

REVIEW ARTICLE

기능성 복통에 대한 임상적 접근

류한승, 최석채

원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소

Clinical Approach to Abdominal Pain as Functional Origin

Han Seung Ryu and Suck Chei Choi

Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Abdominal pain is a common symptom that patients refer to a hospital. Organic causes should be differentiated in patients with abdominal pain and treatment should be administered in accordance with the causes. A meticulous history taking and physical examination are highly useful in making a diagnosis, and blood tests, imaging modalities, and endoscopy are useful for confirming diagnosis. However, in many cases, patients have functional disorders with no obvious abnormal findings obtained even if many diagnostic tests are performed. Patients with functional disorders usually complain the vague abdominal pain located in the center and other portions of the abdominal area. Although the most representative disease is irritable bowel syndrome, functional abdominal pain syndrome is currently researched as a new disease entity of functional abdominal pain. As various receptors related to functional abdominal pain have been discovered, drugs associated with those receptors are used to treat the disorders, and additional new drugs are vigorously developed. In addition, medical therapy with pharmacological or non-pharmacological psychiatric treatment is effective for treating functional abdominal pain. (**Korean J Gastroenterol 2018;71:89-93**)

Key Words: Abdominal pain; Functional gastrointestinal disorders; Rome criteria

서론

복통은 매우 흔한 증상으로, 소화기내과에 내원하는 환자의 주 증상이다. 외래로 내원하는 전체 환자의 1.5%가 호소하며 응급실 환자의 5%를 차지한다.^{1,2} 발생 원인은 복부 이외에도 다양한 장기 및 대사 질환 등이 가능하며, 기질성(organic) 질환뿐만 아니라 기능성(functional) 원인에 의한 통증도 고려해야 한다. 복통의 진단 및 치료에 대한 접근 과정은 먼저 소화기 질환을 포함한 다양한 기질성 질병과 이에 대한 내·외과적 치료를 함께 고려하여 적절하고 신속한 검사를 선택해야 한다. 또한 이 과정에서 기능성 질환에 대한 가능성을 고려하여 치료가 지연되거나 불필요한 검사를 최소화하는 전략을 수립해야 한다.

립해야 한다.

본고에서는 복통의 병태생리와 기질적 원인을 배제 진단하는 방법, 기능성 질환과 연관된 복통의 병태생리를 근거로 하는 임상적 접근법에 관하여 논하고자 한다.

본론

1. 기능성 복통의 병태생리 및 내장통(visceral pain)

복통은 장관의 점막, 근육, 장막(serosa) 및 장간막(mesentery) 등에 분포하고 있는 감각 신경수용체(sensory neuroreceptor)를 활성화시키는 다양한 물리화학적 자극에 의해 촉발되며, 구심성 신경섬유(afferent nerve fiber)인 유수 A-δ 섬유

Received February 13, 2018. Revised February 14, 2018. Accepted February 18, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최석채, 54538, 익산시 무왕로 895, 원광대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Suck Chei Choi, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Wonkwang University Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea. Tel: +82-63-859-2563, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medcsc@wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

(myelinated A-δ fiber)와 무수 C 섬유(unmyelinated C fiber)를 통해 전달되고, 척수의 신경세포체(nerve cell body)를 경유하여 대뇌 피질의 체감각영역에 도달하여 통증으로 인지하게 된다.^{3,4}

물리적 손상이나 염증 및 세포 괴사 과정에서 발생하는 H^+ , K^+ , histamine, serotonin, bradykinin, substance P 등의 물질이 벽측 복막(parietal peritoneum)에 주로 분포하는 유수 A-δ 섬유의 말단을 자극하면 신경피절(dermatome)에 분포하는 체간구심성신경(somatic afferent nerve)과 동반하여 척수를 경유하여 통증 신호를 대뇌에 전달한다. 장관 궤양 천공, 급성 복막염 등에서 나타나는 급작스런 날카로운 통증으로 위치가 비교적 명확한 체성통(somatic pain)의 양상이다.³ 그러나 복부 장기에서 발생하는 대부분의 자극은 복부에 폭넓게 분포하는 무수 C 섬유를 통해 전달되며, 척수후각(posterior horn)에서 이차신경세포(second-order neuron)와 교대하여 반대측 척수시상로(spinothalamic tract)를 통하여 대뇌 피질의 체감각영역에 도달한다. 한 신경분지의 지배 범위가 넓어 통증의 위치를 정확히 분간하기 어렵고, 둔하며 타는 듯하거나 뒤틀리는 양상의 내장통(visceral pain)으로 인지된다. 무수 C 섬유가 일부 교감 및 부교감신경과 함께 척수로 전달되는 과정에서 오심, 구토, 발한, 창백 등 자율신경계 증상도 동반할 수 있다.⁴

