

Helicobacter Pylori 양성 소화성 궤양환자에서 Ranitidine Bismuth Citrate, Clarithromycin, Amoxicillin 삼중요법의 일주일 치료

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
김영선 · 손혜영 · 정혜경 · 이선영

= Abstract =

The Efficacy of Ranitidine Bismuth Citrate, Clarithromycin, Amoxicillin
for Eradication of *Helicobacter Pylori* with Peptic Ulcer Disease

Young Sun Kim · Hye Young Son · Hye Kyoung Jung · Sun Young Yi

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) infection causes an active chronic gastritis and is an important etiological factor in development of peptic ulcers. Successful treatment of this infection heals ulcers and reduces the risk of peptic ulcer relapse. We performed this study to assess the safety, tolerance and efficacy of a one week course of triple therapy with twice daily dosing using ranitidine bismuth citrate(RBC) with clarithromycin and amoxicillin for eradication of *H. pylori*.

Methods : *H. pylori* positive thirty-five patient(mean age 51.7 ± 15.8 years, range : 16 - 74 years, Male : Female = 27 : 9) with active peptic ulcer were enrolled in study. *H. pylori* infection was detected by CLO-test or histology, both antral and corpus biopsies. Patients were treated for 7 days with combination of RBC 400mg bid, clarithromycin 500mg bid, amoxicillin 1g bid. Eradication was defined as no evidence of *H. pylori* infection by Urea breath test performed at 4 - 6 weeks after the completion of therapy. Adverse events and compliance were assessed.

Results : Twenty six out of 35 subjects completed the study. Patient's sex, age, smoking status, alcohol consumption, or history of ulcer had no significant effect on eradication of *H. pylori*. The per protocol and intention-to-treat eradication rate was 88.5%(23/26) and 65.7%(23/35), respectively. The per protocol eradication rate was 100%(10/10) for duodenal ulcer, 92.3%(12/13) for gastric ulcer, and 33.4%(1/3) for gastric and duodenal ulcer, respectively. Three patients experienced side effects during therapy, none that were considered severe.

Conclusions : Ranitidine bismuth citrate in combination with clarithromycin and amoxicillin in a one week b.i.d dosing regimen is well tolerated and effective in eradicating *H. pylori* infection.

KEY WORDS : *Helicobacter pylori* · Ranitidine bismuth citrate · Eradication.

Helicobacter pylori(이하 *H. pylori*)의 감염은 위십이지장궤양의 발병에 중요한 원인으로 위궤양 환자의 60~80%, 십이지장궤양의 90~95%에서 검출되고 있다.¹⁻²⁾ *H. pylori* 감염을 치료하면 궤양치유를 도모하고 소화성 궤양의 재발률을 감소시킬 수 있어 소화성 궤양에서 *H. pylori* 감염을 치료하는 것이 가장 중요하다.³⁻⁴⁾ 따라서 현재까지 항생제를 비롯한 여러 약제를 단독 또는 병합하여 *H. pylori*의 제균율이 높고 부작용이 적으며 순응도가 높은 간단한 치료법을 밝히기 위한 다양한 연구가 진행되어왔다.

*H. pylori*의 치료에는 다양한 종류의 항생제와 항 *H. pylori* 효과를 보이는 bismuth 및 강력한 산 분비억제제인 proton-pump 억제제가 사용되나, 단독 약제에 의한 치료효과는 적고 세균에 대한 내성이 증가될 수 있어 다제 병용 치료가 권장되고 있다.⁵⁻⁶⁾ 치료 약제의 선택에 있어서 박멸률은 80%이상이어야 적합한 것으로 판단되고 비용, 약제의 순응도, 부작용, 약제의 내성 등의 요인을 고려해야 한다.⁷⁻⁹⁾ 현재 *H. pylori*의 제균 치료로 가장 널리 이용되는 방법은 proton pump inhibitor(PPI)에 두 가지 항생제를 병용하는 3제 병합요법으로 항생제는 clarithromycin에 amoxicillin 또는 metronidazole을 병용투여 한다¹⁰⁻¹¹⁾. 그러나 이 방법은 박멸률이 높고 우수한 순응도를 보이나 비용이 고가이고 박멸에 실패했을 때 재치료 약제의 선택이 문제가 된다는 단점이 있다.

