

Helicobacter pylori 感染治療における漢方薬の役割

瓜田 純久*, 三木 一正

東邦大学第1内科

Helicobacter pylori infection and Kampo medicines

Yoshihisa URITA*, Kazumasa MIKI

First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

(Accepted January 4, 2000.)

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is known to be the most important cause of chronic gastritis and have a role in the pathogenesis of gastroduodenal ulcers. Although *H. pylori* is sensitive to many kinds of antibiotics *in vitro*, *H. pylori* infection has proven difficult to cure. Although triple therapy is effective therapy, many patients on such regimens complain of considerable side effects. In order to reduce side effects and improve the eradication rate of *H. pylori*, it is necessary to modify the dual therapy. It is easy to reduce a quantity of dosage of drugs to reduce side effects. But low dosage of drugs could not be so effective, conversely, the higher dosage of drugs is, the more frequently patients complain of a variety of side effects. Then we tried to develop a new therapy for eradicating *H. pylori* which was more effective with fewer side effects, and to use Kampo (Japanese herbal) medicines, which had contributed to the treatment of a variety of gastrointestinal diseases in Japan. Some works has suggested that Kampo medicines, such as Oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang), Shigyaku-san (Si-Ni-San), Hange-shashin-to (Ban-Xia-Xie-Xin-Tang), and Goshuyu-to (Wu-Zhu-Yu-Tang) were effective against *H. pylori*. In a newly low-dose triple therapy with lansoprazole, clarithromycin, and Saiko-keishi-to (Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang), *H. pylori* infection was eradicated in 67.9 % with fewer side effects although Saiko-keishi-to has not been reported to have an anti-*H. pylori* action. It is suggested that a role of Kampo medicines for treatment of *H. pylori*-positive gastritis is not an anti-bacterial action but various anti-ulcer actions by an interaction of many herbal medicines. In such a case that the progression of gastric mucosal atrophy and extensive intestinal metaplasia leads to the disappearance of the bacteria, an eradication therapy is not effective and the risk of gastric cancer can not be reduced by any anti-*H. pylori* treatment. It is considered that Kampo medicines may play an important role in treatment for not only *H. pylori* infection but extensive atrophic gastritis with an increased risk for gastric cancer.

Key words *Helicobacter pylori*, Saiko-keishi-to, Kyo-Shou (虚証), atrophic gastritis, eradication therapy.

Abbreviations *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; Saiko-keishi-to (Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang), 柴胡桂枝湯; Oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang), 黄連解毒湯; Shigyaku-san (Si-Ni-San), 四逆散; Hange-shashin-to (Ban-Xia-Xie-Xin-Tang), 半夏瀉心湯; Goshuyu-to (Wu-Zhu-Yu-Tang), 吳茱萸湯.

*〒143-8541 大田区大森西6-11-1
6-11-1, Omori-nishi, Ota-ku, 143-8541, Tokyo, Japan

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) が胃粘膜からの分離培養に成功¹⁾し、16 年が経過した。これまで多くの研究により *H. pylori* 感染が胃炎を惹起し²⁾、胃十二指腸潰瘍の再発に深く関与し^{3,5)}、さらに胃癌⁶⁻⁸⁾や胃リンパ腫⁹⁻¹¹⁾との関連が明らかとなってきた。一方、*H. pylori* 除菌治療により胃十二指腸潰瘍の再発が抑制され、近年、萎縮性胃炎や腸上皮化生の改善、さらに酸分泌が回復することがわかってきた。除菌によるメリットが明らかにされているにもかかわらず、除菌治療の方法は未だに確立されていない。とくに欧米での除菌法は、本邦での使用には薬剤の種類、投与量、投与期間、副作用発現率など馴染まないものが多い。また、除菌後の長期観察例が増えるに従い、逆流性食道炎や十二指腸びらんなどの新たに発症する病変も報告され、デメリットも明らかとなっている。このような背景から、日本独自の除菌治療が模索され、1999 年 2 月に日本消化器病学会より治験のための除菌ガイドラインも示されている¹²⁾。

