

## 기능성 소화불량증 치료에 관한 임상진료지침

지삼룡, 정혜경<sup>1</sup>, 민병훈<sup>2</sup>, 최기돈<sup>3</sup>, 이풍렬<sup>2</sup>, 강영우<sup>4</sup>, 이상인<sup>5</sup>, 대한소화기기능성질환·운동학회

인제대학교 의과대학 내과학교실, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 성균관대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 울산대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>, 건양대학교 의과대학 내과학교실<sup>4</sup>, 연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>5</sup>

### Guidelines for the Treatment of Functional Dyspepsia

Sam Ryong Jee, Hye-Kyung Jung<sup>1</sup>, Byung Hoon Min<sup>2</sup>, Kee Don Choi<sup>3</sup>, Poong-Lyul Rhee<sup>2</sup>, Young Woo Kang<sup>4</sup>, Sang In Lee<sup>5</sup> and The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Ewha Womans University School of Medicine<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>2</sup>, University of Ulsan College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Konyang University College of Medicine<sup>4</sup>, Daejeon, Yonsei University College of Medicine<sup>5</sup>, Seoul, Korea

Functional dyspepsia (FD) is defined as the presence of symptoms thought to originate in the gastroduodenal area, in the absence of any organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms. Based on the available evidence and consensus opinion, thirteen consensus statements for the treatment of FD were developed using the modified Delphi approach. Proton pump inhibitor, prokinetics, and histamine 2 receptor antagonists are effective for the treatment of FD. Mucosal protecting agents, fundus relaxant, and drugs for visceral hypersensitivity can improve symptoms in FD. Antacids and antidepressants may help improving symptoms in FD. Comparing endoscopy with 'test and treat' of *Helicobacter pylori*, endoscopy may be more effective initial strategy for managing patients with FD in Korea given high incidence of gastric cancer and low cost of endoscopy. *Helicobacter pylori* eradication can be one of the therapeutic options for patients with FD. Psychotherapy is effective for those who have severe symptoms and refractoriness. Further studies are strongly needed to develop better treatment strategies for Korean patients with FD. (Korean J Gastroenterol 2011;57:67-81)

**Key Words:** Functional; Dyspepsia; Treatment; Guideline

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이풍렬, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소화기내과

Correspondence to: Poong-Lyul Rhee, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: pirhee@skku.edu

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 개 요

‘소화불량’이란 용어는 널리 사용되지만 의료인 혹은 일반인에게 모두 아주 다양한 의미로 해석된다. 그 정의는 물론이며, 소화불량증의 범주조차도 애매모호할 수 있다. ‘기능성 소화불량증(functional dyspepsia)’은 내시경 검사, 방사선 검사, 병리 검사 등에서 기질적 이상이 없는 ‘증상’을 근거한 진단이며, 병태생리가 비교적 균일한 집단을 포함하는 것을 목적으로 하여 그 진단기준이 수 차례에 걸쳐 바뀌어져 왔다.<sup>1-3</sup> 대한소화기기능성질환·운동학회에서는 최근 한국에 맞는 기능성 소화불량증의 진단을 위하여 이에 대한 체계적인 문헌고찰을 대한소화기학회지에 발표한 바 있다.<sup>4</sup>

기능성 소화불량증은 상복부 통증, 상복부 팽만감, 조기 만복감, 포만감, 오심, 구토, 트림 등의 상복부에 일어나는 다양한 증상들로 구성되며, 여러가지 병태생리가 관여하는 이질적인 모임의 집합체이다.<sup>5</sup> 병태생리가 다양하고 병태생리와 증상이 일치하지 않아 병태생리에 근거한 치료적 접근이 어렵다. 또한 높은 위약 효과를 월등히 능가하는 기능성 소화불량증 치료제가 드물어 대부분의 치료는 증상 완화를 목적으로 다양한 약제들을 병합 투여한다. 전술한 바와 같이 기능성 소화불량증은 다양한 병태생리로 인한 질환이므로 이러한 병태생리와 증상과의 연관성, 증상과 연계된 병태생리를 교정하는 효과적인 약물의 선택이 치료에 있어 중요하다. 아시아-태평양 소화불량증 연구모임,<sup>6</sup> 미국 소화기학회,<sup>7</sup> 영국 복부 소화불량증 가이드라인 모임,<sup>8</sup> 캐나다 소화불량증 연구모임,<sup>9</sup> 스코틀랜드 대학 연합 가이드라인 모임<sup>10</sup> 등에서 각 단체나 국가에 맞는 기능성 소화불량증의 치료지침에 대해 발표한 바 있다. 국내에서도 2005년 기능성 소화불량증에 대한 치료지침이 발표된 바 있는데,<sup>11</sup> 이번 원고에서는 체계적인 국내외 문헌고찰을 시행하고 국내 여건에 맞는 치료지침을 제시하고자 했는데, 이번 가이드라인은 국내 전문가의 의견과 일선에서 진료하는 일차 의료기관 의사들의 의견을 모두 반영하였다.

### 1. 목적

본 기능성 소화불량증 임상진료지침은 기능성 소화불량증 환자에서 위산분비억제제와 위장관 운동촉진제로 대표되는 위장관 약물, 정신과 약물, 헬리코박터 검사 및 제균치료, 내시경 검사 및 생활 습관개선 등이 전반적 증상 호전 및 개개의 증상 호전에 미치는 효과에 관해 현재까지 알려진 국내외 자료를 체계적으로 문헌 고찰한 후 국내 전문가의 의견을 수렴하여 우리나라 의료 실정에 맞는 기능성 소화불량증 임상진료지침을 마련하고자 한다.

이 진료지침은 진료를 직접 담당하는 의료진에게 양질의 진료를 제공하는데 있어 도움이 되고, 동시에 치료를 받는 환

자에게도 적절하고 균형 잡힌 정보를 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 2. 필요성

기능성 소화불량증은 매우 흔하고 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환으로 삶의 질을 떨어뜨리고 의료 이용 자체뿐 아니라 신체적 정신적 기능 저하를 유발하여 사회경제적으로 손실을 초래한다. 그러므로 적절한 기능성 소화불량증의 치료지침 개발은 현재의 제한적 의료자원의 효과적 이용뿐만 아니라 환자의 호전으로 인해 사회경제적 이득이 높다고 기대된다.

### 3. 국내 기능성 소화불량증 진료지침 현황

2005년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 기능성 위장질환 진단 및 치료 가이드라인이 발표되었고 기능성 소화불량증에 대한 치료지침이 발표된 바 있다.<sup>11</sup>

문헌에 근거한 전문가 의견을 중심으로 일반적인 치료, 위산분비억제제, 히스타민수용체길항제, 위저부 이완제, 내장과각각 억제제 등의 약물치료, 정신적 치료법 등으로 기술되어 실제 임상진료에 활용되어 왔다. 또한 2010년에 대한소화기기능성질환·운동학회 주관으로 기능성 소화불량증 진단을 위한 체계적인 문헌고찰을 대한소화기학회지에 발표하여 현재 사용 중에 있다.<sup>4</sup>

### 4. 기능성 소화불량증 임상진료지침의 한계

국내의 기능성 소화불량증 임상진료지침을 만드는데 있어 가장 큰 문제점은 국내 자료가 매우 제한적이고, 국외의 자료는 우리나라 기능성 소화불량증과 그 역학적 특성, 임상 양상 등이 다른 북미와 유럽의 연구자료가 대부분이라는 점이다. 약제 자체에 대한 반응은 인종 간의 차이가 적어 국외에서 진행된 연구 결과를 국내에 적용할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 국내 자료의 제한점을 극복하기 위하여 국내외 문헌검색에 근거하여 진료지침 초안을 만들고 델파이 방법을 이용하여 임상전문가들의 합의 도출 과정을 거쳤다. 또한 이렇게 만든 최종안에 대해 일선 진료현장에서 가장 많이 진료지침을 사용하게 될 1, 2차 진료의에게 전자우편으로 의견을 구하여 임상진료지침에 반영하였다.

