

REVIEW ARTICLE

환자 진료에 도움되는 주요 기능성 위장관질환 최신 진료지침 고찰

기능성 소화불량증

오정환, 권중구¹

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹

Functional Dyspepsia

Jung Hwan Oh and Joong Goo Kwon¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine¹, Daegu, Korea

Dyspepsia is a common problem, and when dyspeptic symptoms develop within a short period of time, organic diseases such as gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer diseases, pancreatoduodenal diseases, and gastrointestinal cancers should be suspected. Furthermore, functional dyspepsia (FD) should be considered if chronic or recurrent symptoms persist after eliminating underlying disease. FD is classified as epigastric pain syndrome (EPS) or postprandial distress syndrome (PDS), but these two conditions may overlap. Patients with the EPS subtype can be treated with proton pump inhibitors (PPIs), whereas patients with the PDS subtype may be managed primarily with prokinetics, and patients with EPS and PDS can be co-administered PPIs and prokinetics. *Helicobacter pylori* eradication therapy can be administered on a test-and-treat basis when PPIs and prokinetics are ineffective or to younger patients with chronic dyspepsia, and tricyclic antidepressants can be used as a secondary treatment because they are effective in patients with the EPS subtype. In addition, because the pathophysiology of FD is diverse, dietary education and stress management are required in addition to medical therapy, and should substantially aid treatment and long-term management. Here, we introduce and summarize recently published guidelines for the treatment of FD. (Korean J Gastroenterol 2019;73:77-83)

Key Words: Dyspepsia; Guideline; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitors

서론

기능성 소화불량증(functional dyspepsia)은 실제 진료실에서 매우 흔하게 접할 수 있는 질환으로 우리나라에서 Rome III를 기준으로 한 유병률은 8.1-46.0%로 다양하게 나타난다.¹ 기능성 소화불량증은 소화성 궤양, 위장관 악성 종양, 위식도역류질환, 췌담도 질환 등 뚜렷한 인과관계를 가지는 기질적 질환이 없으면서 증상이 만성적이고 반복적으로 나타나는 경우를 말하며, 증상으로는 상복부 통증, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 식후 포만감, 오심, 구토, 트림 등이

있고 여러 가지 병태생리가 관여한다.² Rome IV 기준에 따르면, 기능성 소화불량증은 아래와 같은 4가지 증상 중 1가지 이상이 진단 6개월 이전부터 있었으며, 최근 3개월 이내에 증상도 지속될 때라고 정의할 수 있다. 해당하는 4가지 증상은 불편한 식후 포만감(bothersome postprandial fullness, 위 내에 음식이 계속 남아있는 것 같은 불편한 증상), 불편한 조기 만복감(bothersome early satiation, 식사를 시작하자 곧 배가 부르고 더 이상 식사를 할 수 없는 느낌), 불편한 상복부 통증(bothersome epigastric pain), 불편한 상복부 속쓰림(bothersome epigastric burning)이다.^{3,4} 기능

Received December 28, 2018. Revised January 28, 2019. Accepted February 7, 2019

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 권중구, 42472, 대구시 남구 두류공원로17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Joong Goo Kwon, Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. Tel: +82-53-650-4215, Fax: +82-53-621-4487, E-mail: kwonjg@cu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-785X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

성 소화불량증은 식후불쾌감증후군(postprandial distress syndrome, PDS), 상복부통증증후군(epigastric pain syndrome, EPS)의 두 가지 아형이 있으며, 한 증상에 치우치지 않고 두 증상의 정도가 서로 비슷하여 어느 한쪽 아형으로 분류될 수 없는 PDS/EPS 중복군도 있다. PDS는 6개월 전에 시작되어 3개월 이상 지속되는 식후 포만감 또는 조기 만복감이 1주일에 3일 이상 있는 경우이고, EPS는 6개월 전에 시작되어 3개월 이상 지속되는 상복부 통증 또는 상복부 속쓰림 증상이 1주일에 1일 이상 있는 경우를 말한다. 기능성 소화불량증의 병태생리는 장관의 운동 이상, 내장감각 과민성, 중추신경계 조절 이상, 장관 감염과 염증 등 여러 기전이 복합적으로 작용한다.² 정신적 요인이나 스트레스도 복합 요소로 작용하여 질환의 발생과 지속에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다. 본고에서는 일선 진료에 도움이 되고자 최근 발표된 기능성 소화불량증의 진료지침들을 소개하고 정리하고자 한다.

본 론

1. 진료지침

기능성 소화불량증에 대한 진료지침은 2017년 미국/캐나다 진료지침, 2015년 일본 진료지침, 2012년 아시아 진료지침이 있고, 2011년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 치료에 관한 임상지침을 제시하였다.

