

# 기능성 소화불량증 환자에서 mosapride의 상부 위장관 증상 및 위배출능에 대한 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 의학통계학교실\*, 성균관대학교 의과대학 내과학교실†, 한양대학교 의과대학 내과학교실‡

지상원 · 박효진 · 이풍렬† · 이오영‡ · 김동기\*

## Effects of Mosapride on Upper Gastrointestinal Symptoms and Gastric Emptying in Patients with Functional Dyspepsia

Sang-Won Ji, M.D., Hyojin Park, M.D., Poong Ryul Lee, M.D.†, Oh Young Lee M.D.‡, and Dong Ki Kim, Ph.D.\*

Departments of Internal Medicine and Biostatistics\*, Yonsei University College of Medicine, Seoul;  
Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine†, Seoul;  
Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine‡, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Mosapride is a new, prokinetic, 5-HT<sub>4</sub> agonistic agent free of dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist properties. The aim of this study was to evaluate the effects of mosapride on upper GI symptoms and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. **Methods:** Eighty-one patients were randomly allocated to treatment with mosapride (5 mg t.i.d) (n=42) or domperidone (10 mg t.i.d) (n=39) in a single-blind, prospective, multicenter study. The changes in gastric emptying and symptom severity score after 2-week treatment were evaluated for the treatment efficacy. **Results:** The proportion of patients with symptom improvement more than 50% after medications was 84.6% in the mosapride-treated group and 80.6% in the domperidone-treated group, and this difference was not significant ( $p=0.6426$ ). In both groups, gastric emptying measured at 120 minutes after test meal was significantly accelerated after 2-week treatment compared with that of baseline. However, there was no significant difference between the two groups after 2-week treatment. Mosapride was well tolerated, and no serious adverse events were observed. **Conclusions:** Mosapride is a safe and useful drug for the treatment of patients with functional dyspepsia. (*Kor J Neurogastroenterol Motil* 2004;1:27-34)

**Key words:** Functional dyspepsia, Mosapride

### 서 론

기능성 소화불량증은 내시경 등의 검사로는 설명이 되지 않는 상복부 중심의 통증 혹은 불쾌감으로 정의되는 질환으로,<sup>1</sup> 과민성 장증후군과 더불어 가장 흔한 기능성 위장관 장애의 하나로 알려져 있다.<sup>2</sup> 병태생리는 아직까지 정확히 밝

혀져 있지 않지만 위배출의 지연, 내장과민성, 위적응(gastric accommodation)의 장애, 십이지장과 공장의 운동 이상, 중추 신경계의 기능 이상 등이 거론되고 있다.<sup>3-6</sup>

기능성 소화불량증의 치료는 병태생리에 대한 이해를 바탕으로 이를 교정하는 약물치료가 가장 이상적이라고 할 수 있으나, 아직까지 병태생리에 대한 이해가 부족하여 기능성 소화불량증의 치료는 주로 임상경험에 의존하여 제산제, 산분비 억제제, 위장운동 촉진제 등의 약물이 사용되고 있는 실정이다. Metoclopramide, domperidone, cisapride, levosulpride 등의 위장운동 촉진제는 기능성 소화불량증 환자들에서 위약에 비하여 증상 호전에 효과가 우수하다고 알려져 있으

접수: 2004년 2월 9일, 승인: 2004년 5월 21일  
책임저자: 박효진, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92(135-270)  
영동세브란스병원 내과  
Tel : (02) 3497-3318, Fax : (02) 3463-3882  
E-mail : hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

나,<sup>7</sup> 각 약물마다 바람직하지 않은 작용 또한 가지고 있다는 사실이 밝혀졌다. 예를 들어, metoclopramide나 domperidone은 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 차단작용에 기인한 추체외로증상, 유즙 분비 및 여성화 유방 등의 부작용이 보고되고 있으며, cisapride는 QT 간격의 연장에 따른 치명적인 부작용이 보고되어 사용이 제한되어 있다.<sup>8,9</sup>

Mosapride citrate (Gasmotin<sup>®</sup>)는 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> (5-HT<sub>4</sub>) 수용체에 선택적으로 작용하는 약물로, dopamine D<sub>2</sub> 수용체 차단 작용은 나타내지 않는 새로운 위장관 운동촉진제이다. Mosapride에 의한 위장관 운동의 촉진효과는 cholinergic interneurons과 운동 신경원에 위치한 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 활성화가 콜린성 신경말단으로부터 acetylcholine (ACh)의 분비를 촉진시키고, 이것이 평활근의 수축력을 증가시키는 일련의 과정을 통해 발생하는 것으로 생각되고 있다.<sup>10,11</sup>

