. 記録の保存	38
21. 研究計画の登録および研究結果の公表	38
22. 研究組織.....	39
23. 研究資金および利益の衝突	41
24. 実施計画書等の変更	42
25. 参考資料・文献リスト	43

0. 概要

0.1. 研究課題名

急性下部消化管出血患者に対する緊急下部内視鏡検査の出血源同定率の有効性を検討する多施設無作為化割付比較試験。

0.2. 目的

急性下部消化管出血患者において、無作為化割付を行い、緊急下部内視鏡検査群の出血源同定率が待機的下部内視鏡検査群と比較して上昇するかを検証する。

0.3. 試験の概説

本邦において、重篤で入院加療を要する急性下部消化管出血患者は増加している。下部内視鏡検査は、急性下部消化管出血の診療において優れた検査法であり、診断と治療を同時に行うことができる。急性下部消化管出血の診療における最も重要な問題の1つは、最初の出血から48時間以内に10-40%の患者が再出血を起こすことである。これは、出血源の同定を正確に行うことができず、有効な内視鏡的止血処置を行うことができないためである。もし、出血源を正確に同定することができれば、効果的な内視鏡的止血処置を行うことができ、それに伴い、再出血の予防など重要な臨床転帰を改善することができる可能性がある。しかし、出血源を同定することは難しい。これまでの所、確実に出血源を同定することができる方法はないが、下部内視鏡検査を行うタイミングは、出血源同定率に大きく影響している可能性が示唆されている。下部内視鏡検査を行うタイミングは、血便または下血を発症して、医療機関に受診後24時間以内に行う緊急下部内視鏡検査、それ以降4日以内に行われる待機的下部内視鏡検査がある。どちらのタイミングが、患者のアウトカム（出血源同定率、止血成功率）を改善させるのに最適であるか、結論がでていない。本試験は、日本全国の病院が参加し、血便または下血を来した患者を緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群に無作為割付を行い、両群の出血源同定率を比較して緊急下部内視鏡検査の有効性を評価することが主な目的である。さらに、重要な臨床アウトカムである内視鏡治療完遂率、濃厚赤血球の輸血、入院期間、30日以内の再出血の有無を調べて、両群間での違いを評価する。

0.4. 対象患者

(1) 選択基準：以下の基準を全て満たす者を対象とする。

① 試験参加の24時間以内に血便または下血を来して受診した外来患者で入院加療を要する者。

- ② 以下の定義のうち 1 つ以上の項目を満たす者。
- 1) 試験参加の 8 時間以内に 3 行(回)以上の血便または下血を来す。
 - 2) 試験参加前に一時的に出血性ショック*の状態になる。
 - 3) 厚生労働省が定めた指針**に則り、濃厚赤血球製剤の輸血を要する。
- ③ 同意取得時において年齢が 20 歳以上の者。
- ④ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた者。
- (2) 除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。
- ① 吐血、黒色吐物、タール便を認める者。
 - ② 下血の患者に対しては、問診や診察により、上部消化管出血の可能性が否定できない場合には、必要に応じて、経鼻胃管を挿入し胃内に新鮮血液の貯留を確認された者、もしくは、上部内視鏡検査を施行し上部消化管出血と診断された者。
 - ③ 経口腸管洗浄液を内服することができない者。
 - ④ 血便または下血で受診してから、試験参加前に腹部 CT 検査が施行された者。
 - ⑤ 10 日以内に活動性の上部消化管潰瘍と診断されている者。
 - ⑥ 潰瘍性大腸炎、クローン病と診断されている者。
 - ⑦ 10 日以内に腹部外科手術を受けた者。
 - ⑧ 10 日以内に内視鏡的大腸ポリペクトミー切除術、内視鏡的大腸粘膜切除術、内視鏡的大腸粘膜下層剥離術を受けた者。
 - ⑨ 腸管穿孔、腹膜炎が疑われる者。
 - ⑩ 腸閉塞が疑われる者。
 - ⑪ 補液、輸血を行っても、出血性ショック*が改善しない者。
 - ⑫ 大腸全摘術を受けた者。
 - ⑬ 播種性血管内凝固症候群が疑われる者。
 - ⑭ 悪性腫瘍の病状が終末期の者。
 - ⑮ 重篤な心不全を来している者。
 - ⑯ 試験参加時に活動性の血栓塞栓症（不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症、肺梗塞）がある者。
 - ⑰ 重篤な呼吸不全を来している者。
 - ⑱ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性。
 - ⑲ その他、試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した者。
- *冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が 90mmHg 以下になる場合と定義する。

**輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針。

0.5. 介入方法

(1) 緊急下部内視鏡検査群

患者が受診後に、24 時間以内に、経口腸管洗浄液の内服による腸管洗浄を行った後に、下部内視鏡検査を行う。

(2) 待機的下部内視鏡検査群

患者が受診後に、24 時間後 96 時間以内に、経口腸管洗浄液の内服による腸管洗浄を行った後に、下部内視鏡検査を行う。

待機的下部内視鏡検査群に割付けられた患者が、下部内視鏡検査前に出血が持続しかつ、以下のいずれかの状態になった場合には、これらの患者に対して、割付を逸脱して、必要な下部内視鏡検査、止血治療を行う。

i) 輸液や輸血を行っても、出血性ショックが出現する。

ii) 濃厚赤血球の輸血を 6 単位以上要する。

0.6. アウトカム

(1) 主要評価項目

下部消化管の出血源同定率。

出血源同定の定義は、病変部（大腸憩室、大腸腫瘍、大腸潰瘍、痔核、血管異形成、ポリープ等）から活動性の出血、露出血管、もしくは血餅の付着を認めた場合とする。

(2) 副次評価項目

下部内視鏡治療完遂率（下部内視鏡検査を受けた患者のうち、下部内視鏡治療を行うことができた患者の割合）、追加内視鏡検査率、interventional radiology による止血を要した割合、外科手術による止血を要した割合、30 日以内再出血率、入院期間中の輸血使用（輸血は、厚生労働省が定める“輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針”に基づいて血液ヘモグロビン 7g/dl 以下の場合に行う）、入院期間、30 日以内血栓塞栓症率、30 日以内死亡率、腸管洗浄に関連した有害事象（嘔気、嘔吐、腹痛、心不全、誤嚥性肺炎、出血性ショックの出現、出血、イレウス）、下部内視鏡検査に関連した有害事象（出血性ショック、腸管穿孔）。

0.7. データ収集の期間

(1) 主要評価項目の評価は、各施設が下部内視鏡検査後直ちに行う。
Inter-observer agreement を評価するために、各施設で撮影された 1 枚以上の下部内視鏡静止画写真に基づく中央判定を独立効果判定委員会にて行う。

(2) 副次評価項目の評価（下部内視鏡治療完遂率、追加内視鏡検査率、interventional radiology 率、外科手術率、入院期間中の輸血率、入院期間、腸管洗浄に関連した有害事象（嘔気、嘔吐、腹痛、心不全、誤嚥性肺炎、出血性ショックの出現、イレウス）、下部内視鏡検査に関連した有害事象（出血性ショック、腸管穿孔）は、下部内視鏡検査 24 時間以内に調査を行う。30 日以内再出血、30 日以内血栓塞栓症、30 日以内死亡の有無は試験参加後 30 日の時点で外来を受診の際に調査する。

(3) サブグループ解析

本試験は、出血源同定に寄与する以下の因子について、サブグループ解析を行う。腸管洗浄の中止の有無、出血源が大腸憩室出血、下部内視鏡治療施行の有無、出血源が大腸憩室出血で下部内視鏡治療施行の有無、下部内視鏡検査施行医が expert colonoscopists のみで検査を施行したか、参加施設、血便または下血が発症してから 24 時間以内に下部内視鏡検査を施行したか。

0.8. 研究デザイン

多施設共同非盲検並行群間無作為化割付比較試験（緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群で 1 : 1 割付）。

0.9. 研究組織

東京大学医学部附属病院 消化器内科

国立国際医療研究センター病院 消化器内科

石川県立中央病院 消化器内科

聖路加国際病院 消化器内科

国立国際医療研究センター国府台病院 消化器・肝臓内科

小樽掖済会病院 消化器内科

市立豊中病院 消化器内科

国立病院機構函館病院 消化器科

斗南病院 消化器内科

福井県立病院 消化器内科

弘前大学医学部附属病院 光学医療診療部

愛知県がんセンター 消化器内科

長崎みなとメディカルセンター市民病院 消化器内科

周東総合病院 消化器内科

地域医療機能推進機構大阪病院 内視鏡センター

0.10. 試験実施期間

臨床試験審査委員会承認日から平成 31 年 5 月 4 日（登録締切平成 31 年 3 月 31 日）。

1. 試験の背景

(1) 急性下部消化管出血の疫学

急性下部消化管出血は、日常診療で頻繁に遭遇する疾患であり、近年増加していることが報告されている。米国においては、人口 10 万人あたり 21 人の患者が新規発症し、入院加療を要することが報告されている¹。本邦においても、2010-12 年に行われた、全国規模の観察研究にて、30846 人もの患者が急性下部消化管出血で入院しており、うち 26%の患者が輸血を要し、2.5%の患者が入院中に死亡していることが明らかになった²。さらに、本邦で行われた下部内視鏡検査の観察研究において、重篤で入院加療を要する急性下部消化管出血患者は増加している傾向があることが判明した³。

(2) 急性下部消化管出血の診断に対する下部内視鏡検査の有用性

下部内視鏡検査は、世界中の実臨床に広く普及した検査方法であり、急性下部消化管出血の診療において優れた検査方法である^{4,5}。下部内視鏡検査の利点は、診断と治療が同時に行えることである⁶。下部内視鏡検査の診断能は放射線検査より高く^{7,8}下部内視鏡検査を受けた患者の 75-100%で急性下部消化管出血の原因疾患（大腸憩室出血、直腸潰瘍、虚血性腸炎、感染性腸炎等）を鑑別診断することができる⁸⁻¹²。下部内視鏡検査を受けた 10-40%の患者に対して内視鏡的止血術が行われており、止血成功率は 50-100%に達する^{9,11,13,14}。止血治療により輸血量の減少、再出血率の低下、入院期間の短縮などの臨床転帰を改善できることが報告されている^{13,15}。

