

위장관 운동 촉진제

송효엽¹, 정성원², 김용성^{3,4}

원광대학교 의과대학 소화기내과¹, 원광대학교 의과대학 산본병원 소화기내과², 원광대학교 의과대학 소화기질환연구소³, 산본좋은숨김취정내과⁴

Prokinetic Agents

Hyo Yeop Song¹, Sung Won Jung², Yong Sung Kim^{3,4}

Department of Gastroenterology, School of Medicine, Wonkwang University¹, Iksan, Department of Gastroenterology, Wonkwang University Sanbon Hospital², Gunpo, Digestive Disease Research Institute, School of Medicine, Wonkwang University³, Iksan, Good Breath Clinic⁴, Gunpo, Korea

Gastrointestinal (GI) prokinetic agents are drugs that increase GI motility and promote the movement of contents in the GI tract by amplifying and controlling the contraction of GI smooth muscle. Currently used prokinetics increase GI motility by acting as a dopamine D₂ receptor antagonist (e.g., metoclopramide, domperidone, levosulpiride) and 5-HT₄ receptor agonist (e.g., mosapride, prucalopride). Some prokinetics also have a cholinesterase inhibitory property (e.g., itopride), and herb-derived prokinetics (e.g., motilitone) affect multiple receptors. Depending on the type and distribution of receptors on which the prokinetics bind, the effect(s) may be regional or throughout the GI tract. Most prokinetics have been used for functional dyspepsia and gastroparesis because they mainly affect upper GI motility. However, prucalopride, a highly selective 5-HT₄ receptor agonist, is used primarily to treat chronic constipation and pseudo-obstruction. Dopamine D₂ receptor antagonists also inhibit the D₂ receptor in the medulla oblongata chemoreceptor trigger zone; therefore, they can treat nausea and vomiting. However, short term use of dopamine D₂ antagonists at an appropriate dose is recommended because of their potential for central nervous system side effects by penetrating the blood-brain barrier. It is necessary to know the mechanism of action, each clinical trial's characteristics, and the side effects of prokinetics to obtain the best clinical outcomes. This article aims to summarize the results of clinical studies related to the impact of currently available prokinetic agents in Korea on GI motility. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2022;22:86-101**)

Key Words: Acetylcholine; Serotonin; Dopamine; Gastrointestinal motility; Gastrointestinal transit

서론

위장관 운동 촉진제는 위장관 평활근의 수축을 증폭시키고 조절함으로써 위장관 운동을 증가시키고, 위장관 내 내용물의 이동을 촉진시키는 약제이다.¹ 위장관 운동 촉진제는 작용하는 수용체의 종류와 분포에 따라 위장관 전체에 작용할 수도 있고 일부 영역에서만 작용할 수도 있다. 현재 이용되는 위장관 운동 촉진제는 대부분 상부위장관 운동성에 영향을 미치기 때문에 주로 기능성 소화불량증에 사용되며 대장 운동을 증가시킬 수 있는 세로토닌 제제는 만성 변비 치료제로 사용된다.

위장관 내 내용물에 의한 팽창을 장신경계가 감지하면 팽창 부위를 중심으로 근위부는 흥분성 신경 활성화에 의한 수축이 발

생하고, 동시에 원위부는 억제성 신경의 활성화로 이완이 발생한다. 결과적으로 위장관 내 내용물의 항문쪽 이동이 일어나는데, 이를 연동 운동이라고 한다.² 이 과정에서 근육층신경절기(myenteric plexus) 내 신호 전달이 활성화되고, 말단신경-근육 접합 부위에서는 아세틸콜린 같은 신경전달물질이 분비되어 최종적으로 평활근을 수축 또는 이완시킨다.²⁻⁴ 현재 사용되는 대부분의 위장관 운동 촉진제는 장신경계에 존재하는 도파민 수용체와 세로토닌 수용체에 작용하여 신경-근육 접합 부위의 아세틸콜린 분비를 증가시키거나 콜린에스터 분해효소(cholinesterase)를 억제해 신경-근육 접합 부위의 아세틸콜린 농도를 증가시킴으로써 위장관 평활근 수축을 증가시킨다(Fig. 1).⁴⁻⁶

본 글에서는 현재 국내 임상에서 사용되고 있는 위장관 운동 촉진제의 효과와 관련된 임상 연구 결과를 정리해 보고자 한다.

Received: April 20, 2022 Revised: April 27, 2022 Accepted: April 30, 2022

Corresponding author: Yong Sung Kim
Digestive Disease Research Institute, School of Medicine, Wonkwang University, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea
Tel: +82-63-850-6738, Fax: +82-63-850-6799, E-mail: wms89@hanmail.net

Copyright © 2022 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

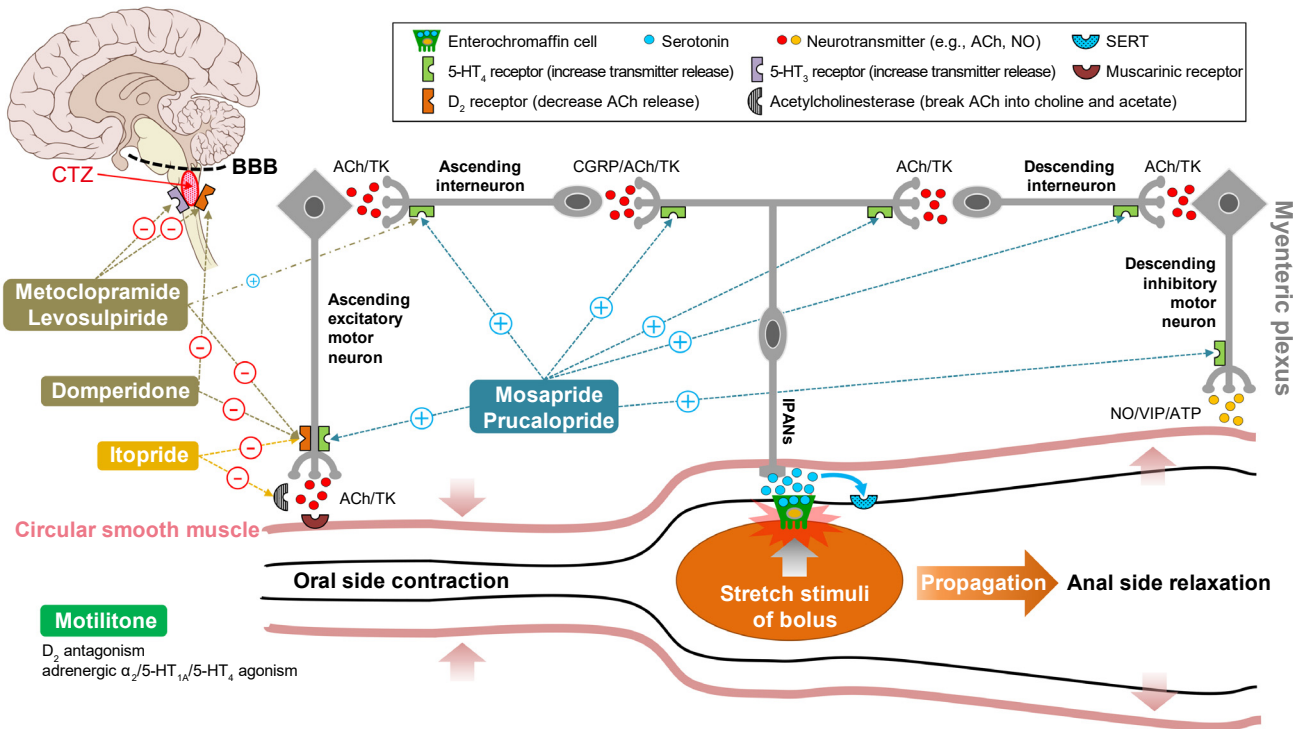


Fig. 1. Mechanism of gastrointestinal prokinetics and related receptors in the enteric nervous system. Among various receptors present in the enteric nervous system, only the 5-HT₄ receptor and D₂ receptor, targets of prokinetics, are expressed in this figure. Serotonin is released from enterochromaffin cells into the loose areolar connective tissue of the lamina propria and reaches the terminal of IPANs. After serotonin has acted on IPANs, it is inactivated by SERT-mediated uptake (curved blue arrow) into enterocytes. Stimulation of presynaptic 5-HT₄ receptors by 5-HT₄ receptor agonists amplifies synaptic transmission and enhances the release of ACh. Secretion of ACh is suppressed by dopamine, and D₂ receptor antagonists inhibit this suppressive effect of dopamine, resulting in an increase in ACh secretion. ACh, acetylcholine; ATP, adenosine triphosphate; BBB, blood-brain barrier; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CTZ, chemoreceptor trigger zone; IPANs, intrinsic “sensory” (primary afferent) neurons; NO, nitric oxide; SERT, Serotonin reuptake transporter; TK, tachykinin; VIP, vasoactive intestinal peptide.

