

특발성혈소판감소증에서 위나선균 제균요법의 효과 : 세 가지 증례 보고

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소

송은기·이나리·곽재용·임창열

Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of 3 cases

Eun-Kee Song, M.D., Na-Ri Lee, M.D., Jae-Yong Kwak, M.D. and Chang-Yeol Yim, M.D.

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

There are several reports suggesting *Helicobacter pylori* can initiate and perpetuate idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and eradication of *H. pylori* can increase the platelet counts, however, the prevalence of *H. pylori* infection in patients with ITP is similar to that found in the general population and a recovery of thrombocytopenia after *H. pylori* eradication therapy has not been identified reliably. We report three different cases of *H. pylori* infected patients with ITP who recovered completely after eradication of *H. pylori*. The first case was refractory, the second was recurred after conventional treatment for ITP, and the third was treated with *H. pylori* eradication on first line treatment. We believe that the eradication of *H. pylori* is useful in some patients with ITP in Korea and well controlled randomized study is necessary for further identification of such population. (Korean J Med 74:330-335, 2008)

Key Words : *Helicobacter pylori*; Idiopathic thrombocytopenic purpura

서 론

위 나선균(*Helicobacter pylori*)은 위염, 소화성 궤양의 원인 인자이며 위암 및 위 점막연관성 림프종의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이는 위 나선균에 대한 숙주의 면역학적 반응으로 위 상피 세포에 대한 자가 항체를 생산하거나, cytokine의 분비를 촉진하는 것이 위-십이지장 점막에 손상을 일으키는 기전에 중요한 역할을 하기 때문이라고 생각된다²⁾. 위 나선균은 위 이외에도 심혈관계 질환, 자가면역질환, 악성빈혈과 같은 비소화기계 질환의

발병과도 연관성이 제시되고 있다³⁻⁵⁾. 최근에는 위 나선균이 특발성혈소판감소증의 발생원인 인자가 되며 위 나선균 제균요법 이후 부분관해 또는 완전관해가 된 예들이 보고되고 있고, 일부 전향 연구에서는 긍정적인 결과들을 보고하였다⁶⁻⁸⁾. 하지만 어떤 보고에서는 부정적인 결과들이 나오기도 하였으며, 특발성혈소판감소증 환자에서 위 나선균 감염률이 일반인의 경우와 다르지 않아 아직까지 논란의 여지가 많은 상태이다^{9, 10)}. 국내 연구에서는 소아 빈혈 환자에서 위 나선균과 철결핍성 빈혈과의 상관관계에 대한 보고가 있었으며, 특발성혈소판감소증과 위 나선균과의 연관성에 대한 증례보고

• Received : 2007. 1. 6

• Accepted : 2007. 1. 26

• Correspondence to : Chang-Yeol Yim, M.D., PhD., Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, San 2-20 Geumam-dong, deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea E-mail : cyyim@chonbuk.ac.kr

*This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (0620220-1) and by fund of Chonbuk National University Hospital Research Institute of Clinical Medicine

및 35명의 환자를 대상으로 한 다기관 연구가 있었다¹¹⁻¹³⁾. 국내 다기관 연구 결과에서는 위 나선균 제균요법을 만성 특발성혈소판감소증의 한 치료 방법으로 고려해야 한다고 제시하고 있지만, 치료에 대한 반응율이 28.5%에 불과하였고, 반응 지속 기간도 7.6개월에 불과하여 치료 효과가 기대에 미치지 못해 위 나선균 제균요법을 특발성혈소판감소증의 치료 방법으로 받아들이기에는 아직 논란의 여지가 있는 상태이다¹³⁾.

특발성혈소판감소증은 후천 혈액질환으로 혈소판 감소로 인해 나타나는 점막피부의 출혈을 특징으로 한다. 만성형과 급성형이 있으며, 만성형의 경우는 성인에서 급성형은 주로 소아에서 발생한다. 발생기전으로는 만성형의 경우 혈소판 자가항체에 의한 것으로 생각하고 있다¹⁴⁾. 특발성혈소판감소증의 치료는 자가 항체를 감소시키거나 차단하기 위한 것들로 스테로이드, 감마글로불린, anti-RhD, 비장적출술, 면역억제제들이 사용되고 있다. 이 중에서 스테로이드 요법은 가장 효과적인 치료법으로 고려되고 있다. 그럼에도 불구하고 스테로이드를 중단하게 되면 대부분의 환자에서 재발하여 전체 환자의 약 10~30%에서만 지속적인 관해를 유지할 수 있고, 다른 치료 방법을 모두 동원하여도 약 64%의 환자에서만 혈소판의 상승이 일어나는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 이렇게 기존의 치료방법에 불응성이거나, 치료 약물의 부작용으로 발생하는 면역억제효과로 인해 장기적인 약물치료가 어려운 경우가 있어 부작용이 적은 치료법이 요구되고 있다.

