

위장관 외 질환에서 *Helicobacter pylori* 감염의 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

최 연 호

Treatment of *H. pylori*-associated extragastric diseases

Yon Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sunkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Besides *H. pylori*'s well-known roles in gastroduodenal diseases, some authors have proposed a link between *H. pylori* and a number of extragastric diseases involving the cardiovascular, pulmonary, hepatobiliary, hematologic, and other systems. Most of these reports are epidemiological or eradication trials. Idiopathic thrombocytopenic purpura and iron-deficiency anemia are the diseases that show the strongest link with *H. pylori* infection. According to American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *H. pylori* Infection, unexplained iron-deficiency anemia belongs to controversial indications for diagnosis and treatment of *H. pylori*. Many cases relating *H. pylori* infection to iron-deficiency anemia have been described in the literature and *H. pylori* infection has emerged as a cause of refractory iron-deficiency anemia which is unresponsive to oral iron therapy. *H. pylori*-associated iron-deficiency anemia can be treated by *H. pylori* eradication. The mechanism by which *H. pylori* infection contributes to iron-deficiency anemia remains unclear. *H. pylori*-associated iron-deficiency anemia seems to develop in populations at increased risk for iron depletion. When pubescent girls, including athletes, are found to have iron-deficiency anemia refractory to iron administration, they should be evaluated for *H. pylori* infection. (Korean J Med 75:508-514, 2008)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Extragastric manifestation; Iron-deficiency anemia; Idiopathic thrombocytopenic purpura; Treatment

서 론

*H. pylori*는 위십이지장 질환 외에도 다양한 질병과 연관이 되어 있다고 알려져 있다. 본 강좌에서는 *H. pylori*와의 관련성이 임상적으로 보고된 위장관 외 질환과 *H. pylori* 박멸로 인하여 치료 효과가 보고된 위장관 외 질환으로 나누어 고찰하고, 2007년 발표된 American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *H. pylori* Infection에서 치료 적응증에 포함된 철분 결핍 빈혈에 대해 자세히 논하여 보고자 한다.

*H. pylori*와의 관련성이 보고된 위장관 외 질환

1. 심혈관계 질환

여러 연구에서 *H. pylori*와 허혈성 심질환(ischemic heart disease)의 관련성에 대하여 보고하고 있다. 만성적 감염이 혈관벽 손상 및 죽상판(atheromatous plaque) 발생에 어떠한 역할을 하는 것으로 생각되기 때문이다. Mendall 등¹⁾이 1994년 허혈성 심질환 환자에서 *H. pylori* 감염률이 높은 것을 처음 보고한 이래로 여러 보고가 나오고 있는데 Franceschi 등²⁾은 죽상경화증의 초기 단계에 *H. pylori* 감염에 의한 염증이 관련되어 있다고 가정하였다. 우리나라의 연구로는 58,981명의 건강 검진 프로그램 분석에서 *H. pylori* 감염자

Table 1. Studies concerning a relationship between *H. pylori* and iron-deficiency anemia³⁴⁻⁴⁵⁾

| Author | Year | Country | Type of Study | Subjects | Cases (n) | Results |
|----------------|------|---------|---|---------------|--------------------------|--|
| Dufour | 1993 | Italy | Case report | Adolescent | 1 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Marignani | 1997 | Italy | Case report | Adolescent | 1 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Carnicer | 1997 | Spain | Case report | Child | 1 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Barabino | 1999 | Italy | Case series | Children | 4 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Choe | 1999 | Korea | Randomized controlled trial | Adolescents | 43 | <i>H. pylori</i> (+) IDA patients after eradication had increased Hb compared with placebo |
| Choe | 2000 | Korea | Population survey | Adolescents | 375 | <i>H. pylori</i> -associated IDA as a risk factor for subnormal growth at puberty |
| Choe | 2000 | Korea | Population survey | Adolescents | 937 | Prevalence of <i>H. pylori</i> infection with refractory IDA much higher than in normal population |
| Konno | 2000 | Japan | Case series | Adolescents | 6 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Ashorn | 2001 | Finland | Case series | Children | 7 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Choe | 2001 | Korea | Controlled trial in IDA/ <i>H. pylori</i> seropositives | Adolescents | 12 athletes, 10 controls | Significant increases in Hb, iron, and ferritin after <i>H. pylori</i> eradication c/w controls given iron therapy |
| Sugiyama | 2002 | Japan | Case series | Adult females | 2 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Kostaki | 2003 | Greece | Case series | Children | 3 | Resolution of IDA by <i>H. pylori</i> eradication |
| Hacihanefioglu | 2004 | Turkey | Case series | Adult females | 14 | Increase in Hb, iron, transferrin saturation, no change in ferritin |

