

# 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン(第2版)

藤城光弘 井口幹崇 小野敏嗣 船坂好平 坂田資尚 三上達也  
片岡幹統 島岡俊治 道田知樹 五十嵐良典 田中信治  
日本消化器内視鏡学会

## 要 旨

日本消化器内視鏡学会は、エビデンスに基づく内視鏡診療ガイドライン作成作業の一環として、非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドラインを作成した。非静脈瘤性上部消化管出血の主因は出血性胃十二指腸(消化性)潰瘍であり、ヘリコバクター・ピロリ菌に起因するものが低下傾向にある一方で、超高齢社会の到来とともに、アスピリンなどによる薬剤に起因するものが増加している。非静脈瘤性上部消化管出血に対する止血術の第一選択は内視鏡的止血術であり、様々な方法が考案されている。内視鏡的止血術前後には、患者の重症度評価に基づいた的確な管理でバイタルサインを安定化するとともに、酸分泌抑制剤の投与を行うことが推奨されている。本ガイドラインでは、上部消化管出血の評価と初期治療、上部消化管出血を消化性潰瘍とそれ以外に大別し、それぞれについて内視鏡的止血法の選択、内視鏡的止血後の管理を記載した。文献的裏付けがあるものについてはステートメントを作成し、エビデンスレベルと推奨度を記載した。第1版発行後、新たなエビデンスの集積がみられるものの、この分野においては依然エビデンスレベルが低く、推奨度が低いものが多いのが現状である。

**Key Words:** 上部消化管出血／出血性胃十二指腸潰瘍／消化性潰瘍出血／内視鏡検査／内視鏡的止血術

## I はじめに

本ガイドラインの対象者は、非静脈瘤性上部消化管出血(non-variceal upper gastrointestinal bleeding: NVUGIB)患者である。上部消化管出血(upper gastrointestinal bleeding: IBD)の成因は、大きく、静脈瘤に起因するものとそれ以外に分類され、本ガイドラインの対象領域である後者の大半は、胃十二指腸潰瘍(消化性潰瘍)からの出血である。

消化性潰瘍の年齢調整罹患率・死亡率は洋の東西を問わず減少傾向にある。世界人口における10万人あたりの年齢調整罹患率・死亡率は1990年に143.4人・7.4

人から 2019 年には 99.4 人・3.0 人と、ここ 30 年間でそれぞれ 31%・59%の減少がみ  
られている<sup>1)</sup>。本邦の疫学データを正確に把握することはできないが、厚生労働省の  
患者調査による消化性潰瘍の推計患者数(調査日当日に、病院、一般診療所、歯科  
診療所で受療した患者の推計数)は、1996 年に 134,000 人、2002 年に 85,000 人、  
2011 年に 44,000 人、2017 年に 23,700 人、2020 年に 14,300 人と減少傾向にある<sup>2)</sup>。  
また、本邦の人口動態統計による消化性潰瘍の年間死亡者数は 1995 年に 4,314 人、  
2000 年に 3,869 人、2004 年に 3,409 人、2012 年に 2,828 人、2021 年に 2,329 人と、  
同様に減少傾向にある<sup>3)</sup>。

消化性潰瘍の成因としてヘリコバクター・ピロリ(*HP*)感染と低用量アスピリンを含む  
非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)が重要であ  
る。メタ解析によると、消化性潰瘍の罹患率は *HP* 陰性かつ NSAIDs 非使用中の対照  
に比べ、*HP* 感染で 18.1 倍、NSAIDs で 19.4 倍、両者で 61.1 倍、出血性潰瘍は *HP*  
で 1.79 倍、NSAIDs で 4.85 倍、両者で 6.13 倍であった<sup>4)</sup>。近年、*HP* 陰性、NSAIDs  
非使用中の消化性潰瘍(特発性潰瘍)が増加傾向にあり、2012～2013 年には 12%で  
みられているという報告がある<sup>5)</sup>。

出血性消化性潰瘍の罹患率・死亡率については世界的に減少傾向にあるものの、  
高齢者の割合が増加していることが知られている<sup>6)</sup>。高齢者の出血性潰瘍が増加して  
いる原因の一つとして低用量アスピリンなどの NSAIDs の処方が影響していると考えら  
れる。出血性潰瘍を 2002～2007 年群と 2008～2013 年群に分けて検討した本邦にお  
ける研究では、60 歳以上の割合が 63.9%から 76.7%へ有意に増加し、*HP* 感染率は  
71.6%から 57.9%へ有意に低下、NSAIDs の使用は 39.9%から 48.6%へ有意に増加  
したと報告されている<sup>7)</sup>。

本ガイドラインでは出血性消化性潰瘍に加え、Mallory-Weiss 症候群や血管拡張症、  
術後吻合部出血、消化管悪性腫瘍からの出血、内視鏡処置に伴う出血を取り上げた。  
特に本邦においては早期消化管腫瘍に対する内視鏡治療(EMR/ESD)が盛んに行  
われており、内視鏡治療後の人工潰瘍からの出血に遭遇する機会が増加していること  
から、それらの管理方法についても本ガイドラインで扱うこととした。

Table 1 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン(第2版)作成  
委員会構成メンバー

---

日本消化器内視鏡学会理事長

田中 信治(JA 尾道総合病院)

日本消化器内視鏡学会ガイドライン担当理事

五十嵐 良典(東邦大学医療センター大森病院消化器内科)

日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員長

藤城 光弘(東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座消化器内科学分野)

ワーキンググループ委員長, 作成委員長

藤城 光弘(東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座消化器内科学分野)

作成委員

井口 幹崇(和歌山県立医科大学第二内科)

小野 敏嗣(東京都健康長寿医療センター消化器・内視鏡内科)

船坂 好平(藤田医科大学消化器内科)

坂田 資尚(佐賀大学医学部消化器内科)

評価委員長

道田 知樹(大阪国際がんセンター消化管内科)

評価委員

三上 達也(弘前大学健康未来イノベーションセンター)

片岡 幹統(国際医療福祉大学三田病院消化器内科)

島岡 俊治(南風病院消化器内科)

システマティックレビュー協力者

伊藤 信仁(愛知県がんセンター内視鏡部)

伊豫 はるか(和歌山県立医科大学消化器内科)

## II 本ガイドラインの作成手順

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」<sup>エラー! 参照元が見つかりません。)</sup>に準拠し作成したが、ガイドラインの記載形式については第1版の総説形式を踏襲した。参考文献に関しては、2000 年 1 月 1 日から 2022 年 11 月 30 日までに出版された臨床研究を、医中誌と PubMed で、上部消化管出血 (upper gastrointestinal bleeding:UGIB) and 内視鏡 (endoscopy), など、作成委員がそれぞれのクリニカルクエッションに関連するキーワードを用いて網羅的に検索した。2000 年以前の論文については、2000 年以降に出版された総説 (review article) の参考文献リストから重要と思われるものについては原著にあたり、本ガイドライン作成の参考文献に加えた。これらの参考文献をもとに、臨床エビデンスに基づくステートメントを作成委員が作成し、評価委員により合意が得られた 20 のステートメントが採用された。各ステートメントには、エビデンスレベルと推奨度を記載した。

Table 2 エビデンスレベルと推奨度:Minds の推奨グレード

---

### エビデンスの確実性(強さ)

- A(強):効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
  - B(中):効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
  - C(弱):効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
  - D(非常に弱い):効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない
- 

### 推奨の強さ

- 1:強く推奨する
  - 2:弱く推奨する(提案する, 条件付きで推奨する)
  - (なし:明確な推奨ができない, もしくは推奨の強さを決められない)
- 

## III UGIB の評価と初期治療

消化管出血を疑わせる症状として吐血, 黒色便, 鮮血便などが知られている<sup>9)~13)</sup>。一般的には前二者が上部消化管からの, 後者が下部消化管からの出血を予想させる症状であるが, 出血量が多い場合, UGIB でも鮮血便を呈することがあり, Wilcox らの前向き観察研究によれば 727 例の UGIB 患者のうち 104 例(14%)が鮮血便を呈して

いた<sup>13)</sup>。

2012 Strygley らによるメタアナリシスでは、吐血に加え、黒色便(下血)、経鼻胃管からの血液の有無、BUN/クレアチニン比高値は UGIB の可能性が高いとされた<sup>14)</sup>。

しかし、2016 Rockey らが UGIB 患者に対し経鼻胃管の有効性をみた前向き RCT 試験では、経鼻胃管なし群の非劣性が示された<sup>15)</sup>。European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ガイドライン 2021 では経鼻胃管吸引をスクリーニングに使用しないように強く推奨している<sup>16)</sup>。以上より、苦痛が強く不快な経鼻胃管挿入は UGIB を疑う患者のルーチン検査としては行わないことを弱く推奨する (evidence level C, 推奨度 2)。

UGIB を疑う患者の内視鏡前 CT 検査に関しては 2014 Miyaoka らの後ろ向き研究で、造影 CT の出血源診断能は (NVUGIB 50.2%, 静脈瘤性出血 96.4%) であり、NVUGIB では内視鏡で出血源を同定するまでの時間が造影 CT 群で有意に早かったと報告された<sup>17)</sup>。2019 Jono らは後ろ向き研究で、CT による出血サインは NVUGIB 患者に対する内視鏡治療の必要性を臨床スコアよりも高く予測できる (オッズ比 10.1) と報告した<sup>18)</sup>。一方、2022 Kim らが行った UGIB 疑い患者に対する後ろ向き研究では造影 CT による出血状態の診断能は感度 29.6%, 特異度 94.8% であった<sup>19)</sup>。いずれも後ろ向き研究であり、対象集団によって UGIB の CT 診断能が異なっている可能性がある。一方、実臨床においては内視鏡で出血源が同定できない場合には造影 CT が有用な場合もある。

以上より、UGIB のスクリーニング検査として造影 CT は有用な情報をもたらす可能性があるが、NVUGIB を疑う患者に対して造影 CT を行うことは明確な推奨ができない (evidence level C, 推奨度なし)。

UGIB を疑った場合、静脈瘤性出血と非静脈瘤性出血では患者背景、内視鏡的止血の方法、予後などがそれぞれ異なるため、内視鏡検査に先立って出血の原因がいずれかであるかを予測することは重要である。UGIB 患者における静脈瘤性出血と非静脈瘤性出血の予測に関する研究では、肝硬変や静脈瘤性出血の既往、アルコール多飲の既往、腹水の存在、血小板数低値、血清ビリルビン高値、PT-INR 高値などの血液検査所見は静脈瘤性出血を、抗血小板剤や抗凝固剤の服薬歴は出血性潰瘍などの非静脈瘤性出血を疑わせる所見であるとされる<sup>20)~30)</sup>。この他、慢性肝臓疾患、肝硬変では脾臓径(血小板数/脾臓径比)の大きい症例、Child-Pugh score が悪い症例では、静脈瘤性出血のリスクが高くなるといわれているので、これらも参考に両者を鑑別する<sup>23)~29)</sup>。

UGIB 患者のリスクを層別化するためのスコアとして Glasgow-Blatchford score (GBS)<sup>12)</sup>と Rockall score (RS)<sup>30)</sup>が知られている。前者はバイタルサインや採血データなどの臨床因子から、後者はそれに加えて内視鏡所見が加えられており、臨床データのみからなる clinical RS が用いられることもある (Table 3, 4)。Glasgow-Blatchford

score, Rockall score により, 治療介入の要否, 再出血のリスク, 死亡のリスクを予測する.

