

REVIEW ARTICLE

# 최상의 대장 내시경을 위한 적절한 전처치 하제의 선택: 고용량부터 최신의 저용량까지

나수영, 문원<sup>1</sup>

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

## Optimal Laxatives for Oral Colonoscopy Bowel Preparation: from High-volume to Novel Low-volume Solutions

Soo-Young Na and Won Moon<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju; Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine<sup>1</sup>, Busan, Korea

Optimal bowel preparation is essential for a more accurate, comfortable, and safe colonoscopy. The majority of postcolonoscopy colorectal cancers can be explained by procedural factors, mainly missed polyps or inadequate examination. Therefore the most important goal of optimal bowel preparation is to reduce the incidence of colorectal cancer. Although adequate preparation should be achieved in 85-90% or more of all colonoscopy as a quality indicator, unfortunately 20-30% shows inadequate preparation. Laxatives for oral colonoscopy bowel preparation can be classified into polyethylene glycol (PEG)-electrolyte lavage solution, osmotic laxatives, stimulant laxatives, and divided into high-volume solution ( $\geq 3$  L) and low-volume solution ( $< 3$  L). The updated 2019 European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline is broadly similar to the 2014 American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) recommendations and reaffirms the importance of split-dosing. However, new ESGE guideline, unlike the 2014 ASGE recommendation, suggests the use of high volume or low volume PEG-based regimens as well as that of non-PEG based agents that have been clinically validated for most outpatient scenarios. For effective, safe, and highly adherent bowel preparation, physicians who prescribe and implement colonoscopy should properly know the advantages and limitations, the dosing, and the timing of regimens. Recently many studies have attempted to find the most ideal regimens, and more convenient, effective, and safe regimens have been developed by reducing the dosing volume and improving the taste. The high tolerability and acceptability of the new low-volume regimens suggest us how we should use it to increase the participation of the national colorectal cancer screening program. (*Korean J Gastroenterol* 2020;75:65-73)

**Key Words:** Colonoscopy; Laxatives; Polyethylene glycols; Sodium sulfate; Picosulfate sodium

## 서론

적절한 장정결은 보다 정확하고 편안한 대장 내시경 검사를 위하여 반드시 필요한 요소이며 안전한 시술을 위한 기본 전제 조건이다. 부적절한 장정결의 결과로는 검사 시간 증가,

내시경 효과의 감소(낮은 맹장 삽입률, 낮은 선종 발견율), 시술 관련 부작용 발생의 위험 증가, 재검에 의한 보건의료 자원의 낭비, 수검자 만족도 감소에 의한 낮은 재검률 등이 있다.<sup>1</sup> 유럽의 전향적 다기관 연구에 의하면 양질의 장정결은  $\geq 10$  mm 폴립의 진단율을 높였을 뿐만 아니라 폴립의 크기에 상관 없

Received February 8, 2020. Revised February 17, 2020. Accepted February 17, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 문원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Won Moon, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-5207, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: moonone70@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-8680>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이 발견율을 향상시켰으며,<sup>2</sup> 미국의 전형적 연구에 의하면 60일 이내 대장 내시경을 연속으로 시행하였을 때 장정결도가 낮은 경우에는 그렇지 않은 경우에 비하여 폴립의 간과율이 약 3배 높았다(15.9% vs. 5.2-5.6%).<sup>3</sup> 국내 연구에서도 3개월 간격으로 대장 내시경을 재검하였을 때 장정결도가 낮은 경우 샘종의 간과율이 증가하였는데, 불량한 장정결에서는 모든 샘종과 진행성 샘종의 간과율이 각각 47%와 37%였으나 양질의 장정결에서는 각각 21%와 9%였다.<sup>4</sup> 또한 le Clercq 등<sup>5</sup>은 인구 기반 연구를 통하여 대장암의 2.9%는 대장 내시경 검사 후(postcolonoscopy)에 진단되었으며(평균 검사 간격: 26개월), 이 중 57.8%는 폴립의 간과가 원인이었고 19.8%는 부적절한 검사가 원인이었음을 발표하였다. 이상을 종합해보면 적절한 장정결의 가장 중요한 목표는 폴립을 놓치지 않음으로써 대장암의 발생률을 낮추는 데 있다.

비록 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)와 미국소화기내시경학회(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)에서는 내시경 질지표로서 적절한 장정결의 목표를 85-90% 이상으로 제시하고 있지만,<sup>1,6</sup> 불행히도 현실적으로 20-30% 정도는 불완전한 장정결을 보이고 있다.<sup>2,7</sup> 2014년 ASGE에서 장정결 지침서를 발표한 이후로 최적의 장정결을 위한 많은 연구들이 시행되었고 새로운 약제들이 개발되어, 이를 바탕으로 2019년에는 ESGE에서 개정된 장정결 지침서를 발표하였다.<sup>1,8</sup> 본고에서는 국내에서 사용 가능한 장정결제를 중심으로 최적의 대장 내시경 장정결을 위한 방법에 대하여 살펴보고자 한다.

