

기능성 소화불량증의 진단 및 치료

신철민¹ · 허규찬² | ¹분당서울대학교병원, ²건양대학교 의과대학 내과학교실

Diagnosis and treatment of functional dyspepsia

Cheol Min Shin, MD¹ · Kyu Chan Huh, MD²

Department of Internal Medicine, ¹Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ²Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Functional dyspepsia is defined as the presence of the symptoms that originate from the gastroduodenal area, without evidence of any organic, systemic, or metabolic disease that could explain these symptoms. The pathophysiology of functional dyspepsia includes chronic duodenal inflammation, *Helicobacter pylori*, excessive gastric acid secretion, dietary factors, and psychosocial, genetic, and environmental factors. However, gastric dysmotility and visceral hypersensitivity are thought to play a major role in the pathogenesis of functional dyspepsia, and other factors may affect gastric motility and visceral hypersensitivity. In the diagnosis of functional dyspepsia, upper gastrointestinal endoscopy is important to rule out organic diseases; an *H. pylori* test-and-treat strategy is currently not recommended for the initial diagnostic step in Korea where both *H. pylori* prevalence and gastric incidence are very high. Anti-secretory drugs (proton pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonists) and prokinetics can be used as a first-line treatment depending on the patient's symptoms (postprandial distress syndrome vs. epigastric pain syndrome). If initial treatment is not effective, tricyclic antidepressants and/or anxiolytics (fundic relaxants) could be used in selected patients.

Key Words: Functional dyspepsia; *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Therapeutics

서론

기능성 소화불량증이란 상복부에서 시작하는 위장증상으로 소화성궤양, 위장관 악성종양, 위식도역류질환, 궤담도질환 등 그 인과관계가 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 증상을 유발하는 경우를 통틀어 말한다. 이에는 헬리코박터(*Helicobacter pylori*) 균 연관 위염, 십이지장염, 일차성 위마비, 위울동부정, 소장운동장애 등 이상소견은 있으나 그

인과관계가 명확하지 않은 군과 원인을 설명할 수 없는 소화불량증을 포함한다.

기능성 소화불량증은 아직까지 그 병태생리가 완전히 밝혀져 있지 않다. 그럼에도 불구하고 소화불량증 연구 및 임상진료를 위한 가이드라인이 필요하기 때문에 근거중심 접근방식에 따라 로마기준 I(1994년), 로마기준 II(2000년), 로마기준 III(2006년)이 순차적으로 발간되어 왔다. 최근 서양에 비해 동양인에서의 기능성 소화불량증이 차이가 있다는 논의가 있으며, 여기에 로마기준 III에서 불완전한 것으로 드러난 여러 측면을 보완하여 최근 로마기준 IV의 발간을 준비하고 있다[1].

따라서 기능성 소화불량증은 지금도 그 개념 및 병태생리에 대한 연구가 계속되고 있어 향후 이 질환에 대한 개념은 계속 보완될 전망이다. 본고에서는 현재까지의 기능성 소화불량증의 병태생리, 진단 및 치료에 대해 간단히 살펴보고자 하며, 특히 동양인의 기능성 소화불량증의 특징을 살펴보

Received: March 6, 2016 Accepted: March 22, 2016

Corresponding author: Kyu Chan Huh
E-mail: kchuh2020@hanmail.net

© Korean Medical Association

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.

고 치료 측면에서는 최근 정신약물투여의 근거에 대해 정리해 보고자 한다.

진단기준

로마기준 III에 따르면 기능성 소화불량의 진단기준은 1) 명치부근의 동통이나 불편감이 적어도 6개월 이전부터 시작되어 최근 3개월 간 증상이 있으며, 2) 자세한 병력청취, 진찰 및 검사에서 증상을 일으킬 만한 기질적 질환이 없어야 한다[2]. 기능성 소화불량은 식후불편감증후군(postprandial distress syndrome, PDS)과 상복부통증증후군(epigastric pain syndrome, EPS)의 두 아형으로 나눌 수 있다.

