

기능성 위장관 질환 -상부위장관질환 중심으로-

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 상 인

전통적으로 어떠한 질환을 진단하고자 할 때, 그 질환에서 반복적으로 나타나는 해부학적, 생화학적, 혹은 병리학적 이상이 관찰되는 경우 우리는 흔히 객관성을 가지고 진단이 된다고 이야기한다. 이것은 Koch이 100여년 전에 질환의 원인을 규명하는데 기본이 되는 원칙으로 제시했던 바 어떠한 이상이 질환의 원인이라고 이야기하려면 그 질환이라 생각되는 경우에는 항상 나타나고, 그 질환이 아닌 경우에는 나타나지 않으며, 인위적으로 이러한 이상을 유발시켰을 때에는 그 질환이 유발되어야 한다는 원칙¹⁾에 입각한 진단 방법이라 할 수 있다. 이런 맥락에서 볼 때, 임상의학에 흔히 응용되는 진단 방법인 방사선적, 내시경적 혹은 생화학적 검사로 기질적인 이상이 나타나지 않는 기능성 위장관질환 (functional gastrointestinal disorder)이 진정한 질환인가에 대하여 의구심을 갖는 자들도 있었다. 그러나 Koch의 원칙이 잘 적용되는 질환은 주로 그 원인이 한가지인 경우이고, 기능성 위장관질환을 포함한 대부분의 질환은 한가지 이상의 원인과 여러 가지 위험인자들이 복잡하게 작용할 것이라는 생각을 토대로, 거듭된 노력을 기울인 결과, 기능성 위장관질환의 'biopsycosocial model'이 이용되면서 이것이 진정한 질환이라는 개념이 확립되게 되었다²⁾. 또한 종래와는 다른 과학적 접근 방식으로 환자가 호소하는 증상을 기준으로 하는 진단 기준이 제창되었고, 복잡한 병태생리에 대한 연구도 진행되어 기능성 위장관질환에 대하여 단순한 대증적 치료가 아닌 근본적인 치료를 위한 노력이 계속 진행 중이다.

현재까지 논의되고 있는 기능성 위장관질환의 정의, 분류, 병인 및 치료에 대해 최근 쟁점이 되는 몇 가지를 중심으로 상부위장관 위주로 논하고자 한다.

정의 및 진단기준

기능성 위장관질환에서 기능성이란 '기질적 (organic)'

이란 말의 반대되는 개념으로서, 임상의학에서 흔하게 사용되는 진단방법으로는 이상소견이 발견되지 않는 경우이다. 이것은 의학적으로 비교적 간단하게 알 수 있는 병의 원인이 없다는 것을 의미할 뿐이며, 환자가 호소하는 증상이 단순히 하나의 원인에 따른 결과가 아니라는 것을 나타낸다.

지난 20 여년 간의 연구 결과에 따르면 '기능성' 위장관질환의 증상들은 여러 가지 생리적인 원인들에 의해 결정되고 사회문화적 (sociocultural), 정신사회학적 (psychosocial) 인자들에 의해 조율된다³⁾. 그리고 최근에 여러 가지 연구 기법이 개발됨에 따라 기능성 위장관질환을 유발시키는 생리적인 이상들의 측정이 가능해지면서 '기능성'이란 말의 의미가 더욱더 모호해 졌다. 그러나 이러한 진단 기법들은 아직은 연구단계여서 표준화된 진단 기준이 될 수 없으며 시행방법도 복잡하여 아직까지 기능성 위장관질환에서는 증상을 근거로 한 진단기준이 유용하다.

로마기준은 환자들이 호소하는 증상을 기초로 만들어진 진단 기준이다. 이것은 1988년 로마에서 열린 국제소화기병학회에서 처음 제안된 바에 따라 여러 나라의 의학자로 구성된 다국적 실행위원회 (multinational working team committees)를 만들어 수 차례의 문헌고찰과 그룹토의를 거쳐 합의 (전원일치는 아닐지라도)된 진단기준이다⁴⁾. 그러나 로마기준은 해부학적, 생화학적 이상이 통상적으로 밝혀진 다른 기질적 질환들을 배제하고 나서야 진단되고 객관성을 보여주기 쉽지 않은, 증상에 기초한 진단기준이기 때문에, 그 동안 정당성에 대해 수많은 의견이 제기되어 왔다. 즉 증상을 토대로 한 진단기준이 과연 합리적인지, 로마기준이 선정된 몇몇 위원들의 의견만을 반영한 것은 아닌지, 그리고 이 진단기준은 변경될 수 없는 확고한 것인지에 대한 의문점이 제기되어왔다⁵⁻⁷⁾. 그리하여 1995년에 기존의 로마기준 (Rome I) 제정시의

Table 1. Functional gastrointestinal disorders

- A. Esophageal disorders
 - A1. Globus
 - A2. Rumination syndrome
 - A3. Functional chest pain of presumed esophageal origin
 - A4. Functional heartburn
 - A5. Functional dysphagia
 - A6. Unspecified functional esophageal disorder
- B. Gastroduodenal disorders
 - B1. Functional dyspepsia
 - B1a. Ulcer-like dyspepsia
 - B1b. Dysmotility-like dyspepsia
 - B1c. Unspecified (non-specific) dyspepsia
 - B2. Aerophagia
 - B3. Functional vomiting
- C. Bowel disorders
 - C1. Irritable bowel syndrome
 - C2. Functional abdominal bloating
 - C3. Functional constipation
 - C4. Functional diarrhea
 - C5. Unspecified functional abdominal pain
- D. Functional abdominal pain
 - D1. Functional abdominal pain syndrome
 - D2. Unspecified functional abdominal pain
- E. Biliary disorders
 - E1. Gall bladder dysfunction
 - E2. Sphincter of Oddi dysfunction
- F. Anorectal disorders
 - F1. Functional fecal incontinence
 - F2. Functional anorectal pain
 - F2a. Levator ani syndrome
 - F2b. Proctalgia fugax
 - F3. Pelvic floor dyssynergia
- G. Functional pediatric disorders
 - G1. Vomiting
 - G1a. Infant regurgitation
 - G1b. Infant rumination syndrome
 - G1c. Cyclic vomiting syndrome
 - G2. Abdominal pain
 - G2a. Functional dyspepsia
 - G2b. Irritable bowel syndrome
 - G2c. Functional abdominal pain
 - G2d. Abdominal migraine
 - G2e. Aerophagia
 - G3. Functional diarrhea
 - G4. Disorders of defecation
 - G4a. Infant dyschezia
 - G4b. Functional constipation
 - G4c. Functional fecal retention
 - G4d. Non-retentive fecal soiling

기본정신을 발전시키고자 또 하나의 실행위원회 (Rome II Coordination Committee)가 결성되었다. 이 새로 결성된 실행위원회는 첫번째 로마기준 이후에 기능성 위장관질환에 대하여 새로이 연구된 사실들을 포함하는 기준을 다시 만들고 이것을 committee 내에서 및 외부 자문위원들에 의뢰하여 수정한 후에 두 번째 로마기준 (Rome II criteria)을 제정하게 되었다³⁾.

