대한소화기학회지 2010;55:296-307
DOI: 10.4166/kjg.2010.55.5.296

□ REVIEW □

기능성 소화불량증의 진단: 체계적인 문헌고찰

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 고려대학교 의과대학 내과학교실*, 을지의과대학 내과학교실†,
인제대학교 의과대학 내과학교실‡, 성균관대학교 의과대학 내과학교실§, 건양대학교 의과대학 내과학교실‖

정혜경 · 금보라* · 조윤주† · 지삼룡‡ · 이풍렬§ · 강영우‖ · 대한소화기 기능성질환·운동학회

Diagnosis of Functional Dyspepsia: a Systematic Review

Hye-kyung Jung, M.D., **Bo Ra Keum,** M.D.*, **Yoon Ju Jo,** M.D.†,
Sam Ryong Jee, M.D.‡, **Poong-Lyul Rhee,** M.D.§, **Young Woo Kang,** M.D.‖,
and **The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility**

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Eulji University College of Medicine†, Seoul, Inje University College of Medicine‡, Busan, §Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Konyang University College of Medicine‖, Daejeon, Korea*

This review tried to set up an initial diagnostic strategy in patients with functional dyspepsia. Dyspepsia was defined as chronic or recurrent pain, or discomfort centered in the upper abdomen (i.e., epigastrium), excluding heartburn and acute abdominal conditions. We reviewed the available data in order to produce currently applicable recommendations for the diagnosis of dyspepsia in Korea. Two investigators independently conducted an independent literature search of published reports on dyspepsia and diagnosis, including alarm symptoms, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) test, empirical pharmacological therapy, and early upper gastrointestinal (GI) endoscopy. The evidence concerning alarm features does not allow clear guideline whether early endoscopy should be performed or not. In Asia, including Korea, the prevalence of *H. pylori* and gastric cancer are high. Therefore, '*H. pylori* test and treatment' strategy is not suitable for the initial diagnostic approach for uninvestigated dyspepsia. Long-term empirical pharmacological therapy is not recommended in Korea because of the possibility of missing or delaying the diagnosis of gastric cancer. There have been a lot of evidences showing that early upper GI endoscopy might be more effective than empirical medication, which is different from Western countries. However, cut-off age for early endoscopy is not clear, especially in case of young age. Further research is necessary to define highrisk age for gastric cancer and for a health economic study in the management of patients with dyspepsia in Korea. **(Korean J Gastroenterol 2010;55:296-307)**

Key Words: Dyspepsia; Diagnosis; Functional gastrointestinal disorders

연락처: 강영우, 302-718, 대전시 서구 가수원동
건양대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (042) 600-9127, Fax: (042) 600-9096
E-mail: kang45@kyuh.co.kr

Correspondence to: Young Woo Kang, M.D.
Department of Internal Medicine, Konyang University, Gasoo-won-dong, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea
Tel: +82-42-600-9127, Fax: +82-42-600-9096
E-mail: kang45@kyuh.co.kr

서 론

상부위장관 증상은 전세계적으로 성인의 10-40%에서 경험할 정도로 매우 흔한 질환이다.[1,2] 이 중 소화불량증은 치사율이 높지 않으나 만성적이고 삶의 질을 떨어뜨려 그 사회경제적 부담이 높은 증상증후군이다. 소화불량증은 상복부에서 시작하는 만성적인 증상으로 3개의 범주로 분류할 수 있는데, 첫째, 소화성궤양이나 위장관 악성질환, 췌담도 질환처럼 명백한 원인이 있고 치료로 확실한 증상호전이 되는 군, 둘째, 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 연관 위염, 십이지장염, 일차성위마비, 위율동부정(dysrhythmia), 소장운동장애처럼 이상소견은 있으나 그 인과관계가 명백하지 않은 군, 셋째, 원인을 설명할 수 없는 소화불량증으로 둘째와 셋째에 속한 군이 기능성 소화불량증으로 분류된다.

1차 의료기관에서 3차 기관으로 의뢰된 소화불량증 환자 중 7.6-19%에서 기질적 질환이 발견되고 70-92%에서 기능성 소화불량증으로 진단된다.[3] 보고자마다 차이가 있으나 출혈성 혹은 미란성 위염이 가장 흔한 기질적 병변이었고, 소화성궤양이 2.9-7%, 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 0.5-3%, 위식도 악성 종양은 0-3%였고, 이외 담도질환, 위장관 점막하 종양, 지방간 등이 보고되었다.[3,4] 국내에서 *H. pylori* 유병률이 감소하는 추세이나 소화성궤양의 유병률은 감소하지 않고 있다.[5] 1995년부터 2005년까지 전국적으로 3차병원에 위장관 증상으로 내시경을 시행받은 28,893명을 대상으로 한 연구에서, 소화성궤양은 1995년 18.0%에서 2005년 20.2%로 십이지장 궤양은 비슷한 반면 위궤양은 오히려 증가추세이다(Fig. 1). 노령 인구가 증가하고 예방적 저용량 아스피린 및 항혈소판 제제 사용이 증가하는 등 궤양 발생률에 영향을 줄 수 있는 인자들이 동반되어 변화하고 있기 때문이다. 또한 우리나라는 위암 발생률이 감소하는 추세이나 1998년에서 2002년 사이 그 발생률을 보면 인구 100,000명 당 28.8명으로 아직까지 발생률과 사망률이 높다.[6]

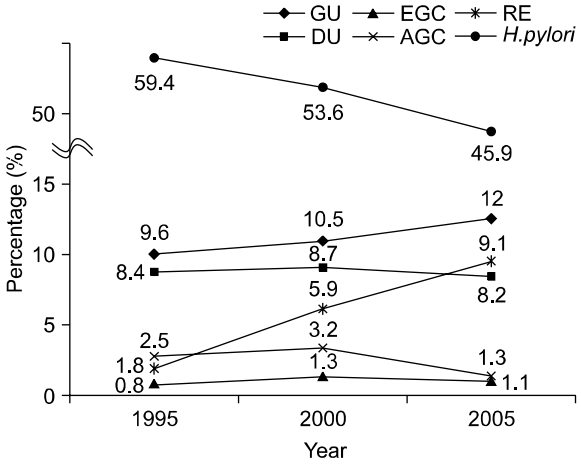

Fig. 1. Proportion of endoscopically diagnosed organic gastrointestinal disease in Korea.
GU, gastric ulcer; DU, duodenal ulcer; EGC, early gastric cancer; AGC, advanced gastric cancer; RE, reflux esophagitis; *H. pylori, Helicobacter pylori*.

소화불량증은 상복부에서 시작하는 위장 증상으로 소화성궤양, 위장관 악성 종양, GERD, 췌담도 질환 등 그 인과관계가 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 증상을 유발하는 경우를 통틀어 '기능성 소화불량증'이라고 부른다. 비궤양성 소화불량증(non-ulcer dyspepsia), essential dyspepsia, idiopathic dyspepsia 등으로 불리어왔고 연구 목적에 따라 다양한 정의가 적용되어 왔다.