PDS는 식후 포만감(위 내에 음식이 계속 남아 있는 것 같은 불편한 증상)과 조기 만복감(식사를 시작하자 곧 배가 부르고 더 이상의 식사를 할 수 없는 느낌) 증상이 주 2회 이상 발생하는 경우이며, 상복부 팽만감, 식후 구역, 트림 등을 포함할 수 있다. EPS는 중등도의 명치 통증이나 속쓰림(명치 부근에서 발생하는 주관적이고 불쾌한 화끈거리는 느낌) 증상이 주 1회 이상 발생하며, 다른 부위의 통증이 아니어야 하며, 배변에 의해 완화되지 않아야 하며, 담낭이나 오디 괄약근 질환이 없어야 한다. 이전 로마기준과 비교하면 PDS는 운동장애형과, EPS는 궤양형과 유사하다. 하지만, 한 증상에 치우치지 않고 두 증상의 정도가 서로 비슷하여 어느 한 쪽 아형으로 분류될 수 없는 환자들도 있다.

역학

소화불량은 흔한 질환으로, 1차 의료기관에 방문하는 환자 전체의 5% 정도를 차지한다[1]. 이 중 1차 의료기관에서 3차 의료기관으로 의뢰된 소화불량증 환자의 약 8-20%에서 기질적 질환이 발견되는 것이 보고되어 있으므로, 3차 의료기관으로 내원하는 소화불량증 환자의 약 70-90%가 기능성 소화불량증일 것으로 생각된다. 국내 연구를 보면 이전 로마기준 II에 근거한 직접면담조사 결과 기능성 소화불량은

은 전체 인구의 11.7%였고 성별에 따른 차이는 없었다[3]. 건강검진 대상자 연구에서는 로마기준 II에 해당하는 기능성 소화불량은 13.4%, 로마기준 III에 의한 유병률은 8.1%이었으며 PDS 6.5%, EPS는 4.6%였다[4]. 최근의 국내 인구 기반 연구에 따르면 로마기준 III를 이용한 전화 설문조사에서 소화불량의 유병률은 7.7%였고 PDS와 EPS는 각각 5.6%와 4.2%였다[5].

한편 서양인에 비해 동양인에서 기능성 소화불량의 유병률이 낮은 경향을 보이는 것이 알려져 있다. 또한 동양인에서 운동장애형 혹은 PDS가 더 흔하다. 아마도 서구와 동양의 식이, 비만율, 사회경제 수준의 차이 등으로 일부 설명이 가능할 것으로 생각된다[6].

로마기준 III에 따르면 EPS와 PDS의 두 아형으로 나누는 것이 병태생리뿐 아니라 치료 측면에서도 차이가 있을 것으로 제시하고 있다. 하지만 EPS와 PDS의 두 아형의 증상을 모두 가지고 있는 중복 환자들도 있다. 일반적으로 이 비율은 일반 인구기반 연구에서는 높지 않은 반면, 소화불량증으로 내원한 환자를 대상으로 한 연구에서는 두 아형의 중복 비율이 증가하는 것으로 보고되고 있어 외래환자에 적용하기에는 그 유용성에 의문이 있다[7,8]. 한편 국내연구를 보면, 만성적인 위장 증상으로 1차 혹은 3차 병원을 방문한 환자 391명을 대상으로 한 연구에서 기능성 소화불량증 환자 180명 중 74.4%가 PDS, 5.0%가 EPS였으며, 두 증상의 중복 비율은 2.2%, 18.3%는 두 아형으로 분류되지 않았다[9]. 비록 두 아형으로 분류되지 않는 비율이 높기는 하지만, 병원을 방문하는 소화불량증 환자에서 PDS와 EPS의 중복 비율은 낮았다. 한편 국내 건강검진 대상자 다기관연구에서는 기능성 소화불량의 비율은 20.4%, 식후 불편감 증상의 비율은 13.9%, 속쓰림이나 명치 통증의 비율은 9.5%, 두 증상의 중복은 14.6% 였다[10]. 이에 반해 최근 국내 인구기반 연구에서는 EPS, PDS의 중복 비율은 27.1%로 보고하고 있는데[5], 이러한 국내 연구결과가 우리나라 소화불량증 환자에서 나타나는 고유한 특성인지는 추사가 필요하다.

한편 기능성 소화불량증 환자 중 일부는 과민성 장증후군이나 위식도 역류질환과 함께 동반된 중복 증후군을 가지고 있으며, 국내 연구에 따르면 이러한 중복 증후군을 가지고

있는 경우 여성이 더 흔하며, 불안장애, 신체화 장애, 우울증 등 정신과적인 문제가 동반되는 비율이 높다[9,11].

