

REVIEW ARTICLE

기능성 소화불량증의 최근 동향

박종규, 허규찬¹, 신철민², 이 혁³, 윤영훈⁴, 송경호¹, 민병훈³, 최기돈; 대한소화기기능성질환·운동학회
울산대학교 의과대학, 건양대학교 의과대학¹, 서울대학교 의과대학², 성균관대학교 의과대학³, 연세대학교 의과대학⁴ 내과학교실

Current Issues in Functional Dyspepsia

Jong Kyu Park, Kyu Chan Huh¹, Cheol Min Shin², Hyuk Lee³, Young Hoon Yoon⁴, Kyung Ho Song¹, Byung-Hoon Min³ and Kee Don Choi; The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Departments of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Konyang University College of Medicine, Daejeon¹, Seoul National University College of Medicine, Seongnam², Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul³, Yonsei University College of Medicine, Seoul⁴, Korea

Functional dyspepsia is one of the most common gastrointestinal disorders encountered in clinical practice. Functional dyspepsia is currently defined by Rome III criteria as the chronic dyspeptic symptoms (postprandial fullness, early satiety, epigastric pain or burning) in the absence of underlying structural or metabolic disease that readily explain the symptoms. According to the Rome III consensus, functional dyspepsia can be subdivided into postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS). Although the Rome III criteria have been published more than 8 years ago, not much effort has been put into validating these criteria and direct scientific evidence supporting the validity of the subdividing functional dyspepsia into PDS and EPS are lacking. This article is intended to review the validity of the Rome III criteria on the subdivisions of functional dyspepsia, i.e. PDS and EPS. The impact of sleep disorder, *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia, and the emerging drug therapies in functional dyspepsia will also be discussed in this article. (Korean J Gastroenterol 2014;64:133-141)

Key Words: Functional dyspepsia; Diagnosis; Sleep disorder; *Helicobacter pylori*

서론

기능성 소화불량증은 가장 흔한 상복부 위장관 증상 중 하나이며, 반복되는 증상의 호전과 악화로 삶의 질을 떨어뜨리고 사회경제적 손실을 초래하는 만성질환이다.¹⁻⁴ 로마기준 III에 근거한 기능성 소화불량증이란 지난 3개월간 만성적인 소화불량 증상이 있었고, 이러한 증상이 적어도 진단 6개월 전부터 발생하였으며, 상부위장관 내시경검사 등으로 이러한 증상을 설명할 수 있는 기질적 질환이나 대사성 및 전신적 원인이 없는 경우로 정의된다.⁵ 로마기준 III에서 소화불량증으로 정의된 증상은 불쾌한 식후포만감, 조기만복감, 명치부위 통증 혹은 쓰림의 네 가지 증상이다. 이 네 가지 증상 중 하나

이상인 경우로 정의되며, 명치통증 증후군(epigastric pain syndrome, EPS)과 식후고통 증후군(postprandial distress syndrome, PDS)의 두 가지 아형으로 분류된다. 그러나 증상에 근거한 아형의 분류를 뒷받침하는 명확한 과학적 근거가 아직 없다.⁵ 로마기준 III는 2006년 개정되었음에도 이 진단기준에 대한 유효성의 평가는 지금까지 거의 이루어지지 않았으나, 최근 유효성을 평가한 연구 결과들이 발표되었다.^{6,7} 많은 연구에서 위식도 역류질환이나 과민성 장 증후군에서 수면장애가 흔히 동반되는 것으로 보고하였다.^{8,9} 이에 비해 기능성 소화불량증에서는 수면장애에 대한 연구가 아직 많지 않으며 최근 일본에서 소규모의 연구이지만 기능성 소화불량증에서 수면장애에 대하여 보고하였다.¹⁰ 기능성 소화불량증의 초기

© 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: 허규찬, 302-812, 대전시 서구 관저동로 158, 건양대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Kyu Chan Huh, Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-812, Korea.
Tel: +82-42-600-8838, Fax: +82-42-600-9090, E-mail: kchuh2020@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

진단으로 *Helicobacter pylori* 검사를 시행하여 양성인 경우 제균 치료를 시행하는 방법은 경험적 산분비 억제제 투여와 비교할 때 1년 후 증상 호전율이 높기 때문에, 서구와 아시아의 진료 지침에서 “*H. pylori* 검사 및 치료” 방법이 권장되고 있다.^{11,12} 최근에 기능성 소화불량증에서 *H. pylori*와 관련된 다양한 병태생리적 기전들이 밝혀지고 있어, *H. pylori* 연관 소화불량증(*H. pylori*-associated dyspepsia)을 기능성 소화불량증과 구별하여 다른 질병단위로 간주하려는 움직임이 있다.¹³ 이번 고찰에서는 최근 이슈화된 이러한 연구결과를 토대로 기능성 소화불량증에서 로마기준 III의 유효성을 알아보고, 기능성 소화불량증의 아형을 PDS와 EPS로 분류한 로마기준 III의 타당성을 역학적, 임상적, 병태생리적 측면에서 알아보고자 한다. 또한 기능성 소화불량증에서 수면장애, *H. pylori* 연관 소화불량증, 그리고 최근에 발표된 새로운 약물치료에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 기능성 소화불량증에서 로마기준 III의 유효성

기능성 소화불량증의 로마기준 II에서는 상복부 통증이 소화불량증의 주 증상이었고, 나머지 7개의 증상(상복부 포만감, 조기만복감, 팽만감, 구역, 상복부 쓰림, 트림, 구도)은 ‘불편감’이란 용어로 그룹화되었다.¹⁴ 그러나 통증과 불편감의 구분이 어려웠으며, 소화불량증이 있는 환자에서 대부분 한 가지 이상의 증상이 동반되었고, 환자들의 증상 표현도 제각각이었다.¹⁴ 따라서 로마 III 위원회에서는 소화불량증의 증상을 위와 십이지장에서 기인한 것으로 생각되는 네 가지의 증상으로 국한하였고, 이외의 증상은 그 원인이나 기원이 위가 아닐 가능성을 고려하여 제외하였다.⁵ 하지만 이러한 기준과 분류의 적절성에 대한 임상적 연구 결과는 아직은 미미하다.