본 론

1. 도파민 수용체 길항제

위장관에서 도파민은 대부분 억제성 효과를 나타내고 드물게 흥분성 효과를 나타내기도 한다.⁵ 위장관에는 도파민 수용체 D₁ 과 D₂가 존재하는데 D₁ 수용체는 접합후(postjunctional)에 위치하고 D₂ 수용체는 접합전후에 모두 위치한다. D₂ 수용체가 활성화되면 위장관의 근육운동신경(myenteric motor neuron) 말단에서 아세틸콜린 분비가 감소되므로 전반적으로 위장관 운동이 억제되는 효과를 보인다(Fig. 1). D₂ 수용체 길항제는 도파민의 아세틸콜린 분비감소 효과를 억제함으로써 위장관 평활근 운동성을 증가시킨다. D₂ 수용체가 길항되면 식도 운동성이 증가되고 하부식도 조임근 압력이 높아진다. 또 위전정부와 십이지장의 수축을 증가시키고 유문륜의 연동 운동을 조절하여 위배출을 개선하는 효과를 나타낸다.^{7,8}

도파민 수용체 길항제는 benzamide 유도체인 메토클로프라

미드(metoclopramide)와 레보설피리드(levosulpiride) 그리고 butyrophenone 유도체인 돔페리돈(domperidone)으로 나눌 수 있다(Table 1). 메토클로프라미드는 위장관 운동장애의 치료제로 사용된 최초의 도파민 수용체 길항제이다. 장신경계에서 D₂ 수용체 길항제 작용 외에도 연접전(presynaptic) 5-HT₄ 수용체 작용제 효과로 위장관 운동성을 증가시킨다. 또 고농도에서 5-HT₃ 수용체 길항 효과도 나타낸다. 메토클로프라미드의 또 다른 효과는 오심과 구토를 억제하는 것인데, 이는 숨뇌(medulla oblongata)에 존재하는 화학수용체 자극대(chemoreceptor trigger zone)의 D₂ 수용체와 5-HT₃ 수용체에 대한 길항 작용에 의한 것이다.⁹ 돔페리돈도 D₂ 수용체 길항 효과로 위장관 운동을 향진시키지만, 5-HT₃나 5-HT₄ 수용체에 대한 작용은 알려지지 않았다.^{7,8} 돔페리돈은 메토클로프라미드에 비해 분자량이 높고 지용성 경향은 낮아서 혈액장벽(blood-brain barrier)을 잘 통과하지 못하므로 중추신경계와 관련된 부작용이 더 적다. 중추신경에 대한 효과는 낮지만 혈액장벽 밖에 존재하는 화학수용체 자극대를 억제하기 때문에 항구도 효과는 메토클로프라

Table 1. Dopamine D₂ Receptor Antagonists^{5,109-118}

	Receptor		
	D ₂ antagonism	5-HT ₄ agonism	5-HT ₃ antagonism
Benzamide derivatives			
Metoclopramide	High	Moderate	Moderate
Levosulpiride	High	Moderate	Low
Butyrophenone derivatives			
Domperidone	High	No	No

Table 2. Summary of the Clinical Trials for Gastroparesis of Metoclopramide

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Perkel et al. ¹¹ (1979)	Delayed GE (diabetic, vagotomy, pyloroplasty)	Single-center, DBPC	USA	Placebo vs. metoclopramide 10 mg q.i.d., 3 weeks	14:14	Metoclopramide significantly improved symptoms over placebo.
Snape et al. ¹² (1982)	Diabetic gastroparesis	Single-center, DBPC, cross-over	USA	Placebo vs. metoclopramide 10 mg q.i.d. a.c., 3 weeks	10	Metoclopramide markedly reduced overall symptoms and vomiting and increased GE, but poor correlation with symptom improvement.
McCallum et al. ¹³ (1983)	Diabetic gastroparesis	Multi-center, DBPC	USA	Placebo vs. metoclopramide 10 mg q.i.d., 3 weeks	24:20	Metoclopramide reduced nausea, vomiting, fullness, early satiety, improved meal tolerance, and improved GE than placebo.
Ricci et al. ¹⁴ (1985)	Diabetic gastroparesis	Single-center, DBPC, cross-over	USA	Placebo vs. metoclopramide 10 mg q.i.d. a.c., 3 weeks	13	Metoclopramide significantly reduced nausea, vomiting, anorexia, fullness, bloating, and improved GE than placebo, but no correlation with symptom improvement.
Erbas et al. ¹⁵ (1993)	Diabetic gastroparesis	Single-center, DBPC, cross-over	Turkey	Metoclopramide 10 mg t.i.d. vs. erythromycin 250 mg t.i.d., 3 weeks	13	Both drugs improved symptoms, but better with erythromycin.
Patterson et al. ¹⁶ (1999)	Diabetic gastroparesis	Multicenter, DBPC	USA	Domperidone 20 mg q.i.d. vs. metoclopramide 10 mg q.i.d., 4 weeks	45:48	Both drugs were equally effective, but higher CNS effect in metoclopramide.

GE, gastric emptying; DBPC, double-blind, placebo-controlled; q.i.d., four times a day; a.c., before a meal; t.i.d., three times a day; CNS, central nervous system.

미드와 유사한 것으로 알려져 있다.¹⁰ 레보설피리드는 D₂ 수용체 길항제로 작용하면서 5-HT₄ 수용체 작용제 및 약한 5-HT₃ 수용체 길항작용을 하여 위배출을 증가시키고 항구도 작용을 나타낸다.

1) 메토클로프라미드

(1) 임상 연구

메토클로프라미드가 위마비 증상을 효과적으로 개선시킨다는 여러 연구가 보고되었다(Table 2).¹¹⁻¹⁶ 당뇨병성 위마비 환자를 대상으로 한 대부분의 연구에서는 10 mg q.i.d 용량으로 3주간 복용하였을 때 위약에 비해 오심, 구토, 조기 만복감, 포만감, 식욕부진 등 위마비 연관 증상을 위약보다 유의하게 개선시켰고 위배출능도 호전시켰다. 그러나 위마비 증상 호전과 위

배출능의 변화가 반드시 증상 호전과 연관성을 보이지 않아서 증상 개선의 기전에 증추성 효과가 역할을 하는 것으로 추정된다. 당뇨병성 위마비 외에 미주신경절제나 유문성형술로 인한 경우에도 위약에 비해 구역, 구토, 조기 만복감, 복부 팽만감 및 명치 통증 등 관련된 모든 증상을 의미있게 호전시켰다(Table 2).¹¹ 식도와 하부식도 조임근에 효과를 나타내므로 위식도 역류 질환에서도 연구되었다. 19명의 위식도 역류 질환 환자를 대상으로 한 연구에서 위약군에 비해 메토클로프라미드 투여군에서 유의하게 가슴쓰림이나 역류 증상이 호전되었고(32% vs. 60%) 위산억제제를 복용해야 하는 경우도 유의하게 감소하였다(21% vs. 61%).¹⁷

화학수용체 자극대의 D₂ 수용체를 억제하는 특성으로 메토

클라프리미드는 다양한 원인에 기인한 구역, 구토 억제에도 효과적으로 사용된다. 악성종양 환자 81명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 항암화학요법 시행 중 텍사메타손과 메토클로프라미드를 함께 투여한 그룹에서는 67%에서 구토가 억제되었던 반면, 위약을 함께 투여한 그룹에서는 25%에서만 억제되었다.¹⁸ 전신마취 후에 복강경 담낭절제술을 시행한 256명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 메토클로프라미드를 투여한 그룹과 위약을 투여했던 그룹에서 각각 8%와 22%에서 수술 후에 구토가 발생하여 수술로 인해 발생하는 구토의 예방에도 효과적이었다.¹⁹

(2) 용법

메토클로프라미드는 성인에서 1일 10~30 mg을 2~3회 분할하여 식전에 경구 또는 정맥으로 투여한다. 메토클로프라미드는 유일하게 주사제 사용이 가능한데, 정맥으로 투여할 때는 3분 이상에 걸쳐 천천히 주사하거나 수액에 혼합하여 서서히 정주한다. 반복 투여할 때는 적어도 6시간 이상 간격을 뒀야 하며, 가능한 정맥투여 치료 기간을 짧게 하고 빠른 시일 내에 경구투여로 전환한다. 일일 최대 권장 용량은 경구투여나 정맥투여에서 모두 30 mg 또는 체중 kg당 0.5 mg이며 최대 권장 치료 기간은 경구나 정맥투여 모두 5일 이내이다.

(3) 부작용

메토클로프라미드는 혈뇌장벽을 자유롭게 통과하므로 여러 가지 중추신경계와 관련된 증상이 나타날 수 있는데 가역적인 부작용으로 졸림, 피곤함, 무기력, 고프로락틴(prolactin) 혈증이 나타날 수 있고 우울증이 악화되는 경우도 있다.²⁰ 특히 문제가 되는 추체외로(extrapyramidal) 반응은 젊은 여성, 고령자, 당뇨병 환자, 신경학적 장애를 가진 환자나 신경이완제를 복용중인 환자에서 발생할 위험이 높고 유전적 소인도 작용하는 것으로 알려져 있다. 추체외로 반응 중 급성긴장이상반응(acute dystonic reaction)은 가역적으로 전신이나 얼굴의 연축, 사경(torticollis), 안구운동발작(oculogyric crisis), 입벌림장애(trismus) 등의 증상으로 나타난다. 급성긴장이상반응은 주로 젊은 환자에서 나타나며 메토클로프라미드를 사용하기 시작한 직후부터 발생 가능하다.²⁰ 운동느림증(bradykinesia), 떨림, 근육경직과 같은 파킨슨병 유사 증상도 나타날 수 있는데, 복용을 중단하면 보통 2~3개월에 걸쳐 서서히 회복된다. 가장 심각한 비가역적 추체외로 반응은 불수의적인 얼굴과 사지 운동을 보이는 지연성 이상운동증(tardive dyskinesia)으로 하루 40 mg 이상 사용시 전형적으로 발생한다.¹ 3개월 이상 복용한 경우 1~15%의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 미국 식품의약품에서는 3개월 이상 사용하지 말 것을 권고하고 있다.²¹ 우리나라의 식품의약품안전처에서는 이와 같은 부작용들을 고려하여 하루 최대 체중 kg당 0.5 mg 이하로 5일 이내로만 사용할 것을 권

