

Original article

기능성 소화불량증 환자에 대한 한약복합제의 치료 효과: 무작위배정 표준치료제 위약 대조군 연구

김연미¹, 박양춘², 조정효², 강위창³, 손미원⁴, 홍권의¹

¹대전대학교 한의과대학 침구학교실,

²대전대학교 한의과대학 내과학교실,

³대전대학교 경영대학 응용통계학과,

⁴동아제약

Effect of Herb Medicine Treatment for Functional Dyspepsia: A Randomized Placebo-Controlled and Compared Standard Treatment Trial

Yeon-Mi Kim¹, Yang-Chun Park², Jeong-Hyo Jo², Wee-Chang Kang³,
Mi-Won Son⁴, Kwon-Eui Hong¹

¹Dept. of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Daejeon University

²Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

³Dept. of Applicative Statistics, College of Economics, Daejeon University

⁴Dong-A Pharm. co.. LTD

Objective: Functional dyspepsia is a prevalent disease. It impedes subjective quality of life. The purpose of this study was to examine the equivalent effect of herb medicine treatment (DA-9701) for functional dyspepsia.

Methods: In this randomized, single-blinded, placebo-controlled study, we compared a herb medicine (DA-9701) with standard treatment (mosapride) and placebo for the treatment of functional dyspepsia. 42 volunteers who satisfied the requirements were enrolled in study. Severity of dyspepsia was measured by Nepean Dyspepsia Index (NDI) and Functional Dyspepsia Quality of Life (FD-QOL) before and after treatments.

Results:

1. In the DA-9701 group, total key symptoms score was significantly lower and improve rate of key symptoms was higher than in the mosapride and placebo groups, but there were no statistically significant differences between three groups.
2. In the DA-9701 and mosapride groups, "nausea" and "bad breath" were significantly lower compared with the placebo group.
3. In the DA-9701 group, NDI Quality of Life scores were significantly higher, but there were no [other] statistically significant differences between the three groups.
4. In the DA-9701 and mosapride groups, FD-QOL scores were higher compared with the placebo group, but there were no statistically significant differences between the three groups.

Conclusion: Herb medicine treatment (DA-9701) is effective to improve the symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia.

Key Words : Herb medicine, functional dyspepsia, Nepean Dyspepsia Index, Functional Dyspepsia Quality of Life

• Received : 1 July 2009 • Revised : 3 September 2009 • Accepted : 10 September 2009

• Correspondence to : 홍권의(Kwon-Eui Hong)

대전 중구 대흥동 22-5 대전대학교부속한방병원 침구과

Tel : +82-42-229-6816, Fax : +82-42-253-3403, E-mail : hkeacu@dju.ac.kr

서론

기능성 소화불량증(functional dyspepsia)은 기질적인 원인 없이 지속적이거나 반복되는 상복부의 소화기 증상을 호소하는 임상증후군으로^{1,2)}, 그 양상이 복통이나 복부 불편감, 식후 포만감, 조기 만복감, 복부 팽만감, 식욕부진, 오심, 구토, 트림, 쓰림, 역류 등으로 매우 다양하게 나타난다³⁾.

전 세계 기능성 소화불량증의 유병률은 약 25% 정도로 추정되고 있으며⁴⁾, 국내에서는 13.4~25%로 조사되어 비교적 낮게 나타났으나 실제로는 더 높을 것으로 추정하고 있다^{3,5)}. 이렇듯 기능성 소화불량증은 주위에서 흔히 볼 수 있는 질환 중의 하나로, 만성적인 경과로 인해서 환자들의 삶의 질이 매우 저하되는 양상을 보인다⁶⁾. 그러나 다양한 병태생리기전으로 인하여 적합한 치료를 선택하기가 어려워 한의학적 치료에 대한 관심이 높아지고 있다^{6,7)}.

기능성 소화불량증은 한의학적으로 볼 때 內傷의 개념으로 접근할 수 있는데, 병인으로 보면 飲食傷에 해당하고, 병증으로는 腹痛(胃脘痛,心痛), 痞滿, 不思食, 不嗜食, 噯氣, 吞酸, 吐酸, 嘈雜, 懊懣, 惡心, 嘔吐의 범주에 해당한다⁸⁾.

위장운동 촉진제로 국내에서 널리 사용되어 온 시사프리드의 부작용이 알려지면서⁹⁾ 보다 안전하고 유효한 치료제의 개발을 위하여 다른 양약 제제에 대한 임상 연구^{10,11)}가 이루어지고 있다. 한약 제제에 대한 연구 역시 임상 연구¹²⁻¹⁴⁾와 실험 연구¹⁵⁻¹⁷⁾가 활발하게 이루어지고 있으나 무작위배정 대조군 임상연구는 찾아보기 어려운 실정으로 한약 제제의 효과에 대한 신뢰도 높은 근거를 제시할 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이에 본 연구에서는 확증형 임상시험을 위한 예비 연구(pilot study)로써, 기능성 소화불량증 환자 42명을 배정 후, 대상으로 한약 복합제(DA-9701)와 표준 치료제(mosapride) 및 위약(placebo)을 투여한 후 기능성 소화불량증 특이적 삶의 질 평가도구인 Nepean Dyspepsia Index(이하 NDI)와 Functional Dyspepsia Quality of Life(이하 FD-QOL)을 이용하

여 비교분석한 결과 약간의 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 8월 1일부터 2007년 3월 30일 사이에 임상시험 모집에 응모한 42명(남: 9, 여: 33)을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 피험자 모집

피험자는 인터넷(병원 홈페이지, 대전대학교 홈페이지), 생활정보지, 포스터를 이용하여 모집하였다. 직접 임상연구센터에 내원하거나 전화를 통하여 내원 일시를 예약한 다음 내원하도록 하였다.

2) 약물의 제조 및 복용 방법

약물의 구성을 살펴보면 한약 복합제(DA-9701)는 황갈색 장방형 정제 1정 중 백개자 100mg, 현호색 200mg, 흑축 200mg, 미결정셀룰로오즈, 유당, 전분 100mg으로 구성되었고, 표준 치료제(mosapride)는 회색 장방형 정제 1정 중 mosapride citrate 5mg으로 구성되었으며, 위약(placebo)은 회색 장방형 정제 1정 중 미결정셀룰로오즈, 유당, 전분 600mg으로 구성되었다. 위약을 포함한 모든 시험약은 KGMP 시설을 갖춘 동아제약에서 제조하였다.