로마기준 III 설문지를 이용한 말레이시아 연구에서 로마기준 III의 기질적 원인을 배제할 수 있는 양성 예측도가 84%로 높게 나타났으나 19명의 기능성 소화불량증의 환자를 대상으로 한 연구여서 제한점이 많은 연구였다.⁶ 또한 191명의 파키스탄의 기능성 소화불량증 환자에서 로마기준 III의 기질적 원인을 배제할 수 있는 양성 예측도는 71%로 나타났는데,¹⁵ 이는 로마기준 II를 이용한 기능성 소화불량증환자 2,700명 중 23%에서 내시경 후 기질적 질환이 있었다는 보고에 비해 양성 예측도가 높지만 연구에 포함된 환자수가 많지 않았다.¹⁶ 3차 의료기관을 내원한 환자를 대상으로 한 우리나라 연구에서 로마기준 III를 이용하여 기질적 원인을 배제할 수 있는 민감도와 특이도는 각각 60%와 53%로 보고되어 로마기준 III가 우리나라에서 기능성 위장 장애의 진단에 비교적 유용하게 사용될 수 있음을 보여주었다.¹⁷ 로마기준 III의 한국어 설문지가 최근

발표되었는데 높은 신뢰도와 수렴 타당도를 보여 한국인에서 임상 및 연구평가에 유용하게 적용될 수 있음을 보여주었다.¹⁸ 최근 위장관 증상으로 외래에 내원한 1,452명의 환자를 대상으로 한 큰 규모의 전향적 연구에서 기능성 소화불량증의 로마기준 III와 로마기준 II의 정확도를 비교하였다.⁷ 기능성 소화불량증을 진단하는 데 있어서 로마기준 III의 민감도와 특이도는 각각 60.7%와 68.7%였고, 로마기준 II의 민감도와 특이도는 각각 71.4%와 55.6%였다. 로마기준 II보다 로마기준 III의 민감도가 낮고, 특이도가 높은 것은 아마도 로마기준 III가 로마기준 II보다 진단기준에서 더 엄격하기 때문일 것이다. 그러나 두 로마기준 간의 곡선 아래 면적(area under curve) 값은 통계적 차이를 보이지 않아, 로마기준 III가 로마기준 II보다 기능성 소화불량증을 진단하는 데 있어 정확도가 더 높은 진단기준은 아니었다. 또한 기능성 소화불량증으로 진단된 환자에서 가장 많은 기질적 원인은 미란성 식도염이었는데, 로마기준 III, 넓은 의미의 로마기준 III, 그리고 로마기준 II로 진단된 기능성 소화불량증 환자에서 미란성 식도염의 동반율은 각각 11.2%, 11.2%와 11.8%였다. 이러한 소견은 기능성 소화불량증의 진단기준만으로는 기질적 원인을 배제하기 어렵다는 것을 보여주는 것이라 할 수 있겠다. 따라서 소화불량증 환자에서 기질적 원인을 배제하기 위해서는 결국 위내시경을 시행해야 한다는 것을 보여준 것이다.

2. 기능성 소화불량증의 로마기준 III에서 PDS와 EPS 분류의 타당성

로마기준 III는 기능성 소화불량증에서 증상의 특이도를 증가시키기 위해 위십이지장에서 기인하는 네 가지의 증상만으로 국한하였다. 그러나 기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리가 관여되는 이질적 질환의 집합체이다.⁵ 따라서 로마기준 III의 정의와 그 아형의 분류가 이러한 다양한 병태생리적 기전들을 반영할 수 있을지에 대한 타당성을 알아볼 필요가 있다.

로마기준 II에서는 주 증상이 통증인지 불편감인지에 따라 기능성 소화불량증을 두 개의 아형으로 분류하였다. 그러나 시간에 따라 환자의 주 증상이 변하는 경우가 있어 이러한 분류의 지속성이 결여되었으며, 각각의 병태생리적 기전과의 연관성도 결여되었다.¹⁹⁻²¹ 체계적 연구에서 소화불량증은 대부분의 환자에서 식사에 의해 유발되거나 악화되었고, 일부에서는 식사와 상관 없이 증상을 호소하였다.^{22,23} 따라서 이러한 결과를 토대로 로마기준 III에서는 식사와 증상의 연관성에 따라 PDS와 EPS로 구분하였는데, PDS의 주 증상은 식후 포만감과 조기 만복감으로 정의하였고 EPS는 식사와 무관하게 발생하는 상복부 통증과 쓰림으로 정의하였다.⁵

