

REVIEW ARTICLE

기능성 위장질환에서 중복 증후군 및 자연사

정록선

고려대학교 의과대학 내과학교실

Natural History and Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders

Rok Seon Choung

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Functional gastrointestinal (GI) disorders are common in the general population. Based on the Rome III classification, these disorders are mutually exclusive disorders keeping the homogeneity of each functional GI disorder in research area. In contrast, many population and clinical studies have reported a considerably high rate of overlap between functional GI disorders. The overlap of functional GI disorders over other intestinal diseases might simply occur by chance due to a highly prevalent disorder. Moreover, functional GI disorders is considered a chronic stable disorder that may wax and wane for several years. However, a recent study about the natural history of functional GI disorders showed substantial transition among functional GI disorders over time. The natural history of functional GI disorders with overlapping other functional GI disorders are still in infancy and better understanding of these will be important in determining the efficacy of future therapeutic interventions. (**Korean J Gastroenterol 2012;60:345-348**)

Key Words: Functional gastrointestinal disorders; Overlap; Natural history

기능성 위장질환(functional gastrointestinal [GI] disorders)은 전 세계적으로 만성적이며 흔한 질병이다. 세계적으로 기능성 위장질환에서 가장 대표적인 과민성 장증후군(irritable bowel syndrome)의 유병률은 각각의 연구에서 사용한 정의와 인구에 따라 일반적으로 3%에서 27%까지 보고하며,¹⁻³ 기질적 질환을 배제하지 않은 기능성 소화불량(uninvestigated dyspepsia)의 유병률은 많게는 25%까지 보고하고 있다.^{4,6} 일반적으로 유병률이 높은 두 질환을 환자가 우연히 모두 가질 수 있을 가능성이 증가한다. 기능성 위장질환에서 두 가지 이상의 질환을 가지는 중복 증후군에 대해 여러 임상 및 역학 연구에서 보고하고 있다.⁷⁻¹¹

기능성 위장질환의 중복 증후군 (overlap of functional GI disorders)

최근 보고한 체계적 고찰(systemic review)에 의하면,¹² 기능성 소화불량 (functional dyspepsia)을 가지고 있는 군에서 과민성 장증후군의 유병률은 37%로 기능성 소화불량을 가지지 않은 군의 7%에 비해 월등히 높은 유병률을 보여주었다. 기능성 소화불량을 가진 군에서 과민성 장증후군의 pooled odds ratio는 8 (95% CI, 5.74-11.16)이었다. 또한, 과민성 장증후군을 가진 경우 기능성 소화불량의 유병률은 29-87%까지 보고하고 있다.^{5,9,13} 이러한 과민성 장증후군 혹은 기능성 소화불량을 가진 사람에서 다른 기능성 질환의 유병률을 일반 인구와 비교하여 보면 그 유병률이 월등히 높아서, 과민성 장증후군과 기능성 소화불량의 중복 증후군은 높은 유병률을 가

© 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: 정록선, 425-707, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교 안산병원 소화기내과

Correspondence to: Rok Seon Choung, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea. Tel: +82-31-412-4857, Fax: +82-31- 412-5582, E-mail: crsdr@korea.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

진 두 가지 질환이 단순히 우연에 의해 중복되는 것이 아니라 는 것을 시사한다. 더 나아가, 환자를 바탕으로 한 연구에서도 일반 인구를 대상으로 한 연구에 비해 중복되는 군의 비율을 더 높게 보고한다.¹⁴⁻¹⁶ 이러한 현상은 중복 증후군의 환자가 과민성 장증후군 혹은 기능성 소화 불량을 가진 환자에 비해 병원을 방문하는 횟수가 더 많음을 시사할 수 있다.