저자들은 최근에 특발성혈소판감소증 진단을 받은 환자들에서 위 나선균 감염을 확인하고 제균요법 시행 후 혈소판 수치의 회복을 보인 3예를 경험하였다. 현재까지 국내에서는 특발성혈소판감소증 환자에서 위 나선균 제균요법의 효과에 대한 많은 연구가 없어, 문헌고찰과 함께 증례보고하는 바이다.

증례 1

환자 : 23세, 남자

주소 : 잦은 비출혈 및 타박상

현병력 : 2004년 8월 군복무 기간 중이던 환자는 잦은 비출혈과 타박상으로 군병원에서 특발성혈소판감소증 진단을 받았으며, 당시 혈소판은 20,000/mm³이었다. 2004년 9월부터 11월까지 3개월간 스테로이드(프레드니솔론 1 mg/kg) 치료를 받았으나 혈소판 상승이 없어 불응성 특발성혈소판감소증 의심하에 제대 후 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 130/90 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃이었으며, 양측 사지에 점상출혈을 보이는 피부병변이 관찰되었으나, 신체검사 소견에서 간비종대를 포함한 다른 이상은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 일반혈액검사에서 혈색소 14.9 g/dL, 백혈구 6,540/mm³, 혈소판 28,000/mm³이었으며, 말초혈액도말소견은 혈소판 감소 이외에 적혈구나 백혈구의 이상은 관찰되지 않았다. 생화학검사에서 총 빌리루빈 0.84 mg/dL, 직접빌리루빈 0.25 mg/dL, LDH 271 U/L, AST 16 IU/L, ALT 8 IU/L이었으며, BUN 15 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL이었다. B형과 C형 간염바이러스 및 HIV 검사에서 모두 음성이었고, 콕스 검사, 항혈소판항체 선별검사, 항핵항체검사에서도 음성이었다.

골수 검사 : 전체 세포 충실도가 60~70%이면서 거대핵세포가 정상적인 수와 성장을 보이는 정상골수소견이었다. 염색체 검사에서도 특이사항은 없었다.

복부초음파 검사 : 간과 비장의 크기가 모두 정상이었다.

임상경과 및 치료 : 내원 당시 스테로이드는 1개월 이상 복용을 중단하였고, 특발성혈소판감소증에 대한 다른 치료는 받지 않고 있었다. 스테로이드에 반응하지 않는 특발성혈소판감소증 진단하에 위 나선균 진단을 위해 시행한 C¹³ 요소호기검사(urea breath test, HelicapTM Capsule을 이용한 Heliprobe test kit)에서 230 cpm으로 양성 반응(기준: 25 cpm 이하 음성, 50 cpm 이상 양성)을 보였고, 위 나선균 제균을 위해 3제 요법(omeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1 g, bid)을 2주간 시행하였다. 제균요법 2주 후 혈소판은 111,000/mm³로 상승하였고, 2개월째 165,000/mm³까지 상승하였다. 1년 6개월이 지난 현재까지 혈소판은 정상치를 유지하였고, 추적기간 중에 혈소판이 150,000/mm³ 이하로 감소한 적은 없었다.

증례 2

환자 : 42세, 남자

주소 : 잇몸 출혈 및 양측 하지에 발생한 점상출혈

현병력 : 2004년 3월 내원 이틀 전부터 지속되는 잇몸 출혈과 1주 전부터 발생한 하지의 점상출혈로 응급실을 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 약물복용 기왕력을 포함하여 특이사항은 없었다.

이학적 소견 : 내원 시 혈압 110/80 mmHg, 맥박 80회/분,

호흡수 22회/분, 체온 36.7℃이었으며, 잇몸에서 소량의 출혈이 있었으나 특별히 점막 손상이나 치아의 이상은 관찰되지 않았다. 양측 하지에 수 mm 크기의 점상출혈이 산재되어 있었고 압통이나 부종은 없었다. 복부 진찰에서 간이나 비장은 촉진되지 않았다.

