

한국인의 기능성 소화불량증 환자에서의 증상관찰, 아형분류 및 이에 대한 시사프리드의 효과

가톨릭의대 내과¹ · 성균관의대 내과² · 강남병원 내과³ · 경북의대 내과⁴ · 고려의대 내과⁵ · 노원 을지병원 내과⁶
단국의대 내과⁷ · 대구효성 가톨릭의대 내과⁸ · 부산 대동병원 내과⁹ · 울산 동강병원 내과¹⁰ · 동국의대 내과¹¹
마산 삼성병원 내과¹² · 서울의대 내과¹³ · 인제의대 내과¹⁴ · 포천 중문의대 내과¹⁵ · 아주의대 내과¹⁶ · 영남의대 내과¹⁷
원광의대 내과¹⁸ · 원주의대 내과¹⁹ · 이화의대 내과²⁰ · 인하의대 내과²¹ · 전남의대 내과²² · 중앙길병원 내과²³
울산의대 내과²⁴ · 충남의대 내과²⁵ · 충북의대 내과²⁶ · 광주 기독교병원 내과²⁷ · 연세의대 내과²⁸ · 한림의대 내과²⁹
순천향의대 내과³⁰ · 인하의대 내과³¹ · 성분도병원 내과³¹ · 계명의대 내과³²

최명규¹ · 최규원² · 김나영³ · 임선희³ · 이계희³ · 김성국⁴ · 최용환⁴ · 송치욱⁵ · 김혜림⁶
임창영⁷ · 배정동⁸ · 강필중⁹ · 안병민¹ · 박수현¹ · 허충¹⁰ · 양창현¹¹ · 장재권¹² · 이동호¹³
이국래¹³ · 설상영¹⁴ · 이연재¹⁴ · 한석원¹ · 임규성¹⁵ · 이풍렬² · 신원창¹⁴ · 이광재¹⁶
정문관¹⁷ · 나용호¹⁸ · 김준명¹⁹ · 김도영²⁰ · 이선영²⁰ · 김범수²¹ · 이돈행²¹ · 신용운²¹
권계숙²¹ · 유종선²² · 박현철²³ · 정훈용²⁴ · 민영일²⁴ · 양석균²⁴ · 정현용²⁵ · 윤세진²⁶
여향순²⁷ · 문정섭¹⁴ · 박효진²⁸ · 김학양²⁹ · 이상우⁵ · 이용찬²⁸ · 이문호³⁰ · 최성호³¹
정미혜³¹ · 심찬섭³⁰ · 이준성³⁰ · 이상인²⁸ · 강영우³² · 이종철²

= Abstract =

Functional Dyspepsia and Subgroups in Korea and Short Term Outcome of Therapeutic Trial of Cisapride; Multicenter Study

Myung Gyu Choi, M.D.¹, Kyu Wan Choi, M.D.², Na Young Kim, M.D.³, Seon Hee Lim, M.D.³,
Kye Heui Lee, M.D.³, Sung Kook Kim, M.D.⁴, Yong Hwan Choi, M.D.⁴, Chi Wook Song, M.D.⁵,
Hye Rang Kim, M.D.⁶, Chang Young Yim, M.D.⁷, Jyung Dong Bae, M.D.⁸, Pil Joong Kang, M.D.⁹,
Byung Min Ahn, M.D.¹, Soo Heon Park, M.D.¹, Chung Huh, M.D.¹⁰, Chang Heon Yang, M.D.¹¹,
Jae Guen Jang, M.D.¹², Dong Ho Lee, M.D.¹³, Kook Lae Lee, M.D.¹⁴, Sang Yong Seol, M.D.¹⁴,
Youn Jae Lee, M.D.¹⁴, Sok Won Han, M.D.¹, Kyu Sung Rim, M.D.¹⁵, Poong Lyul Rhee, M.D.²,
Won Chang Shin, M.D.¹⁴, Kwang Jae Lee, M.D.¹⁶, Moon Kwan Chung, M.D.¹⁷,
Yong Ho Nah, M.D.¹⁸, Jun Myeong Kim, M.D.¹⁹, Doe Young Kim, M.D.²⁰, Sun Young Yi, M.D.²⁰,
Pum Soo Kim, M.D.²¹, Don Haeng Lee, M.D.²¹, Yong Woon Shin, M.D.²¹, Kye Sook Kwon, M.D.²¹,
Jong Sun Rew, M.D.²², Hyun Chul Park, M.D.²³, Hwoon Yong Jung, M.D.²⁴, Young Il Min, M.D.²⁴,
Hyun Yong Jeong, M.D.²⁵, Sei Jin Youn, M.D.²⁶, Hyang Soon Yeo, M.D.²⁷,
Jeong Seop Moon, M.D.¹⁴, Hyo Jin Park, M.D.²⁸, Hak Yang Kim, M.D.²⁹, Sang Woo Lee, M.D.⁵,
Yong Chan Lee, M.D.²⁸, Moon Ho Lee, M.D.³⁰, Seong Ho Choi, M.D.³¹, Mi Hye Jeong, M.D.³¹,
Chan Sup Shim, M.D.³⁰, Joon Seong Lee, M.D.³⁰, Sang In Lee, M.D.²⁸, Young Woo Kang, M.D.³²,
Jong Chul Rhee, M.D.²

