教育講演

8. 機能性胃腸症の病態と治療

本郷 道夫^{1) 2)} 福土 審³⁾ 庄司 知隆⁴⁾ 遠藤 由香⁴⁾
金澤 素³⁾ 佐藤 康弘⁴⁾ 田村 太作⁴⁾

Key words : 上腹部愁訴, 機能性胃腸症, 機能性ディスペプシア, functional dyspepsia, 慢性胃炎

はじめに

消化管に何らかの病変があると推測させる消化器症状, ことに胃あるいは上部管に由来すると考えられる上部消化管症状はきわめて日常的な症状である。しかし, 症状があるからといって必ずしも消化管に何らかの病変があるとは限らない。というよりも, 病変があることの方が少ない。ことに上腹部の症状がある時, 何らかのストレスによって出現すれば「胃が弱い」, 特定の食べ物, あるいは酒席や宴席などの特定の食事に関わる行動によって症状が出現すれば「胃が荒れている」, といった解釈がなされ, 慢性的に間歇的に症状が出現すれば「体質」といった解釈がされがちである。

このような病態は生命にかかわるような問題を起こすことがないため, 医学的にはあまり重要視されてこなかった。しかし, このような症

状はきわめて一般的であるとともに, 医療的ニーズも高く, 臨床の間では決して無視することのできない病態である。このような病態は従来, 「慢性胃炎」として, より正確には「慢性胃炎に伴う諸症状」として取り扱われてきた。しかし世界的に消化管運動研究が興隆したことで消化管機能への関心が高まり, 一方で*Helicobacter pylori* (HP) 研究の興隆による病理組織学的胃炎についての理解が深まり, その結果として「慢性胃炎」と「器質的病変を伴わない消化器症状」の違いが明確となり, 器質的病変を伴わない病態に関するより正確な学術的解析が盛んに行われるようになってきた。

1. 疫学とオーバーラップ

上腹部症状はきわめて日常的な症状である。胃の痛み, 胃もたれの症状は日本人成人のおよそ 14%, 7 人に一人は月に 2 回以上は自覚する

1) 東北大学, 2) 公立黒川病院, 3) 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野, 4) 東北大学病院心療内科
109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 8. Functional dyspepsia : Pathophysiology and treatment.

Michio Hongo^{1) 2)}, Shin Fukudo³⁾, Tomotaka Shoji⁴⁾, Yuka Endo⁴⁾, Motoyori Kanazawa³⁾, Yasuhiro Sato⁴⁾ and Daisaku Tamura⁴⁾ : ¹⁾Tohoku University, Japan, ²⁾Kurokawa General Hospital, Japan, ³⁾Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan and ⁴⁾Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital, Japan.

本講演は, 平成 24 年 4 月 14 日 (土) 京都市・みやこめっせにて行われた。

図 1. 日本人成人における消化器症状の出現頻度. 月に2回以上の症状発現のあるものを集積した. (文献1)

症状である。特に女性に多く、各年代に広くまたがっている¹⁾。男性では中高年で頻度が高い。上腹部症状有症状者のほぼ半数は、逆流症状あるいは便通関連症状を併発しており、ことに便通関連症状は上腹部症状有症状者の4割に認められる(図1)。上腹部症状が単純に胃もしくは十二指腸の何らかの異常に由来するとすれば、このように高頻度で便通関連症状が出現すること、あるいは逆流関連症状、さらにはすべての症状の合併は簡単には説明しがたい。

一方、我が国のプライマリケアを受診するうつ病患者では、35%の患者で腹部症状が認められている²⁾。併せて頭痛、倦怠感、食欲不振も高頻度に認められている。1970年代に行われた慢性胃炎に伴う上腹部愁訴を対象とした新薬開発臨床治験で認められる消化管外症状についての解析では33%に倦怠感、25%にそれぞれ冷え、肩こりの症状が認められている³⁾。慢性胃炎に伴う上腹部愁訴は、今日的には機能的胃腸症と極めて類似した概念であると考えられることから、上腹部愁訴と抑うつ症状との鑑別が必ずしも容易ではなく、上腹部愁訴には高頻度にいわゆる不定愁訴が合併することを示している。すなわち、上腹部愁訴は必ずしも消化管由来ではなく、他要因による発症機序が存在する可能性を示し