Table 3 Glasgow-Blatchford score (文献 12 より単位を改変して引用)

| 項目              | 内容                  | スコア |
|-----------------|---------------------|-----|
| BUN (mg/dL)     | $\geq 18.2, < 22.4$ | 2   |
|                 | $\geq 22.4, < 28.0$ | 3   |
|                 | $\geq 28.0, < 70.0$ | 4   |
|                 | $\geq 70.0$         | 6   |
| 男性ヘモグロビン (g/dL) | $\geq 12, < 13$     | 1   |
|                 | $\geq 10, < 12$     | 3   |
|                 | $< 10$              | 6   |
| 女性ヘモグロビン (g/dL) | $\geq 10, < 12$     | 1   |
|                 | $< 10$              | 6   |
| 収縮期血圧 (mmHg)    | 100~109             | 1   |
|                 | 90~99               | 2   |
|                 | $< 90$              | 3   |
| その他             | 脈拍 $\geq 100$ /分    | 1   |
|                 | 黒色便あり               | 1   |
|                 | 失神発作あり              | 2   |
|                 | 肝臓疾患                | 2   |
|                 | 心不全                 | 2   |

1 Table 4 Rockall score (文献 30 より引用)

| 項目       | 内容                              | スコア |
|----------|---------------------------------|-----|
| 年齢       | <60                             | 0   |
|          | 60～79                           | 1   |
|          | ≥80                             | 2   |
| ショック     | なし (血圧≥100 mmHg, 心拍<100)        | 0   |
|          | 頻脈 (血圧≥100 mmHg, 心拍≥100)        | 1   |
|          | 血圧低下 (血圧<100 mmHg, 心拍≥100)      | 2   |
| 合併症      | なし                              | 0   |
|          | 虚血性心疾患, うっ血性心不全, 他の主要な併存疾患      | 2   |
|          | 腎不全, 肝不全, 転移性悪性腫瘍               | 3   |
| 内視鏡所見    | 病変なし, 出血所見なし, Mallory-Weiss 症候群 | 0   |
|          | 上記、下記以外の診断                      | 1   |
|          | 上部消化管悪性腫瘍                       | 2   |
| 内視鏡の出血徴候 | なし, 潰瘍底に黒色点                     | 0   |
|          | 上部消化管に血液あり, 血餅付着, 活動性出血, 露出血管   | 2   |

2 ※網かけ部分のみで clinical Rockall score, 全体で full Rockall score

3  
4 死亡の予測について, Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC) は  
5 GBS が 0.65～0.90, RS が 0.64～0.85 程度でほぼ対等であるとされる<sup>10),12),31)～39)</sup>. 一  
6 方, 輸血の要否についての AUROC は GBS 0.81～0.94 と RS 0.70～0.79 に比べて良  
7 好である<sup>35),37),48),49)</sup>. 内視鏡的止血の要否に関しては, AUROC は GBS が 0.604～  
8 0.96 で RS の 0.653～0.822 と対等であるとされる<sup>10),12),31),32),34),35),37),38),40)～45)</sup>. GBS, RS  
9 はいずれも低リスク症例の絞り込みに有用で, GBS 0 あるいは 2 点, RS 2 点をカットオ  
10 フ値とすると, 内視鏡的止血や輸血の必要性を感度 95%以上で予測可能で, 死亡し  
11 た症例もみられず, このような症例は緊急内視鏡は行わずに外来での管理が可能で  
12 ある<sup>37),41),43),45)～52)</sup>.

13 黒色便(下血)は UGIB を疑う症状の一つであるが, 吐血と比べて内視鏡処置率が  
14 低い(黒色便 32.2% vs. 吐血 59.7%)<sup>53)</sup>. 2022 Ito や 2022 Sasaki の報告で黒色便  
15 の内視鏡処置オッズ比は吐血に対して低く, 多変量解析で有意な因子とならなかった  
16 <sup>53),54)</sup>. 内視鏡処置を予測する N スコア, Hirosaki スコアでも黒色便はスコアに含まれ  
17 ていない<sup>55),56)</sup>. 黒色便に焦点をあて緊急内視鏡の必要性をスコア化しているものは

2022 Itoらの報告のみであった。それによると、失神:2点, BUN/Cr>30:2点, BUN>22.4:1点, 抗凝固薬内服:-1点から成る Modified N スコアは合計 2 以上を陽性とする内視鏡処置予測の感度 82%, 特異度 59%であり, 1 点以下では予測内視鏡処置率は 9.8%まで低下すると報告した。NVUGIB に対して, 日本人を対象とした各種スコアリングシステムが報告されているが, それが最適かは明確な推奨ができない (evidence level D, 推奨度なし)。

UGIB に対する初期治療に関しては, バイタルサインが不安定な患者を対象にしたヒストリカルコントロールとの前向き比較試験がある<sup>57)</sup>。それによると, 大量輸液, 凝固因子の補正などの初期治療をより積極的に行った群では通常の治療を行った群に対して有意に死亡率, ICU 入室期間が短縮された。American Society of Gastrointestinal Endoscopy のガイドライン(2012 年版)<sup>58)</sup>, American College of Gastroenterology のガイドライン(2010 年版)<sup>59)</sup>ではいずれも症例データに基づかない専門家の意見として, UGIB に対しては, 初期治療として輸液によるバイタルサインの安定化をまず行うべきであると記載されている。日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡ハンドブックの緊急内視鏡の項には, 「動脈性出血など止血しない限りショックから離脱できないような場合は, 輸血やモニタリングにより嚴重な全身管理を行いながら緊急内視鏡に踏み切るとの考え方がある。このようなときには十分なインフォームド・コンセントが必要である」<sup>60)</sup>と記載されていることに留意する。

また, 抗凝固薬服用者における生命を脅かす出血または止血困難な出血に対しては, 4 因子含有プロトロンビン複合体製剤(ビタミン K 拮抗薬投与者に限る), ダビガトランに対する中和抗体であるイダルシズマブ, ヒト第 Xa 因子デコイ蛋白であるアンデキサネットアルファが保険承認を得ており, 治療選択肢が広がっている状況にあることから, 今後, 消化管出血における位置づけを明らかにしていく必要がある。

UGIB の高リスク患者に対する 24 時間以内の内視鏡検査が死亡や手術のリスクを減らすことが以前より推奨されていた<sup>61),62)</sup>。より早い(12 時間以内)内視鏡検査でも死亡率は減少しないとの報告があるものの, 高リスク患者に対しては不明であった<sup>63)</sup>。2017 Laursen らは潰瘍出血患者を対象としたコホート研究で血行動態が不安定な患者では, 内視鏡を 6~24 時間に行う方が, 6 時間以内, 24 時間以降に行うよりも死亡率が低かったと報告した<sup>64)</sup>。2020 Lau らは, ショックを伴わない UGIB を疑う高リスク患者(静脈瘤出血を含む)に対し, 6 時間以内もしくは 6~24 時間に内視鏡を行う 2 群に無作為割付けした RCT 試験を行った<sup>65)</sup>。止血処置率は 6 時間以内の内視鏡で高かったものの, 30 日以内の再出血率と死亡率は 6 時間以内と 6~24 時間以内で変わらなかった。これらの結果から ESGE ガイドライン 2021 では NVUGIB に対し 6 時間以内, 12 時間以内の内視鏡は予後を改善しないため推奨しないと明記された。一方, 血行動態を安定させつつ 24 時間以内に内視鏡を行うことが推奨された<sup>16)</sup>。ACG ガイドライン 2021 でも NVUGIB には 24 時間以内の内視鏡を行うことが提案された<sup>66)</sup>。以上



より、NVUGIBを疑う高リスク患者には、血行動態を安定させた上で24時間以内に上部消化管内視鏡を行うことを強く推奨する(evidence level A, 推奨度 1)。

3つの並行群間比較試験と1つのRCTをシステマティックレビューした2017 Odutayoらの報告では、UGIB時にHb 8 g/dLを目標に輸血を制限する方が、Hb 10 g/dL 目標に輸血するよりも全死亡のリスク[relative risk (RR):0.65, 95%CI:0.44～0.97, p=0.03]および再出血のリスク(RR:0.58, 95%CI:0.40～0.84, p=0.004)が低くなることが示された<sup>67)</sup>。しかし、2016にDochertyが行ったシステマティックレビューでは、心血管疾患のある患者にはHb 目標が8 g/dLの方がHb 10 g/dLよりも急性冠症候群のリスクが上昇すると報告された(消化管出血に限定されていない)<sup>68)</sup>。以上より、心血管疾患のないUGIB患者には濃厚赤血球輸血はHb 8 g/dLを目標に行い、過剰な輸血は避けることを強く推奨する(evidence level A, 推奨度 1)。

血液凝固系に関しては、2011年に報告されたシステマティックレビューではPT-INR 1.5以上は死亡に対する独立した危険因子(オッズ比:1.96, 95%CI:1.13～3.41)であった<sup>69)</sup>。2013年に報告された英国での約4,500例のNVUGIB患者を対象とした多施設前向き観察研究でも、同様にPT-INRは在院死亡に対する独立した危険因子(オッズ比:5.63, 95%CI:3.09～10.27)であり<sup>70)</sup>、UGIBはPT-INR 1.5以下を目標に管理することが望ましいと考えられる。