Rome II criteria는 각각의 기능성 위장관질환의 아형마다 그 질환에 특이한 증상군이 있어서 겉으로 보기에 는 임상적으로 차이가 있는 질환으로 보이고 또한 환자 군 사이에 인종의 차이가 있더라도 그 증상군이 있으면 특정 질환이라고 진단이 가능하다는 전제에 기초한다³⁾. 이러한 전제에 근거하여 진단기준을 설정하게 된 이론적 근거로는 다음의 세 가지가 있다.

첫째, 기능성 위장관질환은 위장관의 감각적 (sensory), 운동적 (motor) 기능의 이상이라는 공통적인 병태생리를 갖고 있으나 요인분석 등의 통계학적 기법을 이용한 역학연구의 결과 질환의 표적장기가 어디냐에 따라 나타나는 특이한 증상이 있었다^{8,9)}. 그러므로 표적장기의 해부학적인 위치에 따라 질환을 자세히 나눔으로서 각각의 주증상에 따라 좀더 합리적으로, 특이하게 치료할 수 있게 되는 것이다. 기능성 위장관질환의 해부학적 위치에 따른 분류는 표 1과 같다³⁾.

둘째, 기능성 위장관질환에 대한 역학적 조사는 그 대상군의 인종을 비롯하여 여러면이 다를 지라도 동일한 결과를 보고한다. 예를 들어 일반 지역주민을 대상으로 인자분석을 통해 과민성 장증후군에 특이한 증상을 찾아본 결과 이것은 과민성 장증후군 환자들로부터 분석해 내어 만든 Manning 기준과 매우 흡사하였다¹⁰⁾.

셋째, 환자들이 의사를 찾아 오는 것은 어떠한 불편한 증상이 생겼기 때문인데, 진단적인 가치를 지닌 생리학 적 이상을 알아 낼 수 없는 질환이 의심되는 경우에는 그 증상만을 가지고 표준화된 진단을 이끌어 내려는 노력은 이미 정신과학¹¹⁾이나 류마치스학¹²⁾ 등에서 시행되었고 그 결과 불필요한 검사를 줄일 수 있게 되었다. 그러므로 기능성 위장관질환에서의 증상을 기초로 한 진단기준은 설득력이 있다.

그러나, 이와 같은 전제와 이론적 근거를 배경으로 만들어진 Rome II 기준에는 다음과 같은 제한점이 있다³⁾. 첫째, 기능성 위장관질환은 유병률이 높은 질환으로 다른 기질적 질환이 동반될 수 있으므로 진단을 위해서는

이들 기질적 질환의 배제가 선행되어야 한다. 둘째, 기능성 위장관질환의 아형들 사이에 동일한 증상이 중복되어 나타날 수 있다. 예를 들어 어떤 환자가 과민성 장증후군과 기능성 소화불량증의 증상을 모두 갖고 있다면 이 환자에서는 두 질환 모두가 공존한다고 생각할 수 있다. 그러나 배변 후에 소화불량증이 좋아진다면 이 환자에서는 과민성 장증후군만 있다고 진단된다. 셋째, 정신과적 문제가 기능성 위장관질환의 발병에 관여할 수는 있으나, Rome II 기준에서는 정신과적 요인의 평가는 진단기준에 포함되어 있지 않다.

Rome II 기준은 Rome I 기준을 바탕으로 새로이 밝혀진 과학적 지식들이나 여러 전문가들의 합의된 견해들을 첨가하여 수정된 진단 기준이다. 그러므로 그리 멀지 않은 미래에 또 다른 수정된 진단기준이 선을 보일 것으로 생각된다.

기능성 위장관질환의 역학

기능성 위장관질환 중 기능성 소화불량증과 과민성 장증후군의 유병률이 가장 많이 연구되어있다. 외국의 보고에 따르면 기능성 소화불량증과 과민성 장증후군의 유병률은 각각 20-30 %로 높게 보고되고 있으나¹³⁾ 우리나라에서는 아직 체계적인 조사는 많지 않다. 그러나 최등¹⁴⁾이 조사한 바에 따르면 기능성 소화불량증이 16 %였고 위식도역류 질환이 8.6 %로써, 서양의 유병률 보다는 낮지만 다른 질환군에 비하여 비교적 높은 유병률을 가졌을 것으로 생각된다.

기능성 위장관질환의 병태생리

기능성 위장관질환은 특징적인 증상과 주로 증상을 나타내는 해부학적 장소에 따라 아형분류를 하였으나 모두 동일한 병태생리가 관여할 것으로 생각된다. 기능성 위장관질환에 관여할 것으로 생각되는 병태생리는 다음과 같다.

1. 운동기능의 이상

구토, 설사, 급성 복통 등 흔하게 접하게 되는 소화기 증상들은 위장관의 운동이상에서 생기는 것으로 이미 알려져 있다. 또한 건강한 사람들도 극심한 스트레스를 받으면 위장관의 운동이 변화될 수 있다. 기능성 위장관질환의 증상은 정신적이나 물리적인 자극에 대하여 정상보다 과도한 운동반응을 보일 때 일어나는 것이 특

징이다. 그러나 모든 기능성 위장관질환의 증상이 운동기능 이상과 관련 있는 것은 아니다. 예를 들어 위배출 이상은 기능성 소화불량증 환자의 30-50 %에서만 관찰되며 이들 환자가 가진 소화불량증 증세와의 상관관계는 그리 크지 않다³⁾. 이를 근거로 혹자는 기능성 위장관질환과 위장관 운동이상과 관련이 없다고 주장하기도 하나, 기질적 질환의 경우도 증상을 동반하지 않는 경우를 종종 경험하고, 기능성 위장관질환 환자에게 운동기능을 개선하는 약제를 투여하면 종종 증상의 호전이 나타나는 점으로 미루어 위장관 운동 이상이 기능성 위장관질환의 병태생리에 기여할 것으로 생각되어진다.