검사실 소견 : 일반혈액검사에서 혈색소 15.8 g/dL, 백혈구 6,130/mm³, 혈소판 4,000/mm³이었다. 생화학검사에서 총빌리루빈 0.81 mg/dL, 직접빌리루빈 0.32 mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 33 IU/L, BUN 10 mg/dL, creatinine 0.83 mg/dL으로 모두 정상 범위내였고, B형과 C형 간염, HIV에 대한 바이러스 검사에서 모두 음성이었다. 콧수검사, 항혈소판항체 선별검사 및 항핵항체검사에서도 음성이었다.

골수 검사 : 정상이었고, 염색체 이상도 없었다.

복부초음파검사 : 특이소견은 없었다.

임상경과 및 치료 : 2004년 3월 특발성혈소판감소증 진단 하에 2004년 5월까지 3개월간 경구로 프레드니솔론(초기 용량을 60 mg으로 시작하여 4주 이상 유지)을 투약하였다. 이후 시행한 추적검사에서 혈소판이 28,000/mm³으로 유지되고 있었다. 2004년 9월 비장적출술을 위해 입원하였고, 입원 당시 혈소판은 3,000/mm³이었다. 비장적출술 3일 전부터 2일간 감마글로불린을 투약하였고, 혈소판 수혈 이후 비장적출술을 시행하였다. 수술 후 1주째에 혈소판은 82,000/mm³으로 퇴원하였으나 수술 1개월 후 다시 6,000/mm³까지 감소하였다. 부비장 유무를 확인하기 위해 비장스캔을 실시하였으나 음성이었다. 2004년 10월 *H. pylori* 진단 위해 시행한 C¹³ 요소호기검사에서 양성(190 cpm)이어서 2004년 10월에 2주간의 3제 요법(omeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1 g, bid)으로 제균요법을 실시하였다. 제균치료 1개월 후 혈소판은 107,000/mm³까지 상승하였고, 4개월 후에는 152,000/mm³으로 정상 회복되었다. 이후 제균 11개월 후 추적검사에서 혈소판은 18,000/mm³까지 감소하였고, 당시 C¹³ 요소호기검사는 음성이었다. C¹³ 요소호기검사의 위음성을 고려하여 위내시경 검사를 통한 신속 요소분해효소 검사(CLO 검사)나 조직검사를 실시하려 하였으나 혈소판이 낮아서 침습적인 검사의 위험성으로 환자가 거부하여 실시하지 못하였다. 2005년 10월부터 danazole 투약을 시작하였고, 이후 혈소판은 50,000~70,000/mm³을 유지하고 있다. 2005년 12월 혈소판이 70,000/mm³으로 상승하여 위내시경 검사를 실시하였고, 특별히 이상소견은 관찰되지 않았다. 위 전정부에서 점막조직을 채취하여 시행한 신속 요소분해효소 검사에서도 음성으로 확인되었다.

증 례 3

환 자 : 25세, 남자

주 소 : 우연히 발견된 혈소판 감소증

현병력 : 2004년 2월 직장건강검진으로 시행한 일반혈액 검사에서 우연히 혈소판 감소가 확인되어 정밀검사를 위해 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 약물복용 기왕력을 포함하여 특이사항은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6℃이었으며, 신체검사에서는 출혈을 의심할만한 병변이나 간비장종대는 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 일반혈액검사에서 혈색소 14.7 g/dL, 백혈구 6,470/mm³, 혈소판 69,000/mm³이었다. 생화학검사에서 총빌리루빈 0.53 mg/dL, 직접빌리루빈 0.19 mg/dL, LDH 271 U/L, AST 13 IU/L, ALT 13 IU/L, BUN 15 mg/dL, creatinine 0.71 mg/dL으로 모두 정상 범위였고, B형과 C형 간염, HIV에 대한 바이러스 검사에서 모두 음성이었다. 콧수검사 및 항혈소판항체 선별검사, 항핵항체검사 모두 음성이었다.

골수 검사 : 골수 검사를 비롯한 염색체 검사도 정상이었다.

복부초음파검사 : 특이소견은 없었다.