병태생리

기능성 소화불량증의 병태생리는 매우 복잡하며 한 가지 기전만으로는 설명되지 않는다. 아마도 소화불량 증상의 발생에는 여러 기전이 복합적으로 작용할 것으로 생각된다[12]. 일차적으로는 위 운동 이상이 병태생리에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이전 연구를 보면 기능성 소화불량증 환자에서 정상인에 비해 위 배출능이 1.5배 지연되며 기능성 소화불량증 환자의 40%에서 비정상적인 위 배출능이 보고되고 있다 [13]. 또한 기능성 소화불량증 환자 중에서도 위 배출능 저하가 있는 환자에서 조기 만족감이나 포만감을 호소하는 비율이 유의하게 높았다. 그러나 기능성 소화불량증의 위 배출능 감소는 일관된 결과를 보여주고 있지 않다[14]. 한편 기능성 소화불량증 환자에서 위저부의 순응도가 감소되어 있는 위 적응 감소가 흔하게 관찰되는데, 이는 식후 증상 발생의 중요한 기전 중 하나로 생각되며, 기능성 소화불량증 환자에서 관찰되는 위 식도 역류의 기전으로도 생각된다[12].

또한 다른 기능성 위장관질환과 마찬가지로 기능성 소화불량증 환자에서 내장과민성이 관찰되는데, 예를 들면 매운 음식에 많이 함유되어 있는 캡사이신에 대한 과민성이 기능성 소화불량증 환자에서 유의하게 증가되어 있고, 기능성 소화불량증 환자에서 위 내 압력 증가에 대한 역치도 정상인에 비해 유의하게 감소되어 있는 것을 확인할 수 있다. 내장과민성은 말초 감각뿐 아니라 중추 감각 기전으로도 설명되는데, 예를 들면 정상적으로는 위장 점막에 산을 주입하게 되면 이후 통증에 대한 역치가 감소하는 감각 현상이 일어나게 되는데 중추 통각 수용체인 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 대한 차단제인 ketamine을 투여하게 되면 감각이 일어나지 않거나 탈감각이 일어난다는 연구가 있다[15].

위 운동 이상과 내장과민성은 기능성 소화불량증의 병태생리를 이해하는데 가장 중요한 두 요인이다. 여기에 위산, 식이, 만성 십이지장 염증, 헬리코박터 균 감염, 정신사회적

요소, 기타 유전적·환경적 요인이 위 운동 이상이나 내장과민성에 직, 간접적으로 영향을 미치는 것으로 이해하고 있으며, 이러한 복합적인 요인에 의해 PDS나 EPS와 같은 전형적인 증상이 발현되는 것으로 생각된다.

과거 기능성 소화불량, 특히 궤양형 소화불량의 경우 위산 분비가 많은 것이 원인일 것으로 추측하였으나, 이전 연구에서 기능성 소화불량증 환자들의 위산 분비는 정상이었다. 하지만 위 내 산을 주입하면 복부 팽만, 구역, 트림 등의 소화불량증 증상이 유발되며, 메타분석에 따르면 강력한 산 억제제인 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 투여하는 경우 소화불량증의 증상 조절에 효과적이므로 적어도 위산이 기능성 소화불량증의 병태생리에 일부 기여하는 것으로 생각된다[16].

특히, 십이지장으로의 산 노출이 증가되거나 십이지장 점막이 위산에 대한 과민성을 가지고 있는 경우 위 적응을 감소시키거나 위 배출능을 저하시켜 소화불량증 증상, 특히 PDS의 병태생리에 기여하는 것으로 생각된다. 또한 기능성 소화불량증 환자에서는 고지방 식이가 소화불량 증상을 일으킬 수 있는데, 이전 연구에서 십이지장 점막에 지방을 주입하면 위 순응이 유의하게 감소되고 증상이 유발되는 것을 확인할 수 있다. 이와 같은 십이지장 점막의 위산이나 지방 식이에 대한 과민성은 십이지장 내 호산구 침착과 관련되어 있으며, 호산구 및 과립세포의 침착은 십이지장 점막 세포 사이 통로를 통한 위산 등의 유해자극의 통과를 쉽도록 하여 소화불량 증상을 일으키는 것으로 생각된다.