이번 기능성 소화불량증 임상진료지침에 다양한 치료자가 사용하는 모든 치료를 다룰 수 없기 때문에 흔히 사용되고 보편적으로 진료상황에서 인정되는 치료를 진료지침에 포함시켰다. 또한 개발은 되었으나 국내에 도입되지 않은 약물이거나 치료기법에 대해서도 국외에서 사용 중인 것들은 가급적 포함시키려 했다. 이는 기존의 기능성 소화불량증 치료 약물이 장기적인 증상 개선 효과가 높지 않아 새로운 약물이

필요한 사항이기 때문이다. 본 진료지침의 내용은 현재 개발을 진행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 임상자료에 기반하여 지속적으로 2년마다 개정을 시행할 예정이다.

5. 기능성 소화불량증 진료지침의 제작진과 제작과정

진료지침 제작진은 세 군으로 구성되었다. 대한소화기기능성질환·운동학회에 진료지침 위원회를 구성하여 위원장 이광재(아주대학교 의과대학)와 간사 정혜경(이화여자대학교 의학전문대학원) 및 위원 7명으로 구성하여 2010년 1월 1차 모임을 통해 진료지침 개발의 원칙, 개발일정 및 진료지침의 범위를 결정하였다. 또한 진료지침의 대상이 되는 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장증후군 및 변비의 4대 질환에 대한 운용팀(working team)을 구성하였다.

기능성 소화불량증 운용팀의 책임자는 이풍렬(성균관대학교 의과대학)로 하였고, 이상인(연세대학교 의과대학), 강영우(건양대학교 의과대학), 지삼룡(인제대학교 의과대학), 정혜경(이화여자대학교 의학전문대학원), 민병훈(성균관대학교 의과대학), 최기돈(울산대학교 의과대학)을 위원으로 구성하였다. 2010년 2월에 4대 질환의 운용팀과 학회 임원진이 참석한 임상진료지침 개발의 구체적 방법론에 관한 워크숍을 실시하였다. 2010년 4월 대한소화기기능성질환·운동학회 춘계학술대회에서 외부 임상진료지침 전문가인 안형식 교수(고려대학교 의과대학)를 초빙하여 진료지침개발에 관한 강의를 들은 후 진료지침 개발의 세부사항에 대한 질의 응답시간을 가졌다. 4대 질환 운용팀에서 핵심질문을 선정하고 문헌 검색에 근거하여 일차 진료지침 핵심문구를 작성하였고, 델파이 방법에 근거하여 전문가 집단을 대상으로 1차 전자우편 투표를 실시하였다. 전문가 집단은 대한소화기기능성질환·운동학회의 전·현직 임원과 현재 학술위원 등을 포함하였고 지역적 안배를 고려하여 구성하였다. 각 문구에 대해 5 리커트 척도의 질문 중 전적으로 동의함, 대체적으로 동의함, 일부 동의함을 찬성으로 판단하여 50% 이상의 찬성을 받은 경우 적절한 진료지침 문구로 선정하였다. 50% 미만의 경우 운용팀에서 적절히 문구를 수정하여 이차안을 작성하였다. 2010년 7월 외부 임상진료지침 전문가에게 근거 평가에 관한 강의를 듣고 제한된 국내자료를 근거로 임상진료지침을 만들 때의 제한점에 관해 토의하였다. 이어서 합의도출 전문가군에게 각 진료지침 문구에 대한 전자우편투표 결과를 보여주고 토의한 후 2차 투표를 실시하였다. 키패드 방식을 이용하여 결과를 투표와 동시에 알 수 있도록 하고 전문가군의 질의와 토의를 통해 합의안을 도출한 후에 운용팀에서 최종 초안을 작성하였다. 1,2차 의료기관에 근무하는 소화기 세부전문의 500인에게 전자우편으로 권장문을 보여주고 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였으며, 이렇게 만들어진 권장문을 361명의 전문의를

이 참가한 2010년 11월 6일 대한소화기기능성질환·운동학회 연수강좌에서 발표하고 최종 의견을 수렴하였다. 또한 김광하(부산대학교 의과대학), 조운주(울지대학교 의과대학), 홍수진(순천향대학교 의과대학), 남수연(국립암센터), 강정목(서울대학교 강남강증진센터), 안형식(고려대학교 의과대학)으로 검토위원회를 구성하여 최종 권고안의 보완 사항 등을 검토하게 하였다.

이번 연구지침 개발은 외부 재정 지원없이 이루어졌으며, 진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충의 문제가 없었다.

6. 임상진료지침의 보급 및 실행

개발된 임상진료지침은 대한소화기학회지, 관련된 학회의 홈페이지, 페이스북(facebook), 혹은 트위터(twitter) 등의 컴퓨터 프로그램을 이용하여 널리 알리고 보급할 예정이다.

본 론

1. 연구방법

1) 기능성 소화불량증의 정의

기능성 소화불량증은 소화성궤양, 위장관 악성 종양, 위식도역류질환, 담도 질환 등 그 인과관계가 뚜렷한 기질적 질환이 없으면서 만성적이며 반복적인 위장관 증상이 상부 위장관에 주로 발생하는 증상군을 일컫는다.<sup>12</sup> 소화불량증은 흔한 질환으로, 일차의료기관에 방문하는 환자 전체의 5% 정도를 차지하며, 국내에서 일차의료기관에서 3차의료기관으로 의뢰된 소화불량증 환자 중 약 8-20%에서 기질적 질환이 발견되고 70-92%에서는 기능성 소화불량증인 것으로 알려져 있다.<sup>13,14</sup>

1989년 각국의 소화기질환 전문가들이 모여 기능성 소화불량증을 포함한 다양한 기능성 위장관 질환에 대해 로마기준 I이라 불리는 진단기준을 만들었으며, 이후 1999년, 2006년 2, 3차 개정이 이뤄져 현재에 이르고 있다. 하지만 개정된 로마 진단 기준도 임상적으로 적합하지 않을 뿐만 아니라 일관성이 적어 연구 목적으로 적합하지 않다는 주장도 있어 아직 많은 문제점을 갖고 있다.<sup>15</sup> 저자들은 로마기준 I, II, III를 바탕으로 연구를 시행한 논문을 모두 포함하여 문헌고찰을 시행하였다.

2) 문헌 검색

문헌 검색은 2010년 5월 1일부터 6월 5일까지 실시하였다. 국외 문헌 검색은 1995년부터 2010년 2월 사이에 기능성 소화불량증 치료에 대한 무작위 통제 연구로 제한하여 Cochrane Library와 MEDLINE 검색엔진을 이용하여 검색하였고, 국내 문헌 검색은 최근 10년 동안의 국내 문헌을 KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)와 한국의학논문

이터베이스(http://kmbase.medic.or.kr)를 이용하여 검색하였다. 검색논문 대상으로 기능성 소화불량증의 치료에 대한 임상 실험(clinical trial), 비교 연구(comparative study), 무작위 통제 연구(randomized controlled trial), 메타분석(meta-analysis), 진료지침(practice guideline)으로 하였다. 영문검색에 사용한 주제는 MeSH 용어인 dyspepsia와 다음에 기술하는 기능성 소화불량증의 치료법과 약제를 주제로 결과 내에서 재검색하였다: proton pump inhibitor (PPI), antacid, prokinetics, histamine 2 receptor antagonists, antidepressants, endoscopy, *Helicobacter pylori* eradication, mucosal protecting agents, fundus relaxant, visceral hypersensitivity, psychotherapy. 국내문헌 검색에서 사용한 주제는 '소화불량증', '소화불량', '소화 불량', 'dyspepsia'로 검색되는 모든 문헌을 조사하였다.