임상경과 및 치료 : 2004년 2월 처음 내원하여 시행한 검사에서 특발성혈소판감소증이 진단되었으나 혈소판이 50,000/mm³ 이상이었기 때문에 특별한 치료를 하지않고 외래에서 1년간 관찰하였고, 혈소판은 60,000~70,000/mm³를 유지하였다. 2005년 3월 속쓰림과 소화불량을 호소하여 시행한 위내시경검사에서는 위체부 점막의 소결절 및 점막하 혈관이 정도로 두드러져 보였고, 위 전정부에 미란이 관찰되었다. 위 전정부에서 채취한 조직으로 시행한 신속 요소분해효소 검사에서 양성, C¹³ 요소호기검사에서 420 cpm으로 양성 반응을 보였다. 2005년 4월부터 2주간 3제요법(omeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1 g, bid)을 시행하였다. 1개월 뒤 시행한 말초혈액검사에서 혈소판이 176,000/mm³까지 상승하였고, 이후 1년 동안 혈소판은 정상 수치를 유지하고 있다.

고 찰

위 나선균은 나선형 그람 음성 간균으로 요소분해효소를 생성하여 위의 산성 환경에 적응하고 위점막의 점액층과 상피세포 사이에 집락을 형성하게 된다. 위 나선균 감염은 위염, 위궤양, 위선암 및 위 점막연관성 림프종의 발생과 밀접

Table 1. Characteristics and outcomes of the patients

Case no.	Age, years (gender)	ITP duration before eradication, months	Previous treatment	Status before eradication	PLT count at diagnosis, $\times 10^3/\text{mm}^3$	PLT count after eradication, $\times 10^3/\text{mm}^3$			Duration of disease free, months	Current status
						1 month	6 months	Last		
1	23 (M)	4	Steroid	Refractory	20	111	181	193	16	Healthy
2	42 (M)	7	Steroid, IVIg, Splenectomy	Recurred	4	107	114	73	11	Danazole after recurrence
3	25 (M)	14	None	Naive	69	176	197	185	12	Healthy

ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; PLT, platelet; IVIg, intravenous immunoglobulin.

한 관련이 있으며¹⁾, 위장관 질환 외에도 철분결핍성 빈혈, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압, 레이노드 현상, 임신오조, 편두통, 만성 두드러기 등과 같은 다양한 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다^{2, 16)}. 또한 Sjögren 증후군, Henoch-Shönlein 자반증, 류마티스관절염, 자가면역갑상선질환, 특발성혈소판감소증과 같은 자가면역질환의 병인과 관련이 있는 것으로 최근 보고되고 있다^{3, 17)}.

특발성혈소판감소증은 출혈성 경향과 저혈소판증의 임상 소견을 보이며, 흔히 골수에서 거대핵세포 수가 증가되고 비장의 크기는 정상이며 혈소판 수명이 단축되는 질환으로, 자가 항체 혹은 면역복합체에 의하여 혈소판이 비장의 세망 내피계통 혹은 드물게 간에서 파괴되는 질환이다. 약물투여 또는 감염이나 전신질환에 의하여 자가항체나 면역복합체가 생성된 경우는 이차성 면역혈소판감소증이고, 뚜렷한 원인을 알지 못하는 경우를 특발성혈소판감소증이라 한다.

저자들은 특발성혈소판감소증에서 위 나선균 제균요법 후 혈소판 상승을 보인 3예를 경험하였다. 각각의 증례는 과거 치료 경력이나 질환의 경과와 정도가 서로 약간씩 차이가 있었다. 첫번째 증례는 스테로이드에 불응성인 특발성혈소판감소증 환자로 이차 구제요법으로 제균요법을 시행하여 장기관해를 얻은 예이고, 두번째 증례는 스테로이드에 불응성이면서 비장적출술에 일시적으로 반응하였다가 재발한 환자로 3차 요법으로 제균요법을 시행하였고 약 11개월간의 관해를 얻었으나 다시 재발한 증례이고, 세번째 증례는 특별히 치료를 하지 않았던 상태에서 일차 요법으로 제균요법을 실시하여 장기관해를 얻은 예이다. 각각의 경우에서 혈소판 감소의 정도와 질환의 이환 기간도 서로 차이가 있었다. 혈소판 감소는 $4,000/\text{mm}^3$ 에서 $69,000/\text{mm}^3$ 까지 차이가 있었고, 질환의 이환 기간은 4개월에서 14개월까지였다(표 1).