The Catholic University of Korea, College of Medicine¹, Sung Kyun Kwan University College of Medicine², Kangnam General Hospital³, Kyungpook National University College of Medicine⁴, Korea University College of Medicine⁵, Eulji Medical College⁶, Dankook University College of Medicine⁷, Taegu-Hyosung Catholic University College of Medicine⁸, Pusan Dae Dong Hospital⁹, Ulsan Dong Kang Hospital¹⁰, Dongguk University College of Medicine¹¹, Masan Samsung Hospital¹², Boramae Hospital, Seoul¹³, Inje University College of Medicine¹⁴, Pochon CHA University College of Medicine¹⁵, Ajou University School of Medicine¹⁶, Yeung Nam University College of Medicine¹⁷, Wonkwang University College of Medicine¹⁸, Wonju College of Medicine¹⁹, Ewha Womans University College of Medicine²⁰, Inha University College of Medicine²¹, Chonnam University Medical School²², Chung-Ang Gil Hospital²³, Ulsan University College of Medicine²⁴, Choongnam National University College of Medicine²⁵, Chungbuk National University College of Medicine²⁶, Kwangju Christian Hospital²⁷, Yonsei University College of Medicine²⁸, Hallym University College of Medicine²⁹, Soon-Chun-Hyang University College of Medicine³⁰, St. Benedict Hospital, Pusan³¹, Keimyung University School of Medicine³²

Background/Aims : The aims of this study were to determine subgroups of functional dyspepsia and to evaluate the short-term effect of cisapride in patients with functional dyspepsia in Korea. **Methods :** 1025 patients, with a mean age of 42.6 years, with symptoms of functional dyspepsia, were recruited consecutively and upper gastrointestinal symptoms were investigated by interview in 41 hospitals in Korea. In an open, multicenter trial, 1025 patients received 5mg of cisapride three times a day (TID) for at least 2 weeks for the treatment of symptoms of functional dyspepsia. When necessary, the dose of cisapride was increased to 10mg TID and the duration of therapy was extended to 4 weeks. **Results :** The most frequently reported symptoms of functional dyspepsia were epigastric discomfort or fullness (85%), bloating (70%), belching (53%), early satiety (52%) and epigastric pain (46%) retrospectively. Subgroups of functional dyspepsia were as follows; dysmotility-like 73.5%, ulcer-like 39.7%, reflux-like 13.0%, and unspecified dyspepsia 14.0%. However, 33.2% of subjects with functional dyspepsia could be classified into more than one subgroup. Upper gastrointestinal symptoms were decreased to average 50.3% (range; 42.2 to 59.2%) after 2 weeks of cisapride treatment and to 25% (19.2 to 29.9%) after 4 weeks. cisapride therapy resulted in good or excellent improvement in 59.0% of the patients after two weeks, in 75% of patients after 4 weeks. Adverse events were occurred in 52 patients (5.8% of all patients), most commonly, loose stools or diarrhea (3.5%), abdominal pain (1.1%), and dizziness (0.3%). The majority of adverse events was mild and transient in nature and led to premature discontinuation of treatment in 4 patients. **Conclusions :** Although the majorities of patients with functional dyspepsia have dysmotility like symptoms in Korea, there is such overlap among the dyspepsia subgroups. Most patients responded well to a short therapeutic trial with cisapride without significant side effects.

Keyword : Functional dyspepsia, Cisapride

서 론

소화불량증(dyspepsia)은 용어의 어원으로 미루어 보아 소화작용이 제대로 이루어지지 않을 때 발생하는 증상군을 의미하지만, 흔히 환자들이 호소하는 소화불량이라는 의미와는 달리 상부 위장관에 관련되어 일어나는 지속적이고, 산발적인 소화기증상을 의미하는 의학용어로 널리 사용되어 왔다.¹ 환자들이 호소하는 소화불량증의 증상으로는 복통 혹은 복부 불편감, 식후 포만감, 조기 만복감, 식욕부진, 구역, 복부 팽만감, 구토, 트림, 가슴 쓰림, 역류 등으로 매우 다양하다. '소화불량증'이라는 용어가 여러 다양한 증상들의 조합을 의미하므로 적절한 용어나 정의에 대해 다소간의 혼란이 있어 왔다. 명백한 기질적, 대사성 또는 정신과적 원인이 없는 기능성 소화불량증(functional dyspepsia)은 비궤양성 소화불량, 원인불명의 소화불량, 진성 소화불량 등으로 혼용되고 있다. 1991년에 정의된 multinational concensus인 소위 'Rome criteria'에 의하면 기능성 소화불량증은 '상복부에 주로 국한된 지속적이거나 반복적인 통증이나 불편감'으로 정의되어 일반적으로 널리 사용되고 있다.² 그러나 Rome criteria는 상복부 통증을 너무 강조하였고, 식사와 증상과의 관계 등이 제대로 반영되어지지 않았다는 반론이 제기되고 있다.³ 국내학계에서도 한국진단명으로 '소화불량'은 부적절한 용어로 여기고 있으며 '기능성 소화불량', '기능성 소화불량증' 또는 '디스펩시아' 등이 사용되고 있으며 아직 통일되어 있지 않은 실정이다.