1) 2017년 미국/캐나다 진료지침⁵

미국 소화기학회와 캐나다 소화기학회에서 2005년에 각각 소화불량증 진료지침을 제시하였으나 이번에는 두 학회가 공동으로 새로운 진료지침을 제정하였다. 이번 진료지침에서 특이한 점은 첫째, 소화불량으로 온 환자가 60세 이상일 경우에는 위내시경 검사를 하고 60세 미만에서는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 검사와 치료(test and treat)를 하는 것이다. 그러나 위암의 유병률이 높은 우리나라에서는 좀 더 낮은 연령대에서 적극적인 위내시경 검사가 필요하다고 판단된다. 중국에서 소화불량으로 내시경 검사를 받은 14,101명의 환자를 후향적으로 연구한 결과, 경고 증상(체중 감소, 삼킴 곤란, 토혈과 흑색변/혈변 등의 위장관 출혈, 복부 종괴)이 없는 45세 미만의 환자에서 *H. pylori* "test and treat" 전략을 적용하였을 때 18건의 위암 중 13건(72.2%)의 위암을 놓칠 수 있음을 보고하였다.⁶ 대만의 전향적 연구에서도 위암의 5.3% (45/125)가 경고 증상이 없는 45세 미만이어서, 소화불량 환자에 대한 내시경 검사의 최적 연령을 40세 이상이 되도록 권고하였다.⁷ 또한, 최근 아시아의 소화불량 환자를 대상으로 한 메타분석에서 35세 이상의 환자에게 상부

위장관 내시경을 시행하는 것을 권유하고 있다.⁸ 이러한 연구를 바탕으로 우리나라도 국가검진에서 위암의 유병률이 높아지는 연령대인 40세부터는 위내시경을 시행하는 것을 추천하는데, 경고 증상이 있거나 의사가 필요하다고 생각하면 40세 이하여도 상부위장관 내시경 시행을 고려해야 한다. 둘째, 기능성 소화불량증 환자에서 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitors, PPIs)에 반응하지 않는 경우에 다음 단계로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs)를 위장관 운동촉진제(prokinetics)보다 선행하여 처방할 것을 권고하고 있다. 미국과 캐나다에서는 PDS보다 EPS형의 기능성 소화불량증 환자가 많은데, TCA가 EPS 환자에서 보다 효과적이기 때문에 이런 치료 전략을 제시하는 것 같다. 그러나 PDS만 단독으로 있거나 PDS와 EPS가 함께 있는 경우가 많은 우리나라에서는 위장관 운동촉진제를 일반적으로 먼저 사용해보고 증상 호전이 없는 경우에 TCAs 사용을 고려할 수 있다.

2) 2015년 일본 진료지침⁹

진단과 치료 알고리즘에 대하여 일차 진료에 대한 지침과 소화기 전문의사에 대한 지침을 구분하여 제시하였다. 체중 감소, 반복적인 구토, 출혈, 삼킴 곤란, 고령과 같은 경고 증상 여부에 따라 위내시경을 바로 할 것인지 아니면 4주 정도의 치료를 할 것인지를 일차 진료의사의 판단에 맡겼다. 초기 소화불량 환자의 치료를 1차 단계에서는 PPIs+위장관 운동촉진제를 투여하고 반응이 없을 경우 2차적으로 항불안제, 항우울제를 투여해 볼 것을 권고하고 있다. 호전이 없다면 소화기내과 전문의에게 보내어 위내시경 검사를 하게 된다. 이 때, *H. pylori* 존재 여부를 확인하여 그에 따라 치료하고, 다른 영상학적 검사를 통하여 체담도 질환에 대한 진단도 감별하도록 한다.

3) 2012년 아시아 지침¹⁰

2012년 우리나라를 포함한 아시아 의사들이 아시아 일차 진료의사를 위하여 29가지 항목으로 진료지침을 마련하였다. PPIs가 기능성 소화불량증 환자에 효과적이라고 하지만, 아시아에서 소화불량증에 대한 PPIs의 효과를 확인한 연구는 많이 없다는 사실을 언급하였으며, 고용량 PPIs가 표준 PPIs보다 효과적이지는 않다고 하였다. 위장관 운동촉진제, 항불안제, 항우울제 등이 일부 환자에 효과적이라고 하였다.

