기능성 소화불량증
Functional Dyspepsia

이 상 인
연세의대 영동세브란스병원 내과
서울 강남구 도곡동 146-92
Sang In Lee, M.D.
Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Yong-Dong Severance Hospital
E-mail : leesi96@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a complex disease reaction that occurs due to the presence of various factors, and its pathophysiology has not been clearly understood yet. FD is a diagnosis of exclusion after ruling out organic diseases. Therefore, the main treatments are limited to relieving symptoms through supportive care. The international prevalence of FD based on the Rome I criteria is approximately 25%. In Korea, there are very omnifarious symptoms in gastrointestinal disorders, and the medical vocabularies that describe the diagnostic standard are not closely associated with the daily vocabularies., Thus there would be a lot of restrictions in direct application of the Rome II criteria. However, the Korean Society of Gastrointestinal Motility had decided to promote the use of the international standardized Rome II criteria to be comparable to the clinical studies from other nations. There should be more extensive studies to differentiate the definitions of symptoms in Korea from those in other countries. The extended researches concerning the pathophysiology of FD are needed to find reliable treatment modalities for the disease.

Keywords : **Functional dyspepsia; Rome II criterior; Visceral hypersensitivity; *Helicobacter pylori*; Prokinetic agents**

핵 심 용 어 : 기능성 소화불량증; 로마기준 II; 내장 과감각; *Helicobacter pylori*; 위장운동 촉진제

서 론

기능성 소화불량증에서 기능성이란 '기질적(organic)' 이란 말의 반대되는 개념으로 임상에서 흔하게 사용되는 진단방법으로는 이상소견이 발견되지 않을 경우에 사용되는 진단명이다. 지난 20여년간의 연구결과에 따르면 '기능성' 위장장애의 증상들은 다양한 생리학적 원인을 가지며 사회 문화적·정신사회학적 인자들에 의해 조율됨을 알 수 있다. 그리고 최근에 여러가지 연구기법이 개발됨에 따라 기능성 위장장애를 유발시키는 생리적인 이상들의 측정이 가능해지면서 '기능성' 이란 말의 의미가 더욱 더 모호해졌다. 이러한 진단기법들은 아직은 연구단계여서 표준화된 진단기준이 될 수 없으며 시행방법도 복잡하여 아직까지 기능성 위장장애의 진단에 있어서는 증상을 근거로 한 진단기

표 1. 기능성 소화불량증의 진단기준

지난 12개월 동안 연속적일 필요는 없지만 적어도 12주 이상 다음과 같은 사항이 있을 때 ① 지속적이거나 재발성의 소화불량증(상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감) ② 내시경 등의 검사로 증상을 설명할 수 있는 기질적 질환이 없을 것 ③ 소화불량증이 전적으로 배변 후 완화되지 않거나 대변의 빈도나 굳기의 변화와 관련이 없어야 한다(즉, 과민성 장증후군이 아닐 것).

표 2. 기능성 소화불량증의 아형

① 궤양형 소화불량증(ulcer－like dyspepsia) 상복부 중심의 통증이 가장 불편한 증상이다. ② 운동이상형 소화불량증(dysmotility－like dyspepsia) 상복부 중심의 불쾌한 또는 뒤가 시원치 않은 비통증성 감각(불쾌감)이 주된 증상이다. 이러한 감각은 상복부 포만감, 조기 만복감, 팽만감, 오심으로 특징 지어지거나 연관이 있다. ③ 비특이형 소화불량증(Non－specific dyspepsia) 증상이 궤양형 또는 운동이상형 소화불량증의 기준을 충족시키지 못하는 증상을 가지는 경우

준이 유용하다.

가장 많이 사용하는 기능성 위장장애에 대한 정의나 진단기준은 로마기준이다. 로마기준은 1988년부터 여러 나라의 의학자들이 합의도출과정을 거쳐 제정하였고, 1999년에 일부 내용을 개정하여 로마기준 II가 발표되었다. 로마기준 II의 합의과정에 아시아 국가의 연구자들이 참여하지 못하였고, 진단기준에 사용되는 용어들이 일상생활에서 흔히 사용하는 용어가 아니기 때문에 로마기준 II를 우리나라에서 그대로 적용하기에는 다소 무리가 있다. 그러나 대한소화관운동학회에서는 기능성 위장장애의 진단기준으로 로마기준 II를 채택하였고, 국내 대다수의 연구가 이를 토대로 진행되고 있기 때문에 본 의학강좌에서는 새로이 발표된 로마기준 II를 중심으로 기능성 소화불량증에 대해 언급하고자 한다.

정 의

소화불량증의 원인은 크게 다음의 세 가지 영역으로 구별할 수 있다. ① 증상을 유발시킨 원인이 명백한 경우(예; 소화성 궤양, 위식도 역류 질환, 위종양, 약제, 췌담도 질환 등), ② 증상을 유발시킨 병태생리나 현미경적 소견이 있는 경우(예; 헬리코박터 위염, 담석, 내장과민성, 위십이지장 운동이상 등), ③ 증상을 일으킬 만한 원인이 없는 경우.

이 중 기능성 소화불량증은 기질적이나 생화학적 원인이 명백하지 않은 ②와 ③의 경우에 해당된다.

