

RESEARCH UPDATE

# 십이지장에 초점을 맞춘 기능성 소화불량증의 새로운 병태생리와 치료

차라리, 김현진

경상대학교 의과대학 창원경상대학교병원 내과

## Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Functional Dyspepsia with Focus on the Duodenum

Ra Ri Cha and Hyun Jin Kim

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Changwon, Korea

**Article:** Novel Concepts in the Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia (Gut 2019 Nov 29. [Epub ahead of print])

**요약:** 고전적인 기능성 소화불량증의 병태생리는 장관의 운동 이상, 내장 감각 과민성, 중추신경계 조절 이상, 장관 감염과 염증 등이지만<sup>1</sup> 최근 기능성 소화불량증의 병태생리에 십이지장의 중요성이 강조되고 있고,<sup>2</sup> 소화관 운동 조절 이상에는 십이지장의 점막 투과성 변화와 점막하층의 저도(low-grade) 염증이 중요한 역할을 하며, 이와 연관된 신경전달 신호의 변화와 전신 면역 반응 활성화의 중요성이 알려지고 있다.<sup>1</sup> 저자들은 소개하려는 원저의 십이지장에 초점을 맞춘 기능성 소화불량증의 병태생리와 치료에 연관된 최신 연구를 통하여 기능성 소화불량증의 새로운 개념을 정립하고자 하였다.

십이지장은 영양학적으로 유미즙(chyme)의 형태의 음식물을 위에서 소장으로 통과시키는 역할을 하며,<sup>3</sup> 기능적으로는 십이지장-위 피드백(duodenal-gastric feedback)에 관여한다.<sup>4</sup> 십이지장에 초점을 맞춘 기능성 소화불량증 병태생리에는 십이지장 점막의 호산구 침윤, 비만세포의 증가, 십이지장 산 노출의 증가로 인한 십이지장 염증 증가가 관여한다. Th2 면역체계의 활성화와 연관된 아토피나 알레르기 반응처럼 신

경 신호전달의 변화와 전신 면역 반응 활성화, 위장관 내 미생물총 불균형이 중요한 병태생리이다.<sup>5</sup>

기능성 소화불량증에서 십이지장 산 노출의 증가는 십이지장의 산 제거 지연과 연관되며,<sup>6</sup> 건강 대상자 연구에서도 산관류의 증가는 위의 이완과 십이지장 점막의 투과도 증가, 비만세포의 활성화 증가, 지질에 대한 십이지장 과민성을 보인다.<sup>7,8</sup> 소화불량증을 유발하는 음식은 십이지장의 저도 염증을 유발하고<sup>9</sup> 지질에 대한 십이지장의 과민성이 증가한다고 알려져 있다.<sup>10</sup> 십이지장의 장벽 기능 이상의 원인으로는 십이지장 산, 담즙, 식품 성분, 스트레스, 점막세균총 등의 요소가 관여한다.<sup>6,11,12</sup> 이와 같은 연구 결과들은 모두 십이지장이 기능성 소화불량증의 병태생리에 중요한 역할을 하고 있다는 증거이며, 이러한 결과를 바탕으로 연구자들은 기능성 소화불량증 진단 단계에서 상부위장과 내시경 검사를 하는 경우 위와 십이지장 점막 조직 검사를 추천하며, 이는 헬리코박터 감염 여부, 호산구 증가증, 셀리악병 등을 감별 진단하기 위해서이다.<sup>13</sup>

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김현진, 51472, 창원시 성산구 삼정자로 11, 창원경상대학교병원 내과

Correspondence to: Hyun Jin Kim, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea. Tel: +82-55-214-3710, Fax: +82-55-214-3250, E-mail: imdrkim@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3853-0229>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

현재까지의 기능성 소화불량증의 임상 치료는 뇌-장축 (brain-gut axis)의 교정 또는 위장관 운동을 개선하는 약제가 우선 사용되고 있다. 하지만 위장관 운동 개선제의 약제 부작용에 대한 인식이 높아지면서 일부 신경 조절제 및 위장관 운동 조절제는 사용이 제한되고 있다. 위장관 운동 조절제는 십이지장의 병태생리를 기반으로 하고 있지 않다. 십이지장과 연관된 약제는 양성자펌프억제제로, 고유의 치료인 속쓰림 증상 호전 외에도 십이지장 호산구 증가증의 개선 및 항 염증 효과가 있다.<sup>14</sup> 양성자펌프억제제의 장기 사용은 구강 내 세균의 과증식에 의한 장내 미생물 불균형으로 약제 유발 장내 환경 변화의 근거가 되므로 주의하여야 한다.<sup>15,16</sup> 십이지장 염증과 호산구-비만세포 축을 치료 목표로 하는 비만세포 안정제, 항히스타민제제는 아직까지 성인에 대한 대규모 연구가 필요하다.<sup>17</sup>