2. 내장 과감각 (visceral hypersensitivity)

기능성 흉통 (functional chest pain), 기능성 소화불량증 및 과민성 장증후군 등에서는 위장관 운동은 정상이나 증상을 호소하는 경우가 많이 있다. 최근에 이런 현상을 설명하는 것으로 '내장 과감각'이라는 개념이 도입되었다¹⁵⁾. 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. 그러나 이러한 내장 과감각이 내장의 감각 수용체 자체의 이상 때문인지, 척수 신경원의 과흥분 때문인지, 혹은 중추성 조절장애 때문인지는 확실치 않다. 또 다른 흥미로운 실험결과로 정상인에서도 직장에 풍선을 장치하여 팽창을 반복하므로써 통증에 대한 역치가 낮아질 수 있다는 것이다¹⁶⁾. 그러므로 기능성 위장관질환의 통증은 만성적인 운동감각의 흥분이나 위장관의 염증 등에 의한 감각 (sensitization)이 관여하리라 생각되어지고 있다.

3. 염증 (inflammation)

일부 학자들이 위장관 점막이나 신경총에서의 염증이 기능성 위장관질환의 증상 발현과 관계가 있을 수 있다는 가설을 제시하였다¹⁷⁾. 이 가설에 따르면 염증의 초기에 말초감각의 감각이 일어나서 내장 과감각에 관여하고, 이후에는 점막의 염증세포들에서 사이토카인이 분비되어 위장관의 과운동에 관여한다는 것이다. 이 가설은 과민성 장증후군 환자의 3분의 1에서 급성 장염을 앓은 후에 증상이 시작되었다는 역학조사에 의해 뒷받침된다¹⁸⁾.

4. 뇌장관 상호작용 (brain-gut interactions)

기능성 위장관질환이 위장관의 운동 및 감각능의 변화와 정신사회학적 요인들이 복잡하게 연결되어 일어난다는 사실들이 밝혀지면서 뇌장관 상호작용이라는 개념이 정립되고 있다. 고위 신경중추는 장관의 운동과 감각을 조절하고, 반대로 장관생리의 변화는 뇌의 활동에 영향을 준다는 것이다¹⁹⁾. 예를 들어, 냄새나 시각같은 외부 정보나 감정, 사고같은 내적인 정보는 신경접속을 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. 뇌장관 상호작용은 염증성 장질환 후에 나타나는 과민성 장증후군에도 적용할 수 있다. 한 연구에 따르면 급성 장염으로 입원한 환자의 23 %에서 3개월 후에 과민성 장 증후군과 유사한 증상을 나타냈는데, 후에 과민성 장증후군을 보인 환자와 그렇지 않은 사람들 사이에 차이를 분석해 본 결과 다음과 같은 결과를 얻었다¹⁸⁾. 첫째, 급성 장염 환자들의 정신학적 차이, 예를 들어 스트레스에 민감한지, 병에 걸릴까봐 항상 불안해하는 성격인지 등의 차이가 있었다. 둘째, 장염을 앓은 후 3개월 뒤에 조사한 결과 장염을 앓은 환자들은 증상의 유무와 관계없이 모두 위장관 운동의 이상과 내장 과민감이 있었다. 셋째, 과민성 장증후군으로 발전한 환자군에서만 실제로 장점막에서의 염증 세포의 증가를 확인할 수 있었다. 그러므로 급성 감염이 위장관의 생리적인 문제를 일으킨다고 하여도 정신적인 요인에 의해 훗날의 증상 발현 여부가 결정되는 것으로 생각되어진다. 이러한 가설의 객관적인 뒷받침을 위해 PET (positron emission tomography)나 fMRI (functional MRI) 등이 이용되고 있다²⁰⁾. 이러한 도구를 이용하여 내장감각영역은 anterior cingulate gyrus, thalamus 등의 limbic system이며, 기능성 위장관질환 환자에서는 정상인에 비해 감각 조절 영역이 다르거나 활성도에 차이가 있다는 것이 밝혀졌다. 즉 PET를 이용하여 정상인에서 풍선 팽창 자극에 의해 유발된 통증의 감각영역이 anterior cingulate gyrus부위에 비해 과민성 장 증후군 환자의 경우 prefrontal cortex에서 hot uptake을 보인 것이 증명되었다¹³⁾. PET이나 fMRI를 이용한 연구로 내장감각을 조절하는 뇌의 역할의 규명 뿐 아니라, 내장 과민감에 대한 정신과적 요법 또는 약제를 개발하는데 도움을 줄 수

있으리라 생각된다.

5. 뇌장관 펩타이드 (brain-gut peptides)

최근의 기능성 위장관질환의 치료방향은 뇌장관 상호작용의 이상이 중추신경 및 말초 위장관에 존재하는 펩타이드와 수용체의 이상에 의한 것이라는 설에 기초한다³⁾. 기능성 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 정신사회학적 스트레스가 서로 상호작용하여 기능성 위장관 질환으로 나타나는 것이라는 점이 밝혀지고 있다.

6. 정신사회학적 요인

기능성 위장관질환의 진단 기준에 정신적 장애에 대한 부분은 포함되어 있지는 않으나 정신적인 요소가 병의 발현이나 치료결과에 지대한 영향을 미칠 것으로 생각된다. 건강한 사람도 정신적으로 심각한 스트레스를 받으면 위장관의 기능에 장애가 생기고 이것이 어떠한 증상을 일으킬 수는 있으나 기능성 위장관질환 환자의 경우는 그 정도가 훨씬 더 심각하다 할 수 있다²¹⁾. 또한 정신사회학적인 스트레스는 사람의 어떠한 병적 증상에 대해 대처하는 자세에 영향을 미친다. 기능성 위장관질환 환자의 경우 실제로 기질적인 질환을 앓고 있는 환자보다 더 많은 정신장애를 동반하는 것처럼 알려져 있으나 이는 이차나 삼차 기관에서의 보고이고 의료시설을 찾지 않는 과민성 장증후군 환자, 즉 지역 주민을 대상으로 한 표본 인구조사에서는 기능성 위장관질환 환자의 정신장애의 유병률은 그리 높지 않다²²⁾. 그러므로 기능성 위장관 환자들이 호소하는 증상, 자가투약 여부나 의료기관의 방문 등의 임상양상은 정신사회학적 요인에 영향을 받는다고 할 수 있다. 반대로 기능성 위장관질환은 만성적이고 재발을 많이 하므로 환자의 정서, 직장이나 가정에서의 생활, 레저활동 등이 정신사회학적으로 영향을 미친다. 최근에는 기능성 위장관질환을 평가할 때 증상만을 평가하는 것이 아니라 다양한 건강에 관련된 삶의 질을 포함하여 종합적인 평가를 하는 연구가 활발하다³⁾.