로마기준 II는 기능성 소화불량증을 상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감으로 정의한다(표 1). 중심이라 함은 통증이나 불쾌감이 상복부를 중심으로 있는 것이며, 좌우측 늑하부의 통증은 소화불량증에서 제외한다. 불쾌감은 주관적이고 부정적인 느낌으로 환자가 통증으로 느끼지 않는 것을 말한다. 불쾌감에 속하는 특징적인 증상으로는 상복부 포만감, 조기 만복감, 팽만감, 오심, 구역, 트림, 구토 등이며, 이러한 증상들은 서로 동반되어 나타날 수 있다. 로마기준에서 제시한 증상의 정의 중에서 불편감과 통증을 명확하게 구별할 수 있는가에 대해 논란이 있을 수 있다. 유럽 일부 국가의 주민들은 양자를 구별하여 사용하고 있지만, 호주나 미국에서는 경한 통증을 불편감으로 표현한다고 한다. 우리나라의 경우 환자들이 ' 아프다 ' 라고 하기 보다는 ' 쓰리다, 따갑다 ' 등의 표현을 사용하므로 통증의 정의에 대해서는 국내 임상가들의 합의가 요구되는 실정이다. 실제로 대부분의 환자들이 소화불량을 표현할 때 음식 섭취 후 설사를 하는 경우에 소화가 잘 되지 않는다고 표현하는 경우가 흔하다.

로마기준 II에서는 증상군에 의한 아형 분류보다는 환자들이 호소하는 증상 중 가장 불편해 하는 하나의 주 증상으로 아형을 나누는 것을 제안하고 있다(표 2). 이와 같은 아형 분류의 이론적 근거는 환자들이 호소하는 주 증상으로 아형을 분류하면 각 아형에서 동일한 병태생리를 가진다는 연구결과에 의한 것이다. 예를 들면, 식후 포만감이나 구토를 호소하는 환자들은 위 배출 지연과 상관관계가 있으며, 조기 만복감은 위 적응의 저하와 관련되는 것으로 알려져 있다. 또한 상복부 동통을 주 증상으로 하는 환자들에게 양성자 펌프억제제를 처방하면 위약에 비해 뚜렷하게 증상을 개선시킨다. 하지만 모든 환자에서 통증과 불쾌감을 명확하게 구분할 수 있는 것은 아니므로 이에 대한 보완이 필요하리라 생각된다.

로마기준 I에 의한 역학조사에서 위식도 역류 질환이나 과민성 장증후군이 소화불량증과 흔히 중복되기 때문에 로마기준 II에서는 이 두 가지 질환을 배제할 수 있도록 정의와 진단기준을 명확히 하였다. 즉 흉부작열감이 주된 증상이면 위식도 역류 질환으로 분류하고, 대변의 빈도나 굳기의 변화와 연관된 상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감이 있는 경우에는 과민성 장증후군으로 분류하였다.

역 학

일반 국민을 대상으로 한 소화불량증의 유병률에 관해서는 여러 나라에서 많은 보고가 있었으나, 조사한 대상과 진단기준이 달라 직접적인 비교는 어려울 것으로 생각된다. 그 유병률에 있어서도 2.7~38%로 연구마다 많은 차이를 보이고 있다. 우리나라 기능성 소화불량증의 유병률 및 아형에 따른 분포는 아직 충분히 밝혀져 있지 않다. 농촌지역사회 주민 1,799명을 대상으로 한 국내 위장관 증상의 유병률에 대한 연구에 의하면 소화불량증의 유병률은 15.5%였고, 그 중에 남성이 15.0%, 여성이 16.0%로 남녀간에 차이는 보이지 않았다(1).

소화불량증의 아형은 다른 나라에서 보고된 연구결과에 의하면 궤양형이 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 그러므로 초창기에는 궤양의 증상이 있으나 내시경 등의 검사상 정상인 경우 비궤양성 소화불량증으로 명명하였다. 그러나 전형적인 궤양 증상이 아닌 운동이상형이 있으므로 총창하여 기능성 소화불량증으로 불리어지고 있다. 국내의 연구에서도 이와 비슷하게 궤양형 소화불량증이 72%로 가장 흔한 아형이었고, 운동이상형 소화불량증은 33.8%, 그리고 역류형 소화불량증은 30.8%였다. 소화불량증의 아형들은 대부분 궤양형 소화불량증과 중복되게 나타나서 아형간의 중복은 40.0%였다고 한다(1). 상기의 연구는 로마기준 I을 적용하여 진행된 것으로 최근 본 교실에서는 로마기준 II를 이용하여 3차 의료기관에 내원한 환자를 대상으로 기능성 위장장애에 관한 연구를 시행하였다. 여러 검사방법을 통해 기질적 질환이 배제된 207명의 기능성 위장장애를 가진 환자 중에서 기능성 소화불량증을 가진 환자가 68명(40.5%)으로 가장 많았고, 과민성 장증후군이 42명(25.0%)으로 두번째 빈도를 차지하였다. 기능성 소화불량증의 아형별 분포는 운동이상형이 43명(63.2%), 궤양형이 7명(4.2%), 비특이형이 18명(26.5%)으로 나타나 운동이상형이 가장 높은 빈도를 차지함을 알 수 있었다(2). 3차 의료기관에 내원한 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 조사한 국내의 다른 연구들에서도 운동이상형이 가장 많은 것으로 보고하고 있다(3). 이는 제산제나 산분비억제제의 복용으로 증상이 호전된 환자들이 3차 의료기관을 적게 방문하기 때문으로 생각된다.