기능성 소화불량증의 아형을 EPS와 PDS로 분류한 로마기준 III의 타당성을 평가하기 위해 많은 역학연구들이 이루어

저왔다. 스웨덴에서 시행된 일반인 3,000명을 대상으로 한 역학연구에서 연구에 직접 참여한 1,001명의 환자 중 소화불량 증 증상은 참여자의 20%에서 있었고, 그 중 내시경에서 기저 질환이 없는 기능성 소화불량증 환자는 15.7%였고, 기능성 소화불량증의 아형으로는 PDS가 12.2%, EPS가 5.2%였으며, 중복되는 경우는 단지 1.7%뿐이었다.⁴ 이탈리아에서 시행된 일반인 1,533명을 대상으로 한 역학연구에서는 연구에 참여한 1,033명 중 소화불량증과 기능성 소화불량증은 각각 15%와 11%였으며, 기능성 소화불량증 환자 중에 67.5%가 PDS, 48.2%가 EPS였으며, 중복되는 경우는 15.8%였다.²⁴ 최근 우리나라에서 로마기준 III를 이용한 인구-기반, 단면적 연구가 발표되었다.²⁵ 20세에서 69세의 일반인 5,000명을 대상으로 한 전화 인터뷰조사에서 검사되지 않은 소화불량증(uninvestigated dyspepsia)의 유병률은 7.7%였고, PDS와 EPS가 각각 5.6%, 4.2%였다. PDS와 EPS가 중복되는 경우는 검사되지 않은 소화불량증 환자 중 27.1%로 다른 역학연구에 비해 높게 나타났다. 그러나 이 연구에서는 소화불량증 환자에서 상부위장관 내시경 검사가 시행되지 않았기 때문에 기질적 원인이 배제되지 못하였고, 전화 인터뷰를 이용한 설문조사여서 그 한계가 있었다. 우리나라의 검사되지 않은 소화불량증의 역학 연구에서는 PDS와 EPS가 중복되는 경우가 비교적 높게 나타났으나, 위와 같은 역학연구들은 기능성 소화불량증의 아형을 PDS와 EPS로 분류한 로마기준 III의 타당성을 보여준 것이라 할 수 있다.

반대로 소화불량증으로 내원한 환자를 대상으로 한 연구에서는 일반인을 대상으로 한 역학연구보다 PDS나 EPS의 아형으로 분류하는 것이 어렵다는 것을 보여주었다. 상부위장관 증상이 있으나 내시경에서 기질적 원인이 없는 912명을 대상으로 한 네덜란드 연구에서 참여자의 44%가 EPS, 42%가 PDS였으며, 중복되는 경우가 26%였고, 40%의 환자가 로마기준 III에 의해 분류되지 않았다.²⁶ 소화기내과 외래를 내원한 3,014명을 대상으로 한 타이완 연구에서 20.2%가 기능성 소화불량증으로 진단되었고, 이들 중 63%가 EPS, 63%가 PDS였으며, 중복되는 경우는 26%였다.²⁷ 소화불량증으로 내원한 272명의 환자를 대상으로 한 사우디 아라비아 연구에서도 기능성 소화불량증 환자의 54%가 EPS, 9%가 PDS였으며, 31%가 중복되었다.¹⁵ 만성적인 위장관 증상으로 내원한 환자 391명을 대상으로 한 우리나라 연구에서 기능성 소화불량증 환자 180명 중 74.4%가 PDS, 5.0%가 EPS였으며, 2.2%가 중복되었고, 18.3%는 두 아형으로 분류되지 않았다.²⁸ 우리나라 연구는 PDS와 EPS가 중복되는 경우가 낮기는 하였으나 두 아형으로 분류되지 않는 경우가 많았고, 위의 연구들을 종합해 볼 때 외래로 내원한 기능성 소화불량증 환자에서 PDS와 EPS로의 분류가 쉽지 않았다. 이러한 것은 외래로 내원한 환자에서 식사와 관련된 불편감과 상복부 통증이나 쓰림이 같

이 동반되는 경우가 혼함을 보여주는 것이고, 따라서 외래로 내원한 환자에서는 기능성 소화불량증의 아형을 PDS와 EPS로 분류한 로마기준 III의 타당성이 낮음을 보여주는 것이다.

기능성 소화불량증에서 로마기준 III에 근거한 병태생리 연구는 로마기준 II에 근거한 연구보다 많이 보고되지는 않았다. 기능성 소화불량증 110명을 대상으로 한 독일 연구에서 위배출 지연에 있어 EPS와 PDS 아형 간의 차이는 보이지 않았다.²⁹ 일본 연구에서는 EPS보다 PDS 아형에서 위배출 지연이 의미 있게 관찰되었고, 이것은 ghrelin의 낮은 혈중농도와 관련이 있었다.³⁰ 초음파를 이용한 위벽의 긴장도를 측정하는 노르웨이의 예비연구에서 식전이나 식후에도 PDS보다 EPS에서 전정부의 방사상 긴장도가 의미 있게 더 높았다.³¹ 기능성 소화불량증에서 PDS의 아형이 면역기능의 비정상적인 활성화와 십이지장의 호산구 증가와 관련되어 있다고 보고되고 있다. 위내시경을 시행받은 1,001명을 대상으로 한 스웨덴 연구에서 대조군에 비해 PDS 아형에서 의미 있게 십이지장내 호산구가 증가되어 있었지만, EPS에서는 증가되어 있지 않았다.³² 155명을 대상으로 한 영국 연구에서 조기만복감과 십이지장내 호산구 증가가 의미 있는 상관관계를 보였으며, PDS 환자의 47%에서 십이지장내 호산구 증가증을 보였다.³³ 이러한 소견은 인구학적 특성이 다른 나라의 연구에서도 일관되게 관찰되고 있어서 PDS가 기능성 소화불량증에서 EPS와 분명하게 구분되는 별개의 아형임을 보여주고 있는 것이다.^{34,35} 로마기준 III에 따른 유전자 다형성에 대한 연구들을 보면, 일본 연구에서는 EPS가 PDS에 비해 G-protein $\beta 3$ (GN $\beta 3$) subunit의 유전자 다형성(825TT)과 통계적으로 의미 있게 연관되어 있었으며,³⁶ 반대로 다른 연구에서는 GN $\beta 3$ 825CC 유전자형이 EPS에 비해 PDS와 의미 있게 관련되어 있었다.³⁷ 우리나라의 연구에서는 GN $\beta 3$ 825T 유전자 다형성의 빈도는 CC, CT, TT의 경우 각각 25%, 29%, 45.8%였고, 건강 대조군과 비교 시 유전자형의 빈도 차이는 없었으며, 각 아형에 따른 차이도 보이지 않았다.³⁸ 기능성 소화불량증 167명을 대상으로 한 우리나라의 다른 연구에서도 GN $\beta 3$ C825T 유전자 다형성의 빈도는 대조군과 차이를 보이지 않았으나,³⁹ 102명의 소아 환자를 대상으로 한 연구에서는 CC 유전자형이 기능성 소화불량증과 관련되어 있음을 보여주었다.⁴⁰ 그러나 이 두 연구에서는 소화불량증의 아형에 따른 차이를 제시하지는 않았다. 우리나라의 유전자 다형성 연구에서는 두 아형 간의 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 다른 병태생리적 연구들은 위배출 지연, 위벽의 긴장도, 십이지장내 호산구 증가 등에서 EPS와 PDS의 아형 간에 의미 있는 차이를 보여주었고, 따라서 로마기준 III의 타당성을 보여주는 결과들이다.

