소화성궤양환자와 정상대조군에서 보행성 24시간 위내산도검사와 위산분비능의 변화에 대한 Lansoprazole의 효과

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

나중순, 박수현, 김진일, 조세현, 한준열, 김재광, 최규용, 정인식, 정규원, 설희식, 박두호

= Abstract =

Effect of Lansoprazole on 24 Hour Intragastric pH and Acid Secretion in Peptic Ulcer Patients and Healthy Volunteers

Jong Soon Na, M.D., Soo Heon Park, M.D., Jin Il Kim, M.D., Jun Yeul Han, M.D.,
Jae Kwang Kim, M.D., Kyu Yong Choi, M.D., In Sik Chung, M.D., Kyu Won Chung, M.D.,
Hee Sik Sun, M.D., Doo Ho Park, M.D.

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

Objectives : *Helicobacter pylori* infection and acid secretion is main factor of pathogenesis of peptic ulcer. Proton pump inhibitor has important role for peptic ulcer management, especially *Helicobacter pylori* eradication. Lansoprazole is a new drug synthesized from a substituted benzimidazole compound, which has been proven to inhibit selectively the proton pump, the final step of the gastric acid secretion. We conducted this study to evaluate the effects of changes on gastric acid secretion and 24 hour intragastric pH after lansoprazole administration in healthy volunteers and peptic ulcer patients.

Methods : All of the patients and healthy volunteers received 30mg or 60mg lansoprazole for 7 days. 24 hour intragastric pH and gastric acid output was measured in pretreatment and after 7 days of therapy. 24 hour intragastric pH was measured using a combined glass electrode placed in the proximal stomach and acid output was studied in the fasting state and after stimulation with tetragastrin (maximal acid output).

Results :

1) In healthy volunteers, compared with pretreatment, 7 days of 30 mg lansoprazole reduced the basal acid output by 89%, maximal acid output by 76%, 60mg lansoprazole basal acid output by 98.2%, maximal acid output by 87.6%.

본연구는 한일약품주식회사의 임상연구지원비로 이루어졌음.

Correspondence : 나중순

소속 : 가톨릭대학교 의과대학 부속 성모자애병원 내과학교실

Fax : 032-510-5680

Tel : 032-510-5548

2) In healthy volunteers, compared with pretreatment, 7 days of 30mg lansoprazole reduced fraction time of intragastric pH below 4 by 56%, 60mg lansoprazole by 67%.

3) In duodenal ulcer patients, pretreatment fraction time of intragastric pH below 4 was 83% and by lansoprazole 60mg for 7 days it was reduced to 32%. In gastric ulcer patients, pretreatment fraction time of intragastric pH below 4 was 44% and was reduced to 16% 7 days later of 60mg lansoprazole treatment.

4) In duodenal ulcer and gastric ulcer patients, fraction time of intragastric pH below 4 after 7 days of therapy with 60 mg/day was significantly less suppressive than that of healthy volunteers($P=0.011669$ in duodenal ulcer patients, $P=0.0416$ in gastric ulcer patients).

Conclusion : Lansoprazole given at recommended doses significantly reduced acid secretion in normal volunteers. The recommended doses of lansoprazole in duodenal ulcer patients need to be higher to attain the same acid suppression capacity as healthy volunteers.

KEY WORDS : Lansoprazole · Acid output · Intragastric pH.