기능성 위장질환의 대표적인 진단기준인 로마기준은 최소한의 검사를 시행하여 기질적 질환을 배제한 후 진단기준만으로도 기능성 소화불량증을 진단하고, 임상연구에 적합한 병태생리가 비교적 균질한 집단을 확인하는 것을 목적으로 그 정의가 개정되어 왔다(Table 1).[7,8]

가슴쓰림과 같은 전형적인 위식도역류질환의 증상이 주요한 증상이거나(최소 1주 동안 1회 이상) 역류성 식도염과 같은 GERD의 객관적 증거가 있는 경우 GERD로 진단할 수 있으나 소화불량증과 GERD 증상이 동반되어 있거나 증상만으로 구분이 애매한 경우가 흔하며, 소화불량증과 GERD 모두 산분비억제제 치료로 증상이 호전되는 경우가 많다. 이러한 이유로 영국의 소화불량증에 대한 진료지침[7]이나 스코틀랜드의 진료지침[8]에서는 소화불량증의 정의에 GERD를 포함시켰다. 반면 기존의 소화불량증 연구에서 가장 많이 채택하고 있는 로마기준은 가슴쓰림과 상복부 증상이 동반된 경우 GERD를 다른 질병범주로 분류하고 기능성 소화불량증과 중복질환(overlap)으로 간주하였다.[8,13] 아시아-태평양 소화불량증 합의도출안,[2] 영국 소화불량증 진료지침(National Institute for Clinical Excellence, NICE),[7] 스코틀랜드 소화불량증 진료지침(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN),[8] 미국 소화기학회 진료지침,[9] 유럽 일차 진료 소화기질환 진료지침(European Society of Primary Care Gastroenterology, ESPCG),[10] 캐나다 소화불량증 진료지침(Canadian Dyspepsia, CanDys)[11] 등에 명시된 각각의 소화불량증의 정의를 Table 1에 정리하였다.

국내의 보고에 따르면 그 정의와 연구대상에 따라 유병률의 차이를 보였다(Table 2).[14-20] 국내에서 실시된 인구기반연구로서 2000년부터 2001년까지 아산시에서 무작위 표본추출한 일반인구를 대상으로 로마기준 II에 근거하여 직접면담조사를 실시하였는데 기능성 소화불량증은 전체 인구의 11.7%였고 남녀간 성별에 따른 차이는 없었다.[14] 또한 남한

Table 1. Definition of Dyspepsia

1. Rome II definition 1999[7]
   - At least 12 weeks, which need not be consecutive, within the preceding 12 months of:
     (1) Persistent or recurrent dyspepsia (pain or discomfort centered in the upper abdomen); and
     (2) No evidence of organic disease (including at upper endoscopy) that is likely to explain the symptoms; and
     (3) No evidence that dyspepsia is exclusively relieved by defecation or associated with the onset of a change in stool frequency or stool form (i.e., not irritable bowel).
   - Subtype: ulcer-like, dysmotility-like, unspecified
2. Rome III definition 2006[8]
   - Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis
   - Required one or more of the following symptoms: (1) bothersome postprandial fullness, (2) early satiation, (3) epigastric pain, and (4) epigastric burning.
   - No evidence of any structural diseases (including at on upper endoscopy) that is likely to explain the symptom was required.
   - Subtype: epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome
3. Asia Pacific Working Party 1998[2]
   - Unexplained pain or discomfort centered in the upper abdomen. Discomfor may be described by the patient as bloating, distension, fullness or nausea.
   - Rome I definition
4. National Institute for Clinical Excellence, England 2004[9]
   - Any symptom referable to the upper gastrointestinal tract, present for at least four weeks and including upper abdominal pain or discomfort, heartburn, acid reflux, nausea and vomiting.
5. Scottish Intercollegiate Guideline Network, 2003[10]
   - Dyspepsia refers to pain or discomfort centered in the upper abdomen. Heartburn is included as a symptom, not equal to gastroesophageal reflux.
6. American gastroenterological association 2005[11]
   - Dyspepsia is defined as chronic or recurrent pain or discomfort centered in the upper abdomen. Discomfort is defined as a subjective negative feeling that is nonpainful, and can incorporate a variety of symptoms including early satiety or upper abdominal fullness. Patients presenting with predominant or frequent (more than once a week) heartburn or acid regurgitation should be considered to have gastroesophageal reflux disease until proven otherwise.
   - Rome II definition
7. European Society of Primary Care Gastroenterology 2000[12]
   - All GI symptoms, unspecified
8. Canadian Dyspepsia Working Group, 2005[13]
   - Dyspepsia includes all upper GI symptoms. Heartburn and acid regurgitation symptoms are considered as a part of the dyspepsia symptom complex.

전역에서 전자전화번호를 이용하여 추출한 무작위 표본인구를 대상으로 한 연구에서 로마기준 II에 근거한 소화불량증은 12.2%였다.[19] 종합검진자를 대상으로 한 연구는 대부분 자가보고형 설문지와 함께 위내시경을 시행하여 기질적 소화불량증을 정확히 감별할 수 있는 장점이 있다. 건강검진자 중 로마기준 II에 해당하는 기능성 소화불량증은 13.4%였고 운동이상형이 가장 흔한 아형이었고,[17] 로마기준 III에 해당하는 기능성 소화불량증은 8.1%로 명치통증증후군(epigastric pain syndrome)이 4.6%, 식후고통증후군(postprandial distress syndrome)이 6.5%로 보고된 바 있다.[20] 3차 기관 소화기내과로 내원한 환자 중에서는 로마기준 II에 합당한 기능성 소화불량증은 35.0-40.5%로 높은 유병률을 보였다.[3,15,18]

북미와 유럽을 중심으로 국외에서는 다양한 소화불량증 진료지침이 개발되고 개정되어 왔다.[2,7-13] 국내에서는 대한소화관운동학회(개칭 대한소화기 기능성질환·운동학회)가 2005년 기능성 소화불량증의 진단 및 치료에 대한 진료지침을 처음 발표하였다.[21] 이는 서구의 진료지침과는 다른 국내 진료지침의 차별성과 내시경 검사의 중요성을 피력하였고, 이후 실제 임상에서 응용되어 왔다. 그 후 6년의 시간이 지나면서 의사와 환자간의 의사결정에 도움을 주며 의사의 진료와 과학적 근거의 간격을 줄이는 효과적인 도구로서 진료지침을 개발하고자 하는 노력이 증가하여 왔다.

저자들은 소화불량증의 진료지침 개정을 위한 예비작업으로서 소화불량증 진단에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 소화불량증의 정의

이번 고찰에서는 소화불량증을 GERD를 제외한 만성적이

고 반복되는 상복부, 주로 명치부위의 통증이나 식사와 연관된 상복부 증상으로 정의하여 로마기준에 준하는 기능성 소화불량증을 포함하는 포괄적인 개념으로 정의하였다. 이는 이번 고찰이 연구목적이 아니라 향후 일차진료 기관을 포함하여 모든 의료종별에서 실제 사용할 수 있는 소화불량증 진료지침 개발을 목표로 하였기 때문이다.

GERD는 소화불량증과는 별개의 질환군으로 소화불량증에서 GERD가 동반된 경우는 중복질환으로 판단하였다.