고하고 있다. 그러나 이런 심각한 부작용 발생 빈도가 과장되었다는 주장도 있다. 기존에 메토클로프라미드의 추체외로 반응의 빈도는 약 0.2%로 알려졌지만,¹ 스웨덴 약품국에서 2006년부터 2017년까지 매년 12만 건 이상의 처방을 분석한 연구에서는 지연성 이상운동증 실제 발생이 10만 환자-년(patient-year) 당 1.14건으로 낮았다.²² 이를 바탕으로 일부 전문가들은 만성적인 증상을 호소하는 심한 위마비 환자에서 10일간 휴약 기간을 두고 12주 이상 주의 깊게 사용할 수 있다고 하였다.²²

2) 돔페리돈

(1) 임상 연구

기능성 소화불량증에서 돔페리돈의 효과에 대한 연구들이 보고되었으며 용량은 1일 30~80 mg까지 다양하게 사용되었다.¹⁰ 이 중 하루 10 mg t.i.d. 혹은 q.i.d.로 2~4주간 치료한 8개 연구의 메타분석에서는 개별 증상에 대한 비교는 불가능했지만 전반적인 증상 개선 정도는 위약에 비해 유의하게 높았다.²³ 돔페리돈의 증상 개선 효과와 연관되는 요인으로는 위배출능 감소 유무와 D₂ 수용체 TaqI 유전자 다형성 등이 보고되기도 하였다.^{24,25} 위마비 증상에 대해서는 메토클로프라미드에 비교해 잘 설계된 연구가 부족하지만 위약에 비해 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{10,26} 그러나 위배출능 개선과 위마비 증상의 연관성에 대해서는 연구 결과들이 일관되지 않다. 이전의 연구들에서는 돔페리돈의 투여가 위배출능을 개선시켜 연관 증상을 완화시킨다고 보고되었던 반면,^{27,28} 2000년대 이후 연구에서는 위약에 비해 돔페리돈 투여군에서 위배출능 개선 효과가 관찰되지 않았다는 보고들이 여러 번 있었다.^{29,30} 위마비 환자에서 위배출능 개선과 증상 호전 사이의 상관관계가 없다는 보고³¹와 메토클로프라미드 연구에서도 유사하게 보고되었던 결과를 고려한다면 돔페리돈이 위마비 환자의 증상을 완화시키는 효과 역시 위배출능과는 관계없는 다른 기전일 수 있다. 돔페리돈도 구역과 구토를 억제하며 성인과 소아 모두에서 효과적으로 사용된다.^{10,26} 항암화학요법을 시행한 60명의 환자를 대상으로 조사한 결과 위약군, 온단세트론(ondansetron)군, 돔페리돈군에서 각각 80%, 45%, 10% 미만으로 지연형 구역, 구토가 발생하였다.³² 수술 후 구토가 발생한 환자 176명을 대상으로 한 연구에서는 돔페리돈군과 메토클로프라미드군 및 위약군에서 각각 53%, 72%, 84%로 구토 증상이 재발해 의미있는 차이를 보였다.³³

(2) 용법

돔페리돈은 10 mg을 1일 3회 식전에 경구투여한다. 1일 최대 30 mg을 넘지 않으며 1주일을 초과하여 사용하지 않는다. 레보도파를 복용하는 환자에서는 1회 5 mg으로 감량하고 QT 분절을 연장하거나 cytochrome P450 3A4 효소를 억제할 수 있는 약제와는 병용하지 않는다.^{34,35}

(3) 부작용

돔페리돈은 혈뇌장벽을 통과하지 못하므로 중추신경계와 관련된 부작용은 나타나지 않는다. 하지만 혈뇌장벽의 바깥에 존재하는 뇌하수체에 대한 영향으로 두통, 입마름, 설사, 유즙 분비와 고프로락틴 혈증이 나타날 수 있고, 고프로락틴 혈증의 2차적인 영향으로 생식샘 저하증이 발생할 수 있다.²⁶ 유럽의약품청에서는 돔페리돈의 급성심장사와 심실빈맥의 위험도 때문에 사용량과 사용 기간의 제한을 권고하였다. 우리나라의 식품의약품안전처에서도 이를 기준으로 성인에서는 10 mg을 t.i.d.로, 소아에서는 0.75 mg/kg을 1일 3회로 분할하여 투여하고, 치료 기간은 최대 1주일 이내로 제한하도록 권고하고 있다. 또 QT간격을 연장시킬 수 있는 의약품과 병용금지할 것을 권고하였고, 심전도상 QT간격 연장증후군이 의심되는 경우에도 사용하지 말아야 한다.²² 그러나 이 권고의 기반이 된 연구가 모두 후향적 코호트 연구로 낮은 근거수준과 방법론의 문제가 있었고, 오히려 메토클로프라미드의 위험성이 더 높은 것으로 나타

났다는 점을 고려할 필요가 있다.³⁶

3) 레보설피리드

(1) 임상 연구

위배출능이 감소된 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 두 연구에서 3주 혹은 4주간 레보설피리드 25 mg과 위약 혹은 시사프리드(cisapride) 10 mg을 t.i.d.로 투여해 비교하였다.^{37,38} 레보설피리드는 위약에 비해 위배출능 개선과 소화불량 증상 개선에 유의하게 효과적이었으며, 증상 점수의 변화와 위배출 시간 사이의 유의한 상관관계가 있었다.³⁷ 또 레보설피리드와 시사프리드 모두 위배출능 개선 효과를 보였는데 오심, 구토, 조기 포만감 증상은 레보설피리드가 더 효과적이었다.³⁸ 위배출능이 감소된 인슐린 의존형 당뇨병 환자 대상 연구에서도 6개월간 투여 시 레보설피리드는 위약에 비해 위배출능 개선과 소화불량 증상 점수의 개선에 유의한 효과를 보였으며, 혈당 조절에도 효과적이었다.³⁹ 위배출능이 확인되지 않은 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 한 연구에서는 레보설피리드는 돔페리돈과 메토

Table 3. Summary of the Clinical Trials of Levosulpiride

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Corazza et al. ⁴⁰ (1996)	FD	Multi-center, DBPC	Italy	Placebo vs. levosulpiride 25 mg t.i.d. vs. domperidone 10 mg t.i.d. vs. metoclopramide 10 mg t.i.d., 4 weeks	1,298 (number of each group - NA)	All drugs significantly improved symptoms, but levosulpiride was significantly superior to other drugs.
Melga et al. ³⁹ (1997)	IDDM with neuropathy and delayed GE	Single-center, DBPC	Italy	Placebo vs. levosulpiride 25 mg t.i.d. a.c., 6 months	20:20	Levosulpiride significantly enhanced GE and improved dyspeptic symptoms and glycemic control.
Song et al. ³⁷ (1998)	FD with delayed GE	Single-center, DBPC	Korea	Placebo vs. levosulpiride 25 mg t.i.d. a.c., 3 weeks	15:17	Levosulpiride significantly improved symptoms in the dysmotility-like and nonspecific FD subgroup and enhanced GE.
Mansi et al. ³⁸ (2000)	FD with delayed GE	Single-center, double-blind, cross-over	Italy	Cisapride 10 mg t.i.d., a.c. vs. levosulpiride 25 mg t.i.d., a.c., 4 weeks	30	Both drugs significantly improved symptoms and enhanced GE. Levosulpiride was more effective in nausea, vomiting, and early satiety.
Mearin et al. ⁴¹ (2004)	Dysmotility-like FD by Rome I	Multicenter, single-blind double-masked	Spain	Cisapride 10 mg t.i.d., a.c. vs. levosulpiride 25 mg t.i.d., a.c., 8 weeks	71:69	Levosulpiride was similar effects to cisapride in the improvement of symptoms (79.9% vs. 71.3%).
Lozano et al. ⁴² (2007)	Dysmotility-like FD, NERD	Multi-center, open label	Spain	Levosulpiride 25 mg t.i.d., 4 weeks	FD (n=279), NERD (n=63)	Abdominal fullness disappeared in 66.4% of patients after 4 weeks.
Mansi et al. ⁴³ (1994)	Insulin treated DM with neuropathy	Single-center, DBPC, cross-over	Italy	Placebo vs. levosulpiride 25 mg t.i.d., 3 weeks	23	Levosulpiride significantly reduced basal and residual gallbladder volume.

FD, functional dyspepsia; DBPC, double-blind, placebo-controlled; t.i.d., three times a day; NA, non-available; IDDM, insulin dependent diabetes mellitus; GE, gastric emptying; a.c., before a meal; NERD, non-erosive reflux disease; DM, diabetes mellitus.

클로프라미드에 비해 더 우월한 효과를 보였으며,⁴⁰ 시사프리드와는 비슷한 효과를 나타냈다.⁴¹ 기능성 소화불량증과 비미란성 식도염 환자가 같이 포함된 연구에서도 레보설피리드는 4주 투여 시 복부 팽만감을 66.4%까지 개선하였다.⁴² 흥미롭게도 레보설피리드는 신경증이 있는 당뇨 환자에서 담낭의 운동성을 증가시키는 것이 보고되었다(Table 3).⁴³

(2) 용법

레보설피리드는 성인에서 25 mg을 1일 3회 식전으로 경구 투여한다.