의 경우 total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, apolipoprotein B 값이 높게 나오고 HDL-cholesterol과 apolipoprotein A1이 낮게 나와 *H. pylori* 감염이 심혈관계 위험요인과 연관되어 있다고 보고하였다³⁾. 그러나 Kanbay 등⁴⁾은 151명의 관상동맥 질환 환자와 149명의 대조군 연구에서 *H. pylori*가 역학적으로 관련되지 않았다고 발표하였다.

2. 폐질환

소수의 연구에서 만성 기관지염과의 연관성에 대해 보고

된 바 있다^{5, 6)}. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 *H. pylori* 감염율이 높았으며 COPD의 중증도와 *H. pylori* IgG 항체가 사이에 양의 상관관계가 있다는 보고도 있다⁷⁾.

3. 대장 및 간담도 질환

Fujimori 등⁸⁾은 *H. pylori*가 감염된 40~80세 여자 환자에서 대장암의 위험이 증가하였다고 보고하였고, Mizuno 등⁹⁾은 감염 양성군에서 선종성 용종(adenomatous polyp) 유병률이 증가하여 대장암과 관련이 있다고 주장하였다.

*H. pylori*가 담도에서 발견된 이후 담도계 질환에 미치는 영향에 대해 연구가 진행되었다. 몇몇 보고에 따르면 *H. pylori*가 담도 세포 증식과 관련이 있고 결국 간담도계의 압 유발에 유리한 환경을 만든다고 하였다^{10, 11}. Bulajic 등¹²은 대조군에 비교하여 담도계 선암 환자에서 *H. pylori* 특이 DNA가 9.9배 높게 발견된다고 보고하였다. 하지만 내시경을 통해 시료를 채취할 때 위액에 의한 오염 가능성 등의 교란 변수가 존재하기 때문에 이 모든 결과들의 신뢰성에 의문이 남을 수 있다.

4. 그 외 질환

그 동안 *H. pylori* 감염과 관련이 있다고 보고된 다른 질환들은 만성 특발성 두드러기(chronic idiopathic urticaria)¹³, 당뇨 환자에서의 인슐린 저항성¹⁴, 자가면역성 갑상선 질환¹⁵, 설염¹⁶, 파킨슨병¹⁷, 자궁 내 태아 성장부진¹⁸, 소아의 특발성 저신장¹⁹, 불임²⁰, 류마티스 관절염²¹ 등이 있고 위장에서 생산되는 그렐린 호르몬과의 연관성²²도 보고된 바 있다.

H. pylori 박멸로 치료효과가 보고된 위장관 외 질환

1. 두경부 질환

Otasevic 등²³은 *H. pylori* 감염이 anterior uveitis를 유발할 수 있다고 보고하였고 Sacca 등²⁴은 blepharitis 환자군에서 감염율이 높고 박멸치료 후에 증상이 호전되었다고 발표하였다. 그 외 여러 연구에서 중이염 환자의 middle ear effusion에서 *H. pylori*가 검출된 바 있다²⁵⁻²⁷. *H. pylori* 양성인 acne rosacea 환자 52명에서 박멸치료를 시행하였더니 51명에서 호전되었다는 연구도 있다²⁸.

2. 특발성 혈소판 감소성 자반증

특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)의 병리기전에서 *H. pylori*의 역할은 많은 연구에서 확인되었다. Suzuki 등²⁹과 Hayashi 등³⁰의 연구 모두에서 박멸치료 후에 ITP가 호전되는 것을 보고하였다. Veneri 등³¹은 *H. pylori* 양성 ITP 환자에서 HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*14, HLA-DQB1*03 빈도가 감염 음성군보다 높다고 하였고, Franchini 등³²은 *H. pylori*가 Von Willebrand 인자와의 상호작용을 통해 혈소판 응집을 유도함으로써 ITP를 일으키는 유발인자로 작용할 수 있음을 보고하였다.

