

## 헬리코박터 관련 소화성궤양 환자에서 위산펌프길항제 사용이 요소호기검사 결과에 미치는 영향

옥주현, 정우철, 정성훈, 최강현, 김은정, 강봉구, 강보라미, 공시은, 백창렬, 이강문  
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### Effect of Acid Pump Antagonist (Revaprazan, Revanex<sup>®</sup>) on Result of <sup>13</sup>C Urea Breath Test in Patients with *Helicobacter pylori* Associated Peptic Ulcer Disease

Ju Hyun Oak, Woo Chul Chung, Sung Hoon Jung, Kang Hyun Choi, Eun Jung Kim, Bong Koo Kang, Borami Kang, Si Eun Kong, Chang Nyol Paik and Kang-Moon Lee

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Revaprazan (Revanex<sup>®</sup>) is a novel proton pump inhibitor (PPI) that has a somewhat different effect on proton pump compared with the other PPI's, also (called as 'acid pump antagonist'). We aimed to examine the false negative rate of <sup>13</sup>C-urea breath test (UBT) in the patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated peptic ulcer disease who were treated with revaprazan and evaluate the anti-urease activity of revaprazan.

**Methods:** Total 55 patients were enrolled in this study. They received EGD examination between January 2009 and December 2009 and diagnosed histologically as *H. pylori* associated peptic ulcer disease. All patients took revaprazan only. Three patients were excluded because of underlying chronic disease and inappropriate breath sampling. The remaining 52 patients had UBT at 0, 2 and 4 weeks of revaprazan use. After 2 weeks of the cessation of revaprazan, they had the fourth UBT.

**Results:** At 2 and 4 weeks, the false negative rates of UBT were 5.8% and 23.1%, respectively ( $p=0.05$ ). After 2 weeks of the cessation, the cases of the false negative result were five. Four out of five patients had prolonged negative results on two or three successive tests, and baseline <sup>13</sup>C difference value did not predict the false negative results.

**Conclusions:** False negative results of UBT were common and increased with prolonged use of acid pump antagonist. As PPI, it had also anti-urease activity and most patients (47/52, 90.4%) reverted to positive results by 2 weeks after the cessation of taking the medication. (Korean J Gastroenterol 2011;57:8-13)

**Key Words:** Acid pump antagonist; *Helicobacter pylori*; Urea breath test

Received July 8, 2010. Revised September 20, 2010. Accepted September 21, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정우철, 442-723, 경기도 수원시 팔달구 지동 93-6, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Woo Chul Chung, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea School of Medicine, 93-6, Chi-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea. Tel: +82-31-249-7137, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: jwchulkr@yahoo.co.kr

Financial support: None. Conflicts of interest: None.

## 서 론

레바프라잔은 위산분비의 최종단계인 위산펌프( $H^+/K^+$ -ATPase)를 차단하여 위산분비를 억제할 뿐만 아니라, 위점막 세포 보호기능을 가짐으로써 기존의 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 뚜렷한 차이를 보이는 신약이다.<sup>1,3</sup> PPI는 위산에 의해 thiol-reactive sulphenamide로 변환되어 위산펌프를 비가역적으로 억제하여 위산 분비를 감소시키지만, 레바프라잔은 위산에 의한 활성화 기전 없이 위산펌프의  $K^+$  결합부위에 경쟁적으로 결합하여  $H^+$ 의 교환과정을 방해하는 가역적인 기전을 통해 위산 분비를 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>2,4</sup> 이러한 비가역적 양성자펌프억제제와의 약리학적 차이로 인해 위산펌프길항제(acid pump antagonist)로 불려진다. 레바프라잔은 위염, 위궤양 그리고 십이지장궤양 치료제로 식품의약품안전청으로부터 허가를 받고 사용 중에 있으며, 위염의 경우에는 2주간, 십이지장궤양의 경우에는 4주간, 위궤양인 경우에는 4주에서 8주간 보험급여가 허용되고 있다. 최근에는 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 제균 치료에도 임상 시험을 계획하고 있다.