4) 2011년 대한소화기기능성질환·운동학회 지침¹¹

2005년에 기능성 소화불량증에 대한 치료 지침을 발표하였고, 2011년 다시 개정하여 발표하였다. 특이한 점은 국내에서는 기능성 소화불량증의 진단 및 치료를 위한 초기 접근 방법으로 위내시경 검사가 *H. pylori* 검사와 치료 전략보다

효과적이라고 제시하였다.

2. 식이와 생활습관

우리나라 가이드라인에서 식이 요법과 생활습관의 개선은 기능성 소화불량증 증상 호전에 도움을 줄 수 있다(권고수준 낮음, 증거수준 낮음).¹¹ 어떤 음식이 좋고 어떤 음식은 해가 된다는 것이 아니라 증상을 유발하는 음식을 먹지 않고 커피, 매운 음식, 고지방식을 피하는 것이 좋다. 또한, 과음과 흡연을 삼가며 규칙적인 생활과 적당한 운동을 권장한다. 환자 개개인마다 섭취하면 불편해지는 음식이 있으므로 맞지 않는 음식은 금하는 것이 좋다.

1) 식이

고지방 식이 및 기름에 튀긴 음식, 유제품(우유, 치즈 등), 밀가루 음식(파스타, 빵, 케이크 등), 매운 음식, 신 과일/과일 주스 및 채소류, 탄산음료 등이 증상 유발과 관련이 있다고 알려져 있다. 특히 튀긴 음식은 지방이 많이 함유되어 있어 피하는 것이 좋다. 소화불량 환자에 대하여 식사할 때 권고를 제시하였다.¹² 그중 환자들에게 교육해야 할 것은 환자 본인이 섭취하였을 때 증상을 유발하는 음식은 피하고, 일반적으로

소화불량을 일으키는 것으로 알려진 지방이 많은 음식(기름진 음식)은 피하는 것이 좋다는 사실이다.

2) 생활습관

불규칙한 식사 습관, 과식, 빨리 먹는 습관이 소화불량 증상과 관련이 있었다. 흡연과 음주도 증상 유발과 연관이 있기 때문에 증상이 심하다면 금연, 금주가 도움이 될 것이다. 적절한 운동도 증상을 개선시킨다. 기능성 소화불량증 환자들에게 수면 장애가 동반되어 있는 경우 수면 장애가 증상 유발과 관련이 있을 수 있기 때문에 수면 장애에 대한 치료가 소화불량 증상을 개선시킬 수 있다.

3. 치료

현재 우리나라에서 사용이 가능한 치료 약제를 중심으로 알아보고, 치료 알고리즘을 소개하고자 한다(Fig. 1).