서 론

Helicobacter pylori (이하 *H. pylori*라 약함) 감염은 위염^{1,2)}, 소화성궤양^{1,2)}, 위암^{3~6)}, 위림프종^{7~9)}과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 최근에는 *H. pylori* 감염이 위산분비를 증가시키기 때문에 십이지장궤양의 병태생리학적 원인으로 생각되고 있으며^{10~12)}, *H. pylori* 감염이 확인된 십이지장궤양이나 위궤양 환자의 경우 *H. pylori*에 대한 제균요법후에 소화성궤양의 재발이 감소되어 궤양의 치료로 *H. pylori*의 제균요법이 인정되고 있다^{13,14)}. 그러나 *H. pylori* 감염의 치료에 사용되는 여러 가지 항생제의 조합은 다양한 치료결과를 나타낸다. 그 원인으로는 *H. pylori*의 항생제에 대한 감수성, 위내 산도의 영향, 환자의 compliance 등이 알려지고 있다. 처음에 *H. pylori*의 제균요법에 사용되던 약제는 amoxicillin, metronidazole, bismuth 나 amoxicillin, tetracyclin, bismuth 등과 같이 *H. pylori*에 대한 치료효과를 가진 항생제가 주로 사용되었으나, 최근에는 lansoprazole 또는 omeprazole과 같은 proton pump inhibitor(이하 PPI라 약함) 제제를 amoxicillin이나 clarithromycin과 같은 항생제와 병합하여 사용하고 있다. 이는 환자의 compliance를 개

선시키는 면도 있지만 *H. pylori*를 치료하기 위하여 투여하는 항생제는 기존의 항생제투여와 매우 다른 환경에서 사용되기 때문이다. 즉 대부분의 항생제가 위산에서 불활성화되기 때문에 위점막에 효율적인 농도를 유지하기 위하여는 위내산도를 증가시키는 약제가 반드시 필요하다^{15~17)}. 위산에 대한 항생제의 영향에 대한 연구에서 위내산도가 증가되면 metronidazole은 위내 약제농도가 감소되는 반면 amoxicillin의 경우는 위액분비가 감소되면서 상대적으로 위액내 농도가 증가되고 있다¹⁸⁾. 따라서 효율적인 *H. pylori* 제균요법을 위하여 PPI 제제가 위내산도에 미치는 영향을 알아보는 것이 필요하게 되었다. 이에 저자들은 현재 *H. pylori*의 제균요법에 사용되는 PPI 제제인 lansoprazole 투여 후 정상인과 위궤양 환자 및 십이지장궤양 환자에서 24시간 위내산도의 변화 및 위산분비능의 변화를 알아보기 위하여 본 연구를 시작하였다.

연구대상 및 방법

대상환자 및 정상대조군

대상환자는 18세에서 60세까지 연령의 환자로 상부위장관 증상을 가지고 성모병원 및 부평성모자애병

원에 내원하여 내시경검사로 확진된 십이지장궤양 15명, 위궤양환자 11명을 대상으로 하였고 제산제 위 위산분비에 영향을 주는 약제를 복용한 사람이나 만성 간질환, 만성신부전 환자, 이전에 복부수술을 받거나 위암으로 진단된 환자, 임신하거나 lansoprazole에 과민한 환자는 대상에서 제외하였다. 정상대조군으로는 상부위장관 증상이 없으며 과거 소화성궤양의 병력이나 복부수술 등의 병력이 없으며 ELISA 법으로 측정된 anti-*H. pylori* IgG 항체가 음성인 환자를 대상으로 하였다.

연구방법

정상 대조군은 8시간 금식 후 위산분비능검사를 한 후 보행성 24시간위내산도검사를 하였고, 검사시 점심과 저녁은 표준식(600 Cal, 850 Cal)을 하였다. 다음으로 lansoprazole 30mg은 식사전 아침 8시에, lansoprazole 60mg 은 식사 전 아침 8시 30mg과 식후 20시에 30mg 씩 분복하여 7일간 투여하였다. 약제투여 7일 뒤 다시 위산분비능검사 및 보행성 24시간 위내산도검사를 하였다.

내시경으로 진단된 위궤양환자와 십이지장궤양 환자는 8시간 금식 후 보행성 24시간 위내산도검사를 하였고 검사시 점심과 저녁은 역시 정상대조군과 동일한 표준식(600 Cal, 850 Cal)을 하였다. 모든 환자군은 식사 전 아침 8시 lansoprazole 30mg 과 식후 20시에 30mg 을 7일간 투여하였다. 약제투여 7일 뒤 다시 보행성 24시간 위내산도검사를 하였다.