ている。このことは、症状のオーバーラップは消化管由来でなくとも症状発現が起こりうることを示唆している。

実際、症状に関する疫学調査では、併せて抑うつ症状や受容ストレスの調査を行っている¹⁾が、抑うつ傾向の強いもの、受容ストレスの強いもので消化器症状の発現頻度が高いことが確認され、消化器症状とストレス反応との関連は、上部消化管由来と考えられる症状と、食道症状や排便関連症状とのオーバーラップがあっても、説明可能な機序があることを示している。

2. 内視鏡所見と警告症状

上腹部症状のために医療機関を受診した患者の内視鏡所見は洋の東西を問わず半数以上の症例で器質的異常を同定できない。さらに、貧血、血便などの出血徴候、理由の明らかなでない体重減少、急速な症状の進行、持続的な症状など、器質的病変の存在を疑わせる警告徴候を除外し、器質的病変の存在はないと推測される症例に限定してみると、およそ90%は器質的所見が同定されない患者である⁴⁾。残りの10%には、瘢痕を含む消化性潰瘍や逆流性食道炎の診断が付くものも少なくないが、早期胃がんが0.3%の症例

で認められた。すなわち、機能的胃腸症患者では、警告症状による器質的疾患の除外ができればきわめて高頻度に内視鏡的に器質的所見が除外されていることが確認できることになる。

3. 病態の概念/胃炎とディスペプシア

胃に由来すると考えられる症状がありながら、症状の原因となりうる客観所見が同定されないとき、「胃炎」という診断が一般に用いられる。一般市民の間では、「胃が荒れている」という言葉と同義であり、医師の側にも「胃炎」という診断名が気軽に用いられている。しかし、頻度の高い症状でありながらその症状発現の機序が明確ではなく、科学的解明の必要性から厳密な定義が求められるようになった。

「dyspepsia」とは、医学英和辞典(南山堂 医学英和大辞典 第12版, 2006)によれば「消化不良」と訳される。この意味は「胃での消化の過程がうまくいかない」という意味である。しかし今日用いられる「消化不良」の用語には「消化吸収不良」のニュアンスも含まれ、多くの国語辞典でも「下痢」を伴うことがあるという類の記述が見られ、「消化不良」の用語は「消化吸収不良」と混同されて「下痢」の概念が混入する可能性がある。そこで、日本ではあえて胃腸に由来する症状という意味で「胃腸症」、あるいはカタカナで「ディスペプシア」と表記する。胃で分泌される消化酵素がpepsinと名付けられたことは、胃での消化(pepsis(πεψία)(ギリシャ語))に関連する酵素であることに由来する。ちなみに「dyspepsia」は欧米語圏でも市民に判りにくい医学用語の一つとして挙げられている。

4. 診断基準

機能的胃腸症は、前述のように (1)「慢性的」に、(2)「胃に由来すると考えられる症状」がありながら、(3)「症状の原因となりうる客観的所

表 1. 機能的胃腸症の診断基準 (文献 7)

必須条件
1 以下のものがひとつ以上ある
a. 辛いと感じる食後のもたれ感
b. 早期飽満感
c. 上腹部痛
d. 上腹部灼熱感
および
2 症状の原因となりそうな器質的疾患(上部内視鏡検査を含む)がない
*6 カ月以上前から症状があり、3 カ月間は上記の基準を満たしている
食後愁訴症候群 (Postprandial Distress Syndrome (PDS))
1. 普通の量の食事でも、週に数回以上、辛いと感じるもたれ感がある
2. 週に数回以上、普通の量の食事でも早期飽満感のために食べきれない
心窩部痛症候群 (Epigastric Pain Syndrome (EPS))
1. 心窩部に限局した中等症以上の痛みあるいは灼熱感が週に 1 回以上ある
2. 間欠的な痛みである
3. 腹部全体にわたる、あるいは上腹部以外の胸腹部に局在する痛みではない
4. 排便、放屁では改善しない
5. 機能的胆嚢・オッジ括約筋障害の診断基準を満たさない