2. 소화불량증 진단방법의 선정

기능성 소화불량증은 상복부에서 기원한 만성적이고 반복적인 위장관 증상 복합체로 다양한 병태생리에 의해 발생하나 아직까지 질병을 확진할 수 있는 확실한 생체징후(biomarker)가 없다. 그러므로 기능성 소화불량증 진단은 소화불량증을 유발할 수 있는 기질적 질환을 배제하는 배제진단기준(exclusion criteria)을 사용한다. 기질적 소화불량증의 대표적인 위장관 질환은 소화성궤양, GERD 및 상부 위장관 악성 종양 등이 있는데, 이런 질환을 감별하기 위하여 다양한 검사를 시행하게 된다. 이번 연구는 진료지침을 만들기 위한 예비 조사로서 1차진료기관을 포함한 모든 의료기관에서 사용하고 있는 진단방법을 중심으로 고찰하고자 하였다.

소화불량증 환자에서 기능성 소화불량증과 기질적 소화불량증을 감별하는데 있어서 위장관 증상 및 경고증상, *H. pylori* 검사, 소화불량증에 대한 경험적 약물처방 등이 기질적 소화불량증을 얼마나 감별해 줄 수 있는지, 또한 소화불량증 환자에서 상부위장관내시경을 언제, 어떤 경우에 시행할 것인지를 중심으로 정리하였다. 기능성 소화불량증에 대한 생리검사인 위배출 검사, 위전도, 바로스타트 등은 이번 고찰에서 제외하였다.

3. 문헌검색

문헌검색은 2010년 2월 16일부터 3월 6일까지 실시하였다. 국외 문헌 검색은 미국 소화기학회 진료지침,[11] NICE,[9] SIGN,[10] CanDys,[13] ESPCG,[12] 아시아태평양 소화불량증 합의도출안,[2] 2005년 개정된 소화불량증에 대한 Cochrane 고찰을 검색하였다. 상기 작업은 2005년 이전에 검색된 소화불량증 진단 및 치료에 관한 체계적 문헌고찰 및 메타분석이 포함되어 있고 2005년부터 2010년 2월 사이의 새롭게 발표된 문헌은 Cochrane Library와 MEDLINE 검색엔진을 이용하여 검색하였다.

국내문헌 검색은 2000년 1월부터 2010년 3월까지 한국의학논문데이터베이스(http://kmbase.medric.or.kr/), KoreaMed (http://www.koreamed.org), 국회도서관, Korean studies Information System (http://kiss.kstudy.com/)를 이용하여 검색하였다. 소화불량증의 진단에 관한 관찰연구(observational study) 및 무작위 통제연구(randomized controlled trial)를 대상으로 고찰하였다. 영문검색에 사용한 주제어는 functional dyspepsia 및 non-ulcer dyspepsia를 포괄하는 MeSH 용어인 dyspepsia와 기능성 소화불량증 진단에 사용되는 다음과 같은 진단방법을 주제어로 결과 내에서 재검색하였다: alarm symptoms, *H. pylori*, endoscopy, Proton Pump Inhibitors (PPI), Histamine 2 Antagonists (H_2RA). 국내문헌 검색에서 사용한 주제어는 '소화불량증', '소화불량', '소화 불량', 'dyspepsia'로 검색되는 모든 문헌을 고찰하였다.

이번 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 선정 기준은 1) 성인을 대상으로 한 연구 2) 일차 진료기관에서 적용 가능한 소화불량증의 진단방법을 사용한 연구 3) 소화불량증의 정의가 명시되어 있는 연구로 하였고, 연구 제외기준은 1) 생체 내 혹은 생체 외 실험실 연구 2) 국외 연구 중 영어 이외의 언어로 게재된 문헌 3) 학회 초록 4) 종설 5) 연구종료점(outcome)이 비용 혹은 비용효과분석인 연구였다.

자료 추출과 1차 문헌 선정은 초록의 제목 혹은 전문을 보고 선정하였으며, 독립된 2인의 소화기내과 전문의가 각기 시행하여 Endnote와 Excel에 정리하여 중복된 문헌을 검색하여 제거하였다. 1차에서 선정된 문헌 중 두 저자가 문헌을 선택할 것인지 의견이 일치되지 않는 경우에 한해 논문의 전문을 확인한 후 각각 2차 선택을 실시하였다.

결 과

1. 문헌 검색 및 확인

위에 열거된 6개의 소화불량증 진료지침을 선정하고 문헌검색을 실시하였다. 1차 검색에서 검색된 문헌은 국외 문헌 706건, 국내 문헌 623건이었다. 이 중 중복 검색된 문헌을 배제하고 선택된 문헌은 국외 695건, 국내 415건이었다. 이를 논문 제목이나 초록 전문을 보고 제외기준에 합당한 국외 문헌 653건, 국내 401건을 배제하여 국외 42건, 국내 14건을 선택하였다. 이 중 15개의 문헌에 대한 두 저자가 불일치를 보여 원문 확인 후 자료의 적격성을 판정하였다. 최종적으로 국외 30건, 국내 4건의 논문을 선정하였다(Fig. 2).

2. 기능성 소화불량증 진단에 있어 경고증상의 유용성

기능성 소화불량증은 명치 통증이나 식사와 연관된 증상을 유발할 수 있는 기질적 질환을 배제한 후 진단한다. 그러나 개개의 증상이 기능성 소화불량증을 예측하는 정확도는 낮다. 최근 이태리에서 1,033명을 대상으로 한 인구기반 연구에서 소화불량 증상과 위내시경 소견을 비교하였는데, 소화불량 증상만으로는 기질적 질환을 감별할 수 없었다. 가

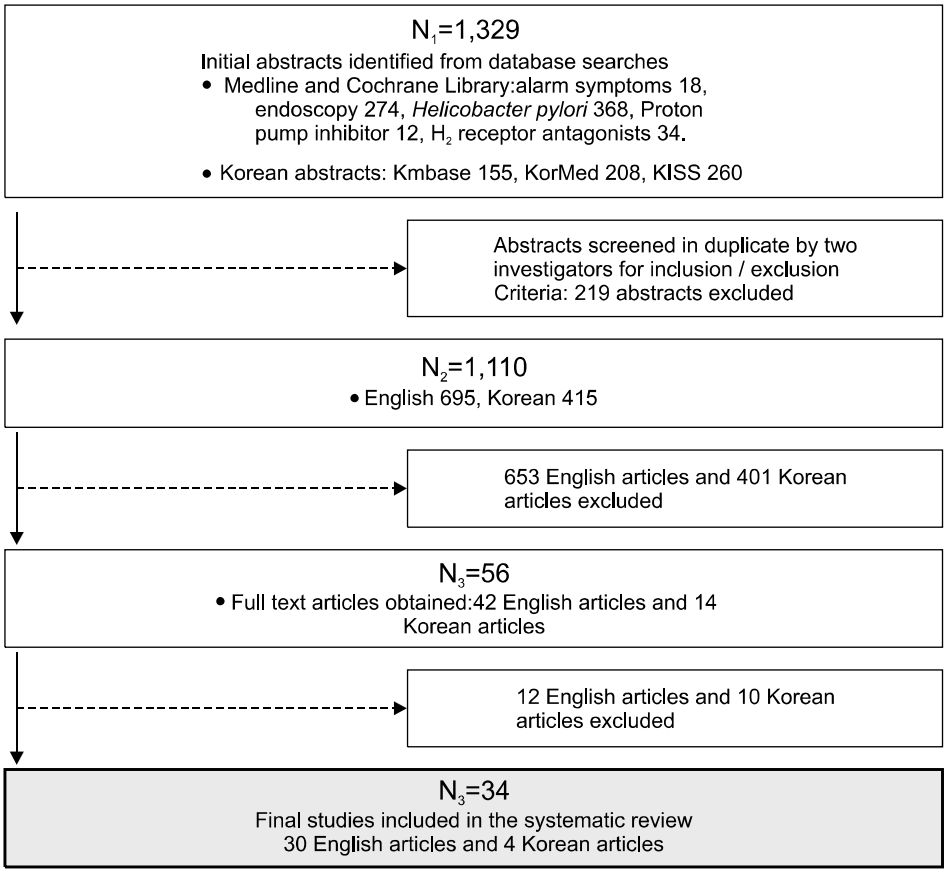

Fig. 2. Flow chart for searching strategy.