Ranitidine bismuth citrate(RBC ; Trtec[®] or Pylorid[®] ; GlaxoWellcome Inc, Greenford, UK.)는 ranitidine의 위산분비 억제 효과와 bismuth의 위, 십이지장점막 보호작용 및 *H. pylori* 제균 효과를 동시에 지니고 있으며, 십이지장궤양 치유율은 종래의 ranitidine제제와 유사하나 위궤양 치유율이 더 높은 것으로 밝혀져 있다.¹²⁻¹⁵⁾ 또한 복용상 순응도가 높고 체외 시험에서 metronidazole 또는 clarithromycin 내성 균주의 발생을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 이에 저자들은 *H. pylori* 양성 소화성궤양 환자에서 ranitidine bismuth citrate 삼중요법의 일주 치료 후 *H. pylori*의 제균율 및 안전성을 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

1. 대 상

1999년 6월부터 1999년 10월 까지 이화여자대학교 의과대학 목동병원에 내원하여 위내시경 검사상으로 A1, A2, 및 H1형 위궤양 또는 직경 2.0cm 미만의 십이지장궤양으로 진단된 환자 중 *H. pylori* 감염 양성인 환자 35명을 대상으로 하였다. *H. pylori*감염은 위 전정부 또는 위체부 조직편을 이용한 CLO검사 또는 조직학적 검사(Giemsa stain)에서 양성을 보이는 경우로 정의하였다.

대상환자의 제외기준은 다음과 같았다. 16세 미만 80세 이상의 환자, 연구시작 전 내시경을 통해 미란성 역류성 식도염, 식도 정맥류, 유문협착 또는 기계적폐색증이 있는 환자, 또는 기타 임상적으로 유의한 위공복 장애가 있는 환자, 식도수술, 위-식도 괄약근 수술, 식도열공헤르니아 치료 또는 궤양천공봉합을 제외한 상부위장관 수술을 한 환자, 직경 2.0cm이상의 십이지장궤양 환자, 전신적 또는 경구적 corticosteroid, NSAIDs, 베타히스틴, 니코틴산 유도체등 위 십이지장궤양 점막에 궤양을 유발하는 것으로 알려진 약물을 지속적으로 복용해야만 하는 환자, 연구참여 30일 이내에 Gold요법을 받았거나 Gold요법을 필요로 하는 환자, 1주 병용투여기간 동안 clarithromycin 또는 amoxicillin과 상호작용의 가능성이 있는 약물을 계속 투여해야 하는 환자, 임부 또는 수유부 또는 적당한 피임을 하지 않은 가입여성, 상부 위장 생검에서 조직학적으로 악성종양이 의심되거나 확인된 환자, 활동성 상부 위장관 출혈, 가시성 또는 유착성 용괴가 있는 환자, Zollinger-Ellison증후군, 기타 병리학적 과분비상태에 있는 환자, 염산결핍증 환자, 인정되지 않고 임상적으로 유의한 신경계질환, 심혈관계 질환, 폐질환, 대사성질환, 혈액학적질환, 내분비질환이 있는 환자, 간기능 검사상 혈청 AST치와 ALT가 정상 범위 상한치의 2배를 넘는 환자(AST, ALT>80IU/L), 신기능 장애 환자(혈청 creatinine>200μmol/L), 처음 내시경 검사 시행 30일 이내에 bismuth 또는 proton pump inhibitor를 복용한 환자, 연구 시행 30일 이내에 임상시험용 약품의 임상연구에 참여했던 환자, 연구시작 14일 전에 *H. pylori*에 효과적인 것으로 알려진 경구 또는 정맥주

사용 항생제/항균제가 투여된 환자, 약물 또는 알코올 남용의 기왕력이 있는 환자, H2 수용체 길항제, bis-muth 함유화합물 또는 macrolides 또는 penicillin계 항생제에 과민반응을 보이는 환자, 본 연구를 수행하는 데 방해가 될 가능성이 있거나 환자에게 위험성이 있다고 판단된 경우나 본 연구를 위한 지시나 계획에 따를 수 없다고 판단되는 환자는 제외하였다. 모든 대상 환자로부터 서면 동의서를 받았다. 35명의 환자 중 9명이 추적관찰되지 않아 탈락하였고 26명이 치료 종료 28일에서 42일 사이에 urea breath test를 시행하여 재균 효과 판정이 가능하였다.