전문가의 모임인 Rome 위원회에서 권고한 기능성 위장질환의 정의에 의하면 여러 가지 기능성 위장질환에 대해 각각 따로 정의하고 있다.¹⁷ 이러한 상호 배제적인 정의는 기능성 위장질환에 대한 연구를 시행하는 데 동질의 환자를 모집할 수 있어 아주 유용하다. 하지만, 실제로 임상에서는 흔하게 두 가지 혹은 그 이상의 기능성 위장질환을 가진 경우를 볼 수 있다. 또한, 일반인을 대상으로 한 역학 연구에서도 임상에서 비슷하게 여러 가지 기능성 위장장애를 동반하는 중복 증후군에 관해 보고하고 있다.⁷⁻¹¹ 미국에서 시행한, 광범위한 기능성 위장질환에 대한 세대 표본조사연구에서 69%가 20가지의 기능성 위장질환 중에 적어도 한 가지 이상을 가지고 있다고 보고하였다.⁴ 또한, Locke 등⁹은 일반 인구를 대상으로 시행한 설문조사 연구에서 2 or 3 이상의 기능성 위장질환을 가지고 있는 경우가 일반 인구의 1-8%까지인 것으로 보고하고 있으며, 최근 발표된 Choung 등¹⁸이 Olmsted County의 일반 인구를 대상으로 시행한 연구에서는 역류성 식도염 증상을 포함하여 두 가지 이상의 기능성 위장질환을 가진 경우가 17%로, 상당히 많은 일반 인구에서 중복 증후군을 가지고 있음을 알 수 있다.

이러한 중복 증후군에 관해 한국을 비롯한 아시아에서 일반 인구를 대상으로 시행한 역학 연구에서도 비슷한 유병률을 보고한다. Lee 등¹⁹이 국내의 일반 인구를 대상으로 한 역학 연구에서 역류성 식도염과 기능성 소화불량의 중복은 2.3%, 역류성 식도염과 과민성 장증후군은 2.0%, 그리고 기능성 소화불량과 과민성 장증후군은 1.3%로 보고하였다. Kaji 등²⁰이 일본에서 건강검진 환자를 대상으로 시행한 단면 연구에서 기능성 소화불량의 유병률은 10%, 과민성 장증후군은 14.2%, 그리고 기능성 소화불량과 과민성 장증후군의 중복 증후군은 3.4%로 보고하였다. 또한, Lee 등²¹이 국내에서 건강검진 및 병원에 내원한 환자를 대상으로 시행한 연구에서 기능성 소화불량과 과민성 장증후군의 중복 증후군은 15%이었으며, 중복 증후군을 가진 그룹이 기능성 위장장애를 가지지 않은 그룹에 비해 우울 증상 및 낮은 삶의 질을 보이는 것으로 보고하였다. Wang 등²²이 중국에서 소화기내과를 방문한 환자를 대상으로 한 연구에서도 5%에서 과민성 장증후군과 기능성 소화불량의 중복 증후군이 있음을 보고하였다. 종합하여 보면, 과민성 장증후군과 기능성 소화불량의 중복 증후군은 보고자에 따라 1-15% 정도의 유병률을 보인다.

역류성 식도염 환자는 임상에서 비교적 빈번하게 기능성 위장 질환의 증상을 호소하는 경우를 볼 수 있다. 여러 역학 연구에서 또한 역류성 식도염과 기능성 위장 질환을 동시에 가지는 중복 증후군을 보고하였다.²³⁻²⁵ 최근 발표된 Choung 등²³의 일반 인구를 대상으로 한 연구에서 역류성 식도염과 기능성 소화불량의 중복 증후군은 일반 인구의 약 4%의 유병률을 보고하였다. 체계적 연구를 비롯한 여러 연구에서 역류성 식도염이 있는 환자에서 과민성 장증후군은 20-70%의 유병률을 보고하였으며,²⁵⁻²⁷ 역으로 과민성 장증후군이 있는 환자에서 역류성 식도염은 10-50%의 유병률을 보고하였다.^{16,25,28} 역류성 식도염과 기능성 위장질환의 중복에 대한 한 가지 가설은, 두 가지 질환이 내장 과민성 및 위장운동 장애 등과 같은 공통된 병태 생리를 가지고 있다는 것이다. 이는 여러 기능성 위장질환 중에서 서로 중복되는 중복 증후군에 대한 가설과 비슷하다. 기능성 위장질환에서 위장 운동의 이상은 중요한 병태 생리 중에 하나이며, 식도 연동운동 이상 및 하부 식도 괄약근의 이상은 역류성 식도염의 유발에 영향을 미친다고 알려져 있다. 이를 바탕으로 일부에서는 위장 전반에 있는 범 평활근의 이상이 역류성 식도염 및 기능성 위장 질환의 중복의 원인이 될 수 있다고 제시하였다.^{24,29} Smart 등³⁰이 시행한 과민성 장증후군 환자의 식도 내압 검사에서 휴식기 하부식도 괄약근의 압력이 대조군에 비해 의미있게 낮음을 보여주었다.