장 흔한 기질적 질환은 역류성 식도염으로 내시경 소견과 전형적인 역류증상이나 소화불량 증상은 연관성이 낮았다.[22]

내시경 검사를 시행하기 전 임상증상이나 사회경제적 인자가 기질적 소화불량증을 감별할 수 있는지 알아보기 위해 11,366명을 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였다.[23] 임상증상이 기질적 질환을 예측하는 양성우도비가 1.6 (95% 신뢰구간 1.4-1.8), 음성우도비 0.46 (95% 신뢰구간 0.38-0.55)으로 증상이나 사회경제적 인자로는 기질적 소화불량증을 감별하기 어려웠다.

연하곤란, 체중감소 혹은 빈혈 등의 경고증상이 기질적 소화불량증을 감별할 수 있는 지를 알아보기 위하여 46,161명을 대상으로 한 메타분석이 시행되었다.[24] 대상자 중 상부위장관 악성종양은 150명(0.3%)이었고, 경고증상은 악성종양 진단에 대한 민감도 67% (95% 신뢰구간 54-83%), 특이도 66% (95% 신뢰구간 55-79%)로 낮아, 경고증상이 악성종양을 감별하는데 유용성이 낮았다. 영국에서 위내시경을 시행한 4,018명을 대상으로 한 대규모 연구가 진행되었는데 대상자 중 123명(3%)에서 악성질환이 발견되었다. 경고증상은 104명(85%)에서 동반되었는데 경고증상이 있던 환자는 전이성 암이 유의하게 많았고(47% vs. 11%, $p<0.001$) 수술이 가능한 경우가 적어(50% vs. 95%), 경고증상으로 악성종양을 예측할 수 없었고, 경고증상이 있으면 없는 경우에 비해 진행성이고 치유가 불가능한 악성질환이 더 빈번했다. 영국의 진료지침에서는 경고증상 유무와 무관하게 55세 이상에서 위내시경을 시행하도록 권장하고 있는데, 소화불량증이 있는 55세 이상 성인에서 경고증상으로 악성질환을 예측할 수 없기 때문이다.[25]

국내에서 건강검진을 목적으로 내원한 827명의 검진자에서 소화불량증은 소화성궤양, 역류성 식도염 및 위암 발생을 예측하지 못했으나 남성에서 경고증상(빈혈, 연하곤란, 체중감소, 흑변, 빈혈, 2주 이상 현저한 식욕감소, 수면을 방해할 정도의 복통 및 구토)이 있을 때 기질적 질환을 발견할 상대적 위험도가 2.22 (95% 신뢰구간 1.08-4.60)로 의미있게 높았다.[4] 또한 연령에 따라 50세 이상에서 기질적 질환이 발생할 수 있는 상대적 위험도는 2.05 (95% 신뢰구간, 1.27-3.30), 60세 이상에서는 3.11 (1.39-6.95)로 연령 증가 자체가 기질적 질환 발생의 위험인자였다. 그러나, 이 연구에서 50세 이상 남성 111예 중 15예가 기질적 질환인데 반해 50세 미만인 331예 중 기질적 질환이 20예로 50세를 기준으로 했을 때 기질적 질환의 57%를 놓칠 수 있어, 성별, 경고증상 유무나 연령만으로 소화불량증에서 기질적 질환을 예

측하기 어려운 것을 알 수 있었다.

3. 기능성 소화불량증 진단에 있어 헬리코박터 파이로리 검사의 유용성

북미와 유럽은 *H. pylori* 유병률이 감소하는 추세이고 이와 비례하여 소화성궤양 및 위암 발생률이 현저히 감소하여 내시경을 시행한 환자 중 위암은 1% 이하이다.[26] 그러므로 소화불량증 중 위암과 역류성 식도염을 제외한 기질적 질환의 대부분은 소화성궤양이다.

캐나다 1차진료기관에서 1,040명의 소화불량증 환자를 대상으로 한 연구에서 30%에서 *H. pylori* 가 양성이고, 아스피린이나 비스테로이드성 진통소염제 복용자는 20-28%로 이러한 역학적 특성은 북미나 유럽 선진국의 기존 결과와 유사하여 연구 결과의 외적 타당도가 높은 인구집단이라고 볼 수 있다. 이 연구에서 상부위장관내시경으로 기질적 질환이 58%에서 발견되었는데, 소화성궤양은 5.3%로 낮고, 대부분이 역류성 식도염(43%)이었다.[27]

유럽에서 실시된 연구에서, 소화불량증에서 초기 검사로 민감도와 특이도가 높은 요소호기검사를 실시한 결과, *H. pylori* 음성군에서 소화성궤양이 5%였으나 *H. pylori* 양성군에서는 소화성궤양이 45%로,[28] *H. pylori*는 소화불량증으로 내원한 환자에서 소화성궤양을 감별하는 진단적 가치가 높았다.

또한 헬리코박터 검사의 부가적인 장점은 양성인 경우 제균 치료로 증상을 호전시킬 수 있다는 점이다. "*H. pylori* 검사 및 치료" 방법은 경험적 산분비 억제제 투여와 비교할 때 1년 후 증상 호전율이 높기 때문에(60% *vs.* 47%)[7] 영국, 스코틀랜드, 캐나다 및 미국의 소화불량증 진료지침에서 초기 진단으로 *H. pylori* 검사를 시행하여 양성인 경우 제균 치료를 하도록 권장한다.[9-11,13] 영국의 진료지침에서는 초기 *H. pylori* 검사로서 요소호기검사, 대변항원검사 혹은 검사실에서 실시하는 혈청검사를 시행할 것을 권장하였는데, 특히 혈청검사의 민감도와 특이도가 90% 이하이거나 진료실에서 즉시 실시하는 간단 혈청검사는 진단목적으로 사용하지 않도록 권하고 있다.[9] 독일에서 소화불량증으로 내원한 40세에서 65세 사이 성인 12,530명을 대상으로 최초 진단법으로 요소호기검사를 실시한 후 *H. pylori* 양성인 경우 제균 치료를 한 후 5년간 추적 관찰하였다.[29] 전체 환자의 17.5%에서 *H. pylori* 양성이었고, 제균 치료는 5년 뒤 증상 호전이나 삶의 질에는 큰 변화가 없었으나 궤양 발생률은 유의하게 줄였다.

