



위장관 운동 조절 약물

Gastrointestinal Motility Modulating Drugs

이 오 영 | 한양의대 내과 | Oh Young Lee, MD

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine

E-mail : leeoy@hanyang.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(9): 920 - 927

Abstract

Gastrointestinal motility modulating drugs include all compounds which have pharmacological activity of modulating (stimulating or inhibiting) gastrointestinal motility. They are mainly used for the treatment of functional gastrointestinal diseases. Gastrointestinal motility modulating drugs include 5HT receptor agonists, antagonists, and antidopaminergic agents. Many new gastrointestinal motility modulating drugs are currently under investigation. The aims of this article are to review the mechanism of action, efficacy and side effects of the gastrointestinal motility modulating drugs.

Keywords: Motility modulating drugs; Pharmacotherapy; Prokinetics;
Functional gastrointestinal diseases

핵심용어: 위장관 운동 조절 약물; 약물요법; 위장관 운동 촉진제; 기능성 위장 질환

서론

현재 많은 위장관 운동 조절 약물들이 소개되어 있다. 위장관 운동 조절 약물로는 크게 위장 운동을 촉진하는 약제와 위장 운동을 억제하는 약제로 나누어 볼 수 있다. 또한 이 두 그룹 외에도 위저부 이완제 및 하부식도 조임근 이완을 감소시키는 약제 등이 있다. 이 중 가장 중요한 부분을 차지하고 있는 것이 위장관 운동 촉진제이다. 위장관 운동 촉진제는 위장관 운동을 자극하는 약리적 작용을 갖는 모든 화합물을 포함한다. 이들 약제는 장의 평활근을 자극하여 위장의 운동을 촉진하게 된다. 따라서 이들 약제는 주로 위장 운동의 저하로 생기는 증상 및 질병에 사용하게 된다. 현재 여러 가지 다양한 위장관 운동 촉진제들이 개발되어 사용되고 있다. 흔히 사용되고 있는 위장관 운동 촉진제는 기전에 따라 5HT₄ 수용체 작용제(agonist), 도파민 수용

체 길항제, 모틸린 수용체 작용제 등이 있고 이 외에도 콜레시스토키닌 수용체 길항제 등이 있으며, 이 외에도 최근에 여러 약제들이 개발되고 있다(Table 1). 또한 반대로 위장관 운동을 감소시켜 위장 증상을 개선시킬 수 있는 경우가 있다. 즉 위장관 운동이 항진된 대표적인 질환인 설사형 과민성 장 증후군 경우 5HT₃ 수용체 길항제는 위장관 운동을 감소시켜 증상을 개선시킨다. 따라서 진정제를 제외한 지금까지 개발된 주요 위장관 운동 조절 약물 중 특히 위장관 운동 촉진제의 특성에 대해 알아보려고 한다.

위장관 운동 촉진제

위장관 운동 촉진제는 위장의 운동 능력을 촉진시켜 음식물의 이동 및 배출을 원활히 함으로써 음식물의 배출 장애로 생기는 증상을 개선하기 위해 사용된다. 위장관 운동 촉진

Table 1. Pharmacodynamic properties, gastrointestinal motor effects and side effects of gastrointestinal modulating drugs