기능성 소화불량증과 과민성 장증후군은 많은 경우에 동반되어 나타나는 것으로 알려져 있다. 의료기관을 방문

한 환자를 대상으로 한 국내의 연구에서는 소화불량증 환자의 39%가 과민성 장증후군을 가지고 있으며, 과민성 장증후군 환자의 89%가 소화불량증을 동반하였다고 하였다(4).

병 태 생 리

1. 운동 기능의 이상

구토, 설사, 급성 복통 등 흔하게 접하게 되는 소화기 증상들은 위장관의 운동이상에 의해 생기는 것으로 이미 알려져 있다. 또한 건강한 사람들도 극심한 스트레스를 받으면 위장관의 운동이 증가할 수 있다. 정신적이나 물리적인 자극에 대하여 정상보다 과다한 운동 반응을 보일 때 일어나는 것이 특징이다. 그러나 모든 기능성 소화불량증의 증상이 운동 기능 이상과 관련 있는 것은 아니다. 예를 들어 위배출 이상은 기능성 소화불량증 환자의 30~50%에서만 관찰되며 이들 환자가 가진 소화불량증 증세와의 상관관계는 그리 크지 않다(5). 이를 근거로 위장관 운동이상과 관련이 없다고 주장하기도 하나, 기질적 질환의 경우도 증상을 동반하지 않는 경우를 경험하고, 기능성 소화불량증 환자에게 운동 기능 개선제를 투여하면 종종 증상의 호전이 나타나는 점으로 미루어 위장관 운동이상이 병태생리에 기여할 것으로 생각되어진다(6).

2. 내장 과감각(Visceral Hypersensitivity)

기능성 소화불량증을 비롯하여 기능성 흉통(functional chest pain) 및 과민성 장증후군 등에서는 위장관 운동이 정상이나 증상을 호소하는 경우가 많이 있다. 최근에 이런 현상을 설명하는 것으로 '내장 과감각'이라는 개념이 도입되었다(7). 과민성 장증후군 환자의 직장에 풍선을 위치시킨 후 공기를 넣어 확장시키면 정상인에 비하여 적은 양의 공기를 주입하여도 환자들이 통증을 호소하는 것을 볼 수 있는데 이는 통증에 대한 감각 역치가 낮기 때문일 것으로 생각된다. 마찬가지로 기능성 소화불량증 환자에서도 위저부에 풍선을 확장시킬 경우에 정상인보다 적은 양의 압력에도 통증을 느끼는 수가 많다. 그러나 이러한 내장 과감각이 내장의 감각 수용체 자체의 이상 때문인지, 척수 신경원의 과흥분 때문인지, 혹은 중추성 조절장애 때문인지는 확실하지 않다. 또 다른 흥미로운 실험결과는 정상인에서도 직장에 풍선을 장치하여 팽창을 반복함으로써 통증에 대한 역치가 낮아질 수 있다는 것이다(8). 그러므로 이러한 통증은 만성적인 운동감각의 흥분이나 위장관의 염증 등에 의한 감작(sensitization)이 관여하리라 생각되어지고 있다.

3. 염 증(Inflammation)

일부 학자들이 위장관 점막이나 신경총에서의 염증이 기능성 위장관 질환의 증상 발현과 관계가 있을 수 있다는 가설을 제시하였다(9). 이 가설에 따르면 염증의 초기에 말초감각의 감작이 일어나서 내장 과감각에 관여하고, 이후에는 점막의 염증 세포들에서 사이토카인이 분비되어 위장관의 과운동에 관여한다는 것이다. 이 가설은 주로 과민성 장증후군 환자 3분의 1에서 급성 장염을 앓은 후에 증상이 시작되었다는 역학조사에 의해 뒷받침된다(10).

4. 뇌장관 상호작용(Brain－Gut Interaction)

위장관의 운동 및 감각능의 변화와 정신 사회학적 요인들이 복잡하게 연결되어 일어난다는 사실들이 밝혀지면서 뇌장관 상호작용이라는 개념이 정립되고 있다. 즉 고위 신경중추는 장관의 운동과 감각을 조절하고, 반대로 장관생리의 변화는 뇌의 활동에 영향을 준다는 것이다(11). 예를 들어 냄새나 시각같은 외부 정보나 감정, 사고

같은 내적인 정보는 신경 접속을 통하여 위장관의 감각, 운동, 분비에 직접 영향을 줄 수 있으며, 반대로 내장 통증은 중추의 통증 감각(central pain perception), 무드(mood), 행동에 영향을 줄 수 있다는 것이다. PET나 fMRI를 이용한 연구로 내장 감각을 조절하는 뇌의 역할의 규명 뿐 아니라 내장 과감각에 대한 정신과적 요법 또는 약제를 개발하는 데 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

5. 뇌장관 펩타이드(Brain−Gut Peptides)

최근의 치료방향은 뇌장관 상호작용의 이상이 중추신경 및 말초 위장관에 존재하는 펩타이드와 그들의 수용체 이상에 의한 것이라는 설에 기초한다(5). 가능성 있는 펩타이드로는 5−hydroxytryptamine, enkephalin, substance P, calcitonin gene related polypeptide 및 opioid 수용체에 작용하는 물질들이다. 현재 진행중인 이들 물질들의 제2상 및 제3상 임상실험 결과 통증, 위장관의 이상과 정신 사회학적 스트레스가 상호작용하여 나타나는 것이라는 점이 밝혀지고 있다.