종합적으로 이야기하자면 유년기의 경험, 유전학적

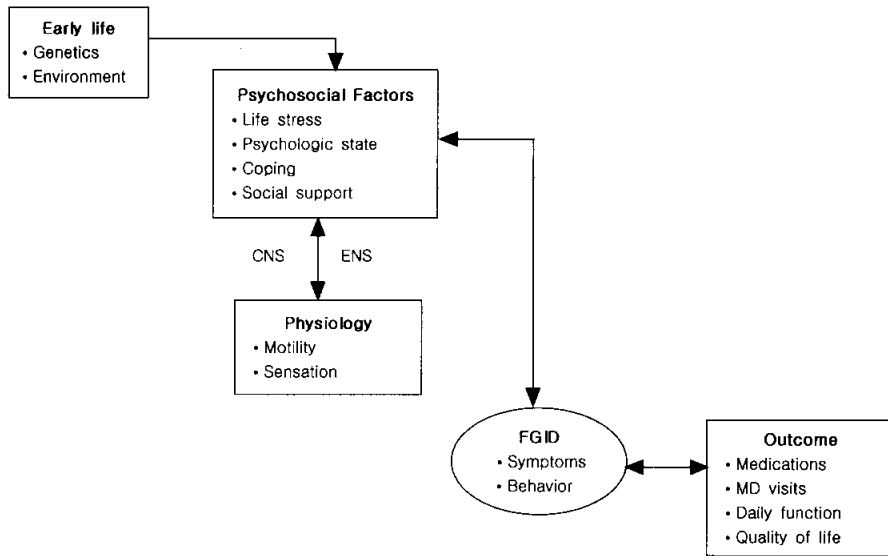


Figure 1. A biopsychosocial conceptualization of the pathogenesis and clinical expression of the functional gastrointestinal disorders (FGID). CNS, central nervous system, ENS, enteric nervous system.

요소 및 환경적 요인이 정신사회학적으로 어떻게 성장하느냐를 결정하기도 하고 이런 요인들에 의하여 내장 과감각 같은 위장관 장애가 생기기도 한다. 기능성 위장관질환의 발현 여부나 어떠한 증상을 가진 위장관질환이 나타나느냐 하는 것은 뇌장관 상호작용을 통하여 이들 정신사회학적 요인과 위장관 장애의 교감에 의하여 결정된다는 것이다. 어떤 두 사람에게 같은 위장관장애가 생겼을 때, 정신사회학적으로 문제가 없고, 병을 대처하는 올바른 자세를 가진 사람의 경우 의료 기관을 찾을 만큼 심각한 증상을 경험하지는 않으나, 반대로 그렇지 못한 사람의 경우 실생활에 지장을 줄만큼 심각한 증상을 경험하게 된다는 것이다. 위장관의 운동 및 감각생리와 고위중추, 정신사회학적 요인들은 독립되어 있지 않고 서로 밀접하게 연관되어 있다 (그림 1)³⁾.

기능성 위장관질환의 진단 및 치료

기능성 위장관질환은 정의상 통상적인 진단적 방법으로는 기질적인 원인을 알 수 없을 때 진단되어 질 수 있다. 그렇다면 여기서 ‘통상적인’ 진단방법이란 무엇인가가 가장 중요하다고 하겠다. 위장관질환을 의심하게 하는 증상을 호소하는 환자에게 어떤 검사를 어디까지 시행하느냐에 대한 확실한 모범답안은 없으나 그것은 환자가 호소하는 증상이 어떤지, 환자가 기질적 질환을 가

질만한 위험인자를 가지고 있는 지에 따라 달라야 할 것이다. 이러한 위험인자로서 중요한 요인의 하나는 바로 환자의 나이이다²³⁾. 특히 기능성 위장관 질환 중 상부위장관 질환의 경우 역학적으로 위암의 발생이 증가하는 연령이 가장 의미있는데 우리나라의 경우 40세 이상이면 위험이 증가한다고 할 수 있다. 연령이외에도 임상적으로 기질적 질환을 의심하게 하는 것으로는 체중감소, 심한 구토, 점차로 진행되는 연하곤란, 실혈이나 빈혈, 황달, 림프절의 비대 등이 있으나 이들의 특이도는 매우 낮다^{24, 25)}. 그러므로 의사가 환자를 종합적으로 판단하여 검사를 진행할 지를 결정하여야 하겠다.

상부위장관 증상을 주소로 내원한 환자의 기질적 질환을 배제하기 위한 검사로는 상부위장관 내시경이 유용하다. 기질적 질환을 의심하게 하는 위험인자가 없더라도, 상부위장관 내시경이 기능성 위장관질환 환자의 치료결과에 도움을 준다는 연구가 있고²³⁾, 내시경 검사를 하지 않고 바로 시험적 약물치료를 시행 받은 환자의 3분의 2에서 외래 추적 중 결국 내시경을 하게된다는 통계²³⁾가 있어 과연 상부위장관 내시경의 시행을 언제 할지는 논란이 있다.