| Classification and name of drugs | Target receptors and actions | Gastrointestinal motor effects | | | Side effects |
|---------------------------------------|---|--------------------------------|-------------|-----------------|--|
| | | Esophagus | Stomach | Colon | |
| Dopamine D₂ R AT | | | | | |
| Metoclopramide | Dopamine D ₂ R AT, 5HT ₄ AG, 5HT ₃ AT | contraction ↑ | GET ↑ | | extrapyramidal Sx |
| Domperidone | Dopamine D ₂ R AT | LES pr ↑ | GET ↑ | | hyperprolactemia associated Sx |
| Itopride | Dopamine D ₂ R AT, inhibition of acetylcholinesterase | ? | GET ↑ | ? | rash, diarrhea, gliddiness, galactorrhea |
| Levosulpiride | Dopamine D ₂ R AT, 5HT ₄ AG, weak 5HT ₃ AT | ? | GET ↑ | | hyperprolactemia associated Sx |
| 5HT₄ R AG | | | | | |
| Cisapride | 5HT ₄ R AG, weak 5HT ₃ R AT | contraction ↑, LES pr ↑ | GET ↑ | CTT ↑ | QT prolongation |
| Mosapride | 5HT ₄ R AG, metabolite: weak 5HT ₃ R AT | ? | GET ↑ | ? | |
| Tegaserod | 5HT ₄ R AG | ? | GET ↑, GA ↑ | CTT ↑ | abdominal pain, headache, heart attack |
| Prucalopride | 5HT ₄ R AG | ? | ? | CTT ↑ | abdominal pain |
| Renzapride | 5HT ₄ R AG, 5HT ₁ , 5HT ₃ R AT | ? | GET ↑ | CTT ↑ | abdominal pain, headache |
| Motilin R AG | | | | | |
| Erythromycin | Motilin R AG | LES pr ↑ | GET ↑, GA ↓ | | arrhythmia, reversible deafness, abdominal pain, diarrhea |
| 5HT_{1A} R AG | | | | | |
| Buspirone | 5HT _{1A} R AG | | GET ↓, GA ↑ | | vertigo, headache, agitation |
| 5HT_{1B/D} R AG | | | | | |
| Sumatriptan | 5HT _{1B/D} R AG | | GET ↓, GA ↑ | | palpitation, syncope, anemia, myalgia |
| 5HT₃ R AT | | | | | |
| Alosetron | 5HT ₃ R AT | | | CTT ↓ | ischemic colitis |
| Cilansetron | 5HT ₃ R AT | | | CTT ↓ | ischemic colitis |
| Ondansetron | 5HT ₃ R AT | | | CTT ↓ | dizziness, headache |
| SSRI | | | | | |
| Citalopram | | | | contractility ↑ | fatigue, drowsiness, dry mouth, headache |
| Paroxetine | | | GA ↑ | | nausea, somnolence, dizziness, dry mouth |
| GABA_B receptor AG | | | | | |
| Baclofen | GABA _B R AG | TLESR ↓ | | | headache, dizziness, insomnia, nausea, constipation |
| Phosphodiesterase-5 inhibitors | | | | | |
| Sildenafil | Phosphodiesterase-5 inhibitors | | GA ↑ | | headache, flushing, dyspepsia, nasal congestion, photophobia |
| Nitrate | | | | | |
| Nitroglycerin | | | GA ↑ | | headache, painful urination, dizziness |

R: receptor, Sx: symptom, Pr: pressure,

AG: agonist, AT: antagonist

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

GET (gastric emptying time) ↑: accelerate, ↓: delay

CTT (colon transit time) ↑: accelerate, ↓: delay

LES: low esophageal sphincter

TLESR ↓: reduces transient low esophageal sphincter relaxation

GA (gastric accommodation) ↑: enhance, ↓: decrease

진제는 크게 5HT₄ 작용제, 도파민 수용체 길항제, 모틸린 수용체 작용제 등이 있다. 위장관 운동 촉진제의 대표적인 약제로 cisapride가 있지만 심장 관련 부작용으로 현재 사용이 불가능해졌다. 이로 인해 과거부터 사용되어 왔던 도파민 수용체 길항제가 재조명되어 많이 사용되고 있으며 이외에도 여러 약제들이 cisapride를 대체하여 사용되고 있다. 이들 위장관 운동 촉진제의 대부분은 경구 제제이며 경정맥용으로는 metoclopramide, erythromycin 등이 있다. 대부분의 위장관 운동 촉진제는 식전에 투여하는 것이 좋다.