한약 복합제의 안전성 검사는 상온, 상대습도 75±5%의 환경에서 기밀용기 상태로 이루어졌는데 정상, 구성약물, 함량 면에서 모두 3개월간 적합 판정을 받았다.

한약 복합제와 표준 치료제, 위약 모두 1일 3회, 1회 1정을 2주간 경구 투여하였다. 투여 기간은 조등¹⁸⁾이 Mosapride를 이용한 선행연구에 근거하여 2주간 시행하였으며, 한번 내원했을 때 1주간의 약물을 피험자에게 주었고, 다음 내원 시 남은 약물을 반납하도록 교육시켜 순응도 및 약물의 오용을 예방하였다.

3) 임상시험심사위원회 승인

임상시험에 참여를 신청한 지원자는 임상시험의 목적, 방법, 무작위배정 확률, 예견되는 위험이나 불편, 비밀보장, 보상, 중도 포기의 권리 등의 설명을 거쳐 자유의사에 의해 피험자 동의서에 서면 동의를 한 후 시험에 참여시켰다. 본 연구는 연구시작 전에 대전대학교 대전한방병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

4) 선정 기준

다음 사항에 모두 해당하는 경우 시험에 적합한 자로 선정하였다.

- (1) 20세 이상 70세 이하의 남녀
- (2) Rome II Criteria(Table 1)에 부합
- (3) 상복부 통증, 상복부 불편감, 상복부 쓰림, 조기 만족감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 오심의 증상 중 중등도(2점) 이상이 최소 2개, 총점의 합이 6점 이상
 - ① 증상이 없는 경우 0점
 - ② 경증(mild)이면 1점 : 의사가 문진에 의해 상기시켜 줄 경우 환자가 증상이 있다고 느끼는 정도이며 치료가 요구되지는 않는 경우
 - ③ 중등증(moderate)이면 2점 : 환자가 증상을 느끼지만 정상적인 일상 활동에 거의 지장이 없는 경우
 - ④ 중증(severe)이면 3점 : 환자가 증상을 느끼면서 정상적인 일상 활동에 방해를 받는 경우

5) 제외 기준

- (1) 위장관 수술을 받은 자(단, 맹장 적출술은 제외)
- (2) 위장관 출혈, 기계적 장폐색, 천공 등 위장관 운동 자극이 위험한 환자

(3) 소화기 계통의 효과 평가에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려진 질환을 가지고 있거나 지난 2년 내에 가지고 있었던 자

(4) 연구약물의 약효평가에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 자

(5) 간암 또는 간경변증, 만성 신부전, 울혈성 심부전 등으로 치료 중인 경우

(6) 임신부, 수유부 또는 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임기 여성

6) 임상 시험 실시

임상 시험에 참여를 신청한 지원자 중에서 인구학적 정보 청취, 이학적 검사(혈압, 맥박, 체온), 한의사의 병력 청취, 위내시경, 병리검사를 통하여 대상자를 선정하였다. 해당 환자가 피험자의 선정 기준에 적합하면 무작위배정방법에 따라 시험군 또는 대조군(mosapride군, placebo군)에 배정하였다. 약물 치료 시작 전에 NDI와 FD-QOL을 사용하여 피험자의 소화불량증 정도를 평가하고, 2주간 1일 3회씩 약물을 투여한 후 다시 NDI와 FD-QOL을 통하여 변화를 평가하였다.

피험자간의 정보교환으로 맹검 파괴 가능성이 있으므로 치료의 진위 여부를 임상연구기간이 종료할 때까지 피험자에게 밝히지 않도록 하였다. 연구자 그룹의 맹검 유지를 위하여 연구의사는 피험자의 적합성 판단, 동의서 획득, 일련번호 부여, 일정관리, 진료와 상담을 수행하고 연구의 진행을 총괄하지만 피험자가 어떤 종류의 치료를 받는지 알 수 없게 하였다. 임상 의사는 피험자에게 상담만 하고 질병의 정도, 기타 임상특성에 대한 정보는 제공되지 않도록 하고, 피험자와 직접 대화하지 않도록 하였다. 측정자는 NDI와 FD-QOL을 실시하고 피험자의 CRF

Table 1. Definition of Functional Dyspepsia in Rome II Criteria²⁾

At least 12 weeks, which need not be consecutive, in the preceding 12 months of:

1. Persistent or recurrent symptoms (pain or discomfort centered in the upper abdomen);
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).

를 작성하며 피험자와 대화하지만 CRF에 있는 내용을 단순히 질문하고 작성하고, 피험자가 어떤 처치를 받는지 모르도록 함으로써 단일 맹검의 약점을 보완할 수 있도록 하였다.

임상 시험 기간 동안 모든 실험군에서 탈락률(drop-out)은 없었다.

7) 증상 및 삶의 질 평가

유효성의 평가는 기능성 소화불량증에 대한 질병 특이적 삶의 질 평가도구인 NDI와 FD-QOL을 이용하여 수행하였다.

(1) NDI

- ① 증상점수표 : 15개 증상을 빈도, 강도, 피로운 정도로 나누어 평가하였다. 빈도는 2주간 증상이 며칠 동안 있었는지 5단계로, 강도는 6단계로, 피로운 정도는 5단계로 평가하였다.
- ② 삶의 질 평가문항 : 25문항, 5영역으로 구성되어 최저 1점에서 최고 5점으로 되어 있으나 계산할 때는 높은 점수가 삶의 질이 좋은 것을 의미하도록 문항 점수를 거꾸로 한다.
- ③ 가중치 문항 : 환자 자신에게 각 영역이 얼마나 중요한지 5단계의 가중치를 매기도록 하여 작성하였다.

(2) FD-QOL

섭식에 대한 질문 5문항, 활력에 관한 질문 4문항, 정서에 관한 질문 6문항, 사회적 기능에 관한 질문 6문항을 각각 5단계로 측정하며 계산할 때는 높은 점수가 삶의 질이 좋은 것을 의미하도록 문항 점수를 거꾸로 하여 시행하였다.