동물실험을 통해 mosapride는 개에서 식후 상부 위장관의 운동성을 증가시키며,<sup>12</sup> 쥐에서 반고형식 및 수지 환약(resin pellets)의 위배출을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>13</sup> 임상 연구에서는 mosapride가 건강한 성인에서 유동식의 위배출을 향상시켰으며,<sup>14</sup> cisapride를 대조약으로 하여 시행된 이중맹검 연구에서 만성 위염 환자의 상복부 위장관 증상의 개선에 있어서 cisapride와 동등한 유효성을 나타내며,<sup>15</sup> 구조적으로 유사한 benzamide 계통의 약물임에도 불구하고 QT 간격을 연장시키거나 torsades de pointes을 유발하는 전기생리학적 성질을 보이지 않았다.<sup>16,17</sup> 상기의 연구 결과는 mosapride가 기능성 소화불량증 환자의 치료에 있어서 안전하면서도 유용하게 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

본 연구는 무작위, 단일맹검방식으로 3개의 3차 의료기관에서 공동으로 진행되었으며, 기질적 병변이 없는 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 mosapride의 위배출능에 미치는 영향과 기능성 소화불량증의 증상 개선 효과에 미치는 영향을 조사하기 위해서 시행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 11월부터 2003년 3월까지 영동세브란스병원, 삼성서울병원, 그리고 한양대학교병원에 내원한 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 하였다. 기능성 소화불량증의 진단은 로마기준 II에 따라 상복부 통증, 상복부 포만감, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 가슴쓰림, 속쓰림, 오심, 구토, 트림의 증상 중 한 가지 이상의 증상을 보이며, 증상이 지난 12개월

동안 계속은 아니더라도 적어도 12주간 있었던 경우로 하였다.<sup>1</sup> 대상 환자는 18세 이상 70세 이하인 자, 내시경 검사상 위에 기질적 병변이 없는 자, 피험자 동의서에 서면 동의한 자로 본 연구를 수행할 능력이 있다고 판단되는 자였다. 위장관 수술을 받은 자(단, 맹장 적출술 제외), 위장관 출혈, 기계적 장폐색, 천공 등 위장관 운동 자극이 위험한 환자, 연구 약물에 순응하지 않은 자, 소화기 계통의 약효 평가에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려진 질환(예: 위십이지장궤양, 위암, 대장염 등의 기질적 질환)을 가지고 있거나, 지난 2년 내에 가지고 있었던 자, 연구약물의 약효평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자, prolactin 분비성 뇌하수체종양 환자, 간암 또는 간경변증 환자, 만성 신부전 환자, 울혈성 심부전 환자, 임신부, 수유부 또는 효과적인 피임방법을 사용하지 않는 가임기의 여성 등은 연구대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

#### 1) 치료군 배정 및 약물 투여

대상환자에서 각 치료군의 배정은 무작위 배정법을 사용하였다. 환자 선정기준을 만족하는 환자를 어느 투여군에 배정할 것인가는 각 기관에서 선정기준을 만족하고 연구에 참여하기로 동의하는 환자를 사전에 작성된 블록화 무작위 배정법의 할당코드에 따라 참여한 순서대로 시험약 투여군 또는 대조약 투여군으로 배정하였다. 시험약으로는 mosapride 5 mg을 2주간 1일 3회 경구 투여하였으며, 대조약으로는 domperidone 10 mg을 2주간 1일 3회 경구 투여하였다. Mosapride와 domperidone을 외형상 동일 모양으로 하는 것이 불가능하기 때문에 임상시험 연구자의 편견을 배제하는 단일맹검법을 적용하였다.

#### 2) 진행일정

자각증상에 대한 문진, 전신신체검사, 과거력, 약물사용력, 내시경검사, 임상병리검사, 심전도검사 등을 통하여 선정기준에 적합하다고 판단된 환자를 대상으로 위배출 신티그래피 검사를 실시하고 자각증상 정도를 평가한 후 해당약물을 2주간 투여하였다. 약물투여가 끝난 후 다시 위배출 신티그래피 검사, 임상병리검사, 심전도검사, 그리고 자각증상의 정도를 평가하였고, 약물투여에 따른 임상증상의 이상반응 여부를 조사하여 각 약물의 유효성과 안전성을 평가하였다.