1. 5HT₄ 수용체 작용제

5HT는 중추신경계에 작용하는 신경전달물질로 장의 장크롬친화성 세포에서 합성, 저장, 분비가 이루어진다. 5HT는 위장관의 운동능, 감각능, 분비 등을 조절한다. 여러 수용체가 알려져 있으며 이 중 특히 5HT₃, 5HT₄ 수용체가 장의 운동 및 감각 조절에 중요한 역할을 하고 있다. 특히 장신경에 5HT₄ 수용체 활성화는 수축력을 증가시키고 연동반사를 자극한다고 알려져 있다. 5HT₄ 수용체 작용제는 콜린성 신경세포 말단에 존재하는 5HT₄ 수용체를 자극하여 아세틸콜린 분비를 증가시켜 평활근을 수축시킨다. 따라서 위장관 운동 촉진을 위한 약제 개발에 있어 5HT₄ 수용체가 주요 관심 수용체이다(1).

(1) Cisapride

Cisapride는 비선택적 5HT₄ 수용체 작용제로 부분적으로 약한 5HT₃ 수용체 길항 효과를 갖고 있다. Cisapride는 위장관 운동 촉진제의 대표적인 약제로 식도, 위, 소장, 대장의 운동 기능 개선에 효과가 있다고 알려져 있다. 즉 식도의 수축력과 하부식도 조임근 압력을 증가시키며 위 내용물 배출시간을 촉진시키고 대장 통과시간을 단축시킨다. 따라서 기능성 소화불량증, 변비 환자의 증상 개선에도 도움이 된다. 하지만 이는 칼륨통로에 직접 작용하여 QT간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려로 현재 사용이 불가능한 상태이다.

(2) Mosapride

Benzamide 유도체로 5HT₄ 수용체 부분 작용 효과가 있

고 대사물은 5HT₃ 길항 효과가 있다. Mosapride는 아직 심부작용 보고가 없다. 즉 cisapride에서 나타났던 QT 간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려가 없어 안전하다고 한다. Mosapride는 위 내용물 배출을 촉진시킨다고 한다. 하지만 기능성 소화불량증 환자를 대상으로 시행한 대규모 위약 대조 연구에서는 증상 개선 효과를 입증하지 못했다. 하지만 cisapride가 현재 사용이 불가능하여 이를 대신하여 임상에서 많이 사용하고 있다. Mosapride도 cisapride와 같이 역류성 식도염과 변비 증상 개선에 효과가 있을 것으로 기대되나 아직 근거가 미약하다.

(3) Tegaserod

Tegaserod는 aminoguanidine indole 화합물로 부분적인 5HT₄ 수용체 작용제로 이는 처음 변비형 과민성 장 증후군에 대한 연구로 시작되어 이후 위 운동 및 식도 운동에 대해 연구되었다. 변비형 과민성 장 증후군 환자에서 소장 및 대장 통과시간을 단축시키며 변비형 과민성 장 증후군의 주 증상인 복부 불편감 및 통증을 개선시켜 주고 변의 형태 및 횡수를 개선시켜 준다고 한다. Cisapride와 같이 역류성 식도염과 변비 증상 개선에 효과가 있다는 보고가 있다. Tegaserod는 cisapride와 같이 위장 운동 촉진효과가 좋을 것으로 생각되었고 임상 결과도 좋아 cisapride를 대체할 약으로 기대하였다. 하지만 tegaserod는 심질환의 위험성으로 현재 사용되지 않고 있다.

(4) Prucalopride

Benzofurancarboxamide 계열의 선택적 5HT₄ 수용체 작용제로 최근 정상인 및 변비 증상에 대한 연구가 진행되고 있다. Prucalopride는 총 위장 통과 시간 및 대장 통과 시간을 단축시키고 자발성 장 운동을 증가시켜 변비 증상을 개선시킨다고 한다. 또한 최근 연구에 의하면 위 내용물 배출을 촉진시켜 향후 기능성 소화불량증의 치료에도 이용할 수 있을 것으로 기대된다. Prucalopride는 두통, 구역 등의 경미한 부작용이 있을 뿐 부정맥과 같은 중대한 심장 부작용은 아직 보고되어 있지 않다.