기능성 소화불량증은 한 가지 원인보다는 다양한 병태생리기전이 관여하므로 병태생리를 추정할 수 있는 증상들을 종합하여 운동이상성 소화불량증, 궤양성 소화불량증, 역류성 소화불량증, 비특이성 소화불량증으로 아형을 분류하고

있으며⁴ 이러한 아형분류에 따라 치료법을 선택하는 것이 기능성 소화불량증의 진료원칙으로 제시되고 있다.⁵ 국내에서의 기능성 소화불량증의 유병률 및 이에 근거한 아형분류에 관한 정보는 아직 충분치 않다. 국내에서 기능성 위장질환의 유병률에 대한 표본인구조사는 없었으며, 비궤양성 소화불량증의 아형분포에 관한 조사가 보고된 바 있으나, 3차 의료기관에 전원되었던 환자를 대상으로 한 단일 의료기관의 보고였다.

시사프리드는 5HT₄ agonist로 장관신경총에서 아세틸콜린의 분비를 촉진시켜 위배출을 향진시키며 위장관 통과시간을 단축시키는 작용을 한다.⁶ 기능성 소화불량증환자의 40-50%에서는 전정부 운동저하증이나 위배출 지연이 동반되어 있으므로 이를 교정하는 약제를 투여하면 기능성 소화불량증의 증상이 개선될 수 있음이 널리 알려져 있다.⁷ 시사프리드는 운동이상성 소화불량증에 일차적으로 추천되는 약제이나⁸ 다른 아형군에 대한 효과나 다양한 상부위장관 증상들에서 개개의 증상에 대한 효과는 정확히 알려져 있지 않다.

본 연구의 목적은 소화관운동학회 주관으로 전국의 의료기관에 내원한 한국인의 기능성 소화불량증환자가 호소하는 상부위장관 증상의 분포를 알아보고 이에 근거하여 기능성 소화불량증의 아형을 분류하고자 하였다. 아울러 기능성 소화불량증의 각 증상에 대해 시사프리드(프레팔시드®)의 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 대한 소화관운동학회에서 주관한 전국의 41개 의료기관에 참여한 다시설연구로 기능성 소화불량증에 대한 시사프리드의 효과를 보기 위한 개방성 연구이다. 피험자의 선정기준은 18-75 세의 남, 여 환자로서 아래의 상부위장관 증상 중 적어도 2 가지 이상을 호소하며, 그 증상

이 발현된 지 4 주 이상된 환자로 하였다. 조사하였던 상부위장관 증상들은 상복부 불쾌감이나 식후 만복감, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 구역, 구토, 역류, 상복부 이물감, 속쓰림, 공복통, 식후 상복부 통증, 가슴쓰림, 트립, 식욕부진 등 13개로 연구에 참여한 의사의 문진으로 계획된 증례 기록서에 기록하였다. 임부 또는 수유부, 내시경으로 위궤양 또는 십이지장 궤양이 확인되었거나 지난 2년 내 궤양의 병력이 있는 환자, 내시경검사로 확인된 미란성 위염, 미란성 식도염, 비후성 위염 및 위종양, 폐색증, 담석증, 췌장염, 장염, 장감염증, 과민성장증후군, 영양실조 환자, 부분 위절제술, 소·대장 절제술을 포함한 위장관 수술을 받은 환자, 중대한 심혈관계, 신장, 간, 폐, 위장관, 내분비 대사장애, 신경정신과적 질환이 있는 환자, 연구 시작 전부터 복용해 오던 약물 중 본 실험에서 병용투여가 금지된 약물을 중단할 수 없는 환자, 연구 시작 전 2주 이내에 소화관 운동 및 분비 기능에 영향을 미치는 약물을 복용한 환자는 제외하였다.

대상환자 모두 혈액 생화학 검사, 말초혈액도말 검사, 소변 및 대변검사, 흉부 X선, 심전도, 상복부초음파, 위내시경검사를 시행하여 검사를 실시하여 선정/제외 기준에 적합한 환자를 선정하였다. 문진으로 연구자들간의 토의 후에 결정된 증상목록지에 의거하여 환자의 특성과 소화불량증 병력을 기록하고, 소화불량증 증상을 평가하였다.

1. 상부위장관 증상의 평가

식후 만복감, 상복부 팽만감, 상복부 이물감, 조기 만복감, 공복통, 가슴쓰림, 식후 상복부 통증, 가슴쓰림, 속쓰림, 구역, 구토, 역류, 트립, 식욕부진의 13가지 증상에 대하여 기록하였으며 증상의 강도는 다음과 같이 정의하였다; 증상의 강

도 0. 증상 없음, 1. 증상은 있으나 신경쓰지 않으면 잊어버릴 정도로 경미하다, 2. 증상이 치료의 필요성을 느낄 정도이나 일상생활에 지장은 없다, 3. 일상생활에 지장을 줄 정도로 증상이 심하다. 증상의 빈도는 다음과 같이 분류하였다; 0. 증상 없음, 1. 적어도 한 달에 한번이상, 2. 적어도 한 주에 한 번 이상, 3. 한 주에 수회 또는 매일

2. 시사프리드의 투여방법

모든 환자에게 최소한 2 주간 시사프리드를 1 회 5mg 씩, 1일 3회 경구투여하였다. 시사프리드를 2주 간 투여한 후 기능성 소화불량증의 증상의 변화와 시사프리드의 효과 및 안전성을 평가하였다. 시사프리드 투약 2 주 후에 모든 증상이 소실된 경우는 연구를 종료하였으며 더 이상 투약하지 않았다. 증상의 호전이 뚜렷하지 않은 환자에 대해서는 시사프리드 5 mg이나 또는 1 회 10 mg으로 증량하여 총 4 주간 1일 3회 경구투여하였다. 시사프리드를 4 주간 투여한 후에 기능성 소화불량증의 증상점수의 변화와 시사프리드의 효과 및 안전성을 평가하였다.