今回、柴胡桂枝湯を用いた *H. pylori* 除菌治療の成績を示すとともに *H. pylori* 感染治療において漢方薬に期待される作用とその可能性について述べる。

1. *H. pylori* 除菌治療の現状

(1) 除菌の適応疾患

1994 年、米国の National Institutes of Health (NIH) の発表¹³⁾では、*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍は、初発か再発に関わらず、酸分泌抑制剤に加えて抗菌剤による治療が必要であるとされている。しかし、*H. pylori* 陽性の non-ulcer dyspepsia (NUD) 症例での除菌治療の価値は明らかではなく、胃癌との関係はさらなる検討を要するとしている。

1996 年、European *Helicobacter pylori* study group のガイドライン¹⁴⁾では、消化性潰瘍に加えて low grade 胃 MALT リンパ腫が追加され、他に高度異常を示す胃炎、早期胃癌の切除後の除菌が強く奨められている。

本邦では 1999 年 2 月に日本消化器病学会から発表された治験のための除菌ガイドラインに示された疾患について、ほぼ合意が得られている。それによると速やかに除菌すべき疾患として胃十二指腸潰瘍、低悪性度胃 MALT リンパ腫があげられ、今後除菌が考慮される疾患として、胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術後胃および胃癌術後残胃、慢性萎縮性胃炎、Non-ulcer dyspepsia (NUD)、Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 長期投与が予定されている潰瘍癒のある *H.*

pylori 陽性者、*H. pylori* 陽性 GERD (Gastro-esophageal reflux disease) の 5 疾患が挙げられている。

(2) 除菌治療の方法

単剤での除菌率は低く¹⁵⁾、その後登場したビスマス製剤+抗寄生虫剤+抗菌剤の古典的 3 剤療法は 90 % 以上の良好な除菌率であったが、副作用が多く、本邦では除菌率の高い次クエン酸ビスマスが使用できず、普及しなかった¹⁶⁾。

ついで PPI+アモキシシリンまたはクラリスロマイシンによる 2 剤療法が注目されたが、除菌率が低いいため、日本消化器病学会より治験のための除菌ガイドラインにおいても酸分泌抑制剤+抗菌剤 2 剤の新 3 剤療法を first-line therapy としている。新 3 剤療法はオメプラゾール+クラリスロマイシン+チニダゾールの 7 日間投与で 95 % の除菌率が報告されたイタリアンレジメ¹⁷⁾、続いて発表された MACH1 study¹⁸⁾での高い除菌率に基づいている。しかし、除菌に使用する薬剤が多種類かつ高用量になり、治療期間が長くなるにしたがって副作用の発現率も高くなる。そこで除菌率を維持し、副作用を軽減する治療法が模索されている。

(3) 胃粘膜防御系薬剤の役割

本邦で独自に使用されている胃粘膜防御系薬剤については、除菌治療における上乗せ効果¹⁹⁾や抗菌作用²⁰⁾さらに副作用軽減²¹⁾の報告が散見されるが、それらの機序には不明な点が多い。そのなかで、ブラウノールの抗菌作用²²⁾、エカベトナトリウムのウレアーゼ活性阻害作用²³⁾が明らかとされている。

2. 漢方製剤と *Helicobacter pylori* 感染治療

(1) 除菌治療における漢方製剤使用の報告

漢方薬の使用の目的は、除菌率の向上と副作用の軽減であるが、これまでの報告では in vitro で測定した抗菌力に基づいた薬剤が選択されている。もっとも報告が多いのは黄連解毒湯²⁴⁻²⁸⁾であり、その MIC₅₀ は 300 μg/ml と報告されている²⁹⁾。生薬でも黄連や黄柏の主成分である Berberin には、黄色ぶどう球菌、腸炎ビブリオ、キャンピロバクターに対する抗菌作用が報告されている³⁰⁾。