상부위장관의 기능성 위장관질환의 치료에 있어 또 하나의 쟁점이 되는 것은 *Hecobacter pylori* 감염의 치료 여부이다. McColl 등²⁶⁾은 헬리코박터를 치료한 경우

에 통계적으로 유의있게 증상소실 효과가 있었다고 하였으나, Blum 등²⁷⁾과 Talley 등²⁸⁾은 헬리코박터 치료군과 대조군 사이에 증상소실율이나 증상정도에 차이가 없었다고 발표한바 있다. 1999년 이 분야의 연구에 권위자인 Talley²⁹⁾는 단적으로 기능성 소화불량증환자에서 헬리코박터 박멸요법이 효과 없다고 보고하였다. 즉 비궤양성 소화불량 환자에서 *Helicobacter pylori* 감염이 발견되었다고 하여도 이의 박멸을 위하여 항생제를 투여하는 치료행위는 아직 널리 인정받지 못하고 있다³⁰⁾. 1994년 미국 NIH에서 개최된 “소화성 궤양에 있어서의 *H. pylori*”에 관한 연구자모임에서도 비궤양성 소화불량 환자에서의 *H. pylori*에 대한 치료는 유보하고 있다.³¹⁾ 그러나 유럽 *H. pylori* 연구 모임회 주관으로 1996년 10월 덴마크에서 개최된 제 9회 “위십이지장 병리와 *H. pylori*에 관한 국제 workshop”에서는 비궤양성 소화불량은 *H. pylori*의 박멸을 권장하는 쪽으로 정하여 미국 NIH에서의 결정과 차이를 보이고 있다. Ofman 등³²⁾은

*H. pylori*에 대한 헬청검사로 양성인 경우에 우선적으로 *H. pylori*치료를 하는 것이 치료비용면에서 효과적이라고 보고하였으나, 우리나라에서는 헬청검사의 특이도가 낮고 내시경검사의 수가가 낮으며 위암의 발생빈도가 높으므로 그대로 적용하는데는 문제가 있다. *H. pylori*에 감염률이 높아 성인의 80%이상에서 양성인 우리나라에서는 *H. pylori*에 감염되었다고 무조건 이의 박멸을 위해 항생제를 투여하는 것은 문제라고 생각한다. Delaney³³⁾는 일차진료에서 소화불량증에 대한 처치로써 45세 이상의 환자에서 새로운 소화불량증을 호소할 때는 내시경검사를, 45세 이하에서 4주미만의 소화불량증을 호소할 때는 먼저 4주정도의 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 전암병소가 있는 등의 위험군에서 선별적으로 치료하는 것이 바람직하다.

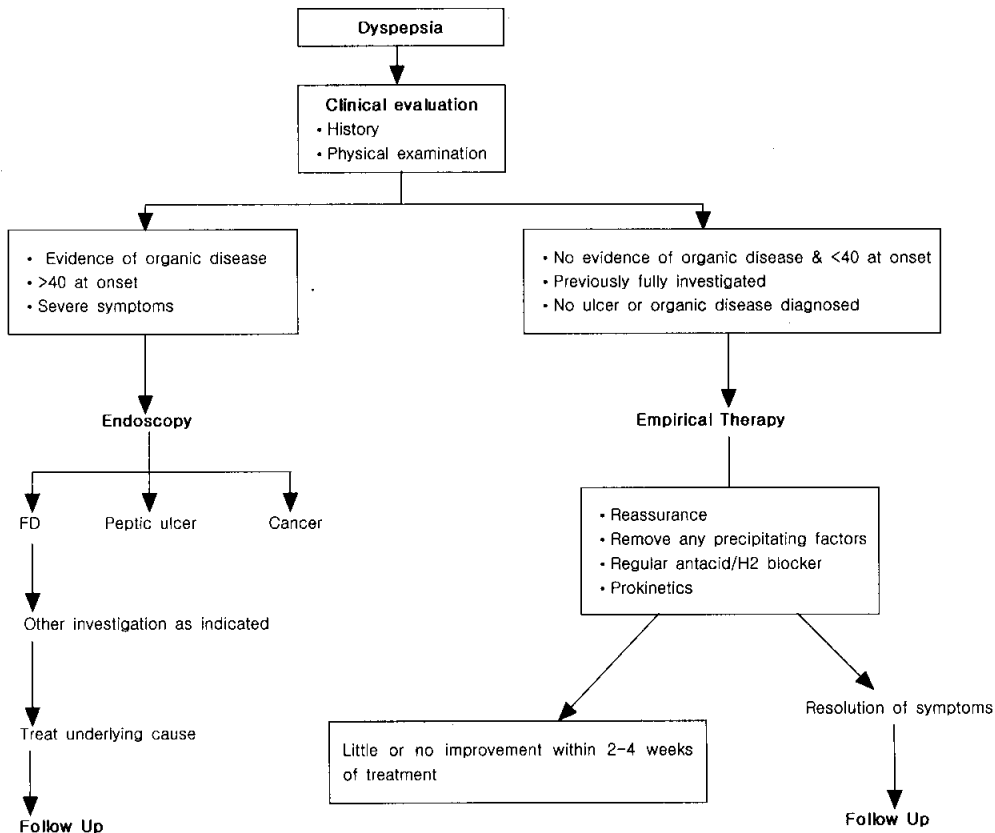


Figure 2. An approach to the patients with upper gastrointestinal symptoms.

상부위장관의 기능성 위장관질환에 대한 전반적인 치료 방법은 다음과 같다 (그림 2)³⁴⁾.

1. 기능성 위장관질환 치료의 일반적 요법

기능성 위장관질환은 뚜렷한 기질적 병변이 없이 여러 가지 다양한 소화불량 증상에 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 의의있게 효과 있는지를 판단하는데 애로점이 많다³⁵⁾. 치료의 기본은 우선 생활 습관의 변화 및 식이요법을 먼저 시행하면서 약물 치료와 필요에 따라서 정신과적인 치료의 병행 등 다각적인 치료 방법을 환자에 따라서 시도하여야 한다.

술, 담배를 삼가며 커피 등 탄산가스가 포함된 음료수의 과음을 금하는 것이 좋다. 규칙적인 생활과 적당한 운동은 비단 기능성 소화불량증 환자뿐 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 위배출을 느리게 하거나 장운동의 변화를 일으켜 복통을 일으킬 수도 있으므로 주의를 요한다. 과일이나 기호 식품도 불편을 느낄 경우에만 금하면 된다. 지나치게 어느 음식은 먹어선 안된다거나 먹으면 탈이 나지 않을까 하는 걱정이 증상을 더 악화시킬 수 있다.