(3) 急性下部消化管出血に対する下部内視鏡検査の安全性

下部内視鏡検査の前に行う腸管洗浄や下部内視鏡検査の有害事象の頻度は低く、安全であることが報告されている¹⁶。腸管洗浄に伴う有害事象として、嘔吐、誤嚥性肺炎、心不全、循環動態不全が¹⁷、下部内視鏡検査の有害事象として、腸管穿孔、心脳血管イベント、敗血症が報告されている¹⁶。非消化管出血患者における腸管洗浄の有害事象は、心不全 13 例¹⁸、誤嚥性肺炎が 4 例^{19,20}、下部内視鏡検査における有害事象として、循環動態不全が 5-7%²¹、腸管穿孔が 1000 検査あたり 0.60-1.18 件²²⁻²⁷、心脳血管イベントが 1000 検査あたり 0.22 件^{22,23,28}起こることが報告されている。一方、急性下部消化管出血患者に対する有害事象の発生頻度に関するエビデンスは乏しかった。そこで我々は、急性下部消化管出血患者におけるこれらの有害事象の頻度を調べて、非消化管出血患者に対する有害事象の頻度と比較を行った²⁹。

161 人の急性下部消化管出血患者と年齢、性別をマッチさせた 161 人の非消化管出血患者を選択し腸管洗浄、下部内視鏡検査中の有害事象の頻度を比

較した。急性下部消化管出血患者において、腸管洗浄中に 12 人(7%)の血圧低下、4 人(2%)の嘔吐を認めたが、この有害事象の発生率は非消化管出血患者ではそれぞれ 19 人(12%)、3 人(2%)であり、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。さらに、心不全、誤嚥性肺炎、意識消失などの重篤な有害事象は 1 例も認めなかった。下部内視鏡検査中または検査後に 23 人(14%)の血圧低下、2 人(1%)の心脳血管イベントを認めたが、非消化管出血患者ではそれぞれ 17 人(11%)、0 人であり、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。心脳血管イベントを発症した 2 人は、治療により回復した。腸管穿孔や敗血症の有害事象は 1 例も認めなかった。これらのエビデンスから急性下部消化管出血に対する下部内視鏡検査の腸管洗浄、下部内視鏡検査の有害事象の頻度は、非消化管出血患者と同等であったことが示されている。

(4) 急性下部消化管出血に対する下部内視鏡検査の解決すべき課題

急性下部消化管出血の診療における最も重要な問題の 1 つは、最初の出血から 48 時間以内に 10-40%の患者が再出血を起こし、多量の輸血を必要とすることである^{30,31}。これは、出血源が正確に同定できず、有効な止血処置が行えていないためである。もし、出血源を正確に同定することができれば、効果的な内視鏡的止血術を行うことができ、それに伴い、再出血の予防など重要な臨床転帰を改善することができる可能性がある。しかし、出血源を正確に同定することは、とても難しい。これまでのところ、出血源を確実に同定することができる方法はないが、下部内視鏡検査を行うタイミングが出血源の同定率に大きく影響している可能性が報告されている³²。急性下部消化管出血を発症して、医療機関に受診後 24 時間以内に行う下部内視鏡検査は緊急下部内視鏡検査、それ以降 96 時間以内に行われる下部内視鏡検査は、待機的下部内視鏡検査と定義されている¹⁰。どちらが、患者のアウトカム（出血源同定率、止血成功率）を改善させるか、よくデザインされたランダム化比較試験のデータが十分ないため結論がでていない。

① 急性下部消化管出血に対する待機的下部内視鏡検査のデメリット

従来、受診後数日が経過した後に下部内視鏡検査が行われていた。これは、下部内視鏡検査前に行う腸管洗浄や下部内視鏡検査によって、出血が助長され、有害事象が生じることが懸念されていたためである。また、下部内視鏡検査を行っても、出血による視野の悪さから出血源が同定できず、診断精度が低いと考えられていた¹¹。しかしながら、その後の観察研究により、待機的下部内視鏡検査は、逆に出血源同定率が低く、有効な止血処置が行えておらず、再出血を来し、入院期間を延長させる問題点があることが明らかになった^{15,31,32}。これは、下部消化管は、一時的に自然止血された状況下では、腸

管内に血液が残っておらず、出血を起こした病変を同定する指標がないため、出血源の同定が困難であるためである。

② 急性下部消化管出血に対する緊急下部内視鏡検査のメリット

一方で、Kok と Chaudhry が case-series study において緊急下部内視鏡検査の安全性と高い診断能を報告している^{33,34}。我々も、後ろ向き症例対照研究を行い、緊急下部内視鏡検査の出血源同定率は 22%で、24 時間以降に行われる待機的下部内視鏡検査の出血源同定率 1%と比べて、優れていることを報告している³²。8 個の case-series study が緊急下部内視鏡検査による止血術の有効性と安全性を報告している^{4,5,9-11,13,35}。さらに非ランダム化比較試験において、Jensen らは、緊急下部内視鏡検査は、出血源同定率を向上させ、有効な止血処置を行うことができ、再出血率を低下させることができたと報告している¹³。しかしながら、これらの研究デザインはランダム化比較試験ではないため、selection bias が結果に強く影響している可能性がある。

③ 急性下部消化管出血に対する緊急下部内視鏡検査の優越性を検討した、これまでのランダム化比較試験の問題点と課題

緊急下部内視鏡検査が出血源同定率や臨床転帰を改善させることができるか検討した 2 つの無作為化比較試験が米国から報告された^{10,36}。Green らは、100 人の急性下部消化管出血患者を、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群に無作為割付けし、両群間の出血源同定率、臨床転帰（再出血、輸血、入院期間、死亡率、合併症）を検証し、緊急下部内視鏡検査は待機的下部内視鏡検査群と比べて、出血源同定率が有意に高かったが、臨床転帰は両群間に有意差を認めなかったと報告している¹⁰。Laine らは、72 人の急性下部消化管出血患者を、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群に無作為割付けし、両群間の臨床転帰（再出血、輸血量、入院期間）を検証し、両群間に有意差を認めなかったと報告している³⁶。これらの臨床試験は、単施設で行われた試験であり、いずれも予定症例数に達することができずに、途中で試験を中止しており、サンプルサイズが小さいため緊急下部内視鏡検査の有用性を証明することができなかった。しかし、外国と本邦では診療体系が異なっている。本邦では、下部内視鏡検査の診療体制が整っており、多数例の症例集積が可能で、研究実現可能性が高いと考える。

我々は、急性下部消化管出血患者のデータを用いて、後ろ向きに propensity score matching を行って 163 組の緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群に患者を分けて、両群間の出血源同定率、臨床転帰（出血源同定率、下部内視鏡止血率、30 日以内再出血率、入院期間）を比較した。その結果、緊急下部内視鏡検査群の出血源同定率(26%)は、待機的下部内視鏡検査群(9%)と比べて有意に高いことが明らかになった。さらに、緊急下部内

視鏡検査群の内視鏡的止血成功率は高く、入院期間も有意に短いことも明らかになった³⁷。今後の課題として、propensity score matchingでは補正をすることができない unmeasured confounders の影響を補正することができる、ランダム化比較試験を行う必要がある。

（５）ランダム化比較試験を行う正当性

実臨床において、急性下部消化管出血患者に対して緊急下部内視鏡検査を行うかは、臨床医によって判断が異なる。本試験で検証する仮説「緊急下部内視鏡検査は、待機的下部内視鏡検査と比べて、出血源同定率を向上させることができ、臨床転帰が改善する」に対して、答えを出す事ができれば、日常診療において、臨床医が診療方針を決定する際に極めて有用なデータを提供することができる。本試験を行う正当性は以下の通りである。

- 前述の（４）②ならびに（４）③で述べたように、緊急下部内視鏡検査の優越性を証明するエビデンスレベルの高いデータはこれまでに報告されていない。緊急下部内視鏡検査を全ての患者において行うことが望ましいかというクリニカルクエスチョンについては、結論がでておらず、解決すべき課題である。
- もし、本試験が緊急下部内視鏡検査の出血源同定率や止血成功率が向上することを証明できれば、輸血量の減少、再出血率の低下、入院期間の短縮の臨床転帰が改善することが期待される。緊急下部内視鏡検査の優越性を証明することができれば、緊急下部内視鏡検査が実臨床においてさらに普及することに疑いの余地はない。
- 様々な急性下部消化管出血の患者集団を対象として、多くの内視鏡医が診療を行った観察研究においても、40%の患者に対して緊急下部内視鏡検査が行われている³²。さらに、日本全国の主要な急性下部消化管出血を診療している 37 病院を対象に行ったアンケート調査において、64%の病院が緊急下部内視鏡検査を行っていることが明らかになった[未発表データ]。実臨床においても、急性下部消化管出血患者に対して緊急下部内視鏡検査を行うことは、多くの内視鏡医にとって受け入れられている検査方法である。
- 急性下部消化管出血患者に対する腸管洗浄、下部内視鏡検査に伴う有害事象の可能性を考慮する必要があるが、本邦で行われた観察研究において、急性下部消化管出血患者に対する下部内視鏡検査の危険性は、非消化管出血患者と比べて増加しないことが示されている²⁹。

以上より、本試験は実臨床において、結論が出ていない重要なクリニカルクエスチョンを解決するために計画されており、無作為化比較試験を行う正当性があると考えられる。

(6) エビデンスのまとめと本試験の必要性

これまでのエビデンスから、急性下部消化管出血に対する緊急下部内視鏡検査の有用性を示す質の高いエビデンスは存在せず、本邦において、下部内視鏡検査を行うタイミングは病院によって異なることが明らかになった。ランダム化比較試験は、このクリニカルクエスチョンを解決するための有用な方法である。本試験は、内視鏡診療を行っている日本全国の主要な施設と共同で行うことを計画しており、試験に必要な症例を短期間に集積することができ、試験の実現可能性は高いと考える。さらに、本試験結果は、日本全国の病院に対して一般化することが可能であると考え。急性下部消化管出血患者に対して、緊急下部内視鏡検査、待機的下部内視鏡検査はともに倫理的に許容される検査であり、必要があれば、臨床医の裁量において、検査方法を変更することも可能であり、被験者に対する安全性が損なわれることはないと考え。我々は、本試験が急性下部消化管出血患者に対する緊急下部内視鏡検査の優越性に関する知見を、臨床医や患者に対して提供できると考える。