## 본 론

수검자들이 대장 내시경 검사를 기피하는 이유는 검사에 대한 두려움도 있지만 무엇보다도 장정결제를 복용하기 힘들기 때문이다.<sup>9</sup> 이상적인 장정결제는 대장 점막의 변화 없이 대변을 신속하게 배출시킬 수 있어야 하며 수검자에게 불편함을 초래하지 않으면서 체액이나 전해질 등의 이동이 없이 안전해야 한다.<sup>10</sup> 그러나 현실적으로 이러한 모든 특징을 가지는 장정결제는 아직까지 없다. 따라서 장정결제를 선택할 때는 무엇보다 약물의 안정성이 담보된 상태에서 다음으로 효과와 순응도를 고려할 수밖에 없다.

최근의 연구들은 기존의 장정결제 또는 새로운 형태의 장정결제를 이용하여 맛, 전해질 보충, 약제 병합, 복용 방법을 조합하여 가장 이상적인 장정결법을 찾기 위하여 노력하고 있다. 장정결제는 polyethylene glycol-electrolyte lavage solution (PEG-ELS) 제제, 삼투성 하제, 자극성 하제 등으로 구분할 수 있으며, 3 L를 기준으로 고용량(high-volume,  $\geq 3$  L)과 저용량(low-volume,  $<3$  L)으로 나눈다. 2014년 ASGE 지

침서에서는 수검자 개개인의 특성을 고려하여 장정결제를 선택해야 하고 변비가 없는 건강한 수검자에서 저용량 하제를 사용할 수 있다고 하였지만,<sup>1</sup> 2019년 개정된 ESGE 지침서의 가장 큰 차이점은 고용량 하제과 저용량 하제 모두 일반적인 외래 수검자의 경우에 있어서 같은 효과를 기대할 수 있다고 한 점이다.<sup>8</sup> 최근의 17개 무작위 대조군 연구(randomized control study, RCT)의 메타분석에 의하면 저용량 하제와 고용량 하제의 분할 복용법은 장정결 효과에서 차이가 없었다(RR, 0.96; 95% CI, 0.87-1.08).<sup>11</sup> 하지만 순응도(RR, 1.06; 95% CI, 1.02-1.10), 내약성(RR, 1.39; 95% CI, 1.12-1.74), 재복용 의향(RR, 1.41; 95% CI, 1.20-1.66) 등에서는 모두 저용량 하제가 더 우수하였다.<sup>11</sup> 또 다른 14개 RCT의 메타분석에는 고용량 PEG, 저용량 PEG, oral sodium sulfate (OSS), sodium picosulfate/magnesium citrate (SPMC), oral sodium phosphate (OSP) 하제들의 분할 복용을 비교하였을 때, 모든 상대 비교에서 특별히 더 우수한 샘종 진단율을 보인 하제는 없었다.<sup>12</sup> 국내에서 시판되고 있는 장정결제는 Table 1에서 정리하였다.

### 1. 고용량 등장성 PEG 제제

1980년대 이전까지는 장정결제로서 주로 대량의 식염수를 복용하였는데, 이는 심한 체내 수분 축적 등의 부작용을 유발하였고, 이후 만니톨을 함유한 비흡수성 삼투액이 개발되었으나 대장 내 세균에 의하여 발효되어 전기 소작에 의한 폭발 사고 등의 위험성이 있었다. PEG 제제는 1980년대 Davis 등<sup>13</sup>에 의하여 처음 소개되어 1992년 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았다. 장관 내 sodium이 생리적으로 능동 흡수될 때 필요한 chloride 이온을 sulfate 이온으로 대체시켜 sodium의 장내 흡수를 크게 줄임으로써 혈장 내 수분 증가의 부작용을 줄이고 대부분이 대변으로 배설되도록 하였다. 또한 대체된 sodium sulfate가 혈장에 비하여 저삼투압이므로 장관 내 물의 흡수를 억제하기 위하여 흡수 및 대사되지 않는 고분자 PEG3350 용질을 첨가시켜 등장성 용액으로 변환시켰다. PEG3350은 고분자 PEG 중 하나이며 크기가 커서 장점막으로 흡수되지 않는다. PEG-ELS 용액은 비흡수성 등장성이므로 체중, 생체징후, 생화학적, 전해질 또는 대사 이상, 발효 등의 의미 있는 변화가 없이 안전하면서도 장정결 효과가 매우 우수하다. 때문에 중증의 심부전 환자를 제외한 만성 질환이 동반되어 있거나 전해질 불균형이 있는 환자에서도 안전하게 사용될 수 있다는 장점이 있다. 또한 대장 점막의 조직학적 변화를 일으키지 않기 때문에 특히 염증성 장질환 환자에서 유용하다. 2012년 발표된 9개의 RCT 메타분석에서 4 L PEG 분할 요법은 다른 저용량 장정결법에 비하여 우수한 효과를 보였고(OR, 3.46; 95% CI, 2.45-4.89), 이를 바탕으로

2014년 ASGE 지침서는 4 L PEG 분할 요법을 고수준의 장정결 요법으로 제시하였다.<sup>1</sup>

4 L PEG는 대용량과 sodium sulfate로 인한 특유의 냄새와 짠맛으로 수검자들의 순응도가 낮아서 5-15%에서는 복용을 마치지 못한다는 단점이 있었다.<sup>14</sup> 이에 PEG 전해질 용액의 맛과 냄새를 개선하기 위하여 1990년대에 sodium sulfate를 줄이고 PEG3350 및 다른 염의 농도를 늘림으로써 총 염분량을 절반으로 낮춘 sulfate-free PEG 장정결제(SF-ELS)가 개발되었다. SF-ELS의 장정결은 주로 PEG3350의 삼투 효과에 의하여 이루어진다. SF-ELS는 수검자의 선호도는 증가하면서도(76.6% vs. 23.4%; p<0.001) 장정결 효과와 안전성은 비슷하였지만,<sup>15</sup> 여전히 4 L의 고용량을 복용해야 한다는 단점은 남아 있었다.