続いて四逆散を用いた報告³¹⁾が多く、その胃粘液増加作用と胃粘膜血流増加作用³²⁾が明らかにされている。四逆散は黄連解毒湯と異なり、抗菌作用を持つ生薬は含まれていないにもかかわらず、除菌治療に有用と報告されている^{30,33)}。

近年、これまで消化器疾患の治療に用いられていない呉茱萸湯の抗菌活性が高いことが報告されており³⁴⁾、今後の検討が期待される。

一方、これまで消化器疾患に広く用いられてきた多く

の漢方薬についても、*H. pylori* への抗菌作用が検討されている。寺田ら²⁹⁾は半夏瀉心湯、六君子湯について、前者は MIC800-3200 $\mu\text{g/ml}$ 、後者は 3200 $\mu\text{g/ml}$ 以上と報告している。李ら²⁴⁾は半夏瀉心湯、六君子湯、柴胡桂枝湯、四逆散、黄連解毒湯について検討し、4000 $\mu\text{g/ml}$ では抗菌活性が認められなかったと報告している。

(2) 柴胡桂枝湯の使用の意義

抗生剤単独での除菌率は低く¹⁵⁾、漢方薬単独での除菌も容易ではない。単独で用いる場合は抗菌作用が重要であるが、酸分泌抑制剤+抗菌剤に追加する場合は、必ずしも抗菌活性が高くなくとも、併用薬剤の相互作用により除菌率の向上と副作用の軽減が得られる可能性がある。

一方、本邦における除菌治療は胃十二指腸潰瘍の活動期に行われることは少なく、酸分泌抑制剤での治療後に行われることが一般的である。除菌治療の時期には腹痛などの症状は消失し、胸脇苦満などの腹症は消失していることが多い。そこで実証よりも虚証に近い柴胡桂枝湯を除菌治療の第3の薬剤として選択した。

3. 柴胡桂枝湯を用いた *Helicobacter pylori* 除菌治療

(1) 対象と方法

Lansoprazole 30mg+clarithromycin 600mg を2週間投与する2剤療法を行った60例を2群に分け、groupAの30例は除菌治療開始から柴胡桂枝湯 7.5g/日を6ヶ月間投与した。groupBの30例は2剤療法のみで治療を終了とした (Fig. 1)。*H. pylori* 感染診断は生検組織の病理組織診断および培養検査で行った。除菌判定は除菌治療終了後6ヶ月に内視鏡検査を施行し、鏡検および培養検査ともに陰性の場合、除菌成功とした。

6ヶ月後に内視鏡検査を施行し除菌判定しえたのは、groupA 25/30例 (83.3%)、groupB 23/30例 (76.7%)であった。その内訳は groupA 平均年齢 52.8 ± 11.9 才、男女比 9:16、胃潰瘍 8例、十二指腸潰瘍 4例、胃炎 13例であり、groupB は平均年齢 58.1 ± 14.4 才、男女比 9:14、胃潰瘍 7例、十二指腸潰瘍 5例、胃炎 11例であった。

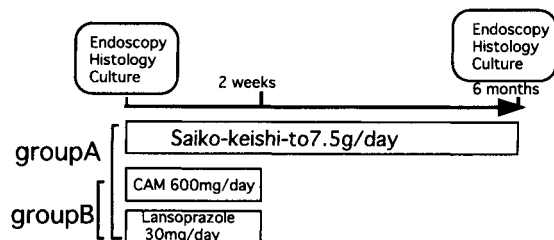


Fig. 1 Therapy regimens of the two study groups.