1차 검색에서 검색된 문헌은 국외 문헌 1,885건, 국내 문헌 487건이었다. 이 중 중복 검색된 문헌을 배제하고 선택된 문헌은 국외 1,580건, 국내 363건이었다. 이를 논문 제목이나 초록 전문을 보고 국외 문헌 1,335건, 국내 342건을 배제하여 국외 245건, 국내 21건을 선택하였다. 초록과 논문 전문을 검토하여 최종적으로 자료의 적합성을 판단한 후 국외 139건, 국내 6건을 배제하여 국외 논문 106건, 국내 논문 15건의 논

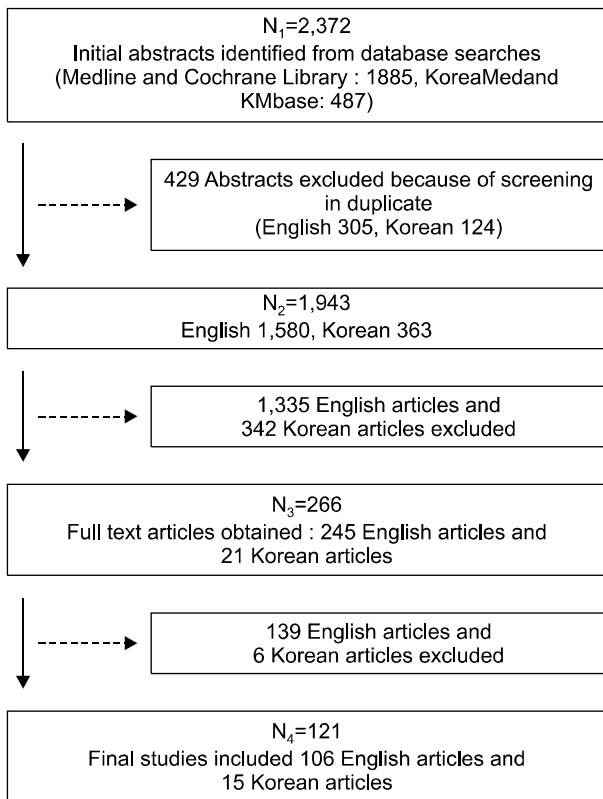


Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

문을 선정하였다(Fig. 1).

### 3) 증거 수준 및 권고 등급

기능성 소화불량증 운용팀에서 일차진료지침 핵심문구를 선정하고, 최종 선정된 문헌의 증거 수준(levels of evidence) 과 권고 등급(grades of recommendation)을 평가하기 위해 2008년 미국 흉부학회에서 발표한 항혈전제의 임상 진료 가이드라인 논문에서 사용한 권고 등급의 판정 기준을 이용하였다(Table 1).<sup>16</sup> 문헌 근거 수준은 무작위 통제연구이거나 상대 위험도(relative risk, RR)가 5를 초과하거나 0.2 미만으로 치료 효과가 매우 크다고 판단되는 관찰연구를 높은 근거 수준, 무작위 통제연구이지만 결과나 연구방법 등에서 제한점을 가진 경우 혹은 RR이 높은 근거 수준의 기준보다는 낮지만 치료 효과가 크다고 판단되는 관찰연구를 중간 근거 수준, 중대한 제한점이 있는 무작위 통제연구이거나 일반적인 관찰연구는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 또한 근거가 부족하여 전문가 의견을 반영한 경우에는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 권고 수준은 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크다고 판단되거나 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있는 경우에는 강한 권고, 좋은 효과가 나쁜 효과보다 약간 더 클 가능성이 있을 때 권고대로 했을 때 일부에서만 효과적인 경우라고 판단되면 약한 권고로 판정하였다. 강한 권고 수준을 보이는 경우 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 1A, 1B, 1C로 분류하였으며, 약한 권고 수준을 보이는 경우에도 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 2A, 2B, 2C로 분류하였다.

앞에서 전술한 바와 같이 델파이 방법에 근거하여 전문가 집단을 대상으로 한 일차 전자우편 투표를 실시한 후 핵심문구를 수정하였다. 이후 전문가군을 대상으로 2차 합의 도출을 실시하였다. 핵심문구에 대한 권고등급은 전문가 의견이 전적으로 동의함, 대체로 동의함 및 일부 동의함이 50%가 안 되는 경우 권고등급을 변경하고자 하였다. 이 후 1, 2차 의료기관에 근무하는 소화기 세부전문의 500인에게 전자우편을 통해 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였으며, 2010년 11월 6일 대한소화기기능성질환·운동학회 연수강좌에서 발표하고 최종 의견 수렴을 하였다. 또한 외부전문가를 포함한 검토위원회의 자문을 받고 최종 권고안을 완성하였다.

## 2. 기능성 소화불량증의 임상진료지침

### 1) 기능성 소화불량증 치료의 개요

기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상양상을 보이는 이질적인 질환군이며 증상을 유발할 수 있는 기저 병태생리를 추정하여 이를 교정해주는 약물들을 조합하는 치료가 효과적이다. (Grade 1B, 권고수준: 높음, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(89%), 대체로 동의함(11%),

**Table 1.** Grading Recommendations<sup>16</sup>

Grade of recommendation / description	Benefit vs. risk and burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications
1A. Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
1B. Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
1C. Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect
2A. Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
2B. Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
2C. Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable. High quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect

RCT, randomized controlled trial.

일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

기능성 소화불량증은 여러 가지 다양한 증상을 보이며 그 병태생리가 한가지로 설명할 수 없는 이질적인 집단이 모인 질환군일 가능성이 높다.<sup>5</sup> 실제로 유전적인 요소, 가족 환경, 정신사회적 요소, 위장관의 운동 이상, 내장 과민성, 염증효과, 세균 등의 다양한 병태생리 기전들이 논의되어져 왔고, 다양한 병태생리로 인하여 기능성 소화불량증에 적합한 치료 약제를 선택하는데 어려움이 있다. 따라서 여러 가지 증상에 관련된 기저 병태생리를 이해하고 이를 교정하는데 효과적인 약제들을 조합하여 사용하는 것이 바람직하다.

**2) 생활습관 및 식이**

생활습관의 개선 및 식이요법은 기능성 소화불량증의 증상 호전에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거

수준: 낮음)

**전문가 의견:** 전적으로 동의함(39%), 대체로 동의함(61%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

기능성 소화불량증 환자들에 있어 생활습관을 교정하거나 식이요법의 치료 효과에 대한 문헌 자료는 부족하다. 일반적으로 증상을 유발하는 음식을 피하는 것이 바람직하다. 커피나 매운 음식, 고지방식을 피하는 것이 좋다.<sup>17-21</sup> 과음과 흡연을 삼가며 규칙적인 생활과 적당한 운동을 권장한다.

식이요법의 원칙은 어떤 음식이 좋고 어느 음식은 해가 된다는 것이 아니라 환자 개개인마다 자기에게 잘 맞는 음식과 섭취하면 불편해지는 음식이 있으므로 일부러 남들이 좋다는 음식을 억지로 섭취하지 말고 자기에게 맞는 음식을 먹고, 맞지 않는 음식은 금하는 것이 좋다. 과일이나 기호식품도 불편

을 느낄 경우에는 금한다.<sup>21</sup>

3) 프로토펙프억제제

기능성 소화불량증 환자에서 프로토펙프억제제는 치료에 효과적이다. (Grade 1A, 권고수준: 높음, 증거수준: 높음)  
 전문가 의견: 전적으로 동의함(22%), 대체로 동의함(67%), 일부 동의함(11%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

기능성 소화불량증의 대표적인 증상이 궤양과 유사한 증상이므로 항궤양 치료에 준하는 위산분비억제제가 사용된다. 실제 연구에서 통증을 주 증상으로 하는 소화불량증 환자에서 프로토펙프억제제가 효과가 있다.<sup>22,23</sup> 기능성 소화불량증 환자에서 프로토펙프억제제 효과에 대한 메타분석은 위약과 표준용량의 프로토펙프억제제, 유지용량의 프로토펙프억제제 등 세 군을 비교하였다.<sup>8</sup> 7개의 무작위 통제 연구 3,031명을 대상으로 한 메타분석에서 프로토펙프억제제를 2-8주 투약 후 소화불량증의 증상을 줄이는데 두 용량 모두 위약보다 효과적이었다. 10개의 무작위 통제 연구에서 3,347명을 대상으로 한 분석에서는 프로토펙프억제제를 2-8주 투약 후 소화불량증에 대한 효과가 34%로 위약(25%)보다 효과적이었다 (Table 2).<sup>22,24-32</sup>

기능성 소화불량증 환자에서 프로토펙프억제제와 히스타민수용체길항제를 비교한 무작위 대조군 연구에서 프로토펙프억제제가 히스타민수용체길항제에 비해 더 좋은 경향을 보였으나 통계적 차이는 없었다.<sup>25</sup> 프로토펙프억제제와 제산제를 비교한 연구에서는 프로토펙프억제제가 제산제보다 소화불량증의 전반적 증상 경감에 대해 효과적이었다.<sup>33,34</sup>

흔한 부작용은 두통, 설사, 구역, 복통 등이며, 저염산증, 고가스트린혈증, 유암종, 공동체에서 얻은 폐렴, 다른 약물과의 상호작용 등이 문제가 될 수 있다.