3. 철분 결핍 빈혈

1990년대에 들어 궤양 등의 장 내 출혈의 증거가 없으며 다른 증상이 전혀 없는 *H. pylori* 위염 환자가 철분 결핍 빈혈을 동반하는 증례들이 보고되기 시작하였고 이 환자들은 철분 투여에 반응이 없다가 *H. pylori*의 박멸 후 빈혈이 호전되는 양상을 보였다. 이러한 임상양상을 보이는 경우에 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈(*H. pylori*-associated iron-deficiency anemia)이라 통칭하는데, 최근 들어 문헌상에 철분 결핍 빈혈과 *H. pylori* 감염 사이의 연관성에 대한 기전을 연구하는 보고도 많아지고 있다.

1993년 Dufour 등은 철분 약제의 투여에도 좋아지지 않는 원인 모르는 철분 결핍 빈혈을 가진 7세 환자에서 *H. pylori*에 의한 만성 위염을 발견하고 *H. pylori*를 박멸한 이후에 빈혈이 소실되었다고 보고하였다³³. 환자는 영양 부족이 없었고, 대변 내 잠혈 반응도 음성이었으며 특별한 장 증세를 호소하지도 않았고 위장의 *H. pylori* 감염 이외에는 모든 검사가 정상이었다. 이 보고가 나온 후 비슷한 증례들이 발표되었는데 대부분 높은 연령의 소아들이었다(표 1)³⁴⁻⁴⁵.

소아 소화기 영양을 전공한 저자의 경우 혈액학적으로 빈혈의 원인을 발견하지 못하여 전과된 환자에서 내시경을 포함한 위장관 검사가 모두 정상을 보이고 단지 위장 내 *H. pylori* 감염만 존재하여 이를 박멸 치료하였더니 빈혈이 호전되는 양상을 많이 경험한 바 있다. 특히 저자는 이 과정에서 매우 흥미로운 사실을 발견하게 되었는데 이들 *H. pylori*-관련성 철분 결핍 빈혈 환자 중 상당수가 운동선수로서 체육고 등에 다니는 청소년들 그 중에서도 특히 여성이었다. 저자는 1999년 이들을 대상으로 무작위 위약-대조군 연구를 발표하였다³⁷. 철분 결핍 빈혈을 가지고 있는 43명의 사춘기 아동을 대상으로 하였는데 모두 대변 내 잠혈 반응이 음성이었으며 내시경 상 출혈의 증거가 없었다. 이 중 22명이 *H. pylori*에 감염되어 있었으며 이들을 다음 세 군 중 한 군으로 무작위 배정하였다. 철분 투여 및 *H. pylori* 박멸 요법을 받은 군; 박멸 요법과 위약 철분을 받은 군; 철분만 투여받고 위약 박멸 요법을 받은 군. 그 결과 철분을 투여받거나 투여받지 않건 간에 박멸 요법이 시행된 경우 박멸 요법 없이 철분만 투여받은 군보다 치료 후 8주에 빈혈이 호전됨을 알 수 있었다($p < 0.01$). 또한 난치성 철분 결핍 빈혈을 가지고 있는 사춘기 아동 21명을 대상으로 한 개방 연구에서 3개월 간 철저히 철분이 투여된 11명 *H. pylori* 양성 환자의 빈혈은 변화가 없었고, 이들에 대해 *H. pylori* 박멸 요법

Table 2. Indications for diagnosis and treatment of *H. pylori* - American College of Gastroenterology Guideline⁴⁸⁾

| | |
|---------------|---|
| Established | active peptic ulcer disease (gastric or duodenal ulcer) confirmed history of peptic ulcer disease (not previously treated for <i>H. pylori</i>) gastric MALT lymphoma (low grade) after endoscopic resection of early gastric cancer uninvestigated dyspepsia (depending upon <i>H. pylori</i> prevalence) |
| Controversial | nonulcer dyspepsia GERD persons using nonsteroidal anti-inflammatory drugs unexplained iron deficiency anemia populations at higher risk for gastric cancer |

Table 3. Recommendation of Maastricht III Consensus Report for eradication of *H. pylori* infection⁴⁹⁾

1. patients with gastroduodenal diseases such as peptic ulcer disease and low grade gastric, mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma
2. patients with atrophic gastritis
3. first degree relatives of patients with gastric cancer
4. patients with unexplained iron deficiency anaemia
5. patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.