내장 과민성은 역류성 식도염 및 여러 기능성 위장질환이 중복되는 또 다른 원인으로 제시되고 있다.^{28,31,32} 내장 과민성은 과민성 장증후군 및 기능성 소화불량의 주요한 병태 생리로 잘 알려져 있다. 흥미롭게도 Trimble 등³³이 시행한 연구에 의하면, 과민성 장증후군 환자에서 대조군에 비해 직장에서 통증을 인지하는 역치가 더 낮았으며, 식도에서 또한 인지 및 불편감에 대한 감각 역치가 의미있게 낮음을 보고하였다. 더 나아가, 대조군에 비해 기능성 소화불량 환자에서 식도에서 시행한 인지 및 불편감에 관한 감각 역치가 의미있게 낮았으며, 직장에서 통증에 대한 인지 역치 또한 의미있게 낮음을 보고하였다. 역류성 식도염의 치료로 가장 효과적인 치료 약물은 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)이다. 하지만, 10-40%의 역류성 식도염 환자들은 양성자 펌프 억제제에 적절한 반응을 하지 않는다.³⁴ 이와 같은 불응성 역류성 식도염에 대한 여러 병태 생리 중 위 배출시간 지연 및 내장 과민성과 같은 일반적으로 기능성 소화불량의 원인으로 알려져 있는 병태 생리가 제시된다.^{24,34} 이는 일부의 역류성 식도염 환자, 특히 중복 증후군을 가지고 있는 경우의 환자에서 기능성 위장질환과 유사한 질환임을 시사한다. 결론으로 역류성 식도염을 포함한 중복 증후군을 가지는 경우 내장 과민성은 위장의 어느 일정 부위에 국한되는 소견이라기 보다는 전 위장에

걸쳐 증상이 발현된다고 할 수 있다.

기능성 위장질환의 자연사(natural history of functional GI disorders)

기능성 위장질환의 자연사에 대한 연구는 아직까지는 미흡한 실정이다. 일반적으로 위장관 증상은 시간이 지남에 따라 호전과 악화를 반복하는 변동이 있다고 알려져 있다. 최근 Bolling-Sternevald 등³⁵이 스웨덴 일반 인구를 대상으로 기능성 위장질환의 단기간 추적검사를 시행한 결과에 의하면, 첫 번째 설문에서 역류성 식도염의 증상, 기능성 소화불량 혹은 과민성 장증후군의 증상을 호소하는 경우 약 72-81%에서 약 3개월 후에도 여전히 같은 증상을 호소하였다. 따라서, 이는 기능성 위장질환의 단기간의 변화는 많지 않으며 대부분의 증상은 변화하지 않음을 시사한다. 하지만, 단기간이 아닌 장기간 추적을 통한 기능성 위장질환의 변화를 일반 인구에서 관찰한 연구에 의하면 결과는 이와는 상이하게 많은 경우 다른 기능성 위장질환으로 변화를 가진다. 스웨덴에서 Agréus 등⁷이 시행한 역류성 식도염을 비롯한 기능성 위장질환의 1년 및 7년 후의 변화에 대한 연구에 의하면, 역류성 식도염을 비롯한 기능성 위장질환의 유병률은 비슷하였으며 첫 설문에서 과민성 장증후군을 증상을 가진 경우 약 50% 이상에서 1년 및 7년 후에도 같은 증상을 가지고 있었으나, 많은 경우 무증상 혹은 다른 증상으로 변화하였다고 보고하였다. 또한, Halder 등³⁶이 시행한 12년 후 기능성 위장질환의 추적검사에서, 초기 설문에서 조사된 기능성 질환 환자가 12년 후에도 여전히 같은 질환을 가진 경우는 약 20% 정도에 불과하였으며, 40%에서는 무증상으로, 40%에서는 다른 기능성 위장질환으로 변화하였다고 보고하였다. 따라서 기능성 위장질환은 시간에 지남에 따라 일부에서는 같은 질환으로 남아있지만, 일부는 다른 기능성 위장질환으로 변화할 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.