한편 기능성 소화불량증과 헬리코박터 감염에 대한 연구가 많이 있다. 헬리코박터 감염은 위산 분비를 증가 혹은 감소시키거나, 십이지장 내강으로의 산 노출을 증가시키거나 위 적응, 위 배출능을 저해하여 기능성 소화불량증의 발생에 관여하는 것으로 생각된다[17]. 헬리코박터 감염이 주로 위전정부에 발생하는 경우 소마토스타틴(somatostatin) 감소 및 가스트린(gastrin) 증가에 의해 위산 분비가 증가되며, 헬리코박터 균 감염에 의한 위 점막의 위축은 식욕촉진 및 위 배출을 자극하는 혈중 ghrelin의 농도를 감소시켜 식욕을 떨어뜨리고 위 운동장애를 유발하여 소화불량 증상을 일으킬 수 있다는 연구가 있다. 주로 서구에서 진행된 역

Table 1. Alarm features in dyspepsia [20]

Unintended weight loss
Progressive dysphagia
Recurrent or persistent vomiting
Evidence of GI bleeding
Anemia
Fever
Family history of gastric cancer
New onset dyspepsia in a patient over 40 years of age in a population with high prevalence of upper GI malignancy

GI, gastrointestinal.

학연구에 따르면 헬리코박터 제균치료는 소화불량증 증상호전에 효과적이었다고 보고하고 있다[18]. 하지만 기능성 소화불량증 환자에서 헬리코박터 균 양성환자와 음성환자 사이에 소화불량 증상의 차이가 없었다는 연구도 많기 때문에, 제균치료가 기능성 소화불량증 증상을 호전시키는지에 대해서는 불분명하다[19].

정신사회적인 요인과 기능성 소화불량증 사이의 관계에 대해서도 잘 알려져 있는데 기능성 소화불량증 환자는 불안 지수가 높거나 위약효과가 높은 것이 알려져 있고, 전술한 바와 같이 불안 증상이 있는 경우 기능성 소화불량증뿐 아니라 위식도 역류질환이나 과민성장증후군 등을 함께 가지고 있는 중복 증후군이 위험이 증가하게 된다[11].

진단적 접근

기능성 소화불량증의 진단에 있어서 증상만으로는 기질적 질환의 유무를 감별할 수 없다. 또한 기능성 소화불량증 진단의 유용한 생체 표지자가 없기 때문에, 소화불량증을 유발할 수 있는 기질적 질환을 배제하는 것이 매우 중요하다.

과거부터 경고 증상(Table 1)이 있는 경우 기질적 원인이 있을 가능성이 있으므로 혈액검사, 내시경, 초음파 등의 검사를 권고하고 있다[20]. 비록 이전 연구를 보면 경고 증상의 유무로 기질적 질환을 예측하는 것은 제한적이라고 보고하고 있으나, 현재 대부분의 기능성 소화불량증 가이드라인에서는 경고 증상이 있는 경우 적극적인 검사를 시행하는 것을 명시하고 있다.

주로 서구에서는 비용 효율 측면에서 소화불량증을 호소하

는 환자에서 우선 헬리코박터 검사를 시행한 후 헬리코박터 양성인 경우 제균치료를 시행하는 ‘검사 및 치료’ 전략을 권고하고 있으며, 제균치료나 PPI 등의 위산 억제제에 반응이 없거나 재발한 경우에 상부 위장관 내시경을 권고하고 있다. 단, 경고 증상이 있거나 40-50세 이상인 경우에는 상부 위장관 내시경을 시행하는 것을 권하고 있다. 이러한 치료전략의 장점으로서는 헬리코박터 균 양성인 경우 제균치료로 증상을 호전시킬 수 있다는 점이 있다. 이전 연구를 보면 헬리코박터 균 양성환자에서 경험적 위산억제제 투여와 비교할 때 제균치료를 시행하면 1년 후 증상이 유의하게 호전되므로(60% vs. 47%), 영국, 스코틀랜드, 캐나다 및 미국 등의 소화불량증 진료지침에서 초기 진단으로 비침습적 헬리코박터 검사를 시행하여 양성인 경우 제균치료를 하도록 권고하고 있다[21].