(5) Renzapride

Renzapride는 새로운 치환 benzamide로 cisapride와 매우 유사하여 5HT₄ 수용체 부분 작용효과가 있고 5HT₁,

5HT₃ 수용체 길항 효과가 있다. 이는 위 내용물 배출시간과 대장 통과시간을 단축시키고 변비형 과민성 장 증후군 환자에서 변비 증상을 개선시킨다. 흔한 부작용으로 복통, 두통 등의 증상이 있다.

2. 도파민 수용체 길항제

도파민 수용체 길항제는 상부 위장관 운동기능 장애, 특히 기능성 소화불량증, 구토 증상, 여러 원인에 의한 위 내용물 정체 및 당뇨병성 위 마비 등에 사용되고 있다. 도파민 수용체 길항제는 크게 butyrophenone derivatives인 domperidone과 benzamide derivatives인 levosulpiride, metoclopramide, clemopride, bromopride 등으로 분류할 수 있다. 이 중에서 특히 domperidone, levosulpiride, metoclopramide 등이 임상에서 많이 쓰이고 있다(2).

위장에서 도파민 수용체의 분포는 아직 잘 알려져 있지 않다. 도파민의 수용체는 D₁, D₂ 수용체 외에도 D₃-D₅ 수용체가 알려져 있다. 위장관 운동 촉진 효과는 이 중 주로 위장관 운동성과 연관된 D₂ 수용체 차단에 의해 나타난다. 도파민은 전반적으로 위장 운동을 억제하는 효과가 있다. 이 외에도 도파민은 식도에서 하부식도 조임근의 긴장도를 감소시키고 위의 긴장도와 위 내 압력을 감소시킨다고 알려져 있다. 이는 주로 도파민 D₂ 수용체를 통해 나타나게 된다. 따라서 도파민 D₂ 수용체 길항제는 이러한 도파민의 역할을 억제하여 위장관의 기능을 개선시켜 주게 된다. 또한 도파민은 위의 아세틸콜린 분비를 억제하는데, 일부 도파민 D₂ 수용체 길항제는 도파민의 아세틸콜린 분비억제 효과를 억제하여 위 평활근의 수축을 자극한다. 도파민 D₂ 수용체 길항제 중 levosulpiride와 metoclopramide는 5HT 수용체와 상호작용한다고 알려져 있다.

각각의 도파민 수용체 길항제의 약리학적 특성은 분자학적 구조 차이에 의한 D₂ 수용체에 대한 친화력 차이, 다른 수용체(5HT 수용체)와의 상호작용 유무, 혈액 뇌 장벽의 통과 여부에 따라 달리 나타나게 된다. D₂ 수용체 길항 역할이 치료 효과를 나타내는 동시에 이로 인해 부작용을 나타내게 된다. 대표적인 부작용으로는 추체외로징후와 고프로락틴혈증 등이 있다. 흔히 나타나는 추체외로징후로는 파킨

슨병과 유사한 증상, 운동불능, 급성 근육긴장 반응, 운동이상증 등이 있다. 추체외로징후는 주로 남자보다 여자에서, 성인보다 젊은 사람에게 흔하며 항구토 효과 목적으로 고용량의 주사제를 사용할 때 주로 나타난다고 한다. 또한 고프로락틴혈증에 의해서 여성형 유방, 유즙 분비, 무월경, 발기부전 등이 나타나는데 이는 혈액 뇌 장벽 통과 여부에 관계없이 나타나게 된다. 고프로락틴혈증은 투여 후 3일에서 2주 사이에 나타나며 약을 중단하면 유즙 분비는 대개 1주 내 소실된다.

(1) Metoclopramide

Metoclopramide는 substituted benzamide로 가장 오래된 도파민 D₂ 수용체 길항제로서 5HT₄ 수용체 작용 및 고용량에서 5HT₃ 길항 역할을 갖고 있으며 콜린에스터라제 억제제로 작용한다. 따라서 도파민 D₂ 수용체 길항 작용과 콜린성 신경세포 말단에 존재하는 5HT₄ 수용체를 자극하여 아세틸콜린 분비를 증가시켜 식도, 위의 수축력을 증가시키며, 도파민 D₂ 수용체와 5HT₃ 수용체 길항작용으로 항구토 기능을 갖고 있다. 이는 경구제와 주사제가 있다.

