EDITORIAL

기능성 소화불량증에서 프로톤펌프억제제와 위장관 운동 촉진제 병합제의 효과

이주엽

계명대학교 의과대학 내과학교실

The Effect of Proton Pump Inhibitor and Prokinetics Combination Therapy for Functional Dyspepsia

Ju Yup Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Article: Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Controlled-release, Once-daily UIC201609/UIC201610 Combination Therapy for Functional Dyspepsia: Preliminary Study (Korean J Gastroenterol 2021;77:171-178)

기능성 소화불량증은 진료 현장에서 매우 흔하게 접할 수 있는 질환으로 로마 기준 III를 기준으로 한 국내 유병률은 8.1-46.0%로 다양하다.¹ 로마 기준 IV 진단 기준에 따르면 기능성 소화불량증은 불편한 식후 포만감(bothersome postprandial fullness), 불편한 조기 만복감(bothersome early satiation), 불편한 상복부 통증(bothersome epigastric pain), 불편한 상복부 속쓰림(bothersome epigastric burning) 중 1가지 이상의 증상이 진단 6개월 이전부터 있었으며, 최근 3개월 이내에도 지속될 때로 정의한다.² 기능성 소화불량증의 두 가지 아형에는 식후불편 증후군(postprandial distress syndrome, PDS), 상복부통증 증후군(epigastric pain syndrome, EPS)이 있으며, 두 가지 아형의 증상이 중복된 경우인 중복 증후군도 있다.³

국내에서 시행된 로마 기준 III를 이용한 인구 기반 단면적 연구에서는 20세에서 69세의 일반인 5,000명을 대상으로 전화 인터뷰 조사를 하였는데, 검사되지 않은 소화불량증(uninvestigated dyspepsia)의 유병률은 7.7%였고, PDS와 EPS가 각각 5.6%,

4.2%였다. PDS와 EPS가 중복되는 경우는 검사되지 않은 소화불량증 환자 중 27.1%였다.⁴ 반면, 소화불량증으로 내원한 환자 대상 연구에서는 일반인 대상 연구보다 아형 분류가 어렵다는 연구도 있다. 만성 위장관 증상으로 내원한 환자 391명을 대상으로 한 국내 연구에서 기능성 소화불량증 환자 180명 중 74.4%가 PDS, 5.0%가 EPS였으며, 2.2%가 중복되었고, 18.3%는 두 아형으로 분류되지 않았다.⁵ 이외 여러 기능성 소화불량증 아형 분류 연구를 종합해볼 때 PDS와 EPS가 중복되는 경우가 많을 수 있고 아형 분류가 쉽지 않을 수 있겠다.⁶

기능성 소화불량증의 치료에서 PDS 환자에서는 위장관 운동 촉진제가 EPS 환자에서는 위산분비억제제가 우선적으로 추천된다.⁷ 하지만, 실제 진료 현장에서는 이 두 가지 아형을 구분하기는 쉽지 않고 전술한 바와 같이 두 가지 아형이 같이 나타나는 중복 증후군도 많다. 따라서, 우리나라 기능성 소화불량증 환자 치료에 있어서는 프로톤펌프억제제와 위장관 운동 촉진제를 병합하여 사용하는 것이 더 유리할 수 있겠고 실제 진료 현장에서도 두 가지 약제를 조합해서 사용하는 경

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이주엽, 42601, 대구시 달서구 달구벌대로 1035, 계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과

Correspondence to: Ju Yup Lee, Department of Gastroenterology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea. Tel: +82-53-258-4349, Fax: +82-53-258-4343, E-mail: leejygi@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

우가 매우 흔하다.^{7,8} 하지만, 기능성 소화불량증에서 프로톤 펌프억제제와 위장관 운동 촉진제 병합 치료에 대한 연구 결과는 드물다.

이번 호에 발표된 Lee 등⁹의 연구에서는 기능성 소화불량증 치료의 두 근간인 프로톤펌프억제제(라베프라졸)와 위장관 운동 촉진제(모사프라이드)의 병용제제인 UIC201609/UIC201610의 효과 및 안전성을 시험하고자 하였다. 특히 주목할 점은 하루 1회 투여가 가능한 모사프라이드 15 mg 서방정을 사용하여 프로톤펌프억제제와 위장관 운동 촉진제 병용제제를 1일 1회 복용하여 복약 순응도를 극대화하였다는 것이다. 기존의 위장관 운동 촉진제는 모두 1일 3회 투여가 권장되므로 환자의 복약 순응도가 떨어질 수 있다. 최근 연구에서 기능성 소화불량증 PDS 아형 환자에서 모사프라이드 서방정이 기존 5 mg 1일 3회 복용정과 비교하여 소화기 증상 점수 개선에 있어 열등하지 않음이 증명되었고,¹⁰ 2020년 개정된 국내 기능성 소화불량증 가이드라인에도 모사프라이드 15 mg 서방정이 등재되게 되었다.⁷