6. 정신 사회학적 요인

정신적인 요소가 병의 발현이나 치료결과에 지대한 영향을 미칠 것으로 생각된다. 물론 건강한 사람도 정신적으로 심각한 스트레스를 받으면 위장관 기능에 장애가 생기고 이것이 어떠한 증상을 일으킬 수는 있으나 기능성 소화불량증 환자의 경우는 그 정도가 훨씬 더 심각하다 할 수 있다(12).

종합적으로 이야기하자면 유년기의 경험, 유전학적 요소 및 환경적 요인이 정신 사회학적으로 어떻게 성장하느냐를 결정하기도 하고 이런 요인들에 의하여 내장 과감각 같은 위장관 장애가 생기기도 한다. 기능성 질환의 발현 여부나 어떠한 증상이 나타나느냐 하는 것은 뇌장관 상호작용을 통하여 이들 정신 사회학적 요인과 위장관 장애의 교감에 의하여 결정된다는 것이다. 어떤 두 사람에게 같은 위장관 장애가 생겼을 때 정신 사회학적으로 문제가 없고 병을 대처하는 올바른 자세를 가진 사람의 경우 의료기관을 찾을 만큼 심각한 증상을 경험하지는 않으나, 반대로 그렇지 못한 사람의 경우 일상생활에 지장을 줄만큼 심각한 증상을 경험하게 된다는 것이다. 결국 위장관의 운동 및 감각생리와 고위중추, 정신 사회학적 요인들은 독립되어 있지 않고 서로 밀접하게 연관되어 있다(5).

진 단

정의상 통상적인 진단방법으로는 기질적인 원인을 알 수 없을 때 진단되어질 수 있다. 그렇다면 여기서 '통상적인'진단방법이란 무엇인가가 가장 중요하다고 하겠다. 위장 질환을 의심하게 하는 증상을 호소하는 환자에게 어떤 검사를 어디까지 시행하느냐에 대한 확실한 모범답안은 없으나 그것은 환자가 호소하는 증상이 어떤지, 환자가 기질적 질환을 가질 만한 위험인자를 가지고 있는지에 따라 달라야 할 것이다. 이러한 위험인자로서 중요한 요인의 하나는 바로 환자의 연령이다(13). 역학적으로 위암의 발생이 증가하는 연령이 가장 의미있는데, 우리나라의 경우 40세 이상이면 위험이 증가한다고 할 수 있다. 연령 이외에도 임상적으로 기질적 질환을 의심하게 하는 것들로는 체중감소, 심한 구토, 점차로 진행되는 연하곤란, 실혈이나 빈혈, 황달, 림프절의 비대 등이 있으나 이들의 특이도는 매우 낮다(14, 15). 그러므로 의사가 환자를 종합적으로 판단하여 검사를 시행할지를 결정하여야 하겠다.

상부 위장관 증상을 주소로 내원한 환자의 기질적 질환을 배제하기 위한 검사로는 상부 위장관 내시경이 유용하다. 그런데 기질적 질환을 의심하게 하는 위험인자가 없

더라도 상부 위장관 내시경이 치료결과에 도움을 준다는 연구가 있고(13), 또 내시경 검사를 하지 않고 바로 시험적 약물치료를 시행받은 환자 3분의 2에서 외래 추적중 결국 내시경을 하게 된다는 통계(13)가 있어 과연 상부 위장관 내시경의 시행을 언제 할지는 논란이 있다.