2. 방 법

1) 시험 약제 투약

모든 대상환자에서 병력 청취와 신체진찰을 시행하였고 ranitidine bismuth citrate 400mg, clarithromycin 500mg, amoxicillin 1g을 1일 2회 7일간 경구 투여 받았으며 투약 기간 중 궤양 치유에 영향을 미칠 수 있다고 판단된 다른 약제의 복용은 금지하였다. 약물의 안전성에 대한 평가를 위하여 7일과 4주일 뒤 병원을 방문하여 흑변을 포함한 부작용에 대한 문진 및 생화학검사 및 혈액검사를 시행하였고 약제투여 종료 28일 후부터 42일 사이에 Urea breath test를 통해 *H. pylori*의 박멸여부를 확인하였다.

2) *H. pylori* 재균의 판정

*H. pylori*의 재균확인 *H. pylori*가 분비하는 urease에 의해 동위원소 ¹³C urea가 분해되어 생성된 CO₂의 양을 측정하는 요소호기검사(urea breath test)를 이용하였고, 약제 투여 종료 28일 후부터 42일 사이에 실시한 요소호기검사가 음성인 경우에 *H. pylori*가 재균되었다고 판단하였다.

3) 환자의 부작용 평가

부작용은 임상시험에서 관찰된 모든 증상 또는 증후로 정의하였다. 부작용의 정도는 경증은 일상생활에 방해가 되지않는 경미한 장애, 중등도는 일상생활에 상당부분 지장을 주는 부작용, 중증은 일상생활을 할 수 없는 정도의 부작용으로 분류하였다.

4) 통계 분석

*H. pylori*의 재균율의 통계 분석 방법으로 Intension-

to-Treat(ITT) 분석법과 Per-Protocol(PP) 분석법으로 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자는 총 35명이었고 남자가 27명, 여자가 9명이었다. 평균연령은 51.7±15.8세였고 16세부터 74세의 연령분포를 보였다. 대상 환자의 상부위장관 내시경 소견상 위궤양이 15예(42.9%), 십이지장궤양이 17예(48.5%), 위궤양과 십이지장 궤양 모두 있는 경우가 3예(8.6%)였다. 흡연력이 있는 환자는 14명(40%)이었고 음주력이 있는 환자는 12명(34.3%)이었으며, 7명(20%) 환자에서 소화성 궤양의 과거력이 있었다(Table 1). 35명의 환자 중 재방문하지 않아 추적관찰이 이루어지지 않은 8명과 투약 1회 후 연구 참여에 거부한 1명이 연구에서 탈락되었다.

2. *H. pylori* 재균율

*H. pylori*의 재균율은 1주 약제 투여를 성공적으로 완료하고, 치료약제 투약완료 28일 후부터 42일 사이에 urea breath test를 시행한 환자 26명을 대상으로 산출하였다. 본 연구에서 *H. pylori*가 재균된 환자는 총 22명으로 재균율은 per protocol 분석에서 88.5%(23/26)였고 intension to treat 분석에서 65.7%(23/35)

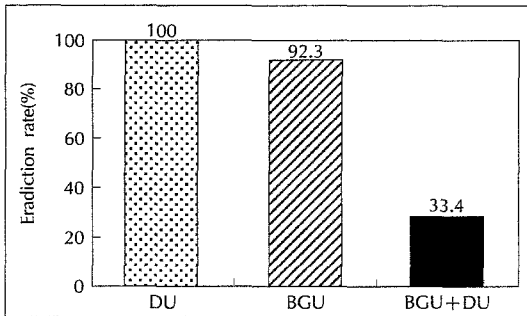
Table 1. Demography of patients

Number of patients	35
Male	27
Female	9
Mean age(years)	51.7±15.8
Smoker(%)	40.0
Drinker(%)	34.3
No. of patients with a previous ulcer history(%)	20.0
Location of ulcer(case)	
Gastric ulcer	15
Duodenal ulcer	17
Gastric and duodenal ulcer	3
Stage of ulcer(case)	
A1	10
A2	18
H1	7

