

Helicobacter pylori 감염 소화성궤양에서 Omeprazole 중심 항생요법

강현주 · 강동훈* · 유종현* · 이숙향#

숙명여자대학교, 임상약학대학원, *가천의과대학, 길병원, 소화기내과

(Received June 4, 1999)

Omeprazole Based Antibiotic Regimens for *Helicobacter pylori* Infection in Peptic Ulcer Disease

Hyun Joo Kang, Dong Hoon Kang*, Jong Hyun Yoo* and Sukhyang Lee#

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Chungpa-Dong 2-Ka,
Yongsan-Gu, Seoul, 140-742, Korea

*Department of Gastroenterology, Ghil Hospital, Gachon Medical College, Guwol-Dong 1198,
Namdong-Gu, Incheon, 405-220, Korea

Abstract — Peptic ulcer is involved with *Helicobacter pylori* infection and antibiotic regimens are primary treatments. An optimal therapeutic regimen for eradication of *Helicobacter pylori* remains uncertain due to variable efficacy. The objectives of this study were to evaluate the efficacy of omeprazole based antibiotic regimens in bacterial eradication, healing of peptic ulcer and to identify factors affecting efficacy. Seventy-seven patients were enrolled in the prospective, open-trial from November 1997 to September 1998. *H. pylori* infection was identified with endoscopy, *H. pylori* stain and rapid urease test. The first group (OAC7) received omeprazole 20 mg twice daily for 4 weeks which were the same schedule for all, amoxicillin and clarithromycin 500 mg three times daily for 1 week; the second group (OAC14), for 2 weeks on the same regimen as the first; and the last group (OACD) has taken bismuth in addition to the OAC7 regimen for 1 week. Eradication of *H. pylori* and healing of peptic ulcer were evaluated with endoscopy and tests for *H. pylori* before and after treatments. There were no significant differences in eradication rates; 77% in OAC7, 76% in OAC14, 81% in OACD ($p=0.935$) and healing rates; 82% in OAC7, 71% in OAC14, 95% in OACD ($p=0.179$), respectively. Compliance had an relationship with eradication rates significantly among regimens ($p=0.049$). Twenty three cases (29%) complained of the minor side effects. In conclusion, OAC7 was better in convenience of dosing schedule and showed fewer side effects with shorter duration and lower cost while There were no significant differences in efficacy among regimens.

Keywords □ *Helicobacter pylori*, amoxicillin, clarithromycin, bismuth

소화성 궤양(Peptic Ulcer Disease: PUD)은 주로 위나 십이지장 상부의 점막에 궤양을 나타내는 만성 재발성 질환으로 최근 위궤양 환자의 70%이상, 십이지장 궤양환자의 90%이상 이 *H. pylori*와의 관계가 확실함이 밝혀지면서 *H. pylori*에 감염된 모든 소화성 궤

양 환자들에게 항생제를 포함한 약물요법은 필수적인 치료방법이 되었다.^{1,2)} 초기의 bismuth, metronidazole, tetracycline, amoxicillin에 부가하여 macrolide계 clarithromycin, azithromycin의 사용으로 다양한 병용요법이 가능하게 되었으며 치료율 또한 다양하다.³⁻⁵⁾ 위산억제제로서 proton pump inhibitors의 개발로 소화성 궤양의 치료에 항생제요법과 함께 치료효과가 크게 평가되고 있다.⁵⁻⁹⁾ 그러나 많은 임상연구에도

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-710-9579 (팩스) 02-710-9693

불구하고 어느방법이 가장 효과적이며 환자의 순응도가 높은지는 확실치 않다. 여러가지 부작용에 의한 순응도의 저하와 내성균의 출현으로 박멸치료의 효과가 감소되고 있다.⁶⁾ 다양한 병용요법 중 치료율이 비교적 우수한 약제인 omeprazole을 중심으로 한 amoxicillin, clarithromycin 항생요법의 *H. pylori* 박멸률과 궤양 치유율을 조사하고 한국인의 생활습관을 포함한 환자의 요인과 궤양의 상태인자의 치료율과 *H. pylori* 박멸률에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

연구방법

연구대상

1997년 11월부터 1998년 9월까지 가천의대 부속 길병원 소화기내과를 내원한 환자 중 내시경 검사 후 위, 십이지장궤양 또는 동반궤양으로 진단된 환자 중 *H. pylori* 감염이 확인된 환자 77명을 대상으로 전향적 공개시험을 시행하였다.