PPI는 *H. pylori*에 대해 직접적인 항균효과가 있고 독성을 일으키는 요소분해효소(urease)에 대해서도 억제효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 따라서 *H. pylori* 제균치료에서 PPI를 근간으로 하는 요법이 주종을 이루고 있지만 한편으로는 PPI에 의해 제균 후에 성공 여부를 확인하는 요소호기검사(<sup>13</sup>C urea breath test, UBT)가 위음성(false negative)으로 나올 수 있어 주의를 요하고 있다.<sup>7-15</sup> 문헌 보고에 의하면 소량의 PPI 복용으로도 요소호기검사의 위음성을 초래할 수 있고,<sup>16</sup> 적어도 2주 이상 복용을 중단해야 위음성을 예방할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5,17</sup>

이번 연구에서는 국내 신약으로 새로운 기전의 위산 억제제인 레바프라잔을 임상에서 사용할 때, 요소호기검사의 위음성 빈도에 대해 조사해 보기로 하였다. 레바프라잔이 *H. pylori* 감염 환자에서 염증의 주요 매개물로 알려진 urease에 대하여 어떤 영향을 줄 것인지 평가하고, 임상적으로도 제균 요법 후에 실시하는 요소호기검사에 얼마나 많은 영향을 줄 것인지 조사하려고 한다. 나아가서는 *H. pylori* 제균 치료에도 어떤 가능성이 있는지 파악하기 위함이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이번 연구계획서는 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상윤리위원회를 통과하였고, 자발적으로 참여한 환자들에게 동의서를 받은 후에 연구대상으로 포함시켰다. 2009년 1월부터

2009년 12월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원에서 상부위장관 내시경을 통해서 소화성궤양을 진단받고 *H. pylori* 감염이 증명된 환자를 대상으로 하였다. *H. pylori* 감염의 진단은 상부위장관 내시경 검사 중에 전정부와 체부에서 각각 1점씩의 검체를 이용한 신속 요소분해효소검사(rapid urease test) 혹은 은염색(silver stain)을 이용한 조직 소견 중에서 1가지 이상에서 양성인 나온 것으로 하였다. 대상 중에서 18세 미만이거나 상부위장관 출혈로 입원한 환자, 전형적인 위식도 역류 증상을 보인 환자는 제외하였다. 또한 고혈압, 당뇨, 결핵, 심장질환, 아토피 등 과거력이 있는 경우, 결과에 중요한 영향을 미치는 질환을 앓고 있거나(creatinine > 2.5 mg/dL, total bilirubin > 3.0 mg/dL), 임신, 수유중인 환자 그리고 이전에 상부위장관 수술 또는 미주신경 절단술의 과거력이 있는 환자, 동의서에 동의하지 않는 환자는 제외하였다.

### 2. 대상 환자의 수

<sup>13</sup>C-요소호기검사에서 PPI에 의한 위음성의 발생은 문헌 고찰을 통해 10%에서 50%로 알려져 있다. 이 중에서 전향적으로 시행한 5개의 임상 연구<sup>7,12,15,18,19</sup>에서 나온 결과를 평균 하였을 때, 위음성의 발생은 25%에서 나타났다. 임상적 비열 등성 시험으로 PPI와 비교해서 임상적 유의성 반응률이 15% 이상은 차이가 나지 않음을 가정하고( $\epsilon=0.15$ ), 유의수준은  $\alpha$  값을 0.05, 검정력은 80%로 한다( $\beta=0.2$ ). 위산펌프길항제와 PPI의 위음성 빈도는 차이가 없는 것으로 하고( $\delta=0$ ), 일반적으로 PPI에 의한 위음성의 발생을 25%로 하여( $p_0, p_1$ ) 아래의 공식에 대입을 하면, 임상 시험에 필요한 개체의 수가 50명으로 나온다. 여기에 시험 중에 탈락할 것을 대비하여 10% 예비로 표본의 수를 정하면 55명이 된다.