(3) 부작용

레보설피리드는 혈뇌장벽을 통과하므로 추체외로 증상을 보일 수 있으며 파킨슨병 유사 증상이 나타나기도 한다. 부작용으로 설사, 프로락틴의 상승, 무월경, 여성형 유방, 유즙 분비, 졸음, 파킨슨병 유사 증상 등이 보고되었다. 특히 레보설피리드에 의한 운동장애의 경우, 고령에서 약제를 중단하였음에도 증상

이 지속되는 비가역적 부작용 발생 가능성이 있으므로 사용에 주의를 요한다.⁴⁴

2. 콜린에스터분해효소 억제 효과가 있는 D₂ 수용체 길항제 이토프리드

이토프리드(itopride)는 benzamide 유도체로 D₂ 수용체 길항작용과 함께 아세틸콜린을 분해하는 콜린에스터 분해효소를 억제하여 위장관 운동 촉진 작용을 나타낸다(Fig. 1). 동물실험과 초기 일본 임상 연구에서는 위배출을 증가시키는 것으로 보고되었다.⁴⁵ 그러나 이후 연구에서 위배출이나 위적응에는 영향을 주지 못하는 것으로 나타나 위장 증상 개선에 위운동 개선 외에 다른 기전이 작용할 것으로 추정된다.⁴⁶⁻⁴⁸ 식도에서는 이토프리드 50 mg 또는 100 mg 투여시 위약에 비해 식후 발생하는 일과성 하부식도 조임근 이완 횟수를 감소시켰다.⁴⁹ 이토

Table 4. Summary of the Clinical Trials of Itopride

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Holtmann et al. ⁴⁵ (2006)	FD by Rome II	Multi-center, DBPC	Germany	Placebo vs. itopride 50 mg vs. 100 mg vs. 200 mg t.i.d., 8 weeks	142:135:135	Itopride significantly decreased LDQ score in pooled results of 3 doses, but not in 50 mg, and improved GPA in all doses compared with placebo.
Talley et al. ⁵¹ (2008)	FD by Rome II	Multi-center, DBPC	Europe, North America	Placebo vs. itopride 100 mg t.i.d., 8 weeks	591:579	No difference in LDQ and GPA compared with placebo.
Kamiya et al. ⁵² (2011)	FD by Rome III	Multi-center, DBPC	Japan	Rabeprazole 10 mg vs. itopride 50 mg t.i.d., 4 weeks	69:65	Rabeprazole significantly decreased symptoms in both EPS and PDS, but itopride was effective only in PDS.
Carbone et al. ⁵³ (2022)	Pure PDS or PDS/EPS by Rome III	Multi-center, DBPC	Belgium	Placebo vs. itopride 100 mg t.i.d., 8 weeks	45:46	Itopride significantly decreased LPDS score in PDS/EPS overlap but not in pure PDS.
Stevens et al. ⁵⁴ (2007)	DM	Single-center, open label	Australia	Itopride 200 mg t.i.d., 7 days	25	Itopride showed a slight trend to accelerate both solid (P=0.09) and liquid (P=0.09) GE.
Kim et al. ⁵⁵ (2006)	GERD confirmed by 24-h pH-metry	Single-center, randomized, open label	Korea	Itopride 50 mg vs. 100 mg t.i.d., 8 weeks	26	Itopride significantly improved symptoms, and 300 mg of itopride improved acid reflux variables.
Chun and Lee ⁵⁶ (2013)	Laryngopharyngeal reflux disease	Single-center, randomized, open-label	Korea	Lansoprazole 30 mg q.d. vs. Lansoprazole 30 mg q.d. with Itopride 50 mg t.i.d., 12 weeks	32:29	Both groups significantly decreased symptoms with greater improvement in the itopride add group, but no difference in laryngoscopic findings.

FD, functional dyspepsia; DBPC, double-blind, placebo-controlled; t.i.d., three times a day; LDQ, Leeds dyspepsia questionnaire; GPA, global patient assessment of efficacy; EPS, epigastric pain syndrome; PDS, postprandial distress syndrome; LPDS, leuven postprandial distress scale; DM, diabetes mellitus; GE, gastric emptying; GERD, gastroesophageal reflux disease; q.d., once a day.

프리드는 위장관 호르몬에도 영향을 줄 수 있는데, 150 mg 단위 투여는 위약에 비해 혈중 소마토스타틴(somatostatin)과 모틸린(motilin)을 상승시키고 콜레시스토키닌(cholecystokinin)과 ACTH를 감소시켰다.⁵⁰

1) 임상 연구

유럽에서 수행된 2상 연구에서는 로마기준 II의 기능성 소화불량증 환자 548명을 대상으로 8주간 이토프리드를 50 mg, 100 mg, 200 mg t.i.d로 투여하였다. 이 연구에서 위약의 증상 개선을 41%에 비해 이토프리드 각 용량에서는 57%, 59%, 64%의 개선을 보여 모든 용량군을 합쳐 비교하면 위약에 비해 유의한 개선을 보였다.⁴⁵ 그러나 로마기준 II의 기능성 소화불량증 환자 1,170명을 대상으로 한 3상 연구에서는 8주간 이토프리드 100mg t.i.d로 투여했을 때 위약과 유의한 차이를 보여주지 못했다.⁵¹ 일본인 소화불량증 환자를 대상으로 한 연구에서는 상복부통증증후군에서는 효과가 없었으며, 식후불편증후군에서만 효과가 있었다.⁵² 최근 식후불편증후군 환자들만을 대상으로 한 연구에서는 순수한 식후불편증후군에서는 효과가 없었으나 상복부통증증후군과 중복된 환자의 경우 100 mg t.i.d. 투여로 유의한 증상 개선을 관찰할 수 있었다.⁵³ 당뇨병 환자에서 위배출을 증가시킨다는 보고⁵⁴가 있으며, 위식도 역류 질환에서 단독 사용하거나 인후두 역류 질환에서 양성자펌프억제제에 추가 사용한 경우 증상이 개선된다는 국내 보고가 있다 (Table 4).^{55,56}

2) 용법

이토프리드는 성인에서 50 mg을 1일 3회 식전으로 경구투여한다.

3) 부작용

이토프리드의 부작용은 복통, 설사, 오심, 변비 등이 보고되었다. D₂ 수용체 길항제이지만 혈뇌장벽을 통과하지 않고 말초에서 선택적으로 작용하기 때문에 추체외로 증상같은 중추신경계 부작용을 일으키지 않는다. 그러나 100 mg t.i.d. 이상의 용량을 사용한 임상 연구에서는 혈중 프로락틴 농도의 상승이 보고되었다.^{45,51} 임상적으로 유의미한 심혈관계 부작용은 보고되지 않았다.

3. 세로토닌 수용체 작용제

세로토닌은 중추신경계의 주요 신경전달물질이지만 실제 우리 몸의 세로토닌의 95%는 위장관에 존재한다.⁵⁷ 압력 변화 같은 장관 내 변화를 감지한 장크롬친화(enterochromaffin)세포는 세로토닌을 대량 분비해 장신경계로 신호를 전달하고, 장신경 내에서도 세로토닌이 신경전달물질로 작용해 위장관 운동을 조절하는 역할을 한다. 이때 세로토닌이 어떤 수용체에 작용하

느냐에 따라 효과가 달라지며 위장관 운동에는 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₃ 수용체가 관여한다. 이 중에서 5-HT₄와 5-HT₃ 수용체가 활성화되면 장신경계 내의 신경전달물질 분비를 증가시켜 신호 전달이 증폭되기 때문에 결과적으로 연동 운동을 촉진하는 효과를 나타낸다(Fig. 1). 현재 임상에서는 5-HT₄ 작용제와 5-HT₃ 길항제가 개발되어 각각 위장관 운동 촉진제와 설사형 과민성장증후군 치료제로 사용중이다. 5-HT₄ 작용제는 banzanamide 유도체인 시사프리드, 모사프리드(mosapride), 렌자프리드(renzapride), 나로나프리드(naronapride), 미네사프리드(minesapride), benzofuran 유도체인 프루칼로프리드(prucalopride), indole carbazimidamide 유도체인 테가세로드(tegaserod) 그리고 차세대 5-HT₄ 작용제인 벨루세트락(velusetrag)과 펠시세트락(felcisetrag)으로 구분할 수 있다.⁵⁸ 그러나 시사프리드와 테가세로드는 심혈관계 부작용으로 시장에서 퇴출되었고 렌자프리드, 나로나프리드, 미네사프리드, 벨루세트락, 펠시세트락은 아직 임상 연구 중으로 현재 임상에서 사용 가능한 것은 모사프리드와 프루칼로프리드이다. 두 약제 모두 선택적 5-HT₄ 수용체 작용제로서 다른 수용체에는 작용하지 않기 때문에 프로락틴, 황체형성호르몬/난포자극호르몬(luteinizing hormone/follicle stimulating hormone), 에스트라디올(estradiol), 테스토스테론(testosterone)에 영향이 없다.⁵⁹ 모사프리드가 간에서 대사되면 M1이라는 대사 물질로 바뀌는데 M1은 약한 5-HT₃ 길항 효과를 나타낸다.⁵⁹ 모사프리드는 위장관 운동 촉진제 중 가장 연구가 많이 되어있는 약물로 식도운동성 개선, 식도 종괴 이동 속도 증가, 위배출능 개선, 위 저부이완 증가, 대장이동 증가 등 위장관 전체의 운동성에 영향을 준다.^{59,60} 그러나 이런 효과는 주로 상부 위장관 쪽에서 더 높고 하부위장관에 대한 효과는 상대적으로 약하다. 이에 비해 프루칼로프리드는 대장 운동성에 대한 효과가 강력하다. 건강지원자를 대상으로 투여했을 때 4, 8, 24, 48 시간째 대장 이동 속도를 빠르게 하고 근위부 대장 배출 T1/2를 유의하게 빠르게 하였다.⁶¹ 프루칼로프리드는 대장 이외의 나머지 위장관 운동성에도 영향을 미친다. 건강지원자에서 위식도 역류 횟수에 영향은 없었으나 산의 식도 노출시간을 줄였으며, 위배출을 증가시키고 소장 이동도 빠르게 하였다.^{62,63} 그러나 위적응에는 영향을 주지 못했고 위팽창에 대한 감각을 증가시키는데 이것이 프루칼로프리드 복용 시 발생하는 오심의 원인으로 추정된다.⁶⁴