(2) 除菌成績

除菌成功は group A 17例、group B 5例であり、除菌判定しえた症例で検討すると除菌率はそれぞれ 68.0%、28.7%であった。また除菌治療を行ったが除菌判定試験を施行できなかった脱落例を除菌失敗とすると、除菌率は順に 56.7%、16.7%であり、柴胡桂枝湯を併用した場合、除菌率は有意 ($p < 0.01$) に向上した (Table I)。

Table I *Helicobacter pylori* eradication rates

	ITT %	PP %
groupA	68.0 (17/25)	56.7 (17/30)
groupB	21.7 (5/23)	16.7 (5/30)

ITT ; intention-to-treat analysis

PP ; per-protocol analysis

(3) 副作用

groupA では 8/25 例 (32.0%)、groupB では 10/23 例 (43.5%) に味覚障害がみられた。この副作用は Logan らの報告³⁵⁾では 60% にみられており、今回の除菌法ではそれより低くなっている。しかし、副作用は事前に患者に起こり得る症状に関して情報を十分提供するかどうか、さらに経過観察時における問診の方法により大きく変化する。これまでの諸家の報告により、副作用の発現率は大きく異なっている。^{18, 36, 39)} 今回の結果から、柴胡桂枝湯には他の胃粘膜防御系薬剤²¹⁾と同様に、副作用を軽減する効果がみられた。

4. *Helicobacter pylori* 感染治療において漢方薬に期待される役割

(1) 腸内細菌への影響と漢方

H. pylori 感染そのものが腸内細菌へ影響する可能性、さらに除菌治療が腸内細菌へ何らかの影響を及ぼすことが考えられる。⁴⁰⁾ 一方、*H. pylori* 感染と大腸腺腫^{41, 42)}との関連性、さらにクローン病の phenotype が *H. pylori* 感染の有無で異なることなど⁴³⁾が報告されており、*H. pylori* 感染が大腸疾患に何らかの影響をおよぼしている可能性が示唆される。福田ら⁴⁰⁾はニホンザルの腸内細菌叢は *H. pylori* 感染の有無により変化しないが、除菌により *Lactobacillus* の減数と *Enterobacteriaceae* の増数がみられると報告されている。われわれも、呼気中水素およびメタンガスを測定したところ、若年者において *H. pylori* 陽性群の呼気中メタン濃度が有意に高値であることを報告している。⁴²⁾

一方、漢方薬のなかにはラクチュロース服用後の呼気中水素メタンガスの上昇を抑制する効果を有するものがある。⁴⁴⁾ 除菌治療に用いられるアモキシシリンは下痢を

誘発することが多く、何らかの対策が望まれている。漢方薬を有効に活用することにより、除菌治療による腸内細菌叢への影響を軽減できる可能性があり、今後の検討が期待される。

(2) *H. pylori* 陽性胃炎の病態と虚実 (Fig. 2)

H. pylori が惹起する胃炎の病態と経過をまとめると Fig. 2 のように示すことができる。横軸を時間とともに進行する胃粘膜萎縮性変化、縦軸を酸分泌能とすると、*H. pylori* 感染初期は好中球浸潤とともに酸分泌が障害される。菌量の増加とともに好中球浸潤もピークとなり、胃粘膜萎縮の進行とともに菌量は減少し、好中球は減少し、リンパ球などの単核球が細胞浸潤の中心となる。さらに萎縮が進行すると腸上皮化生が拡がり、酸分泌は著しく低下する。この環境では *H. pylori* は生息できず、胃粘膜から徐々に排除されていくと考えられている。

漢方の虚実の考え方にあてはめると、感染初期の好中球浸潤が強く、菌量が多い時期は、胃粘膜萎縮は少なく、酸分泌もある程度保たれており、実の状態と考えられる。胃粘膜萎縮が進行すると、菌量は減少し、リンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤へと変化する。酸分泌能は低下し、腸上皮化生が出現し、やがて *H. pylori* は排除されるが、高度に萎縮した胃粘膜が残存することになり、虚の状態と考えられる。

(3) 除菌治療への応用とその考え方

酸分泌が保たれている実の状態では、PPI などの酸分泌抑制剤により症状の改善が得られる。この時点では胃粘膜萎縮は少ないため、除菌治療により胃粘膜萎縮の進展を抑え、胃癌のリスクを軽減する可能性が期待される。一方、漢方治療においても *H. pylori* に抗菌作用を有する薬剤が選択される。しかし、胃粘膜萎縮が進展し、*H. pylori* 菌量が減少し、炎症性細胞浸潤も軽度となった虚の状態では、酸分泌抑制剤は無効であり、*H. pylori* が排