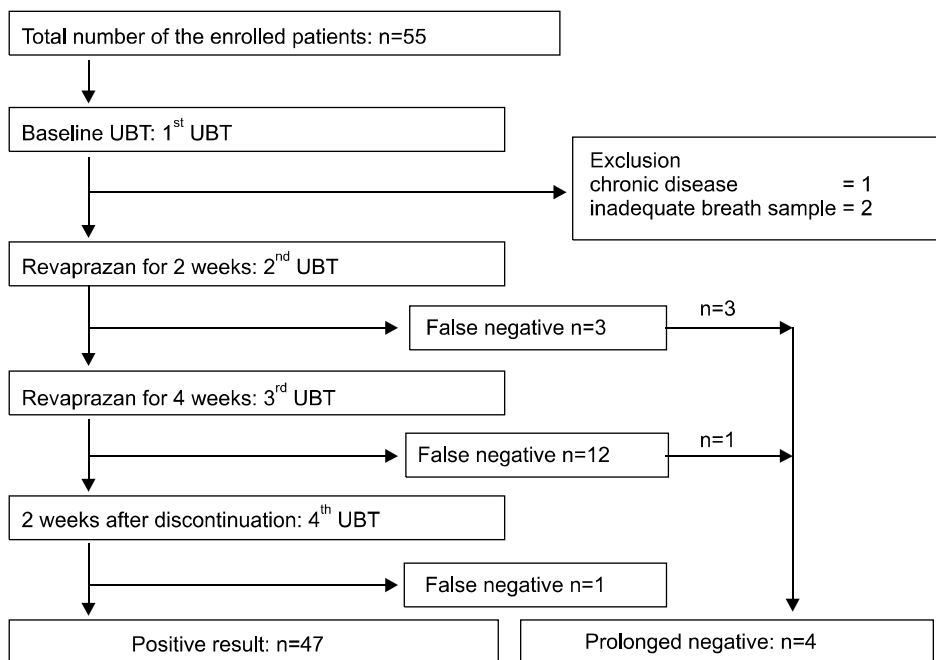
$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 p_1 q_1}{(\epsilon - \delta)^2}$$

### 3. 방법

대상 환자에게 모두 레바프라잔을 단독으로 4주 동안 투여하였고, 다른 위산 억제제나 점막보호제, 제산제는 투여하지 않았다. 0, 2주와 4주에 <sup>13</sup>C-요소호기검사를 실시하고, 복용을 중단하게 한 다음 2주가 지나고 다시 <sup>13</sup>C-요소호기검사를 실시하였다. 대상 환자는 총 네 차례의 <sup>13</sup>C-요소호기검사를 실시하도록 하였다(Fig. 1).

### 4. <sup>13</sup>C-요소호기검사

<sup>13</sup>C-요소호기검사는 검사 전에 12시간 동안 금식을 하고 젤라틴 캡슐로 싸인 38 mg의 <sup>13</sup>C-urea를 물 50 mL와 함께 복용시킨다. 피검자의 날숨을 복용 전에 모으고, 복용 후 20분



**Fig. 1.** Study design and flow. At 2 and 4 weeks, the false negative rates of  $^{13}\text{C}$ -urea breath test (UBT) were 5.8% and 23.1%, respectively. After 2 weeks of the cessation of taking revaprazan, there were five patients of negative results. Among them, four patients had prolonged negative results on two or three successive tests.

에 다시 한 번 모은다.  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  ratio는 mass spectrometry (Heliview; MediChems, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하며,  $^{13}\text{C}$  양의 변화를  $\Delta^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$  difference value)로 정하고 이 값이 2‰ 이상인 경우에 양성으로 판단한다.

## 5. 통계 분석

자료의 결과는 평균±표준편차(mean±SD)로 나타냈고, 통계 처리는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였다. 두 군 간의 비교를 위해 연속 변수의 경우는 student t-test를 이용하여 비교하였고, 논리 변수의 경우는 chi-square test를 이용하였다. 통계적으로 유의한 값은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

# 결 과

## 1. 대상 환자의 특성

총 55명의 환자에서 동의서를 받고 검사를 실시하였다. 그 중에서 1명은 만성 신부전으로 판명되었고, 2명은 실시한 요소호기검사의 호기 샘플이 부적합하여 제외하여 나머지 52명에서 검사와 투약을 완료하였다. 남자 31명과 여자 21명이었고, 평균 나이는  $56.12 \pm 1.64$ 세였다. 대상 환자 중 36명에서 위궤양이 있었고, 13명은 십이지장궤양 그리고 3명은 위궤양과 십이지장궤양이 동시에 있었다. 투약을 하는 동안 2명의 환자가 경미한 두통을 호소하였고, 7명의 환자는 묽은 변을 호소하였다. 그 외에도 요정체(urinary retention) 혹은 두드러기(urticaria)를 호소하는 경우도 있었지만, 투약을 중지할

만한 중요한 증상은 없었다.