**해설:** 기능성 소화불량증은 뚜렷한 인과관계를 가지는 기질적 질환이 없으면서, 만성적이고 반복적인 위장관 증상(상복부 통증, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 식후 포만감, 오심, 구토, 트림 등)이 나타나는 경우이며,<sup>1</sup> 식후 불편감 증후군(postprandial distress syndrome, PDS), 상복부 통증 증후군(epigastric pain syndrome, EPS)의 두 가지 아형이 있으며, 어느 한 쪽 아형으로 분류될 수 없는 PDS/EPS 중복군도 있다.

이전부터 다양한 병태생리가 제시되었으나 기본적인 병태생리는 불분명하며, 여러 기전이 복합적으로 관여할 것으로 예상된다.<sup>18</sup> 이전의 연구에서는 장관 운동 이상, 내장 과민성의 기전이 중요한 병태생리였으나 이후 연구에서 뇌-장축 변화, 장관 감염, 다양한 정도의 염증 등과 같은 새로운 병태생리가 알려지고 있다.<sup>19</sup> 특히 이전에는 ‘구조적 질병의 근거가 없다’는 전제에서 육안적 소견으로 판단하였으나 점차로 저도 염증에 의해서도 다양한 증상이 유발될 수 있다고 알려지면서, 병태생리를 기반으로 치료 방침을 결정하고 치료와 연관된 부작용에 대해서도 많은 관심을 가지게 되었다. 원자의 저자들은 이러한 패러다임의 변화를 잘 소개하고 있다.

십이지장의 점막 투과도와 지속적인 저도 염증은 주위의 신경 뉴런에 영향을 주어 신경 신호전달 체계에 영향을 미치며, 전신 면역 활성화에 영향을 주어 위장관 증상의 변화, 증상의 정도와 다양성에 관여하게 된다. 또한 불안, 우울과 같은 정신과 질환과 동반하는 경우도 흔하다.

변화하고 있는 병태생리는 새로운 바이오마커의 발견 가능성을 높여주며, 궁극적으로는 치료의 방침의 변화와 진단에도 기여할 것으로 기대된다. 또한 증상을 중심으로 진단하고 치료의 근거로 삼는 현재의 방식에서 병태생리를 기반으로 하는 표적 치료와 바이오마커를 기반으로 하는 새로운 분류법이 기대된다.

## REFERENCES

1. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112:132-140.
2. Walker MM, Talley NJ. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:12-18.
3. van Baar ACG, Nieuwdorp M, Holleman F, Soeters MR, Groen AK, Bergman JJGHM. The duodenum harbors a broad untapped therapeutic potential. *Gastroenterology* 2018;154:773-777.
4. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:3-10.
5. Jung HK, Talley NJ. Role of the duodenum in the pathogenesis of functional dyspepsia: a paradigm shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:345-354.
6. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:515-520.
7. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1765-1773.
8. Bratten J, Jones MP. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:527-533.
9. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:142-149.
10. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut* 2002;51 Suppl 1:i54-i57.
11. Simrén M, Vos R, Janssens J, Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G309-G315.
12. Vanuytsel T, Karamanolis G, Van Oudenhove L, Vos R, Tack J. Influence of ondansetron on gastric sensorimotor responses to short duodenal acid infusion in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:226-232, e115.
13. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2016;374:896.
14. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988-1013.
15. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut* 2016;65:749-756.
16. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-748.
17. Friesen CA, Neilan NA, Schurman JV, Taylor DL, Kearns GL, Abdel-Rahman SM. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol* 2009;9:32.
18. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, et al. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:296-307.

19. Darkoh C, Lichtenberger LM, Ajami N, Dial EJ, Jiang ZD, DuPont HL. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin.

Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3618-3624.