見が同定されない」という 3 点の確認がポイントとなる。世界的な研究推進の機運が 1980 年代後半に大きく高まり、1988 年にアメリカ消化器病学会作業部会が NUD の診断基準を発表し⁵⁾、まもなく世界の研究者グループが機能的消化管障害の体系付けとともに functional dyspepsia の診断基準を発表した⁶⁾。国際グループによる機能的消化管障害の分類と定義はその後改訂を進め、現在では国際委員会は Rome 財団となり、定義は Rome III として発表されるに至っている⁷⁾。いずれもポイントとなる 3 点を如何に定義するかが診断基準の要点となっている。世界的に普及している Rome III の診断基準は表 1 に示す通りである。なお、この診断基準は研究を第一としており、必ずしも臨床の間では厳密な適用は必要はない。

5. 病名の呼称の変換

機能性胃腸症の呼称は最初からあったものではなく、客観所見を欠く慢性的上腹部症状はレントゲン透視が消化器臨床の主要な診断手段であった時代には胃もたれが主要症状の時は「胃下垂」「胃アトニー」、痛みが強い場合には「胃がいれん」、「胃酸過多」などの診断名が用いられた。内視鏡検査が主流になった1970年代以降、有症状者の年代が高率に*Helicobacter pylori* (HP)感染者であったため、内視鏡検査では「慢性胃炎」が認められ、そして「慢性胃炎」があっても症状がないものもいるため、国内では「慢性胃炎に伴う上腹部愁訴」と呼ばれた。患者には「慢性胃炎」と告げることで、医療者も患者も互いに納得していたと考えられる。また、ストレスによる増悪を捉えて「神経性胃炎」という呼び方もあった。

しかしHP感染の病態が明らかになり、また、消化管運動研究が興隆することで、「慢性胃炎」とは別の概念が必要であるとして、Non-ulcer dyspepsia (NUD)という呼び方が始まった。Non-ulcerの言葉には「潰瘍以外の」というニュアンスがあるという批判から、ほどなくfunctional dyspepsia (FD)の呼称が提案され、今日に至っている。

6. 病態と病態生理

1) 消化管運動

そもそも「胃もたれ」とは、胃に食べたものがいつまでも残っているという感覚である。そのため、胃運動障害がその病態として推測され、数多くの研究が推進された。初期に検討されたものは、胃排出能の検討で、「胃もたれ」の患者では長時間にわたって食物が胃内に残存する様子を証明しようとする研究である。たしかに多くの研究では対照群に比して患者群では胃排出遅延を示す症例が「統計学的に有意に」多いという結果を得ている。しかし、このような報告の殆どで胃排出遅延を示す症例が比較的高頻度に確認されていることは事実であるものの、有症状者の胃排出能が正常、あるいは正常よりも亢進しているものが混在していることも事実である⁸⁾。したがって、有症状者で見られる胃排出遅延は症状の原因であるとするよりも、高頻度に併存する所見と解釈する方が妥当であろう。

胃排出遅延の他、食事が十分に食べられない、食べるとすぐにお腹が苦しくなるという早期飽満感の症状の原因として、食後の胃の受容性弛緩障害に関する検討が行われている。この検討は、一定量以上の食物の受容ができなくなるのではないかとする考え方からの検討であり、実際に早期飽満感のある患者では受容性弛緩障害が確認されている⁹⁾。しかし、この現象は必ずしも機能性胃腸症患者全てに共通するものではなく、早期飽満感を訴える患者での特徴的所見であることに注意が必要である。

消化管運動の中でも、空腹期に特徴的なinter-digestive migrating complex (IMC) phase III強収縮は、胃内が空虚な時におよそ90分間隔で出現する。しかし機能性胃腸症患者では、夜間睡眠中にはIMC phase III運動が出現しているにもかかわらず、日中の覚醒時にはphase III強収縮が出現しないことがしばしば認められる(筆者経験例)。