## 2. 레바프라잔의 $^{13}\text{C}$ -요소호기검사에 대한 영향

투약 전에 실시한  $^{13}\text{C}$ -요소호기검사는 모두 양성 소견을 보였고, 투약을 하고 2주 후에 실시한  $^{13}\text{C}$ -요소호기검사에서 94.2% (49/52)에서 양성이었으며, 5.8% (3/52)에서 음성이었다. 투약 4주 후에 실시한 결과는 76.9% (40/52)에서 양성 있었고, 23.1% (12/52)에서 음성이었다. 4주의 투약이 끝나고 약을 복용하지 않은 상태에서 2주 후에 실시한 결과는 9.6% (5/52)에서 음성이었다. 투약 2주 후 음성이 나온 3명과 4주 후 음성이 나온 1명은 2차례 혹은 3차례의  $^{13}\text{C}$ -요소호기검사에서 지속적으로 음성이 나왔다.

## 3. Baseline $^{13}\text{C}$ value

$^{13}\text{C}$ -요소호기검사가 음성이 한 번 이상 나온 환자 13명(음성군)과 모두 양성되었던 39명(양성군)의 투여 전 baseline  $^{13}\text{C}$  difference value를 측정했을 때, 음성군에서  $30.73 \pm 24.26\%$ , 양성군에서  $30.48 \pm 23.78\%$ 로 나와 두 군 간의 차이는 없었다( $p=0.67$ ).

# 고 찰

PPI는 위산펌프를 비가역적으로 억제하여 비교적 강력한 위산 억제를 하지만, 장기간의 사용으로 인하여 위축성 위염의 발생과 소장세균 과다증식증(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)의 유발, 골다공증의 발생 증가, 가스트린

호르몬의 분비 증가와 같은 부작용이 발생할 수 있다.<sup>20</sup> 특히 가스트린 호르몬의 분비 증가는 위염의 형태를 변화시켜 위암 발생을 조장할 수 있고,<sup>21,22</sup> 유암종의 발생을 증가시키며<sup>22-25</sup> *Clostridium difficile*에 의한 장염 발생을 증가시킬 수 있어 임상적으로 문제가 되고 있다.<sup>26</sup> 반면 레바프라잔은 가역적인 위산 펌프의 억제로 인해 PPI의 단점을 보완할 수 있고, PPI에 비해 빠른 효과를 보이면서 기존의 PPI와 비슷한 위산분비 억제 효과를 나타낸다.<sup>1</sup> 이외에도 위점막 내 프로스타글란딘 생성에 관여하는 cyclooxygenase-2 (COX-2)를 비롯하여 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), interleukin-8과 같은 세포 보호성 단백질을 전사 단계에서 증가시킴으로써 염증 조절 기능과 위점막세포 보호 기능이 동시에 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>1</sup> 하지만 레바프라잔이 *H. pylori*에 대한 효과는 아직 모르고 있으며 또한 제균치료 후에 확인하는 요소호기검사에 얼마나 많은 영향을 줄 것인가는 현재까지 밝혀진 바가 없다.

요소호기검사는 비침습적이고 비교적 간편하게 실시할 수 있는 검사로서 1987년에 소개된 이후로 많은 발전이 있었다. 현재는 제균치료 후에 성공 여부를 확인하는 기본 검사로 알려져 있지만, 많은 요인들이 검사의 정확도에 영향을 주고 있는데, 예를 들어 항생제의 사용이라든가 비스무스 제제의 사용, 위산억제제의 사용과 같은 것들이 있다.<sup>9,16</sup> 특히 대개 모든 종류의 PPI가 요소분해효소 억제 효과를 보이고, 이러한 작용이 요소호기검사의 결과에 영향을 주게 된다.<sup>27</sup> 따라서 감염된 상태에서도 검사가 위음성을 보이게 되므로 치료를 종결하고 적어도 2주 이상은 PPI의 투약을 중단해야 정확한 결과를 얻을 수 있다.<sup>5,17</sup> 이번의 연구에서 요소호기검사에서 양성이었던 *H. pylori* 감염이 증명된 환자에서 제균치료를 하지 않았음에도 불구하고 레바프라잔 복용 후 요소호기검사에서 음성의 소견을 보였다. 치료 전에 실시한 요소호기검사에서 baseline <sup>13</sup>C difference value가 요소호기검사의 결과의 예측 인자로 작용하지는 못하였고, 투약을 지속함에 따라 음성의 빈도는 증가하였다. 그 빈도는 투약한 기간에 비례하여 투약 4주에는 20% 이상에서 음성의 소견을 보였다. 그리고 투약을 종료하고 2주가 지난 다음에는 대부분의 환자에서 양성으로 전환되었다. 주목할 만한 것은 4명의 환자에서 지속적인 음성 소견을 보인 것인데, 비록 내시경을 이용한 조직검사에 의해 최종적으로 확인하지 못했기 때문에 위음성과 진음성을 구분할 수 없었지만, 두 차례 이상의 <sup>13</sup>C-요소호기검사에서 음성이었고 레바프라잔의 투약을 중지한 상태에서도 음성을 보였다는 것이다. 즉, 다른 항생제 투여도 없이 레바프라잔 단독으로 *H. pylori* 제균 가능성을 보여 준 것이고, 특히 이러한 현상은 투약을 하고 비교적 초기에 나타나서 지속되었다는 것이 특이하다.