스트레스 등 정신적인 문제도 상당히 증상발현과 밀접한 관계를 가지고 있으므로 스트레스를 해소하는 것도 필요하다. 초기에 정신사회적 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 검사 상 이상이 없다고 말해주는 것만으로도 위장관에 관련된 문제로 자문을 내거나 처방하는 빈도가 현저히 줄었다는 보고가 있는 것과 같이 심각한 질환이 없다고 안심시키는 것 자체가 치료 효과 면에서 뿐 아니라 여러 가지 검사를 반복하고 여러 병원을 찾아다니지 않을 수

있는 중요한 역할을 할 수 있다.

2. 기능성 위장관질환의 약물치료

기능성 위장관질환은 병태생리가 다양하여 여러 가지 약물이 처방되고 있다. 약물의 선택은 개개의 증상이나 가능한 병태생리에 입각하여 선택하는 것이 바람직하다.

1) 위산 분비 억제제 및 제산제

위산 분비를 억제하는 약물은 기능성 소화불량증에 가장 많이 처방되는 약제이다. 실제로 기능성 소화불량증 환자에서 위산 분비의 의의있는 증가가 증명되지는 않았으나, H₂ 길항제를 비롯한 위산 분비 억제제 및 제산제가 효과를 나타내는 수가 많다³⁶⁾. 기능성 소화불량증 외에도 다양한 기능성 식도질환에서도 위산 분비 억제제가 치료에 사용된다. 일차적으로 제산제를 투여하고 효과가 없으면 H₂ 수용체 길항제를 권하기도 한다. H₂ 수용체 길항제보다 강력하게 산분비를 억제하는 proton pump inhibitor의 기능성 소화불량증 환자에 대한 효과는 위약에 비하여 20~30% 정도 높은 치료율을 보이며 H₂ 수용체 길항제의 효과와 비슷하다¹³⁾. 최근 연구에서는 통증을 주증상으로 하는 소화불량증 환자에서 proton pump inhibitor가 위장관 운동항진제에 비해 효과가 높다고 한다.

2) 위장운동 촉진제

기능성 소화불량증, 특히 운동이상성 아형의 발병기전 중 위장 운동의 이상이 논의되고 있으므로 임상에서 위장운동 촉진제가 널리 사용되고 있다. Domperidone, cisapride, metoclopramide, levosulpiride, erythromycin 등의 약물이 대표적인 위장운동 촉진제로 사용된다 (표 2).

몇몇 연구보고^{37, 38)}를 제외하고는 cisapride 약제가 다른 약물에 비해 위약과의 비교에서 통계적으로 유의한 효과가 인정된다. Cisapride투여에 의한 증상의 호전과 위전정부 수축력 증가 및 전정부 면적감소 등의 위운동

Table 2. Prokinetic drugs and their action

Drugs	Proposal mechanism
Metoclopramide	Blockade of D2 receptor
Domperidone	Blockade of peripheral D2 receptor
Cisapride	Stimulation of 5-HT ₄ receptor
Levosulpiride	Blockade of D2 receptor
Macrolides	Stimulation of motilin receptor

변화가 일치하지 않는 경우가 많다^{38, 39}. Cisapride의 반응율은 50-82%로 위약의 반응율 27-53%보다 높다⁴⁰⁻⁴³. 보통 cisapride를 4-8주간 투여하여 반응을 살펴본다. Cisapride는 비교적 안전한 약제로 알려졌으나 최근 QT 간격의 연장에 따른 심각한 부작용이 보고되어 식품의약품안전청에서는 특발성 또는 당뇨병성 신경장애로 인한 위무력증, 위식도역류질환, 소화관 운동장애로 인한 가성 장폐색증으로 제한하였으며, 기능성 소화불량증을 적응증에서 제외하였다.

상기 약물 이외에 prostaglandin analogues (Miso-prostol) somatostatin analogues (Octreotide); cholecysto-kinin antagonists (Loxiglumide), nitric oxide가 위상부의 식후 이완에 관여하므로 glyceryl trinitrate를 포함한 nitric oxide releaser도 임상연구가 진행되고 있다^{44, 45}.

위장운동 촉진제의 용량 뿐 아니라 투여기간이 확립되지 않았으며, 장기간 투여에 따른 부작용 및 치료효과가 아직 불분명하다. 아직도 기능성 소화불량의 자연경과에 대해 모르는 것도 하나의 이유이다. Heyse 등⁴⁶은 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-행동 요법, 개인간 정신요법, 이완-긴장요법이나 대체요법을 사용하여 좋은 효과를 보았다는 보고가 있지만 이러한 접근은 국내에서는 쉽지 않다. 기능성 위장관질환이 명백한 정신과적 질환과 동반되어 있거나 스트레스에 의해 악화되는 통증이 간헐적으로 있을 때에는 정신요법이 도움이 되는 것으로 알려져 있다⁴⁷.

항정신성 약물로 가장 많이 처방되는 약물은 삼환계 항우울제 (amitriptyline, imipramine, doxepine)이다. 이들 약물은 serotonin과 norepinephrine reuptake를 차단하여 우울증을 개선시키는 약물인데, 기능성 위장관질환에서도 위약에 비하여 뚜렷한 효과를 보인다. 삼환계 항우울제는 특히 위장 증상 중 통증완화에 효과적이는데 이는 변연계 (limbic system)내의 신경전달물질을 변화시키거나 수면의 질을 향상시켜 이차적으로 감각자극의 민감도를 저하시켜 진통효과를 보인다고 추정되지만 아직 확실하게 알려져 있지는 않다. 이들 약제는 소량으로