全体として、消化管運動異常は機能性胃腸症患者で高頻度に認められる所見ではあるものの、症状の原因とするべきかどうかは疑問が残る。

2) 内臓知覚/誘発脳波

消化管運動異常が症状の直接の原因でないとすると、次に考えられるものは内臓知覚過敏である。一般に内臓知覚は、臓器特異性は少なく、かろうじて上部消化管粘膜への刺激は心窩部に、下部消化管粘膜への刺激は下腹部に出現する。消化管粘膜への過剰な物理的あるいは化学的刺激は内臓知覚によって中枢へ伝達される。この

表 2. 器質的疾患を疑わせる警告徴候

器質的疾患を疑わせる警告徴候	
出血の徴候	吐血・下血 血便 貧血
悪性腫瘍を疑わせる徴候	予期しない体重減少 進行性の症状 急激な発症 嚥下障害 腹部腫瘤の触知
炎症の徴候	微熱
その他の要素	消化管疾患の既往 腹部悪性腫瘍の家族歴 代謝内分泌疾患の徴候 高年齢*

*年齢のカットオフは地域の特性により異なるが、
胃がんの頻度が高い日本では 45 歳がめやす

時、消化管粘膜で微弱刺激を強い刺激と、あるいは正常の刺激を過度の刺激あるいは不快刺激と感じる内臓知覚過敏状態の存在を推測させる現象があれば、内臓知覚過敏と説明することができる。

内臓知覚過敏は、患者の口頭での報告では必ずしも客観性が保てない。そこで、脳機能評価によって知覚過敏を評価する方法が近年、盛んになりつつある。筆者らの経験では、食道粘膜への電気刺激によって起こる大脳誘発電位による検討で、機能性胃腸症患者で大脳誘発電位の潜時の短縮が見られる症例があることが確認されている¹⁰⁾。さらにf-MRIやPETによる脳機能画像による検討では、内臓への刺激時の脳の賦活部位の検討から、症状との関連の検討がさかに行われるようになってきた。

3) 心理・QOL

うつ病における消化器症状と機能性胃腸症の消化器症状とは鑑別が困難である。また、消化器症状が存在すると健康関連QOL(quality of life)の障害が起こることは良く知られている^{4,11)}。抑うつ症状と消化器症状との関連は、今後、さらに検討が必要となろう。

4) 消化器症状とストレスと日常生活と

「胃が痛い」あるいは「胃が重い」といった症状は、しばしばストレスと関連付けられて用いられる。また、睡眠障害や食事の不摂生などとの関連も指摘される¹⁾。前述の抑うつとの関連の面からの解析が必要であろうが、まだ十分な解明はされていない。

5) *Helicobacter pylori* (HP) 感染

HP感染は慢性胃炎をひき起す。除菌によって顕著な症状改善を起こす症例が時折見かけられる。欧米からの論文を中心としたメタ解析の成績では有効症例を得るために必要な治療症例数(NNT)はおおよそ 15 と報告されている¹²⁾。すなわち、医療経済的観点からすると有効症例 1 例を売るためには無効症例 14 例が必要ということになり、現実的にはファーストチョイスとしての選択は困難である。しかし日本人に多いCag A陽性HPは除菌率が高く¹³⁾、日本人あるいは東洋人の機能性胃腸症症例では除菌による症状改善を期待し得るNNT(number needed to treat)はより小さい可能性がある。

6) 粘膜の微細炎症および炎症性サイトカイン

近年の研究で、サルモネラ感染症の後に機能性胃腸症ならびに過敏性腸症候群の集団発生があったことが報告された¹⁴⁾。その後、機能性胃腸症患者のうち、先行感染が明らかな患者では胃粘膜あるいは十二指腸粘膜に微細な炎症が存在することが明らかになった^{15,16)}。HP除菌によって症状改善する機能性胃腸症患者でも、同様に感染のある種の様式が症状発現と関わっていることが、このような成績から推測される。