A ; active stage, H ; healing stage

Table 2. Treatment results

	Results(Cases)
Eradication rates	
Intention-to-treat	22 / 35(65.7%)
Per-protocol	22 / 26(88.5%)
Compliance of medication	26 / 26(100%)
Side effects	
Nausea	1
Dizziness	1
Anxiety	1
Loose stool	1
Taste disturbance	

**Fig. 1.** Eradication rates of *H. pylori* according to type of ulcer.

였다(Table 2). Per protocol 분석에서 십이지장궤양의 제균율은 100%(10/10)였고 위궤양은 92.3%(12/13)였으며, 위십이지장궤양은 33.4%(1/3)였다(Fig. 1). 성별, 궤양의 병력, 음주, 흡연 여부에 따른 *H. pylori*의 제균율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3. 약제에 대한 부작용 및 순응도

치료 전후로 시행한 신체 진찰 및 혈액학적 검사에서 특이한 이상 소견을 보인 환자는 없었다. 연구약제의 부작용은 3명의 환자에서 관찰되었는데 구토, 어지러움 증, 불안, 쓴맛, 묽은 변 등의 증상을 보였으나 모두 경증이었고, 투약이 완료된 27명의 환자 중 투약이 중단된 환자는 없어서 약제에 대한 순응도는 100%(26/26)였다(Table 2).

고 안

*H. pylori*는 그람음성(Gram-negative)세균으로 1983년 Warren과 Marshal이 위생검조직에서 만곡형의 *Campylobacter*와 유사한 세균을 발견한 이후¹⁷⁾ 이를 인

공배지에서 분리 동정하는데 성공함으로써 만성위염과 소화성 궤양의 주요 원인균으로 중대한 관심의 대상으로 대두되어왔고 위궤양 환자의 60~80%, 십이지장궤양 환자의 90~95%에서 검출되고 있다¹⁻³⁾. 특히 소화성 궤양에서 *H. pylori*는 발병에 가장 중요한 원인으로 이를 치료하면 위의 급성 또는 만성 염증이 감소되고, 소화성 궤양의 재발률을 낮추며, 특히 출혈성 궤양의 경우 *H. pylori*를 박멸하면 재출혈을 예방할 수 있다고 알려져 있다⁴⁻⁵⁾. 그러나 *H. pylori* 치료에 있어서의 문제점은 부작용이 적고 순응도가 높으면서 100%의 제균을 얻을 수 있는 완벽한 치료법이 아직 정립되어있지 않다는 점이다.

*H. pylori*의 박멸요법의 체계화된 치료방침은 1994년 2월 미국국립위생연구소(NIH) consensus에서 제시되었고, 소화성 궤양에서 *H. pylori*가 발견되는 경우 1차 치료로 반드시 균의 박멸을 권유하였다¹⁸⁾. 이후 이러한 치료로 궤양의 치유기간이 단축되고 재발률 및 출혈 등의 합병증을 현저히 낮출 수 있다는 사실이 보고되었다¹⁹⁻²⁰⁾.

*H. pylori*의 치료에는 다양한 종류의 항생제와 항 *H. pylori* 효과를 보이는 bismuth 및 강력한 산분비 억제제가 사용되나, 단독 약제에 의한 치료효과는 적고 약제의 내성이 증가될 수 있어 다제 병용 치료가 권장되고 있다⁵⁻⁶⁾. 치료약제의 선택에 있어서 박멸률은 80%이상이어야 적합하다고 판단되며, 비용, 약제의 순응도, 부작용, 약제의 내성 등의 요인을 고려해야 한다⁷⁻⁹⁾. *H. pylori*의 치료에 영향을 미치는 임상적 인자는 치료기간, 흡연, 약제의 순응도, 연령, 치료 전 위전정부의 염증정도, 위궤양 및 십이지장궤양 등을 들 수 있고 이 중 환자의 순응도가 가장 중요하다²¹⁾. 1990년 세계소화기 학회가 주관한 *H. pylori* 연구 소위원회가 공식적으로 제시한 최초의 *H. pylori* 제균요법은 bismuth제제, metronidazole 또는 amoxicillin 및 tetracyclin의 3제를 2주간 병용 투여하는 것으로 박멸률이 약 80~93%로 보고되고 이었으나 metronidazole에 대한 약제 내성균의 출현이 많을 뿐 아니라 약물복용의 순응도가 낮음이 보고 되어 최근에는 거의 사용하지 않고 있는 실정이다²²⁻²³⁾. 현재 *H. pylori*의 제균 치료로 가장 널리 이용되는 방법은 proton pump inhibitor(PPI)에 두 가지 항생제를 병용하는 3제 병합요법으로 항생제는 clarithromycin에 amoxicillin 또는 metronidazole을 병용 투여 한다. 일반적으로 박멸률은 보고자 마다 차이가