기능성 소화불량증의 치료에서 EPS 환자에서는 위산분비 억제제가, PDS 환자에서는 위장관 운동촉진제가 우선적으로 추천되지만,^{41,42} 로마기준 III를 이용한 각각의 아형에 따른 치료 반

을 정도를 평가한 양질의 연구는 아직 부족하다. 기능성 소화불량증에서 프로톤 펌프 억제제와 히스타민 수용체 길항제에 대한 공개연구들에서 EPS와 PDS의 아형 간에 치료 효과에서 차이를 보이지는 않았다.⁴³⁻⁴⁵ 또한 *H. pylori* 제균 치료 후 소화불량증의 호전 정도도 EPS와 PDS 환자 간에 차이를 보이지 않았다.⁴⁶ 기능성 소화불량증의 치료를 위해 개발된 acotiamide는 무스카린 수용체 길항작용과 아세틸콜린 분해효소를 억제하여 위장관의 신경원에서 아세틸콜린의 분비를 촉진하여 위배출과 위순응을 호전시키는 약제로, EPS에서는 그 효과가 분명하지는 않았으나, PDS에서 탁월한 효과를 보였다.^{47,48}

종합해 볼 때 인구학적 역학연구와 병태생리적 연구들은 로마기준 III에서 기능성 소화불량증의 아형을 EPS와 PDS로 분류하는 것에 대한 타당성을 보여주고 있지만, 소화불량증으로 내원한 환자를 대상으로 한 연구에서는 EPS와 PDS가 중복되는 경우가 많았고, acotiamide를 제외한 치료에 대한 반응에서도 각각의 아형에 따라 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 EPS와 PDS의 아형에 따라 각각 다른 방법으로 치료적 접근을 해야 하는지에 대해서는 아직까지는 불분명하다. 양질의 연구가 부족하기 때문에 향후 각각의 아형에 따라 치료 반응을 평가하는 더 많은 무작위 대조 연구들이 필요하다.

3. 기능성 소화불량증에서 수면 장애

기능성 소화불량증에서 불안증이나 우울증과의 연관성에 대해서는 많은 연구들이 이루어져 왔으며, 2003년 시행된 메타분석은 기능성 소화불량증에서 불안증 및 우울증의 높은 유병률을 보여주었다.⁴⁹ 하지만 로마기준 III를 이용한 큰 규모의 인구-기반 단면적 연구에서는 불안증은 기능성 소화불량증과 PDS와 관련성을 보였으나, 우울증은 소화불량증과 관련성을 보이지 않았다.⁴ 수면 장애는 흔한 내과적 문제로 위식도 역류질환이나 과민성 장 증후군 같은 기능성 위장 질환에서 수면 장애가 빈번하게 나타나는 것은 잘 알려져 있다.^{8,9,50,51} 그러나 기능성 소화불량증에서의 수면 장애에 대한 연구는 많지 않다. 로마기준 III의 기능성 소화불량증 131명의 환자를 대상으로 한 연구에서 경증의 환자나 건강인에 비해 중등도 이상의 소화불량증을 갖는 환자에서 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index)와 불면증 지수(Insomnia Severity Index)가 의미 있게 높았다.⁵² 최근 일본에서 시행된 두 개의 연구를 보면 94명의 로마기준 III를 적용한 연구에서 기능성 소화불량증 환자가 건강인에 비해 피츠버그 수면 질 지수가 의미 있게 높았으며, 소화불량증의 중증도와 수면 장애의 정도가 일치함을 보여주었다.¹⁰ 또한 nizatidine 투여 후에 기능성 소화불량증 환자에서 증상의 호전과 함께 수면 장애도 의미 있는 호전을 보였다. 다른 연구에서도 79명의 로마기준 III의 기능성 소화불량증 환자가 건강인에 비해 의미 있

는 수면 장애를 보였으나, 3개의 소화불량증 아형간에는 수면 장애의 차이가 없었다.⁵³ 이상 최근 3개의 연구를 통해 기능성 소화불량증과 수면 장애의 밀접한 연관성을 알 수 있었으나, 대부분 소규모의 연구여서 향후 더 많은 연구가 필요하다. 국내에서는 아직까지 기능성 소화불량증에서 수면 장애의 유병률에 대해 보고된 바가 없으며, 현재 전향적 다기관 연구가 진행되고 있다.