除された高度の萎縮性胃炎では、除菌治療も無意味である。萎縮性変化は除菌により改善するという報告が徐々に増えつつあるが、*H. pylori* が排除された高度の萎縮性胃炎については不明であり、それに対する有効な治療はない。このような背景から、酸分泌抑制剤および除菌治療が効果を発揮できない高度の萎縮性胃炎に対して、漢方治療の効果がもっとも期待されるところである。即ち、漢方薬は虚の状態に対する治療薬として、その存在価値は非常に高いと思われる。

おわりに

柴胡桂枝湯を用いた *H. pylori* 除菌治療の成績とともに、*H. pylori* 感染の病態からみた漢方薬の位置づけについて考察した。除菌治療が確立されつつある現状でも、*H. pylori* が排除された後に残された高度の萎縮性胃炎については、有用な治療法はない。そのため、定期的な内視鏡検査を繰り返すことが必要となり、患者の負担は大きい。胃癌のリスクを軽減させるためにも、高度の萎縮性胃炎に対する何らかの対策が必要である。*H. pylori* 感染治療における漢方薬の役割は、除菌率向上および副作用軽減の効果だけではなく、積極的な治療法がない高度の萎縮性胃炎に対する効果も期待され、今後さらに検討していきたいと考えている。

References

- 1) Warren, J.R., Marshall, B.J. : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis. *Lancet* i, 1273-1275, 1983.
- 2) Morris, A., Nicholson, G. : Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting pH. *Am. J. Gastroenterol.* 82, 192-199, 1987.
- 3) Graham, D.Y. : Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer ; a randomized controlled study. *Ann. Intern. Med.* 116, 708-708, 1992.
- 4) Okui, M., Fukuda, Y., Yamamoto, I., Shintani, S., Shimoyama, T. : *Helicobacter pylori* infection affects gastric ulcer healing in Japanese monkeys. *J. Gastroenterol.* 33(SupplX), 26-30, 1998.
- 5) Tytgat, G.N. : Treatment of *Helicobacter pylori* infection : management of patients with ulcer disease by general practitioners and gastroenterologists. *Gut* 43(Suppl 1), 24-26, 1998.
- 6) Blaser, M.J. : Intrastrain differences in *Helicobacter pylori* : A key question in mucosal damage? *Ann. Med.* 27, 559-563, 1995.
- 7) Correa, P. : *Helicobacter pylori* and gastric cancer : State of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5, 477-481, 1996.
- 8) Hirayama, F., Takagi, S., Iwao, E., Yokoyama, Y., Haga, K., Handa, S. : Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils. *J. Gastroenterol.* 34, 450-454, 1999.
- 9) Isaacson, P.G. : Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathol.* 25, 1020-1029, 1994.

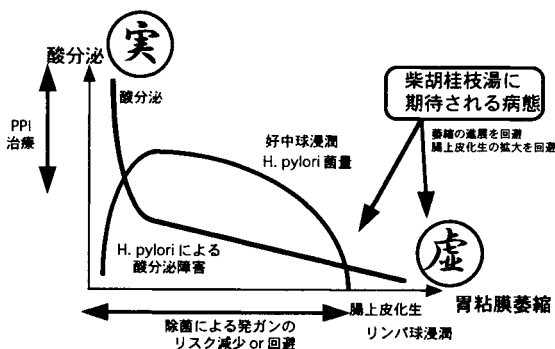


Fig. 2 The spectrum of *H. pylori* gastritis : inter-relations between mucosal atrophy, acid secretion, inflammation, and activity of gastritis and Kampo medicine.