2. 저용량 등장성 PEG 제제

고용량 PEG 하제 복용의 흔한 부작용은 복부 팽만감, 복통, 구역, 구토, 불면증 등이 있다. 이러한 용량과 관계된 부작용들은 용량을 줄임으로써 극복할 수 있다. 저용량 PEG를 기반으로 하는 장정결제는 고용량 PEG와 비교하여 장정결 효과는 비슷하고 수검자들의 만족도는 증가하였다. 하지만 저용량 PEG에 첨가되는 aspartame은 체내에서 phenylalanine으로 대사되기 때문에 phenylketonuria 환자에서 주의가 필요하고, ascorbate는 glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍 환자에서 용혈을 초래할 수 있기 때문에 심한 신부전

환자에서는 주의가 필요하다.<sup>16</sup>

1) 2 L PEG/ascorbate

고용량의 ascorbate는 장에서 일부만 흡수되고 나머지는 흡수되지 않은 채로 삼투 작용을 하여 설사를 유도한다. 조제액은 2 L로 절반 정도 줄어들었으나 추가적으로 물 1 L를 복용하여 총 복용량은 3 L이다. 여러 연구들에서 2 L PEG와 ascorbate를 병합한 저용량 PEG 하제는 4 L PEG-ELS 하제와 유사한 장정결 효과를 보이면서도 적은 PEG-ELS 용량 및 ascorbate의 추가로 맛을 향상시켜 수검자의 만족도가 향상되었다. 2 L PEG/ascorbate와 4 L PEG를 비교한 11개 RCT의 메타분석에 의하면 장정결 효과는 동등하였으며(OR, 1.08; 95% CI, 0.98-1.28), 구역, 구토 등의 증상은 감소하여 더 높은 순응도를 보였다(OR, 2.23; 95% CI, 1.67-2.98).<sup>17</sup> 미국 FDA에서는 2006년에 대장 내시경 전처치 하제로 승인되었으며, 2014년 ASGE 지침서는 건강하고 변비가 없는 수검자에서는 4 L PEG가 저용량 PEG보다 더 우수하지 않다고 하였다.<sup>1</sup> 국내에서 시행한 2 L PEG/ascorbate와 4 L PEG의 비교 연구에서도 저용량 PEG 하제는 4 L PEG-ELS 하제와 비교하여 효과에서는 차이가 없으면서(97.5% vs. 98.8%) 수검자의 만족도는 더 높았다.<sup>18</sup>

2) 1 L PEG/ascorbate

최근 PEG3350을 다소 낮추고 대신 ascorbate 함유량을

Table 1. Comparison of MFDS-approved Laxatives

	4 L PEG-ELS	2 L PEG/ascorbate	1 L PEG/ascorbate	OSS	OSP (only tablet)	SPMC (only split-dosing)
Efficacy	• Noninferior or superior to all other laxatives	• Noninferior to all other laxatives	• Noninferior to low volume laxatives • No comparison with 4 L PEG	• Noninferior to high and low volume PEG • Superior to SPMC	• Noninferior to high and low volume PEG	• Noninferior to high and low volume PEG
Renal insufficiency	Acceptable	Not recommended: • Ccr <30 mL/min	Not recommended: • Ccr <30 mL/min	Not recommended: • Ccr <30 mL/min	Contraindication: • Ccr <60 mL/min • Acute phosphate nephropathy	Not recommended: • Ccr <30 mL/min
Heart failure	Not recommended: • NYHA class III or IV	Not recommended: • NYHA class III or IV	Not recommended: • NYHA class III or IV	Not recommended: • CHF	Contraindication: • CHF	Not recommended: • CHF
Ascites	Acceptable	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Contraindication	Not recommended
Elderly	Acceptable	Acceptable	Caution	Acceptable	Caution	Caution
Pregnant	Caution	Caution	Not recommend	Caution	Contraindication	Not recommended
IBD	Acceptable	Acceptable	Limited data	Limited data	Not recommended	Not recommended
Other conditions	Not applicable	Contraindication: • Phenylketonuria • 6PDH deficiency	Contraindication: • Phenylketonuria • 6PDH deficiency	Not recommended • Gout	Contraindication: • Concurrent sodium phosphate	Contraindication: • Hypermagnesemia • Rhabdomyolysis

MFDS, Ministry of Food and Drug Safety; PEG-ELS, polyethylene glycol-electrolyte lavage solution; OSS, oral sodium sulfate; OSP, oral sodium phosphate; SPMC, sodium picosulfate/magnesium citrate; Ccr, creatinine clearance; NYHA, New York Heart Association; CHF, congestive heart failure; IBD, inflammatory bowel disease; 6PDH, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

높인 NER1006 (1 L PEG/ascorbate) 제품이 시장에 출시되었다. 조제액은 1 L (500 mL×2)이고 추가로 물 1 L (500 mL×2)를 복용하여 총 용량은 2 L이다. European Medicines Agency에서 2017년 9월, 미국 FDA에서 2018년 5월, 국내 식품의약품안전처(식약처)에서는 2019년 8월에 승인되었다. 대표적인 연구로 NOCT, MORA, DAYB 연구가 있다.