血小板輸血の閾値については2012年にシステマティックレビューが報告されているが、過去の報告での患者背景のばらつきが大きく、メタ解析は施行できず、2006年のBritish Committee for Standards in Hematologyのガイドライン<sup>71)</sup>に基づき、5万/ $\mu$ L以上が推奨されると結論づけられている<sup>72)</sup>。以上から、血液凝固系、血小板数は、PT-INR 1.5以下、血小板数数5万/ $\mu$ L以上を目標に管理するとよい。

#### IV 内視鏡的止血法の種類、特徴

非静脈瘤性消化管出血に対する内視鏡的止血法は様々な方法が考案されてきた。止血機序別では、大きく局注法、機械的止血法、熱凝固法、散布法に分類される。

##### 1. 局注法

###### ① 純エタノール局注法

- ・浅木ら<sup>73),74)</sup>により開発された止血法で、純エタノールの強力な脱水・固定作用により出血血管を収縮させ、血管内皮細胞を傷害して血小板を粘着させることでフィブリン、血球成分が集まり血栓が形成される。
  - ・出血血管の周囲に0.1～0.2 mL ずつ3～4カ所に浅く局注する。出血血管が白色ないし茶褐色に変色するのを目安に繰り返す。
  - ・穿孔を回避するため、純エタノールの局注総量は1.5～2.0 mLを超えないようにする。
- ###### ② 高張食塩水エピネフリン局注法(hypertonic saline epinephrine solution:HSE)

- 平尾ら<sup>75)~77)</sup>により報告された止血法.
- エピネフリンの血管収縮作用と高張食塩水による物理化学的な組織の膨化, 血管壁のフィブリノイド変性, 血栓形成により止血する.
- HSE-A 液(5%NaCl 20 mL+0.1%エピネフリン 1 mL)と HSE-B 液(10%NaCl 20 mL+0.1%エピネフリン 1 mL)の 2 種類を使用.
- 初期止血や出血点を同定できない場合は, HSE-A 液を出血点と思われる近傍に 4 mL ずつ 4~5 カ所に局注する. 出血点が同定できれば完全止血目的に出血点近傍に HSE-B 液を 1 mL ずつ 4~5 カ所に局注する.
- HSE 単独で止血するというよりは, クリップ法や熱凝固法との組み合わせで用いる場合が多い.

## 2. 機械的止血法

### ①クリップ止血法

- 1975 年, 林ら<sup>78)</sup>によって開発され, その後, 蜂巢ら<sup>79),80)</sup>により改良が加えられてきた.
- 出血部位や露出血管を直接把持する機械的閉鎖法.
- 局注法や熱凝固法と異なり, 組織の変性がほとんどないが, クリップによる筋層の断裂や, 把持したクリップによる視野の妨げに注意する必要がある.
- 最近では開閉(つかみ直し)可能なクリップも市販されている.

### ②内視鏡的結紮法(endoscopic band ligation:EBL)

- もともと食道静脈瘤に対する治療として用いられている結紮法であるが, Dieulafoy 潰瘍や Mallory-Weiss 症候群, 胃前庭部毛細血管拡張症やびまん性胃前庭部毛細血管拡張症, 消化性潰瘍, 憩室出血などの非静脈瘤性出血に対する止血法としても有用であるとの報告例がある<sup>81)</sup>.

### ③OTSC(over-the-scope-clip)法

- OTSC システムは内視鏡による組織閉鎖を目的としてドイツの Ovesco Endoscopy 社で開発されたアプリーケーターキャップに搭載された内視鏡クリップ<sup>82)</sup>で, 消化管の穿孔, 瘻孔, 出血部, リークの閉鎖, あるいは組織の圧迫に用いられる. 近年, 穿孔や瘻孔部の閉鎖だけでなく止血目的による使用報告も増加している.

## 3. 熱凝固法

### ①高周波止血鉗子

- 高周波止血鉗子による接触型の熱凝固法である.
- モノポーラタイプとバイポーラタイプの 2 種類がある.
- 把持や通電の仕方によっては深部への影響が強くなり, 遅発性穿孔の危険が高くなることに注意する.
- 各社からカップ形状・大きさが異なる鉗子が販売されており, 血管径や周囲の粘膜の

状態, 潰瘍形成の有無により高周波の出力設定を含めた使い分けが可能である.

- ・過度の通電は遅発性穿孔リスクが高まるため, 盲目的な焼灼は控え, 出血点を確実に把持することが重要である.

#### ②アルゴンプラズマ凝固法

- ・Grund ら<sup>83)</sup>により内視鏡の分野に導入.

- ・イオン化されたアルゴンガス(アルゴンプラズマ)を放出すると同時に高周波電流を放電することによりプラズマビームを発生させ止血する非接触型の熱凝固法である.

- ・出力の調整は可能であるが, 凝固層が浅く, 広範囲の焼灼に有効であり, 噴出性出血よりびまん性出血に対する止血に有用.

- ・プローブ先端を粘膜に圧着させたまま焼灼すると粘膜下気腫が起こる場合があり注意を要する.

#### ③ヒータープローブ法

- ・Protell ら<sup>84)</sup>により開発された接触型熱凝固法

- ・先端に発熱ダイオードを内蔵したプローブを出血部位に押し当て, 圧迫しながら熱凝固させ止血する.

- ・1回の止血能力は強力ではなく, 通電を繰り返す必要がある

- ・焼灼後の凝固組織がプローブに付着し, プローブを動かす際に組織が剥離され再出血を来すことがあるので注意を要する.

### 4. 散布法

①トロンビン液, アルギン酸ナトリウム粉末, フィブリノゲン液など薬剤の散布・噴霧を行う。広い粘膜面からのびまん性出血や, 他の内視鏡的止血法の補助, 併用療法として用いられることが多い。

#### ②吸収性局所止血材

- ・近年, 消化器内視鏡治療における漏出性出血に対して, 止血鉗子による焼灼回数  
の低減を目的として使用するペプチド由来の吸収性局所止血材<sup>85)</sup>が本邦でも使用  
可能となった.

- ・血液等の体液との接触により, ペプチド分子がファイバー形成し, ペプチドハイドロゲルとなる. このペプチドハイドロゲルが速やかに出血点を被覆することで止血する.

#### ③非吸収性局所止血材

- ・海外では上述の吸収性局所止血材以外に非吸収性局所止血材<sup>86)</sup>も使用されており, 本邦でも 2023 年 8 月 31 日に Hemospray (TC-325, Cook Medical Inc, Winston-Salem, NC, USA) が薬事承認を得ている.

- ・海外のガイドラインでは視野不良の大量出血や難治性出血に対するサルベージ療法, 悪性腫瘍からのびまん性出血に対する治療オプションの一つに位置付けされていることから<sup>16),87)</sup>, 今後本邦での症例数の蓄積により位置づけを明確にしていく必要

がある。

Baracat ら<sup>88)</sup>のメタアナリシスでは、局注法は単独では使用すべきではなく、クリップ止血法や熱凝固法との併用が望ましいとしている。クリップ止血法と熱凝固法との比較では、熱凝固法の中に複数種類の止血法が混ざっているため不均一性はあるものの有意な差は認めなかった。

海外のガイドラインでも NVUGIB に対する内視鏡治療に関して提言がなされており、米国消化器病学会 (AGA)<sup>87)</sup>からは ESD 時の止血として頻用されるようになったモノポーラ止血鉗子による低電圧凝固は有効な代替手段となること、OTSC は従来の熱凝固法やクリップ止血法が不成功あるいは無効であると予測される場合に検討する、非吸収性局所止血材は非接触型内視鏡的止血術のオプションであり、従来の熱凝固法やクリップ止血を行うことができない悪性腫瘍からのびまん性出血や大量出血の場合を除いて一次止血処置として用いるのではなくレスキューとして使用すべきとされている。

欧州消化器内視鏡学会 (ESGE)<sup>16)</sup>からのガイドラインでは、活動性潰瘍出血 (Forrest 分類 Ia, Ib) に対してはエピネフリン局注と熱凝固法または機械的止血法の併用を強く推奨し、Forrest IIa の非出血性潰瘍に対しては熱凝固法や機械的止血法または硬化剤局注の単独治療またはエピネフリン注射との併用を強く推奨している。また、標準的な方法で止血困難な症例に OTSC や非吸収性局所止血材の使用を弱く推奨している。

出血の状況は様々であり、それぞれの止血法の特徴を十分理解し、状況に応じて選択することが重要であるが、クリップ止血法または熱凝固法を第一選択とし、局注法や散布法は単独ではなくクリップ止血や熱凝固法と併用して行うことを推奨する。

## V 消化性潰瘍出血の管理

内視鏡的止血法には、純エタノール局注法や高張食塩水エピネフリン局注法、クリップ止血法、高周波止血鉗子やヒータープローブによる熱凝固法などがあり、これらを単独あるいは組み合わせた治療効果の報告がなされている。報告により差はあるものの、いずれの方法でも初回止血率は90%前後であり、再出血率はエピネフリン局注法を除いて2~10%である<sup>16),66),89)~91)</sup>。Barkun らのメタ解析では、内視鏡的止血術を行った群は薬物療法[プロトンポンプ阻害薬 (PPI) あるいは H2 受容体拮抗薬 (H2RA) 静脈投与]群と比較して、再出血率 (オッズ比:0.35, 95%CI:0.27~0.46)、手術移行率 (オッズ比:0.57, 95%CI:0.41~0.81) および死亡率 (オッズ比:0.57, 95%CI:0.37~0.89) が有意に低いことが示されている<sup>92)</sup>。