2. 試験の目的

「急性下部消化管出血患者において、無作為化割付を行い、緊急下部内視鏡検査を行った群の出血源同定率と待機的下部内視鏡検査を行った群の出血源同定率を比較して緊急下部内視鏡検査の有効性を評価する」。

3. 緊急下部内視鏡検査の概要

(1) 緊急下部内視鏡検査の情報

目的：緊急下部内視鏡検査は、出血源同定率の向上、ならびに止血成功率の向上のために行う。

検査の特徴：緊急下部内視鏡検査は、患者が病院に受診後24時間以内の早期のタイミングで検査を行うことが特徴である。

方法：患者が受診後24時間以内に、経口腸管洗浄液の内服による腸管洗浄を行った後に、下部内視鏡検査を行う。

期待される効果：

- ① 緊急下部内視鏡検査の出血源同定率は26%、一方で、患者が受診後24時間後に行う待機的下部内視鏡検査の出血源同定率は9%と報告されていて、緊急下部内視鏡検査は出血源の同定率に優れていることが報告されている³⁷。
- ② 緊急下部内視鏡検査の下部内視鏡的止血成功率は25%、待機的下部内視鏡検査は8%と報告されていて、緊急下部内視鏡検査は止血成功率が優れてい

ることが報告されている³⁷。

(2) 緊急下部内視鏡検査により予期される有害事象

腸管洗浄に伴う有害事象：嘔気、嘔吐、腹痛、心不全、誤嚥性肺炎、出血性ショックの出現*、出血、イレウスの有無。

下部内視鏡検査に関連した有害事象：出血性ショックの出現*、腸管穿孔。

*冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が90mmHg以下になる場合と定義する。

4. 対象患者

対象患者：血便または下血が疑われる者。血便は肛門からの新鮮血の出血、下血は肛門からの暗赤色の出血と定義する。

(1) 選択基準：以下の基準を全て満たす者を対象とする。

- ① 試験参加の24時間以内に血便または下血を来して受診し、入院加療を要する者。
- ② 以下の定義のうち1つ以上の項目を満たす者。
 - 1) 試験参加の8時間以内に3行(回)以上の血便または下血を来す。
 - 2) 試験参加前に一時的に出血性ショック*の状態になった。
 - 3) 厚生労働省が定めた指針**に則り、濃厚赤血球製剤の輸血を要する。
- ③ 同意取得時において年齢が20歳以上の者。
- ④ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた者。

(2) 除外基準：以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

- ① 吐血、黒色吐物、タール便を認める者。
- ② 下血の患者に対しては、問診や診察により、上部消化管出血の可能性が否定できない場合には、必要に応じて、経鼻胃管を挿入し胃内に新鮮血液の貯留を確認された者、もしくは、上部内視鏡検査を施行し上部消化管出血と診断された者。
- ③ 経口腸管洗浄液を内服することができない者。
- ④ 血便または下血で受診してから、試験参加前に腹部CT検査が施行された者。
- ⑤ 10日以内に活動性の上部消化管潰瘍と診断されている者。
- ⑥ 潰瘍性大腸炎、クローン病と診断されている者。
- ⑦ 10日以内に腹部外科手術を受けた者。
- ⑧ 10日以内に内視鏡的大腸ポリペクトミー切除術、内視鏡的大腸粘

膜切除術、内視鏡的大腸粘膜下層剥離術を受けた者。

- ⑨ 腸管穿孔、腹膜炎が疑われる者。
- ⑩ 腸閉塞が疑われる者。
- ⑪ 補液、輸血を行っても、出血性ショック*が改善しない者。
- ⑫ 大腸全摘術を受けた者。
- ⑬ 播種性血管内凝固症候群が疑われる者。
- ⑭ 悪性腫瘍の病状が終末期の者。
- ⑮ 重篤な心不全を来している者。
- ⑯ 試験参加時に活動性の血栓塞栓症（不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症、肺梗塞）がある者。
- ⑰ 重篤な呼吸不全を来している者。
- ⑱ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性。
- ⑲ その他、試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した者。

〔設定根拠〕①～③有効性評価への影響のため、④選択/治療バイアスを軽減するため、⑤～⑱安全性への配慮のため。

*冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が 90mmHg 以下になる場合と定義する。

**輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針。

5. 被験者に説明し同意を得る方法

① 各施設の倫理委員会等で承認の得られた説明文書・同意文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。

② 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、本試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に各施設の倫理委員会等の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

③ 東京大学医学部附属病院においては、被験者より取得した同意文書は3部作成し、1部は臨床研究支援センターに送り保管し、残りは患者用と診療科保管用とする。他の施設においては、施設ごとの倫理委員会の取り決めに従って、適正に保管管理とする。

④ 同意項目は以下の18項目を含む。

- 1) はじめに：自主臨床試験について
- 2) この試験の目的
- 3) この試験の方法
- 4) この試験の予定参加期間
- 5) この試験への予定参加人数
- 6) この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益
- 7) この試験に参加しない場合の他の治療方法
- 8) この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
- 9) この試験への参加は、患者さんの自由意思によること
- 10) この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
- 11) この試験を中止させていただく場合があること
- 12) この試験に参加された場合、あなたのカルテなどが試験中あるいは試験終了後に調査されることがあること
- 13) この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
- 14) この試験への参加に同意された場合に守っていただくこと
- 15) あなたの費用負担について
- 16) 知的財産権と利益相反について
- 17) 担当医師
- 18) 相談窓口

6. 試験の方法

(1) 倫理委員会等の承認

試験責任医師は実施計画書、説明文書・同意文書等について各施設の倫理委員会等の審査を受け、各施設の病院長による実施の許可を得る。説明文書・同意文書については各施設の様式を用いることも可とする。

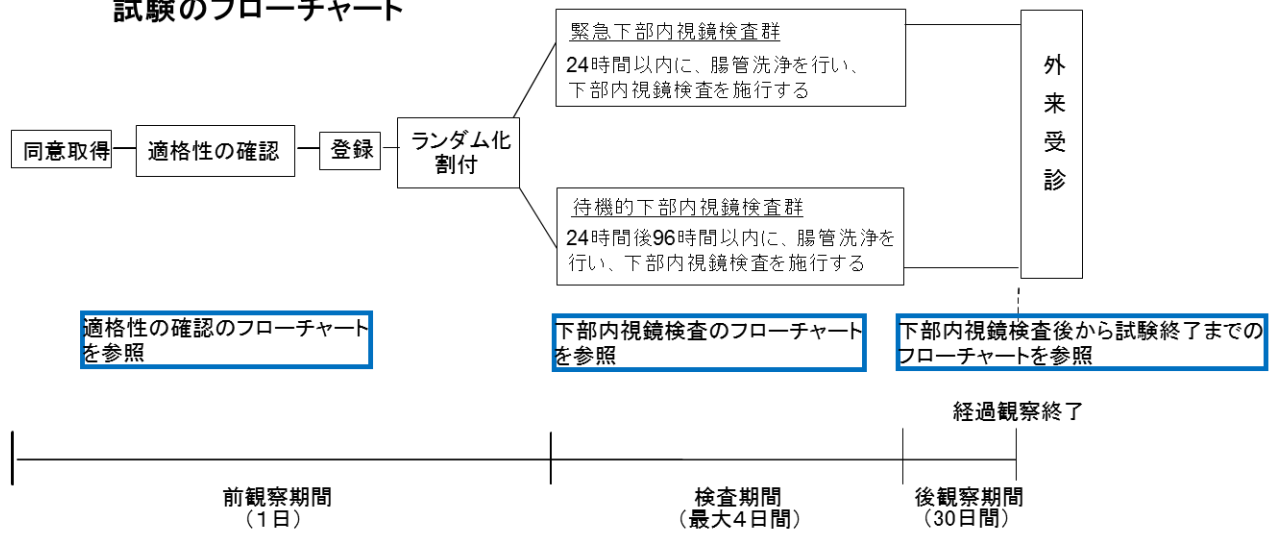
(2) 試験の種類・デザイン

多施設共同非盲検並行群間無作為化割付比較試験。

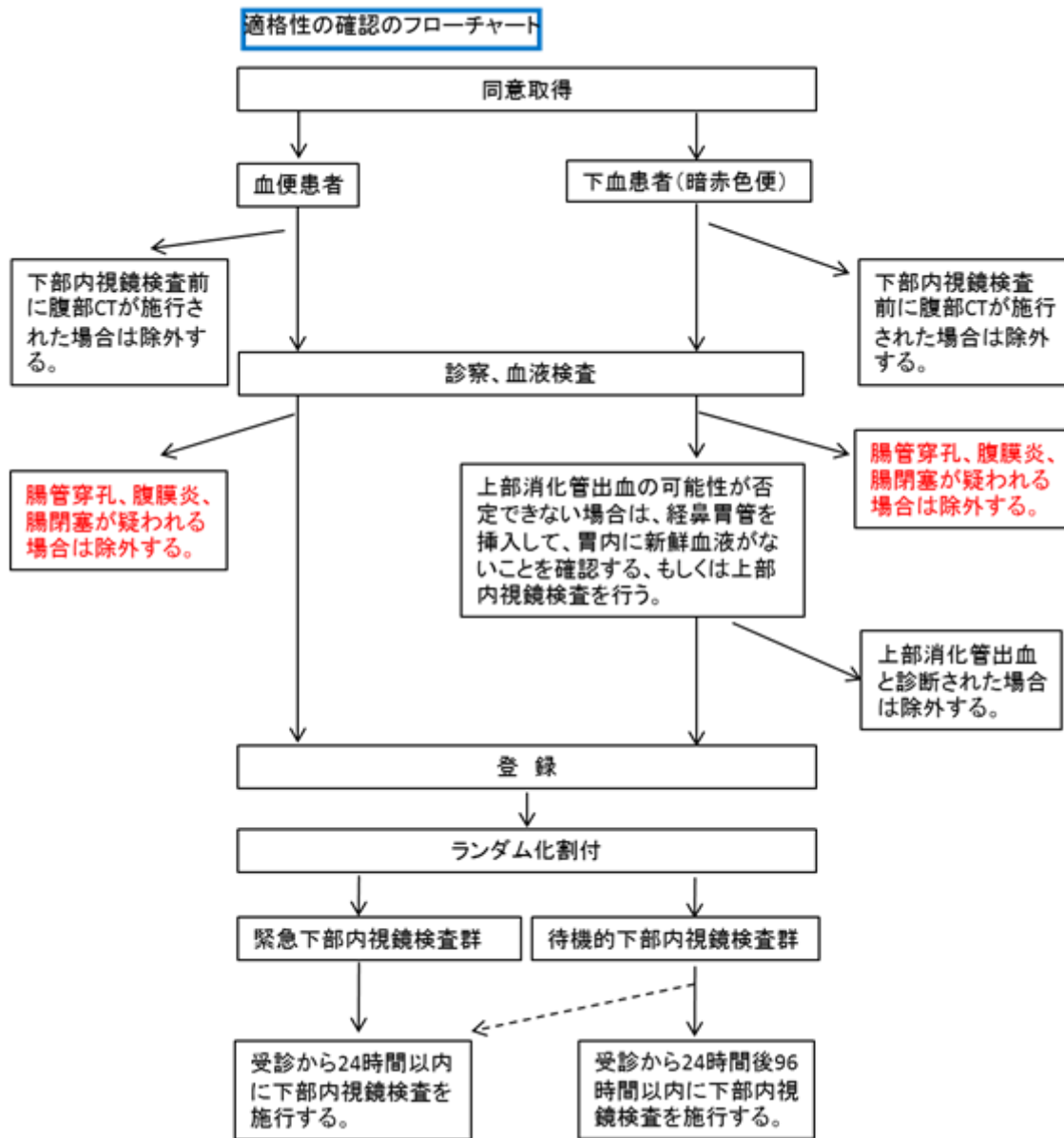
- ① 対照の種類：実検査対照（待機的下部内視鏡検査を対照とする）。
- ② デザインの特徴：並行群間。
- ③ ランダム化：ブロックランダム化、1：1 割付。
- ④ 盲検化：非盲検。
- ⑤ 検証的臨床試験。