기질성 복통은 화학적 물질이나 장관의 신장(stretch) 등 병태적인 자극에 의하여 발생되지만, 만성 재발성 복통의 흔한 원인 중 하나인 기능성 복통은 통증의 역치가 낮아진 과감각(hyperalgesia)으로 인한 내장과민성(visceral hypersensitivity)에 의한 것일 수 있다. 반복된 미세염증 등에 의해 발생된 bradykinin, prostaglandin, histamine 등이 말초 감각 신경수용체의 신호전달 역치를 감소시키고 척수후각 신경세포의 세포 내 신호전달 과정을 증폭시켜 내장과민성에 기여할 수 있으며, 중추신경계의 하행성 통증 억제기전 약화 등이 동시에 관여할 수 있다.⁵⁻⁷ 여러 가지의 통증 발생기전으로 인한 기능성 복통의 임상 양상은 만성, 재발성이며 흉통 또는 골반통과 동반되기도 한다. 내장통의 각 전달 경로의 이상이 병태생리로 연구되고 있기에 통증의 양상이 유사하며, 명확히 어디가 아프다고 표현하지 않고 전반적으로 복부의 중앙 또는 상복부 등 불명확하게 표현한다. 또한 얼굴이 창백하거나 오심 및 구토가 동반되는 등 자율신경의 활성화 증상이 발현되며, 심한 경우에는 체성 통증으로 다른 곳에서 발현되기도 한다.^{8,9}

2. 기질성 및 기능성 복통의 진단을 위한 일반적 접근 과정

1) 병력청취 및 신체 검사

최신 진단 기법 및 영상 장비가 발전하였으나 세밀한 병력

청취는 복통의 진단적 접근의 토대가 되며, 불필요한 검사를 줄이는 데 중요하다. 통증의 위치, 특성, 진행 양상, 악화 및 호전인자 등을 개방된 질문으로 자세히 청취한다. 복통이 있는 위치의 장기 이상을 먼저 추정해볼 수 있지만 연관통(referred pain)의 가능성도 고려해야 한다.¹⁰ 화학적 자극은 작열감, 장관 폐쇄에 의한 통증은 주기적으로 트는 듯한 산통(colic), 장막의 팽창 및 염증에 의한 자극은 둔통이다. 갑자기 발생한 극심한 통증은 장 천공 및 경색, 대동맥 파열 등 외과적 치료를 요하는 질환일 수 있으며, 약한 강도에서 점진적으로 악화되는 통증은 장염, 게실염 등의 염증성 질환을 시사한다. 음식 섭취 후 악화된다면 만성 장간막 허혈(chronic mesenteric ischemia)이나 담도계 원인을, 완화된다면 십이지장 궤양일 수 있다.¹¹ 호전과 악화를 반복하는 만성 재발성 경과를 보이며 체중감소가 없고, 야간에 통증이 잘 발생하지 않는다면 기능성 복통을 염두에 두어야 한다. 또한 대사 이상을 포함한 전신 질환이 복통의 원인이 될 수 있으므로 동반된 전신 증상을 확인하고 약제 및 사회력 등 세밀한 검토가 필요하다.

신체 검사에서 급성 병색과 압통과 반발통(rebound tenderness)은 벽측 복막 자극으로 인한 기질성 통증으로 추정할 수 있으나 기능성 복통에서도 응급실로 내원할 정도로 급작스런 강한 통증을 호소하는 경우가 있을 수 있다. 일반적인 복부 신체 검사의 과정에 따라 장기의 비대 및 종괴를 촉진하고 타진으로 가스 및 복수 등 복부 팽만 여부, 직장 수치 검사를 통해 골반강내 장기에 대한 평가도 고려한다.