- 10) Stolete, M., Eidt, S. : Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *Helicobacter pylori*? *Lancet* **342**, 568, 1993.
- 11) Vanagunas, A. : Eradication of *Helicobacter pylori* and regression of B-cell lymphoma. *Biomed Pharmacother.* **51**, 156-160, 1997.
- 12) 日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治療検討委員会. *Helicobacter pylori* 治療ガイドライン. 日消誌 **96**, 199-207, 1999.
- 13) NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic Ulcer Disease. *JAMA* **272**, 65-69, 1994.
- 14) Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection : The Maastricht Consensus Report. *Gut* **41**, 8-13, 1997.
- 15) Chiba, N., Rao, B.V., Rademaker, J.W., Hunt, R.H. : Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 1716-1727, 1992.
- 16) Aoyama, N. : *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J. Japn. Soc. Int. Med.* **87**, 868-880, 1998.
- 17) Bazzoli, F., Zagari, R.M., Fossi, S., Pozzato, P., Alampi, G., Simoni, P., Sottili, S., Roda, A., Roda, E. : Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 773-777, 1994.
- 18) Lind, T., Veldhuyzen, V.Z.S., Unge, P., Spiller, R., Bayerdorffer, E., O'Morain, C., Bardhan, K.D., Bradette, M., Chiba, N., Wrangstadh, M., Cederberg, C., Idstrom, J.P. : Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials : The MACH-1 Study. *Helicobacter* **1**, 138-144, 1996.
- 19) Hahm, K.B., Lee, K.J., Kim, Y.S., Kim, J.H., Cho, S.W., Yim, H., Joo, H.J. : Augmented eradication rates of *Helicobacter pylori* by new combination therapy with lansoprazole, amoxicillin, and rebamipide. *Dig. Dis. Sci.* **43**, 235-240, 1998.
- 20) Narukawa, S., Yanagawa, A., Hori, S., Shimada, J., Mizushima, H. : Effect of anti-ulcer terpenes and some antimicrobial agents on the growth of *Helicobacter pylori*. *Jap. J. Inflam. Original Article* **12**, 343-347, 1992.
- 21) Suzuki, M., Tashiro, H. : Efficacy of mucoprotective agents on *H. pylori*-associated gastric mucosal injury. *Endoscopy Digestiva* **10**, 989-993, 1998.
- 22) Karita, M., Morshed, M.G., Ouchi, K., Okita, K. : Bismuth-free triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and reducing the gastric ulcer recurrence rate. *Am. J. Gastroenterol.* **89**, 1032-1035, 1994.
- 23) Onoda, Y., Magaribuchi, T., Tamaki, H. : Effects of 12-sulfodehydroabietic acid monosodium salt (T-2711), a new antiulcer agent, on gastric secretion and experimental ulcer in rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **51**, 65-73, 1999.
- 24) Ri, S., Tada, M., Shiraisi, H., Okita, K. : Antibacterial effect of pharmaceutical preparation and crude drug extract of chinese medicine against *Helicobacter pylori*. *Gastro (Tokyo)* **15**, 211-218, 1991.
- 25) Higashida, G., Kane, T., Suzuki, C., Kosaka, S., Takahashi, T., Okuno, T., Ishizaki, T. : The effects of a Kampo formula in combination with amoxicillin and omeprazole in eradicating *Helicobacter pylori*. *Jpn. J. Orient. Med.* **47**, 803-812, 1997.
- 26) Hiduka, H., Higasa, Y., Yamamoto, I. : Antibacterial actions of Kampo medicines against *Helicobacter pylori*. *J. New Remedies & Clinics* **46**, 1015-1019, 1997.
- 27) Kabir, A.M.A., Aiba, Y., Koga, Y., Tanaka, K. : Preventive action of Oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang) on *Helicobacter pylori* infectious disease. *J. Trad. Med.* **15**, 70-77, 1998.
- 28) Nishizawa, Y., Nishizawa, Y., Yoshioka, F., Nosaka, S., Nagano, F., Amakata, Y., Fushiki, S. : The effect of eradication of *Helicobacter pylori* infected patients with gastric ulcer by Oren-gedoku-to. *Clinical Gastroenterol.* **12**, 1163-1171, 1997.