Metoclopramide의 반감기는 4시간 정도이며 신장을 통해 일차 배설되게 된다. 혈액 뇌 장벽의 통과로 추체외로징후와 졸음, 초조, 피곤 등의 증상이 나타나고 급성 근육긴장이상 등이 나타날 수 있다. 또한 고프로락틴혈증에 의한 유즙 분비, 여성형 유방, 월경 이상 등의 증상들이 나타날 수 있다.

(2) Domperidone

Domperidone은 말초 도파민 D₂ 수용체 길항제이다. 이는 식도의 하부식도 조임근 압력을 증가시키고 위 내용물 배출을 촉진시킨다. 한 메타 분석에 의하면 domperidone은 기능성 소화불량증에 효과적이라고 한다. 즉 domperidone은 기능성 소화불량증, 당뇨병 위 마비 및 이외 다른 질환에 의한 이차적인 위 마비에 따른 소화불량증 증상 개선에 효과적이다. Domperidone은 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않아 추체외로징후가 드물고, metoclopramide에 비해 부작용이 적어 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

(3) Levosulpiride

Levosulpiride는 선택적으로 도파민 D₂ 수용체를 억제하

고 5HT₄ 수용체에 작용하여 위 운동을 촉진시킨다. 즉 위 내용물 배출을 촉진시켜 기능성 소화불량증 환자의 증상을 개선시켜 준다. 이는 혈액 뇌 장벽을 통과하고 이로 인한 추체의로징후와 고프로락틴혈증을 나타내기도 한다.

(4) Itopride

Itopride는 도파민 D₂ 수용체 길항제 효과와 아세틸콜린 에스테라제 억제 효과에 의한 위장 운동 촉진 효과를 나타낸다. 따라서 기능성 소화불량증 증상 개선에 효과가 있을 것으로 생각된다. 하지만 최근 연구에서는 그 결과가 만족스럽지 않았다. 소규모 연구지만 역류성 식도염 환자에서 증상 개선에 효과적이라는 보고도 있다.

(5) 기타 도파민 수용체 길항제

상기 약제 외에도 bromopride 및 clebopride 등이 있다.

3. 모틸린 수용체 작용제

모틸린은 내인성 펩타이드 호르몬의 일종으로 십이지장 점막에서 분비되며 평활근 세포나 콜린성 신경원에 분포하는 모틸린 수용체를 자극하여 평활근 세포의 수축을 유발한다. 마크로라이드계 항생제로 erythromycin이 대표적인 약물이며 clarithromycin, azithromycin 등이 이에 속한다.

(1) Erythromycin

Erythromycin은 마크로라이드계 항생제로 장신경과 평활근에 있는 모틸린 수용체에 작용하여 위장관 운동을 자극한다. 즉 이동성 위장관 복합 운동을 유발하여 위장관 운동을 촉진시킨다. 즉 위 내용물 배출시간을 단축시켜 위 마비 환자에서 증상을 개선시킨다. 또한 콜린성 신경을 자극하여 하부식도 조임근 압력을 증가시킨다. Erythromycin은 정맥 투여가 경구 투여보다 더 효과적이다. 최근 분석에 의하면 위 마비 환자에서 위 내용물 배출 효과가 다른 어떤 위장 운동 촉진제보다 더 효과적이라고 한다. 하지만 일부 보고에 의하면 음식 섭취 후 위 이완을 감소시키며 장기 투여시 빠른 내성을 보여 치료 효과가 떨어진다는 문제점이 있다. 이런 이유로 기능성 소화불량증 환자에서 증상 개선에 효과적이지 못한 것으로 추정된다. Erythromycin은 투여시 약 자체에 의한 구역, 구토 등의 증상이 발생할 수 있다. 즉 약

제에 의한 구토 증상이 위 마비 증상과 유사하여 주의를 요한다. 또한 사이토크롬 P-450을 억제하는 칼슘통로 억제제와는 병용 투여하지 않도록 한다. Erythromycin의 위에서의 운동 촉진효과는 잘 규명되어 있으나 대장에 대한 효과는 보고마다 다양하여 확실치 않다.