1. 위산분비능검사

위산분비능검사는 환자를 8시간동안 금식시킨 후, nasogastric tube를 비강을 통하여 위내로 삽입한 후, water recovery test로 적절한 위치에 있는 것을 확인하고, 고여 있는 위액을 모두 제거한 후 15분 간격으로 1시간동안 위액을 흡인하여 기저 위산분비능을 측정하였다. 최대위산분비능은 tetragastrin(三亞製藥株式會社, 日本)을 kg당 4 μ g 피하주사한 후,

15분 간격으로 1시간 동안 위액을 흡인한 후, 전체 위액을 1:10으로 희석하여 0.1N NaOH 를 사용하여 pH7까지 필요한 양을 autotitrator(ETS 822, Radiometer, Copenhagen)로 계산하였다.

2. 보행성 24시간 위내산도검사

24시간 위내산도 측정은 glass pH 전극(440-M3, Ingold, Undorf, Switzerland)을 기록기(Digitrappor MK III, Synetics, Stockholm, Sweden)에 연결한 후, 표준 buffer 용액인 pH 1.07과 7.01로 calibration을 하고, 비강을 통하여 식도내압검사로 결정된 하부식도 괄약근의 하부위치에서 5cm 아래 위강내에 pH 전극의 말단을 위치하게 한 후, X선투시로 전극의 위치를 확인하였다.

3. 통계분석

모든 측정값은 평균 $\pm$ 표준오차로 표시하였고 통계적인 검정은 Wilcoxon pairs signed rank test, Student paired t test 를 사용하였고 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

1) 정상대조군에서 lansoprazole 30mg 투여 전 기저위산분비는 24.17 ± 7.54 mmol/h 이었고, 7일동안 lansoprazole 30mg 투여후에는 2.72 ± 0.91 mmol/h 이었다. 최대위산 분비도 약제투여전 48.98 ± 8.53 mmol/h 에서 11.78 ± 6.01 mmol/h로 의의 있게 감소하였다(Fig. 1).

2) 정상대조군에서 lansoprazole 60mg을 투여 전 기저위산분비는 32.95 ± 7.65 mmol/h 이었고, lansoprazole 투여 1주일 후 기저위산분비는 0.57 ± 0.32 mmol/h 로 감소하였다. Lansoprazole 60mg 투여전 최대위산분비는 45.11 ± 0.01 mmol/h 이었고 lansoprazole 60mg 투여후에는 5.60 ± 5.32 mmol/h

이었다(Fig. 2). 그러나 정상대조군에서 lansoprazole 30mg 투여군의 기저위산분비 및 최대위산분비 억제력과 lansoprazole 60mg 투여군의 기저위산분비와 최대위산분비 억제력 사이에는 유의있는 차이가 없었다($P=0.40988$, $P=0.1589$)

3) 정상대조군에서 보행성 24시간 위내산도검사를 pH 4 이하의 백분율시간은 $85.22 \pm 4.01\%$, lansoprazole 30mg 투여 1주일 후에는 $29.28 \pm 9.52\%$ 이었다. Lansoprazole 60mg 투여 전에는 $80.58 \pm 4.28\%$, lansoprazole 60mg 투여후에는 $13.86 \pm 4.06\%$ 이었다(Fig. 3). 또한 lansoprazole 30mg 투여군과 lansoprazole 60mg 투여군의 투여전후의 pH 4 이하의 백분율시간의 변화는 유의한 차이가 있었다($P=0.0299$).

4) 십이지장궤양과 위궤양 환자에서 lansoprazole 60mg 투여 전후 보행성 24시간 위내산도검사에서 pH 4 이하의 백분율시간은 십이지장궤양 환자에서 투여전 $83.3 \pm 6.72\%$ 이었고 lansoprazole 60mg 투여 1주일후에는 $32.26 \pm 9.22\%$ 이었다. 위궤양 환자에서는 약제 투여전 $44.05 \pm 17.69\%$ 이었고 약제 투여 후 1주일 뒤의 검사는 $16.26 \pm 9.11\%$ 이었다(Fig. 4).