4) 제산제

제산제는 기능성 소화불량증 증상의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거수준: 낮음)  
 전문가 의견: 전적으로 동의함(18%), 대체로 동의함(75%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

기능성 소화불량증의 증상 호전 면에서 제산제는 위약과 비슷한 효과를 보였다.<sup>35,36</sup> 109명의 환자를 대상으로 5주 동안의 연구에서 위약은 38%, 제산제는 37%에서 효과가 있었다.<sup>35</sup> 108명의 환자를 대상으로 한 다른 연구에서 통증 지표의 감소가 위약에서는 31%, 제산제에서는 36%로 제산제의 효과가 높았으나 통계적 차이는 없었다.<sup>36</sup> 그러나, 위약과의 비교 연구에서 보듯 기능성 소화불량증 환자에서 제산제 투여로 37%에서 증상 호전을 보이고 간헐적 증상 완화에 효과적임으로 경증 환자에서 일차 치료로 고려할 수 있다.

흔한 부작용은 전해질 불균형이며, 알루미늄 포함 약제는 변비와 인산 결핍이 생길 수 있고, 마그네슘 포함 약제는 묽은 변이 발생할 수 있다.

5) 위장관 운동촉진제

위장관 운동촉진제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이다. (Grade 1B, 권고수준: 높음, 증거수준: 중등도)  
 전문가 의견: 전적으로 동의함(39%), 대체로 동의함(57%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Table 2. Randomized Controlled Trials of Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Blum et al. <sup>25</sup>	2-wk, multicenter, double-blind placebo-controlled, 792 patients with normal endoscopy, Rome for dyspepsia.	Ranitidine 150 mg od in the evening or omeprazole 10 mg od or 20 mg od in the morning vs. placebo	Omeprazole 20 mg per day improved dyspeptic symptoms in patients infected with <i>H. pylori</i> to a greater extent than in those who were <i>H. pylori</i> negative.
Talley et al. <sup>26</sup>	4-wk, double blind, placebo-controlled, 1262 patients	Omeprazole 10 mg od or 20 mg od vs. placebo	Statistical improvement in GRS between omeprazole 20 mg and placebo but not 10 mg and placebo.
Wong et al. <sup>28</sup>	4-wk, double blind, placebo-controlled, 453 patients	Lansoprazole 30 mg od vs. lansoprazole 15 mg od vs. placebo	Proton pump inhibitor was not superior to placebo for the management of functional dyspepsia in Chinese patients.
Peura et al. <sup>31</sup>	8-wk, double blind, placebo-controlled, 921 patients	Lansoprazole 30 mg od vs. lansoprazole 15 mg od vs. placebo	Lansoprazole 15 mg or 30 mg was better than placebo in reducing symptoms of upper abdominal discomfort accompanied by at least some symptoms of heartburn.
Veldhuyzen et al. <sup>32</sup>	8-wk, placebo-controlled, 502 patients	Esomeprazole 40 mg od vs. placebo	Esomeprazole was significantly more effective than placebo for symptom relief at 4 wk.

ITT, intention to treat; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; GRS, gastrointestinal symptom rating scale.

하지 않음(0%).

14개 연구 1,053명을 대상으로 한 메타분석에서 위장관 운동촉진제는 위약에 비해 2-8주 투여 후 증상 호전에 효과적이 었다.<sup>8</sup> 19개의 무작위 통제 연구에서 3,178명을 대상으로 하였을 때 위장관 운동촉진제의 효과(57%)가 위약(47%)에 비해 유의하게 높았다(Table 3).<sup>24,37-55</sup> 그러나, 메타분석에 사용한 대부분의 약제는 현재 부작용으로 시판되고 있지 않은 cisapride에 대한 연구가 대부분이었고, 최근 국내에서 많이 사용하는 mosapride, itopride에 대한 연구가 적어, 보다 많은 연구가 요구되는 실정이다. 위장관 운동촉진제는 그 약제 기전에 따라 도파민 D<sub>2</sub> 수용체길항제, 5-HT<sub>4</sub> 수용체작용제, 모틸린 수용체작용제 등으로 분류된다. 도파민 D<sub>2</sub> 수용체길항제 중 domperidone은 메타분석에서 2-4주간 사용했을 때 위약에 비해 증상 호전에 효과적이었다.<sup>56</sup> Itopride는 2상 연구에서는 위약에 비해 증상 호전에 효과적이었다.<sup>48</sup> 3상 연구에서는 위약과 차이가 없다고 보고되었으나, 북미 외의 유럽에서는 증상 호전을 보였다.<sup>57</sup> 5-HT<sub>4</sub> 수용체작용제 중 대표적인 약제는 cisapride와 tegaserod이지만 부정맥과 심혈관 질환 유발 가능성이 각각 보고되어 두 약물 모두 현재는 시장에서 퇴출된 상태이다. 5-HT<sub>4</sub> 수용체작용제 중 mosapride는 부정맥 유발과 같은 부작용은 보고되지 않으며, 증상과 함께 삶의 질을 개선시킨다는 보고도 있다.<sup>44,58</sup> 모틸린 수용체작용제인

erythromycin은 초기 연구에서는 증상 호전에 효과적이라고 보고되었으나 최근 시행된 무작위 비교 연구에서는 위약과 차이가 없다고 보고되었다.<sup>59,60</sup>

증상 조절이 잘 되지 않는 기능성 소화불량증 환자의 경우 위장관 운동촉진제의 용량을 증가시킬 수 있으며 두 종류의 운동촉진제를 병합하여 사용하는 것도 효과가 있었다.<sup>61,62</sup> 증상 조절이 잘 되지 않는 경우 metoclopramide나 domperidone의 용량을 증가시킬 수 있으며 위장관 운동촉진제의 조합도 가능하다.<sup>61</sup> Cisapride와 domperidone을 병합하여 사용하는 것이 cisapride 단독 투여 시보다 증상 완화에 더 효과적이었다.<sup>62</sup>

6) 히스타민수용체길항제

히스타민수용체길항제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이다. (Grade 1B, 권고수준: 높음, 증거수준: 중등도)  
 전문가 의견: 전적으로 동의함(15%), 대체로 동의함(74%), 일부 동의함(11%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

히스타민수용체길항제는 위산분비억제제이므로 프로톤펌프억제제에서 전술한 바와 같이 기능성 소화불량증의 증상 완화에 효과적이다. 12개의 연구에 근거한 2,183명을 대상으로 한 메타분석 결과, 히스타민수용체길항제는 2-6주간 투여 후 위약에 비해 증상 개선 효과가 있었다(Table 4).<sup>24,25,35,46,63-71</sup>