18세 이상 80세 이하 남녀로서 활동성 또는 치유기의 위, 십이지장 궤양 또는 동반궤양환자이면서 소화기 내시경검사 후 유문, 전정부 및 체부의 각각 2점씩 생검 표본으로부터 CLO test 또는 Giemsa stain시 *H. pylori* 감염이 확인된 환자를 포함시켰으며 임신 또는 수유기 여성의 경우, 단순 천공 문합술의 경우를 제외한 위 수술 기왕력 자의 경우, 심한 간질환, 신장 질환자와 연구의 평가에 지장을 줄 것으로 판단되는 질환이 있을 경우는 제외 하였다.

연구약물과 투여방법

선정된 환자는 3가지 치료군 중에 배정되어 첫째군(OAC7)은 omeprazole(종근당(주), OMP[®], 20 mg Tab) 20 mg 1일 2회 4주, amoxicillin(종근당(주), Amoxapen[®], 250 mg Cap) 500 mg 1일 3회 1주 clarithromycin(한국에보트(주), Klaricid[®], 500 mg Tab) 500 mg 1일 3회 1주동안 투여하였고, 둘째군(OAC14)은 첫째군의 amoxicillin, clarithromycin을 2주동안 연장 투여 하였다. 세째군(OACD)은 첫째군의 약물에 tripotassium dicitrato bismuthate(녹우제약(주), Denol[®], 300 mg Tab) 300 mg 1일 4회 1주동안 추가하였다. 제산제는 꼭 필요한 경우 복용, 연구계획의 조건을 벗어나지 않는 범위 내에서 환자의 다른 치료약도 복용하였으며 8주후에 최종 검사를 받았다.

치료효과 및 안정성 평가

각 환자는 내원 첫날과 치료 시작 후 1주, 2주, 4주, 8주 후에 관찰 평가하였다. 첫번째 내원 시에 내시경검사(조직생검), CLO test, *H. pylori* antibody 시험(serology test)을 시행했으며 1주, 2주, 4주 후 내원 시에는 증상 확인, 부작용 확인, 약물 순응도 확인, 다른 약물 복용 유무 확인, 8주 후 내원 시에는 증상 및 부작용 확인, 내시경검사(생검), CLO test, *H. pylori* antibody 시험을 시행하였다.

주요 평가 변수는 궤양 치료율과 *H. pylori* 박멸률로서 치료효과를 평가하였고 궤양치료율은 내시경검사로서 궤양부위가 치료전의 여러 단계로부터 치료 종료 후 최종 검사시 반흔기(S1, S2단계)를 보이는 경우로 정의 하였고 *H. pylori* 박멸은 첫번째 내원시 조직생검의 Giemsa stain, CLO test, 혈청검사결과 한 개 이상 양성으로 확인된 후, 8주 후 검사 시 위의 3가지 검사중 한 개 이상 음성이면서 다른 검사에서 양성을 보이지 않은 경우로 정의하였다.

환자 인자들의 궤양 치료율과 *H. pylori* 박멸률에 대한 영향을 평가하기 위하여 궤양의 위치, 크기, 깊이와 성별, 나이, 음주력, 흡연, 다른 약제사용(제산제와 clorazepate), 약물순응도(90%이상, 75~90%, 75%이하)와 궤양 치유율 및 박멸률의 관계를 평가했다.