5) Lansoprazole 60mg 투여한 정상대조군의 투여 전후 24시간 보행성위내산도검사의 pH 4 이하의 백분율시간의 감소율은 lansoprazole 60mg 을 투여한 십이지장궤양 환자의 백분율시간의 감소율과 유의있는 차이가 있었다($P=0.011669$). 또한 lansoprazole 60mg 투여한 정상대조군의 투여전후 보행성 24시간 위내산도검사의 pH 4 이하의 백분율시간의 감소율은 lansoprazole 60mg 을 투여한 위궤양환자의 백분율시간의 감소율과 유의있는 차이가 있었다($P=0.0416$).

고 안

위산분비를 억제하는 PPI 제제는 축적효과가 있기 때문에 본 연구에서는 임상적으로 처음 투여한 후의

위산분비 억제력을 측정하기 보다는 7일간 lansoprazole 을 투여한 후 위산분비능과 24시간 보행성위내산도검사를 사용하여 위산분비 억제력을 측정하였다¹⁹⁾. 정상인에서 lansoprazole 30mg 과 60mg 을 투여하였을 때 위산분비능은 60mg 투여군에서 기저위산분비와 최대위산분비가 더 많이 감소되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 이는 lansoprazole 30mg 의 투여로도 이미 위내산도를 상당정도 증가시키기 때문에 lansoprazole 을 60mg, 90mg, 120mg 을 투여하여도 30mg 투여군과 유의있는 차이가 없다는 결과가 이를 뒷받침하고 있다²⁰⁾. 또한 보행성 24시간 위내산도의 pH 4 이하의 백분율시간 억제력은 60mg 을 투여하였을 때 유의있는 변화가 있었으나, 평균 위내 pH는 유의한 변화가 없었다. 보행성 24시간 위내산도의 pH 4 이하의 백분율시간 억제력이 60mg을 투여하였을 때 위산억제력에서 유의있는 변화가 있었으나, 이는 proton pump의 재생이나 재활성화와 연관이 있으리라 생각이 되고, 다른 기저위산분비, 최대위산분비나 평균 위내 pH는 유의한 차이가 없었으므로 30mg 투여시보다 크게 위산억제력이 증가되었다고 결론내리기는 어렵다.

위궤양이나 십이지장궤양 환자에서 lansoprazole 60mg 을 투여하였을 때 위내산도를 억제하는 pH 4 이하의 백분율시간 감소가 lansoprazole 60mg 을 투여한 정상대조군 보다 유의있게 감소되어 있으며 lansoprazole 30mg 을 투여한 정상대조군과 차이가 없다는 점은 소화성궤양 환자에서 위내 산도를 억제하는데는 더 많은 용량의 약제가 필요함을 시사하고 있다. 특히 십이지장궤양 환자에서 *H. pylori* 감염은 위산의 분비를 증가시킨다고 알려져 있다¹⁰⁾. *H. pylori*가 위산분비를 증가시키는 기전은 확실하지는 않으나 *H. pylori* 감염으로 인한 고가스트린 혈증과 이런 증가된 가스트린에 대한 비정상적인 위산분비반응이 위산을 증가시키는 원인으로 생각되고 있다^{11, 12, 21)}. 따라서 십이지장궤양환자에서는 위산분비가 증가되어 있기 때문에 정상인에서와 같은 정도의 위산분비억제력을 얻기 위하여는 약제용량을 증가시킬수 있다는 설