8) 평가 방법

(1) 주 평가변수

NDI 증상점수표에서 기능성 소화불량증과 연관이 높은 상복부 통증, 상복부 불편감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 오심의 8개 증상 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화

(2) 부 평가변수

- ① NDI 15가지 증상 점수 및 총 점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화
- ② NDI 영역 별 삶의 질 점수 및 총 점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화
- ③ 증상 호전을 : 주평가변수인 NDI 8개 소화불량 증상 총점수의 감소가 75% 이상을 현저한 효과, 50% 이상 75% 미만을 중등도 효과, 25% 이상 50% 미만을 경도 효과, 25% 미만을 무효 또는 악화로 판정
- ④ FD-QOL 영역 별 점수 및 총 점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화

약물치료의 안정성은 시험 수행기간과 수행 종료 후 이상반응에 대하여 평가함으로써 수행하였다.

9) 통계 및 검정

연속형 결과의 값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 시험 전후 변화의 유의성 평가는 대응표본 t-검정(paired t-test)을 사용하였고, 시험 전후 변화의 세 군 간의 차이에 대한 검정은 일원배치분산(ANOVA test)법을 사용하였다. 범주형 결과의 정리에는 도수와 분율을 사용하였으며, 군 간 차이 검정에는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였다. 또한, 순서형 범주형 자료(ordered categorical data)의 군 간 차이는 윌콕슨 순위합 검정법(Wilcoxon rank sum test)으로 평가 하였으며 신뢰도 검사는 Kappa 분석 방법을 사용하였다. 모든 통계분석은 Windows SAS Release 8.02로 수행하였으며 p값(p-value)이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

임상시험을 마친 42명은 무작위배정 결과 DA-9701군과 mosapride군, placebo군에 각각 14명씩 배정되었다. 남녀비, 평균연령, 키, 몸무게 모두 유의한 차이가 없었으며, 치료 전 증상 정도 역시 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Clinical Characteristics of Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

		DA-9701	mosapride	placebo	p-values	
					Fisher's exact test	ANOVA test
Total number		14	14	14		
Gender(n(%))	Male	5(35.71%)	1(7.14%)	3(21.43%)	0.240	
	Female	9(64.29%)	13(92.86%)	11(78.57%)		
Mean Age(y)		35.64±9.00a)	29.79±7.56	31.86±11.53		0.267
Height(cm)		163.71±9.50	162.36±6.61	163.50±10.14		0.910
Weight(kg)		62.29±11.57	58.71±10.05	60.29±10.78		0.684
Severity of dyspepsia symptom		10.57±2.62	12.71±4.51	11.79±3.21		0.287

a): Mean±standard deviation

Table 3. Surmise about Treatment in Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

Surmise about treatment(%)		DA-9701	mosapride	placebo	Fisher's exact test
		DA-9701	12(85.71)	4(28.57)	
mosapride		0(0.00)	8(57.14)	4(28.57)	0.000
placebo		2(14.29)	2(14.29)	7(50.00)	

2. 치료 방법에 대한 피험자의 추측 분석

피험자에 대한 맹검이 이루어졌는지 여부를 평가하기 위하여 시험 종료 후 피험자에게 본인이 받은 치료의 진위여부를 예측하도록 한 결과, 피험자가 어떤 치료를 받는지 어느 정도 예측하였던 것으로 나타났다(Table 3).

3. 기능성 소화불량증의 아형분류 및 변증에 따른 비교

따른 비교

기능성 소화불량증의 아형에 따른 분포를 평가한

결과 세 군 모두 운동이상형이 가장 많았고 그 다음이 쾌양형이었으며 비특이형은 없었다. 변증 분포를 평가한 결과 세 군 모두 肝胃不和형이 가장 많았으며, 아형분류와 변증 분포에서 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 4).

4. NDI의 소화불량 관련 주요증상 변화에 미치는 영향

1) NDI의 소화불량 관련 주요증상 점수 변화 비교
NDI 증상점수표의 15개 증상 중 기능성 소화불

Table 4. Subtype and Byeonjeung Type of Functional Dyspepsia in Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

Subtype		DA-9701	mosapride	placebo	Fisher's exact test
		Ulcer-like Dyspepsia	2(14.29)	2(14.29)	
Subtype	Dysmotility-like Dyspepsia	12(85.71)	12(85.71)	11(78.57)	1.000
	Unspecified Dyspepsia	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	
	Disharmony between liver and stomach syndrome	6(42.86)	8(57.14)	5(35.71)	
Byeonjeung Type	Stagnated meal syndrome	3(21.43)	4(28.57)	4(28.57)	0.305
	Spleen-stomach dampness-heat syndrome	0(0.00)	0(0.00)	1(7.14)	
	Simultaneous occurrence of cold and heat syndrome	3(21.43)	0(0.00)	4(28.57)	
	Hypofunction of spleen and stomach syndrome	2(14.29)	2(14.29)	0(0.00)	

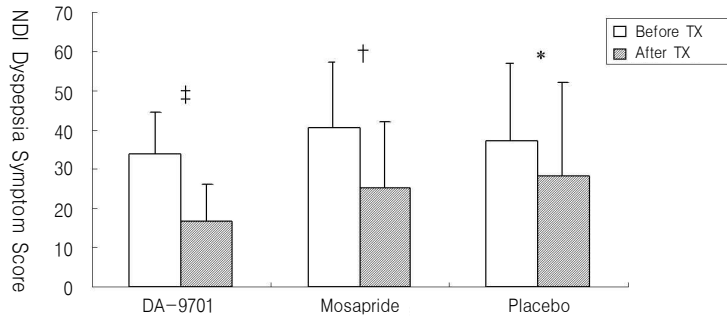


Fig. 1. Mean changes of dyspepsia key symptoms between before and after treatment with DA-9701, mosapride and placebo.

Before and after treatment, dyspepsia key symptoms score was measured using Nepean Dyspepsia Index. Statistically significance was evaluated with the scores of before and after treatment within each group but there were no statistical significance between three groups. (*: $p < 0.05$, † : $p < 0.01$, ‡ : $p < 0.001$)

량증과 연관이 높은 상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 오심의 8개 증상의 빈도, 강도, 괴로운 정도를 합한 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, 세 군 모두 유의한 감소를 보였다($p=0.0007$, $p=0.002$, $p=0.020$). DA-9701 군에서 증상의 감소가 상대적으로 컸으나 군 간 감소의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 1).