#### 3) 증상의 평가

자각증상의 평가는 상복부 통증, 상복부 포만감, 상복부

팽만감, 조기 반복감, 가슴쓰림, 속쓰림, 오심, 구토, 트림 등의 개별증상을 평가항목으로 하여, 자각증상이 없는 경우는 0점, 증상으로 인한 불편감은 있지만 일상 생활에 지장을 주지 않는 경우는 1점(경증), 증상으로 인한 불편함 때문에 일상 생활에 다소 지장을 주는 경우는 2점(중등증), 그리고 증상이 심해서 일상 생활에 많은 지장을 주는 경우는 3점(중증)으로 점수화하였다.

약물의 효과는 약물투여 전후로 각 자각증상 점수의 총합을 구하여 다음의 5단계로 평가하였다. 1) 현저한 효과: 투여 종료 후 각 자각증상 점수의 총합이 투여 전에 비해 75% 이상 감소한 경우, 2) 중등도 효과: 투여 종료 후 각 자각증상 점수의 총합이 투여 전에 비해 50~74% 감소한 경우, 3) 경도 효과: 투여 종료 후 각 자각증상 점수의 총합이 투여 전에 비해 25~49% 감소한 경우, 4) 무효과: 투여 종료 후 각 자각증상 점수의 총합이 투여 전에 비해 25% 미만 감소한 경우, 5) 악화: 투여 종료 후 각 자각증상 점수의 총합이 투여 전에 비해 증가한 경우. 약물투여 종료 후 중등도 이상의 개선을 보인 경우에 의미 있는 개선이 있는 것으로 판정하였다.

#### 4) 위배출능의 평가

대상 환자를 8시간 이상 금식시키고 위배출 신티그래피를 시행하였다. 표준식은 고형식으로 햄버거와 2 mCi의 <sup>99m</sup>Tc-DTPA가 표지된 계란찜으로 하였으며, 평균 열량은 270 kcal였다. 표준식 섭취 후 5분, 60분, 그리고 120분에 전면상과 후면상을 촬영하였고, 각각의 상에서 위 내의 방사능을 측정하여 기하학적 평균값을 구하였다. 위배출능은 5분에 얻은 결과를 기준으로 하여 120분에 위에서 배출된 양의 백분율(%)로 정의하였다. 위배출 검사는 검사기관에 따라 방법 및 결과의 해석에 차이가 있을 수 있으므로 각 기관별 오차를 줄이기 위해 사전 모임을 통해 위배출능 측정법을 공유하고 통일하였다.

#### 5) 안전성 평가

안전성 평가는 각 기관의 연구자가 약물투여 후 임상증상 이상반응의 발생, 활력징후, 임상병리검사, 심전도검사 결과를 함께 고려하여 판정하였다. 임상병리검사 항목은 일반혈액검사, 혈청생화학검사, 뇨검사, 그리고 혈중 prolactin 농도였으며, 정상 상한치를 상회할 경우 의미있는 것으로 간주하였다.

#### 5) 통계

두 치료군 간의 일반적 특성의 비교는 연속형 자료의 경우 student t-test를, 비연속형 자료의 경우는 Fisher's exact test를 이용하였다. 각 치료군에서 약물 투여 전후의 위배출능에 대한 평가는 paired t-test를, 투여군 간의 비교에는 약물 투여 전후의 위배출능의 변화량을 구하여 student t-test를 이용하였다. 자각증상 개선도 평가를 위해 각 자각증상 점수의 총합이 약물 투여 후에 50% 이상 감소한 중등도 효과 이상을 나타낸 환자 분율에 대하여 90% 신뢰구간(CI)을 구하고 치료군 간에 비교하였다. 부작용 발생횟수와 한 번 이상의 부작용을 경험한 환자의 비율에 대해서도 90% CI을 구하고 치료군 간에 비교하였다. 임상병리검사 자료는 치료군 내에서는 paired t-test를 이용하였고, 치료군 간에 대해서는 student t-test를 이용하였다. 연속형 자료는 평균표준편차로 표시하였으며,  $p < 0.05$ 인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 연구집단의 특성

총 81명의 환자(mosapride 군 42명, domperidone 군 39명)가 무작위로 배정되었으나, 동의 철회한 환자가 domperidone 군에서 1명 발생하여 전체 대상 환자는 80명(mosapride 군 42명, domperidone 군 38명)이었다. 전체 대상 환자의 나이, 신장, 체중, 음주력, 흡연력, 커피 복용력, 교육정도 등은 각 치료군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

약물 치료 시작 후에 mosapride 군에서는 3명, domperidone 군에서는 2명이 탈락되었다. Mosapride 군 환자의 탈락 사유는 선정 기준 위반, 약물을 75% 이상 복용하지 않은 경우, 그리고 부작용(구강 건조, 피로감)으로 인하여 환자 스스로 중단한 경우였다. Domperidone 군 환자의 탈락 사유는 선정 기준을 위반한 경우와 계약서를 위반했던 경우였다. 각 약물의 안정성 평가는 전체 대상 환자 80명을 대상으로 분석하였고, 위배출능에 미치는 효과 및 자각증상의 개선효과는 연구 진행과정에서 탈락된 5명을 제외한 75명(mosapride 군 39명, domperidone 군 36명)을 대상으로 평가하였다.