(3) 試験のアウトライン (試験のフローチャート参照)

試験のフローチャート



① 適格性の確認の流れ



② 症例登録

試験責任医師あるいは試験分担医師は、以下の手順に従って症例を登録する。

1) 患者に対して文書による同意を取得し、全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を EDC システムに登録し、下部内視鏡検査施行のタイミングについて割付する。

2) 試験責任医師は、被験者コードと被験者の電子カルテ ID 等を連結可能匿名化して各施設で保管する。

3) 同意撤回、中止が生じた場合には、EDC システムの中止フォームに入力を行う。中止時にはバイタルサイン（収縮期血圧）を測定し、血液学的検査を施

行して血液ヘモグロビン値を測定する。中止フォームには、収縮期血圧、血液ヘモグロビン値、中止の理由（①被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった、②登録後に適格性を満足しないことが判明した、③有害事象により試験の継続が困難と判断された、④その他の理由により、試験責任医師または試験分担医師が試験を中止することが適当と判断した）を入力する。

③ 割付方法

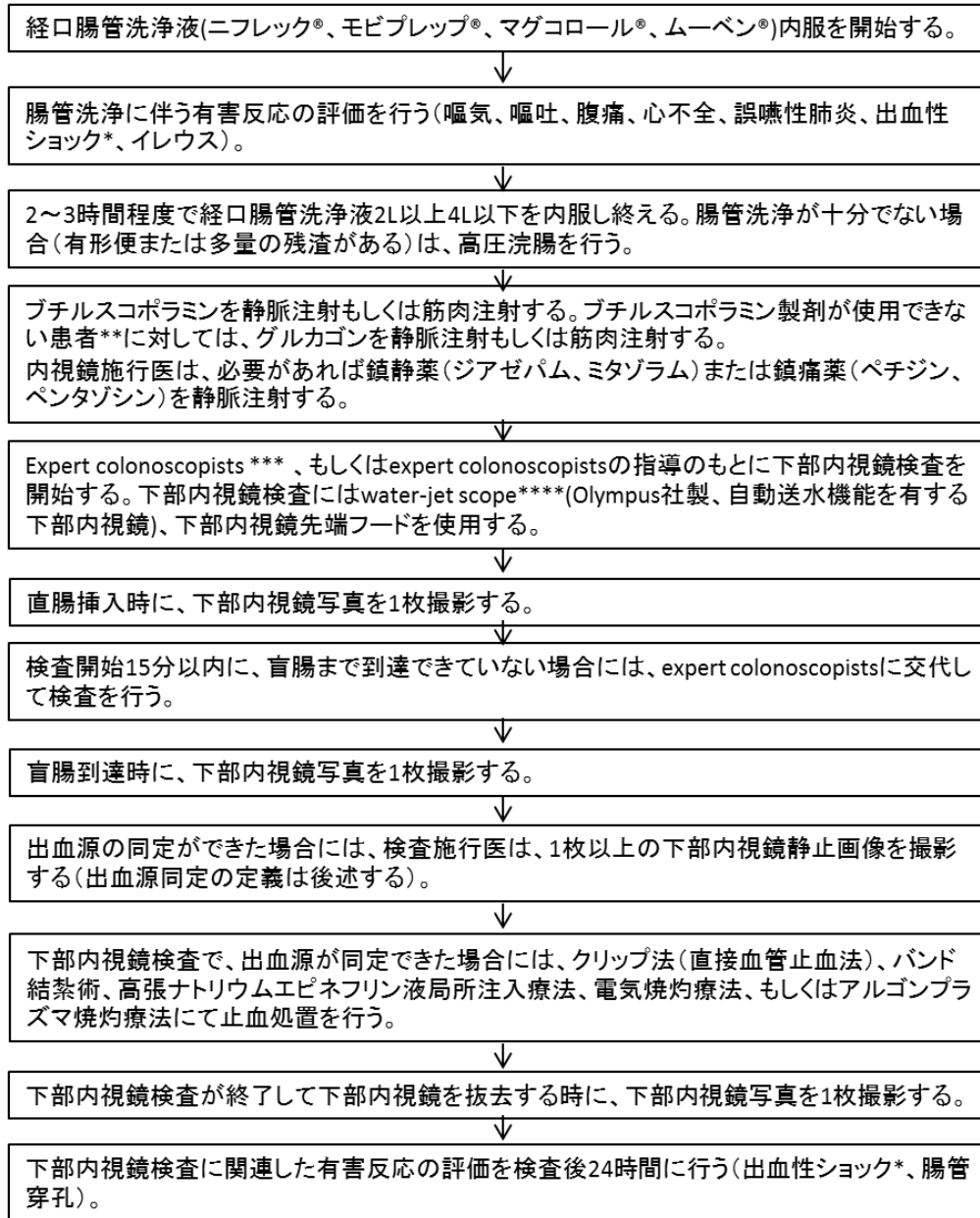
被験者の各検査群への割付は、ブロックランダム化法を用いて EDC システム上で行う。EDC システムは、登録された情報に基づいて、被験者の適格性の確認と症例登録順に、被験者を緊急下部内視鏡検査群・待機的下部内視鏡検査群の各群に 1:1 で無作為化割付を実施する。

待機の下部内視鏡検査群に割付けられた患者が、下部内視鏡検査前に出血が持続しかつ、以下のいずれかの状態になった場合には、これらの患者に対して、割付を逸脱して、必要な下部内視鏡検査、止血治療を行う。

- i) 輸液や輸血を行っても、出血性ショックが出現する。
- ii) 濃厚赤血球の輸血を 6 単位以上要する。

④ 下部内視鏡検査の流れ

下部内視鏡検査のフローチャート



*冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が90mmHg以下になる場合と定義。

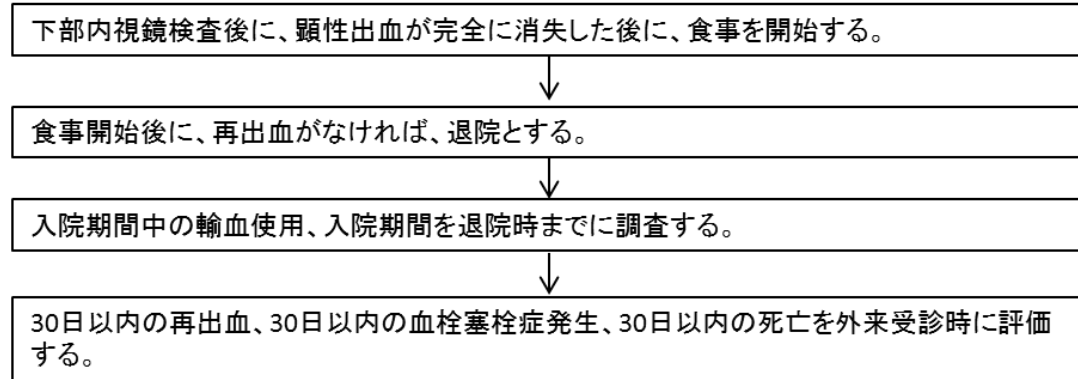
**腸管出血性大腸菌(O-157、赤痢菌)と診断されている患者、緑内障の患者、前立腺肥大による排尿障害のある患者。

***下部内視鏡検査の施行症例数が1000例以上で、単独で下部消化管出血の止血処置が完遂することができる日本消化器内視鏡学会専門医。

****water-jet scopeを保有していない施設は、通常の下部内視鏡を用いる。

⑤ 下部内視鏡検査後から試験終了までの流れ

下部内視鏡検査後から試験終了までのフローチャート



(4) 被験者の試験参加予定期間

全期間：最短期間 31 日間、最長期間 34 日間。

観察期間：前観察期間 1 日間、後観察期間 30 日間。

検査期間：最短期間 1 日間、最長期間 4 日間。

(5) 休薬・併用療法に関する規定

① 休薬

現在の本邦において、消化管出血時の抗血栓薬の取り扱いに関するガイドラインは存在しない。そのため、本試験では、試験参加前から服用していた抗血栓薬は内服を継続して休薬は行わないこととして扱う。しかし試験責任医師あるいは分担医師の判断において、抗血栓薬の休薬、ヘパリン置換を行うことができる。下部消化管出血の入院加療中に休薬した抗血栓薬は退院時には、基本的に再開する。