OSS와의 분할 복용 비교 연구(NOCT study)에서 NER1006은 효과면에서 동등하고(85.1% vs. 85.0%;  $p=0.53$ ) 폴립 발견율이 비슷하였다.<sup>19</sup> 비록 부작용의 빈도는 다소 높았으나(14.9% vs. 9.4%), 내약성과 전체적인 임상 안전성은 비슷하였고 순응도는 두 군 모두에서 매우 우수하였다.<sup>19</sup> 2 L PEG/ascorbate 분할 복용과의 비교 연구(MORA study)에서 NER1006은 modified full analysis set에서 비열등함을 보였다.<sup>20</sup> Per-protocol analysis에서는 NER1006 분할 복용이 전체 장정결 효과가 더 우수하였고(97.3% vs. 92.2%;  $p=0.014$ ), NER1006 분할 복용(32.2% vs. 15.9%;  $p<0.001$ )과 당일 복용(34.4% vs. 15.9%;  $p<0.001$ ) 모두는 고수준(high-quality)의 우측 장정결 효과에서 더 우수하였다.<sup>20</sup> 또한, NER1006 분할 복용은 우측 대장폴립 발견율이 더 높았다( $p=0.024$ ).<sup>20</sup> 순응도, 내약성, 안전성은 두 군에서 비슷하였다.<sup>20</sup> SPMC와의 분할 복용 비교 연구(DAYB study)에서 전체 장정결 효과와(62.0% vs. 53.8%;  $p<0.04$ ) 고수준 우측 장정결 효과에서(4.4% vs. 1.2%;  $p=0.03$ ) 동등하였으며, Per-protocol analysis에서는 더 우수한 효과를 보였다.<sup>21</sup> 두 군 모두 내약성이 우수하였고 안전성에서 큰 차이를 보이지는 않았으나, NER1006군에서 좀 더 높은 빈도로 경증의 부작용이 보고되었다.<sup>21</sup> 아직 고용량 PEG와의 비교 연구는 진행되지 않고 있다. 한편 국내 수검자들을 대상으로 한 TJP-008 3상(phase 3) 연구(NCT03544944)가 종료되어 2019년 1월 국내 식약처 허가를 받았으며 곧 결과가 발표될 예정이다.

위의 세 연구에 의하면 구역, 구토, 복통, 탈수 등의 부작용은 11.5-14.9% (구역 2.6-6.1%, 구토 3.8-6.3%, 복통 0.8-2.1%, 탈수 0.4-2.3%)였으며 심각한 부작용은 발견되지 않았다.<sup>19-21</sup> 다만, NER1006은 강력한 장정결 효과로 2 L PEG/ascorbate 대비 1/3 정도의 총 복용량이 줄어들지만 같은 양(2.5-3 L)의 설사를 유발하기 때문에 탈수가 되었을 경우 고용량의 sodium ascorbate와 sodium sulfate로 인하여 고나트륨혈증이 발생할 수 있다.<sup>22</sup> 때문에 탈수에 취약한 고령의 수검자와 심한 신부전 환자에서는 주의가 필요하며 1 L의 조제액에 추가하여 2 L 이상의 충분한 수분 섭취(총 용량 3 L)가 필요하다는 의견도 있다.<sup>22</sup> 그럼에도 불구하고 NER1006은 고령에서도 비교적 안전하게 사용될 것으로 여겨지며 향후 시판 후 효과와 안전성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.<sup>23</sup>

한편, 국내에서는 NER1006과 비교하여 sodium 함량을 줄

인 TJP-008이 개발되어 국내 수검자들을 대상으로 한 3상연구(phase 3, NCT03544944)가 종료되었으며, 2019년 1월 국내 식약처 허가를 받아 시판되었다. TJP-008 분할 복용(99.0%)과 비분할 복용(96.8%)의 두 군 모두 2 L PEG/ascorbate 분할 복용(94.8%) 대비 동등한 장정결 효과를 보였으며, 각각 재복용 의향과 순응도에서는 차이가 없었다.<sup>24</sup> 3상 연구 결과는 곧 결과가 발표될 예정이며, 현재 다양한 환자군을 대상으로 시판 후 효과와 안전성에 대한 연구가 진행 중이다.