### 内視鏡的止血術の適応

19 の RCT のメタ解析では、活動性出血 (Forrest Ia, Ib) に対する内視鏡的止血治

療は薬物治療と比較して再出血率(RR:0.29, 95%CI:0.20~0.43)および手術移行率(RR:0.25, 95%CI:0.13~0.50)を有意に低下させている<sup>91)</sup>。また, 非出血性露出血管(Forrest II a)に対する内視鏡的止血治療も薬物治療と比較して再出血率(RR:0.49, 95%CI:0.40~0.59)および手術移行率(RR:0.41, 95%CI:0.24~0.71)を有意に低下させている。しかし, 死亡率に関してはいずれの対象でも優位性は示されていない。以上より, 活動性出血(噴出性出血, 湧出性出血)および非出血性露出血管を有する症例に対しては, 内視鏡的止血術を行うことを強く推奨する(evidence level B, 推奨度 1)。血餅付着例(Forrest IIb)では, 再出血率(RR:0.31, 95%CI:0.06~1.77)や手術移行率 RR:0.47, 95%CI:0.10~2.26)において内視鏡的止血術の優位性は示されていない<sup>91)</sup>。出血性消化性潰瘍において PPI 投与とプラセボを比較した RCT でも, 血餅付着例は PPI 投与により 1 例も再出血しなかったと報告されている<sup>93)</sup>。一方で, 血餅付着例に対して内視鏡的止血治療と薬物治療単独とを比較した 2 つの RCT では, 内視鏡的止血治療により再出血率が有意に低下することが示されている<sup>94),95)</sup>。以上より, 血餅付着例では再出血のリスク(高齢, 入院患者, ショック, 重症な併存疾患, 凝固異常)を有する症例に内視鏡的止血術を行うことを弱く推奨する(evidence level C, 推奨度 2)。

## 内視鏡的止血法の選択

内視鏡的止血治療には様々な方法があるが, 死亡率に関して有意差がなく, エピネフリン局注法を除く各内視鏡的止血法において初回止血および再出血予防効果に明らかな差は認められない<sup>88)</sup>。止血方法の選択は, 患者の状況, 内視鏡施行医の技量などから総合的に判断する。

エピネフリン局注法では活動性出血の初回止血に対して効果的であるが, 再出血率が 12~30%との報告が多い<sup>96)~99)</sup>。エピネフリン局注にクリップや熱凝固法など他の止血法を追加すると, エピネフリン局注単独より, 有意に再出血率(RR:0.34, 95%CI:0.23~0.50)および手術移行率(RR:0.33, 95%CI:0.17~0.66)が減少することがメタ解析により示されている<sup>91)</sup>。また, 活動性出血に対するエピネフリン局注は, 出血を弱めるあるいは止めることで, 併用する止血法のための視野を改善する効果があり, 凝血塊を取り除く際にエピネフリン局注を前もって行うことで出血の頻度を減少させる効果も期待される。以上より, エピネフリンを用いた薬剤局注療法単独では再出血率が高く, 他の内視鏡的止血法を追加することを弱く推奨する(evidence level C, 推奨度 2)。純エタノール局注法は, 3 つの RCT のメタ解析により, 薬物療法単独と比較して有意に再出血率(RR:0.56, 95%CI:0.38~0.83), 手術移行率(RR:0.24, 95%CI:0.09~0.64), 死亡率(RR:0.18, 95%CI:0.05~0.68)を減少させることが示されている<sup>91)</sup>。一方で, 局注後の組織壊死を考慮すると使用できるエタノールの量が限られるため, エタノール局注単独では活動性出血に対して十分な効果が得られない場合もあ

る<sup>100),101)</sup>.

Laineらのメタ解析では、接触型熱凝固法のバイポーラー高周波凝固とヒータープローブは薬物治療単独と比べ、再出血率(RR:0.44, 95%CI:0.36~0.54), 手術移行率(RR:0.39, 95%CI:0.27~0.55)および死亡率(RR:0.58, 95%CI:0.34~0.98)を有意に減少させることが示されている<sup>91)</sup>. バイポーラー高周波凝固とヒータープローブの比較では、両者の再出血率に差は認めなかった. 近年は電圧を 200 V 以下に抑えたソフト凝固による止血が普及している. 活動性出血に対してエピネフリン局注後にソフト凝固止血あるいはクリップ止血を行った RCT では、ソフト凝固はクリップと比較して有意に一次止血率が高く、再出血率が低く、入院期間が短いことが示されている<sup>102)</sup>. また、一次止血率、再出血率に差はないが、ソフト凝固止血は止血に要する時間が短いという報告がある<sup>103),104)</sup>. ソフト凝固止血とアルゴンプラズマ凝固(APC)を比較した RCT では、再出血率、死亡率、副作用発生率いずれも両者に差は認められなかった<sup>105)</sup>. 一方、ソフト凝固止血とヒータープローブを比較した RCT では、ソフト凝固は一次止血率が高く、再出血は1例も認めなかった<sup>106)</sup>. 非接触型の熱凝固法である APC に関しては、APC と蒸留水局注を比較した RCT において有意に再出血率が低いことが示されている<sup>107)</sup>. エピネフリン局注を併用した APC とクリップ止血を比較した RCT では、再出血率、手術移行率および死亡率において両者に差は認めなかった<sup>108)</sup>.

クリップ止血法に関して、薬物療法単独と比較した RCT はないが、蒸留水局注と比較した RCT では、クリップ群の再出血が有意に低いことが示されている<sup>109)</sup>. エピネフリン局注とクリップを比較した2つの RCT のメタ解析では、クリップ止血は有意に再出血率(RR:0.22, 95%CI:0.09~0.55)を減少させたが、死亡率(RR:1.68, 95%CI:0.23~12.45)に差はなかった<sup>110)</sup>. 純エタノール局注とクリップを比較した RCT では、再出血率(RR:0.67, 95%CI:0.20~2.19)に差は認めなかった<sup>101)</sup>. 熱凝固法との比較ではクリップの止血効果が低いとの報告もあるが、変わらないとする報告もあり研究結果は一定しておらず、内視鏡医の技量や使用するクリップの違いが影響していると考えられる<sup>111),112)</sup>. 詳細に比較した検討はないが、クリップ止血法は理論的には組織壊死がない点で、熱凝固療法や純エタノール局注法に比べて優れており、抗血栓薬を使用している患者やこれらの患者の再出血に適している可能性がある. しかし、接線方向や線維化が高度な潰瘍の止血には適さない場合があることを理解しておく必要がある. また、クリップ後に熱凝固法を追加するとクリップに電流が流れ、組織への通電性が悪くなり十分な止血効果が得られない場合がある.

軟性内視鏡用全層縫合器である OTSC は、従来の止血用クリップに比べ、強固で持続性のある組織把持力を有している. 重症の再出血を来した出血性消化性潰瘍に対する治療効果について OTSC と通常の内視鏡的止血術(主にクリップ法)を比較した RCT では、OTSC 群 5/33 例、通常治療群 19/33 例に再出血を認め、OTSC 群で有意に再出血が少ないことが示されている<sup>113)</sup>. 一次治療に関しては、OTSC と通常の内



視鏡的治療(クリップ・熱凝固法)を比較した小規模な RCT が行われており, 30 日以内の再出血は OTSC 群 1/23 例, 通常治療群 7/25 例であり, OTSC 群で有意に再出血が少なかった. OTSC 群で輸血量も有意に少なかったが, 手術移行例や死亡例は両群で認めなかった<sup>114)</sup>. また, Rockall Score が 7 以上の再出血リスクが高い症例に対する治療効果について OTSC と通常の内視鏡的止血術(主にクリップ法)を比較した RCT では, 内視鏡的止血成功率は OTSC 群が 91.7%, 標準治療群が 73.1%であり OTSC 群で有意に高かった<sup>115)</sup>. OTSC 群では出血の持続が 1 例もみられなかったが, 標準治療群では 6 例に認められ, この 6 例は OTSC による救済治療で止血された. OTSC 群と標準治療群で再出血に差はみられなかった. 以上より, 本邦では広く普及している状況ではなく, 海外のエビデンスのみではあるが, **通常の内視鏡的止血術では止血が困難な症例や再出血例には OTSC を考慮することを弱く推奨する (evidence level C, 推奨度 2).**

米国で市販されている止血パウダー TC-325 は非吸収性局所止血材であり, 活動性出血部位に接触すると, 粉末が水分を吸収し凝集と粘着により, 出血部位に機械的なバリアを形成し止血する. TC-325 と通常の内視鏡的止血治療を比較した 5 文献 362 例のメタ解析によると, 両者で一次止血率(RR:1.13, 95%CI:0.98~1.3)および再出血率(RR:1.13, 95%CI:0.62~2.07)に差は認めなかった<sup>116)</sup>. TC-325 が止血部位から剥がれ落ち, 24 時間以内に消化管から排除されるという性質から, 最近のガイドラインでは, TC-325 を一時的な止血法として使用し, その後に他の止血法を追加することが提案されている<sup>89),90)</sup>. TC-325 が単剤として有効であるかはさらなる検討が必要である.

## 内視鏡的止血後の管理

欧米では内視鏡的止血術後, PPI 強化静注療法(80 mg bolus + 8 mg/h iv for 72 h)が行われており, 72 時間の PPI 持続静注療法が無治療やプラセボと比較し, 有意に再出血率, 手術率, 死亡率を低下させるとの報告がある<sup>117)~120)</sup>. 通常量の経口あるいは静注 PPI とプラセボとの比較試験では, PPI 群で有意な再出血予防効果を認めたが, 手術移行率や死亡率に関しては差を認めなかった<sup>121)</sup>. 内視鏡的止血術後の高用量 PPI と通常量 PPI の比較では, 通常量でも再出血率は低く, 再出血の危険が少ない病変では, 通常量の PPI が推奨されている<sup>122),123)</sup>. PPI と H2RA の比較では, 止血術後にパントプラゾールとラニチジンを静脈投与した比較試験やオメプラゾールとファモチジンを静脈投与した比較試験があるが, 両群の再出血率に差は認めていない<sup>124)~127)</sup>. 一方で, PPI 投与の方が H2RA と比較し, 再出血率が低く, 輸血量が少なく, 入院期間が短いという報告もある<sup>128)~129)</sup>. 以上より, **内視鏡的止血治療後には PPI 投与を行うことを強く推奨する (evidence level B, 推奨度 1).** 欧米のガイドラインでは高用量 PPI を推奨しているが, 本邦では保険適応外である. また, カリウム競合型アシッ

ドブロッカー(PCAB)は従来の PPI と比べ強力な酸分泌抑制能を有しており、内視鏡的粘膜下層剥離術後潰瘍に対する効果に関して PPI と比較検討されているが、出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的止血術後の PCAB の有効性に関する報告はなかった。