안정성의 평가를 위하여 연구기간 동안 매 내원 시 부작용에 대한 조사로서 쓴맛, 입 마른감, 피부발적, 심외부 불쾌감, 변비, 설사, 소화장애 등을 평가 하였다.

검사방법

궤양의 상태는 전자내시경(Olympus CLV-cl 20 GIFQ 200) 직시 하에 치료전과 치료8주 후에 궤양의 상태를 평가하여 크기에 따라 3단계로 small 5mm이하(0), moderate 5 mm~2 cm(1), large 2 cm이상(2)으로 분류하였다. 깊이에 따라서는 3단계로 shallow 1 mm이하(0), moderate 1~2 mm(1), deep 3 mm이상(2)으로 나누었다. 궤양부위의 정도를 활동성(Active) 궤양의 2단계 A1, A2, 치유성(healing)의 2단계 H1, H2, 반흔성(Scarring)의 S1, S2로 나누고 치료 전, 후에 변화를 비교하였다. 또한 *H. pylori* 감염유무는 Giemsa stain, Modified Rapid Urease Test, 혈청분석방법(serological assays)으로 시행하였다. Giemsa stain는 유문, 전정부 및 체부에서 각2점씩 조직생검한 후 Giemsa stain시 균이 확인된 경우 *H. pylori*양

성으로 판정하였고. Modified Rapid Urease Test은 MR test kit(특수 면역학 연구소(주), JAPAN)에 생검 조직 절편을 넣고 실온에 보관하여 24시간이 경과한 후까지 관찰하여 노란색이 변하지 않으면 *H. pylori* 감염 음성, 빨간색으로 변하면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정 하였다. 혈청분석방법(serological assays)은 혈청을 시약 처리하여 *H. pylori* IgG 항체를 ELISA법(enzyme-linked immunoabsorbant assay)으로 분석하여 Ab의 양을 측정하였다(Biochem Immunosystem ITALIA SPA). 판정기준은 titer가 0~20일때 음성, 20이상은 양성으로 평가했다.

통계학적 분석방법

주요평가변수인 약물요법에 의한 궤양 치유율과 *H. pylori* 박멸률은 Catmod procedure에 따른 maximum-likelihood analysis-of-variance와 chi-square로 평가 하였다. 궤양의 위치, 크기, 깊이, 성별, 나이, 흡주력, 흡연 제산제비용, 복용순응도등이 궤양치유율 및 박멸률에 미치는 영향은 Catmod procedure에 따른 maximum-likelihood analysis-of-variance와 chisquare로 평가 하였다. *H. pylori* 양성이면서 치료약물을 적어도 1번이상 복용한 환자를 포함하는 intention-to-treat분석을 시행하였으며, 처방 약물을 적어도 75% 이상 복용하고 약물을 연이어 3번이상 거르지 않은 환자만을 분석대상에 포함한 per protocol분석에 의해서도 평가하였다. 통계분석은 양측검정을 하였으며 p값이 0.05미만 일 때를 유의성 기준으로 하였다.

실험결과

연구대상

총 77명이 연구에 참가 하였고 이 중 60명이 임상연구를 종료하였다. 각 치료 군간 환자의 수, 남녀의 성비율, 나이에 있어서 유사한 분포를 보이고 궤양의 위치 및 심한 정도, 위궤양의 기타 요인의 분포가 유사하였다(Table I). 77명중 17명이 치료계획 비준수로 인하여 최종 결과분석에서 탈락되었고 내원일자 비준수가 총 15명으로 각 치료군별 5명으로 유사하였다. 복용순응 비준수(75%이하 복용 또는 연이어 3번 이상 약물 복용하지 않은 경우) 2명이었다(Table II).