**Table 3.** Randomized Controlled Trials of Prokinetics for Functional Dyspepsia

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
al-Quorain et al. <sup>37</sup>	4-wk, randomized double blind, 89 FD	Cisapride 10 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced postprandial bloating, epigastric pain, early satiety, epigastric burning (p < 0.05)
Bekhti et al. <sup>38</sup>	4-wk, randomized double blind, 40 FD	Domperidone 10 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced FD symptoms (p < 0.05)
Chung <sup>40</sup>	4-wk, randomized double blind, 29 FD	Cisapride 10 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced bloating and epigastric discomfort (p < 0.05); improved global symptoms (p < 0.05)
de Groot et al. <sup>41</sup>	4-wk, randomized double blind, 121 FD	Cisapride 10 mg t.d.s. vs. placebo	Not superior to placebo in overall symptoms improvement
Halleback et al. <sup>44</sup>	6-wk, randomized double blind, 606 FD	Mosapride 7.5 mg t.d.s. vs. placebo	Not superior to placebo in overall symptoms improvement
Holtmann et al. <sup>48</sup>	8-wk, randomized double blind	Itopride 200 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced pain and fullness (p < 0.05); improved global symptoms (p < 0.05)
Talley et al. <sup>52</sup>	4-wk, randomized double blind	ABT-229 10 mg b.d.s. vs. placebo	Not superior to placebo in upper abdominal discomfort improvement
Talley et al. <sup>57</sup>	8-wk, randomized double blind	Itopride 100 mg t.d.s. vs. placebo	Not superior to placebo in overall symptoms improvement
Arts et al. <sup>60</sup>	Randomized double blind	Erythromycin 200 mg iv vs. placebo	Not superior to placebo in overall symptoms improvement

FD, functional dyspepsia.

**Table 4.** Randomized Controlled Trials of Histamine 2 Receptor Antagonists for Functional Dyspepsia

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Gotthard et al. <sup>35</sup>	6-wk, randomized double blind; Rome criteria not used	Cimetidine 400 mg b.i.d., antacid 10 ml q.i.d., vs. placebo	Cimetidine was superior in relieving pain and nausea ( $p < 0.01$ ), bloating (NS)
Hansen et al. <sup>46</sup>	2-wk, randomized, double blind; Rome criteria not used	Nizatidine 300 mg q.d., cisapride 10 mg t.i.d., vs. placebo	Global symptoms: nizatidine was not superior to placebo.
Kato et al. <sup>65</sup>	4-wk, randomized double blind, crossover; Rome II criteria	Famotidine 20 mg b.i.d., vs. placebo	Reduced pain ( $p < 0.01$ ), indigestion, reflux symptom ( $p < 0.05$ )
Muller et al. <sup>67</sup>	4-wk, randomized, double blind; Rome criteria not used	Ranitidine 150 mg b.i.d., vs. placebo	Disappearance of all dyspeptic symptoms: ranitidine was superior to placebo ( $p < 0.05$ )
Singal et al. <sup>74</sup>	4-wk, randomized, double blind; Rome criteria not used	Cimetidine 400 mg b.i.d., vs. placebo	Cimetidine was superior in relieving abdominal pain ( $p < 0.05$ )

위약에서는 40%에서 효과를 보였으나 히스타민수용체길항제는 54%에서 증상 개선 효과가 있었으며, 여러 소화불량 증상 중 상복부 통증, 식후 팽만감이 히스타민수용체길항제 투여로 효과가 있었다.

일부 기능성 소화불량증 환자에서 십이지장내의 산 노출이 증가되어 있는 경우가 있으며, 이러한 경우 위 배출의 지연, 위 팽창에 대한 예민도 증가, 위저부 이완 억제 등이 보고되었다.<sup>72,73</sup> 따라서 위식도역류질환이 동반된 기능성 소화불량증 환자와, 십이지장 내의 산노출이 증가되어 있는 환자들에게 히스타민수용체길항제와 같은 위산분비억제제가 증상의 호전에 도움을 줄 수 있다.

Cimetidine은 항안드로겐 효과가 있어 여성형 유방, 발기 부전이 생길 수 있고 다른 약물과의 상호 작용이 있을 수 있다. 드물게 착란, 간기능 저하, 혈구감소증이 생긴다. Famotidine과 nizatidine은 다른 약물과의 상호 작용이 적은 것으로 알려져 있다.

#### 7) 항우울제

항우울제는 일부 기능성 소화불량증 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(74%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

다양한 정신사회적 요소들이 기능성 소화불량증과 밀접하게 연관되어 있다.<sup>74-77</sup> 기능성 소화불량증 환자에서 가장 흔한 정신과 질환은 불안장애, 우울증, 신체형 장애이다.<sup>78-80</sup> 주로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)에 대한 연구가 많다. 13개의 연구에 근거한 1,717명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 항우울제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이었다.<sup>81</sup> 11개의 연구에 근거한 다른 메타분석에서도 항우울제 치료는 기능성 소화불량

증의 치료에 효과적이었다. 포함된 11개의 연구 중 대부분은 과민성 대장증후군 환자를 대상으로 하였고, 두 개의 연구만이 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 연구였다.<sup>82</sup> 하지만 이러한 임상적 효과와 위 배출능이나 위저부 적응 등과의 연관성은 적었다.

#### 8) 내시경 검사와 기능성 소화불량증

국내에서는 기능성 소화불량증의 진단 및 치료를 위한 초기 접근방법으로 위내시경 검사가 헬리코박터 검사 후 제균 치료보다 효과적이다. (Grade 1C, 권고수준: 높음, 증거수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(54%), 대체로 동의함(46%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

서구의 경우 소화불량증 환자에서 *Helicobacter pylori* 제균 치료 혹은 프로토펙프억제제 투여 후 반응이 없거나 재발한 경우 상부위장관내시경을 권하고 있고, 경도 증상이 있거나 일정 연령이 초과한 경우는 바로 상부위장관내시경을 권하고 있다.<sup>7,83</sup> 기준되는 연령은 미국의 경우 55세, 유럽은 45세이다. 무작위 연구에 기반한 메타분석 결과, 헬리코박터 검사 후 치료(test and treat)와 내시경 검사를 비교하면 증상호전에 대하여 유의한 차이가 없었다.<sup>84,85</sup> 아시아는 서구에 비해 위암이 흔하고 발병 연령이 낮으며, 특히 우리나라는 내시경 비용이 저렴하여 소화불량증 환자의 초기 진단법으로 내시경을 권장할 만하다.

유럽에서 실시된 연구에서 소화불량증에서 초기 검사로 민감도와 특이도가 높은 요소호기검사를 실시한 결과, 헬리코박터 음성군에서 소화성 궤양이 5%였으나 헬리코박터 양성군에서는 소화성 궤양이 45%로, 헬리코박터는 소화불량증으로 내원한 환자에서 소화성 궤양을 감별하는 진단적 가치가 높았다.<sup>86</sup> 또한 헬리코박터 검사의 부가적인 장점은 양성인 경우 제균 치료로 증상을 호전시킬 수 있다는 점이다. 헬리코박터



를 ‘검사 및 치료(test and treat)’하는 방법은 경험적 위산분비억제제 투여와 비교할 때 1년 후 증상 호전이 뛰어나(60% vs. 47%) 영국, 스코틀랜드, 캐나다 및 미국의 소화불량증 진료지침에서 초기 진단으로 헬리코박터 검사를 시행하여 양성인 경우 제균 치료를 하도록 권장한다.<sup>7-10,83</sup>