2) NDI 소화불량 관련 주요증상 호전을 비교

NDI의 소화불량 관련 주요 8개 증상의 총점수가 75% 이상 감소한 것을 현저한 효과, 50%이상 75% 미만 감소한 것을 중등도 효과, 25%이상 50%미만 감소한 것을 경도 효과, 25% 미만 감소한 것을 무효 또는 악화로 판정하여 증상 호전율을 비교한 결과, DA-9701군에서 전반적으로 높은 경향을 보였고

다음으로 mosapride군, placebo군 순이었다. 이들 군 간의 호전을 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 5).

5. NDI 15개 증상의 변화에 미치는 영향

세 군에서 NDI 증상점수표의 개별 증상 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, DA-9701군과 mosapride군에서 오심과 숨쉬기 힘들음이 placebo군에 비하여 유의성 있게 감소하였으며, mosapride군에서 흉번이 placebo군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 나머지 증상점수에서는 통계적 유의성이 없었다(Table 6).

6. NDI 삶의 질 영역별 점수의 변화에 미치는 영향

Table 5. Changes of Improve Rate of Key Symptoms in Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

	DA-9701	mosapride	placebo	Wilcoxon rank sum test
Excellent($\geq 75\%$)	2(14.29)	3(21.43)	2(14.29)	0.269
Good($75\% >$, $50\% \leq$)	5(35.71)	4(28.57)	3(21.43)	
Moderate($50\% >$, $25\% \leq$)	4(28.57)	3(21.43)	0(0.00)	
Poor($< 25\%$)	3(21.43)	4(28.57)	9(64.29)	

Table 6. Mean Changes of NDI Symptoms in Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

Symptom	DA-9701	mosapride	placebo	ANOVA test
Pain in upper abdomen	-0.93±3.34 ^①	-1.14±3.84	-1.07±3.81	
Discomfort in upper abdomen	-1.79±1.97 [‡]	-2.64±3.18 [‡]	-1.79±2.64*	0.615
Burning in upper abdomen	-1.71±2.95*	-0.79±2.91	-0.86±3.76	0.701
Inability to finish a regular meal	-2.79±3.45 [‡]	-1.14±2.54	-1.29±2.58	0.261
Fullness after eating	-2.64±4.11*	-2.14±2.60 [‡]	-1.00±2.42	0.373
Pressure in upper abdomen	-2.93±2.67 [‡]	-2.86±3.72*	-1.43±2.98	0.375
Bloating in upper abdomen	-2.07±3.27*	-2.71±3.47*	-1.64±3.41	0.703
Nausea	-2.36±1.91 [‡]	-2.00±3.82	+0.07±1.00	0.032*
Heartburn	-0.36±1.45	-1.07±1.64*	+0.79±2.08	0.025*
Cramps in upper abdomen	-0.79±2.15	-0.57±2.44	-0.93±2.43	
Chest pain	-0.43±1.02	-0.79±2.86	-0.43±1.16	
Bitter tasting fluid that comes to your mouth	-0.64±1.55	-1.43±1.95*	-0.21±1.63	0.179
Burping	-0.50±2.56	-2.29±4.10	-2.14±3.16*	0.301
Vomiting	-0.57±1.45	-0.64±2.87	+0.36±1.34	
Bad breath	-1.50±2.98	-1.50±1.51 [‡]	+0.36±0.74	0.024*
Total symptom score	-22.00±18.32 [‡]	-23.71±21.20 [‡]	-11.21±15.19*	0.163

([‡]: p<0.05, [†]: p<0.01, [‡]: p<0.001)

세 군에서 NDI 삶의 질 영역별 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, DA-9701군의 개선 정도가 상대적으로 컸으나 세 군 간 개선 정도의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 7).

7. FD-QOL 영역별 점수의 변화에 미치는 영향

세 군에서 FD-QOL 영역별 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, mosapride 군에서 상대적으로 크게 개선되었고 다음으로 DA-9701군이었으며 placebo군에서의 개선 정도는 mosapride군, DA-9701군에 비하여 상대적으로 적었다. 이들 세 군 간 개선 정도의 차이는 통계적으로 유의

하지 않았다(Table 8).

8. 이상 반응

연구 기간 중 모든 실험군에서 이상 반응은 발생하지 않았다.

고 찰

소화불량증(dyspepsia)은 상부 위장관에 관련되어 일어나는 지속적이고 산발적인 소화기 증상들의 복합체로, 병원에 내원하는 환자들이 가장 많이 호소하는 증상 중의 하나이며 그 호소되는 양상이 매우 다양하다^{4,19)}. 크게 증상을 유발시킨 원인이 명백한

Table 7. Mean Changes of NDI Quality of Life Score in Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

	DA-9701	mosapride	placebo	ANOVA test
Interference	17.58±17.20 [‡]	13.19±22.58*	5.91±9.99*	0.212
Knowledge/control	19.90±18.25 [‡]	13.27±21.22*	5.36±15.39	0.126
Eat/drink	15.48±15.97 [‡]	8.33±21.18	7.74±16.17	0.454
Sleep disturb	14.29±18.25*	13.39±25.69	4.46±10.52	0.336
Total score	16.81±15.16 [‡]	12.04±20.91	5.87±9.71*	0.203

([‡]: p<0.05, [†]: p<0.01)

Table 8. Mean Changes of FD-QOL Score in Three Patients Groups Treated with DA-9701, Mosapride and Placebo

	DA-9701	mosapride	placebo	ANOVA test
Eating status	12.14±20.54*	9.29±13.85*	6.07±26.76	0.749
Liveliness status	19.20±25.65*	18.75±23.39*	7.14±24.50	0.347
Psychological	12.80±24.65	15.18±26.88	7.74±25.83	0.740
Role-functioning status	12.50±26.45	17.56±25.43*	2.68±23.66	0.295
Total score	14.16±20.31*	15.19±19.65*	5.91±19.77	0.409

(*: p<0.05)

경우와 증상을 유발시킨 병태생리나 현미경적 소견이 있는 경우 그리고 증상을 일으킬만한 원인이 없는 경우의 3영역으로 구별할 수 있는데, 기능성 소화불량증은 기질적, 생화학적인 원인이 명백하지 않은 두 번째와 세 번째의 영역을 정의한다^{1,4)}. 즉, 기능성 소화불량증은 기질적인 원인이 없이 상복부의 통증이나 불편감이 만성적이거나 반복적으로 발생하는 질환으로 정의할 수 있다^{1,2)}. 김 등²⁰⁾은 위장관 증상을 호소하는 환자의 81%가 기질적 원인이 없었으며 그만큼 이 질환이 흔하기도 하지만 치료도 쉽지 않다고 보고한 바 있다.