1) 위산분비억제제

(1) 프로톤펌프억제제

15개의 무작위 대조 연구를 분석한 결과 기능성 소화불량

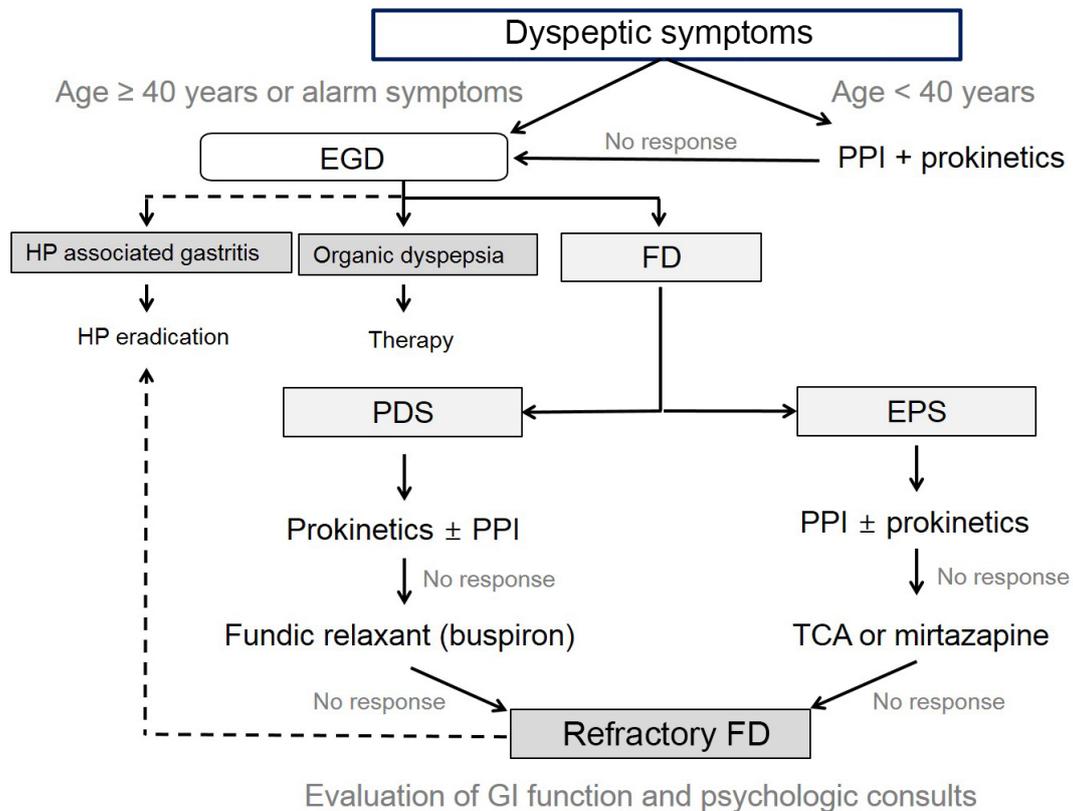


Fig. 1. Treatment algorithm for dyspepsia. EGD, esophagogastroduodenoscopy; PPI, proton pump inhibitor; HP, *Helicobacter pylori*; FD, functional dyspepsia; PDS, postprandial distress syndrome; EPS, epigastric pain syndrome; TCA, tricyclic antidepressant; GI, gastrointestinal.

증 환자에서 PPIs (n=3,916)의 효과는 위약군(n=1,937)의 효과보다 높았다(number needed to treat [NNT]: 10).⁵ 코크란 분석에서도 PPIs의 용량과 사용 기한에 상관없이 PPIs가 위약에 비하여 더 효과적이었다.¹³ 우리나라에서 PPIs는 소화불량 환자에서 치료제로 허가되어 있지 않다. 최근 무작위 대조 연구에서 PPIs가 기능성 소화불량증의 치료제로 효과가 좋은 만큼 우리나라에서도 소화불량 환자에서 사용될 수 있기를 기대한다. 최근 기능성 소화불량증 치료제의 임상 시험 평가에 대한 가이드라인¹⁴도 만들어져서 활발한 임상 연구가 이루어 지기를 기대한다.

(2) H2 수용체 길항제(histamine-2 receptor antagonists, H2RA)

12개의 무작위 대조 연구에서 H2RA와 위약을 비교하였고, H2RA군에서 54%, 위약군에서 40%로 소화불량 증상 개선율의 유의한 차이를 보였다(relative risk reduction: 23%, NNT: 7).¹⁵ 그러나 이 임상 연구의 대부분은 Rome III가 만들어지기 전에 행해진 연구이기 때문에 기능성 소화불량증의 정의가 분명치 않고, 전반적으로 연구의 질이 좋은 편은 아니었다. H2RA는 빠른 내성(tachyphylaxis or tolerance)의 문제점이 있기 때문에 임상에서 계속 사용할 때의 효과 측면은 재고를 해야 할 것이다. 또한, 라니티딘 관련 과민증을 보이는 연구도 보고되고 있어 사용에 주의를 요한다.¹⁶

2) 위장관 운동촉진제

위장관 운동촉진제는 작용 기전에 기초하여 도파민 D2 수용체 길항제, 5-HT4 수용체 작용제, 모 킬린 작용제로 분류된다. 도파민 D2 수용체 길항제로 대표적인 약물은 metoclopramide, levosulpiride, domperidone이 있다. 그러나 부작용으로 근육긴장이상증(dystonia), 지연 발생운동이상증(tardive dyskinesia) 같은 추체외로 증상(extrapyramidal symptoms)이 나타날 수 있어 주의를 요한다. 그러므로 오랜 기간 사용되는 것은 금지되어 있고, metoclopramide 약물은 5일 이내로만 사용할 것을 권장하고 있다. 좌불안석증(akathisia) 같은 부작용을 예방하기 위하여 metoclopramide 정주는 빠른 시간에 하기보다는 수액과 섞어서 천천히 주사하는 것이 좋다.^{17,18} Domperidone은 QT 간격 연장을 유발할 수 있어서 심장 관련 약을 복용하고 있는 환자에게 처방하지 않는 것이 좋고, 1주일 이내의 사용을 권고하고 있다. Levosulpiride를 복용한 60세 이상 환자에서 5-10개월의 약물 치료 후 파킨슨증 같은 운동 장애가 보고되었기 때문에 고령에서 장기간 사용은 금하는 것이 좋다.¹⁹ 5-HT4 수용체 작용제로 mosapride가 있다. 최근의 13개의 무작위 대조 연구를 이용한 메타분석에서 mosapride가 큰 이익 효과가 없었지만, 질이