### 3. 고장성 삼투성 제제

OSS 제제는 3가지의 sulfate 제제를 함유(trisulfate; sodium sulfate, potassium sulfate, magnesium sulfate)하며, 이 중 sodium sulfate의 함량이 가장 많다. 복용량이 적어서 순응도가 높은 OSS 제제는 체내에 잘 흡수되지 않는 음이온으로 삼투 효과를 나타내며 sulfate는 수분과 전해질의 이동이 없어서 안전하다. 하지만 아직까지 중증의 간부전과 신부전 환자에서의 안전성에 대한 자료가 부족하기 때문에 이들 환자에서는 선별적 사용이 필요하다. 또한 OSS는 일시적으로 요산을 증가시킬 수 있으므로 통풍 환자에서는 주의가 필요하다. 조제액은 약 1 L이고 추가로 물 2 L를 복용하여 총 복용량은 약 3 L이다.

2010년 Rex 등<sup>25</sup>은 4 L SF-ELS 전일 복용과 비교하여 OSS 분할 복용의 장정결이 더 효과적이고(98.4% vs. 89.6%;  $p=0.04$ ), 안전성에서는 동등함을 발표하였다. 미국 FDA는 2010년에 OSS를 2일 분할 복용으로만 승인하였고, European Medicines Agency는 2013년에 승인하였다. 국내 식약처는 2015년에 승인하였으며, 2018년에는 국가암검진 대장 내시경 전처치 하제로도 허가되었다. 현재까지 국가암검진 대장 내시경 전처치 하제로 허가된 것은 4 L PEG-ELS, 2 L PEG/ascorbate, OSS 3가지뿐이다. 2014년 이후 OSS에 대한 연구가 다수 발표되었으며, OSS 분할 요법은 PEG 제제와 비교에서 용량과 관계없이 더 우수한 장정결 효과와 동등한 안정성을 보여주고 있다. OSS 분할 복용은 4 L PEG-ELS 분할 복용과 비교하여 65세 이하(98.0% vs. 96.0%)에서 뿐만 아니라 고령(95.9% vs. 94.8%)에서도 장정결 효과에서 차이가 없었다.<sup>26,27</sup> 복통은 OSS군에서 더 흔하였으나(7.1% vs. 1.0%;  $p=0.035$ ) 다른 부작용의 차이는 없었고,<sup>26</sup> 두 군 모두 급성 신손상은 적었다.<sup>27</sup> 무엇보다 OSS군에서 순응도, 만족도, 재복용 의향 등 환자의 편의 면에서 모든 지표가 더 우수하였다.<sup>26,27</sup> 최근 중간 보고된 7개의 RCT 메타분석에 의하면, OSS는 저용량 PEG와 비교하여 만족스러운 장정결도는 비슷하였으나(94% vs. 93%) 최상의 장정결도에서는 더 우수한 결과를 보였다(50% vs. 41%).<sup>28</sup> 하지만 구역(39% vs. 34%), 복통(11% vs. 5%) 등의 비교적 가벼운 부작용은 더 흔하였다.<sup>28</sup>

Rex 등<sup>29</sup>은 전향적 연구를 통하여 OSS 분할 복용과 SPMC 분할 복용을 비교하였는데, 만족스러운 장정결도(94.7% vs. 85.7%;  $p=0.006$ )와 최상의 장정결도(54% vs. 26%;  $p<0.001$ ) 모두에서 OSS군이 더 우수한 결과를 보였으며, SPMC군이 구역 증상은 조금 덜 하였으나 통계적 차이는 없었다. 반면, OSS 분할 복용과 SPMC 분할 복용을 비교한 국내 연구에서는 두 군 간에 만족스러운 장정결도의 차이가 없었으며(96.3% vs. 94.9%;  $p=0.614$ ), 맛과 기분(feeling)은 SPMC군이 더 우수하였다.<sup>30</sup> 안전성은 두 군 간 차이가 없었으나 구역 증상은 SPMC군에서 덜 하였다(36.1% vs. 20.3%;  $p=0.008$ ).<sup>30</sup>

OSS는 최근 정제형으로 개발되어 더욱 복용이 간편해졌다. 정제형은 액상 조제의 불편함과 불쾌한 맛 등의 단점을 보완하여 수검자의 만족도가 증가할 것으로 기대된다. Sulfate 정제형에 simethicone 320 mg을 함유한 PBK-1701TC는 기존의 OSS 액상형 하제와 비교하여 장정결 효과가 동등하였고(95.5% vs. 98.2%;  $p=0.446$ ), 기포 발생(0.9% vs. 81.3%,  $p<0.001$ )과 수검자들의 순응도, 맛 거부감, 재복용 의향 등에서 모두 더 우수하였으며, 안전성에서는 구역, 구토 증상이 더 적었고 유의미한 전해질 이상은 없었다.<sup>31</sup> PBK-1701TC는 국내 개발 신약으로 2019년 5월 국내 식약처에서 2일 분할 복용으로만 허가되어 시판되었으며 아직 미국과 유럽에서는 시판되지 않고 있다. 복용법은 검사 전날과 당일 각각 14정을 약 1.5 L의 물과 함께 복용하며 총 용량은 약 3 L이다.