2) 혈액 및 영상 검사

기본 혈액 및 생화학 검사와 뇨 검사, 임신반응 검사를 확인하고, 병력 및 신체 검사에서 의심되는 대사 질환 등에 대한 검사를 한다. 영상 검사는 추정되는 질환 및 장기에 따라 민감도와 특이도를 고려하여 초음파, 전산화단층촬영, 자기공명영상 등을 선별적으로 시행한다. 기능성 복통이 의심되는 경우 반복적인 검사는 환자의 불안감을 증가시키고 의료 비용을 불필요하게 소모하게 되므로 신중히 결정해야 한다.

3) 내시경

내시경 검사는 기질성 복통의 진단 및 치료에 다양하게 활용할 수 있으며 확대 내시경, 내시경 초음파, 캡슐 내시경 등 특수화된 기법도 가능하다. 그러나 검사로 인한 합병증 발생이 가능하기에 명확한 적응증과 환자의 상태 및 시술자의 숙련도를 고려하여 신중히 시행하여야 한다. 기능성 복통의 진단을 위한 내시경 검사는 필수적이지는 않으나 국내 실정을 고려할 때 내시경 검사를 통한 배제 진단이 필요한 경우가 많다. 그러나 이 경우에도 반복적인 검사를 피하고 필수적인

검사로 최소화하려는 노력이 필요하다.

이처럼 다양한 검사법들을 이용한 정확한 진단에 따른 적절한 치료가 환자의 삶의 질, 경제·사회적 측면에서 많은 도움을 줄 것이다. 이에 관련하여 본 저자들이 기술한 내용¹⁰이 기질적 질환의 감별에 도움을 줄 것이다.

3. 기능성 복통 및 내장통의 치료

내장통은 말초 신경에서 염증 자극 또는 장관의 확장에 의한 기계적 수용체의 활성화에 의해서 발생되고, 대뇌와 상호 작용을 하면서 불편감을 유발한다. 최근에는 이러한 내장통을 유발하는 많은 수용체 및 이온 채널이 발견되었고, 이와 연관된 약제의 개발 및 임상 연구가 활발히 진행 중이다.¹² 임상에서 사용 가능한 약제로는 진통제(마약성, 비스테로이드성 소염제), 진정제, 항우울제 등이 가장 많이 처방된다. 이 중 마약성 진통제는 급만성 내장통의 치료에 사용되지만 변비 및 진정 등의 부작용 발생이 많고, 장기간 사용 시 진통제 내성에 의한 역설적인 반응과 통증 감각을 예민하게 만들어 마약성 통증(opioid hyperalgesia)을 유발한다.¹³ Kappa 및 mu 수용체가 내장 신경에 작용하여 통증을 경감한다는 동물 및 인체 연구가 입증되고 있다. Oxycodone이 두 개의 수용체의 작용제(agonist)로 작용하여 내장 통증에 좋고,¹⁴ asimadoline은 말초 kappa 수용체에만 제한적으로 작용을 하여 통증을 경감할 수 있어¹² 과민성 장 증후군에서 연구가 진행 중이다. 임상에서 내장통 및 기능성 복통의 치료를 위한 일차 약제로서 마약성 진통제의 사용은 제한적이다.

세로토닌 수용체는 위장관에 80%가 존재하고, 인체의 세로토닌의 95%가 위장관 장크롬친화세포(enterochromaffin cell)에서 저장되고 분비되며 위장관의 감각, 운동, 분비 기능에 관여한다.¹⁵ 현재 7종의 수용체가 발견되었고, 4형 수용체

작용제 tegaserod와 3형 수용체 차단제(antagonist) alosetron이 내장통의 치료 효과를 보였지만 부작용 발현 때문에 시장에서 퇴출되어 사용할 수 없다. 현재까지는 prucalopride가 4형 수용체 작용제로 장관의 통과를 빠르게 하여 변비에 사용되고 있지만 내장 통증과 연관된 과민성 장 증후군에서의 역할은 연구가 필요하고, naronapride, velusetrag 등에 대한 연구가 진행 중이다.