3. 시사프리드의 효과에 대한 평가

시사프리드 투여 후의 효과는 연구 종료 시에 연구자의 문진으로 연구자들간의 토의 후에 결정된 증상목록지에 기록된 증상점수의 호전으로 평가하였다.

연구자에 의한 전반적 평가는 다음과 같은 기준에 의해 실시하였다. 저효: 증상이 완전히 소실되거나, 거의 소실된 경우 (75-100%); 유효: 경미한 증상이 간헐적으로 있으나 전반적으로 현저히 개선된 경우 (50-74%); 약간 유효: 증상이 개선되기는 하나 그 정도가 불충분한 경우 (25-49%); 무효: 증상에 변화가 없는 경우, 악화: 증상이 악화

되는 경우.

본 시험기간 중 발생한 모든 부작용은 시험약과의 관련성에 상관없이 증상, 부작용의 발생 및 소실시기, 심한 정도, 발생빈도, 시험약과의 관련성, 관련조치 및 결과에 대하여 증례기록서에 기록하였다.

4. 자료분석

대상환자의 13 가지 상부위장관증상을 종합하여 운동이상성 소화불량증, 궤양성 소화불량증, 역류성 소화불량증, 비특이성 소화불량증의 4 가지 아형으로 분류하였다. 운동이상성 소화불량증은 식후 만복감, 상복부 팽만감, 상복부 이물감, 조기 만복감, 구역, 구토의 6 개 증상 중 2 개 이상을 가지고 있고 최소한 1 개 증상이 2 점 이상의 증상강도를 가진 경우로 정의하였다. 궤양성 소화불량증은 공복통이나 상복부에 국한된 속쓰림 2 개 증상 중 하나를 가지고 있고 그 증상강도가 2 점 이상인 경우로 정의하였다. 역류 증상은 증상강도가 2 점 이상인 가슴쓰림을 호소하며 다른 상부위장관 증상이 하나 이상 동반된 경우로 정의하였다. 상기한 3가지 아형으로 분류할 수 없는 환자는 비특이성 소화불량증으로 정의하여 환자가 호소하는 증상들을 종합하여 각 아형의 분포를 조사하였고, 아형별로 시사프리드의 효과를 증상점수의 변화를 참조한 연구자의 전반적 평가로 평가하였다. 연구자의 전반적 평가 중 저효와 유효로 분류된 환자는 시사프리드에 반응한 것으로 판정하였다. 각 군 간의 시사프리드 효과에 대한 차이는 카이 검정으로 조사하였으며 각 아형군의 증상점수 간의 차이는 Kruskal Wallis 검사로 검정하였다.

연구가 완료되지 않았던 환자에서는 그 이유를 부작용, 불충분한 효과, 부적절한 환자, 환자의 병원방문 기피, 환자의 비협조, 기타로 분류하

였으며 위장관 운동과 위산분비에 영향을 미치는 약물이 임상시험이 진행되는 동안 연구약물과 병용투여하였던 경우는 기타로 분류하였다.

결 과

1. 대상환자의 상부위장관 증상과 아형 분류

41개 병원에서 1025명을 대상으로 조사하였으며 남자는 346명(평균 나이 42세, 범위 18-75세), 여자 679명(평균 나이 43세, 범위 18-75세)으로 평균나이 42.6세였다. 1차 방문시의 평균 증상점수는 10.3 ± 5.5 (남 9.0 ± 4.9 , 여 10.5 ± 5.8)였으며 증상점수의 분포는 Table 1과 같다. 13 가지 상부위장관 증상 중 가장 흔한 증상은 식후 불쾌감이나 포만감이 85.0%로 가장 많았으며 상복부 불쾌감이나 팽만감, 트림, 조기 만복감, 식후 상복부 통증, 상복부 속쓰림 순이었다(Fig. 1).

Table 1. 대상

	수	평균나이(범위)	증상점수
남	346명	42세(18-75세)	9.0 ± 4.9
여	679명	43세(18-75세)	10.5 ± 5.8
합	1025명	42세(18-75세)	10.3 ± 5.0

기능성 소화불량증 아형 분류는 운동이상성 소화불량증이 73.5%로 가장 많았으며, 궤양성 소화불량증(39.7%), 비특이성 소화불량증(14.0%), 역류성 소화불량증(13.0%) 순위였으며 33.2%의 환자에서는 두 가지 이상의 아형에 속하는 증상들을 갖고 있었다(Fig. 2). 각 아형군의 증상점수는 역류성 소화불량증군이 15.9 ± 7.0 으로 다른