있어 79~96%의 박멸률을 보이고 있으나 대개 90%내외의 박멸률을 보이고 있다¹⁰⁻¹¹⁾. 그러나 비용이 고가이고 박멸에 실패했을 때 재치료 약제의 선택이 문제가 된다는 단점이 있다.

Ranitidine bismuth citrate(RBC : Trtec® or Pylorid® : GlaxoWellcome Inc, Greenford, UK.)는 최근 새로운 *H. pylori* 치료제로 인정받은 약제로¹²⁻¹³⁾ ranitidine염과 bismuth 및 citrate의 화합체로 수용성이 높고 위점막을 쉽게 통과하며 ranitidine의 위산분비 억제 효과와 bismuth의 위, 십이지장점막 보호작용 및 *H. pylori* 제균 효과를 동시에 지니고 있다¹⁴⁾. 또한 십이지장궤양 치유율은 종래의 ranitidine제제와 유사하나 위궤양 치유율이 더 높은 것으로 밝혀져 있다¹⁵⁾. 또한 복용상 순응도가 높고 체의 시험에서 metronidazole 또는 clarithromycin 내성 균주의 발생을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 미국의 보고에서는 ranitidine bismuth citrate, clarithromycine, metronidazole의 10일 병용요법의 결과 *H. pylori*제균율이 90%로 보고하였고²⁴⁾ ranitidine bismuth citrate, clarithromycine, amoxicillin의 10일 병용요법시 62~75%의 제균율을 보고한 바 있다²⁵⁾. 유럽의 경우 5개의 료기관에서 실시한 ranitidine bismuth citrate, clarithromycine의 이제 병용 요법의 제균율은 82%에서 96%였고 ranitidine bismuth citrate의 용량에 따른 제균율의 의미있는 차이는 없었다²⁶⁻²⁸⁾. 국내에서는 박 등²⁹⁾이 십이지장궤양 환자를 대상으로 ranitidine bismuth citrate 400mg bid, clarithromycine 500mg bid의 2주간 병용 투여 후 ranitidine bismuth citrate 400 mg bid를 2주간 추가로 투여 한 결과 70.2%의 *H. pylori* 제균율을 보고한바 있다. 본 연구에서는 비교적 연구대상이 적었고 *H. pylori* 제균율을 urea breath test만을 통해 평가하였다는 제한점이 있으나 *H. pylori* 제균율이 per protocol 분석에서 88.5%, intention to treat 분석에서 65.7%였고, 순응도가 100%로 우수하였으며 연구약제의 부작용도 모두 경중으로 투약을 중단할 정도의 심각한 부작용을 보인 예는 없었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 Ranitidine bismuth citrate와 clarithromycin, amoxicillin의 삼중요법의 일주일 치료는 기존의 *H. pylori* 제균요법과 견주어 유사한 제균 성적을 보이며, 간편하고 순응도가 높아 *H. pylori* 감염 양성 소화성 궤양 환자의 치료에 유용할 것

으로 생각되며, 추후 좀더 많은 연구대상을 포함한 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구목적 :

Ranitidine bismuth citrate(RBC : Trtec or Pylorid : GlaxoWellcome Inc, Greenford, UK.)는 ranitidine의 위산분비 억제 효과와 bismuth의 위, 십이지장점막 보호작용 및 *H. pylori* 제균 효과를 동시에 지니고 있으며, 복용상 순응도가 높고 체의 시험에서 metronidazole 또는 clarithromycin 내성 균주의 발생을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다. 이에 저자들은 *H. pylori* 양성 위 또는 십이지장 궤양 환자에서 ranitidine bismuth citrate 삼중요법의 일주 치료 후 *H. pylori*의 제균율 및 안전성을 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