1990년 Vanner 등<sup>32</sup>은 복용이 좀 더 간편한 적은 용량의 OSP를 처음 제시하였다. 여러 연구들에서 OSP는 PEG 하제와 비교하여 장정결의 효과가 비슷하거나 더 좋았으며 수검자의 순응도는 더 높았다. OSP와 PEG를 비교한 7개의 RCT 메타분석에서 OSP는 순응도, 내약성, 맛, 폴립 발견율, 구역, 구토, 복통의 부작용 등에서 더 우수하였으며, 장정결도, 전해질 이상 등은 두 군 간 차이가 없었다.<sup>33</sup> OSP는 최초의 정제형 하제로도 개발되었는데, 2001년 Kastenbergl 등<sup>34</sup>은 정제형의 OSP 제제가 PEG와 비교하여 동등한 장정결 효과를 보인 반면(84.3% vs. 76.7%), 복용이 쉽고 맛을 느끼지 않아 순응도가 높고 구역, 구토, 복통 등의 부작용은 더 적음을 발표하였다.

OSP는 효과와 순응도는 좋지만 두 가지의 중요한 부작용이 문제가 될 수 있다. 첫째는 일시적인 고인산혈증으로 인하여 calcium phosphate가 축적된 후 신장과 같은 연조직에 침착되어 급성 인산 신장병증(acute phosphate nephropathy)이 발생할 수 있다.<sup>35</sup> 둘째는 강한 삼투 작용으로 인한 혈장 내 수분 손실이 발생하여 탈수가 발생할 수 있다. 급성 인산 신장병증의 위험인자는 여성, 신부전, 장정결 동안 부족한 수분 섭취, 12시간 이내의 짧은 간격의 분할 복용, 고혈압, 고령, 동반 약물의 복용(이뇨제, 비스테로이드성소염제, 레닌-엔지오텐신억제제) 등이 있다.<sup>36</sup> 급성 인산 신장병증은 드물지

만 신장 기능의 영구적 장애와 장기 투석을 초래할 수 있으므로 신기능이 저하된 환자에서는 특히 사용에 주의가 필요하다. 2008년 12월 미국 FDA는 허가사항 내 명사로 박스 경고를 추가하였으며 over-the-counter 판매가 중단되었다. 국내에서는 액상형의 OSP 제제가 2009년 11월 허가사항에서 강제적 관련 내용이 삭제되어 사용이 금지되었다. 현재는 장세척 용도로는 정제형 제제만 사용 가능하며, 2011년 12월 식약처에서는 급성 인산 신장병증에 대한 의약품 안정성 서한을 발표하였다. 그 외 일시적이고 임상적인 의미는 없으나 주로 좌측 장에 아프타성 궤양을 유발할 수 있으므로 염증성 장질환이 의심되거나 진단받은 환자에서는 사용하지 않는 것이 좋다.<sup>37</sup> 복용법은 검사 전날 20정과 물 1.25 L, 당일 12정과 물 0.7 L를 복용하여 총 복용량은 약 2 L이다.

#### 4. 병합 제제

SPMC 제제는 대장의 체액을 유지하는 삼투성 하제(magnesium citrate)와 연동 운동을 증가시키는 자극성 하제(sodium picosulfate)의 조합으로 구성되어 강력한 세정 효과를 보인다. 분말 제제로 물에 녹여 복용하고 약 300 mL의 조제액과 추가로 물 2 L 이상을 복용하여 총 복용량은 약 2.5 L이다. 적은 용량으로도 대장 정결의 효과가 높고 맛이 좋아서 기존의 4 L PEG-ELS 복용에 어려움이 있던 경우 순응도를 높이는 데 좋은 대안이 될 수 있으며, 2012년 7월에 미국 FDA의 승인을 받았다. SPMC와 PEG 및 OSP를 비교한 13개 RCT의 메타분석에서 SPMC는 PEG 대비 장정결 효과가 조금 더 우수하였으며(RR, 1.06; 95% CI, 1.02-1.11), 내약성은 더 우수하였고 안전성은 비슷하였다.<sup>38</sup> 또한 OSP와의 비교에서는 장정결 효과, 내약성, 안전성에서 차이를 보이지 않았다.<sup>38</sup> 가장 최근에 SPMC와 PEG를 비교한 16개 RCT의 메타분석에서는 SPMC는 PEG 대비 장정결(risk difference [RD], 0.03; 95% CI, 0.01-0.05), 내약성(RD, 0.08; 95% CI, 0.03-0.13), 부작용(RD, 0.13; 95% CI, 0.05-0.22) 등에서 더 우수하였으며, 폴립 발견율에서는 차이를 보이지 않았다.<sup>39</sup> 반면 부작용은 고용량 PEG 대비 더 적었다(RD, -0.18; 95% CI, -0.30 to -0.07).<sup>37</sup> SPMC와 2 L PEG/ascorbate의 분할 복용을 비교한 국내 RCT 연구도 몇몇 보고되었다. Jeon 등<sup>40</sup>의 연구에서는 비슷한 장정결 효과를 보여주었고(89.2% vs. 88.6%;  $p=0.873$ ), 순응도는 2 L PEG/ascorbate가 더 좋았으나(99% vs. 87%;  $p<0.001$ ) 만족도( $p=0.014$ )와 맛은 SPMC가 더 좋았다(96.4% vs. 82.5%;  $p<0.001$ ). Choi 등<sup>41</sup>의 연구에서는 두 군 간 장정결도에서 차이가 없었으며( $p>0.05$ ), 다른 연구들과 다르게 2 L PEG/ascorbate군에서 맛과 내약성이 더 우수하였다( $p=0.03$ ). 가장 최근의 Seo 등<sup>42</sup>의 연구에서는 적절한 정정결은 두 군 간 차이가 없었으나(93.5% vs. 93.8%;  $p=0.72$ ), SPMC군이 내약성이 더

우수하였고(92.1% vs. 83.4%;  $p=0.001$ ) 부작용도 더 적었다(47.4% vs. 62.4%;  $p=0.031$ ).