기능성 소화불량증의 병태생리 및 진단과 치료면에서 쟁점이 되는 것은 *Helicobacter pylori* 감염과의 관계이다. McColl 등(16)은 헬리코박터를 치료한 경우에 통계적으로 의의있게 증상 소실 효과가 있었다고 하였으나, Blum 등(17)과 Talley 등(18)은 헬리코박터 치료군과 대조군 사이에 증상 소실률이나 증상 정도에 차이가 없었다고 발표한 바 있다. 즉 1999년 Talley(19)는 단적으로 기능성 소화불량증 환자에서 헬리코박터 박멸요법이 효과 없다고 보고하였다. 즉 기능성 소화불량증 환자에서 *Helicobacter pylori* 감염이 발견되었다고 하여도 이의 박멸을 위하여 항생제를 투여하는 치료행위는 아직 널리 인정받지 못하고 있다(20). 1994년 미국 NIH에서 개최된 "소화성 궤양에 있어서의 *H. pylori*"에 관한 연구자 모임에서도 비궤양성 소화불량 환자에서의 *H. pylori*에 대한 치료를 유보하고 있다(21). 그러나 유럽 *H. pylori* 연구 모임회 주관으로 1996년 10월 덴마크에서 개최된 제9회 위십이지장 병리와 *H. pylori*에 관한 국제 workshop에서는 비궤양성 소화불량은 *H. pylori*의 박멸을 권장하는 쪽으로 정하여 미국 NIH에서의 결정과 차이를 보이고 있다. Ofman 등(22)은 *H. pylori*에 대한 혈청검사로 양성인 경우에 우선적으로 *H. pylori* 치료를 하는 것이 치료 비용면에서 효과적이라고 보고하였으나, 우리나라에서는 혈청검사의 특이도가 낮고 내시경 검사의 수가가 낮으며 위암의 발생빈도가 높으므로 그대로 적용하는 것은 적절하지 않다. *H. pylori*의 감염률이 높아 성인의 60% 이상에서 양성인 우리나라에서는 *H. pylori*에 감염되었다고 무조건 이의 박멸을 위해 항생제를 투여하는 것은 문제라고 생각한다. Delaney(23)는 일차 진료에서 소화불량증에 대한 처치로써 45세 이상의 환자에서 새로운 소화불량증을 호소할 때는 내시경 검사를, 45세 이하에서 4주 미만의 소화불량증을 호소할 때는 먼저 4주 정도의 제산제를 투여하고 호전이 없을 때 *H. pylori*에 대한 검사를 하고 그에 따른 치료를 권하였다. 그러므로 기능성 소화불량증에서 *H. pylori*가 원인적 역할을 할 가능성이 있는 소집단을 찾는 노력이 필요하고 위암의 가족력이 있거나 전암 병소가 있는 등의 위험군에서 선별적으로 치료하는 것이 바람직하다.

치 료

1. 일반적 치료법

만성 위염 환자에서 조직학적인 염증을 반드시 치료해야 하는가에 대해서는 아직 통일된 의견이 없으며 현재 기능성 소화불량증이나 만성 위염에서 치료는 조직학적 염증을 치유한다기 보다는 증상의 경감을 위해서 시행되고 있다.

뚜렷한 기질적 병변이 없이 여러가지 다양한 소화불량증상에 의한 진단이기 때문에 치료 또한 단순하지가 않다. 대부분의 증상이 호전과 악화를 반복하며 음식, 스트레스 등에 의해 변화가 심하므로 임상적으로 효과 판정이 어렵다. 더욱 위약(placebo)만을 투여하더라도 13~73%에서 증상의 호전이 있을 수 있으므로 어떠한 치료가 의미있게 효과 있는지를 판단하는 데 애로점이 많다(24). 치료의 기본은 우선 생활습관의 변화 및 식이요법을 먼저 시행하면서 약물치료와 필요에 따라서 정신과적인 치료의 병행 등 다각적인 치료방법을 환자에 따라서 시도하여야 한다.

술, 담배를 삼가며 커피 및 탄산가스가 포함된 음료수

의 과음을 금하는 것이 좋다. 규칙적인 생활과 적당한 운동은 비단 기능성 소화불량증 환자 뿐 아니라 누구에게나 권장되는 일반적인 건강 상식에 해당된다.

식이요법의 원칙은 어느 음식이 좋고 어느 음식은 해가 된다는 식이 아니다. 환자 개개인마다 자기 몸에 잘 맞는 음식과 섭취하면 불편해지는 음식이 있으므로 일부러 남들이 좋다는 음식을 억지로 섭취하지 말고 자기에게 맞는 음식을 먹고, 맞지 않는 음식은 금하는 것이 좋다. 맵고 자극성이 심한 음식은 좋지 않다. 지방이 많은 음식은 위 배출을 느리게 하거나 장운동의 변화를 일으켜 복통을 일으킬 수도 있으므로 주의를 요한다. 과일이나 기호식품도 불편을 느낄 경우에만 금하면 된다. 지나치게 어느 음식을 먹어선 안된다거나 먹으면 탈이 나지 않을까 하는 걱정이 증상을 더 악화시킬 수 있다.

스트레스 등 정신적인 문제도 상당히 증상 발현과 밀접한 관계를 가지고 있으므로 스트레스를 해소하는 것도 필요하다. 초기에 정신 사회적 요인들을 평가하고 이런 문제들을 환자가 이해할 수 있는 수준으로 설명해 주는 것이 불필요한 검사를 피할 수 있다. 앞에서도 언급한 바와 같이 상복부 통증을 호소하는 환자에게 내시경 검사상 이상이 없다고 말해주는 것만으로도 위장관에 관련된 문제로 자문을 내거나 처방하는 빈도가 현저히 줄었다는 보고가 있다. 심각한 질환이 없다고 안심시키는 것 자체가 치료 효과면에서 뿐만 아니라 여러가지 검사를 반복하고 여러 병원을 찾아다니지 않을 수 있도록 하는 중요한 역할을 할 수 있다.

2. 약물치료

약물치료는 환자가 호소하는 증상에 따라 위산 분비 억제제 및 제산제, 위장관 운동항진제, 방어인자 증강제, 혹은 내장의 진통약물을 단독 혹은 병합해 사용할 수 있다.