PPI는 실험실에서 *H. pylori*의 성장을 억제하는데, 이것은 PPI가 요소분해효소를 직접적으로 억제하는 작용에서 기인할 것으로 예상된다. 이러한 작용은 약제의 종류와 약제를 사용한 기간에 따라 그 정도는 달라지지만, 대개 모든 종류의 PPI에서 요소분해효소 억제 효과는 나타난다.<sup>27-30</sup> 그러나 요소분해효소를 가지고 있지 않는 *H. pylori*의 군주도 성장을 억제하여<sup>28</sup> 요소분해효소의 억제와는 다른 기전으로 *H. pylori*의 성장을 억제하는 것으로 생각하고 있다. 어떤 연구에서는 PPI가 *H. pylori*의 표면에 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase를 억제함으로써 성장을 억제한다는 가설을 제시하였지만,<sup>31</sup> 실험실에서 PPI의 *H. pylori* 억제 작용이 생체 내에서도 동일하게 작용할 수 있는가에 대해서는 의문점이 많다. 왜냐하면 대부분의 PPI는 신체 내에서 효소나 화학 물질에 의해 약으로 바뀌는 비활성 물질인 prodrug 형태로 복용하게 되고 소장에서 흡수되어 혈류를 통해 활성화된 위벽세포에서 작용을 하기 때문이다. 또한 위의 산도가 낮은 상황에서는 활성화된 위벽세포가 적기 때문에 위액에서 PPI의 농도는 매우 낮게 유지되기 때문이다.<sup>32</sup> 실제로 임상에서 환자를 대상으로 omeprazole을 단독으로 사용하였을 때, *H. pylori*의 성장을 일시적으로 억제하는 효과는 있으나 균을 박멸하지는 못하는 것으로 보고한 연구가 있다.<sup>33</sup> 그러나 레바프라잔의 경우는 약염기 화합물(pKa= 8.68)로 위산 분비가 주로 이뤄지는 위벽세포의 관강 부위에 주로 축적되어 약물의 양에 비례하여 약물 효과가 나타난다.<sup>1</sup> 따라서 위의 산도가 낮은 상황에서도 PPI에 비해 상대적으로 높은 농도로 유지할 수 있기 때문에 더 강력한 *H. pylori* 억제 작용을 예상할 수 있다. 이후에도 이번 결과를 토대로 하여 레바프라잔의 *H. pylori* 억제 작용에 대한 연구가 필요할 것이고, 최근 PPI를 근간으로 하는 삼제요법의 제균율이 감소되는 시점에서 레바프라잔을 *H. pylori* 제균 치료에 적용함으로써 제균율 향상에 기여할 것으로 기대한다.

## 요 약

**목적:** 레바프라잔은 기존의 PPI와는 다른 효과를 나타내는 새로운 PPI로 위산펌프길항제로 불린다. 본 연구는 *H. pylori* 연관 소화성궤양 환자에서 레바프라잔을 투여했을 때 <sup>13</sup>C 요소호기검사에 대한 영향과 레바프라잔의 항요소능에 대하여 파악하기 위해 시행하였다.