4. *H. pylori* 연관 소화불량증과 기능성 소화불량증

로마기준 III에 의하면 소화불량증을 설명할 만한 기질적 원인이 없어야 기능성 소화불량증으로 정의할 수 있다. 따라서 위내시경에서 미란성 식도염, 악성종양 및 소화성 궤양 등이 발견되면 실제로 이러한 기질적 원인이 소화불량증을 유발했는지와 상관없이 기능성 소화불량증으로 정의할 수 없다. 그러나 소화성 궤양이 있는 환자의 절반 정도가 증상이 없으며, 대부분의 조기 위암 환자도 증상이 없다.^{54,55} 또한 소화성 궤양이나 미란성 식도염이 호전된 이후에도 지속적으로 소화불량증을 호소하는 경우 기능성 소화불량증으로 진단할 수 있는지에 대해 로마기준 III로는 알 수가 없다.

로마기준 III에서 *H. pylori* 감염은 기질적 원인이 아니기 때문에 기능성 소화불량의 배제 기준이 아니다. 그러나 *H. pylori* 감염은 명백하게 위점막의 육안적, 현미경적 변화를 유발하여 위암으로 발전할 수 있는 위축성 위염과 장상피 화생의 원인이 된다.^{56,57} *H. pylori* 감염이 주로 위전정부에 발생하는 경우 소마토스타틴 감소와 가스트린 증가에 의해 위산 분비를 증가시키는 데 이러한 위산분비의 변화가 소화불량증의 주요 원인으로 간주되고 있다.⁵⁸ 최근 메타 분석에서 위장관 감염 후 기능성 소화불량증이 약 2배 정도 증가하는 것으로 나타났으며,⁵⁹ 염증-면역학적 회로(inflammation-immunological circuit)가 기능성 소화불량증의 발생에 중요한 역할을 한다고 제안하였다.⁶⁰ *H. pylori* 감염은 위십이지장 염증의 주원인이며, 위점막의 사이토카인과 케모카인을 활성화시킨다.⁶¹ 따라서 *H. pylori* 감염이 소화불량증의 병인 중 하나로 여겨지고 있다. Ghrelin은 식욕을 촉진하고 위배출과 산분비를 자극하는 것으로 잘 알려져 있다.^{62,63} *H. pylori* 감염에 의한 위점막의 위축은 혈중 ghrelin의 농도를 감소시켜 식욕을 떨어뜨리고 위운동 장애를 유발하였다.^{64,65} 따라서 *H. pylori* 감염에 의한 혈중 ghrelin의 감소가 기능성 소화불량증 발생에 관여할 것으로 여겨진다. 실제로 기능성 소화불량증 환자에서 혈중 ghrelin의 농도가 감소되어 있었으며, 특히 운동이상형 소화불량증에서는 의미 있게 ghrelin의 농도가 감소되어 있었다.^{63,66} 그러나 기능성 소화불량증 환자에서 ghrelin의 농도가 증가되어 있었다는 반대의 결과도 보고된다.⁶⁷ *H. pylori* 감염과 연관된 위운동 장애에서 microRNA의 역할을 본, 쥐를 이용한 동물실험에서 만성적인 *H. pylori* 감염은 근육-

특히 microRNA의 발현을 억제하였으며, histone deacetylase 4와 serum response factor의 발현을 증가시켰다.⁶⁸ 결과적으로 위근육층의 비대를 유발하였고 위배출 이상, 특히 위순응 장애에 의한 위배출을 항진시켰다. 인간을 대상으로 한 연구가 더 필요하지만, 이러한 소견은 *H. pylori* 감염과 관련된 위운동 장애에 대해 분자적 수준에서 새로운 병태생리를 보여 준 것이라 할 수 있고, *H. pylori*와 연관된 소화불량증의 기질적 측면을 보여 준 것이다.

따라서 다양한 병태생리적 기전으로 *H. pylori*는 위십이지장에 만성적인 염증을 유발하는 병인이 되고, 위십이지장의 운동 및 자각 능력이 이상을 초래하여 소화불량을 유발하기 때문에 일부 전문가들은 *H. pylori*를 소화불량증의 기질적 원인으로 간주해야 하고, 더 이상 기능성 소화불량증으로 분류하지 말아야 한다고 주장한다.^{13,69} *H. pylori*가 관여하는 다양한 병태생리의 기전에서 일부는 가역적일 수 있고, 다른 일부는 비가역적일 수 있다. 따라서 제균 치료가 모든 *H. pylori*와 관련된 기능성 소화불량증 환자에서 효과적이지는 않고, 그중 일부에서만 효과가 있다. 소화성 궤양으로 기능성 소화불량증의 진단에서 배제되었던 환자가 소화성 궤양의 호전 후에도 여전히 소화불량증을 호소하는 경우 이때의 소화불량증은 소화성 궤양에 의한 것이 아니라 기능성 소화불량증이 중복된 것으로 간주해야 할 것이다. 마찬가지로 *H. pylori*에 감염된 환자에서 소화불량증을 호소하는 경우 일부는 제균 치료에 의해 증상이 호전될 수 있으며, 일부는 증상이 지속될 수 있다. 따라서 일부 전문가들은 *H. pylori*에 감염된 소화불량증을 처음부터 기능성 소화불량증으로 진단하는 것 대신, 먼저 *H. pylori*에 대한 제균 치료 후 증상의 호전을 보이면 *H. pylori* 연관 소화불량증으로 정의하고, 제균 치료 후에도 소화불량증의 증상이 지속되는 경우 기능성 소화불량증으로 간주하도록 하고 있다.⁷⁰ 그러나 *H. pylori* 연관 소화불량증을 기능성 소화불량증에서 분리해야 하는지에 대한 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