1) 위산 분비 억제제 및 제산제

기능성 소화불량증의 대표적인 증상이 궤양과 유사한 증세이므로 항궤양 치료에 준하는 위산 분비 억제제나 제산제가 많이 사용되고 있다. 위산 분비를 억제하는 약물은 기능성 소화불량증에 가장 많이 처방되는 약제이다. 실제로 기능성 소화불량증 환자에서 위산 분비의 의미있는 증가가 증명되지는 않았으나, H_2 길항제를 비롯한 위산 분비 억제제 및 제산제가 효과를 나타내는 수가 많다(25). 일차적으로 제산제를 투여하고 효과가 없으면 H_2 수용체 길항제를 권하기도 한다. H_2 수용체 길항제보다 강력하게 산 분비를 억제하는 proton pump inhibitor (omeprazole, lansoprazole, pentoprazole 등)의 효과는 위약에 비하여 20~30% 정도 높은 치료율을 보이며 H_2 수용체 길항제의 효과와 비슷하다(6). 국내에서는 소화기관용 약제 사용 권장지침(대한의사협회, 2003)에 따라 히스타민 수용체 차단제를 증상이 있는 위염(기능성 소화불량증), 십이지장염을 가진 환자에게 증상이 소실될 때까지 투여하는 것을 원칙으로 하되 지속 투여 여부를 2개월 간격으로 재평가하도록 권장하고 있다. 최근 연구에서는 통증을 주 증상으로 하는 소화불량증 환자에서 proton pump inhibitor가 위장관 운동항진제에 비해 효과가 높다고 한다.

2) 위장운동 촉진제

기능성 소화불량증, 특히 운동이상형의 발병기전 중 위장운동의 이상이 논의되고 있으므로 임상에서 위장운동 촉진제가 널리 사용되고 있다. Domperidone, mosapride, metoclopramide, levosulpiride, itopride, erythromycin 등의 약물이 대표적인 위장운동 촉진제로 사용된다.

Cisapride는 비교적 안전한 약제로 알려졌으나 최근

QT 간격의 연장에 따른 심각한 부작용이 보고되어 식품의약품안전청에서는 특발성 또는 당뇨병성 신경장애로 인한 위무력증, 위식도 역류 질환, 소화관 운동장애로 인한 가성 장폐색증으로 제한하였으며, 기능성 소화불량증을 적응증에서 제외하였다.

상기 약물 이외에 prostaglandin analogues(Misoprostol), somatostatin analogues(Octreotide); cholecystokinin antagonists(Loxiglumide), nitric oxide가 위상부의 식후 이완에 관여하므로 glyceryl trinitrite를 포함한 nitric oxide releaser도 임상연구가 진행되고 있다(26, 27).

위장운동 촉진제의 경우 용량 뿐 아니라 투여기간이 확립되지 않았으며 장기간 투여에 따른 부작용 및 치료 효과가 아직 불분명하다. 아직도 기능성 소화불량증의 자연경과에 대해 모르는 것도 하나의 이유이다. Heyse 등(28)은 cisapride를 4주간 투여하여 완전히 증상이 소실된 경우 6개월 후에 27%가 재발되었다고 하며, 이런 환자에서는 재투여하여도 효과가 우수하다고 보고하였다.

3) 항정신성 약물

외국에서는 약물요법 등으로 통증이 호전되지 않는 환자에서는 인지-행동요법, 개인간 정신요법, 이완-긴장요법이나 대체요법을 사용하여 좋은 효과를 보았다는 보고가 있지만 이러한 접근은 국내에서는 쉽지 않다. 다만, 명백한 정신과적 질환과 동반되어 있거나 스트레스에 위해 악화되는 통증이 간헐적으로 있을 때에는 정신요법이 도움이 되는 것으로 알려져 있다(29).

항정신성 약물로 가장 많이 처방되는 약물은 삼환계 항우울제(amytriptyline, imipramine, doxepine)이다. 이들 약물은 serotonin과 norepinephrine reuptake을 차단하여 우울증을 개선시키는 약물인데, 기능성 위장관 질환에서도 위약에 비하여 뚜렷한 효과를 보인다. 삼환계 항우울제는 특히 위장 증상 중 통증 완화에 효과적인데 이는 변연계(limbic system) 내의 신경전달물질을 변화시키거나 수면의 질을 향상시켜 이차적으로 감각자극의 민감도를 저하시켜 진통효과를 보인다고 추정되지만 아직 확실하게 알려져 있지 않다. 이들 약제는 소량으로 시작하는 것이 원칙이며 부작용으로는 항콜린성 작용에 의한 구강건조, 부정맥 등이 있으며 특히 변비를 동반한 환자에서는 변비를 심하게 할 수 있다. 새로이 개발된 항우울제인 serotonin reuptake inhibitor(fluoxetine, sertraline, paroxetine)는 항콜린성 부작용은 적으나 고가이어서 처방시 주의를 요한다.

4) 새로운 약제 : 내장 과민성과 관련된 약제

(1) 5-hydroxytryptamine(5-HT)

5-HT는 일차 구심성 신경의 감작에 관여한다고 알려져 있다. 세로토닌(serotonin)은 말초에서 엔테로크로마핀(enterochromaffin) 세포와 혈소판에서 장내 그리고 장 점막에 분비되며 이는 5-HT_3 수용체에 작용함으로써 무수신경(unmyelinated neuron)에 영향을 준다고 한다. 5-HT 길항제로는 5-HT_3 길항제에 대한 연구가 많이 되어있다. 최근 동물모델에서 선택적인 5-HT_3 수용체 길항제로 그라니세트론(granisetron) 및 온단세트론(ondansetron)의 상부 및 하부 위장관에 대한 내장과민성을 알아본 결과 그라니세트론만이 내장 진통효과가 있는 것으로 나타났으며(30) 건강한 사람에서는 5-HT_3 수용체 길항제는 위나 십이지장 확장시 감각능의 변화를 초래하지 않는다고 보고하고 있다(31). 온단세트론은 비심인성 흉통 환자에서 식도의 불쾌감 역치를 증가시키며(32) 기능성 소화불량증 환자에서 오심이나 팽만감은 호전시키나 통증은 호전시키지 않는다고 보고하

고 있다(33).