Table I - Demographic data of patients

Characteristics	OAC7	OAC14	OACD
No. of patients	28	23	26
Sex(M/F)	19/9	18/5	21/5
Age(Mean±SD) (range)	43.96±12.01 (23-68)	48.83±15.71 (24-74)	45.69±14.55 (23-79)
Endoscopic findings			
1) Location			
GU	10	9	10
DU	13	13	13
CU	5	2	2
2) Ulcer stage			
Active(A1/A2)	5/13	4/13	3/7
Healing(H1/H2)	3/3	5/1	9/5
Scarring(S1/S2)	3/1	0	1/1
3) Size(0/1/2)			
	14/13/1	7/14/2	16/10/0
4) Depth(0/1/2)			
Alcohol	7	5	10
Smoking	8	11	6
Other medications			
Antacids	4	11	24
Clorazepate	5	4	21

GU : gastric ulcer, DU : duodenal ulcer, CU : GU+DU, Size : 0 : small, 1 : moderate, 2 : large. Depth; 0 : shallow 1 : moderate 2 : deep, O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarithromycin D : tripotassium dicitrato bismuthate P>0.05

Table II - Protocol violation

	OAC7	OAC14	OACD	
Loss of follow up	(15)	5	5	5
Non-compliance	(2)	1	1	0
Total	(17)	6	6	5

O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarihyromycin, D : tripotassium dicitrato bismuthate

치료효과 비교

궤양 치유율(Healing rate)은 치료계획 비준수 환자를 포함시킨 분석(Intention-to-treat, ITT)에서 64.9% (50/77), 포함되지 않은 분석(per protocol, PP)으로 83.3%(50/60)이었다. ITT분석시 OAC7(A)군에서 64% (18/28), OAC14(B)군에서 52%(12/23), OACD(C)군에서 77%(20/26)이었고(p=0.193), PP분석 시 각각 82% (18/22), 71%(12/17), 95%(20/21)(p=0.179)으로 치료 군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

H. pylori 박멸율(Eradication Rate of *H. pylori*)은 ITT분석 61%(47/77), PP분석 78%(47/60)이었다. ITT시 OAC7(A)군에서 61%(17/28), OAC14(B)군에서 57%(13/23), OACD(C)군에서 65%(17/26) 이었고(p=0.817), PP분석 시 각각 77%(17/22), 76%(13/17),

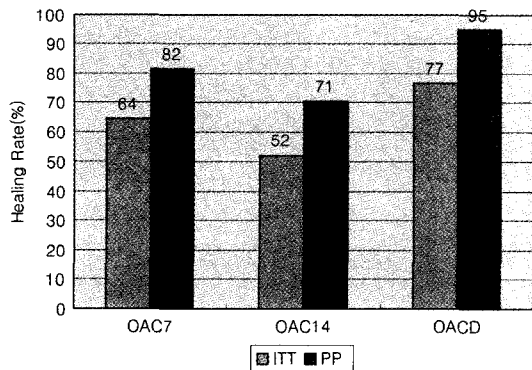


Fig. 1 – Healing Rate of Peptic Ulcer
 O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarithromycin, D : tripotassium dicitrato bismuthate, ITT : intention-to-treat, PP : per protocol

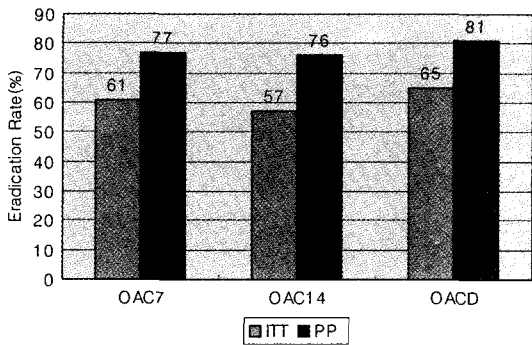


Fig. 2 – Eradication Rate of *H. pylori*.
 O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarithromycin, D : tripotassium dicitrato bismuthate, ITT : intention to treat, PP : per protocol

81%(17/21) 이었으나 유의한 차이는 없었다($p=0.935$) (Fig. 2).