우리나라와 위암이나 *H. pylori*의 역학 분포가 유사한 중국에서 소화불량증으로 상부위장관내시경을 시행받기 위하여 내원한 14,101명을 대상으로 경고증상, *H. pylori* 검사 및 위내시경을 실시하였는데, 전체 환자 중 1.4% (202명)에서 위, 식도 및 십이지장 악성종양이 발견되었고, 이 중 18.9%는 45세 미만이었고, 이들 중 27.8%에서만 경고증상이 있었으며, *H. pylori*는 72%에서 양성이었다.[30] 이러한 결과에 근거하면 *H. pylori* 검사 후 치료방법을 45세 미만에서 적용하는 경우 위암의 72.2%를 진단하지 못했고, *H. pylori* 검사 후 내시경을 시행하는 경우 16.7%에서 위암을 진단하지 못했기 때문에 소화불량증의 초치료로 *H. pylori* 검사가 적절하지 않다고 보고하였다.

국내의 *H. pylori* 유병률에 대한 전국적인 보고를 살펴보면 1998년 16세 이상에서 *H. pylori* 감염의 유병률이 66.9%였는데 반해 2005년도에는 59.6%로 감소하는 추세이다. 소화불량증으로 3차 의료기관으로 전원된 소화성궤양 297명 중 237명(80.0%)에서 *H. pylori* 양성인데 반해 비궤양성 소화불량증에서는 60명(20.2%)에서 양성이었고,[31] 종합검진을 목적으로 내원하여 기능성 소화불량증으로 진단된 대상군의 28.4%에서 *H. pylori* 양성이었다는 보고[17]가 있으나 유병률이 너무 낮아 대표성이 떨어진다. 3차 의료기관에서 소화불량증으로 위내시경을 실시한 환자 중 소화성궤양에서 86.7%, 위암에서 77.8%, 비궤양성 소화불량증에서 54.2%에서 *H. pylori* 양성이었다.[32-34] 최근 종합검진을 목적으로 내원하여 로마기준 II에 합당한 기능성 소화불량증으로 진단된 793명을 대상으로 한 연구에서 기능성 소화불량증의 62.5%, 대조군의 58.2%에서 *H. pylori* 양성으로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다. 이러한 자료에 근거하여 소화성궤양의 85%, 위암의 80%, 기능성 소화불량증의 60%에서 *H. pylori* 양성으로 가정하고 민감도가 90%가 넘는 *H. pylori* 진단방법으로 검사할 경우, 소화성궤양이나 위암을 진단하는 *H. pylori* 검사의 민감도는 85%, 특이도는 40% 내외이고 양성우도비 1.4, 음성우도비 0.4로 *H. pylori* 검사는 기질적 소화불량증에 대한 진단적 가치가 낮을 것으로 예상된다. 또한 현재까지 국내에서 소화불량증을 진단하기 위해 처음 시행하는 진단방법으로 *H. pylori* 검사를 실시할 것인가에 대한 관찰 연구 혹은 무작위 대조군 연구가 없다. Hwang 등[35]은 국내에서 비궤양성 소화불량증 615명을 대상으로 내시경을 시행하기 전 혈청 *H. pylori* 검사(민감도 75.6%, 특이도 73.9%)를 실시한 결과, 40세 이하에서 61.0%, 40세 초과 환자에서는 63.8%에서 *H. pylori*가 양성이었다. 40세 이하 308명 중에서 *H. pylori* 양성인 경우 기질적 질환에 대한 민감도 76.7%, 음성예측치 85.8%였고, 40세 초과군에서는 각각 61.9%, 64.0%였으며, 40세 이하에서 악성 종양이 없었으나 40세 초과군에서는 307명 중 28명에서 위암이 발견되었고, *H. pylori* 양성 유무에 따른 악성 종양 진단율에는 차이가 없었다. 즉, 소화불량증에서 *H. pylori* 검사는 40세 이하에서는 기질적 질환의 85%가 소화성궤양이므로 소화성궤양을 진단할 민감도가 75-80% 내외이고, 40세 초과군에서는 위암

26%, 소화성궤양 57%가 포함된 기질적 질환을 진단할 민감도가 60% 내외를 의미하여, 국내에서 소화불량증 진단에 "*H. pylori* 검사 및 치료"는 그 진단적 가치가 낮을 것으로 판단된다.

4. 기능성 소화불량증 진단에 있어 경험적 약물처방의 유용성

비궤양성 소화불량증의 약물 치료에 대한 Cochrane 고찰을 살펴보면, 제산제는 위약에 비해 증상 개선에 효과적이지 않다.[36,37] H_2 수용체 길항제는 위약에 비해 2-6주간 단기 처방으로 증상 개선 효과가 있다.[9] 11개의 연구에 근거한 2,164명을 대상으로 한 메타분석 결과, 증상이 지속될 위험도는 0.76 (95% 신뢰구간 0.70-0.82)으로 증상 호전 효과가 있으나 대부분의 연구가 연구종료점을 증상의 호전 유무로 본 이분성 결과자료였고, 연구간 불균질성(heterogeneity, $p<0.001$)을 보였다. 소화불량증에서 7개의 연구, 3,031명을 대상으로 한 메타분석에서 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 2-8주 투약 후 위약과 비교하였을 때 증상이 지속될 위험도는 0.86 (95% 신뢰구간 0.77-0.95)으로 효과적이었다.[9] 운동촉진제는 14개 연구, 1,053명을 대상으로 한 메타분석 결과, 위약에 비해 효과적이었다(증상이 지속될 위험도 0.52, 95% 신뢰구간 0.37-0.73).[9] 즉, 비궤양성 소화불량증 혹은 기능성 소화불량증에서 산분비억제제 및 운동촉진제의 증상 호전 효과가 입증되었다. 그러므로 소화불량증에서 기질적 질환의 가능성이 낮은 경우, 즉 기능성 소화불량증의 가능성이 높은 경우, 단기간 경험적 약물 처방을 시행한 후 치료에 불응하는 경우, 헬리코박터 파일로리를 검사하거나 위내시경을 시행하는 방법이 서구와 유럽의 진료지침에 도입되었다.[9-11,13] 특히 영국[9]이나 캐나다[13]의 진료지침에서 소화불량증의 정의에 위식도역류질환을 포함시켰기 때문에 산분비억제제의 사용은 기능성 소화불량증 뿐 아니라 위식도역류질환의 진단 및 치료에 도움이 된다.