위내시경 검사상 A1, A2, 및 H1형 위궤양 또는 십이지장궤양으로 진단된 환자 중 *H. pylori* 감염 양성인 35명을 대상으로 하였다. *H. pylori*감염은 위 전정부 또는 위체부 조직편을 이용한 CLO검사 또는 조직학적 검사(Giemsa stain)에서 양성을 보이는 경우로 정의하였다. 모든 대상 환자에서 병력 청취와 신체 진찰을 실시하였으며 서면 동의서를 받았다. 모든 대상 환자는 ranitidine bismuth citrate 400mg, clarithromycin 500mg, amoxicillin 1g을 1일 2회 7일간 경구 투여 받았으며 투약 기간 중 궤양 치유에 영향을 미칠 수 있다고 판단된 다른 약제의 복용은 금지하였다. 약물의 안전성에 대한 평가를 위하여 7일과 4주일 뒤 병원을 방문하여 흑변을 포함한 부작용에 대한 문진 및 생화학검사 및 혈액검사를 시행하였고 약제투여 종료 28일 후부터 42일 사이에 Urea breath test를 통해 *H. pylori*균의 박멸여부를 확인하였다.

결 과 :

대상 환자는 총 35명이었고 남자 27명, 여자 9명이었다. 평균연령은 51.7±15.8세였고 16세부터 74세의 연령분포를 보였다. 흡연력이 있는 환자는 14명(40%)이었고 음주력이 있는 환자는 12명(34.3%)이었으며, 7명(20%) 환자에서 소화성 궤양의 과거력이 있었다. 대상 환자의 상부위장관 내시경 소견상 위궤양이 15예(42.9

%), 십이지장궤양이 17예(48.5%), 위궤양과 십이지장 궤양 모두 있는 경우가 3예(8.6%)였다. *H. pylori*의 제균율은 재방문하지 않은 8명과 1회 투약 후 환자가 연구참여를 거부한 1명을 제외 한 총 26명을 대상으로 산출하였다. 본 연구에서 *H. pylori*가 제균된 환자는 총 22명으로 제균율은 per protocol 분석에서 88.5%(23/26)였고 intension to treat 분석에서 65.7%(23/35)였다. Per protocol 분석에서 십이지장궤양의 제균율은 100%(10/10), 위궤양은 93.3%(12/13)였고, 위십이지장 궤양은 33.4%(1/3)였다. 성별, 궤양의 병력, 음주, 흡연 여부에 따른 *H. pylori* 제균율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 치료 전후로 시행한 신체 진찰 및 혈액학적 검사에서 특이한 이상 소견을 보인 환자는 없었으며 연구약제의 부작용은 구토, 어지러움증, 불안, 쓴맛, 붉은 변 등이 관찰되었으나 모두 경증이었고 1주 투약이 완료된 26명의 환자 중 투약이 중단된 환자는 없어서 약제에 대한 순응도는 100%(26/26)였다.

결 론 :

Ranitidine bismuth citrate와 clarithromycin, amoxicillin의 삼중요법의 일주일 치료는 *H. pylori* 제균율이 88.5%로 비교적 우수하며 간편하고 순응도가 높아 *H. pylori* 감염 양성 소화성 궤양 환자의 치료에 유용할 것으로 사료된다.

References

- 1) Blaser MJ : *Gastric campylobacter-like organism, gastritis, and peptic ulcer disease. Gastroenterology* 1987 ; 93 : 371-383
- 2) Dooley CP, Cohen H : *The clinical significance of Campylobacter pylori. Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 70-79
- 3) Labenz J, Borsch G : *Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 1716-1927
- 4) Sander JO, Zanten VV, Sherman PM, Hunt RH : *Helicobacter pylori : new developments and treatments. Canadian Med Assoc J* 1997 ; 156 : 1565-1574
- 5) National Institute of Health Consensus Conference : *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA* 1994 ; 272 : 65-69
- 6) Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH :

Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradication Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1992 ; 87 : 1716-1727