Tegaserod, alosetron, prucalopride 등이 시판 또는 임상실험중인 대표적인 5-HT 관여 약물이다.

(2) 오피오이드계 물질(Opioid Substance)

오피오이드 촉진제는 일반적으로 체부나 내장 진통 성질을 갖고 있다. 이는 뇌, 척수 및 말초에 있는 오피오이드 수용체의 활성화에 의해 일어나게 된다. 특히 최근에는 오피오이드의 말초 진통 효과에 대한 연구가 많이 진행되어 있고 통증의 억제에 작용하는 μ δ κ촉진제가 밝혀져 있다. 통증의 억제는 통증의 정보가 유입되는 신경말단의 흥분도를 감소시키거나 활동전위 전파를 억제하므로 또한 일차 구심성 말초신경 말단에서 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제함으로써 일어나게 된다고 알려져 있다. 이들 세 가지 오피오이드 촉진제 중 가장 관심이 집중되어 있는 것이 κ촉진제이다. κ촉진제는 건강한 사람에서 위 확장시 민감도를 감소시켜 주며 기능성 소화불량증 환자에서 통증이나 팽만감을 위약에 비해 월등히 호전시켜 준다고 한다(34).

(3) 콜레시스토키닌 길항제(CCK Antagonist)

콜레시스토키닌은 대표적인 항오피오이드펩티드로 알려져 있으며 콜레시스토키닌과 오피오이드는 주요 통각 중추의 신경에 위치하고 있다. 많은 보고에 의하면 콜레시스토키닌은 오피오이드의 항통증 효과를 억제한다고 한다(35). 콜레시스토키닌-B 수용체 길항제는 개에서 위 확장시 식도 하부 괄약근의 기저 긴장도를 증가시키고 콜레시스토키닌-A 수용체 길항제는 식도 하부 괄약근의 일시적인 이완 횟수를 감소시킨다고 한다. 이는 아마도 위식도 역류 질환이나 기능성 소화불량증의 환자에서 중요한 역할을 하리라 추정된다(36).

(4) 소마토스타틴 유사물질(Somatostatin Analogues)

소마토스타틴은 통증성 온도 자극을 주면 척수의 배각에서 분비된다고 한다. 소마토스타틴의 진통효과는 이미 동물 모델이나 사람에서 보고되어 있다. 소마토스타틴 유사물질 중 가장 관심을 끄는 물질은 옥트레오타이드로 이는 소마토스타틴 수용체 II형에 친화성을 갖는 유사체로 정맥 내, 근육 내, 피하주입시 장으로부터 척수에 연결되어 있는 구심성 말초 신경에 선택적인 억제효과로 진통효과를 보인다고 한다. 옥트레오타이드는 과민성 장 증후군 환자에서 장 확장시 팽창도에 영향 없이 민감도를 호전시켜 정상화하여 준다고 한다. 하지만 위 확장시 통증에 대한 역치의 변화는 초래하지 않았다고 한다(37).

약물치료를 받는 경우에 가장 중요하게 생각할 것은 병의 뿌리를 완전히 뽑는다는 생각으로 증상이 소실되더라도 약을 계속 복용하는 것은 약물 의존도만 높일 뿐 치료에는 그다지 바람직하지 않다는 것이다. 가능하면 증상이 심할 경우에만 단기간 투약(treatment on demand)하는 것이 좋다고 할 수 있다.

결 론

기능성 소화불량증은 여러가지 요인이 복잡하게 작용하는 질환으로 아직까지 병태생리가 정확하게 밝혀지지는 않았으며, 다른 기질적인 질환들을 배제한 후 증상만으로 진단되는 질환이다. 한국인의 경우 호소하는 위장관 증상은 매우 다양하며 진단기준에 사용되는 용어들이 일상생활에서 흔히 사용하는 용어가 아니기 때문에 로마기준 II를 우리나라에서 그대로 적용하기에는 다소 무리가 있을 것으로 생각된다. 따라서 일상생활에서 흔히 사용하는 위장관 증상에 관한 용어를 새롭게 정의내리고, 외국에서 정의한 증상과 어떤 차이가 있는지를 알아내려는 노력이 계속되어야 하며 병태생리에 대한 연구가 더욱 진행되면 그에 따른 치료법도 가능하리라 기대된다.