- 29) Terada, S., Negayama, K., Kiuchi, H., Inaoka, Y., Kawanishi, K. : Antibacterial actions of Kampo medicines against *Helicobacter pylori*. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **7**, 276-277, 1990.
- 30) Inoue, Y., Ashihara, R., Taguchi, M. : Antibacterial actions of Ferroberin A. *Kiso to Rinsho* **27**, 1739-1751, 1993.
- 31) Nagai, S. : Treatment for *Helicobacter pylori* infection using Kampo medicines. *Gendai Iryogaku* **10**, 38-43, 1996.
- 32) Kamata, T. : Role and efficacy of Kampo medicines in treatment for patients with peptic ulcers. *Diagnosis and Treatment* **84**, 245-250.
- 33) Nagai, S. : Use of mucoprotective drugs, Kampo medicine. *Clinica* **24**, 222-225, 1997.
- 34) Ishii, E. : Anti-*Helicobacter pylori* effects of herb extracts and natural substances. *J. Antibact Antifung Agents* **26**, 621-627, 1998.
- 35) Logan, R.P.H., Gummert, P.A., Schaufelberger, H.D., Greaves, R. R.F.H., Mendelson, G.M.M., Walker, M.M., Thomas, P.H., Baron, J.H., Misiewicz, J.J. : Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* **35**, 323-326, 1994.
- 36) Realdi, G., Dore, M.P., Piana, A., Atzei, A., Carta, M., Cugia, L., Manca, A., Are, B.M., Massarelli, G., Mura, I., Maida, A., Graham, D.Y. : Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection : Results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* **4**, 106-112, 1999.
- 37) Borody, T.J., Brandl, S.M.B., Andrews, M.B.B.S., Ferch, N., Jankiewicz, E., Hyland, L. : Use of high efficacy, low dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* **89**, 33-38, 1994.
- 38) Lind, T., Megraud, F., Unge, P., Bayerdorffer, E., O'Morain, C., Spiller, R., Zanten, S.V.V., Bardhan, K.D., Hellblom, M., Wrangstadh, M., Zeijlon, L., Cederberg, C. : The MACH2 study : Role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* **116**, 248-253, 1999.
- 39) Ellenrieder, V., Boeck, W., Richter, C., Marre, R., Adler, G., Glasbrenner, B. : Prevalence of resistance to clarithromycin and its clinical impact on the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication. *Scand. J. Gastroenterol.* **34**, 750-756, 1999.
- 40) Fukuda, Y., Shin-tani, S., Okui, M., Yamamoto, I., Tamura, K., Shimoyama, T. : Intestinal microflora after eradication treatment for *Helicobacter pylori* infection in Japanese monkeys. *Digestion & Absorption* **21**, 65-68, 1998.
- 41) Breuer-Katschinski, B., Nemes, K., Marr, A., Rump, B., Leien-decker, B., Breuer, N., Goebell, H., and the Colorectal Adenoma Study Group. : *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. *Digestion* **60**, 210-215, 1999.
- 42) Urita, Y., Naruki, Y., Hike, K., Torii, N., Sasajima, M., Kanda, E., Koyama, H., Matsuzaki, H., Nishino, M., Miki, K. : Fasting breath hydrogen and methane concentration and *Helicobacter pylori* infection. Consensus meeting on diagnosis and management for *Helicobacter pylori* infection, (Abstract) **47**, 1999.
- 43) Puspok, A., Dejaco, C., Oberhuber, G., Waldhor, T., Hirschl, A.M., Vogelsang, H., Gasche, C. : Influence of *Helicobacter pylori* infection on the phenotype of Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 3239-3244, 1999.
- 44) Tomogane, K., Yamamoto, I., tashiro, S. : Evaluation of breath hydrogen and methane concentration after oral administration of Kampo medicines. The 2nd Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Biochemistry on Biogas Analyses (Abstract) : p22, 1999.