특발성혈소판감소증과 위 나선균의 연관성에 대한 다른

연구들을 살펴보면 대개 $20,000/\text{mm}^3$ 이하의 중증 혈소판감소의 경우에는 치료효과가 없었고, 위 나선균 제균요법 이외에 동시에 다른 면역억제제가 사용된 경우도 있어 결과에 영향을 주었을 것으로 생각한다^{6, 13)}. 제균요법 이후 치료효과를 보는 시점도 연구마다 달라 1개월부터 6개월까지 다양하며, 제균요법 이전의 환자 상태도 서로 차이가 있어 제균요법을 일차요법으로 받는 경우도 있고 기존의 치료에 불응성인 경우도 있었다^{6, 9)}. Veneri 등은 비록 소수이지만 치료받은 환자를 세 그룹으로 나눠 분석하였다. 즉, 과거에 치료를 받지 않았던 환자군, 치료 이후 재발한 환자군, 기존의 치료에 불응성인 환자군으로 나뉘었을 때, 불응성인 환자군에서 가장 높은 치료 효과를 보였다고 발표하였다¹⁸⁾. 이번 증례의 경우는 각각이 이 세 가지 환자군에 하나씩 해당하는 경우로 증례 2에서는 비록 장기적인 완전관해를 얻지는 못했지만 일시적으로는 제균요법에 반응하였다고 볼 수 있다. 또한 다른 보고들에서는 중증의 혈소판감소가 있는 환자들이 대장환자에서 배제되었던 것에 비해 이번 증례 중 2예는 낮은 혈소판 수치에서도 위 나선균 제균치료는 혈소판 수치의 개선에 뚜렷한 효과를 보였다(표 1).

위 나선균이 특발성혈소판감소증을 어떻게 일으키는지에 대해서 아직까지 정확히 알려진 바는 없다. 일부 보고에서는 위 나선균 항원과 혈소판의 글라이코프로테인 항원 사이의 분자적 유사성을 한 기전으로 제시하기도 하고⁹⁾, 만성 특발성혈소판감소증 환자로부터 얻은 혈소판 용출물에서 위 나선균 cytotoxin-associated gene A (CagA) 단백질을 인식하는 물질이 확인되었고, 혈소판 용출물에 있는 항 CagA 항체 수준이 제균치료 후 감소하는 것을 관찰하여 보고하기도 하였다¹⁹⁾. 이는 혈소판-관련 면역글로불린 G와 위 나선균 CagA 단백질 사이에 교차반응성은 CagA의 분자학적 유사성이 만성 특발성혈소판감소증 환자의 일정 부분에서 병인

기전으로 역할을 할 수 있음을 시사하고 있다. 위 나선균 CagA 단백질의 아미노산 서열이 아시아와 서구 군주 사이에 상당한 차이가 있고, 각 나라마다 제균치료 후 임상 반응의 차이가 세균의 CagA 상태와 일치한다는 사실은 CagA가 병인기전에 관여할 수 있음을 더욱 지지하고 있다²⁰⁾. 하지만 위 나선균이 실제로 위점막의 상피세포를 침습하지 않기 때문에 항체를 형성하는 기전에 대한 증거는 불충분한 상태이다. 또한 항원항체반응에 의한 현상이라면 제균요법의 효과는 항원이 모두 제거된 후에 나타나야 하기 때문에 수주 이상 걸리는 것이 맞겠으나 이번 증례들에서는 치료에 대한 반응기간이 모두 1개월 이내로 매우 빨라 이러한 항원항체반응에 의한 기전으로 설명하기에는 불충분하겠다.

혈소판 감소가 가장 심하고 여러 가지 기존 치료에 반응을 하지 않았던 두번째 증례의 경우 제균 요법 11개월 뒤 다시 재발하였으나 이전에 비해서는 감소의 정도가 적었다. 아마도 특발성혈소판감소증을 일으키는 원인인자는 한 가지 인자에 의한 것이라기보다는 다양한 인자들이 관여하며, 일부 환자에서는 한 가지 인자에 대한 치료만으로는 충분한 효과가 나타나지 않음을 추정할 수 있겠다.

세 가지 증례 모두에서 남자 환자가 치료 효과를 보았는데, 일반적으로 위 나선균 감염율이 성별에 따라 차이가 나지 않고, 35명을 대상으로 한 국내연구의 결과에서도 성별에 따른 치료 효과의 차이는 없었기 때문에 아직까지 남성에서 제균요법의 치료효과가 높다고 보기는 어렵겠다¹³⁾.