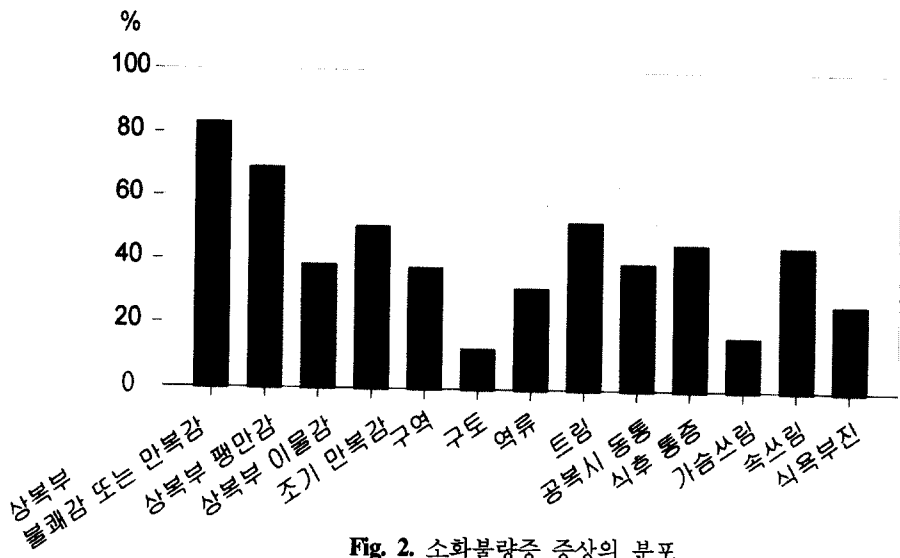


Fig. 2. 소화불량증 증상의 분포

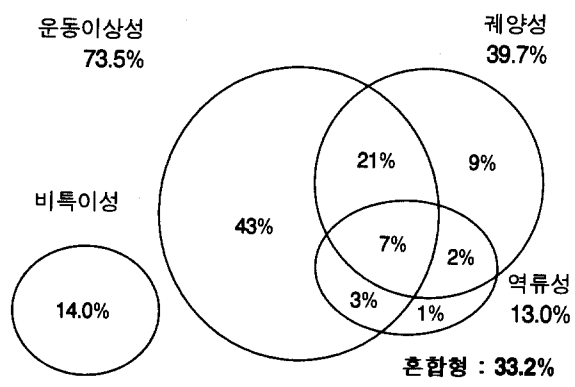


Fig. 2. 기능성 소화불량증의 아형

Table 2. 기능성 소화불량증의 아형

	남	여	평균나이 (범 위)	증상점수
운동이상성	238(32%)	515(68%)	42세	11.3±5.4
케양성	122(30%)	285(70%)	42세	12.2±6.3
역류성	27(23%)	92(77%)	43세	15.9±7.0 ^a
비특이성	59(42%)	82(58%)	44세	4.6±1.7 ^b

a, b p<0.05 다른 3아형군과 비교시

3 군에 비해 유의하게 높았으며(p<0.05), 비특이성 소화불량증군(4.6±1.7)이 가장 낮았다(p<0.05). 운동이상성 소화불량증군(11.3±5.4)과 케양성 소화불량증군(12.2±6.3)사이에는 차이가 없었다 (Table 2).

2. 기능성 소화불량증에 대한 시사프리 드의 효과

1,025명 중 타약제를 병용투여하거나 환자의 비협조로 방문하지 않았던 111 예를 제외하고는

914명이 2주간 치료 후에 2차 방문하였다. 2차 방문한 914명중 증상강도점수가 3 점 이상을 호소하여 일일 30 mg을 처음부터 투여한 예는 56명 (6.1%)였다. 시사프리드를 2 주간 투여한 후 증상이 소실되어 더 이상의 투약을 필요하지 않았던 예는 306명(32.3%)였으며, 증상의 호전이 없어 일일 15 mg에서 30 mg으로 증량하였던 예는 148명(16.2%)였다.

2 주간 투약 후의 연구자의 전반적인 평가에서 유효와 저효를 포함한 증상의 호전은 539명 (59.0%)에서 관찰되었으며, 30 mg 복용군이 75% (56명 중 42명)로 15 mg 투여군 57.9%(858명 중

497명)보다 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.05$).

4주간 투약 후인 3차 방문에서 61명이 연구에서 탈락되었으며 그 이유로는 추적이 불가능하여 평가하지 못하였던 경우가 24명, 부작용으로 인해 투약을 원하지 않았던 경우가 4명(0.4%), 증상의 호전이 없어 환자가 임의대로 복용을 하지 않았던 경우가 33명이었다. 시사프리드를 4주간 투여한 후의 시사프리드의 효과는 639명(71.8%)에서 관찰되어 2주 후의 효과보다 유의하게 높았다 (Fig. 3, $p<0.001$).

3. 시사프리드의 부작용

시사프리드의 부작용은 52명(5.8%)에서 관찰되었지만 경미하였으며 특별한 치료가 요구되지는 않았다. 부작용으로 인해 투약을 중지한 경우는 4명(0.4%)에 불과하였으며 투약 중지 후 이내 소실되었다. 가장 흔한 부작용은 묽은 변이나 설사로 3.5%, 복통 1.1%, 어지러움증 0.3%에서 관찰되었다(Table 3).

Fig. 3. 시사프리드 투여 2주와 4주 후의 효과

아형별에 따른 시사프리드의 효과는 운동이상성 소화불량증에서 69.7%, 궤양성 소화불량증 65.5%, 역류성 소화불량증 76.8%, 비특이성 소화불량증에서 81.1%로 궤양성 소화불량증이 역류성 소화불량증과 비특이성 소화불량증보다 유의하게 낮았지만 ($p<0.05$) 다른 아형군간의 차이는 관찰되지 않았다.

개별적인 소화불량증에 대한 시사프리드의 효과는 13개 증상모두에서 4주간 투여후 65%이상의 증상개선율을 보였으며 구토, 구역, 조기 만복감, 역류 등으로 증상개선율이 높았다(Fig. 4).