우리나라와 위암이나 헬리코박터의 역학 분포가 유사한 중국에서 14,101명을 대상으로 경고증상, 헬리코박터 검사 및 상부위장관내시경을 검사하였는데, 전체 환자 중 1.4% (202명)에서 위, 식도 및 십이지장 악성종양이 발견되었고, 이 중 18.9%는 45세 미만이었으며, 이 중 27.8%에서만 경고증상이 있었으며, 헬리코박터는 72%에서 양성이었다.<sup>87</sup> 저자들은 헬리코박터 검사 후 치료방법을 45세 미만에서 적용하는 경우 위암의 72.2%를 진단하지 못했고, 헬리코박터 검사 후 내시경을 시행하는 경우 16.7%에서 위암을 진단하지 못했기 때문에 소화불량증의 초치료로 헬리코박터 검사가 적절하지 않다고 시사하였다.<sup>87</sup> 국내의 자료를 살펴보면, 3차병원에서 소화불량증으로 상부위장관내시경을 실시한 환자에서 소화성 궤양에서 86.7%, 위암에서 77.8%, 비궤양성 소화불량증에서 54.2%에서 헬리코박터 양성이었다.<sup>88,89</sup> 최근 종합검진 수진자를 대상으로 로마기준 II에 합당한 기능성 소화불량증 환자 793명을 대상으로 한 연구에서 기능성 소화불량증의 62.5%, 대조군의 58.2%에서 헬리코박터 양성으로 양군 간의 유의한 차이가 없었다. 이러한 자료에 근거하여 소화성 궤양의 85%, 위암의 80%, 기능성 소화불량증의 60%에서 헬리코박터 양성으로 가정하고 민감도가 90%가 넘는 헬리코박터 진단방법으로 검사할 경우, 소화성 궤양이나 위암을 진단하는 헬리코박터 검사의 민감도는 85%, 특이도는 40% 내외이고 양성우도비 1.4, 음성우도비 0.4로 진단적 가치가 낮을 것이 예상된다. 그러나 현재까지 헬리코박터 검사 및 치료를 소화불량증 진단에 초기 접근법으로 전략을 세우고 비교한 무작위 대조군 연구가 없다. 국내 3차 기관에서 비궤양성 소화불량증 환자를 대상으로 내시경을 시행하기 전 혈청 헬리코박터 검사의 유용성을 이번 연구에서 40세 이하 308명 중에서 헬리코박터 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, 헬리코박터 양성 유무에 따른 악성 종양 진단율에는 차이가 없었다.<sup>90</sup> 즉, 소화불량증에서 헬리코박터 검사는 40세 이하에서는 기질적 질환의 85%가 소화성 궤양이므로 소화성 궤양을 진단할 민감도가 75-80% 내외이고, 40세 초과군에서는 위암 26%, 소화성 궤양 57%가 포함된 기질적 질환을 진단할 민감도가 60% 내외를 의미하여, 국내에서 소화불량증 진단에 헬리코박터 검사는 그 진단적 가치가 낮을 것으로 추정된다.

9) 헬리코박터 제균치료와 기능성 소화불량증

**헬리코박터 양성인 기능성 소화불량증에서 제균치료는 일부 환자에서 도움을 준다.** (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)  
**전문가 의견:** 전적으로 동의함(22%), 대체로 동의함(70%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

12개의 연구에 근거한 2,903명을 대상으로 한 메타분석 결과, 헬리코박터 제균 치료는 위약에 비해 증상 개선 효과가 있었다.<sup>8,91-99</sup> 위약군에서는 36%에서 효과를 보였으나 헬리코박터 제균 치료는 43%에서 증상 개선 효과가 있었다. 국내에서 헬리코박터 양성인 기능성 소화불량증에서 헬리코박터 제균 치료가 증상 개선에 미치는 효과를 이번 연구 결과는 매우 제한적이며 서로 상반되는 결과를 보이고 있어 추가 연구가 필요하다.<sup>100,101</sup>

소화불량증에서 헬리코박터가 양성일 경우 제균치료와 위산분비억제제를 비교한 연구결과를 살펴보면, 위산분비억제제 처방 후 53%에서 12개월 후 증상의 재발을 경험하였으나 헬리코박터 제균 후 12개월 뒤 증상 재발률이 산분비억제제에 비해 13-40% 감소하여 증상이 지속될 상대적 위험도가 유의하게 낮았다.<sup>102,103</sup> 그러나 이 연구에서는 헬리코박터 음성 환자가 빠져있는 제한점이 있다.

소화불량증 환자에서 헬리코박터 제균 치료의 효과로 임상 증상의 개선을 보이는 국내 및 아시아 연구 자료는 매우 제한적이다. 1998년 경주시 주변 23개동 주민 중 소화불량증 증상이 있는 510명을 대상으로 헬리코박터 혈청검사를 실시하여 375명이 양성으로 판정을 받았고, 이 중 304명이 위내시경을 실시하였다.<sup>100</sup> 소화불량증은 식후 불편감, 명치팽만감 및 통증, 트림, 속쓰림, 위산역류, 트림의 어느 증상이 최소 3개월 이상 지속된 경우로 정의하였고(5-Likert scale) 어느 증상이라도 5점 중 1점 이상 좋아지면 호전으로 간주하였다. 신속요소분해효소검사 양성인 204명(67.1%)였고, 이 중 비궤양성 소화불량증이 197명이었다. 제균 치료를 실시하고 1년 후 증상 호전은 제균이 완료된 군이 62.1%, 제균이 되지 않은 군은 59.6%로 양 군 간에 통계적 차이는 없었다. 이 등은 3차 병원으로 내원한 헬리코박터 파이로리 양성인 203명 중 소화불량증 환자 123명과 소화성 궤양 70명을 대상으로 제균 치료 후 전향적으로 평균 12개월까지 추적 관찰하였다.<sup>101</sup> 양 군 간에 헬리코박터 제균율은 차이가 없었고, 기능성 소화불량증군은 67.4%, 소화성궤양군은 72.5%에서 증상 호전이 있었고, 특히 소화불량증군에서 9개월 및 12개월 모두 헬리코박터 제균 치료군이 제균치료 실패군에 비해 유의한 증상 호전을 보였다. 그러므로 아직까지의 연구 결과로는 헬리코박터 양성인 기능성 소화불량증에서 증상 개선에 대한 효과가 서로 상반되는

결과를 보이고 있다.

국내의 기능성 소화불량증에서 헬리코박터 양성률은 50-65% 정도로 일반 인구와 비슷하고, 기능성 소화불량증의 유병률도 일반 인구집단의 11.7-12.2%로 높다. 그러므로 약 전 인구의 5%가 헬리코박터 양성인 기능성 소화불량증을 갖고 있다고 가정할 수 있어 그 의료비용은 매우 높을 것으로 예상된다. 또한 위암의 고위험군이라는 이유로 실패율이 많은 대상군에서 제균치료를 시행하는 경우 항생제 내성 균주가 증가할 수 있는 위험성이 있다. 그러므로 국내에서 기능성 소화불량증 환자에서 헬리코박터 제균 치료는 유효성에 대한 근거 및 비용효과에 대한 연구 결과가 도출되어야 하며 헬리코박터 제균 치료의 효과와 위험성을 모두 고려한 접근이 필요하다.

헬리코박터 제균 치료와 연관된 주요 부작용으로는 항생제 관련 위장관 이상 반응이 가장 흔하며, 묽은 변 혹은 설사, 구역, 구토, 복부팽만 및 복통 등의 증상이 동반되기도 한다. 국내 자료를 보면, 묽은 변 혹은 설사는 약제 투여 후 1주 동안 41%로 높으나 대부분 소실되며, 장내 가스, 복부 팽만, 복통 등이 흔했다.<sup>104</sup>

10) 점막 보호제

**점막 보호제는 일부 기능성 소화불량증 환자의 증상 호전에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고수준: 낮음, 증거수준: 낮음)**  
**전문가 의견:** 전적으로 동의함(4%), 대체로 동의함(62%), 일부 동의함(23%), 대체로 동의하지 않음(12%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

일본과 서양의 보고에서 점막 보호제는 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 증상 호전을 보였다.<sup>105,106</sup> 무작위, 이중 맹검법의 위약과 비교한 보고에서 81명의 기능성 소화불량증 환자에서 rebapamide를 4주 투여 후 위약과 비교하였을 때 팽만감, 트림, 통증 등의 일부 증상에서 호전을 보였다.<sup>105</sup> 외국의 다기관 연구에서는 rebapamide 2주 투여시 치료 중 증상이 호전되는 경향을 보였다.<sup>106</sup> Ecbet sodium에 대한 국내 연구에서는 소화불량증의 증상을 호전시키고, cimetidine과 비교시 효능이 뒤지지 않았다.<sup>107,108</sup> Teprenone, eupatilin 등도 미란성 위염 환자에서 자각 증상의 개선을 보였으나,<sup>109,110</sup> 아직까지 기능성 소화불량증에 대한 점막 보호제의 연구는 부족한 실정이다.