1) 모사프리드

(1) 임상 연구

모사프리드는 초기에 일본에서 상부위장관 증상에 대해 만성 위염 환자를 대상으로 연구되었고 시사프리드와 유사한 정도의 효과가 보고되었다.⁵⁹ 그러나 유럽에서 566명의 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 수행된 대규모 연구에서 5 mg b.i.d.,

10 mg b.i.d., 또는 7.5 mg t.i.d.로 6주간 투여했을 때 위약에 비해 유의한 차이를 나타내지 못했다.⁶⁵ 이후 한국과 일본에서 로마기준 II의 기능성 소화불량증을 대상으로 소규모 연구가 보고되었다. 국내 연구에서는 모사프리트가 소화불량 증상과 위배출능을 같이 개선시켰지만 돛페리돈은 위배출능 개선 효과는 없었다.⁶⁶ 일본 연구에서는 4주간 식후 투여 시 아형에 관계없이 파모티딘과 모사프리트가 유의한 효과를 나타냈으며, 탄도스피론(tandospirone)은 파모티딘보다 낮은 효과를 보였다.⁶⁷ 이후 일본에서 로마기준 II의 기능성 소화불량증 환자 618명을 대상으로 수행된 대규모 연구에서는 모사프리트를 2주간 투여한 군에서는 위 정체 증상과 상복부 통증 모두 유의하게 호진된 반면 테프레논(teprenone)군에서는 유의한 호진이 없었다.⁶⁸ 또 헬리코박터 감염 없이 만성적인 상복부 증상(상복부 통증, 가슴쓰림, 역류, 식후 팽만감, 오심, 구토, 트림, 조기 포만감, 더부룩함)을 하나 이상 가진 환자를 대상으로 한 연구에서도 모사프리트는 오메프라졸 10 mg보다는 유의하게 낮았지만 파모티딘 10 mg b.i.d.와 유사한 정도의 개선율을 나타냈다

(Table 5).⁶⁹ 모사프리트가 위배출능을 개선시키는 효과는 여러 연구에서 보고되었는데 인터페론 치료 후 위배출능이 감소된 경우도 모사프리트로 개선시킬 수 있었다.⁷⁰ 위배출 촉진 효과를 이용해 모사프리트 10 mg을 캡슐내시경 1시간 전에 투여하면 위약에 비해 배터리 유지 시간 내 소장검사 완결률이 높아졌다.⁷¹ 또 복강경 대장절제술 후 15 mg t.i.d.로 투여하면 위약에 비해 수술 후 가스배출 및 첫 배변시간이 유의하게 빨랐는데, 이는 위배출 증가, 전정부 및 십이지장 운동성 증가와 연관되었다.^{72,73}

그러나 위식도 역류 질환 치료시 양성자펌프억제제 치료에 추가 투여 효과는 그 결과가 일관되지 않았다. 국내 연구에서는 8주간 판토프라졸을 40 mg 투여하면서 모사프리트 5 mg t.i.d.로 같이 투여한 경우 위약을 같이 투여한 군에 비해 양성자펌프억제제 유발 위배출 지연이 예방되었고, 오심, 구토와 식후 팽만감도 유의하게 감소하였다.⁷⁴ 반면 다른 연구에서 비미란성 위식도 역류 질환 환자에게 오메프라졸 10 mg에 같이 투여한 경우 추가적인 증상 개선이 없었다.⁷⁵ 대장 운동 개선 효과도

Table 5. Summary of the Clinical Trials for Functional Dyspepsia and Gastroparesis of Mosapride

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Hallerbäck et al. ⁶⁵ (2002)	FD by Rome II	Randomized, double-blind, double-dummy	Denmark, Germany	Placebo vs. mosapride 5 mg b.i.d. vs. 10 mg b.i.d. vs. 7.5 mg t.i.d., 6 weeks	141:140:143:142	Treatment of FD with mosapride was not superior to placebo.
Ji et al. ⁶⁶ (2004)	FD by Rome II	Multi-center, single-blind, randomized, prospective, comparative	Korea	Mosapride 5 mg t.i.d. vs. domperidone 10 mg t.i.d., 2 weeks	39:36	Mosapride significantly improved symptoms and increased gastric emptying, but not domperidone.
Kinoshita et al. ⁶⁷ (2005)	FD by Rome II	Multi-center, randomized, prospective comparative	Japan	Mosapride 5 mg t.i.d., p.c. vs. famotidine 20 mg b.i.d., p.c. vs. tandospirone 10 mg t.i.d., p.c., 4 weeks	22:23:15	Famotidine showed the best effect, followed by mosapride, while tandospirone showed significantly lower effect.
Hongo et al. ⁶⁸ (2012)	FD by Rome III	Multicenter, randomized, open-label, prospective comparative	Japan	Mosapride 5 mg tablet or powder sachet t.i.d., p.c. vs. teprenone 50 mg capsule or sachet t.i.d., p.c., 2 weeks	311:307	Mosapride significantly improved gastric stasis and epigastric pain, while teprenone tended to improve only gastric stasis. Higher HR-QOL in mosapride group.
Sakurai et al. ⁶⁹ (2012)	Uninvestigated FD without HP	Multi-center, randomized, parallel-group, open-label	Japan	Omeprazole 10 mg q.d. vs. Famotidine 10 b.i.d. vs. mosapride 5 mg t.i.d. vs. teprenone 50 mg t.i.d., 4 weeks	142:132:125:72	Regarding sufficient symptom relief, omeprazole is superior to other drugs (66.9%, 41.0%, 36.3%, 32.3%).
Kawamura et al. ⁷⁰ (2012)	Interferon-induced gastroparesis	Single-center, randomized, prospective, controlled, open-label	Japan	Placebo vs. mosapride 5 mg t.i.d., 4 weeks	12:12	Mosapride improved total and distal gastric motility and symptoms.

FD, functional dyspepsia; b.i.d., two times a day; t.i.d., three times a day; p.c., after a meal; HR-QOL, health-related quality of life; HP, *Helicobacter pylori*; q.d., once a day.

일부 보고되었는데, 파킨슨 환자에서 12주간 투여시 배변 횟수와 주관적 배변 장애 증상을 개선시켰고 동시에 좌측 대장 이동 속도를 빠르게 했다.⁷⁶ 당뇨병 환자에서도 8주간 투여 시 주관적 변비 증상과 배변 횟수의 개선을 보였다.⁷⁷ 이외에 위배출 개선, 골격근의 5-HT₄ 수용체 효과, 근육세포 내 포도당 흡수, 식후 GLP-1 상승 등의 기전으로 혈당조절능을 개선한다는 연구도 보고되었다.⁷⁸⁻⁸¹

(2) 용법
모사프리드는 성인에서 5 mg을 1일 3회 복용하며, 흡수가 식사에 영향을 받지 않으므로 식전 또는 식후에 경구로 투여한다.

(3) 부작용
모사프리드는 5-HT₄ 수용체에만 작용하므로 다른 수용체와 연관된 부작용은 없으며 시사프리드나 테가세로드와 달리 QT 간격 연장과 연관된 부작용도 없었다.⁵⁹ 가장 흔한 부작용은 복