セカンドルック内視鏡は通常、初回内視鏡後 24～48 時間以内の内視鏡検査を指す。セカンドルック内視鏡により再出血率が減少するという報告はある<sup>130)～132)</sup>。高用量 PPI 投与(omeprazole 80 mg 投与後、8 mg/時間で 72 時間持続点滴)群と通常量 PPI 投与にセカンドルック内視鏡を行った群を比較した RCT では、30 日以内の再出血が高用量 PPI 群の 6.5%、セカンドルック内視鏡群の 7.9%にみられ両者に有意な差はみられなかった<sup>133)</sup>。El Ouali らの 8 文献 938 例のメタ解析では、高用量 PPI 投与を行わない場合、セカンドルック内視鏡により再出血率(オッズ比:0.55, 95%CI:0.37～0.81)、手術移行率(オッズ比:0.43, 95%CI:0.19～0.96)は有意に減少することが示されており、特に循環動態が不安定な症例や活動性出血を認めた症例に有用としている<sup>134)</sup>。一方、Park らの RCT では、セカンドルック内視鏡により再出血率は減少せず、初回の内視鏡的止血が不十分な例や NSAIDs 使用例、大量輸血例に有用としている<sup>135)</sup>。さらに 2021 年に報告された Kamal らの 9 文献 1,452 例のメタ解析では、セカンドルック内視鏡により再出血率(RR:0.79, 95%CI:0.51～1.23)、手術移行率(RR:0.58, 95%CI:0.29～1.15)、死亡率(RR:0.69, 95%CI:0.33～1.45)は減少しなかったとされている<sup>136)</sup>。以上より、セカンドルック内視鏡は初回止血が不十分な症例および再出血の危険因子として、不安定な循環動態、高度貧血(Hb <8 g/dL)、活動性出血(Forrest class Ia, Ib)、2 cm 以上の大きな潰瘍、吐血、2 mm 以上の露出血管が報告されている。非出血性露出血管(Forrest IIa)では、白色調、突出型、潰瘍辺縁に存在するものが再出血の危険が高いとされる<sup>137)～142)</sup>。

内視鏡的止血後の経口摂取開始時期を検討した報告は少ない。Forrest Ib と IIa の出血性潰瘍に止血術を施行し 24 時間後に経口摂取した群と絶食とした群を比較した検討では、再出血率に有意な差は認めなかった<sup>143)</sup>。また、止血後の経口摂取開始時期を 1 日後と 3 日後で比較した検討でも、再出血率に差はなく 1 日後とした群が早期に退院が可能であった<sup>144)</sup>。止血術と止血後の薬物療法により、早期に経口摂取を開始することが可能である。ただし、再出血は内視鏡的止血後 3 日以内に起こることが多く、その間は透明な流動食の摂取を勧める報告もある。以上より、内視鏡的止血が得られれば、止血の 24 時間後以降に経口摂取を開始することを弱く推奨する(evidence level C, 推奨度 2)

## 内視鏡的止血困難例の対応

内視鏡的止血困難例の明確な定義はないが、初回止血後の再出血例において、2



cm 以上の大きな潰瘍であることとショック状態を呈していることは、内視鏡的再止血が得られない予測因子とされ、経カテーテル動脈塞栓術(IVR)や外科手術を検討する。IVR の技術的止血率は 90~100%であるが、臨床的止血率は 50~83%と低く、必ずしも永久止血が得られるとは限らないことを念頭に置くべきである<sup>145)</sup>。IVR 後再出血の危険因子は、凝固異常、輸血量の多さ、施行時間の長さとの報告があり、IVR を困難にする要因として、血管の走行、動脈解離、血管攣縮、複数の出血部位が考えられる<sup>146)</sup>。内視鏡的止血困難例に対する IVR と手術を比較した Tarasconi らの 13 文献 1,077 名のメタ解析では、死亡率は IVR 群と手術群で有意な差は認めなかった(オッズ比:0.77, 95%CI:0.50~1.18)<sup>147)</sup>。再出血率は IVR 群で高かった(オッズ比:2.44, 95%CI:1.77~3.36)が、合併症は IVR 群で少なかった(オッズ比:0.45, 95%CI:0.30~0.67)<sup>147)</sup>。スウェーデンで行われた内視鏡的止血困難例を対象とした Population-based 観察研究でも、IVR 群と手術群で 30 日以内の死亡率に差は認めなかった(HR:0.70, 95%CI:0.37~1.35)<sup>148)</sup>。再出血率は IVR 群で高かった(HR:2.48, 95%CI:1.33~4.62)が、IVR 群で有意に入院期間が短く、合併症の危険性も低かった<sup>148)</sup>。以上より、内視鏡的止血困難例には IVR や外科手術を行うことを強く推奨する(evidence level C, 推奨度 1)。外科手術と IVR の死亡率に差はなく、IVR が低侵襲で合併症が少ないことから内視鏡的止血困難時の初回治療には IVR を行うことを弱く推奨する(evidence level C, 推奨度 2)。

## VI 消化性潰瘍出血以外の NVUGIB の管理

消化性潰瘍出血以外に NVUGIB を呈する病態としては、Mallory-Weiss 症候群や血管拡張症、術後吻合部出血、消化管悪性腫瘍からの出血、内視鏡処置に伴う出血が挙げられる。

### a) Mallory-Weiss 症候群

Mallory-Weiss 症候群に伴う遷延する UGIB もしくはハイリスク症例に対しては機械的な止血を中心とした内視鏡的止血術を行うことを強く推奨する。(evidence level C, 推奨度 1)

嘔吐などによる腹腔内圧の急激な上昇により食道胃接合部周囲に縦走する粘膜裂創が生じる Mallory-Weiss 症候群は、UGIB のうち 3~11%程度であり、消化性潰瘍出血以外の NVUGIB としては最多である<sup>149),150)</sup>。また、ESD などの長時間の内視鏡治療によっても同様の病態が生じることがある<sup>151)</sup>。自然止血が得られることも多いが、抗血栓薬内服者や肝硬変などの易出血性背景疾患を有する場合には出血が遷延することもある<sup>152)</sup>。内視鏡的な止血術としてはクリップや EBL による機械的な止血の他に HSE 局注法があるが、HSE は心疾患を背景疾患として有する場合には心血管系に影響を及ぼす可能性がある<sup>152)~156)</sup>。また、責任血管が食道側にある場合には食道筋層が菲薄であり HSE 局注法や凝固焼灼法では穿孔のリスクを伴うため、その場合を含め機

械的な止血が優先される<sup>157)</sup>。また、稀ではあるが止血が困難な場合は IVR や手術療法が考慮される<sup>158)</sup>。OTSC については Mallory-Weiss 症候群も含めた NVUGIB に対して有効とする報告もあるが、Mallory-Weiss 症候群の症例数が少ない研究がほとんどであり、有効性についてはまだ確立されているとは言えず、コントロールに難渋する症例で手術療法などの高侵襲治療の前に検討される選択肢となる<sup>115),159),160)</sup>。再出血予防は消化性潰瘍出血に準じて行われ、絶食・補液管理のうえで酸分泌抑制剤や粘膜保護剤の投与を行い、臨床症状や採血データなどで判断し経口摂取を再開する。

## b) 血管拡張症

血管拡張症に伴う UGIB に対しては、APC を中心とした内視鏡的止血術を行うことを強く推奨する。(evidence level C, 推奨度 1)

血管拡張症は NVUGIB の 4%程度と報告されており、肝疾患や強皮症・糖尿病・甲状腺機能低下症・慢性腎不全患者などに認められるが大部分の原因は不明である<sup>161),162)</sup>。他にも、稀ではあるが悪性腫瘍に対する放射線照射によって生じる放射線性胃炎も血管拡張症に含まれる。遺伝性出血性末梢血管拡張症患者における消化管出血の頻度は 33%と報告され、多発する血管拡張が、主に胃・十二指腸に認められ、続いて空腸・結腸・食道にもみられる<sup>163),164)</sup>。内視鏡的止血術としては、多発もしくは広範に及ぶ場合には APC が選択され、単発もしくは限局性の場合には凝固止血やクリップなどによる機械的な止血が選択され、保存的治療が無効な場合には手術療法も考慮される<sup>165)~170)</sup>。胃前庭部毛細血管拡張症に対する内視鏡治療としては APC、ラジオ波焼灼術(RFA)、EBL の有効性が報告されているが、本邦で一般的に行われる APC の有効性は 40~100%、再発率は 10~78.9%とされ、APC に付随した Mallory-Weiss 症候群発症のリスクも報告されている<sup>167)~170)</sup>。一方で、RFA および EBL はそれぞれ有効性が 90~100%、77.8~100%、再発率が 21.4~33.3%、8.3~48.1%と報告されており、APC の代替治療として期待されるがいずれも本邦での保険適応はない<sup>171)</sup>。薬物治療として、ソマトスタチン製剤やホルモン療法、サリドマイド、血管新生阻害薬のいずれも有意に出血を予防すると報告されているが、1/3 程度に有害事象が生じるとも報告されており、適応は慎重に判断する必要がある<sup>172)</sup>。

## c) 術後吻合部出血

術後吻合部出血に対しては消化性潰瘍出血に準じて内視鏡的止血術を行うことを強く推奨する。(evidence level C, 推奨度 1)

胃術後に生じる術後吻合部出血は、胃手術例の 0.3~2%とされ、急性のものは 12~24 時間以内の出血が多い<sup>173)~177)</sup>。術後急性期である場合には内視鏡そのものがリスクになることもあるため絶食・補液により自然止血が得られることもあるが、持続する場合やバイタル変動を来す場合には内視鏡的な止血を行う必要がある。また、術後し

ばらくしてから吻合部潰瘍を形成し消化管出血を来す場合もあるが、この場合は消化性潰瘍出血に準じて治療を行うこととなる。内視鏡的な止血やアプローチが困難な場合には再手術<sup>176),177)</sup>を検討する。

#### d) 悪性腫瘍からの出血

切除不能な悪性腫瘍からの出血に対しては、薬物療法に加えて内視鏡的止血術を行うことを弱く推奨する。(evidence level C, 推奨度 2)

進行癌を有する患者のうち6～10%は消化管出血を来す<sup>178)</sup>。悪性腫瘍からの滲出性出血は従来の内視鏡的な止血ではコントロールできないことが多く、切除可能な病変は外科的な切除が必要になるが、切除不能例においては通常 of 消化性潰瘍に対する薬物療法に加えて鉄剤や輸血などにより貧血進行を抑える治療に終始することとなる。その中で、悪性腫瘍からの出血に対して止血パウダー製剤が有効であったという報告があり、97%に止血効果があり輸血量の軽減に貢献したとされている<sup>179)～181)</sup>。全身状態次第では出血源となる原発巣の手術療法も考慮されるが、全身状態や予後などを総合して判断する必要がある。