명이 가능하다. 그러나 이외에도 위산분비억제제의 능력을 측정하는데는 다음과 같은 점을 고려하여야 한다. 즉 혈장 PPI 농도와 24시간 위내산도를 억제하는 정도와는 상관관계가 없다는 점이다²²⁾. 24시간 위내산도를 억제하는 능력은 처음에 위산의 분비를 억제하는 능력과 위산분비를 억제하는 기간과 관계가 있다. 따라서 약제투여후 2~4시간 후에 혈중 PPI 농도와 최대위산분비능과의 유의한 상관관계는 처음에 위산분비의 억제정도가 전신적인 약물의 농도와 관계가 있으며 이는 벽세포내 PPI 제제의 농도와 관련이 있다. 그러나 PPI 제제는 대략 3~5시간 후에는 혈중에서 배설되며 위산억제기간은 proton pump의 재생이나 재활성화(reactivation)와 연관이 있다. 따라서 위산분비능력이 회복되는 속도는 혈중 PPI 농도와 관계없이 개개인의 차이가 있다. 따라서 반드시 혈장 PPI 농도와 위산분비억제능과 유의한 상관관계가 존재하지 않는다. 다른 하나의 설명으로는 24시간 위내산도의 day-to-day variation으로 실제 위산분비의 정도를 판단하는 데 영향을 미칠수도 있다. 본 실험에서는 약제투여후에 오히려 위산분비가 증가되는 환자가 없었지만 약제투여후 오히려 위산분비가 증가된 환자가 있었다는 것은 다른 보고가 이런 사실을 뒷받침해 주고 있다²²⁾. 또한 같은 사람에서 위내 산도의 중앙값 (median intragastric acidity)의 day-to-day variation 정도가 50% 이상이라는 보고도 이와 같은 사실을 시사하는 소견이라 할 수 있다²³⁾. 따라서 이런 변화는 약제투여전과의 비교나 위약군과의 비교에서 각각의 환자의 약제효과를 측정하는데 영향을 줄 수가 있다.

그러나 임상적으로 정상인에서와 같은 정도의 위산분비억제력을 얻기 위하여 십이지장궤양 환자나 위궤양 환자에서는 더 많은 용량의 PPI 제제가 필요하며 개인의 위산분비능의 day-to-day variation의 변화나 proton pump의 재생력등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

소화성 궤양의 원인으로 *Helicobacter pylori* 감염과 이에 의한 위산분비의 증가가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져있다. 최근 개발된 proton pump inhibitor 제제의 하나인 Lansoprazole은 강력한 위산억제제로 알려져 있어서 소화성 궤양의 치료, 특히 *Helicobacter pylori* 제균요법에 사용되고 있다. 저자들은 Lansoprazole 투여 후 정상인과 소화성 궤양 환자에서 보행성 24시간 위내산도의 변화와 위산분비능의 변화를 알아보기 위하여 본 연구를 시작하였다.

방 법 :

대상환자는 성모병원 및 부평성모자애병원에 내원하여 내시경 검사로 확진된 십이지장궤양 환자 15명, 위궤양 환자 11명을 대상으로 하였다. 정상대조군과 소화성궤양환자에서 Lansoprazole 투여 전과 Lansoprazole 30mg 또는 60mg를 7일동안 투여 후 위산분비능검사와 보행성 24시간 위내산도검사를 각각 시행하였다. 위산분비능검사는 기저위산분비와 tetragastrin 투여 후 최대위산분비를 측정하였고 보행성 24시간 위내산도검사에서 pH 4 이하의 백분율 시간의 변화를 측정하였다.

결 과 :

1) 정상대조군에서 7일 동안 Lansoprazole 30mg 투여후, 기저위산분비는 89% 억제되었고, 최대위산분비는 76% 억제되었다. Lansoprazole 60mg 투여후, 기저위산분비는 98.2% 억제되었고 최대위산분비는 87.6% 억제되었다.

2) 정상대조군에서 7일 동안 Lansoprazole 30mg 투여후, 보행성 24시간 위내산도검사서 pH 4 이하의 백분율 시간이 56% 감소되었고, Lansoprazole 60mg 투여시에는 67% 감소되었다.

3) 십이지장궤양환자에서 Lansoprazole 60mg 투여후 24시간 보행성위내산도검사서 pH 4 이하의

백분율 시간은 83%에서 32%로 감소하였고, 위궤양 군에서 Lansoprazole 60mg 투여후 보행성 24시간 위내산도검사에서 pH 4 이하의 백분율시간은 44%에서 16%로 감소하였다.