을 시행한 결과 의미있게 헤모글로빈과 ferritin이 증가함이 증명되었다($p=0.0002$)⁴⁶⁾. 이탈리아의 한 보고에서도 *H. pylori* 감염 환자는 구강으로 섭취한 철분을 정상 대조군에 비해 덜 흡수하며 균 박멸 후 2개월 내 철분 흡수가 정상화되었다고 하였다⁴⁷⁾.

***H. pylori* 치료 적응증과 철분 결핍 빈혈**

실제 임상에서 상기 언급된 질환을 만나게 될 때 모두 *H. pylori* 검사를 하고 또 치료를 해야만 할까? 물론 그렇지 않다. 대부분의 질환에서 가설로 주장하고 있고 확실한 증거가 부족하기 때문이다. 2007년 발표된 American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *H. pylori* Infection은 표 2과 같다⁴⁸⁾. 이 가이드라인에는 지금까지 보고된 *H. pylori* 감염의 위장관 외 증상 중에서 유일하게 철분 결핍 빈혈이 치료의 적응증으로 들어가 있다. 또한 2007년 Maastricht III Consensus Report⁴⁹⁾에 따르면 표 3에 기술된 다섯 경우에 박멸치료가 권유된다고 하였다. 여기에서도 위장관 외 증상으로는 철분 결핍 빈혈과 만성 특발성 혈소판 감소증만이 치료의 적응증으로 되어 있다. 이미 소아에서는 1999년 북미 및 유럽 소아소화기영양학회에서 원인 모르는 철분 결핍 빈혈 환자에서 *H. pylori* 감염이 발견될 경우 균

의 박멸이 빈혈 치료에 효과적일 수 있다고 권고하여 왔다⁵⁰⁾.

H. pylori 감염이 철분 결핍 빈혈을 유발하는 기전으로는 4가지의 가설이 있다. 첫째, 만성 미란성 위염에 의한 잠혈 소실이다^{51, 52)}. 그러나 대부분의 문헌에 의하면 내시경을 시행했을 때 궤양과 같은 출혈의 증거를 발견할 수 없었고, 대변 잠혈 반응 검사 역시 모두 음성이었기 때문에 *H. pylori* 감염 시 만성적인 잠혈 소실에 의한 철분 결핍의 기전은 현재 설득력이 없어 보인다. 둘째, 만성 위염과 저산증(Hypo- 혹은 Achlorhydria)에 의한 철분 흡수 감소이다. Annibale 등⁵³⁾은 *H. pylori* 감염 유무 그리고 철분 결핍 빈혈 동반 유무 간에 위산도와 아스코르빅 산의 농도를 비교하여 *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈 환자에서 위액 내 아스코르빅 산 농도가 가장 낮았다고 하였으나 위축성 체부 위염 환자의 경우 위산도와 아스코르빅 산의 농도가 *H. pylori* 치료 전후에 차이가 없어 이 기전 만으로는 철분 결핍을 모두 설명하기에 부족한 것으로 보인다. 셋째, *H. pylori*에 의한 철 소비 증가이다^{54, 55)}. 대부분의 박테리아와 마찬가지로 *H. pylori*도 살아 가는데 있어서 철분을 필요로 한다. 그러나 *H. pylori*에 의해 이용되는 철분의 양이 숙주에게 철분 결핍 빈혈을 일으킬 정도로 심각할 수 있을 정도인지에 대해서는 아직 논란의

여지가 많다. 마지막으로 철분의 위점막 내 격리(Sequestration)이다. Barabino 등³⁶⁾은 철 동역학 연구를 통해 *H. pylori* 감염 시에 위장 내에서 철분이 흡수된 후 골수로 이동하지 못하고 격리된다는 것을 보고하였다. 최근 연구에서 *H. pylori* 감염 시 lactoferrin의 점막 내 증가의 결과가 보고되고 있다. 이에 기초하여 저자가 실험해 본 결과 *H. pylori* 감염 시 특히 철분 결핍 빈혈이 동반된 환자에서 위 점막에 lactoferrin이 의미있게 증가하는 것을 확인하였다⁵⁶⁾. 이는 *H. pylori*가 human lactoferrin receptor 시스템에 의해 철분을 획득하고 이것이 *H. pylori* 감염의 병적 기전에 주요한 역할을 할 것이라는 것을 시사한다 하겠다.