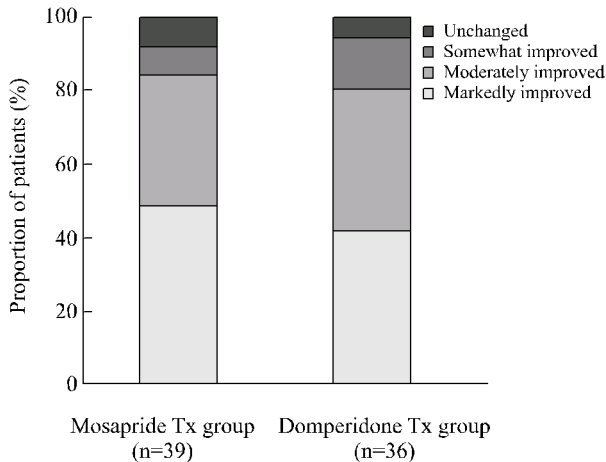
### 2. 자각증상의 개선효과

2주간의 약물 투여 후 mosapride 군에서는 19명(48.7%)에서 현저한 개선, 14명(35.9%)에서 중등도 개선, 3명(7.7%)에서 경도 개선, 그리고 3명(7.7%)에서 무효과를 보였고, domperidone 군에서는 15명(41.7%)에서 현저한 개선, 14명(38.9%)

**Table 1.** General Characteristics of Each Treatment Group

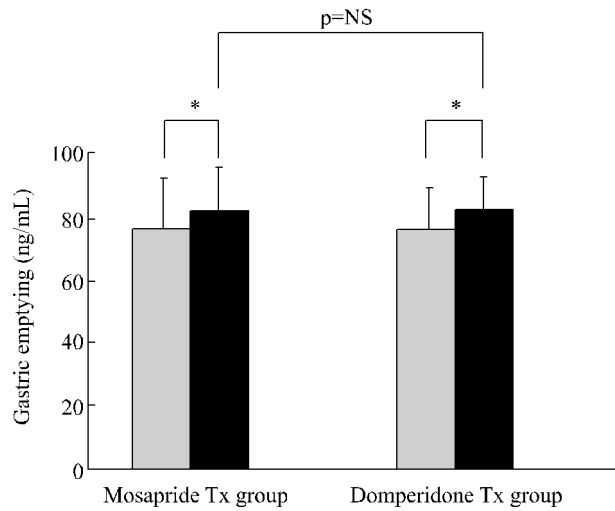
	Mosapride Tx group (n=42)	Domperidone Tx group (n=38)	p-value
Age (yr)	45.7±11.2	44.5±11.4	0.6109
Height (cm)	162.6±8.6	162±7.2	0.9808
Weight (kg)	61.3±8.6	58.9±8.5	0.2121
Alcohol consumption			0.3067
Current	14 (33.3%)	19 (50.0%)	
Past	1 (2.4%)	1 (2.6%)	
Never	27 (64.3%)	18 (47.4%)	
Smoking			0.8788
Current	6 (14.3%)	5 (13.2%)	
Past	5 (11.9%)	6 (15.8%)	
Never	31 (73.8%)	27 (71.5%)	
Coffee intake			0.2176
No	24 (57.1%)	16 (43.2%)	
Yes	18 (42.7%)	21 (56.8%)	
Education			0.668
<HS	13 (31.0%)	9 (23.7%)	
HS	14 (33.3%)	12 (31.6%)	
≥college	15 (35.7%)	17 (44.7%)	

HS, high school.



**Fig. 1.** Degree of symptoms improvement after two weeks of treatment in each group. The proportion of patients with moderate or more degree symptoms improvement after medications was 84.6% in the mosapride treatment group and 80.6% in the domperidone treatment group, respectively ( $p=0.6426$ ).

에서 중등도 개선, 5명(13.9%)에서 경도 개선, 그리고 2명(5.6%)에서 무효과를 보였다(Fig. 1). 중등도 효과 이상을 나타낸 각 군의 비율은 mosapride 군이 84.6%, domperidone 군



**Fig. 2.** Change of gastric emptying with medications (□ before Tx, ■ after Tx). In both groups, gastrics emptyings measured at 120 minutes after test meal were significantly accelerated after two weeks of treatment compared with that of baseline ( $*p<0.05$ ). However, there was no significant difference between two groups after two weeks of treatment.