(2) 기타 모틸린 수용체 작용제

항생제 효과는 없애고 모틸린 수용체 자극 효과는 유지하여 평활근 세포의 수축을 유발하는 마크로라이드계 약제들이 소개되었다. 하지만 연구 결과 소화불량 증상 개선 및 위 내용물 배출시간 개선에 효과적이지 않아 실제 임상에서 사용하지 못하고 있다. 위 내용물 배출에 대한 효과가 없는 경우도 있고, 있더라도 증상 개선이 없는 경우가 있는데 이는 erythromycin처럼 식후 위 이완 감소 효과와 빠른 내성에 의한 것으로 추정하고 있다.

4. 기타 위장 운동 촉진제

(1) 콜레시스토키닌 수용체 길항제

콜레시스토키닌은 여러 영양소 중 특히 지방에 의해 분비된다. 콜레시스토키닌은 식도의 하부식도 조임근 긴장도를 조절하고 위 내용물 배출을 억제한다고 한다. 또한 음식을 섭취할 때 위의 이완 및 위 대장 운동반응을 조절하는데 관여한다고 알려져 있다. 특히 콜레시스토키닌은 위장에서 콜레시스토키닌-1 수용체를 통해서 역할을 하게 된다. 콜레시스토키닌-1 수용체 길항제인 loxiglumide는 지방식 섭취시 위 운동성과 위 내용물 배출에 대한 콜레시스토키닌의 억제 효과를 차단한다고 한다. 즉 위 내용물 배출을 촉진하고 위 전정부 수축을 자극한다. 이 외에도 loxiglumide 정주시 일과성 하부식도 조임근 이완 감소 효과도 보고되고 있다. 또한 dexloxiglumide는 loxiglumide의 R 이성체로 콜레시스토키닌-1 수용체를 차단한다고 한다. dexloxiglumide는 기능성 소화불량증 환자의 증상을 개선시킨다고 하나 추가적인 연구가 더 필요하다.

(2) Clonidine

Clonidine은 α_2 수용체 작용제로 당뇨병성 위 마비 환자에서 위 내용물 배출을 촉진시킨다고 하나 clonidine의 위장관 운동 촉진 효과에 대해서는 아직 확실하지 않다.



(3) μ -opioid 수용체 길항제(Alvimopan)

μ -opioid 는 진통 효과 외에 장 운동 억제기능이 있다. 진통 효과는 주로 중추 신경을 통해서 나타나고 장 운동 억제효과는 장관신경계에서 μ -opioid 수용체에 의해서 나타난다. 따라서 μ -opioid 수용체 길항제는 장 운동을 촉진시킬 것으로 기대되어 연구가 진행중이다.

(4) Ghrelin

28-amino-acid motilin-related 펩티드로 성장호르몬 분비촉진 수용체의 자연 리간드이다. 여러 연구에 의하면 ghrelin은 위장관 운동 촉진 효과가 있다고 한다. 즉 위 공복기 운동에 자극 효과가 있고 위 마비 환자에게 투여시 위 내용물 배출을 촉진시킨다고 하여 많은 연구가 진행중이다.

5HT_{1A} 수용체 작용제

5HT_{1A} 수용체는 신경근육 경계부위와 콜린 신경 말단의 시냅스전에 위치하고 있다. 5HT_{1A} 수용체의 활성화는 아세틸콜린의 분비를 억제하여 평활근의 이완을 초래한다. 5HT_{1A} 수용체 작용제인 buspirone은 항불안 효과를 갖고 있는 약제로 음식 섭취 후 위저부 이완을 개선시킴으로써 소화불량증상을 개선시킨다. Buspirone은 위저부 이완 효과 외에도 위 내용물 배출을 억제하는 효과가 있다고 한다. 최근 연구에 의하면 buspirone은 기능성 소화불량증 환자에서 증상 개선효과가 있다고 한다. 이 효과는 아마도 위의 조절능을 개선시켜 줌으로써 나타난다고 생각된다. 부작용으로 어지럼증과 졸림 증상이 나타날 수 있다(3).