4) Lansoprazole을 60mg 투여한 정상대조군의 투여 전후 24시간 보행성 위내산도검사에서 pH 4 이하의 백분율시간의 감소는 Lansoprazole 60mg을 투여한 위 궤양 환자와 십이지장궤양환자의 24시간 보행성위내산도검사에서 pH 4 이하의 백분율 시간의 감소에 비해 유의있게 높았다($P=0.011669$, $P=0.0416$).

결 론 :

십이지장궤양환자에서는 정상인과 같은 정도의 위 산분비억제를 위하여 좀더 많은 양의 약제투여가 요구 된다.

참 고 문 헌

1. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S116-128
2. Blaser MJ. *Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease*. *Gastroenterology* 1987;93:371-383
3. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N. *Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation*. *BMJ* 1991;302:1302-1305
4. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N. *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma*. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131
5. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii*. *N Engl J Med* 1991;325:1132-1136
6. Forman D. *The prevalence of Helicobacter pylori in gastric cancer*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:71-76
7. Calvert R, Randerson J, Evans P, Cawkwell L, Lewis F, Dixon MF. *Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori-associated gastritis to low-grade MALToma*. *Lancet* 1995;345:26-27
8. Parsonnet J, Hanson S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke EA, Jellum E. *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma*. *New Engl J Med* 1994;330:1267-1271
9. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diso TC, Pan L, Mochini A, DeBoni M. *Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577
10. El-Omar E, Penman ID, Ardill JES, Chittajallu RS, Howie C, McColl KEL. *Helicobacter pylori and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease*. *Gastroenterology* 1995;109:681-691
11. Gillen D, El-Omar E, McColl KEL. *Parietal cell sensitivity to gastrin distinguishes H. pylori infected DU patients from infected healthy volunteers*. *Gut* 1995;37 Suppl 1:A8
12. Mulholland G, Adrill JES, Fillmore D, Chittajallu RS, Fullerton GM, McColl KEL. *Helicobacter pylori related hypergastrinemia is the result of a selective increase in gastrin 17*. *Gut* 1993;34:757-761
13. Tytgat GNJ, Dixon MF. *Helicobacter pylori infection: Role in peptic ulcer disease*. Kluwer Academic Publishers, London 75, 1993

14. Tytgat GNJ, Dixon MF. *Acid pump inhibitors and acid-related disorders. Adis International, Osaka*, 79, 1994
15. Cayla R, Zerbib F, De Mascarel A, Lamouliatte H. *Dual therapy with high dose of omeprazole versus triple therapy using omeprazole in combination with two antibiotics for H. pylori eradication: results of a randomized controlled trial among 100 patients. Am J Gastroenterol* 1994;89:1366
16. Katelaris PH, Patchett SE, Zhang ZW, Domizio P, Lowe DG, Farthing MJG. *A randomized prospective comparison of omeprazole and clarithromycin versus omeprazole and amoxicillin for the eradication of Helicobacter pylori. Gastroenterology* 1994;106:A104
17. Logan RPH, Gummertt PA, Thomas P, Haris A, Schaufelberger HD, Walker MM. *The dose and frequency of omeprazole influence the eradication rate of dual therapy. Acta Gastroenterol Belg* 1993;56:Suppl 140
18. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Nicholas Shaw P, Idstrom J, Cederberg C, Spiller RC. *Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice. Gastroenterology* 1996;111:358-367
19. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. *Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitor-on pentagastrin stimulated acid secretion in man. Gut* 1983;24:270-276
20. Timmer W, Ripke H, Kleist P, Ehrlich A, Wieckhorst G, Lucker PW, Fuder H. *Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17:489-495
21. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JES, McColl KEL. *Eradicating Helicobacter pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. Gut* 1993;34:1060-1065
22. Cederberg C, Thomson A, Mahachai V, Westin J, Kirdeikis P, Fisher D, Zuk L, Marriage B. *Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. Gastroenterology* 1992;103:913-918
23. Merki HS, Witzel L, Walt RP, Cohnen E, Harre K, Heim J, Mappes A, Rohmal J. *Day to day variation of 24-hour intragastric acidity. Gastroenterology* 1988;94:887-891