이외에도 linaclotide가 guanylate cyclase-C와 결합하여 복통의 조절을 하고, lubiprostone이 염소 채널 및 prostaglandin E 수용체를 활성화하여 장 수축을 증가하여 변비형 과민성 장 증후군에, ramosetron이 3형 세로토닌 수용체 차단제로 설사형 과민성 장 증후군에 사용된다. 이외에도 평활근 이완제, 항무스카린성 및 항콜린성 진정제 등도 과민성 장 증후군의 통증 조절 목적으로 이용되고 있다.^{16,17}

일차 약제 치료에 반응이 없는 과민성 장 증후군의 경우 amitriptyline, nortriptyline 등 삼환계 항우울제가 중추성 통증 전달 과정을 조절하여 효과적일 수 있다. 처음에는 적은 용량으로 사용하고, 4-8주간 서서히 효과를 기다려야 한다. 졸립, 구강 건조증, 체중증가 등의 부작용이 발생할 수 있다.¹⁷

Gamma aminobutyric acid-B (GABA-B) 수용체 작용제인 baclofen은 주로 신경병증에 의한 통증 연구가 이루어졌고, 내장 통증에 관련된 연구는 매우 적다. 임상적으로 사용이 제한되는 이유로는 투여 후 약제의 효능 시간이 짧고, 현훈, 오심, 구토, 근력의 약화 등 중추성 부작용이 나타나기 때문이다.¹⁸

이외에도 transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1), voltage gated sodium channel, voltage gated calcium channel, acid sensing ion channel, protease activated receptor, cholecystokinin receptor, cannabinoid receptor 등을 기반으로 내장통을 조

Table 1. Rome Diagnostic Criteria for Functional Abdominal Pain Syndrome (FAPS) and Centrally Mediated Abdominal Pain Syndrome (CAPS)

	Rome III	Rome IV
Domain	D. Functional abdominal pain syndrome	D. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain
Disorder	D. Functional abdominal pain syndrome (FAPS)	D1. Centrally mediated abdominal pain syndrome (CAPS)
Criteria	Diagnostic criteria ^a must include all of the following: 1. Continuous or nearly continuous abdominal pain 2. No or only occasional relationship of pain with physiological events (e.g., eating, defecation, or menses) 3. Some loss of daily functioning 4. The pain is not feigned (e.g., malingering) 5. Insufficient symptoms to meet criteria for another functional gastrointestinal disorder that would explain the pain	Diagnostic criteria ^b for CAPS ^c must include all of the following: 1. Continuous or nearly continuous abdominal pain 2. No or only occasional relationship of pain with physiological events (e.g., eating, defecation, or menses) ^d 3. Pain limits some aspect of daily functioning ^e 4. The pain is not feigned 5. Pain is not explained by another structural or functional gastrointestinal disorder or other medical condition

^aCriteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis; ^bCriteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis; ^cCAPS is typically associated with psychiatric comorbidity, but there is no specific profile that can be used for diagnosis; ^dSome degree of gastrointestinal dysfunction may be present; ^eDaily function could include impairments in work, intimacy, social/leisure, family life, and caregiving for self or others.

절하기 위한 기전 연구 및 약제 개발이 진행 중이다.¹⁹ 보조적으로 사용되는 것으로는 생균제, 한약제 및 전기 또는 침 자극에 의한 통증 조절이 시도된다.

4. 기능성 복통 증후군(functional abdominal pain syndrome)