11) 위저부 이완제

**기능성 소화불량증 환자의 일부에서 위저부 이완제가 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)**  
**전문가 의견:** 전적으로 동의함(11%), 대체로 동의함(61%), 일부 동의함(29%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

Sumatriptan, buspirone, cisapride, tegaserod 등 위저부 이완제는 위의 근위부를 확장시키고 긴장도를 조절하여 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 증상 호전에 도움을 준다.<sup>111-115</sup> 기능성 소화불량증 환자의 40%에서 식후 위저부의 이완 장애를 보이며 조기 포만감, 체중 감소가 나타난다는 결과가 보고되어 있다.<sup>111</sup> 5-HT<sub>1</sub> 수용체작용제인 sumatriptan을 사용하면 위저부의 이완이 유발되어 조기 포만감을 호소하는 환자들에 도움이 된다.<sup>111</sup> Buspirone 역시 5-HT<sub>1</sub> 수용체작용제이며 용량에 비례하여 위 근위부를 이완시키는 것으로 알려졌다.<sup>113</sup>

12) 내장 과감각 억제제

**내장 과감각 억제제가 기능성 소화불량증 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)**  
**전문가 의견:** 전적으로 동의함(4%), 대체로 동의함(78%), 일부 동의함(19%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

기능성 소화불량증 환자는 위의 팽창 자극에 대해 민감하여 정상인과 비교하여 낮은 자극에도 불쾌감이 유발된다.<sup>114,116</sup> 기능성 소화불량증 환자의 34%에서 위팽창에 대한 과민성이 관찰되었고, 또한 식후 통증, 트림, 체중 감소의 빈도가 높았다.<sup>117</sup> 5-HT<sub>3</sub> 수용체길항제인 그라니세트론은 상부 및 하부 위장관에 대한 내장 진통효과가 있는 것으로 나타났으며, 오피오이드 촉진제 중 κ촉진제인 fedotozine은 위 확장시 민감도를 감소시켜 주며 기능성 소화불량증 환자에서 통증이나 팽만감을 호전시켜 준다.<sup>118,119</sup> 콜레시스토키닌 길항제도 효과가 있는 것으로 보고되며, 소마토스타틴 유사물질인 옥트레오타이드는 장 확장시 팽창도에 영향 없이 민감도를 호전시킨다.<sup>120,121</sup>

13) 정신치료

**증상이 심하고, 약물 치료에 반응이 없는 기능성 소화불량증 환자에서 정신 치료가 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 낮음, 증거수준: 중등도)**  
**전문가 의견:** 전적으로 동의함(8%), 대체로 동의함(62%), 일부 동의함(31%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

정신치료 중 통찰치료(insight-oriented psychotherapy), 휴식과 스트레스 관리 훈련, 인지 행동 치료, biofeedback, 최면 요법 등이 기능성 소화불량증의 치료에 사용되어 왔다.<sup>122,123</sup> 4개의 연구에 근거한 404명을 대상으로 한 메타분석에서는, 정신치료에 대한 보고들을 분석한 결과 포함된 개체수가 적고 또한 탈락자의 비율이 높아 그 효용성을 판단하기 힘들다고 하였으나, 각각의 논문 결과는 정신치료가 대증요법에 비해 기능성 소화불량증의 증상 호전에 도움을 준다고 하였다.<sup>81,124-128</sup>

## 요 약

- 1) 기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상양상을 보이는 이질적인 질환군이며 증상을 유발할 수 있는 기저 병태생리를 추정하여 이를 교정해주는 약물들을 조합하는 치료가 효과적이다.
- 2) 생활습관의 개선 및 식이요법은 기능성 소화불량증의 증상 호전에 도움을 줄 수 있다.
- 3) 기능성 소화불량증 환자에서 프로톤펌프억제제는 치료에 효과적이다.
- 4) 제산제는 기능성 소화불량증 증상의 치료에 도움을 줄 수 있다.
- 5) 위장관 운동촉진제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이며, 증상 조절이 잘 되지 않는 경우 위장관 운동촉진제의 용량을 증가시킬 수 있으며 두 종류의 운동촉진제를 병합하여 사용하는 것도 효과가 있다.
- 6) 히스타민수용체길항제는 기능성 소화불량증의 치료에 효과적이다.
- 7) 항우울제는 일부 기능성 소화불량증 환자의 치료에 도움을 준다.
- 8) 국내에서는 기능성 소화불량증의 진단 및 치료를 위한 초기 접근방법으로 위내시경 검사가 헬리코박티 검사 후 제균 치료보다 효과적이다.
- 9) 헬리코박티 양성인 기능성 소화불량증에서 제균치료는 일부 환자에서 도움을 준다.
- 10) 점막 보호제는 일부 기능성 소화불량증 환자의 증상 호전에 도움을 줄 수 있다.
- 11) 기능성 소화불량증 환자의 일부에서 위저부 이완제가 치료에 도움을 준다.
- 12) 내장 과감각 억제제가 기능성 소화불량증 환자의 치료에 도움을 준다.
- 13) 증상이 심하고, 약물 치료에 반응이 없는 기능성 소화불량증 환자에서 정신 치료가 도움을 준다.

## REFERENCES

1. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-579.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 (Suppl 2):II37-II42.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
4. Jung HK, Keum BR, Jo YJ, Jee SR, Rhee PL, Kang YW. Diagnosis of functional dyspepsia: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:296-307.
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
6. 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.
7. Talley NJ, Vakili NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-1780.
8. National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care. [www.nice.org.uk/pdf/CG-017fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/CG-017fullguideline.pdf), 2004.
9. 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.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Dyspepsia: A national clinical guideline. [www.sign.ac.uk/pdf/sign68.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign68.pdf), 2003.
11. Lee KJ. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: therapeutic guideline for functional dyspepsia. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:25-29.
12. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-32.
13. Lieberman D, Fennerty MB, Morris CD, Holub J, Eisen G, Sonnenberg A. Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository. *Gastroenterology* 2004;127:1067-1075.
14. Ryu KH, Kim YH, Son HJ, et al. Various causes of dyspepsia: to determine organic and functional cause of dyspepsia. *Korean J Gastrointest Motil* 1998;4:112-117.
15. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to rome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:118-122.
16. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):123S-131S.
17. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1051-1057.
18. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995;40:1636-1641.
19. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-1255.
20. Boekema PJ, Samsom M, Roelofs JM, Smout AJ. Effect of coffee on motor and sensory function of proximal stomach. *Dig Dis Sci* 2001;46:945-951.
21. Lee SI. Functional dyspepsia. *J Korean Med Assoc* 2005;