② 併用療法

なし。

③ 併用制限

なし。

(6) 試験終了後の対応

被験者が試験終了後においても試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努める。

(7) 人体から取得された試料および研究に用いられる情報の保存および他の機関等の試料・情報の利用

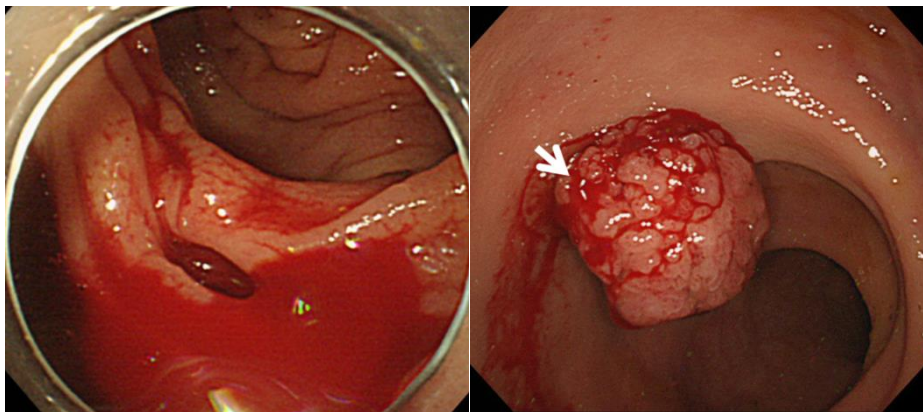
- ① 本試験で得られた情報は、連結可能匿名化された後に、試験データのみセキュリティが確保された EDC システムに一元的に保存される。試験データは本試験にのみ使用される。
- ② 連結可能匿名化対応表は、各施設内の LAN につながれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに、紙資料は各施設内の鍵のかかるロッカーに、各施設の試験責任医師が保管する。
- ③ EDC システムに入力されたデータは、データ固定/試験終了後にデータ抽出し、5 年もしくは論文発表後 3 年のどちらか遅い方までの期間、研究代表者が保管する。

7. 評価項目

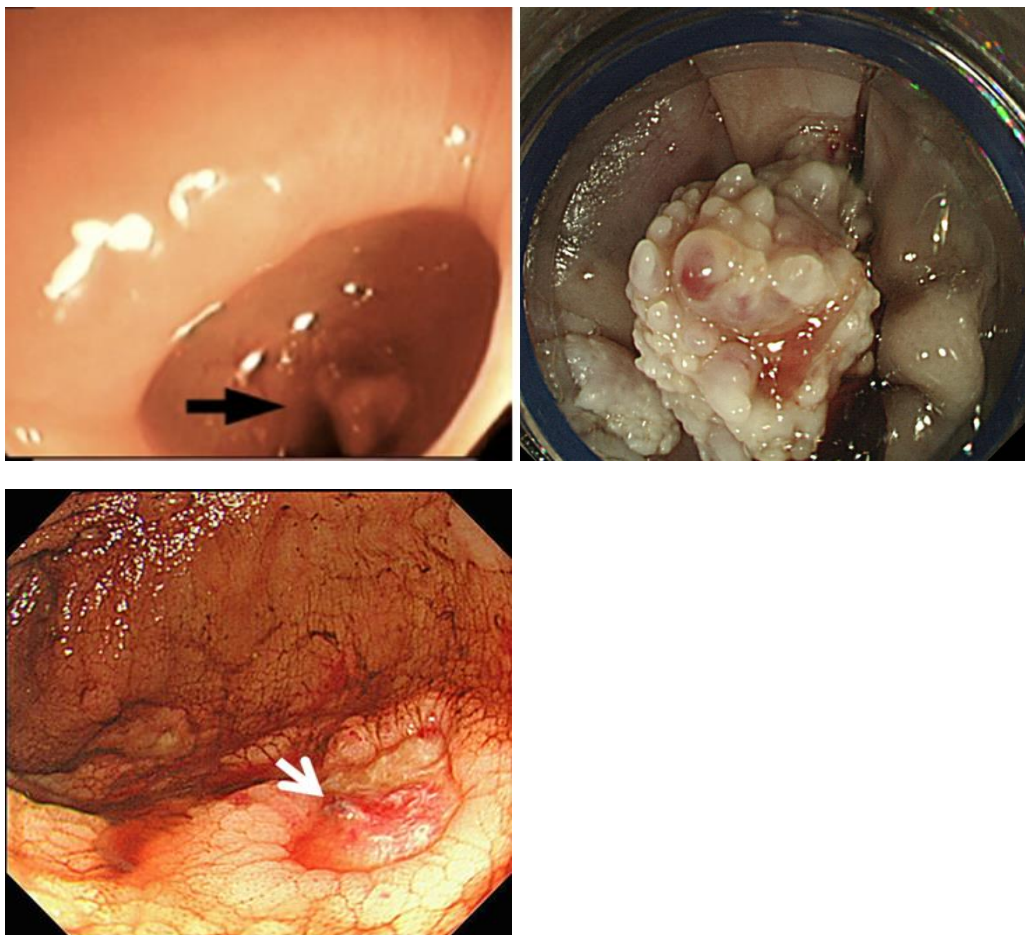
(1) 主要評価項目

主要評価項目は、下部消化管の出血源同定率である。出血源同定の定義は、以下の基準のうちいずれかを満たす場合とする¹³ (図 1)。

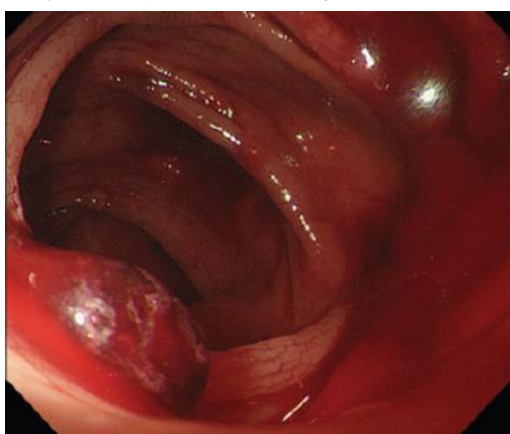
●病変部（大腸憩室、大腸腫瘍、大腸潰瘍、痔核、血管異形成、ポリープ等）から活動性の出血を認める^{40, 41, 45}。



●病変部（大腸憩室、大腸腫瘍、大腸潰瘍、痔核、血管異形成、ポリープ）に露出血管を認める^{40, 42}。



●病変部（大腸憩室、大腸腫瘍、大腸潰瘍、痔核、血管異形成、ポリープ）に血餅の付着を認める⁴³。



判定は、各施設で行うが、inter-observer agreement を評価するために、各施設で撮影された1枚以上の下部内視鏡静止画写真に基づく中央判定を独立効果判定委員会にて行う。

(2) 副次評価項目

① 有効性評価

1) 下部内視鏡治療完遂率：下部内視鏡検査を受けた患者のうち、下部内視鏡治療を行うことができた患者の割合。

下部内視鏡治療を試みたが、出血病変を見失い止血処置が行う事ができなかった場合は非完遂とする。下部内視鏡治療を試みて、止血処置を行ったが、出血が止まらなかった場合は非完遂とする。

2) 追加内視鏡検査を行った割合。

3) Interventional radiology にて止血治療を要した割合。

4) 外科手術にて止血治療を要した割合。

5) 入院期間中の濃厚赤血球の総輸血使用（輸血は、厚生労働省が定める“輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針”に基づいて血液ヘモグロビン 7g/dl 以下の場合に行う）。

6) 入院期間。

7) 30 日以内再出血率：再出血は、下部内視鏡検査後に 3 行以上（8 時間で）の出血症状を認め、かつ 下記 のいずれかを満たす場合と定義する。また黒色便を認めた場合や経鼻胃管の挿入または上部内視鏡検査などで臨床的に上部消化管出血が考えられる場合は再出血には含めない。

i) 一過性に出血性ショック（冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が 90mmHg 以下になる場合と定義）の状態になる。

ii) 厚生労働省が定めた指針（輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針）に則り、濃厚赤血球製剤の輸血を要する。

iii) 下部内視鏡検査を行った場合で下部消化管内に出血（血液のたまり）を認める。

iv) 下部内視鏡検査を行った場合で下部消化管内に出血源が同定できる。

v) 造影 CT 検査を行った場合で下部消化管に造影剤漏出の所見を認める。

ただし、再出血を確認するための経口腸管洗浄液の内服による腸管洗浄を行った下部内視鏡検査や造影 CT 検査は、必ずしも必須ではなく、試験責任医師または分担医師が患者の全身状態を考慮して、行うものとする。

8) 30 日以内血栓塞栓症発生率：血栓塞栓症は、急性冠症候群（狭心症、心筋梗塞）、脳卒中（脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血性発作）、深部静脈血栓症、肺梗塞と定義する。

9) 30 日以内死亡率。

② 安全性評価

1) 腸管洗浄に伴う有害事象：嘔気、嘔吐、腹痛、心不全、誤嚥性肺炎、出血

性ショックの出現（冷や汗、嘔気、失神のいずれかの症状または、収縮期血圧が 90mmHg 以下になる場合と定義）、出血の有無、イレウスの有無。

2) 下部内視鏡検査に関連した有害事象：出血性ショックの出現、腸管穿孔。

8. 観察および検査項目

(1) 患者背景: 性別、年齢、身長・体重 (本人自己申告可)、body mass index、下部消化管出血の既往、既往歴 (Charlson comorbidity index に基づいた疾患)⁴⁴、内服薬 (非ステロイド性消炎鎮痛薬*、低用量アスピリン**、チエノピリジン***、シロスタゾール、その他の抗血小板薬****ワルファリン、新規抗凝固薬****)、血液ヘモグロビン値。

(2) 適格性確認時: 血便または下血の有無、血便または下血を来した日時、8 時間以内に 3 行 (回) 以上の血便または下血の有無、出血性ショックの有無、試験参加前の輸血の有無 (輸血は、厚生労働省が定める“輸血療法の実施に関する指針及び血液製剤の使用指針”に基づいて行う必要があるか判断される)、除外基準の有無 (吐血、下血の有無、上部消化管出血の有無、下部内視鏡検査所見、経口腸管洗浄液が内服できない、腹部 CT 検査が施行されている、上部消化管潰瘍が診断されている、潰瘍性大腸炎・クローン病が診断されている、10 日以内に腹部手術を受けた、10 日以内に内視鏡的大腸腫瘍切除術を受けた、腸管穿孔が疑われる、腸閉塞が疑われる、出血性ショックが改善しない、大腸全摘術を受けた、播種性血管内凝固症候群、悪性腫瘍の終末期、重篤な心疾患、呼吸不全がある、妊娠中または妊娠の可能性がある)。