전 세계 기능성 소화불량증의 유병률은 약 25% 정도로 추정되는데⁴⁾ 영국에서는 38-41%, 스웨덴에서는 32%로 보고되고 있다^{21,22)}. 국내의 경우 전국적인 표본인구조사는 아직 되어 있지 않아 그 유병률이 비록 정확히 알려지지는 않았으나 이 등⁵⁾은 13.4%라고 보고하였고 김²³⁾은 15.4%라고 보고하였으며 최⁴⁾는 15.5%로 조사되었으나 제산제나 산분비억제제 등의 약제 사용군을 포함하면 25%로 추정할 수 있다고 보고하였다. 이들 연구에 의하면 국내 기능성 소화불량증의 유병률은 타국에 비하여 비교적 낮게 나타났으나 실제로는 더 높을 것으로 추정하고 있다³⁾.

기능성 소화불량증은 다양한 증상양상을 보이는데 여기에는 여러 가지 다른 병태생리가 관여된다⁷⁾. 그 주요 병태생리로는 위 배출능의 지연, 식후 위저부의 이완장애, 위 팽창에 대한 과민성, 위 평활근의 전기 생리학적 이상, 위산과다분비, 위-식도역류, 헬리코박터 파일로리 감염, 십이지장의 지방이나 산

에 대한 이상 반응, 자율신경 이상, 정신적 및 환경적 요인, 유전적 요인 등이 거론되고 있다^{7,13)}.

이렇듯 기능성 소화불량증은 여러 가지 병태생리 기전이 작용하여 나타나기 때문에 적합한 치료를 선택하는 것이 어려우며²⁴⁾, 대부분 증상의 호전과 악화가 반복되면서 만성적인 경과를 보이므로 많은 기능성 소화불량증 환자들은 삶의 질이 저하되는 양상을 보인다²⁵⁾.

기능성 소화불량증은 한의학적으로 볼 때 內傷의 개념으로 접근할 수 있는데, 병인으로 보면 飲食傷에 해당하고, 병증으로는 腹痛(胃脘痛, 心痛), 痞滿, 不思食, 不嗜食, 噯氣, 吞酸, 吐酸, 嘈雜, 懊懣, 惡心, 嘔吐의 범주에 해당한다. 東垣의 “惟其不足故補益 惟其有餘故消導”가 치료원칙이라 할 수 있으며 消導之劑와 補益之劑로 구분하여 치료한다⁸⁾.

기능성 소화불량증에 대한 한약 연구로 임상 및 동물실험이 활발히 이루어지고 있는데 임상 연구로는 內消和中湯¹²⁾, 半夏瀉心湯¹³⁾, 二陳湯¹⁴⁾ 등이 증상을 감소시키고 삶의 질을 향상시킨다는 보고가 있었고, 실험적 연구로는 六君子湯¹⁵⁾, 內消散¹⁶⁾, 正傳加味二陳湯¹⁷⁾ 등의 흰 쥐의 위장관 운동에 대한 효능 및 작용기전이 조사된 바 있다. 그러나 대조군을 설정하지 않았거나 신뢰성 있는 평가가 이루어지지 않은 연구들이 대부분으로, 보다 신뢰도 높은 무작위 배정 대조군 임상연구는 찾아보기 어려운 실정이다. 위장운동 촉진제로 기존에 기능성 소화불량증에 널리 사용되어 온 시사프리드가 심부정맥의 위험인자를 가진 환자에게 투여될 경우 드물게 중대한 심부정맥을 유발할 수 있다는 보고가 있는 후⁹⁾ 보다 안

전하고 유효한 치료제의 개발이 필요한 현 상황에서 한약 제제의 효과에 대한 신뢰도 높은 근거를 제시할 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이에 기능성 소화불량증 환자 42례를 대상으로 한약 복합제(DA-9701)와 표준 치료제(mosapride) 및 위약(placebo)을 투여한 후 투여 전후의 증상과 삶의 질에 대하여 기능성 소화불량증 특이적 삶의 질 평가도구인 Nepean Dyspepsia Index(이하 NDI)와 Functional Dyspepsia Quality of Life(이하 FD-QOL)을 이용하여 측정함으로써 한약복합제와 표준 치료제 및 위약의 치료 효과를 비교분석하였다.

DA-9701은 1정 당 백개자 100mg, 현호색 200mg, 흑축 200mg, 미결정셀룰로오즈, 유당, 전분 100mg으로 구성되었다. 백개자는 性은 溫 無毒하고 味는 辛하며 利氣散結, 通絡止痛하는 효능이 있어 脇脹痛, 痰滯經絡關節麻木, 疼痛, 痰濕流注 등을 치료한다²⁶⁾. 피부, 점막을 자극하여 그 국소와 관련이 있는 장기, 관절, 근육 등에 혈류를 증가시켜 통증을 완화하며, 식욕을 증강해주고 위의 찬 기운을 경감해주는 효과가 있다²⁷⁾. 현호색은 性은 溫 無毒하고 味는 辛苦하며 活血散瘀, 利氣止痛하는 효능이 있어 胸脇脘腹疼痛, 經閉痛經, 產後瘀阻, 跌撲腫痛 등을 치료하며 오심, 구토, 상복부 통증 등에 사용된다^{26,28)}. 중추안정작용, 최면작용이 있고 위액분비를 억제하여 항궤양작용을 갖으며 진경 효과와 진통 효과가 있어 신경통 주사제로 사용되기도 한다²⁷⁾. 흑축은 性은 寒 有毒하고 味는 苦하며 瀉水通便, 消痰滌飲, 殺蟲攻積하는 효능이 있어 水腫脹滿, 二便不通, 痰飲積聚, 蟲積腹痛, 蛔蟲, 條蟲病 등을 치료한다²⁶⁾. 사하활성성분이 있으며 복부팽만, 변비, 간경변, 만성신염 등에 사용한다^{27,28)}. 이 세 약물은 기를 고르게 하고 담결을 풀어주며 통증을 완화하는 효능이 있어 기능성 소화불량증의 효과적인 치료제로서의 가능성이 있는 것으로 사료된다.