궤양 치유율과 여러 인자들 간의 관계는 성, 나이, 궤양의 위치, 궤양의 단계, 크기, 깊이, 음주, 흡연, 제산제 병용, 안정제 병용, 복용순응도와는 궤양 치유율과 유의한 상관관계가 없었다($P>0.05$). *H. pylori* 박멸률과 여러 인자들 간의 관계는 복용 순응도만이 박멸률과 유의한 상관관계가 있었다($p=0.049$). 나이($p=0.064$)와 안정제 병용에서($p=0.089$) 치료율에 영향을 끼칠 수 있음을 시사했다.

복약 순응도

연구 약물의 순응도는 75% 이상 복용한자를 포함하며 60 명이며 90%이상 복용한 환자가 52명으로 전체

Table III – Medication compliance

	OAC7 n=28	OAC14 n=23	OACD n=26
>90%	18(64.3%)	14(60.9%)	20(76.9%)
75%~90%	4(14.3%)	3(13%)	1(3.8)
<75%	6(21.4%)	6(26.1%)	5(20%)

O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarithromycin, D : tripotassium dicitrato bismuthate

Table IV – Side effects associated with medications

No. of cases	OAC7 n=28	OAC14 n=23	OACD n=26
Bitter Sense	4(14.3%)	3(13%)	5(19.2%)
Epigastric soreness	2(7.1%)	1(4.3%)	2(7.6%)
Indigestion	0	1(4.3%)	0
Dry mouth	1(3.5%)	1(4.3%)	0
Rash	0	0	1(3.8%)
Diarrhea	0	0	1(3.8%)
Nausea	0	0	1(3.8%)
Total	7(24.9%)	6(17.3%)	10(38.2%)

O : omeprazole, A : amoxicillin, C : clarithromycin, D : tripotassium dicitrato bismuthate

순응도는 약 78%의 환자가 적절히 순응하였다. 나머지 환자는 내원 비준수 등의 요인으로 본인의 자가 판단에 의하여 처방을 지속적으로 받지 않고 중단한 것으로 순응도가 낮게 평가 되었다(Table III).

안전성 평가

전체 환자 중 23명에서 부작용을 나타냈으며 쓴맛이 12명(25.9%), 심외부 불쾌감이 5명(6.5%)으로 주로 호소하였으며, 입마름이 2명(2.6%), 소화불량, 피부발진, 설사, 구역을 1명씩(1.2%)호소 했으나 약물복용을 중단할 정도의 심한 부작용을 호소하는 환자는 없었다 (Table IV).

고 찰

1980년대 초에 *H. pylori*의 발견으로 만성 위염, 소화성 궤양, 위암등에서 중요한 원인으로 밝혀짐에 따라 소화성 궤양의 치료를 위하여 항생 요법이 시도되었고 궤양치유 뿐 만 아니라 재발을 감소 시키는 데에도 중요한 역할을 하게 되었다.^{10,11} 최근 많은 임상연구에도 불구하고 최적 병용요법은 정립되지 않았다. 가장 이상적인 약물요법은 부작용이 적고 복용방법이 보다 간편하여 순응도가 높으며 비용이 저렴하고