고 찰

본 연구는 소화관운동학회에서 주관한 전국의 41개 의료기관이 참여한 다시설 연구이다. 우리나라에서는 위암을 비롯한 소화관 종양이 주요 사망원인으로 보고되고 있고 높은 헬리코박터 피로리 감염율과 관련하여 소화성 궤양이 흔하다.⁹ 그러나, 위암의 유병율은 인구 10만명 당 26.5명에 불과하며,¹⁰ 소화관 증상을 호소하는 환자의 대부분은 기능성 위장질환에 의한 것으로 생각된다. 미국의 세대주조사에 의하면,¹¹ 표본인구의

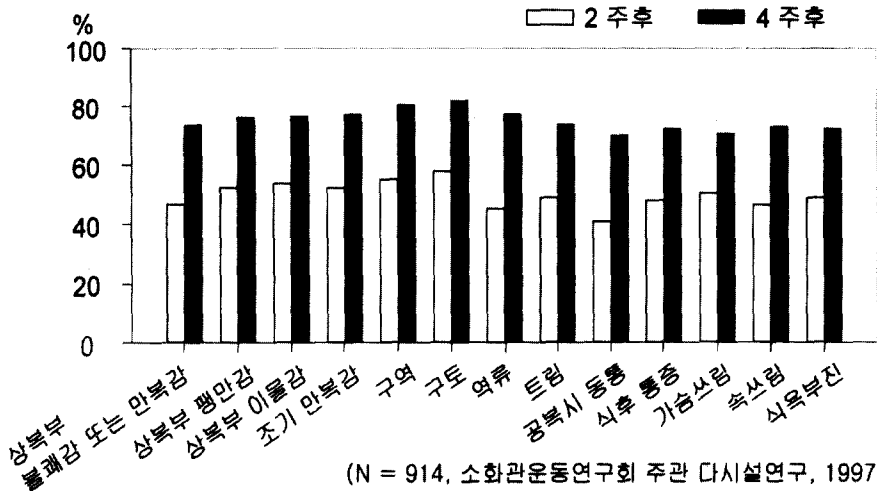


Fig. 4. 시사프리드 투여 2주와 4주 후의 소화불량증 증상의 호전

Table 3. 연구기간에 관찰된 부작용

Total patient any event	52 (5.8%)
Whole body headache	1 (0.1%)
Digestive system	44 (4.9%)
abdominal pain	10 (1.1%)
eructation	1 (0.1%)
loose stool or diarrhea	31 (3.5%)
constipation	1 (0.1%)
heartburn	8 (0.9%)
Nervous system	3 (0.9%)
dizziness	3 (0.9%)
Cardiovascular system	2 (0.2%)
palpitation	1 (0.1%)
edema	1 (0.1%)
Skin & appendage	1 (0.1%)
skin eruption	1 (0.1%)
Urinary system	1 (0.1%)
urinary frequency	1 (0.1%)

69%에서 20가지 위장관증상 중 최소한 1가지 증상을 최근 3개월 사이에 경험하고 있음을 보고하고 있고 Sweden의 표본인구조사에서는 비쾌양성

소화불량증이 32%, 과민성대장증후군이 12.5%로 보고하고 있으며,¹² 우리나라에서 기능성 위장관 질환의 유병율은 정확히 알려지지 않으나 구미보다 높을 것으로 추정된다. 그러므로 기능성 위장 질환의 분포조사, 진단 및 치료지침의 마련은 국민 보건에 시급한 과제가 아닐 수 없다. 본 연구는 전국 규모의 많은 의료기관이 참여하였으므로 그 의의가 높은 것으로 생각되며 향후 이러한 다시설 연구의 활성화는 위장관질환의 진단 및 치료지침에 중요한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

본 연구에서 우리나라의 기능성 소화불량증 환자에서는 운동이상성 소화불량증이 73.5%로 가장 많았으며 쾌양성 소화불량증환자의 대부분에서 운동이상성 소화불량증이 같이 동반되어 있으므로 우리나라에서는 운동이상성 소화불량증이 많은 것으로 추정된다. 이 결과는 3차 의료기관에 내원한 462명을 대상으로 조사한 연구에서 운동이상성 소화불량증이 65%로 가장 높은 결과를 보인 것(이상인등, 미발표자료)과 유사하여 우리나라에서는 운동이상성 소화불량증이 쾌양성 소화불량증보다 많은 아형임을 확인하였다. 미국

음스테드 군의 주민을 대상으로 한 표본 인구조사에 의하면,⁴ 궤양성 소화불량증의 유병율이 100명당 16명으로 가장 높은 것으로 보고되었으며, 호주의 인구조사에서는⁵ 궤양성 소화불량증과 운동이상성 소화불량증과 비슷한 분포를 보고하고 있어 본 연구와 뚜렷한 차이가 있다.

우리나라에서 유독 운동이상성 소화불량증이 많은 이유는 확실하지 않다. 헬리코박터 피로리 감염이나 식사나 문화의 차이가 그 이유가 될 수 있으리라 추정되지만 과학적으로 입증된 보고는 없는 실정이어서 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 그러나 본 연구는 표본인구조사가 아니므로 유병율을 추정하기에는 적절하지 않으며 위장관운동개선제의 효과에 대한 개방연구여서 대상환자의 선정에 연구자의 치우침(bias)이 개제되었을 가능성을 부정할 수 없다. 또한 삼차병원으로 전원된 궤양성 소화불량증 환자는 대부분 히스타민 길항제나 위산분비억제제를 복용한 경우가 많기 때문에 선정기준에서 제외되었을 가능성도 배제하기 어렵다. 그러므로 향후 지역사회 인구를 대상으로 한 한국인에서 기능성 소화불량증의 유병율에 대한 조사가 선행되어야 할 것으로 생각된다.