5HT_{1B} 수용체 작용제

5HT_{1B} 수용체는 식후 위저부의 이완에 관여한다. Sumatriptan은 5HT_{1B} 수용체 작용제 및 D 수용체 작용제로 식후 위저부 이완 장애를 개선시켜 주며 위 내용물 배출을 지연시킨다고 한다(4). 이는 식후 위저부 이완 장애를 개선시켜 주기 때문에 기능성 소화불량증 환자의 증상 개선에 적합할 것으로 기대되었으나 투여방법 문제, 즉 피하주입으로 투여해야 하기 때문에 장기적인 투여가 필요한 기능성

소화불량증 환자에게는 부적합하다고 생각된다.

5HT₃ 수용체 길항제

내인성 구심성 신경에 5HT₃ 수용체가 활성화되면 연동 운동 및 분비가 촉진되게 되고 외인성 신경의 5HT₃ 수용체가 활성화되면 구토 증상이 유발되게 된다. 따라서 5HT₃ 수용체 길항제는 위장의 운동성을 감소시키고 구토 증상을 개선시킬 수 있어 설사형 과민성 장 증후군 환자의 증상 개선과 항암제 치료 후에 생기는 오심의 감소 목적으로 개발되어져 왔다. 설사형 과민성 장 증후군 환자의 증상 개선을 위해 alosetron, cilansetron 등이 개발되었고 항암제 치료 후에 생기는 오심 증상의 감소 목적으로 ondansetron, granisetron, dolasetron, ramosetron 등이 개발되었다(5).

1. Alosetron

Alosetron은 5HT₃ 수용체 길항제로 설사형 과민성 장 증후군 환자를 위해 개발되었다. Alosetron은 대장 통과시간을 지연시켜 주고 대장의 탄성도를 증가시킨다고 한다. 대규모 위약 대조 연구에 의하면 여성 설사형 과민성 장 증후군 환자의 복통, 배변 빈도 및 경도를 개선시켜 준다고 한다. 하지만 이는 허혈성 장염의 위험성이 있어 주의를 요한다.

2. Cilansetron

Cilansetron은 5HT₃ 수용체 길항제로 alosetron과 동일한 기전 및 효과를 갖고 있는 것으로 보고되어 있다. 즉 설사형 과민성 장 증후군 환자의 복통, 배변 빈도 및 경도를 개선시켜 준다고 한다. 하지만 cilansetron 역시 허혈성 장염의 위험성이 있어 현재 연구가 중단된 상태이다.

3. Ondansetron

Ondansetron은 주로 항암제 치료 후에 생기는 오심 증상의 감소 목적으로 사용되고 있다. Ondansetron은 오심 감소 효과 외에도 건강인에서 대장 통과시간을 지연시키며, 설사형 과민성 장 증후군 환자에서 변의 형태 및 복통을 개선시켜 준다고 한다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제

선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 처음 항우울제로 개발된 약으로 세로토닌 재흡수 전달체에 의한 세로토닌의 재흡수를 억제함으로써 세로토닌이 지속적으로 분비되도록 해주는 약제이다.

몇몇 연구에 의하면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 위장관의 운동능과 감각능을 개선시킨다고 한다. 선택적 세로토닌 재흡수억제제로는 citalopram, paroxetine, fluoxetine, escitalopram 등이 있다. 이 중 citalopram, paroxetine 등에서 위장관 운동 조절 기능이 있다고 보고되어 있다.

1. Citalopram

Citalopram은 대장의 수축력을 증가시키고 음식 섭취 후에 대장의 긴장도를 억제시킨다고 한다. 특히 과민성 장 증후군 환자에서 위약에 비해 증상을 개선시킨다고 한다.