기능성 소화불량증에서 *H. pylori* 제균 치료의 유용성에 대한 우리나라의 연구들은 일관된 소견을 보이지 않는다.⁷¹ 또한 우리나라는 *H. pylori*의 유병률이 높고, 제균 치료에 의한 부작용과 항생제 내성 균주가 증가할 수 있어 우리나라 진료 지침에서는 낮은 권고 수준으로 *H. pylori* 양성인 기능성 소화불량증에서 제균 치료는 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다고 되어 있다.⁷² 따라서 우리나라에서는 기능성 소화불량증에서 *H. pylori* 제균 치료를 적극적으로 권장하고 있지 않기에, *H. pylori*를 기질적 원인으로 간주하여 진단 초기부터 적극적으로 *H. pylori* 제균 치료를 시행하도록 하는 *H. pylori* 연관 소화불량증에 대해 우리나라 실정에 맞는 더 많은 연구가 필요하겠다.

5. 기능성 소화불량증의 새로운 약물치료

1) 위장관 운동 촉진제

기능성 소화불량증에서 새로운 위장관 운동 촉진제에 대한 최근 연구들은 성공적인 결과를 보여주지 못하였다. 5-HT₄ 작용제인 mosapride는 이중 맹검, 무작위 대조 연구에서 위약에 비해 효과가 없었으며,⁷³ 도파민-2 수용체 길항제이며 콜린에스테라제 억제제인 itopride는 2상 연구에서 소화불량증의 증상 호전에 효과적이었으나, 3상 연구에서는 효과를 보이지 못했다.^{74,75} 5-HT₄ 작용제인 tegaserod는 기능성 소화불량증이 있는 여성 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 일부 효과를 보였으나 임상적 중요성은 불분명하였다.⁷⁶ 모틸린 작용제인 erythromycin에 대한 소규모 연구에서 기능성 소화불량증의 증상 호전에 효과를 보여주지 못했다.⁷⁷ 또한 erythromycin과 구조적으로 유사한 motilides라 불리는 모틸린 작용제들도 위약에 비해 더 좋은 치료효과를 보이지는 못했다.⁷⁸ 당뇨병성 위마비 환자를 대상으로 한 ghrelin 작용제에 대한 연구에서도 위약에 비해 의미 있는 차이를 보이지 못하였다.⁷⁹

2) 위저부 이완제

위저부 이완장애는 기능성 소화불량증의 중요한 병태생리 중 하나이다. 기능성 소화불량증 환자의 40%에서 식후 위저부의 이완장애를 보이며 조기포만감, 체중감소가 나타난다는 결과가 보고되고 있다.⁸⁰ 5-HT_{1A} 수용체 작용제인 buspirone은 콜린성 긴장을 억제하여 위의 근위부를 확장시키는 약제로, 소규모의 위약 대조군 연구에서 위약에 비해 기능성 소화불량증의 증상을 의미 있게 호전시켰으며, 이러한 효과는 식후 위 이완 기능 향상에 의한 것이었다.⁸¹ 다른 5-HT_{1A} 수용체 작용제인 tandospirone도 이중 맹검, 위약 대조군 연구에서 위약에 비해 의미 있는 증상의 호전을 보였고, 이러한 효과는 항불안, 항우울 작용에 의한 것은 아니었다.⁸² Acotiamide는 무스카린 수용체 M1과 M2의 길항작용과 콜린에스테라제의 억제작용으로 아세틸콜린의 분비를 촉진하여 위장운동을 촉진시키고, 위저부를 이완시키는 작용을 한다. 위약 대조 연구에서 acotiamide가 소화불량증의 증상 호전에 더 효과적인 것으로 보고되었고, 이러한 효과의 기전은 초음파를 이용하여 근위부 위의 단면적의 변화를 측정한 연구에서 위 이완 기능 향상과, 위 배출 작용 증가에 의한 것으로 확인되었다.^{47,83} 2상 연구에서는 소화불량증 증상 중 주로 식후 불편감, 조기 포만감과 복부 팽만감 개선에 효과를 나타냈는데 이는 acotiamide가 로마기준 III의 아형 중 PDS에 더 효과적으로 작용한다는 것을 나타낸다.⁸⁴ 3상 연구에서는 4주간의 acotiamide 치료 후 위약에 비해 증상 호전에 있어 17.4% 더 효과적임을 보여주었다.⁴⁸

3) 정신작용제

체계적 문헌고찰에서 항불안제와 항우울제가 기능성 소화

불량증에 일부 효과가 있음이 보고되었다.⁸⁵ 그러나 대부분의 연구가 소규모이고 양질의 연구가 아니었으며 출판 편향을 배제할 수 없었다. 최근 160명의 기능성 소화불량증 환자에서 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제(serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI)인 venlafaxine에 대한 이중 맹검, 무작위 위약 대조 연구에서 위약에 비해 더 나은 효과를 보이지 못했고, 약제에 대한 내성이 낮았다.⁸⁶ Amitriptyline은 38명의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 이중 맹검, 무작위 위약 대조 연구에서 위약에 비해 임상 증상 점수와 구역 증상을 의미 있게 호전시켰지만 소규모 연구라는 제한점이 있다.⁸⁷

4) 내장 과감각 억제제

내장 과감각 억제를 위한 주요 약물로는 뉴로키닌 수용체 길항제와 κ -오피오이드 수용체 작용제이다. κ -오피오이드 작용제인 fedotozine은 기능성 소화불량증에서 증상 완화에 효과를 보였으나, 후발 연구에서 효과가 없는 것으로 나타났다.⁸⁸ 다른 κ -오피오이드 작용제인 asimadoline은 소규모의 예비 연구에서 기능성 소화불량증의 증상 완화에 도움을 주지 못하였다.⁸⁹