うつ病においても、炎症性サイトカインの果たす役割が検討されてきている¹⁷⁾。すなわち、消化器症状を主体とするうつ病と機能性胃腸症とは、同じ機序によって発症している可能性が否定できない状況となってきた。今後の展開が期待される領域でもある。

7) プラセボの効果、保障の効果

機能性胃腸症では、薬物治療のメタ解析の成

図 2. 機能性胃腸症の診断と治療のアルゴリズム (本郷私案)

績ではプラセボによる症状改善が50% 近くになることが知られている¹⁸⁾。また、プラセボのみの治療で自覚症状および十二指腸運動機能の改善を確認した報告もある¹⁹⁾。警告症状のない上腹部愁訴患者に内視鏡検査を行い、異常が無かったことを説明すると、およそ1/3の症例で1週間後には症状消失が見られる⁴⁾。いずれもインフォームド Consentのもとに行われた検討で、患者には十分に病態の説明が行われ、薬物療法の検討では患者の担当医への信頼が構築されたこと、内視鏡検査では実際の所見の確認作業が患者と

ともに行われたことが治療効果を発揮したものと推測される。すなわち、機能性胃腸症患者では症状に対する不安が、説明と保障とによって解消され、症状改善にいたったものと推測される。

7. 診 断

診断にあたっては、機能性胃腸症に該当する症状であることを確認することは当然ながら、警告症状(表2)がないことを確認する。また、

表 3. 機能性胃腸症の治療薬

主要症状	主な治療薬	用法用量	保健適用条項
食後愁訴 (PDS)	モサプリド (ガスモチン) 5 mg錠 イトプリド (ガナトン) 50 mg錠	1回1錠 1日3回 食後 1回1錠 1日3回 食前	慢性胃炎*1
心窩部痛 (EPS)	プロトンポンプ阻害薬 常用量 H2受容体拮抗薬 半量～常用量	1回1錠 1日1回 朝食後 1回1錠 1日1～2回 食後	(消化性潰瘍) 慢性胃炎の急性増悪*2
抑うつ	三環系抗うつ薬 常用量 SSRI, SNRI など 常用量	1回1錠 1日1～2回 食後 1回1錠 1日1～2回 食後	(うつ病)
	スルピリド (ドグマチール) 50 mg cap	1回1Cap 1日1～2回 食後	(うつ病, 消化性潰瘍)
不安	抗不安薬 常用量 タンドスピロン (セディール) 5 mg錠	1回1錠 1日1～2回 食後 1回1錠 1日2回 朝夕食後	心身症における身体症候*3
活力不足 (虚証)	六君子湯エキス 2.5 g/包	1回1包 1日2～3回 食間	胃炎, 胃アトニー, 胃下垂, 消化不良, 胃痛, など
(HP除菌)	(HP除菌療法)		HP感染症

斜体で示すものはカテゴリーで示す薬剤のため、用量の具体的数値は省略

*1 慢性胃炎に伴う上腹部愁訴などの保険病名

*2 慢性胃炎の急性増悪という概念は必ずしも明らかではない

*3 心身症における身体症候を適用とし、消化性潰瘍 (心身症) は適用病名にみられるが、慢性胃炎 (心身症) という病名はない

いずれにしても、現在の機能性胃腸症に対応する病名の設定はされていないので、処方にあたっては保険適用病名に注意が必要

抑うつとの鑑別のために意欲低下、集中困難などの精神心理症状の確認をするのも良い。

内視鏡検査が可能な施設であれば、内視鏡検査により上部消化管の器質的病変の除外を行う。必要に応じて腹部超音波検査により、肝胆膵疾患の除外を行う。HP感染を疑う場合はHP感染の検査を行う。

実際の臨床の間では、診断と治療が一体となっており行われる。

8. 治療のアプローチ

治療の最初は、器質的病変がなくても症状が起る機能性胃腸症であることの説明を行い、患者の症状が治療対象となる病態であることを受け止めていることを示す「受容と共感」から始める。