#### e) 内視鏡処置に伴う出血

内視鏡処置に伴う出血に対しては消化性潰瘍出血に準じて、薬物療法に加えて内視鏡的止血術を行うことを強く推奨する。(evidence level C, 推奨度 1)

内視鏡処置に伴う出血としては、組織生検に伴う出血とEMR/ESDをはじめとした病変切除に伴う出血とが含まれる。

組織生検に伴う出血の発生頻度は0.48～0.58%と報告されており、抗血栓薬の継続下でも生検直後の止血処置の頻度が増えるものの、生検後顕出血の頻度は増加しないとも報告されている<sup>182)～184)</sup>。組織生検に伴う周囲粘膜の血管破綻により生じ、生検直後から確認される場合や遅発性に出血症状が出現する場合がある。いずれの場合も通常のNVUGIBと同様に内視鏡的な止血を行うが、内視鏡的切除適応となる病変に対する組織生検後に対して広範囲に炎症を来しうる内視鏡的な止血を行うと後日の内視鏡的切除が困難になる場合があるため、クリップや凝固止血などの選択肢を考慮する必要がある。しかし、これらにより止血が得られない場合はHSE、純エタノール局注、Sengstaken-Blakemoreチューブの留置、トロンビン散布、絶食、酸分泌抑制薬投与、輸血など保存的治療による加療の報告がある。

EMR/ESDをはじめとした病変切除に伴う出血については、上部消化管においては胃からの出血が最多であり、その詳細は胃癌EMR/ESDガイドラインに記載されている<sup>185),186)</sup>。ESDにおいては切除中の出血はほぼ必発であり、安全な手技完遂のためにもその後の手技継続に影響の少ない凝固止血をその都度行うが、止血困難な場合にはクリップも考慮される。また、過度の凝固止血はその後の剥離処置を困難にする場

合もあり、そのような場合には治療時の漏出性出血に対する有効性が報告されている  
吸収性局所止血材は選択肢になりうる<sup>187)</sup>。また、Red Dichromatic Imaging (RDI) 観察  
により責任血管同定が効果的に行うことが可能で術者のストレスを軽減するという報告  
もある<sup>188)</sup>。治療後の潰瘍出血については胃において 4.4%と報告されており、そのほ  
とんどは治療後2週間以内に発症し、止血法としてはほか NVUGIB と同様に凝固止  
血・クリップなどが選択されるが、これらでコントロールできない場合には稀に IVR や手  
術が検討される<sup>185),186)</sup>。後出血予防として、切除後潰瘍に対する凝固止血やクリップ  
による予防処置が行われるが、高リスク症例においてはポリグリコール酸シートによる  
潰瘍被覆や創部縫縮などの選択肢が報告されている<sup>190),191)</sup>。予防的な薬物療法も重  
要であり、消化性潰瘍に準じて PPI が投与される<sup>192),193)</sup>。広義の PPI に含まれるボノ  
プラザンは、従来の PPI と異なる PCAB という作用機序による強力な酸分泌抑制能を  
有しており、胃 EMR/ESD 後出血予防についてはメタ解析を含めボノプラザンの有用  
性が報告されてきている<sup>194)~196)</sup>。メタ解析における投与期間は 2~8 週間とされてお  
り、期間については出血予防のための適正な投与期間については統一された見解は  
ないが、稀ではあるが 2 週間後以降の出血もあるため 2 週間以上の投与が望ましい  
<sup>196)</sup>。

#### f) コントロール困難な消化性潰瘍出血以外の NVUGIB

内視鏡的止血術でコントロール困難な消化性潰瘍出血以外の NVUGIB に対して  
は手術療法や IVR を行うことを強く推奨する。(evidence level C, 推奨度 1)

上述のように消化性潰瘍出血以外の NVUGIB は内視鏡的止血術が優先されるが、  
高リスク症例や再出血を繰り返す症例ではコントロールに難渋する場面もある。その場  
合には IVR や手術療法が選択肢となる<sup>197)~200)</sup>。その場合であっても内視鏡的なクリ  
ップが IVR における責任血管同定の手掛かりになるため、そのことを念頭に内視鏡的  
止血術を試みるべきである<sup>199)</sup>。また、事前の画像診断や全身状態などにより、内視鏡  
的止血術が困難もしくはハイリスクと予想される場合においてはその限りではなく、内  
視鏡的止血を優先することなく手術療法を検討することも必要となる。しかし、悪性腫  
瘍に伴う場合には耐術能が十分でないこともあり、期待される予後を含めリスクベネフ  
ィットの観点からさらに慎重に検討することが求められる。

#### 利益相反

(後送)

#### 資金

本ガイドライン作成に関係した費用は、日本消化器内視鏡学会によるものである。



## 文 献

1. Abbasi-Kangevari M, Ahmadi N, Fattahi N et al. Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990-2019. PLoS One 2022;17:e0271284. Publication Date:1 Aug 2022;DOI: 10.1371/journal.pone.0271284.
2. 厚生労働省. 患者調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2023 年 11 月 9 日アクセス).
3. 厚生労働省. 人口動態調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html> (2023 年 11 月 9 日アクセス).
4. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22.
5. Kanno T, Iijima K, Abe Y et al. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:842-8.
6. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18020. Publication Date:19 Apr 2018; DOI:10.1038/nrdp.2018.20.
7. Nagasue T, Nakamura S, Kochi S et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. Digestion 2015;91:37-41.
8. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構, 東京, 2021.
9. Iwasaki H, Shimura T, Yamada T et al. Novel nasogastric tube-related criteria for urgent endoscopy in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 2013; 58:2564-71.
10. Cheng DW, Lu YW, Teller T et al. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:782-9.
11. Adamopoulos AB, Baibas NM, Efstathiou SP et al. Differentiation between patients with acute upper gastrointestinal bleeding who need early urgent upper gastrointestinal endoscopy and those who do not. A prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:381-7.
12. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment

for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21.

13. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis G. A prospective characterization of upper gastrointestinal hemorrhage presenting with hematochezia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:231-5.
14. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T et al. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA* 2012;307:1072-9.
15. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW Jr. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med* 2017;65:759-64.
16. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53:300-32.
17. Miyaoka Y, Amano Y, Ueno S et al. Role of enhanced multi-detector-row computed tomography before urgent endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:716-22.
18. Jono F, Iida H, Fujita K et al. Comparison of computed tomography findings with clinical risks factors for endoscopic therapy in upper gastrointestinal bleeding cases. *J Clin Biochem Nutr* 2019;65:138-45.
19. Kim D, Kim JH, Ko DR et al. Usefulness of contrast-enhanced multi-detector computed tomography in identifying upper gastrointestinal bleeding: A retrospective study of patients admitted to the emergency department. *PLoS One* 2022; 17: e0266622. Publication Date : 7 Apr 2022 ; DOI : 10.1371/journal.pone.0266622
20. Matei D, Groza I, Furnea B et al. Predictors of variceal or nonvariceal source of upper gastrointestinal bleeding. An etiology predictive score established and validated in a tertiary referral center. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013;22:379-84.
21. Alharbi A, Almadi M, Barkun A et al. Predictors of a variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2012;26:187-92.
22. Pongprasobchai S, Nimitvilai S, Chasawat J et al. Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2009;15:1099-104.
23. Mattos AZ, Alves de Mattos A, Daros LF et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. *Ann Hepatol* 2013;12:810-4.

24. Chawla S, Katz A, Attar BM et al. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:431-6.
25. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP et al. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:64-8.
26. Barrera F, Riquelme A, Soza A et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009;8:325-30.
27. Tacke F, Fiedler K, Trautwein C. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:374-82.
28. Zaman A, Becker T, Lapidus J et al. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001;161:2564-70.
29. Plevris JN, Dhariwal A, Elton RA et al. The platelet count as a predictor of variceal hemorrhage in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:959-61.
30. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet* 1996;347:1138-40.
31. Balaban DV, Strâmbu V, Florea BG et al. Predictors for in-hospital mortality and need for clinical intervention in upper GI bleeding: a 5-year observational study. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109:48-54.
32. Custódio Lima J, Garcia Montes C, Kibune Nagasako C et al. Performance of the Rockall scoring system in predicting the need for intervention and outcomes in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a brazilian setting: a prospective study. *Digestion* 2013;88:252-7.
33. Cieniawski D, Kuźniar E, Winiarski M et al. Prognostic value of the Rockall score in patients with acute nonvariceal bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Przegl Lek* 2013;70:1-5.
34. Wang CH, Chen YW, Young YR et al. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med* 2013;31:775-8.
35. Dicu D, Pop F, Ionescu D et al. Comparison of risk scoring systems in predicting clinical outcome at upper gastrointestinal bleeding patients in an emergency unit. *Am J Emerg Med* 2013;31:94-9.
36. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal



hemorrhage. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1130-5.e1.

37. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O et al. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:470-5.
38. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. Lancet 2009;373:42-7.
39. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN et al. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. World J Gastroenterol 2006;12:7779-85.
40. Bryant RV, Kuo P, Williamson K et al. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. Gastrointest Endosc 2013;78:576-83.
41. Chandra S, Hess EP, Agarwal D et al. External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US setting. Am J Emerg Med 2012;30:673-9.
42. Ahn S, Lim KS, Lee YS et al. Blatchford score is a useful tool for predicting the need for intervention in cancer patients with upper gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1288-94.
43. Schiefer M, Aquarius M, Leffers P et al. Predictive validity of the Glasgow Blatchford Bleeding Score in an unselected emergency department population in continental Europe. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:382-7.
44. Pang SH, Ching JY, Lau JY et al. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. Gastrointest Endosc 2010;71:1134-40.
45. Srirajaskanthan R, Conn R, Bulwer C et al. The Glasgow Blatchford scoring system enables accurate risk stratification of patients with upper gastrointestinal haemorrhage. Int J Clin Pract 2010;64:868-74.
46. McLaughlin C, Vine L, Chapman L et al. The management of low-risk primary upper gastrointestinal haemorrhage in the community: a 5-year observational study. Eur J Gastroenterol 2012;24:288-93.
47. Farooq FT, Lee MH, Das A et al. Clinical triage decision vs risk scores in predicting the need for endotherapy in upper gastrointestinal bleeding. Am J Emerg Med 2012;30:129-34.
48. Stephens JR, Hare NC, Warshow U et al. Management of minor upper gastrointestinal haemorrhage in the community using the Glasgow Blatchford Score.