Mosapride는 1정 당 mosapride citrate 5mg으로 구성되었다. Mosapride citrate는 선택성 높은 5-hydroxytryptamine4(5-HT4) 수용체 작용제이다²⁹⁾. 장근 신경총의 5-HT4 수용체에 작용하여 acetylcholine의

분비를 촉진함으로써 위장관 운동을 촉진시키고^{29,30)}, 유동식과 고형식의 위배출을 뚜렷하게 향상시키며, 위산 역류를 효과적으로 감소시키는 효능이 있어 기능성 소화불량증에 효과가 있다고 알려져 있다^{10,29,30)}.

대상 환자 42명은 무작위배정 결과 DA-9701군과 mosapride군, placebo군에 각각 14명씩 배정되었다. 남녀비, 평균연령, 키, 몸무게 등의 인구학적 요소들에서 군 간 유의한 차이가 없었으며, 치료 전 증상의 정도 역시 유의한 차이가 없었다(Table 2). 따라서 본 연구는 비교성과 객관성의 확보에서 적절하였다고 생각된다. 단, 남녀비가 각각 5:9, 1:13, 3:11로 전반적으로 여성이 더 많은 것으로 나타났는데 이것은 국내의 다른 보고와 일치하는 결과로^{5,13)} 여성호르몬이 위장관 운동을 억제시키기 때문으로 추정하고 있다^{31,32)}.

치료 방법에 대한 피험자의 추측에서는 피험자가 어떤 처리를 받았는지 어느 정도 예측하였음을 알 수 있는데(Table 3) 이는 시험 기간 동안 placebo군이 불편감을 호소했던 것으로 보아 DA-9701의 증상 개선의 효과가 placebo보다 뛰어났기 때문에 추측이 가능했을 것으로 생각된다. 추후 연구에서는 추측 항목에서 맹검이 해제된 것인지 아닌지에 대한 분석이 추가되어야 할 것으로 보인다.

기능성 소화불량증은 로마기준 II에 의하면 환자들이 가장 불편해 하는 주증상을 기준으로 궤양형, 운동이상형, 비특이형으로 분류한다²⁾. 전형적인 소화성 궤양의 증상 즉, 상복부 통증을 주 증상으로 호소하면서 공복 시 통증, 식사로 완화되는 통증, 제산제로 완화되는 통증, 야간 통증, 수일 내지 수 주일을 간격으로 주기적으로 나타나는 통증 가운데 두 가지 이상에 해당되면 궤양형으로 분류하였고, 위내용물 정체 증상 즉, 상복부 불편감을 주 증상으로 호소하면서 식사 후 악화되고 조기 포만감, 식후 팽만감, 오심, 트림 또는 구토 중 두 가지 이상에 해당되면 운동이상형으로 분류하였다. 비특이형은 상기의 두 가지 아형에 해당되지 않는 경우이다²⁾. 본 연구에서 아형에 따른 분포를 평가한 결과 운동이상형이 각각 85.71, 85.71, 78.57%로 세 군 모두 가장 많

왔고 그 다음이 쾌양형으로 나타났다(Table 4). 이는 기존 국내의 다른 보고^{3,5)}와 일치하는 결과로 이로부터 기능성 소화불량증의 증상을 개선시키기 위해서는 위장관 운동을 촉진시키는 것이 중요한 변수가 될 것으로 생각된다.

기능성 소화불량증은 肝胃不和, 飲食停滯, 脾胃濕熱, 寒熱錯雜, 脾胃虛弱으로 변증 분류할 수 있는데³³⁾ 본 연구에서 변증 분포를 평가한 결과 세 군 모두 肝胃不和형이 42.86, 57.14, 35.71%로 가장 많았으며(Table 4) 이 역시 국내의 다른 보고와 일치하였다³⁴⁾. 이는 정신사회적 요인(스트레스, 심리적 상태, 사회적 지지)이 위장관의 생리에 영향을 미쳐 위장 증상을 악화시키는 것³²⁾과 관련이 있는 것으로, 국내 기능성 소화불량증 환자의 경우 정신적, 환경적 요인이 크게 작용하는 것으로 생각된다. 아형 분류와 변증 분포에서 세 군 간 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

NDI는 Talley³⁵⁾에 의해서 개발된 기능성 소화불량증의 질병 특이적 삶의 질 평가도구로 신뢰도와 타당도, 내적 일치도가 검증되어 있고, 증상 변화와 전반적 삶의 질 점수의 변화에 대한 반응도가 높았으며³⁵⁻³⁷⁾ 또한 구성 타당도, 변별 타당도 및 공존 타당도에 대해 검증되어 있다^{35,36)}.

본 연구에서 주평가변수로 NDI 증상점수표의 15개 증상 중 기능성 소화불량증과 연관이 높은 상복부 통증, 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감 및 오심의 8개 증상의 빈도, 강도, 괴로운 정도를 합한 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교하였다. 그 결과 모든 군에서 시험 후의 증상 정도가 시험 전에 비하여 통계적으로 유의하게 개선되었으며 그 중 DA-9701군의 유의성이 높았으나 군 간 감소량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 1). 세 군 간의 차이에 통계적 유의성이 없었던 것은 본 연구의 표본 크기가 비교적 작았기 때문으로 생각된다. 본 연구와 동일한 연구 설계로 이들 차이를 유의수준 5%에서 80%의 검정력으로 규명하는데 필요한 표본의 크기를 계산하면 군 당 90명 즉 전체 270

명이 필요하다. 군 당 90명으로 임상시험을 수행하고 군 간 차이가 현재와 유사하게 나타난다면 DA-9701군에서의 증상 정도가 다른 군에 비하여 유의하게 개선된 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

주요증상의 호전율에서도 DA-9701군에서 전반적으로 높은 경향을 보였고 다음으로 mosapride군, placebo군 순이었다(Table 5). 따라서 DA-9701은 기능성 소화불량증의 주요 증상을 개선하는 효과를 가지고 있다고 볼 수 있다.