한편 한국, 일본, 중국 등 동양인의 경우 서구에 비해 위암이 흔하고 그 발병 연령이 낮으며, 특히 우리나라는 내시경 비용이 저렴하여 소화불량증 환자의 초기 진단법으로 내시경을 권고하는 것이 타당할 수 있다. 중국에서 시행된 연구결과를 보면 14,101명을 대상으로 경고 증상, 헬리코박터 검사 및 상부 위장관 내시경을 시행하였을 때 전체 환자 중 1.4%에서 위, 식도 및 십이지장 악성종양이 발견되었다. 이 중 19%는 45세 미만이었으며 악성종양이 발견된 환자의 28%에서만 경고 증상이 있었으며, 헬리코박터 균 검사는 72%에서만 양성이었다. 따라서 소화불량증의 초기 접근으로 헬리코박터 검사는 적절하지 않다고 보고하였다[22]. 또한 한국인을 대상으로 시행된 연구를 정리하였을 때에도 소화불량증 진단에 헬리코박터 검사는 그 진단적 가치가 낮을 것으로 판단되므로, 현재 진료지침에 따르면 헬리코박터 균에 대한 ‘검사 및 치료’ 전략은 권고되고 있지 않으며, 기능성 소화불량증의 진단 및 치료를 위한 초기 접근방법으로 내시경검사가 헬리코박터 검사 후 제균치료보다 효과적이다.

치료

기능성 소화불량증의 치료원칙은 우선 기질적 질환을 배제해야 하며 이를 위한 내시경의 역할이 중요하다. 위암 발생률

이 높은 우리나라에서는 아직은 초기 전략으로 헬리코박터 균 검사 및 제균치료를 적용하는 것은 위험 부담이 크다. 기질적 질환이 배제되면 일차적으로는 식이, 생활습관 요인을 교정하며, 호전이 없는 경우 산 억제제, 위장관 운동 촉진제, 항우울제 등을 투여하여 증상을 조절하는 것이다[21]. 일반적으로 PDS의 경우 위장관 운동 촉진제가, EPS의 경우 산 분비 억제제가 우선적으로 고려되며 필요한 경우 두 약제의 동시 투여, 혹은 정신과 약제를 조심스럽게 시도해 볼 수 있다.

1. 생활습관 및 식이요인 교정

일반적으로 소화불량증 환자는 불규칙한 식사습관, 과식, 짧은 식사시간 등과 증상이 연관되어 있다고 보고되어 있다. 또한 전술한 바와 같이 고지방 식이가 기전적으로 소화불량증 증상과 유의하게 연관되어 있다. 대부분의 가이드라인에서는 기본적으로 본인이 섭취하였을 때 증상을 유발하는 음식을 피하도록 권고하고 있으며, 일부 가이드라인에서는 과식이나 빨리 먹는 습관, 불규칙한 식사 등 나쁜 식사습관을 피하도록 권하고 있다. 비록 음식과 증상과의 연관성에 대한 연구는 복잡하고 분석이 어려우며 일관된 연구결과를 보여주지 않으나, 이전 연구에서 비교적 일관되게 고지방 음식이 증상악화와 연관되어 있어 기름진 음식의 섭취를 피하도록 권고하고 있다. 그 외 콩이나 양파 등은 소화불량 증상을 악화시킬 수도 있으며, 커피, 탄산음료, 초콜릿 등을 피하는 것이 좋다[23,24]. 유제품(우유, 치즈, 요구르트 등)은 일부 환자에서 소화불량 증상을 악화시킬 수 있다[23,24]. 밀가루 음식보다는 쌀로 만든 음식이 증상을 덜 일으킨다[20].

2. 제균치료

이전 연구에 대한 메타분석 결과에 따르면 헬리코박터 제균치료는 미국, 유럽 및 아시아 지역 모두에서 위약에 비해 증상개선 효과가 있었다. 이러한 근거로 대부분의 기능성 소화불량증 가이드라인에서 기능성 소화불량증의 치료전략으로 제균치료를 권고하고 있다[17]. 하지만 국내 연구는 제한적이며 서로 상반된 결과를 보여주고 있다. 현재까지의 근거로는 우리나라의 높은 헬리코박터 균 유병률을 고려할 때 제균치료가 비용 효율적이지 않으며, 항생제 내성 균주 증가의

위험 및 제균치료 약제에 의한 부작용이 적지 않으므로 조심스러운 접근이 필요하다[21]. 국내 기능성 소화불량증 환자에 대한 헬리코박터 제균치료의 타당성을 확인하기 위해서는 제균치료의 유효성에 대한 근거 및 비용 효율 연구가 선행되어야 하며 특히 제균치료의 효과와 위험을 모두 고려해야 한다.