2. Paroxetine

Paroxetine은 선택적 세로토닌 재흡수억제제로 건강인에서 위저부를 이완시켜 준다고 하나 기능성 소화불량증에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다

기타 위장관 운동 조절 약제

1. Nitroglycerin

Nitrate는 위의 이완을 촉진시키며 소화불량 증상을 개선시킨다고 한다. 하지만 이는 작용시간이 매우 짧고 혈압강하 및 두통의 부작용으로 사용하는 데 문제점이 있다.

2. Phosphodiesterase-5 억제제

Sildenafil은 phosphodiesterase-5 억제제로 평활근세포를 이완시킨다. 이는 건강인에서 위저부를 이완시켜 준다고 한다. 즉 sildenafil은 기능성 소화불량증 환자에서 소화불량 증상을 개선시킬 것으로 기대된다. 하지만 기능성 소화불량증에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.

3. GABA_B 수용체 작용제

위식도 역류 질환의 주된 원인 기전은 일과성 하부식도 조임근의 이완이다. 위식도 역류로 인한 증상 개선을 위해서는 일차적으로 위산 분비를 억제하는 양성자펌프 억제제를 사용한다. 하지만 이는 근본적인 치료, 즉 역류의 기전에 따른 치료는 아니다. 최근에 역류 질환의 주된 원인인 일과성 하부식도 조임근의 이완을 감소시킬 목적으로 GABA_B 작용제인 baclofen이 소개되었다. 이는 동물실험과 건강인을 대상으로 한 연구에서 하부식도 조임근 이완을 감소시킨다고 한다. 또한 역류성 식도염 환자에서도 하부식도 조임근 이완을 감소시킨다고 한다. 이는 하부식도 조임근 이완의 감소 외에도 역류 횡수도 감소시켜 준다고 한다. 또한 최근 연구에 의하면 baclofen은 양성자펌프 억제제에 반응이 없는 역류성 식도염 환자에서도 증상 개선효과가 있다고 한다.

결론

현재 위장 증상을 개선시킬 수 있는 위장관 운동 조절 약제들이 많이 소개되어 있다. 각각의 약제들은 제각기 다양한 약리학적 특성을 갖고 있다. 또한 환자들은 개개인이 각기 다른 특성을 갖고 있고 다양한 증상을 호소한다. 환자가 호소하는 증상, 환자의 특성, 각각의 약제들의 특성과 부작용을 잘 알아야 적절한 약제를 잘 선택할 수 있다. 적절한 약제 선택을 위해서 다양한 위장관 운동 조절 약제들의 특성을 잘 숙지하고 있어야 하겠다.

참고문헌

1. Karamanolis G, Tack J. Promotility medication-now and in the future. Dig Dis 2006; 24: 297-307.
2. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 379-390.
3. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. Curr Opin Pharmacol 2008 8: 690-396.
4. Kindt S, Tack J. Mechanisms of serotonergic agents for treatment of gastrointestinal motility and functional bowel

disorders. *Neuogastroenterol Motility* 2007; 19: 32-39.

5. Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in

colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 376-388.



Peer Reviewers' Commentary

본 종설은 기능성 위장 질환의 치료에 중요한 역할을 담당하는 위장관 운동기능 조절 약물들의 다양한 효과에 대해 기술하고 있다. 기능성 위장 질환의 경우 치료약물에 잘 반응하지 않고 만성적인 경과를 밟는 경우도 많아 장기적으로 여러 가지 약물을 교체 또는 복합 투여를 시도해야 할 경우가 많으므로 이들 약물의 효과와 부작용 등에 대한 상세한 지식이 성공적인 치료에 필수적이다. 본 종설에서는 최근까지 개발된 여러 종류의 위장관 운동에 관여하는 약물들에 대해 상세하게 설명하고 있으며, 특히 각각 약제의 부작용에 대해서도 유용한 정보를 제공하고 있다. 최근 들어 위장관 운동을 조절하는 약물들이 속속 개발되고 있는 현실에서 이 종설의 내용은 많은 의사들에게 도움이 될 것이다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 8월호 (어깨 수술법) 정답

1. ①

2. ③

3. ②

4. ②

5. ①

6. ②

7. ④

8. ④

9. ①

10. ①