부평가변수로 NDI 15개 증상 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, DA-9701군에서는 상복부 불쾌감, 상복부 쓰림, 조기 만복감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감, 오심, 총합의 8개 항목에서, mosapride군에서는 상복부 불쾌감, 식후 포만감, 상복부 압박감, 상복부 팽만감, 흥변, 위산 역류, 숨쉬기 힘들, 총합의 8개 항목에서, placebo군에서는 상복부 불쾌감, 트림, 총합의 3개 항목에서 유의성 있는 감소 효과를 보였다. 세 군에서의 증상 정도 변화를 비교한 결과 DA-9701군과 mosapride군에서 오심과 숨쉬기 힘들, placebo군에 비하여 유의성 있게 감소하였으며 mosapride군에서 흥변이 placebo군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 나머지 증상점수에서는 통계적 유의성이 없었다(Table 6). 이는 기능성 소화불량증의 다양한 증상을 개선시키는 데 있어서 DA-9701군과 mosapride군이 placebo군에 비하여 보다 효과적임을 의미한다.

사람들의 평균 수명이 증가하면서 임상에 있어서도 삶의 양보다는 삶의 질이 중요한 부분이 되어가고 있다³⁸⁾. 기능성 소화불량증은 생명을 위협하지는 않지만 만성적으로 반복되며 개인적, 사회적으로 많은 비용을 수반하므로 삶의 질에 큰 영향을 미치는 질환이다³⁹⁾. 위장관 증상 때문에 사회생활을 제대로 하지 못하게 되면 정신적 긴장이 오고, 이는 다시 위장관의 생리에 영향을 주어 증상을 악화시킨다. 반대로 위장 증상이 개선되면 정신사회적인 요인에 긍정적인 영향을 주게 되어 삶의 질의 여러 영역이 개선될 것으로 추정할 수 있다¹⁸⁾. 따라서 기능성 소

화불량증에 대한 임상 시험의 결과를 평가하는데 있어서 삶의 질의 개선 여부를 조사하는 것은 중요하다고 생각된다. NDI 삶의 질 영역별 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, DA-9701군은 삶의 질의 모든 영역에서 통계적으로 유의하게 개선되었고, mosapride군은 일상 활동의 저해와 지식/조절 면에서 유의성 있게 개선되었으며 수면방해와 총합에서 경계수준의 유의성을 보였다. Placebo군은 일상 활동의 저해와 총합부분에서 유의성 있게 개선되었고 먹고 마시는 부분에서 경계수준의 유의성을 보였다. 세 군에서의 삶의 질 개선 정도를 비교한 결과 DA-9701군, mosapride군, placebo군의 순으로 개선되었으나 세 군 간 개선 정도의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 7). 이로써 DA-9701은 기능성 소화불량증 환자의 삶의 질을 개선시키는 데 있어서 통계적 유의성은 보이지 않았으나 mosapride, placebo에 비하여 상대적으로 우수한 효과를 지니고 있음을 알 수 있다.

이상의 결과에 의하면 기능성 소화불량증의 증상 정도를 완화하고 삶의 질을 개선하는 데 있어서 DA-9701은 대표적인 위장관 운동 촉진제로 알려진 mosapride에 비하여 동등 이상의 효과를 가지고 있다고 볼 수 있다.

FD-QOL은 우리나라 환자를 대상으로 개발된 기능성 소화불량증 삶의 질 평가도구로, 타당도와 신뢰도가 검증되어 있다⁴⁰⁾. FD-QOL 영역별 점수와 총점수의 시험 시작 전과 치료 후 변화를 비교한 결과, DA-9701군은 섭식, 활력, 총합 면에서 유의성 있게 개선되었고 정서면에서 경계수준의 유의성이 있었으며, mosapride군은 섭식, 활력, 사회적 기능, 총합 면에서 유의성 있게 개선되었고 정서면에서 경계수준의 유의성을 보였다. Placebo군은 유의성 있게 개선된 영역이 없었다. 세 군에서의 변화를 비교한 결과, mosapride군과 DA-9701군에서 placebo군에 비하여 상대적으로 개선 정도가 컸으나 유의한 차이는 없었다(Table 8). 이는 기능성 소화불량증 환자의 삶의 질을 개선시키는데 있어서 DA-9701과 mosapride가 placebo에 비하여 효과적이라는 근거를

제시할 수 있는 결과로 생각된다. 단, 본 연구에서 NDI 점수 결과에서는 증상 정도와 삶의 질 면에서 DA-9701군의 개선 정도가 컸던 반면 FD-QOL 점수 결과에서는 mosapride군의 개선 정도가 크게 측정되어 평가도구에 따른 결과의 차이가 있었다. 향후 NDI와 FD-QOL의 상관성이나 일치도 등에 대한 비교 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구 결과에 의하면 DA-9701은 특별한 부작용이 없으며 기능성 소화불량증의 다양한 증상들을 호전시키고 삶의 질을 개선시키는 데에 있어서 mosapride에 비하여 동등 이상의 효과를 가진 것으로 볼 수 있으나, 다만 이를 검증하기 위한 충분한 피험자 수 및 기간을 확보하여 확증형 임상시험을 진행한다면 DA-9701의 안전성 및 유효성을 입증하여 보다 효과적인 치료제로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

기능성 소화불량증 환자 42명을 대상으로 한약 복합제(DA-9701)와 표준 치료제(mosapride) 및 위약(placebo)을 투여한 후 NDI와 FD-QOL을 이용하여 투여 전후의 증상과 삶의 질을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. DA-9701군에서 NDI의 소화불량 관련 주요 증상이 유의성 있게 개선되었고 mosapride군, placebo군에 비하여 호전율이 높았으나 군 간 차이에는 통계적 유의성이 없었다.
2. DA-9701군과 mosapride군에서 오심과 숨쉬기 힘들음이 placebo군에 비하여 유의성 있게 감소하였다.
3. DA-9701군에서 NDI 삶의 질이 유의성 있게 개선되었으나 군 간 차이에는 통계적 유의성이 없었다.
4. DA-9701군과 mosapride군에서 FD-QOL 점수가 placebo군에 비하여 개선되었으나 군 간 차이에는 통계적 유의성이 없었다.

이상에서 DA-9701은 기능성 소화불량증 환자의

증상과 삶의 질을 개선시키는데 유효한 효과가 있는 것으로 생각된다.

감사의 글

이 연구는 2006년 자생식물이용기술개발사업단의 지원을 받아 수행하였음.