ITT(intention-to treat)하에서 80%이상의 박멸률을 보이며 최소한의 약제 내성을 나타내는 병용요법이 요구되고 있다.⁷⁾ 가장 일반적인 병용요법은 2~3개의 항생제, proton pump inhibitors(PPI)와 H₂-receptor antagonist, bismuth제제의 병용이다. Bismuth포함 3중요법은 좋은 박멸률을 나타내나 부작용의 발현빈도가 높고, 복약 순응도를 낮추는 단점이 있어서 최근에 개발되어 궤양치료제로 사용되어온 PPI를 포함한 병용요법이 많이 사용되고있다.^{7,8)} 본 연구의 결과를 이전의 연구와 비교하여 보면 거의 유사하다. 십이지장 궤양에서 Wurzer 등의 연구에 의하면 omeprazole 20 mg 1일 1회, clarithromycin 500 mg 1일 2회, amoxicillin 1g 1일 2회 10일간(OAC10일) 복용시 PP 91%, ITT 88%의 박멸률을 나타내었고¹²⁾ Forne등의 연구에서는 omeprazole 40 mg 1일 2회, clarithromycin 500 mg 1일2회, amoxicillin 1g 1일2회 1주(OAC 1주)복용시 83.3%의 *H. pylori*박멸률을 보였다.¹³⁾ Catalano F등의 연구에서 omeprazole 20 mg 1일2회, 2주간복용 clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1g 1일 2회 1주간(OAC 1주)복용시 88.2%의 박멸률을 보였다.¹⁴⁾ Lansoprazole의 병용요법을 보면 Lim등의 연구에서 lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1g, clarithromycin 250 mg 1일 2회 1주간(LAC1주) 복용시, 88%의 *H. pylori*박멸률을 보였고¹⁵⁾ Pantoprazole의 병용요법을 보면 Labenz등의 연구에서 pantoprazole 40 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1g 1일 2회 1주와 연이어 pantoprazole 40 mg 1주(PAC 1주) 복용에서 89%의 박멸률을 나타내었다.¹⁶⁾

본 연구에서 사용한 3가지요법을 비교해 볼 때 궤양 치유율이나 박멸률에서 3그룹간의 유의적인 차이가 없었다. 세가지 요법의 박멸률은 이전에 보고되었던 연구들(80~95%)에 비해 낮았으며 연구약물 투여이전의 항 궤양약물의 복용력과 clarithromycin의 복용유무에 따른 감수성 검사를 하지 않았다는 점 등이 연구결과에 영향을 미칠 수 있었으며 탈락된 환자 중 10/17(58.8%)가 효과만족으로 치료를 중단한 경우로 ITT분석에서 치료되지 않은 경우로 포함하여 치유율이 낮으나 PP분석에서는 77-81%로 이전의 연구와 유사하게 높았다. 이 연구에서 도출한 결론은 연구의 분석기준의 엄격함으로 인하여 이상적인 Intent-to-treat 까지 미치지 못하였지만 효과만족이라고 자가 판단하여 내원을 중단한 환자의 수까지 효과 있다고 판단하는 경

우 예상되는 치유율은 더욱 높아질 것이다. 아직 한국의 임상시험이 관리되는 정도가 매우 미흡하여 17명의 치료계획 비준수가 있었지만 이는 앞으로 향상되도록 최선의 노력을 기울여야 할 것이다. OCA7군이 OCA14군보다 치료율과 박멸률에서 더 우수하게 나타났는데 궤양의 상태에서 활동기(active)와 치유기가 OAC7군에서 OAC14군 보다 적은 점, 상대적으로 궤양의 병소가 다소 깊지않은 점을 유의하여 볼 수 있으나 두 군간의 궤양단계, 깊이, 크기의 수에서 유의적인 차이는 없었다($p>0.05$).