(3) 割付時: 登録年月日、入院年月日、受診から下部内視鏡検査を行うまでの時間。

(4) 腸管洗浄時の有害事象: 嘔気、嘔吐、腹痛、心不全、誤嚥性肺炎、出血性ショックの出現、出血の有無、イレウスの有無。

(5) 下部内視鏡検査時の有効性評価 (主要評価項目): 出血源同定の有無と診断根拠病変部から活動性の出血を認めたか、露出血管があったのか、血餅が付着したのか)。主要評価項目の判定は、各施設で行うが、inter-observer agreement を評価するために、各施設で撮影された 1 枚以上の下部内視鏡静止画写真に基づいて、独立効果判定委員会が中央判定を行う。

(6) 下部内視鏡検査時の有効性評価: 下部内視鏡診断、大腸憩室の出血源同定の有無、下部内視鏡的止血術の有無、下部内視鏡治療の手法 (クリップ法 (直接血管止血法) (縫縮法)、バンド結紮術、高張ナトリウムエピネフリン液局所注入療法、電気焼灼療法、アルゴンプラズマ焼灼療法)、下部内視鏡治療完遂の有無。

(7) 下部内視鏡検査時に収集するその他のデータ: 下部内視鏡検査施行時の薬剤使用、検査施行日時、expert colonoscopists のみで検査を施行したか (Expert colonoscopists: 下部内視鏡検査の施行症例数が 1000 例以上で³²、単独で下部消化管出血の止血処置を完遂することができる日本消化器内視鏡学会専門医)、water-jet scope の使用の有無、下部内視鏡先端フードの使用

の有無、全大腸観察の有無、盲腸までの挿入時間、検査総時間。

(8) 下部内視鏡検査時の有害事象：出血性ショックの出現の有無、腸管穿孔の有無。

(9) 下部内視鏡検査後：追加内視鏡検査の有無・種類・回数、interventional radiology による止血治療を要したか、外科手術による止血治療を要したか、入院期間中の濃厚赤血球の総輸血使用、食事開始日、退院年月日、退院時の内服薬、入院期間、30 日以内再出血率[†]、30 日以内血栓塞栓症発生率[†]、30 日以内死亡率[†]。

*メフェナム、フルフェナム、スリンダク、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、ケトプロフェン、ピロキシカム、アンピロキシカム、セレコキシブ、ナプロキセン、ジクロフェナクナトリウム、メロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ロルノキシカム。

**バイアスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合。

***クロピドグレル、チクロピジン。

****イコサペンタエン、サルボグレラート、ベラプロストナトリウム、リマプロストアルファデスク、ジラセプ、ジピリダモール、オザグレルナトリウム

*****ダビガドラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン。

[†]30 日以内の再出血率・血栓塞栓症発生率・死亡率は、外来受診時に調査を行う。万が一、被験者が外来を受診できなかった場合には、電話調査にて行う。

- 待機的下部内視鏡検査群に割付けられた患者が、下部内視鏡検査前に出血が持続しかつ、以下のいずれかの状態になった場合には、これらの患者に対して、割付を逸脱して、必要な下部内視鏡検査、止血治療を行う。
 - i) 輸液や輸血を行っても、出血性ショックが出現する。
 - ii) 濃厚赤血球の輸血を 6 単位以上要する。
- 有害事象が発症した場合には、内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、内視鏡検査との関連性等をカルテおよび EDC システムに入力する。必要があれば追跡調査する。程度については、軽度：無処置で下部内視鏡検査を継続可能な状態、中等度：輸液または輸血により下部内視鏡検査を継続可能な状態、重度：下部内視鏡検査を中止する状態）と定義する。重篤性評価は、10（重篤な有害事象の報告）で定義し、該当する場合は速やかに報告する。

調査項目一覧

同意取得	適格性の確認 前観察期間 (1日)	ランダム化割付	下部内視鏡検査 検査期間 (最大4日間)	下部内視鏡検査後から 試験終了まで 後観察期間 (30日間)
	1. 性別 2. 年齢 3. 登録日時 4. 血便または下血を来した日時 5. 受診日時 6. 入院年月日 7. 身長 8. 体重 9. Body mass index 10. 下部消化管出血の既往 11. 既往歴 12. 内服薬 13. 血便または下血の有無 14. 8時間以内に3行(回)以上の血便の有無 15. 出血性ショックの有無 16. 試験参加前の輸血の有無 17. 受診時血液ヘモグロビン値 18. 上部消化管出血の除外診断 ^a 19. 除外基準の確認		1. 割付群 2. 実施した検査方法 3. 腸管洗浄時の有害事象の有無 ① 嘔気・嘔吐 ② 腹痛 ③ 心不全 ④ 誤嚥性肺炎 ⑤ 出血性ショックの出現 ⑥ 出血の有無 ⑦ イレウス 4. 腸管洗浄液内服の中止の有無 5. 下部内視鏡検査時の薬剤使用 6. 下部内視鏡挿入開始日時 7. 全大腸観察の有無 8. 盲腸到達日時 9. 下部内視鏡診断 10. 出血源同定の有無 11. 出血源同定の診断根拠 12. 下部内視鏡的止血術の有無 13. 下部内視鏡治療の手法 14. Expert colonoscopists 15. Water-jet scopeの使用の有無 16. 下部内視鏡先端フードの使用の有無 17. 下部内視鏡抜去日時 18. 下部内視鏡検査の有害事象の有無 ① 出血性ショックの出現 ② 腸管穿孔 19. 下部内視鏡治療完遂の有無	1. 追加内視鏡検査の有無・種類・回数 2. Interventional radiologyの有無 3. 外科手術の有無 4. 入院期間中の濃厚赤血球の総輸血使用 5. 食事開始日 6. 退院年月日 7. 退院時の内服薬 8. 30日以内再出血 9. 30日以内血栓塞栓症 10. 30日以内死亡

a: 診察にて上部消化管出血が疑われる場合は、必要に応じて経鼻胃管挿入による胃内の新鮮血液の貯留の確認、上部内視鏡検査を行う。

9. 中止基準

- (1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。
 - (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合。
 - (3) 有害事象により試験の継続が困難と判断された場合。
 - (4) 試験全体が中止された場合。
 - (5) その他の理由により、試験責任医師または試験分担医師が試験を中止することが適当と判断した場合。
- 試験責任医師または試験分担医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに EDC 上の症例報告書に明記入力するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
 - 有害事象発生により中止した場合は、試験責任医師または試験分担医師は、可能なかぎり被験者を原状に回復するまでフォローすること。

10. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象の定義

研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常も含む）と定義する。

(2) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに EDC 上の症例報告書に齟齬なく記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(3) 重篤な有害事象の報告

① 重篤な有害事象の定義

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ。
- 2) 治療のための入院または入院期間の延長。
- 3) 障害または障害につながるおそれ。
- 4) 1) - 3) に準じて重篤。

② 報告の対象となる有害事象

試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に緊急下部内視鏡検査との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

③ 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに研究代表者に報告し研究代表者（および研究事務局）を通じて各参加医療機関の試験責任医師に対して、当該有害事象の発生に係る情報を速やかに連絡（24 時間以内に電話等で）して、共有する。各参加医療機関の責任医師は、各施設の倫理委員会等に有害事象の情報を届け出る。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

④ 試験責任医師は、予測できない重篤な有害事象及び不具合等が発生し、試験との直接の因果関係が否定できない場合には、速やかに病院長（東京大学医学部附属病院においては臨床試験審査委員会、他施設においては倫理委員会等）に報告するとともに、病院長による厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

⑤ 試験責任医師は、試験対象者の安全に悪影響を及ぼし、研究の実施に影響を与え、または研究継続に関する臨床試験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報を、研究に関与するすべての試験責任医師に周知し、各試験責任医師を通じて病院長に報告する。

（４）その他の有害事象

８．観察および検査項目（９）に記載した手順により、EDC 上の症例報告書等に記載する。

１１．実施計画書の遵守と実施計画書からの逸脱の取扱い

（１）実施計画書の遵守

試験責任医師および試験分担医師は、試験実施計画書を遵守して試験を実施する。

（２）実施計画書からの逸脱の取扱い

① 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会等の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

② 試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由に

より、研究代表者との事前の合意および倫理委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会等に提出し、研究代表者、倫理委員会等および病院長の承認を得るものとする。

③ 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録するとともに、EDC に入力しなければならない。

④ 試験責任医師または試験分担医師は、当該臨床研究について、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、「倫理指針」という。）に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る）を知った場合には、速やかに各施設の病院長（倫理委員会等）に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果について各施設の病院長の連名による厚生労働大臣等への報告・公表に協力しなければならない。

12. 試験の更新、終了、中止、中断

（1）試験の更新

東京大学医学部附属病院では、試験責任医師は年1回、毎年1月に試験の実施状況報告書を病院長に報告し、病院長は実施状況報告書の審議を臨床試験審査委員会に依頼する。

（2）試験の終了

① 各施設において、予定された症例数に到達した施設から試験を終了し、試験全体の予定症例数に到達した場合に、本試験を終了とする。

② 各施設での試験の終了時には、各施設の試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を各病院長に提出する。さらに各施設の試験責任医師は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

（3）試験の中止、中断

① 試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

1) 緊急下部内視鏡検査の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたと

き。

2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき。

3) 臨床試験審査委員会（あるいは倫理委員会等）により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

② 臨床試験審査委員会（あるいは倫理委員会等）の意見に基づき病院長（あるいは各医療機関の長）から中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。

③ 研究代表者で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。

④ 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。

1 3．試験実施期間

臨床試験審査委員会承認日から平成 31 年 5 月 4 日（登録締切平成 31 年 3 月 31 日）。

1 4．統計学的事項

（1）目標症例数および設定根拠

① 目標症例数

本試験全体の目標症例数は 162 例、当施設の目標症例数は 100 例とする。

② 設定根拠

先行研究より、緊急下部内視鏡検査の出血源同定率は 26%、一方で、待機的下部内視鏡検査における出血源同定率は 9%と報告されている³⁷。緊急下部内視鏡検査によって、出血源同定率は、17%上昇することが見込まれる。パワー80%、 α 0.05 で 17%の差の検出を見込むと、必要症例数は、各群 71 例になる。必要症例数は両群 142 例で、割付後の脱落症例を 1 割強 (20 例) 見込むと仮定し、本試験における必要症例数は 162 例と設定した。当院は 40 例を目標症例数に設定していたが、試験開始後半年で 24 例の症例登録を既に完了しており、さらなる症例数の登録が見込めるため、目標症例数を 100 例に変更した。