비흡수성인 PEG와 달리 SPMC는 sodium picosulfate로 인하여 장내 전해질 불균형과 수분 축적이 발생할 수 있으며 고령에서 드물지만 저나트륨혈증이 발생할 수 있다.<sup>43</sup> 또한 고마그네슘혈증의 위험성이 있기 때문에 심한 신부전 환자와 횡문근 용해증(rhabdomyolysis) 환자에서는 금기이다.<sup>43</sup> 정도의 오심, 구토, 복통 등의 부작용이 발생할 수 있으나 분할 복용으로 이러한 부작용은 감소될 수 있으며,<sup>43</sup> 분할 복용은 검사 전날 1회 복용보다 장정결 효과가 더 우수하였다.<sup>44</sup> 그 밖에 SPMC는 일반적으로 파우더 형태의 제제로 물에 녹여서 복용해야 하는데 충분히 녹이지 않은 상태에서 복용할 경우에는 식도나 위 점막에 화학적 손상이 발생할 수 있어서 주의가 필요하다.<sup>45</sup> 최근에는 표준화, 정량화된 액상 제제가 출시되어 이와 같은 부작용의 위험성이 줄어들었고 간편하게 복용할 수 있게 되었다.

## 5. 그 외 국내에서 시판되지 않은 장정결제

### 1) 2 L PEG/citrate

최근 2 L PEG에 citrate와 simethicone을 추가한 장정결제가 개발되어 미국 FDA의 승인을 받았다(PMF104, Clensia®, Alfasigma S.p.A., Milan, Italy). Simethicone을 추가하여 거품 생성을 억제하였으며 citrate를 추가하여 맛을 향상시켜 장정결 효과와 내약성을 향상시켰다. 조제액은 2 L이고 추가로 물 1 L를 복용하여 총 복용량은 3 L이다. 4 L PEG-ELS와의 비교 연구에서 두 군 간 장정결 효과는 동등하였고(73.6% vs. 72.3%), 2 L PEG/citrate군에서 내약성(72.8% vs. 63.0%;  $p=0.0314$ )과 재복용 의향(93.9% vs. 82.2%;  $p=0.0002$ )이 더 우수하면서 순응도는 비슷하였다(91.1% vs. 90.9%;  $p=0.9388$ ).<sup>46</sup> 두 군 모두 심각한 부작용은 없었다.<sup>46</sup> 2 L PEG/ascorbate와의 비교 연구에서는 두 군 간 장정결 효과는 동등하였으며(78.3% vs. 74.3%;  $p=0.37$ ), 경증의 부작용(9.2% vs. 9.3%)과 내약성(81.4% vs. 80.8%;  $p=0.74$ )은 차이가 없었다.<sup>47</sup> 아울러, 분할 복용(오후 검사)은 검사 전일 복용(오전 검사)보다 장정결이 우수하였다.<sup>46,47</sup> 비록 위의 두 연구에서 검사 전후로 임상적으로 의미 있는 sodium과 potassium의 불균형은 관찰되지 않았지만,<sup>46,47</sup> citrate의 고삼투성에 의한 전해질 불균형 및 탈수의 발생 가능성이 있으므로 심한 신부전 환자에서는 사용의 주의가 필요하며 안전성에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

### 2) 2 L PEG/bisacodyl

2 L PEG/bisacodyl과 4 L PEG를 비교한 6개의 RCT 메타분석에서 4 L PEG 대비 적절한 장정결도(OR, 0.86; 95% CI, 0.45-1.63;  $p=0.64$ )와 매우 우수한 장정결도(OR, 1.08; 95%

CI, 0.78-1.50;  $p=0.63$ ) 모두 차이가 없었다.<sup>48</sup> 반면, 구역( $p=0.01$ ), 구토( $p<0.01$ ), 팽만감( $p<0.01$ )은 더 적었고, 복통( $p=0.062$ )은 비슷하였다.<sup>48</sup> 2 L PEG/ascorbate 대비 분할 복용 비교 연구에서는 장정결도에서 차이가 없었으며, 두 군 간 부작용과 재복용 의향 등에서도 차이는 없었다.<sup>49</sup> 비록 여러 RCT에서는 안전성에서 PEG 제제와 동등한 결과를 보이거나 부작용이 더 적었으나 몇몇 허혈성 장염의 증거가 보고되어,<sup>50</sup> 미국에서는 2011년 8월에 FDA 승인이 취소되었다. 하지만 캐나다에서는 여전히 사용되고 있다.