- 1 Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1340-6.
- 2 49. Chen IC, Hung MS, Chiu TF et al. Risk scoring systems to predict need for clinical  
3 intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. Am  
4 J Emerg Med 2007;25:774-9.
- 5 50. Masaoka T, Suzuki H, Hori S et al. Blatchford scoring system is a useful scoring  
6 system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need  
7 endoscopic intervention. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1404-8.
- 8 51. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper  
9 gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score.  
10 Postgrad Med J 2006;82:757-9.
- 11 52. Gleeson F, Clarke E, Lennon J et al. Outcome of accident and emergency room  
12 triaged patients with low risk non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. Ir  
13 Med J 2006;99:114-7.
- 14 53. Ito N, Funasaka K, Fujiyoshi T et al. Modified N score is helpful for identifying  
15 patients who need endoscopic intervention among those with black stools without  
16 hematemesis. Dig Endosc 2022;34:1157-65. doi:10.1111/den.14323
- 17 54. Sasaki Y, Abe T, Kawamura N et al. Prediction of the need for emergency  
18 endoscopic treatment for upper gastrointestinal bleeding and new score model: a  
19 retrospective study. BMC Gastroenterol 2022; 22: 337. Publication Date: 11 Jul  
20 2016;DOI:10.1186/s12876-022-02413-8
- 21 55. Ito N, Funasaka K, Furukawa K et al. A novel scoring system to predict therapeutic  
22 intervention for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Intern Emerg Med  
23 2022;17:423-30.
- 24 56. Iino C, Mikami T, Igarashi T et al. Evaluation of scoring models for identifying the  
25 need for therapeutic intervention of upper gastrointestinal bleeding: A new  
26 prediction score model for Japanese patients. Dig Endosc 2016;28:714-21.
- 27 57. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R et al. Early intensive resuscitation  
28 of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. Am J  
29 Gastroenterol 2004;99:619-22.
- 30 58. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T et al. The role of endoscopy in the  
31 management of acute non-variceal upper GI bleeding. Gastrointest Endosc 2012;  
32 75:1132-8.
- 33 59. Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM et al. Measuring quality of care in patients with  
34 nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality  
35 indicator set. Am J Gastroenterol 2010;105:1710-8.
- 36 60. 藤城光弘, 布袋屋 修, 高木敦司. 緊急内視鏡. 消化器内視鏡ハンドブック改

訂第2版. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編, 日本メディカルセンター,  
東京, 2017:86-95.

61. Sung JJ, Chan FK, Chen M et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-7.
62. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.
63. Jairath V, Kahan BC, Logan RF et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy* 2012;44:723-30.
64. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017;85:936-44.e933.
65. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2020;382:1299-308.
66. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR et al. ACG Clinical Guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2021;116:899-917.
67. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:354-60.
68. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1351. Publication Date:29 Mar 2016;DOI:10.1136/bmj.i1351
69. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A et al. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacol Ther* 2011;33:1010-8.
70. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion* 2013;53:1069-76.
71. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006;135:634-41.
72. Razzaghi A, Barkun AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:482-6.

- 1 73. 浅木 茂, 西村敏明, 岩井修一ほか. 消化管出血に対する組織固定方:99.5%  
2 エタノール局注止血の試み. *Gastroenter Endosc* 1981;23:792-7.
- 3 74. 浅木 茂. 純エタノール局注止血法. 最新消化器内視鏡治療. 北島政樹, 熊井  
4 浩一郎, 幕内博康ほか編. 先端医療技術研究所, 東京, 2002;50-3.
- 5 75. 平尾雅紀, 山崎裕之, 升田和比古ほか. 消化管出血と非手術的止血:高張 Na-  
6 Epinephrine 液(HSE)局注療法. *胃と腸* 1980;15:751-5.
- 7 76. 平尾雅紀, 小林多加志, 升田和比古ほか. 上部消化管出血に対する内視鏡的  
8 高張 Na-Epinephrine 液局注療法(I);基礎的検討. *Gastroenterol Endosc* 1981;  
9 23:1097-107.
- 10 77. 平尾雅紀. 高張 Na エピネフリン液(HSE)局注法. 消化管出血内視鏡ハンドブッ  
11 ク. 西元寺克禮編, 中外医学社, 東京 1997;132-8.
- 12 78. 林 貴雄, 米沢道夫, 桑原龍雄ほか. 内視鏡治療用止血クリップの考案と応用.  
13 *Gastroenterol Endosc* 1975;17:92-101.
- 14 79. 蜂巢 忠, 中尾照男, 鈴木直人. 上部消化管出血に対する経内視鏡的クリップ  
15 止血法(改良型クリップの開発と使用経験). *Gastroenterol Endos* 1985;27:276-  
16 81.
- 17 80. 蜂巢 忠, 山田英夫, 佐藤慎一. 上部消化管出血の止血術はどこまで可能か  
18 クリップ法. *消化器内視鏡* 1996;8:1205-7.
- 19 81. Nikolaidis N, Zazos P, Giouleme O et al. Endoscopic band ligation of Dieulafoy-  
20 like lesions in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2001;33:754-60.
- 21 82. Kirschniak A, Kratt T, Stüker D et al. A new endoscopic over-the-scope clip system  
22 for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences.  
23 *Gastrointest Endosc* 2007;66:162-7.
- 24 83. Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first  
25 clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc Surg Allied Technol* 1994;2:42-  
26 6.
- 27 84. Protell RL, Rubin CE, Auth DC et al. The heater probe: a new endoscopic method  
28 for stopping massive gastrointestinal bleeding, *Gastroenterology* 1978; 74:257-  
29 62.
- 30 85. Branchi F, Klingenberg-Noftz R, Friedrich K et al. PuraStat in gastrointestinal  
31 bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *Surg Endosc*  
32 2022;36:2954-61.
- 33 86. Alzoubaidi D, Hussein M, Rusu R et al. Outcomes from an international multicenter  
34 registry of patients with acute gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic  
35 treatment with Hemospray. *Dig Endosc* 2020;32:96-105.
- 36 87. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA clinical practice update on endoscopic

therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Expert review. *Gastroenterology* 2020;159:1120-8.

88. Baracat F, Moura E, Bernardo W et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2016;30:2155-68.
89. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019;171:805-22.
90. Sung JJ, Chiu PW, Chan FK et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67:1757-68.
91. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47.
92. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-99.
93. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
94. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-13.
95. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1-6.
96. Ljubicic N, Budimir I, Biscanin A et al. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol* 2012;18:2219-24.
97. Park CH, Joo YE, Kim HS et al. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2004;60:173-9.
98. Lo CC, Hsu PI, Lo GH et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006;63:767-73.
99. Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-50.

100. Koyama T, Fujimoto K, Iwakiri R et al. Prevention of recurrent bleeding from gastric ulcer with a nonbleeding visible vessel by endoscopic injection of absolute ethanol: a prospective, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:128-31.
101. Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H et al. Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2198-202.
102. Toka B, Eminler AT, Karacaer C et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2019 89: 792-802.
103. Fujishiro M, Abe N, Endo M et al. Retrospective multicenter study concerning electrocautery forceps with soft coagulation for nonmalignant gastroduodenal ulcer bleeding in Japan. *Dig Endosc* 2010;22 Suppl 1:S15-8.
104. Arima S, Sakata Y, Ogata S et al. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2010;45: 501-5.
105. Kim JW, Jang JY, Lee CK et al. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer--a randomized trial. *Endoscopy* 2015;47:680-7.
106. Nunoue T, Takenaka R, Hori K et al. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:472-6.
107. Wang HM, Tsai WL, Yuet HC et al. Improvement of short-term outcomes for high-risk bleeding peptic ulcers with addition of argon plasma coagulation following endoscopic injection therapy: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 : e1343. Publication Date : 14 Aug 2015 ; DOI : 10.1097/MD.0000000000001343.
108. Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SMK et al. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol* 2009;23:699-704.
109. Chou YC, Hsu PI, Lai KH et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:324-8.
110. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-



coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.

111. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:147-51.

112. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2250-4.

113. Schmidt A, Gölder S, Goetz M et al. Over-the-scope clips are more effective than standard endoscopic therapy for patients with recurrent bleeding of peptic ulcers. *Gastroenterology* 2018;155:674-86.e6.

114. Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA et al. Randomized controlled trial of over-the-scope clip as initial treatment of severe nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2315-23.

115. Meier B, Wannhoff A, Denzer U et al. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut* 2022;71:1251-8.

116. Deliwala SS, Chandan S, Mohan BP et al. Hemostatic spray (TC-325) vs. standard endoscopic therapy for non-variceal gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Endosc Int Open* 2023;11:E288-95. Publication Date:24 Mar 2023;DOI:10.1055/a-2032-4199.

117. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay--results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:169-74.

118. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-26.