결 론

기능성 소화불량증의 로마기준 III는 로마기준 II보다 민감도가 낮고 특이도가 높은 것으로 나타났으나, 두 기준 간의 곡선 아래 면적값과 기질적 원인을 배제하는 데 있어 차이를 보이지 않아 기능성 소화불량증을 진단하는 데 있어 로마기준 III가 로마기준 II보다 정확도가 더 높은 진단 기준은 아니었다. 로마기준 III에서 기능성 소화불량증의 아형을 PDS와 EPS로 분류하는 것은 역학연구와 병태생리 연구에서는 타당성이 인정되었으나, 외래 기반 연구에서는 두 아형 간에 구분되지 않는 경우가 많았으며, 약물 치료 반응을 본 연구들에서는 acotiamide를 제외한 두 아형 간에 의미 있는 차이가 없었다. 따라서 PDS와 EPS의 아형에 따라 다른 치료 전략이 필요한지에 대해서는 아직 불분명하다. 향후 각 아형 간의 치료에 대한 반응을 평가하는 무작위 대조 연구가 필요하다.

다른 기능성 위장관 장애처럼 기능성 소화불량증에서도 일반인에 비해 수면 장애가 많이 동반되었고, 소화불량증 호전 후 수면 장애도 호전을 보여 기능성 소화불량증과 수면 장애의 긴밀한 연관성을 알 수 있었다.

H. pylori 감염은 다양한 병태생리적 기전으로 위십이지장에 만성적인 염증을 유발하고 운동 및 자각 능력에 이상을 초래하기 때문에 *H. pylori* 감염을 소화불량증의 기질적 원인으로 간주할 수 있다. 따라서 최근 *H. pylori* 감염에 의한 소화불량증은 기능성 소화불량증과 다른 질병범위인 *H. pylori* 연관 소화불량증으로 간주해야 한다고 제시되고 있다. 우리나라에서는 기능성 소화불량증에서 제균 치료를 적극 권장하고 있

지 않기 때문에 *H. pylori* 연관 소화불량증과 관련한 논의와 연구가 필요하다.

기능성 소화불량증의 새로운 치료약제 중 위장관 운동 촉진제, 정신작용제 및 내장 과감각 억제제는 증상의 호전을 보여 주지 못하였다. Buspirone, tansospirone은 위저부의 이완 기능을 향상시켜 증상 호전에 도움을 주었으며, acotiamide는 위저부 이완 기능을 향상시키고 위배출 작용을 증가시켜 소화불량증을 호전시켰고, 특히 PDS에 더 효과적으로 작용하는 것으로 나타났다. 우리나라에서 acotiamide에 대한 연구는 아직까지 보고된 바가 없어 향후 국내에서도 acotiamide의 유용성에 대한 평가가 필요하겠다.

여러 차례의 개정에도 불구하고 기능성 소화불량증의 로마 기준 III는 아직 만족할 만한 수준은 아니며, 효과적인 치료약제 또한 부족하다. 따라서 이러한 문제점을 보완하기 위한 더 많은 연구들이 필요하며, 특히 인종이나 지역에 따라 차이를 보일 수 있어 우리나라 사람들을 대상으로 한 연구가 더욱 필요하다. 향후 발표될 로마기준 IV에서는 이제까지 제기된 문제점들을 극복하는 진단기준이 나오기를 기대한다.

REFERENCES

1. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
2. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:387-393.
3. Nyrén O, Lindberg G, Lindström E, Marké LA, Seensalu R. Economic costs of functional dyspepsia. *Pharmacoeconomics* 1992;1:312-324.
4. Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94-100.
5. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
6. Lee YY, Wahab N, Mustaffa N, et al. A Rome III survey of functional dyspepsia among the ethnic Malays in a primary care setting. *BMC Gastroenterol* 2013;13:84.
7. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology* 2014;146:932-940.e1.
8. Goldsmith G, Levin JS. Effect of sleep quality on symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:1809-1814.
9. Kusano M, Kouzu T, Kawano T, Ohara S. Nationwide epidemiological study on gastroesophageal reflux disease and sleep disorders in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2008;43:833-841.
10. Futagami S, Yamawaki H, Izumi N, et al. Impact of sleep disorders in Japanese patients with functional dyspepsia (FD): nizatidine improves clinical symptoms, gastric emptying and sleep dis-