3. 산억제치료

기능성 소화불량증의 주 증상이 궤양과 유사한 증상이므로 소화성궤양치료에 준하는 산 분비 억제제가 사용되고 있다. 비록 PPI의 효과에 대한 이전 연구결과는 일관되지 않으나, 전술한 바와 같이 메타분석 결과를 보면 소화불량증 환자에서 표준 용량 혹은 유지 용량의 PPI치료는 효과가 있었다[16]. 기능성 소화불량증 환자에서 PPI와 히스타민 수용체 길항제(histamine-2 receptor blocker)를 비교한 무작위대조군연구에서 PPI가 히스타민 수용체 길항제에 비해 더 좋은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다[25]. PPI와 제산제를 비교한 연구에서는 PPI가 제산제보다 소화불량증의 전반적 증상 경감에 대해 효과적이었다[21,26].

4. 위장관 운동 촉진제

과거 메타분석 결과를 보면 위장관 운동 촉진제(prokinetics)를 2-8주 투여하면 위약에 비해 증상 호전에 효과적이었다. 하지만 이 메타분석에 포함된 대부분의 연구는 현재 부작용으로 시판되고 있지 않은 cisapride에 대한 연구이다[21]. 위장관 운동촉진제는 그 약제 기전에 따라 도파민 D2 수용체 길항제, 5-hydroxytryptophan4 (5-HT4) 수용체 작용제, 모틸린(motilin) 수용체 작용제 등으로 분류된다. 도파민 D2 수용체 길항제 중 domperidone은 메타분석에서 2-4주간 사용했을 때 위약에 비해 증상호전에 효과적이었다[27]. Itopride의 경우 2상 연구에서는 위약에 비해 증상호전에 효과적이었으나 3상 연구에서는 유의한 결과를 보이지 않았다[28,29]. 하지만 최근의 메타분석 결과를 보면 itopride의 경우 전반적인 증상개선, 특히 식후 포만감 증상의 개선에 효과적이었다[30]. 5-HT4 수용체 작용제 중 대표적인 약제는 cisapride와 tegaserod이지만 부정맥과 심혈관 질환 유발 가능성이 각각 보고되어 현재 시장에서 퇴출된 상

태이다. 5-HT₄ 수용체 작용제 중 mosapride는 부정맥 유발이 보고되지 않으며, 증상과 함께 삶의 질을 개선시킨다는 보고도 있으나 최근의 메타분석에서는 유의한 소화불량증 증상 호전을 증명하지는 못하였다[31,32]. 최근 국내 개발 약물인 motilitone은 동물실험에서 위 배출 촉진뿐 아니라 내장과민성을 완화시키는데 효과적임을 보고하였으며, 최근의 두 연구에서 itopride 및 pantoprazole과 비교하여 소화불량증 증상 개선에 비열등성을 보였다[33-35]. 모틸린 수용체 작용제인 erythromycin은 초기 연구에서는 증상호전에 효과적이라고 보고되었으나 최근 시행된 무작위 비교연구에서는 위약과 차이가 없다고 보고되었다.

최근 acotiamide가 소화불량증 증상 개선에 효과적이라는 연구결과가 보고되었다. Acotiamide는 무스카린(muscarinic) 수용체 M1, M2에 대한 길항작용 및 콜린에스터라제(cholinesterase) 억제 작용으로 아세틸콜린(acetylcholine) 분비를 촉진하여 위장운동을 촉진시키고, 위저부를 이완시키는 작용을 한다. 최근 2상 및 3상 연구에서 소화불량증 증상, 특히 식후 불편감 증상인 조기 만복감 및 복부 팽만 증상을 유의하게 개선시키는 효과를 나타냈는데 이는 acotiamide가 로마기준 III의 아형 중 PDS에 더 효과적임을 시사한다[7,36].

한편 증상조절이 잘 되지 않는 기능성 소화불량증 환자의 경우 위장관 운동 촉진제의 용량을 증가시킬 수 있으며 두 종류의 위장관 운동 촉진제를 병합 사용하는 것도 효과가 있는 것으로 권고되었다[21].