우수한 4개의 연구를 분석한 결과에서 mosapride가 기능성 소화불량증에 효과적임을 보여 주었다.²⁰ 1일 1회 서방형 mosapride는 기존의 mosapride보다 효과와 부작용 면에서 열등하지 않아서 순응도 측면에서 장점이 있다.²¹ 최근에 25개의 무작위 대조 연구를 분석한 메타분석에서 metoclopramide, trimebutine, mosapride, domperidone이 다른 약보다 더 나은 효능을 보였다.²² Motilitone® (DA-9701; Dong-A ST, Seoul, Korea)은 Pharbitidis Seed와 Corydalis Tube의 식물 추출물을 사용한 약제인데, 389명의 환자를 motilitone 치료군, PPI+motilitone 치료군, PPI 치료군으로 나누어 비교하였을 때 세 군에서 소화불량 증상과 삶의 질이 유의하게 향상되었다.²³ 38개 연구에 대한 메타분석에서 위장관 운동촉진제는 위약과 비교하여 기능성 소화불량증의 전반적인 증상을 유의하게 감소시켰다(NNT: 7).²⁴ 그러나 연구의 질이 높지 않고, cisapride 등 최근에 잘 사용되지 않는 약제에 의한 연구가 포함되어 있어 향후 잘 계획된 연구를 기대한다.

3) *H. pylori* 제균 치료

소화불량증 환자에서 *H. pylori* 검사 및 제균 치료에 대하여 최근 발표된 여러 진료지침들은 기능성 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 검사를 하고, *H. pylori*가 있을 경우 치료를 해야 한다는 것을 권고하고 있다. 독일/테마크를 포함한 유럽과 2012년 아시아 합의¹⁰에서도 기능성 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 제균 치료를 강하게 권고하고 있다.²⁵ 2015년 교토 지침²⁶에서 *H. pylori* 연관 소화불량증을 정의하였다. 소화불량이 있는 환자에서 *H. pylori*가 양성이면 제균 치료를 하고, 6-12개월 후에 증상이 50% 이상 감소하였다면 *H. pylori* 연관 소화불량증으로 구분하여 기능성 소화불량증의 범주에서 배제하였다. 만약 제균 치료 후에 증상이 호전되지 않거나, 증상이 재발한다면 기능성 소화불량증으로 진단하였다. 소화불량의 원인이 *H. pylori*라는데 주목하여 기존의 소화불량 환자에서 *H. pylori* 연관 소화불량증을 따로 분류한 지침이라고 할 수 있다. 2018년 발표된 중국 지침에서도 *H. pylori*가 소화불량을 일으킬 수 있기 때문에 기능성 소화불량증을 생각하기 전에 *H. pylori* 연관 소화불량증을 먼저 배제하는 것이 필요하다는 의견을 제시하였다. 즉, *H. pylori* 연관 소화불량증을 기능적인 질환이 아닌 기질적인 질환으로 분류하였고 제균 치료가 6개월 이상의 증상 완화를 가져온다는 연구 결과를 제시하며, 이것이 중등도의 증거수준을 가지고 있어 치료를 강하게 권유하고 있다.²⁷ *H. pylori* 음성 환자와 비교하여 *H. pylori* 양성 환자에서 소화불량의 발생률이 더 높다. 건강 자원자 연구에서 *H. pylori*로 인하여 위염과 소화불량 증상이 발생하였으며, 제균 치료가 위약군에 비하여 소화불량 증상을 개선시켰다. *H. pylori* 위염이 있는 환자에서 위 점막의 염증, 호르

문의 변화와 위산 분비의 변화를 가져와 위십이지장의 감각과 운동에 영향을 주었다.²⁷ 2018년 발표된 동남아시아 진료지침에서도 *H. pylori* 감염은 소화불량의 위험성을 높이며 높은 증거수준을 보인다고 하였다.²⁸ 만성 소화불량 환자는 *H. pylori* “test and treat” 전략으로 검사하고 치료해야 한다는 사실에 증거수준은 높았고, 권고등급은 강하였다. 또한 *H. pylori* 연관 소화불량증이 별개의 질환으로 기능성 소화불량증 진단 전에 배제해야 함을 밝혔다.²⁸

2011년 브라질 연구에서 389명의 Rome III 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 제균 치료군과 위약군을 비교하였다. 12개월 후에 소화불량 관련 설문지를 이용하여 50% 이상의 증상 호전을 1차 결과 변수로 하였다. 50% 이상의 증상 호전을 보인 경우가 제균 치료군이 49%, 위약군이 36.5%였다 (NNT: 8).²⁹ 이 연구를 제외하고는 대부분의 NNT는 10 이상이었다.⁵