하지만, 과민성 장 증후군 환자를 장기간 관찰한 Agréus 등¹³의 연구에 의하면, 과민성 장증후군 혹은 기능성 소화불량을 가진 군에서 6년 동안 약 3%에서만 기질적 질병으로 발전하였으며, Bernersen 등³⁷에 의하면 상부위장관 증상을 가진 환자 중 약 4%에서 소화성 궤양이 있었다고 보고하였다. 더 나아가, Chang 등³⁸은 기능성 위장질환의 생존 분석에서, 과민성 장증후군 혹은 기능성 소화불량을 가진 경우 대조군에 비해 30,000인년(person-year) 추적검사에서 의미있는 생존률의 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 따라서, 기능성 위장질환은 시간이 지남에 따라 다른 기질적인 질병의 발생이나 사망률의 증가에 미치는 영향은 미미하지만, 많은 경우 다른 기능성 위장질환으로 이행 혹은 변동할 수 있음을

시사한다.

결론

기능성 위장질환은 각각의 질환이 일반 인구의 10-20%의 유병률을 가지는 상당히 흔한 질병이다. 한 가지 이상의 기능성 위장질환을 가지고 있는 경우 또한 비교적 흔하게 관찰되며, 일반 인구에서 역류성 식도염을 포함한 기능성 위장질환이 두 가지 이상 중복되는 유병률은 약 17% 정도이다. 이러한 중복 증후군은 흔한 질환이 우연에 의해 서로 중복되어 나타나기 보다는, 내장 과민성 및 범 위장의 운동이상 등과 같은 공통된 병태 생리에 의해 역류성 식도염을 비롯한 기능성 위장 장애의 중복이 발생한다고 할 수 있다. 더 나아가 이러한 기능성 위장질환은 시간이 지남에 따라 한 기능성 위장질환에서 다른 기능성 위장질환 혹은 두 가지 이상의 기능성 위장질환으로 이행한다. 하지만, 기능성 위장질환의 자연사에 대해서는 아직은 많은 연구가 진행되지 않아 대규모 장기간의 역학 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990;99:409-415.
2. Choung RS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Psychosocial distress and somatic symptoms in community subjects with irritable bowel syndrome: a psychological component is the rule. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1772-1779.
3. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-934.
4. 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.
5. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community? A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1983-1989.
6. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-1268.
7. Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2905-2914.
8. Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:895-913.
9. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:29-34.
10. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syn-

- drome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 3):12-14.
11. Suzuki H, Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:360-365.
 12. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:401-409.
 13. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-680.
 14. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2082-2088.
 15. Stanghellini V, Tosetti C, Paternicò A, et al. Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2080-2085.
 16. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2454-2459.
 17. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
 18. Choung RS, Chang JY, Locke GR, et al. Is having multiple functional gastrointestinal disorders distinct from having a single FGID? A population based study. *Gastroenterology* 2011;140: S708.
 19. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
 20. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-1156.
 21. Lee HJ, Lee SY, Kim JH, et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:499-502.
 22. 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.
 23. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:229-234.
 24. Gasiorowska A, Poh CH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS)—is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig Dis Sci* 2009;54:1829-1834.
 25. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006;51:2113-2120.
 26. Kennedy TM, Jones RH, Hungin AP, O'flanagan H, Kelly P. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut* 1998;43:770-774.
 27. Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:453-461.
 28. Cheung TK, Lam KF, Hu WH, et al. Positive association between gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1099-1104.
 29. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992;304:87-90.
 30. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:1127-1131.
 31. Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:206-212.
 32. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:443-452.
 33. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995;40:1607-1613.
 34. Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:393-400.
 35. Bolling-Sternevald E, Aro P, Ronkainen J, et al. Do gastrointestinal symptoms fluctuate in the short-term perspective? The Kalixanda study. *Dig Dis* 2008;26:256-263.
 36. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
 37. Bernersen B, Johnsen R, Straume B, Burhol PG, Jenssen TG, Stakkevold PA. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Gut* 1990;31:989-992.
 38. Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010;105:822-832.