その上で、生活指導として症状誘発要因となる食事に関連する不適切習慣および日常生活での不適切習慣の有無の確認と是正の指導を行う。

薬物選択は、症状のサブタイプによって第一選択が異なる。食後愁訴症候群 (PDS) では消化管運動賦活薬を、心窩部痛症候群 (EPS) では酸分泌抑制薬を第一選択とする。不安症状の併存には抗不安薬を併用し、軽度の抑うつ症状を認める場合には抗うつ薬もしくはスルピリドを併用する。PDSの中でも、漢方製剤を希望するものには漢方製剤を選択する。最初の選択薬が無効の時は他剤への変更、もしくは併用を検討する (図 2) (表 3)。

HP陽性の機能性胃腸症患者への除菌治療の標準化をめぐることは、その可否についてまだ一定の結論は出ていない。しかしHP陽性の機能性胃腸症患者の中には除菌治療が効果を発揮するものが10数例に1例程度は存在するので、除菌治療も選択肢の一つとなる。

なお、現時点で機能性胃腸症あるいは機能性ディスペプシアを保険適用として有する薬剤はなく、HP除菌治療も機能性胃腸症においてはまだ認可はされていないので、診療にあたっては

保険病名への配慮が必要である。

まとめ

現時点で、機能性胃腸症の病態は多彩な局面を呈し、まとまりのないものとしての解釈が行われがちである。そのため、治療薬剤選択も同一の病態といながらも極めて広範囲にわたっている。しかしこの現象はもしかすると「群盲、象をなでる」構図になっているのではないだろうか？もしかすると、不顕性先行感染があり、壁内神経へのサイトカインが消化管運動の変調と内臓知覚過敏を来とし、一方で炎症性サイトカインによる中枢神経系の機能変調が抑うつ症状をもたらしているという解釈ができるようになるかも知れない。そのような時代はさほど遠くはないのではないだろうか。

そうは言いながらも、機能性胃腸症における心理要素の関与する割合は決して小さくはない。生育過程の問題点、現在の環境要因、成育過程から現在に至る食生活に関する生活習慣要因、など点についてはまだまだ論ずるに十分な成績の集積がなされていない。

機能性胃腸症の病態と診断・治療をめぐっては今後さらなる知見が集積されてゆくことは疑う余地はないであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Hongo M: Epidemiology of FGID symptoms in Japanese general population with reference to life style. J Gastroenterol Hepatol 26 (Suppl 3): 19-22, 2011.
- 2) Waza K, et al: Comparison of symptoms in Japanese and American depressed primary care patients. Fam Pract 16: 528-533, 1999.
- 3) 本郷道夫, 川上人志: NUD患者の胃運動機能障害と症状発現に関する検討. Ther Res 15: 2449-2453, 1994.
- 4) Hongo M, et al: Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). J Gastroenterol Hepatol 27: 62-68, 2011.
- 5) Colin-Jones DG, AGA Working Party: Management of dyspepsia: report of a working party. Lancet 331 (8585): 576-579, 1988.
- 6) Talley NJ, et al: Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. Gastroenterol Int 4: 145-160, 1991.
- 7) Tack J, et al: Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 130: 1466-1479, 2006.
- 8) Quartero AO, et al: Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. Dig Dis Sci 43: 2028-2033, 1998.
- 9) Kindt S, Tack J: Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. Gut 55: 1685-1691, 2006.
- 10) Kanazawa M, et al: Electrophysiological correlates of personality influences in visceral perception. JAMA 286: 1974-1975, 2001.
- 11) Enck P, et al: Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl 231: 48-54, 1999. JMMS.
- 12) Loyd RA, McClellan DA: Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. Am Fam Physician 83: 547-552, 2011.
- 13) Suzuki T, et al: Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 24: 273-280, 2006.
- 14) Mearin F, et al: Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. Gastroenterology 129: 98-104, 2005.
- 15) Futagami S, et al: Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 105: 1835-1842, 2010.
- 16) Gwee KA: Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil 16: 30-34.
- 17) Raedler TJ: Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. Curr Opin Psychiatry 24: 519-525, 2011.
- 18) van Zanten SJ, et al: Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol 91: 660-673, 1996.
- 19) Mearin F, et al: Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. Am J Gastroenterol 94: 116-125, 1999.