- orders in FD patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1314-1320.
11. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-1780.
 12. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:626-641.
 13. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. What is the difference between *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia? *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:124-130.
 14. Geeraerts B, Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008;43:251-255.
 15. Abid S, Siddiqui S, Jafri W. Discriminant value of Rome III questionnaire in dyspeptic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:129-133.
 16. Vakil N, Talley N, van Zanten SV, et al; STARS I Study Group. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:756-761.
 17. Kim ES, Lee BJ, Kim YS, Lee SI, Park H. Validation of Rome III criteria in the diagnosis of functional gastrointestinal disorders in Korean patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2008;14:39-44.
 18. Song KH, Jung HK, Min BH, et al. Development and validation of the Korean Rome III questionnaire for diagnosis of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:509-515.
 19. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, et al. Predictors of the placebo response in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:923-936.
 20. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006;130:296-303.
 21. Laheij RJ, De Koning RW, Horrevorts AM, et al. Predominant symptom behavior in patients with persistent dyspepsia during treatment. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:490-495.
 22. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:378-388.
 23. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:985-996.
 24. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010;138:1302-1311.
 25. Min BH, Huh KC, Jung HK, et al; Functional Dyspepsia Study Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci* 2014. [Epub ahead of print]
 26. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 (Suppl 2):II37-II42.
 27. Wang A, Liao X, Xiong L, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol* 2008;8:43.
 28. Park JM, Choi MG, Cho YK, et al. Functional gastrointestinal disorders diagnosed by Rome III questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:279-286.
 29. Haag S, Senf W, Tagay S, et al. Is there any association between disturbed gastrointestinal visceromotor and sensory function and impaired quality of life in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:262-e79.
 30. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009;79:65-72.
 31. Ahmed AB, Matre K, Hausken T, Gregersen H, Gilja OH. Rome III subgroups of functional dyspepsia exhibit different characteristics of antral contractions measured by strain rate imaging: a pilot study. *Ultraschall Med* 2012;33:E233-E240.
 32. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-1183.
 33. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:765-773.
 34. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, et al. Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1835-1842.
 35. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:474-479.
 36. Oshima T, Nakajima S, Yokoyama T, et al. The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet* 2010;11:13.
 37. Shimpuku M, Futagami S, Kawagoe T, et al. G-protein beta3 subunit 825CC genotype is associated with postprandial distress syndrome with impaired gastric emptying and with the feeling of hunger in Japanese. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1073-1080.
 38. Park HY, Jahng JH, Lee YJ, Park HJ, Lee SI. Serotonin transporter gene and G-protein beta3 C825T gene polymorphism in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2009;15:58-64.
 39. Kim HG, Lee KJ, Lim SG, Jung JY, Cho SW. G-protein beta3 subunit C825T polymorphism in patients with overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:205-210.
 40. Park CS, Uhm JH. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and G-protein beta3 subunit gene in Korean children with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut Liver* 2012;6:223-228.
 41. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:187-194.
 42. Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:150-168.
 43. Hsu YC, Liou JM, Yang TH, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is ther-

- apeutic response predicted by Rome III subgroups? J Gastroenterol 2011;46:183-190.
44. Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. Am J Gastroenterol 2010;105:2626-2631.
 45. Futagami S, Shimpuku M, Song JM, et al. Nizatidine improves clinical symptoms and gastric emptying in patients with functional dyspepsia accompanied by impaired gastric emptying. Digestion 2012;86:114-121.
 46. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-1936.
 47. Tack J, Masclee A, Heading R, et al. A dose-ranging, placebo-controlled, pilot trial of Acotiamide in patients with functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil 2009;21:272-280.
 48. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. Gut 2012;61:821-828.
 49. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. Psychosom Med 2003;65:528-533.
 50. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol 2003;98:1487-1493.
 51. Yi CH, Hu CT, Chen CL. Sleep dysfunction in patients with GERD: erosive versus nonerosive reflux disease. Am J Med Sci 2007;334:168-170.
 52. Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:410-414.
 53. Yamawaki H, Futagami S, Shimpuku M, et al. Impact of sleep disorders, quality of life and gastric emptying in distinct subtypes of functional dyspepsia in Japan. J Neurogastroenterol Motil 2014;20:104-112.
 54. Lu CL, Chang SS, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. Gastrointest Endosc 2004;60:34-38.
 55. Wang FW, Tu MS, Mar GY, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic peptic ulcer disease in Taiwan. World J Gastroenterol 2011;17:1199-1203.
 56. Azuma T. *Helicobacter pylori* CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia. J Gastroenterol 2004;39:97-103.
 57. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. Intern Med 2008;47:1077-1083.
 58. Liu Y, Vosmaer GD, Tytgat GN, Xiao SD, Ten Kate FJ. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non-associated gastritis. J Clin Pathol 2005;58:927-931.
 59. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013;108:1558-1563; quiz 1564.
 60. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:30-34.
 61. D'Elios MM, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2009;14(Suppl 1):21-28.
 62. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. Gastroenterology 2007;132:2116-2130.
 63. Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, Yeo M, Cho SW. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. Digestion 2009;80:58-63.
 64. Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. J Gastroenterol 2009;44:1046-1054.
 65. Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:10-16.
 66. Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, et al. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol 2007;41:477-483.
 67. Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al; FD Clinical Study Team. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite. Eur J Endocrinol 2008;158:491-498.
 68. Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice. Gastroenterology 2011;140:189-198.
 69. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 3):42-45.
 70. Sugano K. Should we still subcategorize *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia as functional disease? J Neurogastroenterol Motil 2011;17:366-371.
 71. Lee H, Jung HK, Huh KC; Functional Dyspepsia Study Group in the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Current status of functional dyspepsia in Korea. Korean J Intern Med 2014;29:156-165.
 72. Jee SR, Jung HK, Min BH, et al; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Guidelines for the treatment of functional dyspepsia. Korean J Gastroenterol 2011;57:67-81.
 73. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:959-967.
 74. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Engl J Med 2006;354:832-840.
 75. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Gut 2008;57:740-746.
 76. Vakil N, Laine L, Talley NJ, et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. Am J Gastroenterol 2008;103:1906-1919.
 77. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dys-

- pepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005;54:455-460.
78. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-696.
 79. McCallum RW, Lembo A, Esfandyari T, et al; TZIP-102 Phase 2b Study Group. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of TZIP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e705-e717.
 80. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
 81. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-1245.
 82. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2779-2787.
 83. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:540-e251.
 84. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Aoki H, Saito Y, Kato H. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia: 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:618-e173.
 85. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40:1036-1042.
 86. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-752; quiz 718.
 87. Braak B, Klooker TK, Wouters MM, Lei A, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Randomised clinical trial: the effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:638-648.
 88. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Freitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997;41:664-668.
 89. Talley NJ, Choung RS, Camilleri M, Dierkhising RA, Zinsmeister AR. Asimadoline, a kappa-opioid agonist, and satiation in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1122-1131.