시작하는 것이 원칙이며 부작용으로는 항콜린성 작용에 의한 구강건조, 부정맥 등이며 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 감각에 관여한다고 알려져 있다. 세로토닌 (serotonin)은 말초에서 엔테로크로마핀 (enterochromaffin)세포와 혈소판에서 장내 그리고 장 점막에 분비되며 이는 5-HT₃ 수용체에 작용함으로 무수신경 (unmyelinated neuron)에 영향을 준다고 한다. 실험실 연구에서 5-HT로 통증을 유발시킬 수 있었으나 이를 어느 한 선택적 길항제에 의해 차단 할 수 없었다. 이는 통증을 장으로부터 뇌까지 전달하는데 5-HT의 어느 한 수용체가 관여하는 것이 아니고 5-HT의 여러 수용체가 관여함을 의미한다. 이중 5-HT₃ 길항제에 대한 연구가 많이 되어있다. 최근 동물 모델에서 선택적인 5-HT₃ 수용체 길항제로 그라니세트론 (granisetron) 및 온단세트론 (ondansetron)의 상부 및 하부위장관에 대한 내장 과민성을 알아 본 결과 그라니세트론 (granisetron)만이 내장 진통 효과가 있는 것으로 나타났으며⁴⁸ 건강한 사람에서는 5-HT₃ 수용체 길항제는 위나 십이지장 확장시 감각능의 변화를 초래하지 않는다고 보고하고 있다⁴⁹. 온단세트론 (ondansetron)은 비심인성총통 환자에서 식도의 불쾌감 역치를 증가시키며⁵⁰ 기능성 소화불량증 환자에서 오심이나 팽만감은 호전시키나 통증은 호전시키지 않는다고 보고하고 있다⁵¹. 5-HT 수용체중 5-HT_{1A} 수용체가 배각 신경원에 작용하는 bulbospinal 5-HT계의 통각과민을 매개하는 것으로 알려져 있다. 따라서 5-HT_{1A} 수용체의 길항제인 스피록사트린 (spiroxatrine)이 내장 과민성에 대해 연구되었는데 이는 양에서 십이지장 확장시 통증을 완화시키는 것으로 보고되고 있다⁵².

(2) 오피오이드계 물질 (opioid substance)

오피오이드 촉진제는 일반적으로 체부나 내장 진통성질을 갖고 있다. 이는 뇌, 척수, 및 말초에 있는 오피오이드 수용체의 활성화에 의해 일어나게 된다. 최근에는

오피오이드의 말초 진통효과에 대한 연구가 많이 진행되어 있고 통증의 억제에 작용하는 μ , δ , κ 촉진제가 밝혀져 있다. 통증의 억제는 통증의 정보가 유입되는 신경 말단의 흥분도를 감소시키거나 활동전위 전파를 억제함으로써 또한 일차 구심성 말초신경 말단에서 흥분성 신경전달물질의 분비를 억제함으로써 일어나게 된다고 알려져 있다. 이들 세 가지의 오피오이드 촉진제중 가장 관심이 집중되어 있는 것이 κ 촉진제이다. κ 촉진제는 건강한 사람에서 위 확장시 민감도를 감소시켜 주며 기능성 소화불량증 환자에서 통증이나 팽만감을 위약에 비해 월등히 호전시켜 준다고 한다⁵³⁾.

(3) 콜레시스토키닌 길항제 (CCK antagonist)

콜레시스토키닌은 상부 소장에서 내분비 세포에 의해 분비되며 말초 신경이나 중추신경에서 신경전달물질로 분비되고 있다. 콜레시스토키닌은 대표적인 항 오피오이드 펩타이드로 알려져 있으며 콜레시스토키닌과 오피오이드는 주요 통각 중추의 신경에 위치하고 있다. 많은 보고에 의하면 콜레시스토키닌은 오피오이드의 항 통증 효과를 억제한다고 한다⁵⁴⁾. 이러한 효과는 주로 콜레시스토키닌-B 수용체에 의한 것으로 알려져 있으며 따라서 콜레시스토키닌-B 수용체 길항제는 진통 효과를 갖는다고 알려져 있다⁵⁵⁾. 정상인에서 십이지장내 지방을 주입하면서 동시에 위를 팽창시키면 식후에 나타나는 증상들이 나타나게 되는데 이와 같이 위를 팽창시키면서 지방을 주입 할 때 유발되는 감각은 콜레시스토키닌-A 수용체 길항제인 록시글루마이드에 의해 감소되었다고 한다. 이와 같은 결과는 십이지장의 장 크립친화성 세포에서 콜레시스토키닌이 분비되고 이는 구심성 미주신경의 콜레시스토키닌-A 수용체에 작용하여 식후에 나타나는 상복부 포만감이나 조기 만족감에 부분적으로 작용 할 것으로 사료된다⁵⁶⁾. 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 위 식도역류 질환이나 기능성 소화불량증의 환자에서 중요한 역할을 하리라 추정된다⁵⁷⁾. 여러 연구 결과를 보면 콜레시스토키닌 수용체도 기능성 위장 질환에서 상당부분 역할을 하고 있는 것으로 보이며 더 많은 연구가 필요 할 것으로 사료된다.

(4) 소마토스타틴 유사물질 (somatostatin analogues)

소마토스타틴은 통증성 온도 자극을 주면 척수의 배각에서 분비된다고 한다. 소마토스타틴의 진통효과는 이미 동물 모델이나 사람에서 연구 보고되어 있다. 소마토스타틴 유사물질중 가장 관심을 끄는 물질은 옥트레오타이드로 이는 소마토스타틴 수용체 II형에 친화성을 갖는 유사체로 정맥내, 근육내, 피하주입시 장으로 부터 척수에 연결되어 있는 구심성 말초 신경에 선택적인 억제효과로 진통효과를 보인다고 한다. 옥트레오타이드는 과민성 장 증후군 환자에서 장 확장시 팽창도에 영향 없이 민감도를 호전시켜 정상화해 준다고 한다. 하지만 위 확장시 통증의 억제에 대한 변화는 초래하지 않았다고 한다⁵⁸⁾.

결 론

기능성 위장관질환은 여러 가지 요인들이 복잡하게 작용하는 질환으로 아직까지는 그 병태생리가 확실하게 밝혀지지는 않았으며, 다른 '기질적'인 질환들을 배제한 후 증상으로 진단하는 질환이다. 질환의 아형은 주증상이 나타나는 해부학적 위치에 따라 나누어지며, 치료 또한 아직까지는 증상에 따른 대중적인 치료가 주를 이루고 있다. 그러나, 병태생리에 대한 연구가 진행 중이고, 연구가 결실을 맺음에 따라 그에 따른 특이한 치료가 가능하리라 기대된다.