Table 6. Summary of the Clinical Trials of Prucalopride

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Camilleri et al. ⁸² (2008)	CC	Multi-center, DBPC	USA	Placebo vs. prucalopride 2 mg vs. 4 mg q.d., 12 weeks	209:207 :204	≥3 SCBM/wk 12.0%:30.9%:28.4%
Quigley et al. ⁸³ (2009)	CC	Multi-center, DBPC	USA	Placebo vs. prucalopride 2 mg vs. 4 mg q.d., 12 weeks	212:214 :215	≥3 SCBM/wk 12.1%:23.9%:23.5%
Tack et al. ⁸⁴ (2009)	CC	Multi-center, DBPC	Europe, Canada, Australia, South Africa	Placebo vs. prucalopride 2 mg vs. 4 mg q.d., 12 weeks	240:236 :237	≥3 SCBM/wk 9.6%:19.5%:23.6%
Camilleri et al. ⁸⁶ (2010)	CC	Open-label studies after 3 pivotal DBPC studies	USA, Belgium	Placebo vs. Prucalopride 2 mg vs. 4 mg q.d., up to 18 months	553:553 :517	Improvement in average PAC-QOL satisfaction score at 12 weeks was maintained for up to 18 months.
Ke et al. ⁸⁵ (2012)	CC	Multi-center, DBPC	China, Korea	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 12 weeks	252:249	≥3 SCBM/wk 10.3%:33.3%
Müller-Lissner et al. ⁸⁷ (2010)	CC in elderly	Multi-center, DBPC	Germany, Belgium	Placebo vs. prucalopride 1 mg vs. 2 mg vs. 4 mg q.d., 4 weeks	70:76: 75:79	≥3 SCBM/wk 24.6%:43.7%:37.5%:30.6%
Yiannakou et al. ⁸⁸ (2015)	CC in men	Multi-center, DBPC	Europe	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 12 weeks	186:184	≥3 SCBM/wk 17.7%:37.9%
Piessevaux et al. ⁸⁹ (2015)	CC	Multi-center, DBPC	Europe	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 24 weeks	182:182	No difference in ≥3 SCBM/wk at 12 and 24 weeks.
Carbone et al. ⁹⁰ (2019)	Idiopathic or diabetic gastroparesis	Single-center, DBPC, cross-over	Belgium	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 4 weeks	34 (28 idiopathic, 6 diabetic)	Prucalopride significantly improved GCSI and PAGI-QOL and enhanced GE only in the idiopathic gastroparesis subgroup.
Andrews et al. ⁹¹ (2020)	Diabetic or CTD-related gastroparesis	Single-center, DBPC, cross-over	Canada	Placebo vs. prucalopride 4 mg q.d., 4 weeks	15 (13 diabetic, 2 CTD)	Prucalopride accelerated GE and bowel movement, but no difference in symptoms compared with placebo.
Emmanuel et al. ⁹⁴ (2012)	Chronic pseudo-obstruction	Single-center, DBPC, cross-over	USA	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 12 weeks	7	Prucalopride significantly improved symptoms (nausea, vomiting, bloating, pain) in the selective patient.
Jandee et al. ⁹⁵ (2021)	Critically ill patients with paralytic ileus	Single-center, DBPC	Thailand	Placebo vs. prucalopride 2 mg q.d., 5 days	20	Prucalopride decreased colon diameter and abdominal circumferences, but no significant difference in maximum small bowel diameter.

CC, chronic constipation; DBPC, double-blind, placebo-controlled; q.d., once a day; SCBM/wk, spontaneous complete bowel movements per week; PAC-QOL, Patient assessment of constipation-quality of life; GCSI, Gastroparesis cardinal symptom index; PAGI-QOL, Patient assessment of upper GI disorders-quality of life; GE, gastric emptying; CTD, connective tissue disease.

통, 무른변이었고, 아주 드물게 장기투여자에서 AST/ALT가 상승된 몇 개의 증례가 보고되었다.

2) 프루칼로프리드

(1) 임상 연구

프루칼로프리드는 강력한 대장 운동 증가 효과로 만성 변비 치료에 이용된다. 기존 하제에 효과가 만족스럽지 못했던 만성 변비 환자를 대상으로 프루칼로프리드 2 mg 또는 4 mg을 12주간 투여하는 동일한 설계의 3상 연구가 세 개 보고되었다. 세 연구 모두에서 주 3회 이상의 자발 배변 활동 및 치료전 대비 주 1회 이상 배변 횟수가 증가된 환자 비율이 위약에 비해 유의하게 높았다. 그러나 2 mg과 4 mg의 효과 차이는 없었다.⁸²⁻⁸⁴ 아시아 태평양 지역 501명의 변비 환자들을 대상으로 2 mg을 12주간 투여한 연구에서도 주 3회 이상의 자발 배변 활동이 나타난 환자 비율이 위약에 비해 높았다.⁸⁵ 3상 연구에 참여했던 1,445명의 환자들을 이중 맹검 연구 이후 오픈 라벨 연구로 최장 18개월(중간값 10개월)까지 치료했을 때 변비 연관 삶의 질은 더 개선되었고, 이중 맹검 연구 시 관찰된 증상 개선을 60%는 18개월까지 유지되었다.⁸⁶ 프루칼로프리드는 남성과 여성 그리고 노인 만성 변비 환자에서 모두 위약 대비 유의하게 효과적이었다.⁸⁷⁻⁸⁹ 프루칼로프리드가 대장 운동 개선과 함께 위 운동도 개선하는 특성을 이용해 위마비에 대한 두 개의 위약 대조 연구가 보고되었다. 주로 특발성 위마비 환자가 참여한 연구에서 2 mg을 투여한 경우 유의미한 증상 개선이 있었다.⁹⁰ 그러나 주로 당뇨병성 위마비 환자가 참여한 연구에서는 4 mg을 투여했을 때 위약과 차이가 없었다.⁹¹ 두 연구에서 모두 위배출은 증가되었지만 증상 개선과의 연관성은 없었는데, 저자들은 단순한 위배출 증가가 아닌 위적응 개선 같은 다른 기전이 연관될 가능성을 추측하였다.⁹² 또 두 연구 결과가 일치하지 않았던 이유로 일상 용량인 2 mg이 고용량보다 더 효과적일 수 있다는 점과 각 연구 대상자의 위마비 발생 원인이 다르다는 점이 제시되었다.⁹¹ 이외에 중환자에서 발생한 장마비와 만성특발성장마비 환자에서도 프루칼로프리드가 증상을 개선시켰다(Table 6).^{93,94}

(2) 용법

프루칼로프리드는 2 mg을 1일 1회 복용하며, 약물 흡수가 음식 섭취 여부에 영향을 받지 않으므로 식사에 관계없이 복용한다. 65세 이상의 고령에서는 1 mg으로 투여를 시작한다.

(3) 부작용

장기 임상 연구에서 보고된 가장 흔한 부작용은 복통(1.2%), 설사(1.2%), 오심(0.9%), 두통(1.0%)이었고 주로 프루칼로프리드 투여 1~2일차부터 발생하였다.⁸⁶ 국내 시판 후 조사에서는 외국에 비해 부작용 빈도가 조금 더 높아서 두통과 설사가 각각 3.2%와 2.8%로 보고되었다.⁹⁵ 5-HT₄ 수용체 선택도가 매우

높아 기존 약제의 문제인 QT연장과 심혈관계 부작용 위험은 낮다. 최근 유럽에서 프루칼로프리드 사용자 5,715명과 polyethylene glycol 사용자 29,372명의 자료를 비교한 연구에서도 두 약제 간 심혈관계 부작용의 차이는 없었다.⁹⁶

5. 생약제제 모티리톤

모티리톤(motilitone, DA-9701)은 한국, 일본, 중국의 전통 의학에서 복통이나 장 운동 증가를 위해 사용되던 현호색(*corydalis yanhusuo* w. t. wang)의 줄기 *corydalis tuber*와 견우자(*pharbitis nil choisy*)의 씨앗(*pharbitidis semen*)의 추출물을 5:1의 비율로 추출해 만든 약제이다.⁹⁷ 모티리톤의 활성 물질은 현호색 추출물 *corydaline*과 *tetrahydropalmatine* 그리고 견우자 추출물 *chlorogenic acid*로 D₂ 수용체 길항제, adrenergic α_2 작용제, 5-HT_{1A} 작용제, 및 5-HT₄ 작용제 등 여러 수용체를 통해 효과를 나타낸다. 건강지원자 연구에서 7일간 모티리톤을 60 mg t.i.d.로 투여했을 때 위약에 비해 유의하게 위배출을 증가시켰다.⁹⁷ 파킨슨병 환자에서는 4주간 모티리톤을 30 mg t.i.d.로 식전 투여 시 유의하게 위배출이 증가되었다.⁹⁸ 비글견을 이용한 실험에서 모티리톤은 시사프라이드 또는 수마트립탄(*sumatriptan*) 경구투여와 유사한 정도로 위 근위부 이완을 유발하였다. 또 쥐 실험에서 스트레스로 유발된 식이억제를 예방할 수 있었는데, 이는 5-HT_{1A} 수용체 효과로 확인되었다.⁹⁹

1) 임상 연구

모티리톤의 일차 적응증은 기능성 소화불량증으로 두 개의 대규모 이중 맹검 무작위 임상 연구가 수행되었다. 로마기준 II 및 III으로 진단된 기능성 소화불량증 환자 462명과 389명을 대상으로 4주간 모티리톤 30 mg t.i.d., 이토프리드 50 mg t.i.d. 또는 판토프라졸 40 mg q.d.로 투여했을 때 모든 군에서 증상 개선 효과가 있었으며 모티리톤은 기존 두 약제에 비해 비열등성을 증명하였다.^{100,101} 그러나 판토프라졸에 모티리톤을 병용투여한 경우 추가적인 증상 개선은 없었다. 하위군 분석에서 헬리코박터 감염이 동반된 환자의 경우 판토프라졸 단독투여나 병용투여가 모티리톤 단독투여에 비해 유의하게 높은 증상 점수 개선을 나타냈다. 헬리코박터 감염이 동반된 로마기준 III의 기능성 소화불량증 환자 30명을 대상으로 모티리톤과 제균 치료를 비교한 연구에서는 12주째 증상 개선율이 각각 73.3%와 60%로 높은 경향을 보였으나, 작은 수의 연구로 통계적인 유의성을 보여주지 못했다.¹⁰²

역류 증상과 소화불량 증상이 있는 미세변화 식도염 환자 81명을 대상으로 한 연구에서 4주간 모티리톤을 30 mg t.i.d.로 투여 시 소화불량 점수와 삶의 질은 위약과 차이가 없었다.¹⁰³ 이것은 아마도 비미란성 위식도 역류 질환과 기능성 소

회불량증 환자들이 보이는 높은 위약반응률과 연관된 것으로 보인다. 이 연구의 하위군 분석에서 65세 이상의 환자에서 모티리톤은 위약 대비 유의하게 역류 증상을 개선시켰다. 기능성 변비 환자 27명을 대상으로 한 전향적 연구에서 24일간 모티리톤 30 mg t.i.d.로 투여 시 자발 대장 운동, 대변 형태, 변비와 연관된 주관적 증상이 개선되었다.¹⁰⁴ 특히 우측대장과 직장구 불결장의 대장 이동 시간이 유의하게 감소되었다. 그러나 이 연구는 대조군이 없는 오픈라벨 연구로 참여자 대부분이 젊은 연령의 여성이었다. 최근 변비형 과민성장증후군과 기능성 소화불량증이 중복되어있는 환자에서 4주간 모티리톤을 30 mg t.i.d.로 투여 시 위약에 비해 전반적인 증상이 개선된다는 보고가 있었지만 연구 대상자의 수가 작아서 통계적인 유의성은 확보하지 못했다(Table 7).¹⁰⁵

2) 용법

모티리톤은 성인에서 30 mg을 1일 3회 식전으로 경구투여한다.