우리나라의 소화불량증 환자에서는 다양한 소화관 증상을 호소하였으며 상복부 불편감이나 팽만감, 트림, 조기 만복감, 식후 상복부 통증, 상복부 속쓰림 순으로 많았다. 대상환자의 33%에서는 중복형으로 한 가지 아형으로 분류할 수 없었으므로 이러한 아형분류의 임상적 의의는 의문시된다고 할 수 있다.

시사프리드는 2주 투여 후에 59%에서 4주 투여 후 72%의 효과를 보였으며 일부 소수의 환자에서만 경미한 부작용을 보여 안전하고 효과적인 약제로 생각된다. 2주간 치료보다는 4주간 치료에서, 15 mg 복용군보다 30 mg 복용군에서 보다 효과적인 것으로 보아 용량의 증가에 따른 효과의 증대

(dose-response relationship)가 있을 것으로 추정된다. 30 mg복용군은 단순 비교에 문제가 있지만 그 효과가 75%로 전체 환자의 효과율보다 높으므로 증상이 심한 환자에서는 처음부터 일일 30 mg이 효과적인 것으로 추정된다. 향후 이에 대한 이중맹검연구로 확인이 필요하다고 생각된다.

아형에 따른 시사프리드의 효과는 역류성 소화불량증이나 비특이성 소화불량증에서 치료효과가 운동이상성 소화불량증이나 궤양성 소화불량증보다 높은 것으로 나타나 위배출기능의 개선이 모든 아형의 증상 개선에 효과적이라고 할 수 있다. 실제로 우리나라 기능성 소화불량증환자의 47%에서 위배출지연이 보고된 바 있으므로¹³ 시사프리드의 투여로 위배출시간의 단축이 증상의 개선과 동반된 것으로 생각된다. 정상위배출을 보이는 소화불량증환자에서도 시사프리드의 효과가 있었던 것은 위약(placebo)효과도 배제할 수 없지만 위운동 기능의 개선과 동반하여 위장의 과민반응(visceral hypersensitivity)이 개선되었을 가능성이 있으며 이에 대한 연구는 흥미로운 것으로 생각된다.

역류성 소화불량증에서 시사프리드의 효과가 특히 높았던 것은 이들 환자군의 상당수가 위식도역류질환이었을 가능성이 있다. 위식도역류질환 환자에서는 순수한 역류 증상 뿐만 아니라 복잡한 소화불량증의 증세를 호소하는 것으로 보고되어 있다¹⁴ 최근의 24 시간 보행성 식도 pH검사를 이용한 연구에서도 기능성 소화불량증의 29%에서는 위식도역류가 관련되고 있음을 시사하고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 비특이성 소화불량증에서 유독 시사프리드의 치료율이 높은 것은 증상점수가 다른 아형군에 비해 낮은 것이 하나의 이유일 가능성이 있다. 기능성 소화불량증은 위약의 효과가 높기 때문에 일부에서는 투약 전 일정기간의 관찰(run in period)을 주장하기도 하므로¹⁸ 본 연구의 해석에 있어서도 이를 고려해야 할 것으로 생각된다.

기능성 소화불량증의 치료는 환자가 호소하는 증상들을 분석하여 변화된 병태생리기전이 무엇 인지를 추정하고 이에 대한 치료제를 하는 것이 추천된다⁵. 그러나 본 연구와 같이 기능성 소화불량증 환자는 한 가지 이상의 아형을 중복하여 갖는 경우가 많으므로 그 임상적 의의는 의문시되지만 시사프리드는 구토, 구역, 조기 만복감, 식후 만복감, 상복부 팽만감 등의 운동이상성 소화불량증의 증상개선에 특히 효과적이므로 운동이상성 소화불량증에 일차적으로 추천되는 약제로 생각된다. 기능성 소화불량증에 대한 위약의 효과도 30-60%에 보고되어 있지만,^{19,21} 시사프리드는 제산제²²나 히스타민 길항제²³보다 우수함이 알려져 있다. 본 연구에서도 대상환자의 70% 이상에서 그 효과가 입증되어 기능성 소화불량증의 치료에 일차적으로 선택될 수 있는 약제로 생각된다.

요 약

목적 : 대한소화관운동학회 주관으로 전국의 의료기관에 내원한 한국인의 기능성 소화불량증 환자가 호소하는 상부위장관 증상의 분포를 알아보고 이에 근거하여 기능성 소화불량증의 아형을 분류하고자 하였다. 아울러 기능성 소화불량증의 각 증상에 대해 시사프리드(프레팔시드[®])의 효과를 평가하고자 하였다. **대상 및 방법** : 전국의 41개 의료기관에 내원하였던 소화불량증 환자를 대상으로 연구자모임을 통한 토의 후에 결정된 증상목록지에 의거하여 환자의 특성과 소화불량증 병력을 기록하고, 소화불량 증상을 평가하였다. 선정기준에 적합하였던 914명의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 시사프리드를 2주간 1회 5 mg 또는 10 mg 씩, 1일 3회 경구 투여한 후 증상점수의 변화와 시사프리드의 부작용을 평가하였다. 시사프리드를 2주간 투여한 후 증상이