REFERENCES

- 1) Evans AS. *Causation and disease: the Henle-Koch postulate revisited. Yale J Biol Med* 49:175-195, 1976
- 2) Drossman DA. *Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model. Psychosom Med* 60:258-267, 1998
- 3) Drossman DA. *The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut* 45(suppl II):111-115, 1999
- 4) Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. *Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology International* 13(4): 159-172, 1990
- 5) Phillips SF. *Functional bowel disorders-Should we lump or split? Gastroenterology International* 3:193-194, 1990
- 6) Read NW. *Building castles in the air. Gastro-*

- enterology International 3:182-183, 1990
- 7) Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Response to guest editorial. *Gastroenterology International* 4:44-45, 1991
- 8) Whitehead WE, Gibbs NA, Li Z, et al. Is functional dyspepsia just a subset of the irritable bowel syndrome? *Baillieres Clin Gastroenterol* 12:443-461, 1998
- 9) Whitehead WE. Functional bowel disorders: Are they independent diagnosis? In: Corazziari E. eds. *Neurogastroenterology*. 1st edn. Berlin: Walter de Gruyter, 45(suppl II):111-115, 1996
- 10) Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* ii:653-654, 1978
- 11) American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders-DSM-IV*. 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
- 12) Schumaker HR, Klippel JM, Robinson DR. *Primer on the rheumatic disease*. 9th edn. Atlanta: Arthritis Foundation, 1998
- 13) 최명규. 기능성 위장장애의 약물요법, 대한의사협회지 43:1131-1141, 2000
- 14) 추교영, 최명규, 최항 등. 우리나라 농촌지역사회 주민의 위장관 증상 유병률. *대한소화관운동학회지* 6:31-43, 2000
- 15) Mayer EA, Gebbart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 107:271-293, 1994
- 16) Manakata J, Naliboff B, Harraf E, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 112:55-63, 1997
- 17) Collins SM. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand J Gastroenterol* 27(suppl 192):102-105, 1992
- 18) Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of Psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. *Gut* 44:400-406, 1999
- 19) Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 99:1688-1704, 1990
- 20) Aziz Q, Thompson WG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 114:559-578, 1998
- 21) Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfunction. *Gut* 33:825-830, 1992
- 22) Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome: a multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 95: 701-708, 1988
- 23) Talley NJ, Axon A, Bytzer P, et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congress of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 13(9):1135-1148, 1999
- 24) Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, et al. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastroint Endosc* 42:390-397, 1995
- 25) Horrocks JC, De Dombal FT. Clinical presentation of patients with 'dyspepsia'. Detailed symptomatic study of 360 patients. *Gut* 19:19-26, 1978
- 26) McColl KEL, Murray LS, EL-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradication *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1867-1874, 1998
- 27) Blum AL, Talley NJ, O'Morian C et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339: 1875-1881, 1998
- 28) 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* 318:29:833-837, 1999
- 29) Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradication *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 341:1106-1111, 1999
- 30) Greydanus M, Vassallo M, Camilleri M, et al. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterol* 100:1311-1318, 1991
- 31) NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 272:65-69, 1994
- 32) Joshua J, Ofman, MD, MSHS; Jeff Etchason, MD; Steven Fullerton, MPH; Katherine L. Kahn, MD; Andrew H. Soll, MD : Management strategies for *Helicobacter pylori*-seropositive patients with dyspepsia: Clinical and economic consequences. *Annals of Internal Medicine* 126:280-291, 1997
- 33) Delaney DC. Role of *Helicobacter pylori* in gastrointestinal disease: implications for primary care of dyspepsia. *Br J Gen Pract* 45:489, 1995
- 34) 이상인, 박효진 : 소화관운동질환 고려의학 1999
- 35) Sander JO, Veldhuyzen VZ, Cynthia C, et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systemic analysis

- of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 91:660, 1996
- 36) Delattre M, Malesloy M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res*, 37:980, 1985
- 37) Canadian cisapride NUD study group, A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 11:127-134, 1997
- 38) Hveem K, Hausken T, Svebak S, Berstad A. Gastric antral motility in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 31:452-457, 1996
- 39) Testoni PA, Bagnolo F, Fanti L, Passaretti S, Tittobello A. Longterm oral cisapride improves interdigestive antroduodenal motility in dyspeptic patients. *Gut* 31:286-290, 1990
- 40) De Groot GH, De Both PSM. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 11:193-199, 1997
- 41) Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 42:814-822, 1987
- 42) Rosch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 22:161-164, 1987
- 43) Van Ganse W, Reyntjes A. Clinical evaluation of cisapride in postprandial dyspepsia. *Prog Med* 43(Suppl. 1):77-81, 1987
- 44) Berstad A, Wilhelmsen I. Gastric accommodation in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 32:193-197, 1997
- 45) Talley NJ. Functional dyspepsia-should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther* 9:107-115, 1995
- 46) 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* 195:15-23, 1993
- 47) Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorders. 2nd eds. McLean: Degnon Associates. 2000
- 48) 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* 100:497-501, 1990
- 49) Wilmer A, Tack J, Coremans G, et al. Effect of ondansetron, a 5-HT₃ antagonist on perception of gastric distension and gastric compliance in healthy man (abstr). *Gastroenterology* 104:A603, 1993
- 50) Stark M Jr, Maher K, Gupta P. Visceral afferent blockade with ondansetron with noncardiac chest pain (abstr). *Am J Gastroenterol* 86:1305, 1991
- 51) Talley NJ. 5-Hydroxytryptamine agonists and antagonists in the motility and sensation:clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 6:273-289, 1992
- 52) Brikas P, Kania BF, Fioramonti J, et al. Central and peripheral serotonergic influences on visceral inhibitory reflex during duodenal distension in sheep. *Dig Dis Sci* 38:1079-1086, 1993
- 53) Read NW, Bardhan KD, Whorwell PJ, et al. Fedotozine in functional dyspepsia: results of a 6-week placebo-controlled multicenter therapeutic trial (abstr). *Gastroenterology* 108:A676, 1995
- 54) Li Y, Han JS. Cholecystokinin octapeptide antagonizes morphine analgesia in periaqueductal gray of the rat. *Brain Res* 480:105-110, 1989
- 55) Zhou Y, Sun YH, Shen JM, et al. Increased release of immunoreactive CCK-8 by electroacupuncture and enhancement of electroacupuncture analgesia by CCK-B antagonist in rat spinal cord. *Neuropeptides* 24:139-144, 1993
- 56) Felie C, D'Amato M, Read NW. Modulation of gastric sensory and motor responses to proximal gastric distension and duodenal lipid by CCK-A receptors. *Neurogastroenterol Motil* 7:248, 1995
- 57) Boulant J, Fioramonti J, Dapoigny M, et al. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distension in dogs. *Gastroenterology* 107:1059-1066, 1994
- 58) Bradette M, Delvaux M, Stsumont G, et al. Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. *Dig Dis Sci* 39:1171-1178, 1994