3) 부작용

두 개의 대규모 임상 연구에서 모티리톤의 부작용은 이토프리드나 판토프라졸과 차이가 없었다.^{100,101} 보고된 부작용은 오심, 설사, 구토, 변비, 가려움, ALT와 프로락틴의 정도 상승이었고, 임상적으로 유의미한 심혈관계 부작용은 보고되지 않았다.

6. 모틸린 수용체 작용제 마크로리드 항생제

모틸린은 소장에서 생산되는 호르몬으로서 공복시에 분비되어 위장관 운동 조절과 공복감을 유발하는 효과를 나타낸다.¹⁰⁶ 인간의 소화기관에서 모틸린 수용체는 위십이지장 부위에 가장 많고 원위부로 갈수록 적어진다. 모틸린은 위적응 억제, 위 phase III 수축 유도, 하부식도조임근 압력 증가, 위배출 증가 효과를 나타낸다.¹⁰⁶ 이 때문에 모틸린 수용체 작용제 개발이 시도되었지만 임상에서 유효성을 증명하지 못해 아직 사용 가능한 것은 없다. 흥미롭게도 마크로리드 항생제는 모틸린 수용체 작용제로 작용하기 때문에 위장관 운동 촉진제로 사용할 수

Table 7. Summary of the Clinical Trials of Motilitone (DA-9701)

Study	Subject	Design	Country	Comparison	Number	Outcome
Choi et al. ¹⁰⁰ (2015)	FD by Rome II	Multi-center, randomized, controlled	Korea	Itopride 50 mg t.i.d. vs. DA-9701 30 mg t.i.d., 4 weeks	190:185	DA-9701 significantly improves symptoms and showed non-inferior efficacy to itopride.
Jung et al. ¹⁰¹ (2016)	FD by Rome III	Multi-center, randomized, double-blind, non-inferiority	Korea	Pantoprazole 40 mg q.d. vs. DA-9701 30 mg t.i.d. vs. DA-9701 30 mg t.i.d. + pantoprazole 40 mg q.d., 4 weeks	131:131:127	All groups significantly improved symptoms and QOL without difference among 3 groups.
Park et al. ¹⁰² (2019)	FD by Rome III with HP (+)	Multi-center, DBPC	Korea	HP eradication therapy 1 week + placebo 11 weeks vs. DA-9701 30 mg t.i.d., a.c., 12 weeks	18:12	HP eradication and DA-9701 showed a similar effect on symptoms.
Shin et al. ⁹⁸ (2018)	Parkinson's disease	Single-center, randomized, double-blind, non-inferiority	Korea	Domperidone 10 mg t.i.d. a.c. vs. DA-9701 30 mg t.i.d. a.c., 4 weeks	19:19	The effect on GE of DA-9701 was not inferior to domperidone. DA-9701, not domperidone, enhanced GE at 2 hours without aggravating Parkinson's disease symptoms.
Park et al. ¹⁰⁵ (2014)	Minimal change esophagitis	Bi-center, DBPC	Korea	Placebo vs. DA-9701 30 mg t.i.d., 4 weeks	42:39	DA-9701 significantly improved symptom scores in patients aged 65 years or older.
Kim et al. ¹⁰⁴ (2017)	Functional constipation by Rome III	Single-center, prospective open-label	Korea	DA-9701 30 mg t.i.d., 24 days	27	DA-9701 improved symptoms and accelerated colonic transit.
Lee et al. ¹⁰⁵ (2022)	IBS-C and FD overlap by Rome III	Single-center, DBPC	Korea	Placebo vs. DA-9701 30 mg t.i.d., 4 weeks	30:30	DA-9701 showed trend of higher treatment efficacy, but not significant due to small number of participants.

FD, functional dyspepsia; t.i.d., three times a day; q.d., once a day; QOL, quality of life; HP, *Helicobacter pylori*; DBPC, double-blind, placebo-controlled; a.c., before a meal; GE, gastric emptying; IBS-C, constipation-type irritable bowel syndrome.

있는데, 특히 위에 위치한 수용체를 자극한다.¹⁰⁷ 에리스로마이신(erythromycin)은 위저부와 전정부 수축을 증가시키고 동시에 유문 수축을 억제해 위배출을 촉진할 수 있다. 그러나 4주 정도 사용하면 수용체의 하향 조절(down regulation)로 효과가 감소한다.¹⁰⁷ 다른 매크로리드 계열 항생제인 아지스로마이신(azithromycin)과 클라리스로마이신(clarithromycin)도 위배출을 촉진할 수 있다.

1) 임상 연구

에리스로마이신의 효과를 검증한 위약 대조군 연구는 아직 보고되지 않았다.

2) 용법

에리스로마이신은 입원한 위마비 환자에게 6~8시간마다 1.5~3 mg/kg를 45분 이상 정맥주사한다. 외래 위마비 환자에게는 경구로 125 mg b.i.d.를 수주간 투여한다.¹⁰⁷

3) 부작용

에리스로마이신의 부작용으로 복통, 오심, 설사 등이 발생할 수 있다. 또 항생제이기 때문에 내성 발생 문제와 미생물 불균형이 초래될 수 있는데, 이런 경우 오히려 위장관 증상을 유발할 수 있다.¹⁰⁸ 무엇보다 cytochrome P450 3A4에 영향을 주거나 대사되는 약제와 같이 투여하면(예, 딜티아젠프, 베리파필, 돔페리돈) 약제상호작용으로 급성심장사의 위험이 있기 때문에 주의해야 한다.¹⁰⁷

결 론

위장관 운동 촉진제는 위장관의 운동성을 촉진하는 약제로서 기능성 소화불량증, 위식도 역류 질환, 당뇨병성 위마비, 만성 변비, 특발성 장폐색, 오심, 구토 등 다양한 질환에서 사용될 수 있다. 위장관 운동 촉진제는 임상에서 가장 많이 처방되는 소화기 약제 중 하나로, 최선의 치료 결과를 얻기 위해서는 약제의 작용 기전과 임상 연구에서 보고된 결과의 충분한 이해를 기반으로 적절한 환자를 선택해 사용해야 한다. 또한 도파민 수용체 길항제의 경우 부작용을 드물지 않게 경험할 수 있으므로 발생 위험인자를 잘 파악하고 가능한 최소한의 기간 동안 적절한 용량으로 사용하도록 주의한다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Hyo Yeop Song  <https://orcid.org/0000-0002-4726-9045>

Sung Won Jung  <https://orcid.org/0000-0002-7537-4731>

Yong Sung Kim  <https://orcid.org/0000-0001-8836-4818>

REFERENCES

- Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:97-111.
- Tonini M, Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis* 2006;24:59-69.
- Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:473-486.
- Kasirer MY, Welsh C, Pan J, Shifrin Y, Belik J. Metoclopramide does not increase gastric muscle contractility in newborn rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;306:G439-G444.
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:379-390.
- Gudsoorkar V, Quigley EMM. Choosing a prokinetic for your patient beyond metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 2020;115:5-8.
- Weihrauch TR, Förster CF, Krieglstein J. Evaluation of the effect of domperidone on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:7-10.
- Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* 1976;71:1019-1022.
- Shakhtreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:711-721.
- Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2036-2045.
- Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: a randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1979;24:662-666.
- Snape WJ Jr, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982;96:444-446.
- McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, et al. A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1983;6:463-467.
- Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C, Callachan C, McCallum RW. Effect of metoclopramide in diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:25-32.
- Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic

- gastroparesis. *Diabetes Care* 1993;16:1511-1514.
16. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1230-1234.
 17. McCallum RW, Fink SM, Winnan GR, Avella J, Callachan C. Metoclopramide in gastroesophageal reflux disease: rationale for its use and results of a double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1984;79:165-172.
 18. O'Brien ME, Cullen MH, Woodroffe C, et al. The role of metoclopramide in acute and delayed chemotherapy induced emesis: a randomised double blind trial. *Br J Cancer* 1989;60:759-763.
 19. Wilson EB, Bass CS, Abrameit W, Roberson R, Smith RW. Metoclopramide versus ondansetron in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2001;181:138-141.
 20. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC. Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983;25:451-494.
 21. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:11-19.
 22. Camilleri M. Beyond metoclopramide for gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:19-24.
 23. 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.
 24. Duan LP, Zheng ZT, Li YN. A study of gastric emptying in non-ulcer dyspepsia using a new ultrasonographic method. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:355-360.
 25. Xiang Z, Ma H, Mou Y, Xu CF. Association between polymorphism of dopamine D2 receptor genes and therapeutic effect of domperidone in functional dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:1-5.
 26. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33:429-440.
 27. Baeyens R, van de Velde E, De Schepper A, Wollaert F, Reyntjens A. Effects of intravenous and oral domperidone on the motor function of the stomach and small intestine. *Postgrad Med J* 1979;55 Suppl 1:19-23.
 28. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJ. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985;30:1-9.
 29. Sakamoto Y, Kato S, Sekino Y, et al. Effects of domperidone on gastric emptying: a crossover study using a continuous real-time ¹³C breath test (BreathID system). *Hepatogastroenterology* 2011;58:637-641.
 30. Markey O, Shafat A. Does domperidone, a D2-antagonist alter gastric emptying rates and appetite sensations in healthy adults with high-fat meal? A block-randomised, single-blind placebo-controlled study. *Ir J Med Sci* 2012;181:215-219.
 31. Janssen P, Harris MS, Jones M, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1382-1391.
 32. Esseboom EU, Rojer RA, Borm JJ, Stadius van Eps LW. Prophylaxis of delayed nausea and vomiting after cancer chemotherapy. *Neth J Med* 1995;47:12-17.
 33. van Leeuwen L, Helmers JH. The efficacy of Domperidone (R 33812) in the treatment of postoperative vomiting. A double-blind study with a placebo. *Anaesthesist* 1980;29:490-493.
 34. Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nomoto M. Coadministration of domperidone increases plasma levodopa concentration in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:182-184.
 35. Chen HL, Hsiao FY. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:841-848.
 36. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3649-3658.
 37. Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med* 1998;13:15-21.
 38. Mansi C, Borro P, Giacomini M, et al. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:561-569.
 39. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20:55-58.
 40. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:317-323.
 41. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:301-308.
 42. Lozano R, Concha MP, Montealegre A, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:149-155.
 43. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, et al. Effect of D2-dopamine receptor antagonist levosulpiride on diabetic cholecystoparesis: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:185-189.
 44. Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord* 2009;24:2249-2253.
 45. 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.
 46. Matsumoto K, Kimura H, Tashima K, Uchida M, Horie S. Validation of ¹³C-acetic acid breath test by measuring effects of loperamide, morphine, mosapride, and itopride on gastric emptying in mice. *Biol Pharm Bull* 2008;31:1917-1922.
 47. Choung RS, Talley NJ, Peterson J, et al. A double-blind, random-

- ized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:180-187.
48. Van den Houte K, Carbone F, Pauwels A, Vos R, Vanuytsel T, Tack J. Influence of itopride and domperidone on gastric tone and on the perception of gastric distention in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13544.
 49. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:99-105.
 50. Katagiri F, Shiga T, Inoue S, Sato Y, Itoh H, Takeyama M. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects. *Pharmacology* 2006;77:115-121.
 51. 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.
 52. Kamiya T, Shikano M, Kubota E, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the Nagoya study. *J Clin Biochem Nutr* 2017;60:130-135.
 53. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022. doi: 10.1111/nmo.14337. [Epub ahead of print]
 54. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:456-463.
 55. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005;11:4210-4214.
 56. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1385-1390.
 57. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:14-21.
 58. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:99-112.
 59. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008;68:981-991.
 60. Choi HS, Kim EJ, Kim MS, et al. Effect of combination therapy of oral famotidine with mosapride on intragastric pH and gastric emptying in rats. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21:220-225.
 61. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, McKinzie S. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999;44:682-686.
 62. Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1079-1086.
 63. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, Thomforde G, McKinzie S, Zinsmeister AR. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001;120:354-360.
 64. Carbone F, Vanuytsel T, Tack J. The effect of prucalopride on gastric sensorimotor function and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14083.
 65. Hallerbäck 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.
 66. 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 Gastrointest Motil* 2004;10:27-34.
 67. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A, et al. Effects of famotidine, mosapride and tandoespiron for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2:37-41.
 68. Hongo M, Harasawa S, Mine T, et al. Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:62-68.
 69. Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS). *BMC Gastroenterol* 2012;12:42.
 70. Kawamura E, Enomoto M, Kotani K, et al. Effect of mosapride citrate on gastric emptying in interferon-induced gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1510-1516.
 71. Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Effect of mosapride on gastrointestinal transit time and diagnostic yield of capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1605-1608.
 72. Narita K, Tsunoda A, Takenaka K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Effect of mosapride on recovery of intestinal motility after hand-assisted laparoscopic colectomy for carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1692-1695.
 73. Toyomasu Y, Mochiki E, Morita H, et al. Mosapride citrate improves postoperative ileus of patients with colectomy. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1361-1367.
 74. Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:495-502.
 75. Miwa H, Inoue K, Ashida K, et al. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:323-332.
 76. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005;20:680-686.
 77. Ueno N, Inui A, Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:27-32.
 78. Maruoka D, Arai M, Tanaka T, et al. Mosapride citrate increases postprandial glucagon-like peptide-1, insulin, and gene ex-

- pression of sweet taste receptors. *Dig Dis Sci* 2015;60:345-353.
79. Nam JS, Nam JY, Yoo JS, et al. The effect of mosapride (5HT-4 receptor agonist) on insulin sensitivity and GLUT4 translocation. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:329-334.
 80. Asakawa H, Hayashi I, Fukui T, Tokunaga K. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:175-182.
 81. Ueno N, Inui A, Asakawa A, et al. Mosapride, a 5HT-4 receptor agonist, improves insulin sensitivity and glycaemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:792-797.
 82. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-2354.
 83. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-328.
 84. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-365.
 85. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
 86. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1113-1123.
 87. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991-998, e255.
 88. Yiannakou Y, Piesseaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:741-748.
 89. Piesseaux H, Corazzari E, Rey E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:805-815.
 90. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1265-1274.
 91. Andrews CN, Woo M, Buresi M, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e13958.
 92. Carbone F, Van den Houte K, Goelen N, et al. Mechanism underlying symptom benefit with prucalopride in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1920-1921.
 93. Jandee S, Wetwittayakhleng P, Boonsri P. Efficacy of prucalopride in critically ill patients with paralytic ileus: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:362-366.
 94. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction--a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:48-55.
 95. Yeon SE, Kim SY, Chung WC, et al. Safety/efficacy of prucalopride in Korean patients with chronic constipation: post-marketing surveillance. *Korean J Gastroenterol* 2021;78:219-226.
 96. Gilsenan A, Fortuny J, Cainzos-Achirica M, et al. Cardiovascular safety of prucalopride in patients with chronic constipation: a multinational population-based cohort study. *Drug Saf* 2019;42:1179-1190.
 97. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry* 2020;11:601.
 98. Shin CM, Lee YJ, Kim JM, et al. DA-9701 on gastric motility in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;54:84-89.
 99. Kim YS, Lee MY, Park JS, et al. Effect of DA-9701 on feeding inhibition induced by acute restraint stress in rats. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2018;18:50-55.
 100. Choi MG, Rhee PL, Park H, et al. Randomized, controlled, multi-center trial: comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:414-422.
 101. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, et al. Efficacy of DA-9701 (motilitone) in functional dyspepsia compared to pantoprazole: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:254-263.
 102. Park JY, Kim JG, Hong SJ, et al. A randomized double-blind comparative study of the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy and Motilitone® for functional dyspepsia. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:106-114.
 103. Park CH, Kim HS, Lee SK. Effects of the new prokinetic agent DA-9701 formulated with corydalis tuber and pharbitis seed in patients with minimal change esophagitis: a bicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:338-346.
 104. Kim SY, Woo HS, Kim KO, et al. DA-9701 improves colonic transit time and symptoms in patients with functional constipation: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1943-1948.
 105. Lee JY, Kim N, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of DA-9701 (motilitone) in patients with constipation-type irritable bowel syndrome and functional dyspepsia overlap: a pilot study. *J Neurogastroenterol Motil* 2022;28:265-275.
 106. Deloose E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J. Motilin: from

- gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:238-250.
107. Camilleri M, Atieh J. New developments in prokinetic therapy for gastric motility disorders. *Front Pharmacol* 2021;12:711500.
 108. Lee MY, Choi SC, Kim YS. The role of gut microbiota and use of probiotics in the treatment of upper gastrointestinal diseases. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:99-105.
 109. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 1983;98:86-95.
 110. Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. Dopaminergic binding sites in rat striatal slices and the action of guanyl nucleotides. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984;325:116-123.
 111. Pero RW, Olsson A, Simanaitis M, Amiri A, Andersen I. Pharmacokinetics, toxicity, side effects, receptor affinities and in vitro radiosensitizing effects of the novel metoclopramide formulations, sensamide and neu-sensamide. *Pharmacol Toxicol* 1997;80:231-239.
 112. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:264-270.
 113. Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R, et al. Pharmacology of human dopamine D3 receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D2 receptor. *Eur J Pharmacol* 1992;225:331-337.
 114. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:264-270.
 115. Kilpatrick GJ, el Tayar N, Van de Waterbeemd H, Jenner P, Testa B, Marsden CD. The thermodynamics of agonist and antagonist binding to dopamine D-2 receptors. *Mol Pharmacol* 1986;30:226-234.
 116. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res* 1996;33:217-226.
 117. Coley C, Woodward R, Johansson AM, Strange PG, Naylor LH. Effect of multiple serine/alanine mutations in the transmembrane spanning region V of the D2 dopamine receptor on ligand binding. *J Neurochem* 2000;74:358-366.
 118. Tonini M, De Giorgio R, Spelta V, et al. 5-HT4 receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2003;35:244-250.