이 80.6%로 두 군 모두에서 치료 전에 비해 우수한 효과를 보였으나, 두 치료군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.6426$ , 90% CI=0.10 0.18).

### 3. 위배출능의 변화

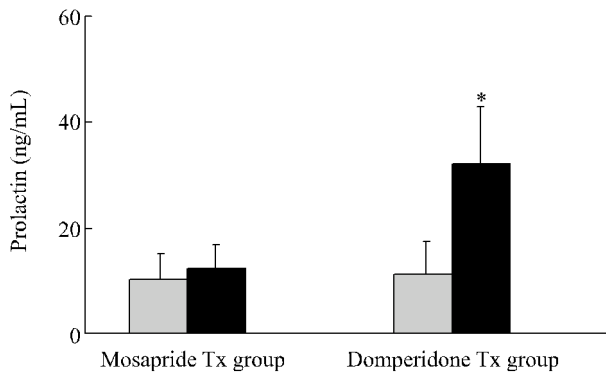
각 치료군에서 약물 투여 전후의 위배출능은 Fig. 2에 제시하였다. Mosapride 군에서 표준식 섭취 120분 후 약물투여 전후의 위배출능은 각각  $76.8\pm 16.4\%$ ,  $82.4\pm 13.5\%$ 로 유의한 차이를 나타냈고( $p=0.0023$ ), domperidone 군의 경우도 표준식 섭취 120분 후 약물투여 전후의 위배출능은 각각  $76.5\pm 13.9\%$ ,  $83.0\pm 10.7\%$ 로 유의한 차이를 보였다( $p=0.0022$ ). 그러나, 두 치료군 간에 표준식 섭취 120분 후 위배출능 변화량에 대해서는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

### 4. 약물의 안전성

임상시험 기간동안 최소한 한 건 이상의 이상반응을 보고한 환자가 mosapride 군은 11.9% (5/42), domperidone 군은 42.1% (16/38)로 이상반응 발생률에 대해 투여군 간에 유의성 있는 차이를 보였다(90% CI=-0.46~-0.15). 이상반응 발생횟수에 따른 비율은 mosapride 군이 16.7% (7/42), domperidone 군이 52.6% (20/38)였으며(Table 2), 가장 발생 빈도가 높은 이상반응은 prolactin 수치 상승이었는데 domperidone 군에서 15예(39.5%), mosapride 군에서 1예(2.4%)가

**Table 2.** Adverse Events

	Mosapride Tx group (n=42)	Domperidone Tx group (n=38)
ALT elevation	1 (2.4%)	0 (0.0%)
Diarrhea	2 (4.8%)	0 (0.0%)
Fatigue	1 (2.4%)	3 (7.9%)
Prolactin elevation	1 (2.4%)	15 (39.5%)
Dry mouth	2 (4.8%)	0 (0.0%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Headache	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Total	7 (16.7%)	20 (52.6%)



**Fig. 3.** Comparisons of serum prolactin level between before and after the treatment in each group (□ before Tx, ■ after Tx). In the domperidone treatment group, serum prolactin level was significantly increased after the treatment (\* $p < 0.0005$ ).

나타나 두 군 간에 유의한 차이를 나타냈으며( $p < 0.0001$ ), 상승 정도 역시 domperidone 군에서 약물 치료 후에 유의하게 높았다( $p = 0.0005$ ) (Fig. 3). 두 치료군에서 임상증상 이상반응이 나타난 환자는 모두 경증이었으며, 일반혈액검사, 혈청생화학검사, 뇨검사, 심전도검사, 그리고 활력징후는 각 치료군에서 투약 전후로, 그리고 치료군 간에도 임상적으로 의미가 있는 차이를 보이지 않았다.

**고찰**

본 연구는 국내의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 mosapride의 위배출능에 대한 효과와 자각증상 개선의 효과를 알아보고자 다기관 공동연구로 진행되었으며, mosapride는 기능성 소화불량증 환자의 80% 이상에서 중등도 이상의 자각증상 개선 효과를 유도하며, 위배출능을 향상시킬 수 있었다. 대조약물로 사용된 domperidone은 mosapride와 마

찬가지로 benzamide 계통의 약물로서, 국내에서 기능성 소화불량증 환자의 치료에 있어서 가장 흔하게 사용되는 위장운동 촉진제 중의 하나로 mosapride의 효능을 객관적으로 대조 평가하기 위해서 사용되었다. Mosapride가 위배출능의 향상 및 자각증상의 개선 효과에 있어서 domperidone과 유사한 효능을 보이면서도 낮은 부작용 발현빈도를 보인다는 사실은 mosapride가 기능성 소화불량증의 치료에 안전하면서도 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다고 하겠다.