이 질환은 정상적인 장 상태에서 발생하는 자극에 대한 비정상적인 감각 반응으로, 다양한 정신·사회적 및 신체적 요인이 복합적으로 중추 신경계에 영향을 주어 만성 재발성 복통이 발생되고, 심한 과민성 장 증후군과 비슷한 패턴을 보이기도 하는 기능성 복통의 한 형태이다. 진단은 로마 기준에 따르며, 최근 개정된 로마 기준 IV에서 질병명이 centrally mediated abdominal pain syndrome으로 변경되었다(Table 1).²⁰ 본 질환에 관련된 역학 연구는 거의 없지만, 캐나다 0.5%,²¹ 미국 1.7% 및 여성에서 많은 발생을 보고하고 있다.²² 과민성 장 증후군은 음식, 점막 염증, 장내 세균 등이 주로 장내 말초 신경에 관여하여 통증의 구심성 신경을 자극하는 과정에서 문제가 발생하여 복부의 통증 및 불편감을 초래하는 반면에, 기능성 복통 증후군은 구심성 신경에서 올라온 통증 자극을 조절하는 뇌의 조절 과정의 문제에 의하여 증상이 발생한다. 후자의 경우에서 스트레스, 우울, 불안, 신체화 경향, 대처방식의 문제 등 정신·사회적 요인의 연관성이 더 많다.²³ 복통이 만성 재발성이면서 식이 및 여성의 생리와 연관성이 있는 경우는 과민성 장 증후군 또는 자궁 내막증 등을 감별하고, 체중 감소, 빈혈, 출혈 등의 경고 증상이 있다면 기질적 문제에 대한 적절한 검사를 고려한다. 궤양이 아니고 사회활동 및 삶의 질에 지장을 주는 경우는 기능성 복통 증후군을 진단할 수 있다. 치료는 다양한 방법들이 시도되고 있지만 이에 관한 연구는 많지 않다. 다른 기능성 질환의 치료와 비슷하게 환자와 의사의 신뢰관계를 형성하는 것이 치료 성공의 첫 걸음이다. 이후 내장통을 조절하는 약물 치료 또는 정신과적 치료를 포함한 비약물 치료 단독 또는 병합 요법 및 다학제 접근 등을 환자의 상황에 따라 다양하게 적용할 수 있다.²⁴

결 론

복통의 진단적 접근 과정에서 기질성 및 기능성 원인을 감별하고, 적절한 검사를 신속히 수행하여 정확한 치료를 해야 한다. 세심한 병력청취 및 신체 검사가 진단에 많은 도움을 주며, 혈액, 영상 검사, 내시경이 확진에 도움을 준다. 하지만 많은 진단적 검사를 시행함에도 진단되지 못하는 기능성 복통이 많고, 환자들은 모호한 통증과 반복적인 검사로 효과적인 치료를 받지 못하는 경우가 있다. 대표적인 관련 질환은 과민성 장 증후군이지만 기능성 복통 증후군도 새로운 질환으로

연구가 진행되고 있다. 내장통에 관련된 많은 수용체가 발견되고, 이를 기반으로 하는 약제가 사용되고 있으며 새로운 신약의 개발이 활발하게 진행되고 있다. 또한 항우울제를 포함한 약물 및 정신 치료가 단독 또는 병합 요법으로 기능성 복통의 치료에 도움을 준다.

REFERENCES

- Woodwell DA, Cherry DK. National ambulatory medical care survey: 2002 summary. *Adv Data* 2004;(346):1-44.
- Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:61-72, vi.
- Gebhart GF. Visceral pain-peripheral sensitisation. *Gut* 2000;47 Suppl 4:iv54-iv55; discussion iv58.
- Buño L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G670-G676.
- Akbar A, Walters JR, Ghosh S. Review article: visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:423-435.
- Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhoove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19(1 Suppl):29-46.
- Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;57:674-683.
- Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:17-26.
- Davis MP. Drug management of visceral pain: concepts from basic research. *Pain Res Treat* 2012;2012:265605.
- Ryu HS, Choi SC. Diagnostic approach to abdominal pain. *Korean J Med* 2012;83:553-561.
- Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician* 2008;77:971-978.
- Kannampalli P, Sengupta JN. Role of principal ionotropic and metabotropic receptors in visceral pain. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:147-158.
- Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-496.
- Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123:28-36.
- Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014;18:613-621.
- Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:8867-8885.

17. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2014;49:1193-1205.
18. Ong J, Kerr DI. Clinical potential of GABAB receptor modulators. *CNS Drug Rev* 2005;11:317-334.
19. de Carvalho Rocha HA, Dantas BP, Rolim TL, Costa BA, de Medeiros AC. Main ion channels and receptors associated with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2014;27:200-206.
20. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-1279.
21. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002;47:225-235.
22. 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.
23. Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33: 514-524.
24. Sperber AD, Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome: constant or frequently recurring abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 2010;105:770-774.