2017년 미국/캐나다 소화기학회 지침에서 22개 무작위 대조 연구의 4,896명 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 *H. pylori* 제균 치료를 평가하였다. 제균 치료는 전반적인 소화불량 증상을 감소시키며 중등도의 효과를 보였다(relative risk reduction: 0.91, NNT: 12.5). 이와 같이 일본, 유럽, 미국, 캐나다의 지침은 기능성 소화불량증의 1차 치료로 *H. pylori* 제균 치료를 제시하고 있다.⁹ 서양이 아닌 일본에서도 기능성 소화불량증 환자에서 제균 치료를 적극적으로 시행하고 있는 것은 주목할 사실이다. 그러나 일본에서 제균 치료를 적극적으로 하는 것은 소화불량의 치료 효과뿐 아니라 위암 예방 효과의 목적도 있는 것 같다. 일본처럼 위암의 유병률이 높은 우리나라에서도 소화불량의 치료뿐 아니라 위암 예방의 두 가지 효과를 위하여 *H. pylori*를 치료할 수 있다. 대부분의 가이드라인과는 달리 국내 진료지침에서는 소화불량의 첫 치료로 *H. pylori* 제균 치료를 추천하고 있지 않다. 우리나라 역시 위암이 많기 때문에 위암을 예방하기 위해서 과거에 비하여 적극적으로 제균 치료를 하고 있다. 물론, 증상이 없는 환자에게도 위암 예방을 위하여 *H. pylori* 치료를 하기 때문에, 소화불량이 있는 환자에서 대부분의 다른 진료지침이 제시하는 것처럼 1차적으로 제균 치료를 생각할 수 있다. 그러나 소화불량은 *H. pylori* 한 가지만으로 그 기전을 설명할 수가 없다. 따라서, 아래와 같은 이유로 소화불량 환자에서 선별적인 치료를 할 것을 제안한다. 첫째, 약물 순응도 문제이다. 소화불량으로 온 환자는 명치가 쓰리거나 식후 불편감을 가지고 있어 제균 치료약을 복용하는 것은 쉽지 않다. 또한 제균 치료는 설사, 구역, 구토 등의 부작용을 유발할 수 있어 선불리 복용하다 중단하면 약물의 내성만 키우게 된다. 둘째, 기능성 소화불량증의 병태생리는 뇌장축, 장내 세균 등 다양한 요인들이 작용하며 *H. pylori*도 소화불량을 일으키는 한 가지의

원인일 뿐이다. 셋째, 제균 치료 후 6개월, 12개월 추적 검사를 한 연구 결과는 있으나 그 후에 다시 증상이 발생하였는지에 대한 연구가 없어, 12개월 후에 다시 소화불량이 재발하지 않았을까 하는 생각도 할 수 있다. 그래서 소화불량 환자를 EPS와 PDS로 분류하여 1차적으로 PPIs와 위장관 운동촉진제로 치료를 하고, 아래에 기술된 치료에도 효과가 없을 때는 *H. pylori* 제균 치료를 고려할 수 있다(Fig. 1). *H. pylori* 존재 여부를 알기 위하여 임상에서 흔하게 사용하는 방법은 위내시경 조직 검사를 통한 진단과 요소호기 검사이다. 소화불량 환자에서 *H. pylori* 진단을 위한 이 2가지 방법은 현재 국내에서 보험 적용이 되지 않는다. 그러나 대부분의 임상지침에서는 만성 소화불량 환자에게 *H. pylori* 검사가 필요하다고 권고하기 때문에, 위내시경을 할 때 *H. pylori* 검사를 고려할 수 있다. 내시경으로 *H. pylori*가 있는지를 예측할 수 있는 소견으로는 출혈성 반점(hemorrhagic spot), 결절모양의 점막(nodularity), 위 주름의 비대(thickened gastric fold)가 있다.³⁰ 소화불량 환자에서 이런 위내시경 소견이 있다면 적극적으로 *H. pylori* 검사를 해서 *H. pylori* 양성이면 제균 치료를 고려할 수 있다. 또한, *H. pylori* 제균 효과는 PDS보다는 EPS에 효과적이라는 연구 결과가 있어,³¹ 상복부 통증이 주 증상인 환자에서 *H. pylori* 제균 치료는 효과적일 것이다. 또한, 유병률 측면을 고려해 보면 우리나라에서 *H. pylori* 유병률은 54% (95% CI, 50.1-57.8)로 추정된다.³² 그러나 젊은 연령에서의 유병률은 그보다 낮기 때문에 젊은 환자에서 6개월 이상의 소화불량 증상이 있다면, 내시경 검사를 할 때 *H. pylori* 존재 여부를 검사하여 치료하는 “test and treat” 전략을 고려할 수 있다.