결론적으로, 지금까지의 보고들을 미루어 볼 때 위 나선균이 특발성혈소판감소증을 일으키는 하나의 병인이 될 수 있을 것으로 생각되며, 이미 밝혀져 있는 치료들과 더불어 위 나선균 제균 요법이 위 나선균 감염이 동반되어 있는 특발성혈소판감소증 환자의 치료 방법으로 고려될 수 있을 것이다. 또한 제균 요법은 기존의 면역억제요법과 달리 부작용이 거의 없고 치료 비용이 매우 적게 든다는 장점을 가지고 있어 위 나선균 감염 환자에서는 우선적으로 고려될 수 있는 치료법이라고 할 수 있겠다.

요 약

위 나선균 감염이 특발성혈소판감소증을 일으키고 위 나선균 제균요법을 통해 혈소판 수치의 상승을 시킬 수 있다는 몇몇 보고들이 있다. 하지만 위 나선균의 발병율이 특발성혈소판감소증 환자들과 일반인들 사이에 차이를 보이지 않고, 제균요법 이후 혈소판 회복 정도가 보고에 따라 큰 차이를 보이고 있다. 저자들은 최근 세 가지의 다양한 임상상

황에서 위 나선균 제균요법을 통해 성공적인 말초혈액 및 혈소판 수치의 회복 효과를 경험하였기에 보고하는 바이다. 첫번째 증례는 기존의 치료에 불응성 환자였고, 두번째 증례는 재발성 환자였고, 마지막 증례는 초치료로 제균요법을 시행한 경우였다. 저자들은 한국인들 중 일부 환자의 경우에는 위 나선균 제균요법 만으로도 특발성혈소판감소증을 치료할 수 있으며, 향후 많은 수의 환자를 대상으로하는 전향적 연구를 통해 위 나선균 감염과 특발성혈소판감소증 사이의 연관성을 밝힐 수 있는 연구들이 필요하리라 생각한다.

중심 단어 : 위 나선균; 특발성혈소판감소증

REFERENCES

- 1) Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 113:1983-1991, 1997
- 2) Claeys D, Faller G, Appelmek BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* 115:340-347, 1998
- 3) Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 97:1675-1679, 1998
- 4) Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune disease and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 53:223-226, 1999
- 5) Annibale B, Lahner E, Bordi C, Martino G, Caruana P, Grossi C, Negrini R, Delle Fave G. Role of *Helicobacter pylori* infection in pernicious anaemia. *Dig Liver Dis* 32:756-762, 2000
- 6) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352:878, 1998
- 7) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Niitsu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 118:584-588, 2002
- 8) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takaqi A, Oqawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 100:1265-1270, 2005
- 9) Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. Autoimmune thrombocytopenic purpura

- and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 162:1033-1036, 2002
- 10) Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, Jimenez C, Martin G, Martinez JA, Sanz GF, Ponce J, Sanz MA. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 115:1002-1003, 2001
 - 11) 김용주, 박성균, 임호준, 이항. 소아 철결핍성 빈혈과 위장관 질환. *소아과* 42:697-703, 1999
 - 12) Choi DS, Seo YT, Choi SH, Kim HJ, Kim BS. Resolution of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*: a case report. *Korean J Hematol* 38:270-273, 2003
 - 13) Kim BS, Nam SH, Bang SM, Lee JH, Do YR, Kwon KY, Song HS, Ryoo HM, Bae SH, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Yuh YJ, Park E, Lee SJ, Yoon SS, Park S, Kim BK. The clinical efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with *Helicobacter pylori* positive chronic thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol* 40:23-27, 2005
 - 14) He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 83:1024-1032, 1994
 - 15) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88:3-40, 1996
 - 16) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 159:925-940, 1999
 - 17) Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol* 40:499-503, 1996
 - 18) Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampers M, Zanetti F, Pizzolo G. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 87:1177-1179, 2002
 - 19) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitu Y, Ariyoshi K, Nakamura IY, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 124:91-96, 2004
 - 20) Evans DJ Jr, Evans DG. *Helicobacter pylori* CagA: analysis of sequence diversity in relation to phosphorylation motifs and implications for the role of CagA as a virulence factor. *Helicobacter* 6:187-198, 2001