119. Lau JY, Sung JJ, Lee KK et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*. 2000;343:310-6.

120. Zargar SA, Javid G, Khan BA et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:716-21.

121. Andriulli A, Annese V, Caruso N et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:207-19.

122. Chen CC, Lee JY, Fang YJ et al. Randomised clinical trial: high-dose vs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:894-903.
123. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3011-8.
124. Jensen DM, Pace SC, Soffer E et al. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1991-9.
125. van Rensburg C, Barkun AN, Racz I et al. Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:497-507.
126. Sakurada T, Kawashima J, Ariyama S et al. Comparison of adjuvant therapies by an H<sub>2</sub>-receptor antagonist and a proton pump inhibitor after endoscopic treatment in hemostatic management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dig Endosc* 2012;24:93-9.
127. Kikkawa A, Iwakiri R, Ootani H et al. Prevention of the rehaemorrhage of bleeding peptic ulcers: effects of *Helicobacter pylori* eradication and acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2:79-84.
128. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC et al. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:500-5.
129. Kamada T, Hata J, Kusunoki H et al. Effect of famotidine on recurrent bleeding after successful endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2:73-8.
130. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62-7.
131. Chiu PW, Lam CY, Lee SW et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003;52:1403-7.
132. Tsoi KK, Chan HC, Chiu PW et al. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:8-13.
133. Chiu PW, Joeng HK, Choi CL et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a

- randomized controlled trial. *Endoscopy* 2016;48:717-22.
134. El Ouali S, Barkun AN, Wyse J et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;76:283-92.
135. Park SJ, Park H, Lee YC et al. Effect of scheduled second-look endoscopy on peptic ulcer bleeding: a prospective randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2018;87:457-65.
136. Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W et al. Role of routine second-look endoscopy in patients with acute peptic ulcer bleeding: meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2021;93:1228-37 .e5.
137. Ishikawa S, Inaba T, Wato M et al. Exposed blood vessels of more than 2 mm in diameter are a risk factor for rebleeding after endoscopic clipping hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer. *Dig Endosc* 2013;25:13-9.
138. García-Iglesias P, Villoria A, Suarez D et al. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:888-900.
139. Hu ML, Wu KL, Chiu KW et al. Predictors of rebleeding after initial hemostasis with epinephrine injection in high-risk ulcers. *World J Gastroenterol* 2010;16:5490-5.
140. Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ et al. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010;55:2577-83.
141. Brullet E, Campo R, Calvet X et al. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointest Endosc* 2004;60:15-21.
142. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2625-32.
143. Hepworth CC, Newton M, Barton S et al. Randomized controlled trial of early feeding in patients with bleeding peptic ulcer and a visible vessel. *Gastroenterology* 1995;108 Suppl 1:A113.
144. Khoshbaten M, Ghaffarifar S, Jabbar Imani A et al. Effects of early oral feeding on relapse and symptoms of upper gastrointestinal bleeding in peptic ulcer disease. *Dig Endosc* 2013;25:125-9.
145. Cheung FK, Lau JY. Management of massive peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:231-43.
146. Loffroy R, Rao P, Ota S et al. Embolization of acute nonvariceal upper

- gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1088-100.
147. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2019;14:3. Publication Date:1 Feb 2019;DOI:10.1186/s13017-019-0223-8.
148. Sverdén E, Mattsson F, Lindström D et al. Transcatheter arterial embolization compared with surgery for uncontrolled peptic ulcer bleeding: a population-based cohort study. *Ann Surg* 2019;269:304-9.
149. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995;311:222-6.
150. 岡田光生, 青野 礼, 永吉由紀子ほか. 【噴出性出血!さあどうする】Mallory-Weiss 症候群例に対する内視鏡的止血. *消化器内視鏡* 2001;13:1782-7.
151. Chen W, Zhu XN, Wang J et al. Risk factors for Mallory-Weiss Tear during endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2019;25:5174-84.
152. Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H et al. Endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for iatrogenic Mallory-Weiss tear caused by endoscopic examination. *Dig Endosc* 2009;21:20-3.
153. Chung IK, Kim EJ, Hwang KY et al. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002;34:474-9.
154. Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N et al. Endoscopic hemoclippping for upper GI bleeding due to Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc* 2001;53:427-30.
155. Terada R, Ito S, Akama F et al. Mallory-Weiss syndrome with severe bleeding: treatment by endoscopic ligation. *Am J Emerg Med* 2000;18:812-5.
156. Higuchi N, Akahoshi K, Sumida Y et al. Endoscopic band ligation therapy for upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Surg Endosc* 2006;20:1431-4.
157. Matsui S, Kamisako T, Kudo M et al. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002;55:214-8.
158. Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y et al. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2011;58:417-20.

159. Bapaye J, Chandan S, Naing LY et al. Safety and efficacy of over-the-scope clips versus standard therapy for high-risk nonvariceal upper GI bleeding: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2022;96:712-20.e7.
160. Buddam A, Rao S, Koppala J et al. Over-the-scope clip as first-line therapy for ulcers with high-risk bleeding stigmata is efficient compared to standard endoscopic therapy. *Endosc Int Open* 2021; 9:E1530-5. Publication Date: 16 Sep 2021; DOI: 10.1055/a-1526-0754.
161. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO et al. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004;36:68-72.
162. Chaves DM, Sakai P, Oliveira CV et al. Watermelon stomach: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. *Arq Gastroenterol* 2006;43:191-5.
163. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415-8.
164. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:59-65.
165. Roman S, Saurin JC, Dumortier J et al. Tolerance and efficacy of argon plasma coagulation for controlling bleeding in patients with typical and atypical manifestations of watermelon stomach. *Endoscopy* 2003;35:1024-8.
166. Herrera S, Bordas JM, Llach J et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008;68:440-6.
167. Imai Y, Mizuno Y, Yoshino K et al. Long-term efficacy of endoscopic coagulation for different types of gastric vascular ectasia. *World J Gastroenterol* 2013;19:2799-805.
168. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2008;68:231-6.
169. Keohane J, Berro W, Harewood GC et al. Band ligation of gastric antral vascular ectasia is a safe and effective endoscopic treatment. *Dig Endosc* 2013;25:392-6.
170. Sato T, Yamazaki K, Akaike J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig Endosc* 2012;24:237-42.
171. Peng M, Guo X, Yi F et al. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia. *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12:20406223211039696. Publication Date: 12 Aug

2021; DOI: 10.1177/20406223211039696.

172. Gkolfakis P, Fostier R, Tziatzios G et al. Efficacy of pharmacologic treatment for treating gastrointestinal angiodysplasias-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 1021-30.
173. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y et al. Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2005; 19: 1177-81.
174. Hori S, Ochiai T, Gunji Y et al. A prospective randomized trial of hand-sutured versus mechanically stapled anastomoses for gastroduodenostomy after distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2004; 7: 24-30.
175. Yang HK, Lee HJ, Ahn HS et al. Safety of modified double-stapling end-to-end gastroduodenostomy in distal subtotal gastrectomy. *J Surg Oncol* 2007; 96: 624-9.
176. Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B et al. Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1757-63.
177. Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T et al. Early postoperative anastomotic hemorrhage after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 50-7.
178. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561-70.
179. Hussein M, Alzoubaidi D, O'Donnell M et al. Hemostatic powder TC-325 treatment of malignancy-related upper gastrointestinal bleeds: International registry outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 3027-32.
180. Arena M, Masci E, Eusebi LH et al. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 514-7.
181. Chen YI, Wyse J, Lu Y et al. TC-325 hemostatic powder versus current standard of care in managing malignant GI bleeding: a pilot randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91: 321-8.e1.
182. Konishi T, Ono S, Okada A et al. Comparison of bleeding following gastrointestinal endoscopic biopsy in patients treated with and without direct oral anticoagulants. *Endosc Int Open* 2023; 11: E52-9. Publication Date: 13 Jan 2023; DOI: 10.1055/a-1981-2946.
183. Kono Y, Matsubara M, Toyokawa T et al. Multicenter prospective study on the safety of upper gastrointestinal endoscopic procedures in antithrombotic drug users. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 730-8.
184. Yabe K, Horiuchi A, Kudo T et al. Risk of gastrointestinal endoscopic procedure-related bleeding in patients with or without continued antithrombotic therapy. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1548-55.

- 1 185. Ono H, Yao K, Fujishiro M et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection  
2 and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016;28:3-  
3 15.
- 4 186. 小野裕之, 八尾建史, 藤城光弘ほか. 胃癌に対する ESD/EMR ガイドライン(第  
5 2版). *Gastroenterol Endosc* 2020;62:273-90.
- 6 187. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F et al. A novel self-assembling peptide for  
7 hemostasis during endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial.  
8 *Endoscopy*. 2021;53:27-35.
- 9 188. Fujimoto A, Saito Y, Abe S et al. Clinical usefulness of red dichromatic imaging in  
10 hemostatic treatment during endoscopic submucosal dissection: First report from a  
11 multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2022;34:379-90.
- 12 189. Takizawa K, Oda I, Gotoda T et al. Routine coagulation of visible vessels may  
13 prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of  
14 risk factors. *Endoscopy* 2008;40:179-83.
- 15 190. Kataoka Y, Tsuji Y, Hirasawa K et al. Endoscopic tissue shielding to prevent  
16 bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective multicenter  
17 randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019;51:619-27.
- 18 191. Akimoto T, Goto O, Sasaki M et al. Endoscopic hand suturing for mucosal defect  
19 closure after gastric endoscopic submucosal dissection may reduce the risk of  
20 postoperative bleeding in patients receiving antithrombotic therapy. *Dig Endosc*  
21 2022;34:123-32.
- 22 192. Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-  
23 receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic  
24 submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled  
25 trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1610-6.
- 26 193. Yang Z, Wu Q, Liu Z et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor  
27 antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal  
28 resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized  
29 trials. *Digestion* 2011;84:315-20.
- 30 194. Shiratori Y, Niikura R, Ishii N et al. Vonoprazan versus proton pump inhibitors for  
31 postendoscopic submucosal dissection bleeding in the stomach: a multicenter  
32 population-based comparative study. *Gastrointest Endosc* 2022;95:72-9.e3.
- 33 195. Abe H, Hatta W, Ogata Y et al. Prevention of delayed bleeding with vonoprazan in  
34 upper gastrointestinal endoscopic treatment. *J Gastroenterol* 2021;56:640-50.
- 35 196. Martin BS, Zhou YM, Meng CX et al. Vonoprazan vs proton pump inhibitors in  
36 treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers and preventing bleeding: A



meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine* (Baltimore). 2020 ; 99 : e19357. Publication Date : 28 Feb 2020 ; DOI : 10.1097/MD.00000000000019357.

197. Kaminskis A, Kratovska A, Ponomarjova S et al. Preventive transarterial embolization in upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *World J Emerg Surg* 2017;12:3. Publication Date: 13 Jan 2017;DOI: 10.1186/s13017-016-0114-1.

198. Ephraim Joseph K, Devane AM, Abrams GA. Patient and endoscopic characteristics and clinical outcomes in subjects with non-variceal GI bleeding referred for transarterial embolization: a single-center experience. *Abdom Radiol* (NY) 2022;47:3883-91.

199. Wang Y, Jia P. The role of metallic clips in transcatheter intravascular embolization for non-variceal upper gastrointestinal bleeding cases receiving unmanageable endoscopic therapy: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;58:26-30.

200. Dango S, Beißbarth T, Weiss E, et al. Relevance of surgery in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402:509-19.