（2）解析集団

主要評価項目および全ての副次評価項目の解析において、本試験に参加した

(下部消化管出血で下部内視鏡検査が実施された) 全ての被験者を解析集団とする。

(3) 解析項目、方法

詳細は、別紙の統計解析計画書に記載した。本項では、要約を記載する。

① Intention to treat (ITT) 解析と per protocol 解析の両方を行う

主要評価項目の欠損値は、除外して解析する。ITT 解析では、待機的下部内視鏡検査群に割付けられたが、割付を逸脱して、緊急下部内視鏡検査が行われた被験者は、全例割付群に従い解析を行う。Per protocol 解析では、割付を逸脱した被験者は除外して、残りの被験者を対象に、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群の比較を行う。

② 評価項目別の解析方法

1) 主要評価項目：出血源同定率。

検定方法：カイ二乗検定。

帰無仮説：出血源同定率は、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群間で差がない。

有意水準：両側 0.05。

2) 副次評価項目（二値変数）：下部内視鏡治療完遂率、追加内視鏡検査を行った割合、Interventional radiology にて止血治療を行った割合、外科手術にて止血治療を行った割合、入院期間中の濃厚赤血球の総輸血使用、30 日以内再出血率、腸管洗浄に伴う有害事象の有無、下部内視鏡検査に関連した有害事象の有無、30 日以内血栓塞栓症率、30 日以内死亡率

検定方法：カイ二乗検定。各割付群において帰無仮説の下で期待イベント数が 5 未満の場合には、フィッシャーの正確検定を用いる。ただし、小さい方の mid-P-値を 2 倍して両側 P-値とする。カイ二乗検定で有限修正は行わない。

帰無仮説：副次評価項目は、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群間で差がない。

有意水準：両側 0.05。

3) 副次評価項目（連続変数）：入院期間。

検定方法：マン・ホイットニー U 検定。

帰無仮説：入院期間は、緊急下部内視鏡検査群と待機的下部内視鏡検査群間で差がない。

有意水準：両側 0.05。

③ サブグループ解析

本試験は、出血源が大腸憩室出血、腸管洗浄の中止の有無、下部内視鏡治療施行の有無、出血源が大腸憩室出血で下部内視鏡治療施行の有無、下部内視鏡検査

査を expert colonoscopists のみで施行したか、参加施設、血便または下血が発症してから 24 時間以内に下部内視鏡検査を施行の因子について、サブグループ解析を行う。

(4) 中間解析

本試験では中間解析は行わない。

15. 品質管理と品質保証

(1) モニタリングについて

試験責任医師はモニターを指名する。モニタリング手法の詳細については別途モニタリング手順書を参照する。本試験では、中央モニタリングと施設訪問モニタリング・統計モニタリングを組み合わせた Risk Based approach to Monitoring (以下 RBM) を行う。モニタリング結果についてはデータ管理担当者・生物統計家・研究事務局と共有するとともに、当該医療機関の研究責任者および研究代表者に報告する。

(2) データマネジメントについて

試験責任医師はデータマネジャーを指名する。データマネジャーはデータマネジメント計画書と各種手順書を、試験開始前に予め作成し、データマネジメントを行う。本試験での中央モニタリング報告については、データマネジャーが帳票等作成し、モニターと情報を共有した後、モニターから、当該医療機関の研究責任者および研究代表者に報告する。

(3) 監査について

研究代表者は ICH-GCP に準拠し、倫理指針等の適用されるすべての規制要件等を遵守して試験が実施されていることを保証するために、試験の進捗及びリスクに応じ、試験実施中の適切な時期に監査を実施する。

また、監査の実施に際し、試験責任医師(及び実施医療機関の長)は、監査担当者がすべての関連文書を直接閲覧できること、試験責任(分担)医師及び試験協力者などが、適切な監査の実施に協力することに同意する。

16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1) 人権への配慮(個人情報保護)

① 試験実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

② 病院外に提出する症例報告書では、連結匿名可能な被験者識別コードを

用いて行う。

③ 試験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する。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータは使用しない。しかしながら、試験で得られたデータは当該倫理委員会等の承認を経て二次利用される可能性があるが、その場合も被験者の個人情報保護される。

(2) 安全性・不利益への配慮および利益とのバランス

① 試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに EDC 上の症例報告書に齟齬なく記載する。また、下部内視鏡検査を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

② 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

下部内視鏡検査に伴う有害事象として、血圧低下、腸管穿孔、血栓塞栓症、敗血症が報告されている。また、腸管洗浄液による腸管洗浄に伴う有害事象として、血圧低下、嘔吐、心不全、誤嚥性肺炎、意識消失が報告されている。我々は、以前の検討において、下部消化管出血患者のこれらの有害事象の発生率は、出血を伴っていないスクリーニング下部内視鏡検査をうける患者の有害事象発生率と比較して、統計学的な有意差がないことを報告している。しかしながら、万が一有害事象が発生した場合には、下記の通りに対応を行う。

1) 下部内視鏡検査に伴う有害事象

●血圧低下・意識消失に対しては、細胞外液の補液、輸血にて循環血液量を改善させる。必要に応じて昇圧剤を使用する。

●腸管穿孔に対しては、穿孔部位が下部内視鏡で視認できれば、創部をクリップにて可能な限り縫縮する。その後、抗生剤投与を行う。保存的加療で感染の管理が困難な場合には、外科手術を行い、穿孔部の縫合もしくは腸管切除を行う。

●心筋梗塞が疑われる場合には、心電図検査を施行し、酸素投与、アスピリン錠の投与を行い、循環器専門医にコンサルテーションを行う。必要があれば、循環器専門医に冠動脈インターベンションを依頼する。

●脳梗塞が疑われる場合には、頭部 CT 検査または頭部 MRI 検査を施行し、神経内科専門医にコンサルテーションを行う。必要があれば、抗血栓療法を行い、適応があれば、血栓融解療法を神経内科専門医に依頼する。

●肺梗塞が疑われる場合には、胸部、四肢造影 CT 検査を行い、血栓症の評価を行い、循環器内科専門医にコンサルテーションを行う。必要があれば、

血栓症に対してカテーテルインターベンションを依頼する。

●敗血症に対しては、血液培養検査を行い、起因菌の同定を試み、抗生剤投与にて加療を行う。抗生剤の選択に関しては、感染症専門医のアドバイスを受ける。

2) 腸管洗浄液による腸管洗浄に伴う有害事象

●血圧低下・意識消失に対しては、一時腸管洗浄液の内服を休止し、細胞外液の補液、輸血にて循環血液量を改善させる。必要に応じて昇圧剤を使用する。

●嘔吐に対しては、一時腸管洗浄液の内服を休止し、細胞外液の補液を行い、症状が改善するまで経過観察を行う。

●心不全に対しては、腸管洗浄液の内服を中止する。聴診、胸部レントゲン検査にて、心不全の診断を行う。体重、尿量を測定し、利尿剤の静脈投与を行い、循環器内科専門医にコンサルテーションを行う。

●誤嚥性肺炎に対しては、腸管洗浄液の内服を中止する。聴診、胸部レントゲン検査または胸部 CT 検査にて肺炎の診断を行う。喀痰検査を行い、起因菌の同定を試み、抗生剤投与にて加療を行う。抗生剤の選択に関しては、感染症専門医のアドバイスを受ける。

3) 再出血時の対応

患者が再出血を来した場合には、通常の診療通りに、バイタルサインを確認する。出血性ショックの状態であれば、輸液、輸血を行う。必要に応じて、下部内視鏡検査を行う。診療は、各施設の方針に従って行うこととする。しかし、再出血の診断根拠、治療内容は、症例報告書に記録する。

③ 待機的下部内視鏡検査群における不利益・危険性への配慮

待機的下部内視鏡検査群に割付けられた患者が、下部内視鏡検査前に出血が持続しかつ、以下のいずれかの状態になった場合には、これらの患者に対して、割付を逸脱して、必要な下部内視鏡検査、止血治療を行う。

i) 輸液や輸血を行っても、出血性ショックが出現する。

ii) 濃厚赤血球の輸血を 6 単位以上要する。

④ 臨床研究を安全に実施するうえで、必要に応じて研究計画を変更する。

17. 患者の費用負担

下部消化管出血の治療は、通常の診療の範囲内で健康保険を適応して行うため、通常どおり被験者の費用負担が生じる。

18. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

重大な健康被害（障害1級・2級・死亡）に対する補償責任に備え、当試験は臨床研究保険に加入する。そのほか、この臨床試験への参加に起因し、予期しない健康被害が生じ、当院にて治療した場合、健康被害の治療に要する費用については病院が負担することを検討する。一方、休業補償、後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て等その他の補償は行わない。予期しない健康被害に関する対応は、各参加施設に取り決めがあれば、それに従う。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

19. ヘルシンキ宣言、ICH-GCP、倫理指針の遵守

本試験はICH-GCPに準拠するものとする。また、倫理指針および最新版のヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

20. 記録の保存

(1) 試験責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意文書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を、診療情報録に保存する。これらの文書は、試験責任医師が試験終了後5年もしくは論文発表後3年のどちらか遅い方までの期間保存する。

(2) 保存されたデータは、連結可能匿名化する。連結可能匿名化対応表は、各施設内のLANにつながれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに、紙資料は各施設内の鍵のかかるロッカーに、各施設の試験責任医師が保管する。

21. 研究計画の登録および研究結果の公表

(1) 研究計画の登録

試験責任医師は、試験開始前に大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム(UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR)

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> と

ClinicalTrials.gov(<https://clinicaltrials.gov/>)に登録し、試験実施計画書の変更及び試験の進捗に応じて適宜更新し、試験を終了したときは遅滞