- 48:48-60.
22. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-1065.
  23. Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:541-546.
  24. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001960.
  25. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47:473-480.
  26. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002;50(Suppl 4):iv36-iv41.
  27. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1395-1402.
  28. Wong WM, Wong BC, Hung WK, et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-506.
  29. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:575-579.
  30. Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis* 2005;37:87-91.
  31. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004;116:740-748.
  32. van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, et al. Esomeprazole 40mg once a day in patients with functional dyspepsia: The randomized placebo-controlled "ENTER" trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2096-2106.
  33. Goves J, Oldring JK, Kerr D, et al. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:147-157.
  34. Meineche-Schmidt V, Krag E. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcerlike or refluxlike dyspepsia in general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;3:125-130.
  35. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jönsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
  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. al-Quorain A, Larbi EB, al-Shedoki F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cisapride in Saudi Arabs with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:531-534.
  38. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 1):30-32.
  39. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB, et al. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia. The Canadian Cisapride Nud Study Group. *Can J Gastroenterol* 1997;11:127-134.
  40. Chung JM. Cisapride in chronic dyspepsia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993;195:11-14.
  41. 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.
  42. De Nutte N, Van Ganse W, Witterhulghé M, Defrance P. Relief of epigastric pain in nonulcer dyspepsia: controlled trial of the promotility drug cisapride. *Clin Ther* 1989;11:62-68.
  43. Francois I, De Nutte N. Nonulcer dyspepsia: effect of the gastrointestinal prokinetic drug cisapride. *Curr Ther Res* 1987;41:891-898.
  44. 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.
  45. Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with nonulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1987;42:814-822.
  46. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:368-374.
  47. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-1648.
  48. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-840.
  49. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, et al. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:153-160.
  50. Matsueda K, Hongo M, Sasaki D, et al. Therapeutic efficacy of novel agent (Z-338) in functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):A467.
  51. Rösch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:161-164.
  52. Talley NJ, Verlinden M, Snape W, et al. Failure of a motilin receptor agonist (ABT-229) to relieve the symptoms of functional dyspepsia in patients with and without delayed gastric emptying: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1653-1661.
  53. Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR, et al. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:525-

- 537.
54. Wood SF, Penney SC, Cochran KM. Cisapride in functional dyspepsia: a double-blind, placebo-controlled randomized trial in general practice patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 195:5-10.
  55. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:13-18.
  56. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-696.
  57. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57: 740-746.
  58. Cho YK, Choi MG, Kim SH, et al. The effect of mosapride on quality of life in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:160-167.
  59. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990;322:1028-1031.
  60. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005;54:455-460.
  61. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-1622.
  62. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S. Effect of treatment with cisapride alone or in combination with domperidone on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:221-228.
  63. Delattre M, Malesky M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 1985;37: 980-991.
  64. Hadi S. Clinical investigation of ranitidine in patients with gastritis. *Clin Ther* 1989;11:590-594.
  65. Kato M, Watanabe M, Konishi S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of famotidine in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl 2):S27-S31.
  66. Kelbaek H, Linde J, Eriksen J, Mungaard S, Moesgaard F, Bonnevie O. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985;217: 281-287.
  67. Müller P, Hotz J, Franz E, Simon B. Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study in the Federal Republic of Germany. *Arzneimittelforschung* 1994;44: 1130-1132.
  68. Nesland AA, Berstad A. Effect of cimetidine in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:629-635.
  69. Olubuyide IO, Ayoola EA, Okubanjo AO, Atoba MA. Non-ulcer dyspepsia in Nigerians clinical and therapeutic results. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;124:83-87.
  70. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: incidence of a non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:665-668.
  71. Singal AK, Kumar A, Broor SL. Cimetidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1989;11:390-397.
  72. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1765-1773.
  73. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286: G278-284.
  74. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:985-996.
  75. Kim JW, Kim SY, Kim CS, et al. Role of stress in functional dyspepsia. *Korean J Gastrointest Motil* 2002;8:146-152.
  76. Lee S, Park M, Choi S, Nah Y, Abbey SE, Rodin G. Stress, coping, and depression in non-ulcer dyspepsia patients. *J Psychosom Res* 2000;49:93-99.
  77. Locke GR 3rd, Weaver AL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:350-357.
  78. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J Psychosom Res* 1994;38:281-291.
  79. Lee KT, Rhee PL, Kim JJ, et al. A study on the psychologic factors in functional dyspepsia. *Korean J Med* 1996;51:595-601.
  80. Magni G, di Mario F, Bernasconi G, Mastropaolo G. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry* 1987;144:1222-1223.
  81. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with anti-anxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40:1036-1042.
  82. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
  83. 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.
  84. 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.
  85. 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.
86. 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.
  87. 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.
  88. 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.
  89. Park IS, Lee YC, Park HJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:457-470.
  90. 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.
  91. Blum AL, Talley NJ, O'Moráin C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin effect one year after treatment (OCAy) study group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-1881.
  92. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-2336.
  93. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roqué M, Gabriel R, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week—a meta-analysis of efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1141-1150.
  94. Lin CK, Hsu PI, Lai KH, et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:547-551.
  95. Koskenpato J, Farkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-2872.
  96. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U, et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:703-712.
  97. McColl KE, Murray LS, Gillen D, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1002.
  98. Miwa H, Nagahara A, Sato K, et al. Efficacy of 1 week omeprazole or lansoprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy for *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:317-321.
  99. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rác I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;318:833-837.
  100. Kim SH, Hong DY, Kang PS, et al. Community-based *Helicobacter pylori* screening and its effects on eradication in patients with dyspepsia. *Korean J Prev Med* 2000;33:285-298.
  101. Lee EJ, Gham CW, Park TW, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the improvement of the symptoms in patients with functional dyspepsia and peptic ulcer disease. *Korean J Med* 2006;71:141-148.
  102. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-1016.
  103. Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A50.
  104. Kwon SB, Lee KL, Kim JS, et al. Antibiotics-associated diarrhea and other gastrointestinal abnormal responses regarding *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:229-235.
  105. Miwa H, Osada T, Nagahara A, et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1826-1831.
  106. Talley NJ, Riff DS, Schwartz H, Marcuard SP. Double-blind placebo-controlled multicentre studies of rebamipide, a gastro-protective drug, in the treatment of functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1603-1611.
  107. Yang Kim H, Hahm KB, Choi MG, et al. Prospective multi-center trial for the efficacy of ecabet sodium on the relief of dyspepsia in Korean patients with chronic gastritis. *J Clin Biochem Nutr* 2007;41:160-168.
  108. Lee JH, Kim JJ, Hahm KB, et al. Efficacy and safety of ecabet sodium on functional dyspepsia: a prospective, double-blinded, randomized, multi-center controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:2756-2761.
  109. Seol SY, Kim MH, Rew JS, Choi MG. A phase III clinical trial of stillen(TM) for erosive gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2004;28:230-236.
  110. Sakamoto C, Ogoshi K, Saigenji K, et al. Comparison of the effectiveness of geranylgeranylacetone with cimetidine in gastritis patients with dyspeptic symptoms and gastric lesions: a randomized, double-blind trial in Japan. *Digestion* 2007;75:215-224.
  111. 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.
  112. Tack J, Coulie B, Wilmer A, Andrioli A, Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000;46:468-473.
  113. Van Oudenhove L, Kindt S, Vos R, Coulie B, Tack J. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1326-1333.

114. Tack J, Broeckaert D, Coulie B, Janssens J. The influence of cisapride on gastric tone and the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:761-766.
115. Tack J, Vos R, Janssens J, Salter J, Jauffret S, Vandeplassche G. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031-1037.
116. Camilleri M, Coulie B, Tack JF. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001;48:125-131.
117. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-535.
118. Moss HE, Sanger GJ. The effects of granisetron, ICS 205-930 and ondansetron on the visceral pain reflex induced by duodenal distension. *Br J Pharmacol* 1990;100:497-501.
119. Read NW, Bardhan KD, Whorwell PJ, et al. Fedotozine in functional dyspepsia: results of a 6-week placebo-controlled multicenter therapeutic trial. *Gastroenterology* 1995;108(Suppl):A676.
120. Boulant J, Fioramonti J, Dapoigny M, Bommelear G, Bueno L. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distension in dogs. *Gastroenterology* 1994;107:1059-1066.
121. Bradette M, Delvaux M, Stsumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. *Dig Dis Sci* 1994;39:1171-1178.
122. Talley NJ, Owen BK, Boyce P, Paterson K. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:277-283.
123. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-1785.
124. Soo S, Forman D, Delaney BC, Moayyedi P. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1817-1822.
125. Bates S, Sjoden PO, Nyren O. Behavioral treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Behav Ther* 1988;17:155-165.
126. Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S, Berstad A, Ursin H. Psychotherapy in functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 1994;38:735-744.
127. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;119:661-669.
128. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-1785.