한국을 포함한 아시아는 위암의 유병률, 특히 젊은 연령에서도 위암의 유병률이 높다.[38] 그러므로 소화불량증의 초기 접근법으로 장기간 경험적 약물처방은 이러한 기질적 질환의 진단을 늦춰 바람직하지 않다. 국내 2,700명의 내과 개원의 중 412명이 응답한 설문조사 결과, 소화불량증으로 내원한 환자의 85%에서 치료 후 검사를 시행하는 경우가 64%이고, 85%가 2주간 치료를 실시하여 보고 증세 호전이 없으면 97%에서 위내시경을 초기 검사로 실시한다고 응답하였다.[39]

5. 기능성 소화불량증 진단에 있어 상부위장관내시경 검사의 유용성

소화불량증 환자에서 기질적 질환을 진단하는데 상부위장관내시경은 위장관조영술에 비해 민감도와 특이도가 높다.[40] 위내시경은 위궤양에서 양성과 악성을 감별하는 진단의 정확도가 높은데, 위내시경에서 양성 궤양으로 진단한 환자의 0.1-3% 정도에서만 조직검사에서 악성으로 판정된다.[41-43] 그러므로 의사 및 환자 모두 상부위장관내시경을 소화불량증의 확진 방법으로 선호한다.[44]

조기 병변이나 감지하기 힘든 얕은 병변인 경우 조영술의 민감도가 떨어지며 조영술을 실시하는 기관의 숙련도에 따라 진단율의 차이가 난다.[45,46] 그러나 숙련된 기술로 시행되는 상부위장관조영술은 상부위장관에서 발생하는 대부분의 심각한 질병을 발견할 수 있다. 내시경을 시행받을 수 없는 지역이나 내시경을 받지 못하거나 원하지 않는 경우, 조영술을 시행할 수 있다.[10]

소화불량증 배제진단에 있어 가장 비용이 많이 드는 검사가 위내시경이므로 위내시경시행 건수를 가급적 줄이면서 기질적 질환의 진단 정확성을 높일 수 있는 방법에 대한 다양한 연구가 이루어졌다.

북미나 유럽에서는 위암 유병률이 낮은데, 영국에서 55세 미만에서 소화불량증 중 악성질환은 연간 인구 1,000,000명당 1.06명이었고,[47] 스코틀랜드의 연구결과도 55세 이하에서 악성질환은 매우 드물다.[48] 그러므로 서구의 진료지침에서 소화불량증에서 즉시 위내시경을 실시하는 연령 기준으로 50세 혹은 55세가 많다.[9-11]

미국 소화기학회의 진료지침에 따르면 소화불량증 환자가 경고증상이 있거나 55세 초과인 경우 즉시 위내시경을 권하고 있고, 55세 이하에서 *H. pylori* 제균 치료 혹은 PPI 투여에 반응이 없거나 재발하면 위내시경을 권하고 있다.[11] 영국의 진료지침도 유사하며, 캐나다의 경우 50세 이상에서 즉시 내시경을 실시하도록 권장한다.[9,13] 이는 소화불량증 환자, 특히 젊은 환자에서 진단 초기부터 내시경을 시행하는 조기 내시경 접근법(early endoscopic evaluation)과 경험적 약물처방이나 *H. pylori* 검사 후 치료하는 방법에 대한 비교연구에 근거하여 만들어진 지침이다.

조기 내시경 접근법과 경험적 약물 처방 후 1년 뒤 전반적 증상 개선과 위장관 증상 점수를 비교한 연구에서, 무증상군의 수는 양 군 간에 차이가 없었다.[49] 영국의 NICE에서 실시한 메타분석 결과, 경험적 약물 처방에 비해 초치료로 내시경을 시행하는 것은 증상개선에 유의한 차이가 없었고(위험도 1.02, 95% 신뢰구간 0.96-1.20),[9,50-52] 4개의 무작위 연구에 근거한 메타분석 결과, 증상호전에 대하여 *H. pylori* 검사 후 치료와 내시경 검사도 유의한 차이가 없었다(위험도 0.94, 95% 신뢰구간 0.71-1.25).[9,53,54] *H. pylori* 검사 후 치료의 가장 큰 효과는 내시경 시행 건수를 감소시키는 점이다(위험도 0.77, 95% 신뢰구간 0.65-0.88).

홍콩에서 234명의 소화불량증 환자에서 조기 내시경 접

근법과 *H. pylori* 검사 후 치료, 경험적 운동촉진제 사용을 비교하였는데, 1년 뒤 증상 호전에 있어서 세 군 간에 차이가 없었으나 운동촉진제를 투여받은 환자의 15%에서 이차적으로 시행한 위내시경에서 소화성궤양으로 진단되었고, 대상군의 66%가 조기 내시경 접근법을 선호하였다.[55]

유럽 1차 진료 소화기질환 진료지침에서는 45세 이상이거나 경고증상이 있는 경우 즉시 위내시경을 실시하고, 45세 이하에서는 경험적 약물 처방을 2주간 실시하여 실패하거나 재발하면 *H. pylori* 검사를 실시하도록 권장했다.[12] 진료지침이 공표된 이후 이태리에서 실시된 진료지침 유용성 검증에 관한 연구 결과, 위내시경을 받은 752명의 소화불량증 환자에서 의사가 진료지침을 준수한 군과 그렇치 않은 군간에 양성 및 악성 위궤양 발견율의 차이가 없었고, 다변량 분석 결과 연령만이 내시경으로 진단된 기질적 질환의 예측인자로, ESPCG 진료지침의 효용성에 의문이 제기되기도 하였다.[56]

조기 내시경 접근법의 적응증을 결정할 때 가장 중요한 인자는 연령이다. 고령에서 기질적 소화불량증, 특히 악성종양이 호발하므로 이를 감별하기 위해 위내시경을 시행하는 기준이 되는 가장 효과적인 연령은 지역이나 인종 등 역학적인 특성에 따라 차이가 난다.[57-59]

한국, 중국 및 일본을 포함한 아시아에서는 위암의 유병률이 0.9-3.4%로 높고[6,59] 젊은 사람에서도 발생하여 소화불량증 진료지침에서 위내시경을 시행하도록 하는 연령이 서구에 비해 낮다(Table 3).[2,38,57,60-64] 1998년 아시아 및 호주의 전문가들이 모여 소화불량증 합의안을 도출하였는데, 35세 이상의 소화불량증에서 내시경을 시행할 것을 권유하였으나 당시 근거가 희박하였고 그 역학적 특성에 맞추어 수정 보완할 것을 권장한 바 있다.[2] 이후 아시아권에서도 이에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다.

대만에서 소화불량증으로 내시경을 시행받은 17,894명 중 위암이 225명(12.6/1000 내시경 시행건수)에서 발견되었는데, 45세 이하에서 위암 발생비는 내시경 시행건수 1,000예당 1.80예, 40세 이하는 1.02예, 35세 이하는 0.59예로 젊은 연령에서도 위암이 서구에 비해 호발하였다.[38] 인도의 3차 병원에서 위내시경을 실시한 소화불량증 환자 중 25-45세 사이에 암 발생은 전체 암 발생의 18.3%였고, ROC 곡선을 이용하여 조기 내시경 접근법에 적합한 기준 연령을 추정하였는데 여성 38세, 남성 43.5세였다.[57] 대만에서는 성별에 따른 위암 발병에는 차이가 없었고, 45세를 기준으로 하는 경우 위암의 5%를 놓칠 수 있어 소화불량증 환자에서 40세 이상인 경우 조기 내시경을 시행하도록 권유하였다.[38] 같은 유럽이라도 보스니아의 경우 위암의 유병률이 높아 소화불량증에서 조기 위내시경을 권장하는 기준 연령이 남자는 45세 이상, 여자는 40세 이상이었다.[62] 일본에서 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 감염 유무에 따라 위내시경 소견을 비교하였는데, 양성군 중 위암이 3/92명(3.2%)이었고, 음성군(46명)에서는 위암이 발견되지 않았다.[56] 위암이 호발하는 아시아 국가에서도 소화불량증 환자에서 조기 내시경 도입법을 시행하기 전에 *H. pylori* 검사를 시행하는 것이 불필요한 내시경 건수를 줄일 가능성을 시사하였으나 이 연구는 대상수가 작은 제한점이 있다.