또 하나의 주목할 점은 위장관의 기질적인 원인을 최대한 배제하기 위해 *H. pylori* 음성인 경우만 등록하였다는 점이다. 기능성 소화불량증의 로마 기준에서는 *H. pylori* 감염은 기질적 원인이 아니기 때문에 기능성 소화불량의 배제 기준이 아니다. 하지만, *H. pylori* 감염은 명백하게 위점막의 육안적, 현미경적 변화를 유발하여 위축성 위염과 장상피 화생의 원인이 된다.^{11,12} 한 메타 분석에서는 위장관 감염 후 기능성 소화불량증이 약 2배 정도 증가하는 것으로 나타났으며,¹³ 염증-면역 회로가 기능성 소화불량증 발생에 중요한 역할을 한다는 제안도 있다.¹⁴ 아직까지 연구 결과들이 일관적이지 않아 추후 더 많은 연구가 필요하겠지만, *H. pylori* 감염은 기능성 소화불량증 발생에 관련이 있는 요인 중 하나로 고려되는데, 이는 *H. pylori* 감염이 조직학적 위염을 일으키고, 위장관 호르몬의 변화에도 일부 관여하며, 분자 병리적인 변화에도 영향을 줄 수 있다는 보고들에 기인한다.⁶ 이에 따라 2015년에 발표된 Kyoto consensus에서는 *H. pylori*를 소화불량증의 기질적인 요인으로 간주하여 *H. pylori* 연관 소화불량(HP-associated dyspepsia)이라는 용어를 사용하였으며, *H. pylori* 양성이면서 소화불량 증상이 있는 경우는 제균 치료를 먼저 시행하여 증상의 호전이 없을 때 기능성 소화불량증이라고 진단하고 있다.¹⁵

이번 연구에서 세 군 간의 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 무엇보다도 연구 계획 단계에서 설정된 군당 144명, 총 432명의 대상자를 모집하지 못하였고 예비 시험 형식으로 총 30명만 모집하여 각 군당 10명 전후의 환자만 등록된 것이 유의미한 결과가 도출되지 못한 주요 원인일 것이다. 하지만, 아형 중복이 많고 아형 분류가 어려울 수 있는 국내 기능성

소화불량증 환자의 현실을 고려할 때 프로톤펌프억제제와 위장관 운동 촉진제 서방정 병용제제 1일 1회 투약은 매우 필요한 치료제로 생각되며, 이런 점에서 이번 예비 연구는 매우 의미가 있다고 여겨진다. 이번 예비 연구의 단점 및 지적된 몇 가지 문제점을 보완한 프로토콜을 마련하여 병합요법의 효능을 확인하기 위한 발전된 대규모 임상시험을 기대해 본다.

REFERENCES

1. Lee H, Jung HK, Huh KC; Functional Dyspepsia Study Group in the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Current status of functional dyspepsia in Korea. *Korean J Intern Med* 2014;29:156-165.
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-1392.
3. Oh JH, Kwon JG. Functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2019;73:77-83.
4. Min BH, Huh KC, Jung HK, et al. Prevalence of uninvestigated dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in Korea: a population-based study using the Rome III criteria. *Dig Dis Sci* 2014;59:2721-2729.
5. Park JM, Choi MG, Cho YK, et al. Functional gastrointestinal disorders diagnosed by Rome III questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:279-286.
6. Park JK, Huh KC, Shin CM, et al. Current issues in functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:133-141.
7. Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26:29-50.
8. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:83.
9. Lee JW, Youn YH, Choi SC, Lee KJ, Kim N. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of a controlled-release, once-daily UIC201609/UIC201610 combination therapy for functional dyspepsia: preliminary study. *Korean J Gastroenterol* 2021;77:171-178.
10. Yoon H, Lee DH, Lee YH, et al. Efficacy and safety of UIC201609/UIC201610 in functional dyspepsia: a randomized, controlled trial. *Gut Liver* 2018;12:516-522.
11. Azuma T. Helicobacter pylori CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol* 2004;39:97-103.
12. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between Helicobacter pylori strains. *Intern Med* 2008;47:1077-1083.
13. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1558-1564.
14. Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16: 30-34.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.