소실된 경우는 연구를 종료하였으며, 증상의 호전이 뚜렷하지 않은 환자에 대해서는 총 4주간 1일 3회 경구투여하였다. **결과** : 41개 병원에서 1025명(남 346명, 여 679명, 평균나이 43세)을 조사하였으며 소화불량증의 평균증상점수는 10.3 ± 5.5 (남 9.0 ± 4.9 , 여 10.5 ± 5.8)였다. 13 가지 상부위장관 증상 중 가장 흔한 증상은 식후 불편감이나 포만감이 85.0%로 가장 많았으며 상복부 팽만감, 트림, 조기 만복감, 식후 상복부 통증, 상복부 속쓰림 순이었다. 기능성 소화불량증 아형 분류는 운동이상성 소화불량증이 73.5%로 가장 많았으며, 궤양성 소화불량증(39.7%), 비특이성 소화불량증(14.0%), 역류성 소화불량증(13.0%) 순이었으며 33.2%의 환자에서는 두 가지 이상의 아형에 속하는 증상들을 갖고 있었다. 시사프리드를 2주 투여한 후 증상이 소실되어 더 이상의 투약을 필요하지 않았던 예는 306명(32.3%)였다. 유효와 저효를 포함한 시사프리드 2주 치료에 의한 증상의 호전은 539명(59.0%)에서 관찰되었다. 시사프리드 30 mg 복용군은 56명으로 이 중 42명(75%)에서 증상의 호전을 보여 15 mg 투여군 57.9%보다 호전율이 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 시사프리드를 4주 투여한 후의 시사프리드의 효과는 71.8%에서 관찰되어 2주 후의 효과보다 유의하게 높았다 ($p < 0.001$). 아형별에 따른 시사프리드의 효과는 운동이상성 소화불량증에서 69.7%, 궤양성 소화불량증 65.5%, 역류성 소화불량증 76.8%, 비특이성 소화불량증 81.1%였으며, 궤양성 소화불량증에서 시사프리드의 효과가 역류성 소화불량증과 비특이성 소화불량증보다 유의하게 낮았지만 ($p < 0.05$) 다른 아형군 간의 차이는 관찰되지 않았다. 시사프리드의 부작용은 52명(5.8%)에서 관찰되었지만 경미하였으며 가장 흔한 부작용은 묽은 변이나 설사(3.5%)였고, 복통이 1.1%, 어지러움증이 0.3%에서 관찰되었다. 부작용과 관련하여 투약을 중지한 경우는 4명(0.4%)에 불과

하였으며 투약 중지 후 이내 소실되었다. 결론 : 한국인 기능성 소화불량증 환자의 대부분이 운동 이상성 소화불량증의 증상을 호소하였지만 아형군 간의 중복이 많았다. 시사프리드는 심각한 부작용이 없는 기능성 소화불량증의 증상 호전에 우수한 약제로 사료된다.

색인단어 : 기능성 소화불량증, 시사프리드

참고문헌

1. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R. et al. Definition and investigation of dyspepsia: consensus of an international *ad hoc* working team. *Dig Dis Sci* 1989;34:1272-6
2. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KI, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional Dyspepsia: A classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology* 1984;87:1-7
3. Camilleri, M. Nonulcer dyspepsia: a look into the future. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71: 614-622
4. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ, 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102:1259-1268.
5. Holtmann G, Talley NJ. Functional dyspepsia. Current treatment recommendations. *Drugs* 1993; 45:918-930.
6. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989;34:657-664.
7. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Reuter C, Leverkus, F. Frequency of idiopathic gastric stasis and intestinal transit disorders in essential dyspepsia. *Journal of Clinical Gastroenterol* 1989;11:163-168.
8. Abell TL, Camilleri M, DiMugno EP, Hench VS, Zinsmeister AR, and Malagelada JR. Long-term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. *Dig Dis Sci* 1991;36: 616-620.
9. Lee HR, Han KS, Yoo BC, Park SM, Cha YJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer diseases and non-ulcer dyspepsia. *Kor J Int Med* 1993;8:73-77.
10. 통계청. 1995년 사망원인통계결과
11. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
12. Agreus L, Engstrand L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. *Helicobacter pylori* seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. A population-based epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:752-757.
13. 박영숙, 김영수, 강한걸 등. 기능성 소화불량증 환자의 위배출시간에 따른 위전도에 관한 연구. *대한내과학회지* 1996;50:824-831.
14. Small PK, Loudon MA, Waldron B, Smith D, Campbell FC. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995;36:189-192.
15. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, et al. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia: a double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989;34:657-664.
16. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck ME, Muller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993;38:147-154.
17. Wienbeck M, Berges W. Esophageal disorders in the etiology and pathophysiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:133-137.
18. Champion MC. Clinical trials in nonulcer

- dyspepsia (NUD): a cautionary note. A closer look at "a double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia" *Can J Gastroenterol* 1997;11:125-126.
19. de Groot GH, de Both PS. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmac Ther* 1997;11: 193-199.
 20. Yeoh KG, Kang JY, Tay HH, et al. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1997;12:13-18.
 21. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmac Ther* 1995;9: 153-160.
 22. Nyren O, Adami H-O, Bates S et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986;314: 339-343.
 23. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson K-A. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
-