국내에서의 연구는 매우 제한적이다. Lee 등[64]이 소화불량증으로 3차 병원으로 전원된 141예를 대상으로 경고증상, *H. pylori* 혈청검사와 내시경을 시행한 결과 35세 미만(23예)에서는 위암이 없었고, 35세 이상에서는 위암이 4예에서 발견되었으며 경고증상이나 *H. pylori* 유무에 따라 위암이나 소화성궤양의 빈도는 유의한 차이가 없었다. 그러나 연구대상수가 작고, 3차 병원을 기반으로 한 연구라는 제한점이 있어 소화불량증 환자에서 조기 내시경을 실시할 기준이 되는 적절한 연령에 대한 추가 연구가 필요하다.

한편 소화불량증에서 위내시경을 시행하였을 때 환자의 만족도 역시 검사의 효용성에 있어 중요하다. 소화불량증은 만성적인 증상으로 건강에 대한 불안감을 유발하여 의료 기관 이용률을 증가시킨다. 조기 내시경 검사는 환자 및 의사 모두에서 진단에 대한 확신을 주기 때문에 유지요법이 필요한 심한 역류성 식도염을 제외하고는 약물 처방 횟수를 경감시킬 수 있다는 보고가 있다.[65] Hungin 등[66]은 소화불량증에서 내시경을 시행하여 정상인 경우 57%, 경미한 경우 37%에서 의료기관 방문을 감소시키고, 60%에서 약제사용을 감소하거나 중단하였다고 하였다. 그러나 건강 불안증 감소에는 차이가 없으면서 의료비용을 증가시켰다는 상반된 보고도 있다.[67]

결 론

소화불량증은 매우 흔한 질환으로 그 사회경제적 부담이 높다. 기능성 소화불량증은 기질적 소화불량증을 배제한 후 진단되므로 소화불량증에서 기질적 질환을 효과적으로 배제하고 증상 호전에 가장 공헌도가 높은 진단 전략을 세우고자 다양한 연구가 진행되어 왔다. 북미나 유럽에서는 근거중심의학에 기초하여 각 나라 혹은 지역에 적합한 진료지침이 개발되어 왔고 국내 및 아시아에서도 서구와 다른 역학적 특성을 배경으로 다양한 연구가 진행되어 왔다.

소화불량증 진단에 있어 경고증상 혹은 징후는 기질적 질환을 진단하는 유용성이 낮았다. 북미나 유럽에서 *H. pylori* 유병률이 낮아 소화불량증에서 *H. pylori*를 먼저 검사하는 방법은 특히 젊은 연령에서 기질적 질환의 진단 정확도가 높을 뿐 아니라 양성인 경우 제균 치료는 조기 내시경 접근법이나 경험적 약물 처방과 비교하여 증상 개선 효과가 비

슷한 정도로 좋다. 그러나 중국의 대규모 연구나 국내의 연구 결과에 의하면 위암 및 *H. pylori* 유병률이 높아 *H. pylori*를 먼저 검사하는 방법은 소화불량증에서의 초기 진단 접근법으로서의 효용성이 낮다. 산분비억제제를 포함한 경험적 약물 처방은 서구에서 경고 증상이 없는 젊은 연령에서 초기 진단법으로 각광받는 접근법으로 낮은 위암의 유병률과 높은 위식도역류질환의 유병률에 근거한 접근법이다. 그러나 아시아에서는 젊은 연령에서도 위암이 호발하는 역학적 특성을 감안하면 장기간 경험적 약물처방은 기질적 질환의 진단을 늦춰 바람직하지 않다. 서구에서 상부위장관내시경은 비용이 높은데 반해 소화불량증 환자에서 검사만으로 획득되는 증상 개선효과가 다른 진단법과 월등한 차이가 없어 50세 혹은 55세 이상이거나 경고증상이 있는 경우에 한하여 초기 진단법으로 권장된다. 아시아에서는 서구에 비해 위암이 흔하고 그 발병 연령이 낮아 소화불량증에서 조기 내시경 검사를 권장하는 기준이 되는 연령이 40세 혹은 45세로 서구에 비해 낮다. 국내에서는 전국민이 보장받은 의료보험 제도가 있고 내시경 비용이 서구에 비해 저렴하여 조기 내시경 접근법을 소화불량증 환자의 초기 진단법으로 권장할 만하며, 경고증상이 없는 젊은 소화불량증 환자에서 조기 내시경을 시행할 기준 연령에 대해서는 추후 연구가 필요하다.

이번 고찰은 소화불량증의 진료지침을 만들기 위한 전초작업으로 실시한 체계적 문헌고찰로서 아시아, 특히 국내의 근거는 매우 제한적이었다. 무작위 대조군 연구뿐 아니라 관찰 연구 혹은 보건 행정 자료 등을 포함한 다양한 연구방법을 통해 근거를 마련해야 하며 이를 위해 기초과학뿐 아니라 임상역학에 대해서도 과감한 연구비 투자가 필요하다. 끝으로 향후 진료지침은 의료의 질 향상을 목표로 하여야 하며, 진료지침개발과 함께 확산 및 실행을 위한 노력이 동반되어야 하는 점을 강조한다.

참고문헌

1. Yang SY, Lee OY, Bak YT, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and uninvestigated dyspepsia in Korea: a population-based study. Dig Dis Sci 2008;53:188-193.
2. Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Fock KM. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region: First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:335-353.
3. Kim JS, Lee KJ, Kim JH, Hahm KB, Cho SW. Functional gastrointestinal disorders in patients referred to specialist gastroenterologists in a tertiary hospital. Korean J Neurogastroenterol Motil 2004;10:111-117.
4. Han CH, Lee JS, Ahn JO, et al. The meaning of warning symptoms in the patients with dyspepsia. Korean J Med 2007;73:25-33.
5. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28,893 Koreans from 1995 to 2005. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:787-793.
6. Shin MH, Oh HK, Ahn YO. Ten year trend of cancer incidence in Seoul, Korea: 1993--2002. J Prev Med Public Health 2008;41:92-99.
7. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999;45(suppl 2):II37-II42.
8. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-1479.
9. National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. www.nice.org.uk/pdf/CG-017fullguideline.pdf, 2004.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia: A national clinical guideline. www.sign.ac.uk/pdf/sign68.pdf, 2003.
11. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005;129:1756-1780.
12. Rubin G, Meineche-Schmidt V, Roberts A, de Wit N. The use of consensus to develop guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. European Society for Primary Care Gastroenterology. Fam Pract 2000;17(Suppl 2):S21-S26.
13. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. Can J Gastroenterol 2005;19:285-303.
14. Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. World J Gastroenterol 2008;14:6388-6394.
15. Ji SW, Park H, Lee PR, Lee OY, Kim DK. Effects of mosapride on upper gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. Korean J Neurogastroenterol Motil 2004;10:27-34.
16. Cho KR, Lee OY, Yoon DH, et al. The influence of depression on gastrointestinal symptoms in women. Korean J Gastrointest Motil 2007;13:146-151.
17. Rhie SY, Choi CH, Lee HW, et al. The frequency of functional dyspepsia subtypes and its related factors for health