なく当該試験の結果を登録する。さらに試験責任医師は、本試験の詳細を、試験主施設である東京大学医学部附属病院消化器内科のホームページに公表する。

(2) 研究結果の公表

① 本試験のデータは試験終了後すぐに、試験統計家が事前に定められた統計解析手順書に従い統計解析を行い、解析結果のみを研究代表者に報告する。

② 出版委員会が主解析に関する論文執筆を行う。

③ 研究結果は、医学学会発表、論文発表する。本試験のデザイン、統計手法については、主解析の結果の発表前に論文発表を行う。主解析に関する結果の公表は試験終了後、1年以内に行う。全ての主解析以外の結果の論文発表は、主解析の結果が論文発表された後に行う。

④ 試験終了後に東京大学医学部附属病院の規定に従い、結果を総括報告書等にまとめて病院長に報告する。

2.2. 研究組織

<研究代表者>

小池和彦 東京大学医学部附属病院 消化器内科 教授 03-3815-5411 (内線 30230)

<実施施設・試験責任医師>

(実施施設名) (責任医師名) (職名) (連絡先)

東京大学医学部附属病院 消化器内科 山田篤生 助教 03-3815-5411 (内線 30236)

国立国際医療研究センター病院 消化器内科 永田尚義 医員 03-3202-7181

石川県立中央病院 消化器内科 土山 寿志 部長 076-237-8211

聖路加国際病院 消化器内科 白鳥 安利 医師 03-3541-5151

国立国際医療研究センター国府台病院 消化器・肝臓内科 医員

矢田智之 047-372-3501

小樽掖済会病院 消化器内科 消化器病センター副センター長 藤田朋紀 0134-24-0325

市立豊中病院 消化器内科 部長 西田勉 06-6843-0101

国立病院機構函館病院 消化器科 部長 間部克裕 0138-51-6281

斗南病院 消化器内科 科長 住吉徹哉 011-231-2121
 福井県立病院 消化器内科 医長 波佐谷兼慶 0776-54-5151
 弘前大学医学部附属病院 光学医療診療部 副部長 三上達也 0172-39-5053
 愛知県がんセンター 消化器内科部 医長 原和生 052-762-6111
 長崎みなとメディカルセンター市民病院 消化器内科 本田徹郎 095-822-3251
 周東総合病院 消化器内科 医師 清時秀 0820-22-3456
 地域医療機能推進機構大阪病院 内視鏡センター長 山本 克己 06-6441-5451

<研究事務局>

東京大学医学部附属病院 消化器内科 医局
 山田篤生（研究事務局代表）、新倉量太
 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1、
 電話：03-3815-5411（内線 30236、34717）
 E-mail：yamada-a@umin.ac.jp（山田篤生）、rniikura@triton.ocn.ne.jp（新倉量太）

<当施設における試験責任医師・分担医師>

（氏名）	（診療科）	（職名）	（内線）	（役割）
○山田篤生	消化器内科	助教	30236	試験責任医師
小池和彦	消化器内科	教授	30230	試験分担医師
藤城光弘	光学診療部	准教授	30238	試験分担医師
平田喜裕	消化器内科	特任講師	30233	試験分担医師
山道信毅	消化器内科	助教	36818	試験分担医師
小田島慎也	消化器内科	助教	36901	試験分担医師
小野敏嗣	消化器内科	助教	34709	試験分担医師
辻陽介	消化器内科	助教	30232	試験分担医師
吉田俊太郎	光学診療部	助教	36817	試験分担医師
新美恵子	検診部	特任助教	36690	試験分担医師
早河翼	消化器内科	助教	36900	試験分担医師
新倉量太	消化器内科	特任臨床医	34717	試験分担医師

<分担研究者>

試験統計家（Statistical analyst）
 東京大学健康科学看護学専攻生物統計学分野 篠崎 智大 助教 03-3815-5411（内線 23520）

データマネジャー (Data Manager)

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター データ管理部門 (担当 高田宗典)

<モニター>

モニタリング (Monitoring)

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター モニタリング部門 (担当 田中佑美)

<監査 (Audit) >

東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 監査・信頼性保証室 (監査責任者 日下由紀)

電話：03-5800-9051 (内線 34437)

<安全性情報管理>

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 安全性情報部門 (担当 和田育江)

<独立効果判定委員会 (Independent Effect Judgment Committee) >

広島大学病院 内視鏡診療科 診療講師 岡志郎

若宮渡部医院 副院長 渡部宏嗣

<出版委員会 (Publication committee) >

論文の著者、著者の順番、学会発表の著者を決める。Post hoc 解析の論文の著者、著者の順番、学会発表の著者を決める。本試験のデータの二次利用による post hoc 解析の研究は、当該倫理委員会等の承認を経て行う。

2 3. 研究資金および利益の衝突

(1) 研究費

本試験は、主に日本消化管学会多施設共同研究助成金と東京大学医学部附属病院消化器内科委任経理金を用いて実施する。

(2) 研究者の利益相反、知的財産権

本試験は、研究者が企業とは独立に計画し実施するものである。本試験の研究代表者および試験分担医師には開示すべき利益相反はない。また、本試験で発生した知的財産権は、研究者もしくは研究組織に帰属する。

(3) 開示事項の更新

研究代表者は、本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか研究者に1年に1度年度初めに確認し、試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

24. 実施計画書等の変更

実施計画書や説明文書・同意文書の変更（改訂）を行う場合は予め病院長に報告し、臨床試験審査委員会（多施設共同試験では各医療機関の倫理委員会等）の承認を必要とする。

25. 参考資料・文献リスト

- 1 Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 419-424.
- 2 Niikura R, Yasunaga H, Yamaji Y *et al.* Factors affecting in-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal tract bleeding: A retrospective study using a national database in Japan. *J. Gastroenterol.* 2015; 50: 533-540.
- 3 Nagata N, Niikura R, Aoki T *et al.* Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: Lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014; 29: 379-385.
- 4 Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO *et al.* An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 859-863.
- 5 Zuccaro G, Jr. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American college of gastroenterology. practice parameters committee. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1202-1208.
- 6 Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 333-43.
- 7 Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 1995; 41: 93-98.
- 8 Strate LL, Orav EJ, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 838-843.

- 9 Angtuaco TL, Reddy SK, Drapkin S, Harrell LE, Howden CW. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: A 2-year experience from a single center. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1782-1785.

- 10 Green BT, Rockey DC, Portwood G *et al.* Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: A randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2395-2402.

- 11 Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. the role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1569-1574.

- 12 Smoot RL, Gostout CJ, Rajan E *et al.* Is early colonoscopy after admission for acute diverticular bleeding needed? *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1996-1999.

- 13 Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 78-82.

- 14 Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The american college of gastroenterology bleeding registry: Preliminary findings. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 924-928.

- 15 Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: Impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 317-322.

- 16 Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: Part I: Clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 48: 606-617.

- 17 Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 1185-1190.

- 18 Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: Adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 15-28.
- 19 Gabel A, Muller S. Aspiration: A possible severe complication in colonoscopy preparation of elderly people by orthograde intestine lavage. *Digestion.* 1999; 60: 284-285.
- 20 Marschall HU, Bartels F. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (golytely) for bowel cleansing. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 47: 408-410.
- 21 McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67: 910-923.
- 22 Singh H, Penfold RB, DeCoster C *et al.* Colonoscopy and its complications across a canadian regional health authority. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69: 665-671.
- 23 Stock C, Ihle P, Sieg A, Schubert I, Hoffmeister M, Brenner H. Adverse events requiring hospitalization within 30 days after outpatient screening and nonscreening colonoscopies. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77: 419-429.
- 24 Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: Lessons from a 10-year study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3418-3422.
- 25 Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: A survey among german gastroenterologists. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53: 620-627.
- 26 Levin TR, Zhao W, Conell C *et al.* Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 880-886.

27 Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ *et al.* Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1899-1906.

28 Day LW, Kwon A, Inadomi JM, Walter LC, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74: 885-896.

29 Niikura R, Nagata N, Shimbo T *et al.* Adverse events during bowel preparation and colonoscopy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding compared with elective non-gastrointestinal bleeding. *PLoS One*. 2015; 10: e0138000.

30 Gupta N, Longo WE, Vernava AM, 3rd. Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: An entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. *Dis. Colon Rectum*. 1995; 38: 979-982.

31 Nagata N, Niikura R, Aoki T *et al.* Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 10697-10703.

32 Niikura R, Nagata N, Aoki T *et al.* Predictors for identification of stigmata of recent hemorrhage on colonic diverticula in lower gastrointestinal bleeding. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49:e24-30.

33 Kok KY, Kum CK, Goh PM. Colonoscopic evaluation of severe hematochezia in an oriental population. *Endoscopy*. 1998; 30: 675-680.

34 Chaudhry V, Hyser MJ, Gracias VH, Gau FC. Colonoscopy: The initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am. Surg.* 1998; 64: 723-728.

35 Schmulowitz N, Fisher DA, Rockey DC. Early colonoscopy for acute lower GI bleeding predicts shorter hospital stay: A retrospective study of experience in a single center. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 841-846.

- 36 Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2636-41.

- 37 Nagata N, Niikura R, Sakurai T *et al.* Safety and effectiveness of early colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding, based on propensity score matching analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; epub ahead of print.

- 38 Ishii N, Setoyama T, Deshpande GA *et al.* Endoscopic band ligation for colonic diverticular hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 75: 382-387.

- 39 Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K *et al.* Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. *Digestion.* 2012; 85: 261-265.

- 40 Kaltenbach T, Watson R, Shah J *et al.* Colonoscopy with clipping is useful in the diagnosis and treatment of diverticular bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 131-137.

- 41 Yamada A, Niikura R, Yoshida S, Hirata Y, Koike K. Endoscopic management of colonic diverticular bleeding. *Dig. Endosc.* 2015; 27: 720-725.

- 42 Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Kovacs TO *et al.* Ischemic colitis as a cause of severe hematochezia: Risk factors and outcomes compared with other colon diagnoses. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74: 852-857.

- 43 Niikura R, Nagata N, Yamano K, Shimbo T, Uemura N. High-dose barium impaction therapy is useful for the initial hemostasis and for preventing the recurrence of colonic diverticular bleeding unresponsive to endoscopic clipping. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2013; 2013: 365954.

44 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; 40: 373-383.

45 永田尚義. 血便をきたす疾患の特徴・内視鏡像と対処法：感染性腸炎の内視鏡診断. 消化器内視鏡 2015 vol27 No10. 1670-1676.