Mosapride는 건강한 성인에서 유동식의 위배출을 증가시켰음이 보고되었는데,<sup>14</sup> 본 연구를 통해서 mosapride는 기능성 소화불량증 환자에서 고형식의 위배출능을 유의하게 향상시킬 수 있었다. 하지만 위배출능을 결정짓는 요소는 위근위부, 전정부, 유문부, 그리고 십이지장에서 발생하는 조직적인 운동과 위내 음식물의 양과 중량에 의해 이차적으로 발생하는 힘 등 여러 인자들이 복합적으로 작용하므로 mosapride가 어떤 작용을 통해 위배출능을 증가시켰는지 설명하기는 어렵다.<sup>18-20</sup> 가능한 설명으로는 첫째, 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제인 mosapride가 위 전반에 걸쳐 운동성을 향상시킴으로써 위배출능을 향상시켰다고 생각할 수 있겠다. 기니 피크를 이용한 동물 실험에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 활성화는 위전정부와 체부에서 평활근의 수축력을 증가시키는 Ach의 분비를 증가시키며,<sup>21</sup> 기니 피크 전정부 근육절편에 전장 자극을 가하고 실제로 장력을 측정했을 때 수축력이 증가했다는 보고가 있다.<sup>22</sup> 이와 같이 위에서 수축작용을 나타내는 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 사람의 위저부, 체부, 그리고 전정부에 존재한다고 알려져 있는 바,<sup>23</sup> mosapride는 위의 전반에 걸쳐 분포하는 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 작용하여 위배출능을 증가시켰을 것으로 생각된다. 둘째, mosapride는 건강한 성인 남자에서 혈장 motilin 수치를 증가시키는 것으로 알려져 있는데,<sup>24</sup> 이를 통한 위장관 운동의 향상이 위배출능을 증가시켰을 가능성이 있다. Motilin은 공복시에 매 1.5~2시간 간격으로 주기적으로 분비되는 물질로서 위와 소장에서 강력한 연동파를 유발하는 것으로 알려져 있으며,<sup>25,26</sup> 사람의 위전정부 근육절편을 이용한 실험에서 강력한 수축작용을 나타냄이 보고되었다.<sup>27</sup>

본 연구에서 mosapride는 기능성 소화불량증 환자에서 고형식의 위배출능을 향상시켰을 뿐 만 아니라 80% 이상의 환자에서 중등도 이상의 자각증상 개선 효과를 유도하였다. 치료 전과 치료 후의 개별증상의 개선도 역시 조사하고자 했으나, 개별증상의 수가 적어 분석이 불가능하였다. 일본에서 시행된 248명의 만성 위염 환자를 대상으로 한 연구에서는 75.0%의 환자에서 증상의 개선을 보여 본 연구와 유사한

결과를 나타냈다.<sup>15</sup> 한편 서구에서 시행된 다국적 다기관 무작위 위약대조군 연구에서는 다양한 용량의 mosapride 투여가 약 60%의 환자에서 증상의 개선을 유도하였으나, 위약에 비해 유의한 증상의 개선을 유도하지 못하였다고 보고하였다.<sup>28</sup> 기능성 소화불량증 환자의 치료에 있어서 위약의 효과는 27~60%로 다양하게 보고되고 있으며,<sup>28-32</sup> 국내의 경우 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 위약의 효과를 조사한 연구는 아직까지 발표되어 있지 않지만, 본 연구에서 약 80%의 환자에서 중등도 이상의 증상 개선을 보였다는 사실은 mosapride가 기능성 소화불량증 환자의 치료에 있어서 위약 이상의 의미를 가진다는 것을 시사한다.