5. 정신과 약물

전술한 바와 같이 다양한 정신사회적 요소들이 기능성 소화불량증과 밀접하게 연관되어 있다. 기능성 소화불량증 환자에서 가장 흔하게 동반되는 정신과질환은 불안장애, 우울증, 신체형 장애이다[21]. 이러한 근거에서 주로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)에 대한 연구가 진행되었는데 이전 연구에 대한 메타분석에서 항우울제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이라고 보고하였다[37]. 최근 북미와 캐나다에서 시행된 다

기관 연구에 따르면 로마기준 II에 근거한 기능성 소화불량증 증상개선 효과는 TCA 계열인 amitriptyline에서는 유의하였으나, SSRI인 escitalopram에서는 유의한 효과가 없었다[8]. 특히 TCA의 효과는 궤양형 증상을 가진 환자의 통증 개선에 효과적이었으며, 위 배출 지연에 대한 개선 효과는 TCA와 SSRI 모두에서 관찰되지 않았다.

한편 항불안제 중 5-HT_{1A} 수용체 작용제인 buspirone이나 tandospirone이 기능성 소화불량증 증상 개선에 효과적이라는 소규모 연구가 있었는데, 이는 항불안, 항우울 작용에 의한 것이 아니며 콜린성 긴장을 억제하여 위 근위부를 확장시켜 위 적응을 개선시키는 위저부 이완 효과에 의한 것으로 제시되었다[38,39].

최근 이들 모든 약제에 대한 메타분석에 따르면 전반적으로는 정신과 약물의 투여가 소화불량증 증상 개선에 효과적일 수 있으나 이러한 효과는 주로 항정신병 약물 및 TCA에 국한되었으며, 정신과 약물 투여군에서 부작용이 유의하게 증가함을 보고하였다[40]. 특히 TCA의 경우 졸림, 초조, 변비, 급성 요로폐색, 입마름, 수면장애 등이 나타날 수 있으며, SSRI의 경우 위장관 출혈 위험 증가와 연관되어 있다. 따라서 정신과 약물의 사용이 일부 증상이 심한 환자에서 도움이 되겠으나, 각각의 약제의 부작용을 잘 인지하여 남용하지 않도록 주의해야 한다[21].

6. 정신치료

일부 환자에서 통찰치료, 휴식과 스트레스관리 훈련, 인지행동치료, 바이오피드백, 최면요법 등이 대증요법에 비해 기능성 소화불량증의 증상호전에 도움이 된다고 보고되었다. 국내 가이드라인에 따르면 증상이 심하고, 약물치료에 반응이 없는 기능성 소화불량증 환자에서 정신치료가 도움을 주는 것으로 제시되었다[21].

결론

기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리가 관여되는 이질적인 질환군이다. 본고에서는 최근까지의 연구결과들을

간단하게 정리해 보았다. 아직 우리나라에서는 소화불량증 환자에 대한 진단 및 치료적 접근으로 헬리코박터 검사 후 제균치료보다는 내시경검사를 우선적으로 시행하여 기질적 질환의 유무를 확인하는 것이 권고된다. 기능성 소화불량증의 치료는 일차적으로는 생활습관의 개선 및 식이요법이 권고되며, 증상이 호전되지 않는 경우 현재의 로마기준 III에 따르면 PDS와 EPS의 두 아형에 따라 경험적 위산 억제 치료 및 위장관 운동 촉진제를 투여하고 치료에 불응하는 경우 항불안제 혹은 삼환계 항우울제를 선택적으로 투여해 볼 수 있다. 조만간 로마기준 III의 단점을 보완하는 로마기준 IV가 발표될 예정이어서 이것에 따른 연구와 임상적용이 필요할 것으로 생각한다.