참고문헌

1. 박영태. 소화불량증의 정의 및 진단적 접근: 대한 소화관운동학회. 기능성 소화불량증. 서울: 진기획. 2006:13-29.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. Gut. 1999;45(Suppl II):37-42.
3. Huh C, Yang CH, Jang JG, Lee DH, Lee KL, Seol SY, et al. Functional Dyspepsia and Subgroups in Korea and Short Term Outcome of Therapeutic Trial of Cisapride ; Multicenter Study. Korean J Neurogastroenterol Motil. 1998; 4(1):1-12.
4. 최명규. 기능성 소화불량증의 정의 및 역학. 대한 소화관운동학회 학술집담회. 2000;6:235-40.
5. Rhie SY, Choi CH, Lee HW, Do MY, Lee SH, Han SP, et al. The Frequency of Functional Dyspepsia Subtypes and its Related Factors for Health Check up Subjects. Korean J Neurogastroenterol Motil. 2007;13:31-7.
6. Jeon WH, Park JW, Kim JS, Hong JH, Hong SS, Park SK, et al. Oriental Medical Treatment Can Improve Quality of Life in Patients with Functional Dyspepsia. Korean J Orient Int Med. 2001;22(3):361-6.
7. Lee KJ. Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. Korean J Neurogastroenterol Motil. 2003;9:85-91.
8. 전국한의과대학 비계내과학교수. 비계내과학. 서울: 도서출판동우. 2000:51-62, 65-74, 83-8, 154-9.
9. Paakkari I. Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. Toxicol Lett. 2002;127:279-84.
10. Ji SW, Park HJ, 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(1):27-34.
11. Han YS, Chang YW, Chang R. A Randomized Study to Compare Domperidone Maleate with Itopride Hydrochloride in Dysmotility-type Functional Dyspepsia. Korean J Gastroenterol. 2003;41:284-9.
12. Kim JY, Lee JY, Yoon SH. Effect of Naesowhajang-tang on Electrogastrography in children with functional dyspepsia. J Korean Orient Pediatrics. 2002;16(2):199-213.
13. Yoon SH, Ryu BH, Ryu KW, Kim JS. Evaluation for Therapeutic Effectiveness of Banwhasashimtang in Functional Dyspepsia. Korean J Orient Int Med. 2003;24(2):329-36.
14. Oh JH, Kim BS, Lim HY, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Three Cases Report of Functional Dyspepsia Patients Who were Administered by LJTG(Ljintang-Gamibang). Korean J Orient Int Med. 2005;26(3):641-51.
15. Won JM, Yoon SH, Kim JS, Ryu BH. Effect of Yukgunjatang Granule on Gastric Emptying in Rats. Korean J Orient Int Med. 2007;28(2):242-9.
16. Kim JS, Yoon SH. Effect of Naeso-san on Gastric Motility between Normal Intact and Antral Dilated Rats. Korean J Orient Int Med. 2008; 29(1):117-29.
17. Nam HI, Kim HY, Son HS, Lim SW. Effect of Jungjungamiyijintang(JGT) on Gastric Emptying of Spregue-Dawley rat. Korean J Orient Int Med. 2007;28(2):209-16.
18. Cho YK, Choi MG, Kim SH, Lee IS, Kim SW, Chung IS, et al. The Effect of Mosapride on Quality of Life in Functional Dyspepsia. Korean J Gastroenterol. 2004;43(3):160-7.

19. Lee JH, Kim HY, Rho SH, Yoon DH, Kim KH, Choi JH, et al. Dyspepsia in Korean Population Who Needs Endoscopy? *Korean J Gastrointest Endosc.* 2001;22(1):1-7.
20. 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(2):111-7.
21. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut.* 1990;31:401-5.
22. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology.* 1995;109:671-80.
23. Kim DJ. Irregular, quick meal is associated with non-ulcer dyspepsia. *J Korean Acad Fam Med.* 1999;20(2):176-85.
24. 이광재. 기능성 소화불량증의 치료 가이드라인. *대한소화관운동학회지.* 2005;11(3):25-9.
25. 고경봉. 기능성 소화불량증의 정신사회학적 측면. *대한소화관운동학회지.* 2000;6(2):258-66.
26. 전국한의과대학 본초학교수. *본초학.* 서울: 영림사. 2000:252-4, 413-4, 453-4.
27. 식품의약품안전청편집부. *대한약전 제 8개정 의약품각조 제 2부.* 서울: 식품의약품안전청. 2002: 1230-1, 1239, 1565.
28. 지형준, 이상인. *대한약전 및 대한약전 외 한약규격 주해.* 서울: 한국메디칼인텍스사. 1988:79-80, 664-5.
29. Ruth M, Hamelin B, Rohss K, Lundell L. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:35-40.
30. Taniyama K, Makimoto N, Furuichi A, Sakurai-Yamashita Y, Nagase Y, Kaibara M, et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine₄ receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol.* 2000; 35(8):575-82.
31. Bond EF, Heitkemper MM, Bailey SL. Estrogen suppresses gastric motility response to thyrotropin-releasing to hormone and stress in awake rats. *Res Nurs Health.* 1998;21(3):221-8.
32. Heitkemper MM, Bond EF. Gastric motility in rats with varying ovarian hormone status. *Res Nurs Health.* 1995;17(1):9-19.
33. 신현규. *한약제제등의 임상시험가이드라인 제정 연구(II).* 서울: 식품의약품안전청연구결과보고서. 2005:135-44.
34. Park YC, Jo JH, Son CG, Hong KE, Jeong IC, Kang WC, et al. Effect of Acupuncture Treatment for Functional Dyspepsia: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society.* 2007;24(1):1-12.
35. Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Tytgat GN, Stanghellini V, et al. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):225-35.
36. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Validity of a new quality of life scale for functional dyspepsia: a United States multicenter trial of the Nepean Dyspepsia Index. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2390-7.
37. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Quality of life in functional dyspepsia: responsiveness of the Nepean Dyspepsia Index and development of a new 10-item short form. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(2):207-16.
38. Katz S. The science of quality of life. *J Chronic Dis.* 1987;40:459-63.
39. 최명규. 기능성 위장질환에서 삶의 질. *대한소화기학회 춘계학술대회.* 2002;spr:55-65.
40. Lee EH, Hahm KB, Lee JH, Park JJ, Lee DH, Kim SK, et al. Development and validation of a functional dyspepsia-related quality of life (FD-QOL) scale in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(1 Pt 2):268-74.