결 론

궤양 치유율 및 *H. pylori* 박멸률은 3가지 치료군간에 유의한 차이가 없었으나 고려해야 될 사항으로서 적절한 효과를 나타내는 치료기간, 투여약물의 종류 및 약물 부작용의 최소화 등을 들 수 있다. 치료일수가 7일로 14일 동안 치료한 효과를 충분히 기대할 수 있다면 7일의 치료를 선택함이 적절하며 bismuth제제가 치료제로서 사용되어 왔지만 3가지 약물과 4가지 약물의 치료 시 최소한의 약물 수로 치료가 가능하다면 추가된 약물로 인한 부작용, 비용을 당연히 고려해야 한다. 치료효과를 나타내는 충분한 치료기간, 복약순응도를 높이고 부작용을 줄이기 위한 약물 수의 최소화, 환자의 경미 절감 등은 약물의 선택에서 매우 중요하다. 이러한 점을 고려하여 치료율에 있어서는 차이가 없지만 OAC14, OACD 치료군에 비해 OAC7군이 적절하다고 사료된다. 우리나라의 경우 재발율이 높을 것으로 예상되며 외국의 자료와 비교하여 다소 효과가 작은 점에 대한 객관적인 원인 분석에 관심을 기울여야 할 것이다. 성, 나이, 궤양의 종류, 단계, 크기, 깊이, 음주, 흡연, 제산제, 안정제, 복약순응도 등은 궤양 치유율에 유의적인 영향을 끼치지 않았으나 나이와 안정제병용은 어느 정도의 영향력을 끼친다고 볼 수 있었다. 복약순응도는 특히 치유율에 매우 중요하였다. 이상의 결과에서 복약 순응도나 부작용의 빈도, 가격 면에서 OAC7군이 치료에 가장 효과적 이라고 볼 수 있으며 현재 많이 연구되고있는 lansoprazole, pantoprazole의 병용요법도 연구되어야 할 것이며, 보다 많은 환자를 대상으로 한 임상 연구가 이루어져야 할 것이다.

문헌

- 1) Peterson, W. L. : Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *N. Engl. J. med.* **324**, 1043 (1991).
- 2) Cederbrant, G., Kahlmeter, G., Ljungh, A. Proposed mechanism for metronidazole resistance in Helicobacter pylori. *J. Antimicrob. Chemother.* **29**, 115 (1992)
- 3) Burette, A., Glupczynski, Y., Deprez, C., Evaluation of various multidrug eradication regimens for Helicobacter pylori. *Eur. J. Gastroentel. Hepatol.* **4**, 817 (1992).
- 4) Chiba, N., Rao, B. V., Radermaker, J. W., Hunt, R. H. : Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. *AM. J. Gastroentel.* **87**, 1716 (1992).
- 5) Tylgat, G. N. J. : Treatments that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **8**, 359 (1994)
- 6) Penston, J. G. : Helicobacter pylori eradication-understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **8**, 369 (1994).
- 7) Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. *Gut.* **41**, S1-S23 (1997).
- 8) NIH. Medical treatment of peptic ulcer disease. *JAMA.* **275**, 622 (1996).
- 9) Hunt, R. H. : Eradication of Helicobacter of pylori infection. *Am. J. Med.* **100**, S42-51 (1996).
- 10) Ateshkali, A., Lam, N. P., Johnson, C. A. : Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *Clin. Pharm.* **12**, 34 (1993).
- 11) Hopkins, R. J., Girardi, L. S., Turney, E. A. : Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gasroenterology.* **110**, 1244 (1996).
- 12) Wurzer, H., Rodrigo, L., Stamler, D., Archambault, A., Rokkas, T., Skandalis, N. et al. For the ACT-10 study group. Short course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10days (ACT-10) eradicates Helicobacter pylori and heals duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* **11**, 943 (1997).
- 13) Forne, M., Viver, M. J., Esteve, M., Banares-Ferandez, F., Lite, J., Espinos, J.C. et al. Randomized clinical trial comparing two one week triple therapy regimens for the eradication of Helicobacter pylori in patient infection and duodenal ulcer healing. *Am J Gastroenterol.* **93**, 35 (1998).
- 14) Catalano, F., Catanzaro, R., Bentivegna, C., Brogna, A., Condorelli, G., Cipolla, R. : Ranitidine, bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori and healing of duodenal ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **12**, 59 (1997)
- 15) Lim, A. G., Walker, C., Chambers, S., Gould, S. R. : Helicobacter pylori eradication using a 7-day regimen of low dose clarithromycin, lansoprazole and amoxicillin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **11**, 537 (1997)
- 16) Labenz, J., Tillenburg, B., Weismuller, J., Lutke, A. : Stolte, M. Efficacy and tolerability of a one -week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin, and amoxicillin for cure of Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol. Ther.* **11**, 95 (1997).