찾아보기말: 기능성 소화불량증; 헬리코박터 파일로리; 진단; 치료

ORCID

Cheol Min Shin, <http://orcid.org/0000-0003-2265-9845>

Kyu Chan Huh, <http://orcid.org/0000-0003-3746-8419>

REFERENCES

- Kim JR. Gastrointestinal disorders. Seoul: Ilchokak; 2011.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
- Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, Lee SG, Oh JH, Park JM, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Han SW, Choi KY, Chung IS. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World J Gastroenterol* 2008;14:6388-6394.
- Rhie SY, Choi CH, Lee HW, Do MY, Lee SH, Han SP, Huh C, Kim HJ, Kim JW, Kim JG, Chang SK, Park SM. The frequency of functional dyspepsia subtypes and its related factors for health check up subjects. *J Neurogastroenterol Motil* 2007;13:31-37.
- Min BH, Huh KC, Jung HK, Yoon YH, Choi KD, Song KH, Keum B, Kim JW; 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;59:2721-2729.
- Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:167-174.
- Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:134-141.
- Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, DiBaise JK, Prather CM, Abraham BP, El-Serag HB, Moayyedi P, Herrick LM, Szarka LA, Camilleri M, Hamilton FA, Schleck CD, Tilkes KE, Zinsmeister AR. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled Study. *Gastroenterology* 2015;149:340-349.e2.
- Park JM, Choi MG, Cho YK, Lee IS, Kim JI, Kim SW, Chung IS. Functional gastrointestinal disorders diagnosed by Rome III questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:279-286.
- Kim SE, Park HK, Kim N, Joo YE, Baik GH, Shin JE, Seo GS, Kim GH, Kim HU, Kim HY, Kim SM, Seo JH, Park EH, Cho SI. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e12-e18.
- 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.
- Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, Kondo T, Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 3:53-60.
- Quarero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2028-2033.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-1255.
- Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004;126:683-692.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, Karlberg J, Wong BC. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:178-185.
- Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-174.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia: Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000;321:659-664.
- Talley NJ, Riff DS, Schwartz H, Marcuard SP. Double-blind placebo-controlled multicentre studies of rebamipide, a gastroprotective drug, in the treatment of functional dyspepsia with or without Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1603-1611.
- Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Gwee KA, Ang TL, Chang FY, Fock KM, Hongo M, Hou X, Kachintorn U, Ke M, Lai KH, Lee KJ, Lu CL, Mahadeva S, Miura S, Park H, Rhee PL, Sugano K, Vilaichone RK, Wong BC, Bak YT. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:150-168.
- Jee SR, Jung HK, Min BH, Choi KD, Rhee PL, Kang YW, Lee

- SI; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Guidelines for the treatment of functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:67-81.
22. Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Chen XY, Shi Y, Xiao SD. Helicobacter pylori "test-and-treat" strategy is not suitable for the management of patients with uninvestigated dyspepsia in Shanghai. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1028-1031.
 23. Carvalho RV, Lorena SL, Almeida JR, Mesquita MA. Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. *Dig Dis Sci* 2010;55:60-65.
 24. Filipovic BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinic N, Markovic O, Gajic M, Filipovic BR. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2011;22:300-304.
 25. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on Helicobacter pylori status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47:473-480.
 26. Goves J, Oldring JK, Kerr D, Dallara RG, Roffe EJ, Powell JA, Taylor MD. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginic liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:147-157.
 27. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-696.
 28. 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.
 29. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57:740-746.
 30. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:7371-7377.
 31. Hongo M, Harasawa S, Mine T, Sasaki I, Matsueda K, Kusano M, Hanyu N, Nakada K, Shibata C. Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:62-68.
 32. Bang CS, Kim JH, Baik GH, Kim HS, Park SH, Kim EJ, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, Kim YS, Kim DJ. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:28-42.
 33. Kim ER, Min BH, Lee SO, Lee TH, Son M, Rhee PL. Effects of DA-9701, a novel prokinetic agent, on gastric accommodation in conscious dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:766-772.
 34. Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, controlled, multi-center trial: comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:414-422.
 35. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, Kim N, Park KS, Choi SC, Lee OY, Huh KC, Song GA, Hong SJ, Sohn CI, Jung HY, Lee YC, Rew JS, Jee SR, Kwon JG. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 Jan 22 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.5056/jnm15178>.
 36. 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.
 37. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, Asaoka D, Izumi Y, Sato N. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40:1036-1042.
 38. Van Oudenhove L, Kindt S, Vos R, Coulie B, Tack J. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1326-1333.
 39. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farre R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-1245.
 40. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015 Nov 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 기능성 소화불량증의 역학, 다양한 병태생리, 기질적 원인을 배제하기 위한 진단적 접근방법, 실제 임상에서 적용할 수 있는 여러 가지 치료방법 등을 체계적으로 기술한 종설 논문이다. 역학에 대한 자료는 최근 국내 인구 기반 연구 자료를 적절하게 제시하였으며, 증상 발생에 관여하는 여러 병태생리기전들을 체계적으로 기술하였다. 서구와 달리 동양인의 경우 내시경 검사가 효과적인 초기 접근 방법임을 제시하고 있으며, 환자분의 주 증상에 따른 치료법의 선택에 대해 기술하였다. 우리나라에서 기능성 소화불량증의 진단 및 치료를 시행하는데 좋은 지침이 될 수 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]