본 연구에서 확인된 것처럼 기능성 소화불량증 환자에서 mosapride에 의한 위장관 증상의 개선 효과는 위배출능의 향상에서 일부 기인된 것으로 생각할 수 있다. 기능성 소화불량증 환자의 약 25~50% 정도에서 위배출의 지연이 관찰되며,<sup>3,33-36</sup> 최근의 330명의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 대단위 연구에서는 고형식의 위배출 지연은 식후 포만감 및 구토와 연관이 있으며, 유동식의 위배출 지연은 식후 포만감 및 조기 반복감과 연관이 있다고 보고하였다.<sup>36</sup> 또 다른 가능성 있는 기전은 mosapride에 의한 내장과민성의 조절이다. 내장과민성은 기능성 소화불량증의 중요한 병인의 하나로 여겨지고 있는데,<sup>4</sup> 5-HT<sub>3</sub> 수용체는 내장 감각 경로의 중요한 흥분성 매개체로서 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제는 장의 확장에 대한 감각능을 낮추어 주는 것으로 알려져 있다.<sup>37,38</sup> Mosapride는 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제이나 그 대사물인 M1은 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제로 작용하는 것으로 알려져 있는 바,<sup>13</sup> mosapride가 내장과민성의 조절에도 관여할 것임을 추측할 수 있다. 하지만 사람을 대상으로 한 연구에서 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제는 하부 위장관에서만 내장과민성의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있어,<sup>38,39</sup> 과연 mosapride가 기능성 소화불량증 환자의 내장과민성을 조절할 수 있는지 확인하기 위해서는 후속 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구를 통해서 mosapride는 비교적 부작용이 적은 안전한 약물임을 알 수 있었다. 최소한 한 건 이상의 이상반응을 보고한 환자 비율이 11.9% (5/42)로 domperidone군(42.1%, 16/38)에 비해서 유의하게 낮았으며, 임상증상 이상반응이 나타났던 환자도 모두 경증이었다. 혈청 prolactin 검사를 비롯한 혈액검사, 심전도 검사, 그리고 활력징후에 있어서도 임상적으로 유의성 있는 변화를 유발하지 않았다.

최근에는 기능성 소화불량증이 병태생리에 있어서 이질적인 질환이며, 각 병태생리는 특이적인 증상군과 연관되어

있음이 밝혀지고 있다. 위적응의 장애는 조기 반복감과 연관이 있으며,<sup>40</sup> 위확장에 대한 과민성은 상복부 동통, 트림, 그리고 체중감소와 연관이 있으며,<sup>41</sup> 위에 언급한 대로 위배출능의 장애도 일부 상부위장관 증상과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>36</sup> 이와 같이 기능성 소화불량증의 병태생리와 특이 증상과의 연관성을 찾으려는 노력은 향후 기능성 소화불량증의 치료에 있어서 병태생리 혹은 증상에 따른 세분화된 치료로 이어질 것으로 기대된다.

결론적으로, mosapride는 기능성 소화불량증 환자에서 고형식의 위배출능을 향상시키고, 자각증상에 대해 높은 개선 효과를 지니면서도 안전한 약물로 사료된다. 향후 기능성 소화불량증의 병태생리에 따른 세분화된 치료를 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** Mosapride는 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제로서, dopamine D<sub>2</sub> 수용체 차단작용이 없는 새로운 위장관 운동촉진제이다. 본 연구에서는 기능성 소화불량증 환자에서 mosapride가 상부 위장관 증상 및 고형식의 위배출능에 미치는 효과를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 3개의 3차 의료기관에 내원한 기능성 소화불량증 환자를 무작위 배정하여 시험약 mosapride 5 mg과 대조약 domperidone 10 mg을 하루 3회, 2주간 투약하였고, 약물 투여 전후로 고형식의 위배출능, 자각증상을 평가하였다. **결과:** 총 81명의 환자 중에서 75명이 2주간의 투약을 완료하였다. 자각증상 개선도 평가에서 중등도 효과 이상을 나타낸 비율은 mosapride 군이 84.6%, domperidone 군이 80.6%로 두 약물 모두 높은 개선 효과를 나타냈으며, 두 치료군 간에 유의한 차이는 없었다. 고형식 섭취 120분 후 mosapride 투여 전후의 위배출능은 각각 76.8±16.4%, 82.4±13.5%였으며( $p=0.0023$ ), domperidone 투여 전후의 위배출능은 각각 76.5±13.9%, 83.0±10.7%였다( $p=0.0022$ ). 그러나, 두 치료군 간에 위배출능 변화량에 대해서는 유의한 차이는 없었다. 안전성 평가에서 mosapride 군에서는 최소한 한 건 이상의 이상반응을 보고한 환자 비율이 11.9%로 domperidone 군(42.1%)에 비해서 유의하게 낮았으며(90% CI=-0.46~-0.15), 임상증상 이상반응, 혈액검사, 심전도 검사, 그리고 활력징후에 있어서도 임상적으로 유의한 변화를 유발하지 않았다. Domperidone 군은 39.5%에서 혈청 prolactin치의 상승이 있었다. **결론:** Mosapride는 국내의 기능성 소화불량증 환자의 치료에 있어서 안전하면서도 유용하게 사용될 수 있는 위장운

동 촉진제로 생각된다.

**색인단어 :** 기능성 소화불량증, Mosapride

### 감사의 글

본 연구는 (주)대웅제약의 연구비 보조로 이루어졌음.