**대상 및 방법:** 총 55명의 환자가 연구에 참여하였다. 환자들은 2009년 1월부터 12월 사이에 상부위장관내시경검사를 받았고 조직학적으로 *H. pylori* 연관 소화성궤양을 진단받았다. 모든 환자들은 레바프라잔만을 복용하였고 세 명의 환자만이 가지고 있던 만성 질환 또는 부적절한 호기 샘플로 연구에서 제외되었다. 남은 52명의 환자들은 레바프라잔 투여 후 0, 2,

4주에 요소호기검사를 받았고 레바프라잔 복용 중단 2주 후 네 번째 요소호기검사를 받았다.

**결과:** 레바프라잔 복용 2주와 4주째의 요소호기검사 위음성률은 각각 5.8%와 23.1%였다( $p=0.05$ ). 투약 전에 실시한 요소호기검사의 기저  $^{13}\text{C}$  농도는 결과의 변화에 영향을 주지 않았다. 복용 중단 2주 후 90.4%의 환자에서 양성 소견을 보였지만, 7.7% (4/52)에서 두 번 또는 세 번의 요소호기검사에서 지속적으로 음성을 보였다.

**결론:** 요소호기검사의 위음성은 위산펌프길항제의 오랜 사용으로 인해 증가한다. PPI와 마찬가지로 위산펌프길항제도 항요소분해요소 효과를 가지고 있고 대부분의 환자의 요소호기검사 결과가 복용 중지 2주 후에는 양성으로 나타났다.

**색인단어:** 위산펌프길항제; *Helicobacter pylori*; 요소호기검사

## REFERENCES

1. Yeo M, Kim DK, Chung IS, Moon BS, Song KS, Hahm KB. The novel acid pump antagonists for anti-secretory actions with their peculiar applications beyond acid suppression. *J Clin Biochem Nutr* 2006;38:1-8.
2. Park S, Lee SM, Song K, Lee B, Kang H, Kang J. The pharmacological properties of a novel acid pump antagonist, YH1885. *Gut* 2003;52(Suppl VI):A62.
3. Yu KS, Bae KS, Shon JH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel proton pump inhibitor, YH1885, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:73-82.
4. Pope AJ, Boehm MK, Leach C, Iffe RJ, Keeling D, Parsons ME. Properties of the reversible K(+)-competitive inhibitor of the gastric (H+/K+)-ATPase, SK&F 97574. I. *In vitro* activity. *Biochem Pharmacol* 1995;50:1543-1549.
5. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:12-16.
6. Stoschus B, Domínguez-Muñoz JE, Kalhori N, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Effect of omeprazole on *Helicobacter pylori* urease activity *in vivo*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:811-813.
7. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129:547-550.
8. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1005-1009.
9. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2380-2383.
10. Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on  $^{13}\text{C}$ -urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:291-297.
11. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:553-557.
12. Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Dig Dis Sci* 2003;48:315-321.
13. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:168-171.
14. Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of (13)C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003;38:937-941.
15. Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on C-urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829.
16. Gisbert JP, Pajares JM.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005;37:899-906.
17. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (13)C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:553-557.
18. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, et al.  $^{13}\text{C}$ -urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Correlation to histology, origin of 'false' results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 308-314.
19. Mana F, Van Laer W, Bossuyt A, Urbain D. The early effect of proton pump inhibitor therapy on the accuracy of the  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005;37:28-32.
20. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:193-201.
21. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-668.
22. Gillen D, McColl KE. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:281-286.

23. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985;88:638-648.
24. Bardram L, Thomsen P, Stadil F. Gastric endocrine cells in omeprazole-treated and untreated patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Digestion* 1986;35(Suppl 1):116-122.
25. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
26. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-245.
27. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, et al. Masking of <sup>13</sup>C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:117-122.
28. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:490-496.
29. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, DelValle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the <sup>14</sup>C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997;92:446-450.
30. Bugnoli M, Bayeli PF, Rappuoli O, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* urease by omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:683-685.
31. Mauch F, Bode G, Malfertheiner P. Identification and characterization of an ATPase system of *Helicobacter pylori* and the effect of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1801-1802.
32. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2003;23:74S-80S.
33. Weil J, Bell GD, Powell K, et al. Omeprazole and *Helicobacter pylori*: temporary suppression rather than true eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:309-313.