4) Anti-psychootics

기능성 소화불량증에서 amitriptyline의 효과에 대한 우수한 연구가 있다. 6개월 추적 검사한 연구로 증상 호전은 위약군에서 40%, amitriptyline군에서 53%, escitalopram군에서 38%로 amitriptyline이 효과적이었으며, 특히 EPS 같은 아형에서 더 효과적이었다.³³ 4개의 무작위 대조 연구를 분석한 연구에서 위약과 비교하여 삼환계 항우울제(TCAs)가 소화불량 증상을 24% 감소시켰고(NNT: 7),³⁴ 3개의 무작위 대조 연구를 분석한 연구에서 TCAs가 소화불량 증상을 26% 감소시켰다(NNT: 6).⁵ 이렇게 TCAs는 기능성 소화불량증 환자에서 효과적인 치료 약물이지만 변비, 요축적, 졸림 등의 부작용이 있으므로 고령의 환자에게 사용할 때는 주의를 요한다. 또한, mirtazapine에 대한 연구도 있다. 하루에 mirtazapine 15 mg을 투여한 군에서 위약 대조군과 비교하여 조기 만족감의 증상이 개선되었고, 특히 체중 감소가 있는 기능성 소화불량증 환자에서 효과가 있었다.³⁵

5) Fundic relaxant

Buspiron은 5-HT1 수용체 작용제이며 기저부 이완(fundic relaxation) 효과가 있다. 한 연구에서 4주 동안 bupirone 치료가 소화불량의 전반적인 증상, 식후 불편감, 조기 만복감과 복부 팽만의 증상을 유의하게 감소시켰다.³⁶ Acotiamide는 장내 신경계에서 M1과 M2 muscarine 수용체의 길항 작용과 acetylcholinesterase 활성 억제를 통하여 acetylcholine 방출을 증가시킴으로써 위장 운동 촉진 작용과 위저부 이완 효과를 나타낸다. 4주 동안의 acotiamide 치료가 위약에 비하여 증상을 개선시켰다.³⁷ 그러나 현재 우리나라에서는 아직 사용할 수 없다.

6) 기타 약제

Rebamipide에 대한 메타분석 연구에서 증상 호전 여부로 결과 변수를 하였을 때 rebamipide가 소화불량 증상을 위약 또는 대조군에 비하여 23% 개선시켰다. 특히 기질적인 원인이 있는 소화불량 환자에서 증상이 28% 감소하여 통계적으로 유의하게 증상을 호전시켰으나, 기능성 소화불량증에서는 유의한 증상 호전이 없었다. Rebamipide가 소화불량을 호전시키는 기전은 만성 위염을 개선시킴으로 인함이다.³⁸ 결과 변수를 증상 점수로 하였을 때는 기질적인 원인에 의한 소화불량 증뿐 아니라 기능성 소화불량증에서도 증상 호전을 보였다.

Simethicone에 대한 2개의 연구가 있다. Simethicone (80 mg, 1일 3회)과 cisapride (10 mg, 1일 3회)를 무작위로 비교한 결과 simethicone은 cisapride보다 2주와 4주에 복부 팽만 증상에 더 효과적이었고, 역류 증상은 2주에만 효과적이었다.³⁹ 이 연구에 근거하여 위약 대조 연구가 시행되었는데, 8주 동안 약제를 투여하고 증상 변화를 확인하였다. 기능성 소화불량증 환자에서 simethicone과 cisapride는 위약에 비하여 증상을 개선시켰으며, 특히 simethicone은 cisapride와 비교하여 첫 2주 동안 증상 개선 효과가 더 우수하였다. Simethicone이 소화불량에 작용하는 기전은 정확히 알려져 있지는 않으나, simethicone이 장에서 흡수되지 않고 장내 가스를 감소시키므로 내장통각과민(visceral hyperalgesia)과 관련된 가스 팽창에 효과적으로 작용할 것으로 생각된다.⁴⁰

Sucralfate는 제산제로, 비궤양성 소화불량증 환자를 대상으로 한 2개의 위약 대조군 연구가 있다. 3주 동안의 sucralfate는 위약에 비하여 증상 개선에 효과적이지 못하였다.⁴¹ 반면 다른 연구에서 4주 동안 sucralfate 복용은 위약에 비하여 의미 있는 증상 개선을 보였다.⁴² 2개의 연구를 종합한 분석에서 sucralfate가 증상을 호전시켰지만 통계적으로 의미는 없었다.⁴³