결 론

지금까지 보고된 위장관 외 증상을 보이는 *H. pylori* 관련 질환 중에서 치료를 권고 받고 있는 것은 철분 치료에 반응이 없는 원인 불명의 철분 결핍 빈혈 그리고 특발성 혈소판 감소성 자반증 뿐이다. *H. pylori* 관련 철분 결핍 빈혈 환자는 주로 체내 철분 부족에 취약한 사춘기 청소년 특히 여성에 많으며 운동 선수군에서도 자주 볼 수 있다. 철분의 공급만으로는 이 빈혈이 호전되지 않으며 *H. pylori*의 박멸 후 빈혈은 치료된다.

중심 단어: 헬리코박터 파이로리; 위장관 외 증상, 철분 결핍 빈혈; 특발성 혈소판 감소성 자반증

REFERENCES

- 1) Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 71:437-439, 1994
- 2) Franceschi F, Leo D, Fini L, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Roccarina D, Nista EC, Cazzato AI, Lupascu A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and ischemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis* 37:301-308, 2005
- 3) Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol* 102:411-417, 2005
- 4) Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Muderrisoglu H. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 50:2071-2074, 2005
- 5) Caselli M, Zaffoni E, Ruina M, Sartori S, Trevisani L, Ciaccia A, Alvisi V, Fabbri L, Papi A. *Helicobacter pylori* and chronic bronchitis. *Scand J Gastroenterol* 34:828-830, 1999
- 6) Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med* 99:1213-1216, 2005
- 7) Gencer M, Ceylan E, Yildiz ZF, Aksoy N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration* 74:170-175, 2007
- 8) Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 40:887-893, 2005
- 9) Mizuno S, Morita Y, Inui T, Asakawa A, Ueno N, Ando T, Kato H, Uchida M, Yoshikawa T, Inui A. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 117:1058-1059, 2005
- 10) Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, Tsuneoka N, Kitajima T, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis* 23:1927-1931, 2002
- 11) Kuroki T, Fukuda K, Yamanouchi K, Kitajima T, Matsuzaki S, Tajima Y, Furui J, Kanematsu T. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 49:648-651, 2002
- 12) Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, Mueller P, Reischl U, Stimec B, Lehn N, Lowenfels AB, Loehr M. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer* 95:1946-1953, 2002
- 13) Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E, Franceschi F, Ojetti V, Sanz Torre E, Schiavino D, Pola P, Patriarca G, Gasbarrini G. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 43:1226-1229, 1998
- 14) Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, Gun BD, Borazan A, Ustundag Y. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 50:2090-2093, 2005
- 15) Larriza D, Calcaterra V, Martinetti M, Negrini R, De Silvestri A, Cisternino M, Iannone AM, Solcia E. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid disease in young patients: the disadvantage of carrying the human leukocyte antigen-DRB1*0301 allele. *J Clin Endocrinol Metab* 91:176-179, 2006
- 16) Adler I, Denninghoff VC, Alvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. *Helicobacter pylori* associated with glossitis and halitosis. *Helicobacter* 10:312-317, 2005
- 17) Schulz JD, Hawkes EL, Shaw CA. Cycad toxins, *Helicobacter pylori* and parkinsonism: cholesterol glucosides as the common denominator. *Med Hypotheses* 66:1222-1226, 2006