참 고 문 헌

1. 추교영, 최명규, 최 황, 이동수, 김진일, 선희식 등. 우리나라 농촌지역사회 주민의 위장관 증상의 유병률. 대한소화관운동학회지 2000; 6: 31 - 43
2. 지상원, 박효진, 최재필, 이태희, 이덕용, 이상인 등. 한국인의 기능성 위장관장애의 진단에 있어서 로마기준 II의 유용성. 대한소화기학회지 2003; 41: 183 - 9
3. 최명규, 최규완, 김나영, 임선희, 이계희, 이종철 등. 한국인의 기능성 소화불량증 환자에서의 증상 관찰, 아형분류 및 이에 대한 시사프리드의 효과. 대한소화관운동학회지 1998; 4: 1 - 12
4. Choi H, Choi MG, Kim SW, Moon SB, Kim BK, SUN HS, et al. Functional gastrointestinal disorders in patients with gastrointestinal symptoms. Korean J Gastroenterol 1999; 33: 741 - 8
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999; 45(suppl II): 111 - 5
6. 최명규. 기능성 위장장애의 약물요법. 대한의사협회지 2000; 43: 1131 - 41
7. Mayer EA, Gebbart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994; 107: 271 - 93
8. Manakata J, Naliboff B, Harraf E, Konder A, Lembo T, Mayer EA, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1997; 112: 55 - 63
9. Collins SM. Is the irritable gut an inflamed gut? Scand J Gastroenterol 1992; 27(suppl 192): 102 - 5
10. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Read NW, et al. The role of Psychological and biological fuctors in post—infective gut dysfunction. Gut 1999; 44: 400 - 6
11. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. Gastroenterology 1990; 99: 1688 - 704
12. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfuction. Gut 1992; 33: 825 - 30
13. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, Holtmann A, Lam A, S Velouhuyzen van Zanten. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congress of Gastroenterology 1998. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1135 - 48
14. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hassman A, Amberger AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. Gastroint Endosc 1995; 42: 390 - 7
15. Horrocks JC, De Dombal FT. Clinical presentation of patients with 'dyspepsia'. Detailed symptomatic study of 360 patients. Gut 1978; 19: 19 - 26
16. McColl KEL, Murray LS, EL—Omar E, Dickson A, EL—Nujumia A, Hilditch T, et al. Symptomatic benefit from eradication *Helicobater pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1867 - 74
17. Blum AL, Talley NJ, O'Morian C, Van Zanten SV, Labenz J, Junghard O, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998; 339: 1875 - 81
18. Talley NJ, Jassens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling—Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. BMJ 1999; 318: 833 - 7
19. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradication *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. N Engl J Med 1999; 341: 1106 - 11
20. Greydanus M, Vassallo M, Camilleri M, Nelson DK, Hanson RB, Thomforde GM. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. Gastroenterol 1991; 100: 1311 - 8
21. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65 - 9
22. Joshua JO, Jeff E, Steven F, Katherine LK, Andrew HS.

Management strategies for *Helicobacter pylori*—seropositive patients with dyspepsia: Clinical and economic consequences. Annals of Internal Medicine 1997; 126: 280 - 91

23. Delaney DC. Role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease: implications for primary care of dyspepsia. Br J Gen Pract 1995; 45: 489
24. Sander JO, Veldhuyzen VZ, Cynthia C. Drug treatment of functional dyspepsia: a systemic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol 1996; 91: 660
25. Delattre M, Malesloy M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non—ulcer dyspepsia with cimetidine. Curr Ther Res 1985; 37: 980
26. Berstad A, Wilhelmsen I. Gastric accommodation in functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 193 - 7
27. Talley NJ. Functional dyspepsia—should treatment be targeted on disturbed physiology? Aliment Pharmacol Ther 1995; 9: 107 - 15
28. Heyse PM. Rambaldo R. Hazelhoff B. Factors affecting short—and long—term outcome of a short therapeutic trial with cisapride in dyspeptic patients. Scand J Gastroenterol 1993; 195: 15 - 23
29. Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ. The functional gastrointestinal disorders. 2nd eds. McLean: Degnon Associates, 2000
30. Moss HE, Sanger GJ. The effects of granisetron, ICS 205—930 and ondansetron on the visceral pain reflex induced by duodenal distension. Br J Pharmacol 1990; 100: 497 - 501
31. Wilmer A, Tack J, Coremans G. Effect of ondansetron, a 5—HT_3 antagonist on perception of gastric distension and gastric compliance in healthy man(abstr). Gastroenterology 1993; 104: A603
32. Stark M Jr, Maher K, Gupta P. Visceral afferent blockade with ondansetron with noncardiac chest pain(abstr). Am J Gastroenterol 1991; 86: 1305
33. Talley NJ. 5—Hydroxytryptamine agonists and antagonists in the motility and sensation: clinical implications. Alimnet Pharmacol Ther 1992; 6: 273 - 89
34. Resd NW, Bardhan KD, Whorwell PJ. Fedotozine in functional dyspepsia: results of a 6—week placebo—controlled multicenter therapeutic trial(abstr). Gastroenterology 1995; 108: A676
35. Li Y, Han JS. Cholegystokinin octapeptide antagonizes morphine analgesia in periaqueductal gray of the rat. Brain Res 1989; 480: 105 - 10
36. Boulant J, Fioramounti J, Dapoiguy M, Bommelear G, Bueno L. Cholegystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distension in dogs. Gastroenterology 1994; 107: 1059 - 66
37. Bradette M, Delvaux M, Stsumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. Dig Dis Sci 1994; 39: 1171 - 8