결론

소화불량은 흔하게 접하는 증상이다. 우선 소화불량이 3개월 이내의 단기간에 발생한 증상이라면 위식도역류질환, 소화성 궤양, 궤담도 질환, 소화기계 압과 같은 기질적인 질환을 생각하고, 경고 증상 여부에 따라 피 검사, 위내시경, 복부 초음파 또는 복부 CT와 같은 검사를 통하여 기질적인 질환을 배제해야 한다. 기질적인 질환을 배제한 후에 증상이 만성적으로 반복 또는 지속된다면 기능성 소화불량증을 생각하여 증상에 따라 EPS 아형인 환자는 PPIs를, PDS 아형인 환자에게는 위장관 운동촉진제를 주로 사용하여 치료할 수 있다. EPS와 PDS증상이 중복되어 나타날 때에는 PPIs와 위장관 운동촉진제를 함께 사용할 수 있다. *H. pylori* 제균 치료에 대해서는 PPIs와 위장관 운동촉진제에 효과가 없는 경우, 또는 젊은 연령의 만성 소화불량 환자에 대하여 “test and treat”의 전략으로 치료할 수 있다. TCAs는 EPS 아형의 환자에게 효과가 있기 때문에 2차 치료로 사용해 볼 수 있다. 기능성 소화불량증의 병태생리는 다양하기 때문에 약물 치료와 더불어 증상을 유발하는 음식을 피하도록 하는 식이 교육과 스트레스 관리 요령 등을 상세히 이야기 해주는 것이 필요하다. 또한 기능성 소화불량증이라는 질환에 대한 자세한 안내와 교육을 통하여 치료를 받는 환자분의 이해와 공감을 이끌어낸다면 적절한 치료 및 장기적인 관리에 큰 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. 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.
2. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, et al. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:296-307.
3. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-1392.
4. Jung KW. Understanding the Rome IV: gastroduodenal disorders. *Korean J Med* 2017;92:362-365.
5. Moayyedi PM, 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.
6. 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.
7. Liou JM, Lin JT, Wang HP, et al. The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:819-825.
8. Chen SL, Gwee KA, Lee JS, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management

- strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:239-252.
9. Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50:125-139.
 10. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:626-641.
 11. Jee SR, Jung HK, Min BH, et al. Guidelines for the treatment of functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:67-81.
 12. Shin CM. Diet and nutritional management in functional gastrointestinal disorder: functional dyspepsia. *Korean J Med* 2016; 90:98-104.
 13. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011194.
 14. Lee HH, Jung HK, Choi MG. Guideline recommendation for endpoints used in clinical trials for functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2018;72:170-178.
 15. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3-15.
 16. Park KH, Pai J, Song DG, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clin Exp Allergy* 2016;46:631-639.
 17. Regan LA, Hoffman RS, Nelson LS. Slower infusion of metoclopramide decreases the rate of akathisia. *Am J Emerg Med* 2009;27:475-480.
 18. Tura P, Erdur B, Aydin B, Turkcuier I, Parlak I. Slow infusion metoclopramide does not affect the improvement rate of nausea while reducing akathisia and sedation incidence. *Emerg Med J* 2012;29:108-112.
 19. Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord* 2009;24:2249-2253.
 20. Bang CS, Kim JH, Baik GH, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:28-42.
 21. Yoon H, Lee DH, Lee YH, et al. Efficacy and safety of UI05MSP015CT in functional dyspepsia: a randomized, controlled trial. *Gut Liver* 2018;12:516-522.
 22. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:83.
 23. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:254-263.
 24. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol* 2019;114:233-243.
 25. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:168-174.
 26. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
 27. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2018;23:e12475.
 28. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, et al. Helicobacter pylori management in ASEAN: the Bangkok consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:37-56.
 29. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-1936.
 30. Lee SY. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2016;31: 835-844.
 31. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom-based tendencies of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:3242-3247.
 32. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
 33. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-349.e2.
 34. Lu Y, Chen M, Huang Z, Tang C. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0157798.
 35. Tack J, Ly HG, Carbone F, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:385-392.e4.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1250-1260.
 39. Holtmann G, Gschossmann J, Karaus M, et al. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1459-1465.
 40. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-1648.
 41. Gudjónsson H, Oddsson E, Björnsson S, et al. Efficacy of sucralfate in treatment of non-ulcer dyspepsia. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:969-972.
 42. Kairaluoma MI, Hentilä R, Alavaikko M, et al. Sucralfate versus placebo in treatment of non-ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987; 83:51-55.
 43. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1215-1227.