- 18) Eslick GD, Yan P, Xia HH, Murray H, Spurrett B, Talley NJ. Foetal intrauterine growth restrictions with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1677-1682, 2002
- 19) Ertem D, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* may influence height in children independent of socioeconomic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35:522-526, 2002
- 20) Figura N, Piomboni P, Ponzetto A, Gambera L, Lenzi C, Vaira D, Peris C, Lotano MR, Gennari L, Bianciardi L, Renieri T, Valensin PE, Capitani S, Moretti E, Colapinto R, Baccetti B, Gennari C. *Helicobacter pylori* infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:663-669, 2002
- 21) Zentilin P, Serio B, Dulbecco P. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1291-1299, 2002
- 22) Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Wen CY, Nakazato M, Kohno S. Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol* 11:1644-1648, 2005
- 23) Otasevic L, Walduck A, Meyer TF, Aebischer T, Hartmann C, Orlic N, Pleyer U. *Helicobacter pylori* infection in anterior uveitis. *Infection* 33:82-85, 2005
- 24) Sacca SC, Pascotto A, Venturino GM, Prigione G, Mastromarino A, Baldi F, Bilardi C, Savarino V, Brusati C, Rebora A. Prevalence and treatment of *Helicobacter pylori* in patients with blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:501-508, 2006
- 25) Morinaka S, Tominaga M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in the middle ear fluid of patients with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:791-794, 2005
- 26) Yilmaz MD, Aktepe O, Cetinkol Y, Altuntas A. Does *Helicobacter pylori* have role in development of otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69:745-749, 2005
- 27) Kutuluhan A, Yurttas V, Akarca US, Aydn A, Tuncer I, Ugras S. Possible role of *Helicobacter pylori* in the etiopathogenesis of chronic of chronic otitis media. *Otol Neurotol* 26:1125-1127, 2005
- 28) Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16:328-333, 2002
- 29) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 100:1265-1270, 2005
- 30) Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashiro E, Kounami S, Yoshikawa N. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 47:292-295, 2005
- 31) Veneri D, De Matteis G, Solero P, Federici F, Zanuso C, Guizzardi E, Arena S, Gaio M, Pontiero P, Ricetti MM, Franchini M. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets* 16:307-311, 2005
- 32) Franchini M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: proposal of a new pathogenic mechanism involving *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 65:1128-1131, 2005
- 33) Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17:225-227, 1993
- 34) Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, Annibale B. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 32:617-622, 1997
- 35) Carnicer J, Badia R, Argemi J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25:441, 1997
- 36) Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28:116-119, 1999
- 37) Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 4:135-139, 1999
- 38) Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 82:136-140, 2000
- 39) Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 88:178, 2003
- 40) Konno M, Muraoka S, Takahashi M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31:52-56, 2000
- 41) Ashorn M, Ruuska T, Makiperna A. *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scand J Gastroenterol* 36:701-705, 2001
- 42) Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 139:100-104, 2001
- 43) Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, Shimodan M, Asaka M. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 41:491-494, 2002
- 44) Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur J Pediatr* 162:177-179, 2003

- 45) Hacıhanefioglu A, Edeballı F, Celebi A, Karakaya T, Senturk O, Hulagu S. *Improvement of complete blood count in patients with iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection after the eradication of Helicobacter pylori. Hepatogastroenterology* 51:313-315, 2004
- 46) Choe YH, Lee JE, Kim SK. *Effect of Helicobacter pylori eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with Helicobacter pylori infection. Acta Paediatr* 89:154-157, 2000
- 47) Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, Di Bella S, Iovino P, Palumbo A, Tortora R, Amoroso D, Mazzacca G. *Helicobacter pylori impairs iron absorption in infected individuals. Dig Liver Dis* 36:455-460, 2004
- 48) Chey WD, Wong BCY. *American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol* 102:1808-1825, 2007
- 49) Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut* 56:772-781, 2007
- 50) Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. *How should Helicobacter pylori infected children be managed? Gut* 45 Suppl 1:136-39, 1999
- 51) Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. *Syncope leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis. Eur J Pediatr* 150:560-561, 1991
- 52) Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, Stitham S, Gold BD, Gunter EW, Looker AC, Parkinson AJ, Nobmann ED, Petersen KM, Ellefson M, Schwartz S. *Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of Helicobacter pylori gastritis. JAMA* 277:1135-1139, 1997
- 53) Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G. *Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with Helicobacter pylori gastritis and associated iron deficiency anaemia. Gut* 52:496-501, 2003
- 54) Choe YH, Hwang TS, Kim HJ, Shin SH, Song SU, Choi MS. *A possible relation of the Helicobacter pylori pfr gene to iron deficiency anemia? Helicobacter* 6:55-59, 2001
- 55) Jeon BH, Oh YJ, Lee NG, Choe YH. *Polymorphism of the Helicobacter pylori feoB gene in Korea: a possible relation with iron-deficiency anemia? Helicobacter* 9:330-334, 2004
- 56) Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. *Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. J Gastroenterol Hepatol* 18:980-985, 2003