check up subjects. Korean J Neurogastroenterol Motil 2007; 13:31-37.
18. Kim ES, Lee BJ, Kim YS, Lee SI, Park H. Validation of Rome III criteria in the diagnosis of functional gastrointestinal disorders in Korean patients. Korean J Neurogastroenterol Motil 2008;14:39-44.
19. Yang SY, Lee OY, Kim HE, et al. Dietary related risk factors and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. Korean J Med 2006;70:627-635.
20. Noh YW, Jung HK, Kim SE, Jung SA. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to rome III criteria. Korean J Neurogastroenterol Motil 2010;16:148-156.
21. Bak YT. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: Therapeutic guideline for GERD. Kor J Neurogastroenterol Motil 2005;11:13-17.
22. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Pozzato P, Forman D, Bazzoli F. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the loiano-monghidoro study. Am J Gastroenterol 2010;105:565-571.
23. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? JAMA 2006;295:1566-1576.
24. Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J, Karat D, Hayes N, Raimes SA. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. Surg Endosc 2006;20:1725-1728.
25. Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. Gut 2005;54:40-45.
26. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. J Infect Dis 1999;179:1523-1530.
27. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1481-1491.
28. McColl KE, el-Nujumi A, Murray L, et al. The *Helicobacter pylori* breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. Gut 1997;40:302-306.
29. Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Effect of a community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-Yr follow-up study. Am J Gastroenterol 2008;103:1106-1113.
30. Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Chen XY, Shi Y, Xiao SD. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy is not suitable for the management of patients with uninvestigated dyspepsia in Shanghai. Scand J Gastroenterol 2005;40:1028-1031.
31. Suh SO, Lee DH, Park YS, et al. Difference in *Helicobacter pylori* eradication rates in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia. Korean J Med 2006;70:505-510.
32. Jung HK, Na YJ, Moon IH. Changes of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease: based on data from a general hospital. Korean J Gastrointest Endosc 2006;32:1-8.
33. Kim KC, Park HJ, Lee HW, et al. Relation of serum gastrin and pepsinogen levels to serologic recognition of CagA and VacA in *Helicobacter pylori* infection. Korean J Gastroenterol 1997;29:25-34.
34. Park IS, Lee YC, Park HJ, et al. *Helicobacter pylori* infection in Korea. Yonsei Med J 2001;42:457-470.
35. Hwang IR, Kim JH, Lee KJ, Cho SW. Can *Helicobacter pylori* serology predict non-ulcer dyspepsia in young dyspeptic patients? Korean J Gastrointest Endosc 2000;21:696-703.
36. Nyrén O, Adami HO, Bates S, et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1986;314:339-343.
37. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD001961.
38. Liou JM, Lin JT, Wang HP, et al. The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. Gastrointest Endosc 2005;61:819-825.
39. Kim SJ, Kim HY, Lee JY, et al. The evaluation and treatment of patients with dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in Korean primary care physician. Korean J Med 2003;65:645-651.
40. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Ann Intern Med 1984;101:538-545.
41. Bustamante M, Devesa F, Borghol A, Ortuño J, Ferrando MJ. Accuracy of the initial endoscopic diagnosis in the discrimination of gastric ulcers: is endoscopic follow-up study always needed? J Clin Gastroenterol 2002;35:25-28.
42. Maniatis AG, Eisen GM, Brazer SR. Endoscopic discrimination of gastric ulcers. J Clin Gastroenterol 1997;24:203-206.
43. Thomopoulos KC, Melachrinou MP, Mimidis KP, et al. Gastric ulcers and risk for cancer. Is follow-up necessary for all gastric ulcers? Int J Clin Pract 2004;58:675-677.
44. Choi KS, Kwak MS, Lee HY, Jun JK, Hahm MI, Park EC. Screening for gastric cancer in Korea: population-based pref-

erences for endoscopy versus upper gastrointestinal series. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1390-1398.
45. Shaw PC, van Romunde LK, Griffioen G, Janssens AR, Kreuning J, Lamers CB. Detection of gastric erosions: comparison of biphasic radiography with fiberoptic endoscopy. Radiology 1991;178:63-66.
46. Stevenson GW, Norman G, Frost R, Somers S. Barium meal or endoscopy? A prospective randomized study of patient preference and physician decision making. Clin Radiol 1991; 44:317-321.
47. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? Am J Gastroenterol 1999;94:75-79.
48. Phull PS, Salmon CA, Park KG, Rapson T, Thompson AM, Gilbert FJ. Age threshold for endoscopy and risk of missing upper gastrointestinal malignancy--data from the Scottish audit of gastric and oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:229-233.
49. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. Lancet 1994;343:811-816.
50. Duggan AE, Elliott CA, Miller P, Hawkey CJ, Logan RF. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, *H. pylori* testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:55-68.
51. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. BMJ 2001;322:898-901.
52. Laheij RJ, Severens JL, Van de Lisdonk EH, Verbeek AL, Jansen JB. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1249-1256.
53. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. Gastroenterology 2005; 128:1838-1844.
54. Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomised trial of a "test and treat" policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. Gut 1999;45:186-190.
55. Hu WH, Lam SK, Lam CL, et al. Comparison between empirical prokinetics, Helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: a one-year study. World J Gastroenterol 2006;12:5010-5016.
56. Cardin F, Zorzi M, Terranova O. Implementation of a guideline versus use of individual prognostic factors to prioritize waiting lists for upper gastrointestinal endoscopy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:549-553.
57. Sumathi B, Navaneethan U, Jayanthi V. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in India. Singapore Med J 2008;49:970-976.
58. Schmidt N, Peitz U, Lippert H, Malfertheiner P. Missing gastric cancer in dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2005;21: 813-820.
59. Sundar N, Muraleedharan V, Pandit J, Green JT, Crimmins R, Swift GL. Does endoscopy diagnose early gastrointestinal cancer in patients with uncomplicated dyspepsia? Postgrad Med J 2006;82:52-54.
60. Kim JH, Kim HY, Kim NY, et al. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:969-975.
61. Tytgat GN. Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia. Gut 2002;50(suppl 4):iv13-iv16.
62. Salkic NN, Zildzic M, Zerem E, Set al. Simple uninvestigated dyspepsia: age threshold for early endoscopy in Bosnia and Herzegovina. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:39-44.
63. Shiota S, Murakami K, Takayama A, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* status and endoscopic findings among new outpatients with dyspepsia in Japan. J Gastroenterol 2009;44:930-934.
64. Lee JH, Kim HY, Rho SH, et al. Dyspepsia in Korean population: who needs endoscopy? Korean J Gastrointest Endosc 2001;22:1-7.
65. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. Lancet 2000; 356:1965-1969.
66. Hungin AP, Thomas PR, Bramble MG, et al. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. Br J Gen Pract 1994;44:519-521.
67. van Kerkhoven LA, van Rossum LG, van Oijen MG, Tan AC, Laheij RJ, Jansen JB. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. Endoscopy 2006;38:879-885.