- 7) de Boer WA, Tygat GN : *The best therapy for Helicobacter pylori infection : should efficacy or side effect profile determine our choice? Scan J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 401-407
- 8) Graham DY : *A reliable cure for Helicobacter pylori infection? Gut* 1995 ; 37 : 154-156
- 9) 박인서 : *한국의 Helicobacter pylori 감염. 대한내과 학회지* 1997 ; 53 : S455-S466
- 10) Salcedo JA, Al-Kawas F : *Treatment of Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 842-851
- 11) Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJOV, Ungew PI : *The MACH 1 study : optimal one week treatment for H. pylori defined? Gut* 1995 ; 53(suppl 1) : A15
- 12) Ciociola AA, Koch KM, McSorley D, Snell CL, Webb DD : *Safety and pharmacokinetics of ascending oral doses of GR122311X(ranitidine bismuth citrate), a new bismuth compound with anti-secretory properties. Gastroenterology* 1992 ; 102(abstr) : A51
- 13) Bardhan KD, Dekkers CP, Lam SK, Nowak A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Schutze K, et al : *GR122311 X(ranitidine bismuth citrate). a new drug for the treatment of duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther* 1995 ; 9 : 497-506
- 14) Prewett EJ, Nwokolo CN, Hudson M, Sawyerr AM, Fraser A, Pounder RE : *The effect of GR122311X, a bismuth compound with H2-antagonist activity on 24-hour intragastric acidity. Aliment Pharmacol Ther* 1991 ; 5 : 481-490
- 15) Bailey RJ, Marlicz K, Rosch WI : *GR122311X(ranitidine bismuth citrate). a new drug for the treatment of gastric ulcer. Gastroenterology* 1995 ; 108(abstr) : A51
- 16) McLren A, McDowell SR : *GR122311X can significantly reduce the emergence of H. pylori strain resistant to antibiotics. Gut* 1995 ; 35(suppl 1) : A62
- 17) Warren JR, Marshal BJ : *Unidentified curved bacilli on gastritis epithelium in active chronic gastritis. Lancet* 1981 ; 1 : 1237-1245
- 18) NIH Consensus Conference : *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA* 1994 ; 272 : 65-69
- 19) O'Brein B, Goeree R, Hafeez M, Hunt R : *Cost effectiveness of Helicobacter pylori eradication for the long term management of duodenal ulcer in Canada. Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1598-1963

- 20) Unge P, Jonsson B, Stalhammar N-O : *The cost effectiveness of Helicobacter pylori eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden. Pharmacoeconomics* 1995 ; 8 : 410-427
- 21) Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, et al : *Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology* 1992 ; 102 : 493-496
- 22) Lee DH, Park HJ, Song SY, Lee SJ, Choi W, Lee YC, et al : *Evaluation of therapeutic regimen for treatment of Helicobacter pylori infection. Yonsei Medical Journal* 1996 ; 37 : 270-278
- 23) 이용찬 · 이상인 · 문영명 · 강진경 · 박인서 이경원 등 : *Helicobacter pylori* 감염에서 metronidazole 내성균주의 분포와 metronidazole 포함 삼제요법의 박멸에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 1996 ; 28 (suppl 2) : 58-63
- 24) Smoot DT, Hinds T, Ashktorab H, Jagtap J, Kim KS, Scott VF : *Effectiveness of ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole therapy for treating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 955-958
- 25) Vakil N, Cutler A : *Ten-day triple therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin, and clarithromycin in eradicating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1197-1199
- 26) Simon B, Cremer M, Dammann HG, Hentschel E, Keohane PP, Mulder H, et al : *300mg nizatidine at night versus 300mg ranitidine at night in patient with duodenal ulcer : a multicenter trial in Europe. Scand J Gastroenterol* 1987 ; 22(suppl136) : 61-70
- 27) Marshall BJ, Hoffman SR, McCallum RW : *Incidence of side effects during bismuth subsalicylate and antibiotic therapy for H. pylori. Gastroenterology* 1991 ; 100(abstr) : A117
- 28) Thijs JC, Van Zwett AA, Oey HB : *Efficacy and side effects of a triple drug regimen for the eradication of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol* 1993 ; 23 : 934-938
- 29) 박실무 · 홍원선 · 김재규 · 김진호 : *Helicobacter pylori*제균 및 십이지장궤양 치유를 위한 ranitidine bismuth citrate와 clarithromycin 병용요법의 효능. *대한소화기학회지* 2000 ; 35 : 429-438