### 참고문헌

- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl II):37S-42S.
- Choo KY, Choi MG, Choi H, et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in a rural community in Korea. *Korean J Gastrointest Motil* 2000;6:31-43.
- Camilleri M, Brown ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986;91:94-99.
- Bradette M, Pare P, Douville P, Morin A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distensions with placebo and domperidone. *Dig Dis Sci* 1991;36:52-58.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
- Thumshim M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51(Suppl 1):i63-i66.
- Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:169-177.
- Briejer MR, Akkermans LMA, Schuurkes JAJ. Gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. *Pharmacol Rev* 1995;47:631-651.
- Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585-1591.
- Pan H, Galligan JJ. 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J Physiol* 1994;266:G230-238.
- Tonini M, Galligan JJ, North RA. Effects of cisapride on cholinergic neurotransmission and propulsive motility in the guinea-pig ileum. *Gastroenterology* 1989;96:1257-1264.
- Mine Y, Yoshikawa T, Oku S, Nagai R, Yoshida N, Hosoki K. Comparison of effect of mosapride citrate and existing 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists on gastrointestinal motility in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1000-1008.
- Yoshida N, Omoya H, Oka M, Furukawa K, Ito T, Karasawa T. AS-4370, a novel gastroduodenal agent free of D<sub>2</sub> receptor antagonist properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;300:51-67.
- Kanaizumi T, Nakano H, Matsui Y, et al. Prokinetic effect of AS-4370 on gastric emptying in healthy adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:335-337.
- Miyoshi A, Miwa T, Yoshida Y, et al. Clinical evaluation of AS-4370 on epigastric symptoms associated with chronic gastritis. *J Clin Ther Med* 1998;14:1037-1053.
- Carlsson L, Amos GJ, Andersson B, Drews L, Duker G, Wadstedt G. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro: Implications for proarrhythmic potential? *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:220-227.
- Kii Y, Itoh T. Effects of 5-HT<sub>4</sub>-receptor agonists, cisapride, mosapride citrate, and zacopride, on cardiac action potentials in guinea pig isolated papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:670-675.
- Anvari M, Horowitz M, Fraser R, et al. Effects of posture on gastric emptying of nonnutrient liquids and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1995;268:G868-G871.
- Horowitz M, Dent J, Fraser R, Sun WM, Hebbard G. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994;39(suppl):7S-13S.
- Hunt JN, Smith JL, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology* 1985;89: 1326-1330.
- Taniyama K, Makimoto N, Furuichi A, et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol* 2000;35:575-582.
- Ji S, Park H, Cho J, Lim J, Lee S. Investigation into the effects of mosapride on motility of guinea pig stomach, ileum, and colon. *Yonsei Med J* 2003;44:653-664.
- Schuurkes JAJ, Meulemans AL, Obertop H, Akkermans LMA. 5-HT<sub>4</sub> receptors on the human stomach. *J Gastrointest Motility* 1991;3:P199.
- Itoh H, Nagano T, Takeyama M. Effects of mosapride citrate on human plasma levels of motilin, gastrin, somatostatin, and secretin. *Biol Pharm Bull* 2001;24:1072-1075.
- Ito Z, Takeuchi S, Aizawa I, Takayanagi R. Effect of synthetic motilin on gastric motor activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis* 1977; 22:813-819.
- Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology* 1980;79:716-719.
- Shim SG, Rhee JC, Rhee P, et al. Mechanisms of motilin action on smooth muscle of the human stomach. *Korean J Gastroenterol* 2002;39:4-12.
- Hallerback BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-967.
- De Groot GH, De Both PS. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:193-199.
- Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1987;42:814-822.
- Rosch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:161-164.
- Van Ganse W, Reyntjens A. Clinical evaluation of cisapride in postprandial dyspepsia. *Prog Med* 1987;43(Suppl 1):77S-81S.
- Jian R, Ducrot F, Piedeloup C, Mary JY, Najean Y, Bernier JJ. Measurement of gastric emptying in dyspeptic patients: effect of a new gastrokinetic agent (cisapride). *Gut* 1985;26:352-358.
- Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M, Nelson DK, Hanson RB, Thomforde GM. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology* 1991;100:1311-1318.
- Maes BD, Ghoos YF, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dis Dig Sci* 1997;42: 1158-1162.
- Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in

- functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-788.
37. Mose 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.
38. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:849-855.
39. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Oriola RC, McDonald J, Isal JP, Galmiche JP. Alosetron does not affect the visceral perception of gastric distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:403-407.
40. Thumshim M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44:55-64.
41. Perri F, Clemente R, Festa V et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: Role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2082-2088.