## 6. 도움이 되는 추가 약물

2014년 ASGE와 2019년 ESGE 지침서 모두에서 통상적인 위장관 운동제의 사용은 권유하지 않았다.<sup>18</sup> 하지만 ESGE에서 simethicone의 추가 사용은 제안하였다.<sup>8</sup> 최근의 16개 RCT의 메타분석에서 simethicone 추가 복용은 PEG 단독 복용과 비교하여 장정결도가 우수하였는데(OR, 1.48; 95% CI, 1.11-1.97), 하위 분석에서 비분할 복용에서는 차이를 보였으나(OR, 1.83; 95% CI, 1.20-2.79) 분할 복용에서는 차이를 보이지 못하였다(OR, 1.32; 95% CI, 0.72-2.43).<sup>51</sup> 반면, 샘종의 진단율에서는 차이를 보이지 못하였는데(OR, 1.22; 95% CI, 0.81-1.83), 하위 분석에서 비분할 복용에서는 더 우수하였다(OR, 1.96; 95% CI, 1.22-3.16).<sup>51</sup> 구역, 구토, 복통 등에서는 두 군 간에 차이가 없었으나 팽만감에서는 simethicone군이 더 우수하였다(OR, 2.33; 95% CI, 1.70-3.20).<sup>51</sup> 향후 추가적인 연구가 필요하며 현재 PEG 분할 복용에서 simethicone 추가 복용의 효과에 대한 연구가 진행 중이다(NCT03816774).

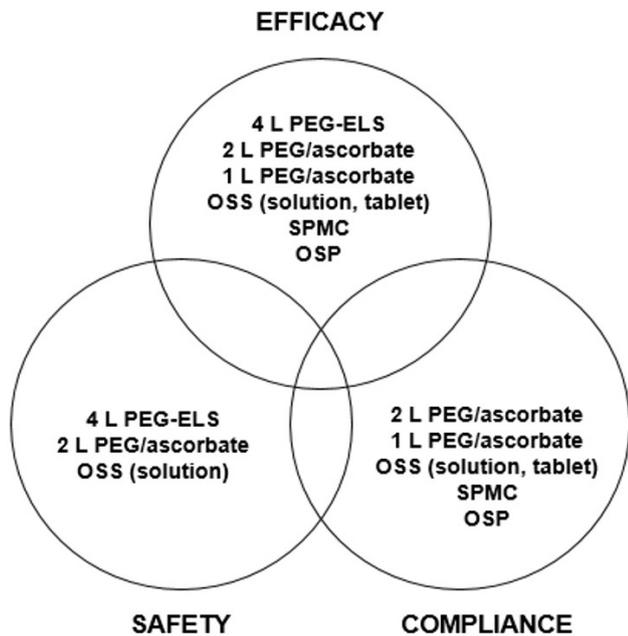
## 7. 장정결제 복용법

분할 복용과 비분할 복용을 비교한 29개 RCT의 메타분석에서 적절한 장정결은 고용량 PEG, 저용량 PEG, SPMC, OSP 등 모든 하제에서 분할 복용이 장정결의 효과가 우수하였으며(85% vs. 63%), 순응도에서도 더 좋았다(rate difference, 9.4%; 95% CI, 0.06-0.13).<sup>52</sup> 이러한 연구들을 바탕으로 2014년 ASGE 지침서에서는 분할 복용을 권고하였으며,<sup>1</sup> 이후의 추가 RCT 연구들을 바탕으로 2019년 ESGE 지침서에서도 분할 복용의 권고사항을 재확인하였다.<sup>8</sup> 하지만 오후에 대장 내시경 검사를 시행하는 경우에는 검사 당일 오전부터 복용할 수도 있다.<sup>18</sup> 오후 내시경에서 분할 복용법과 비분할 복용법을 비교한 가장 최근의 10개 RCT의 메타분석에서 전체적인 장정결도는 차이가 없었으며(74.0% vs. 78.8%; OR, 0.75; 95% CI, 2.57-1.00), 이러한 결과는 동일 하제를 사용할 때(73.6% vs. 77.8%; OR, 0.80; 95% CI, 0.49-1.29) 뿐만 아니라 동일 하제 및 같은 용량을 사용할 때도 같았다(65.2%

vs. 63.5%; OR, 1.09; 95% CI, 0.61-1.94).<sup>53</sup> 하지만 Matro 등<sup>54</sup>의 연구에 의하면 오후 내시경 검사에서 검사 당일 오전의 비분할 복용은 복용이 더 적었고, 더 양질의 수면을 가질 수 있었으며, 검사 전날의 업무에 영향을 덜 받았다. 장정결제 복용법에 따른 샘중 발견율은 7개 RCT의 메타분석에서 분할 복용법이 전일 비분할 복용법보다 샘중(RR, 1.26; 95% CI, 1.10-1.44)과 진행성 샘중(RR, 1.53; 95% CI, 1.22-1.92) 모두에서 발견율이 높았으며, 특히 톱니샘중(RR, 2.48; 95% CI, 1.21-5.09)의 발견에서 더 우수하였다.<sup>12</sup> 하지만 당일 비분할 복용법과의 비교에서는 통계적인 차이를 보이지 않았다.<sup>12</sup> 따라서 오전 내시경에서는 분할 복용법이 전일 비분할 복용법보다 효과와 순응도면에서 더 우수하고 권장되지만 오후 내시경

에서는 수검자 개인의 사정에 따라 당일 오전 비분할 복용법도 좋은 대안이 될 수 있다.

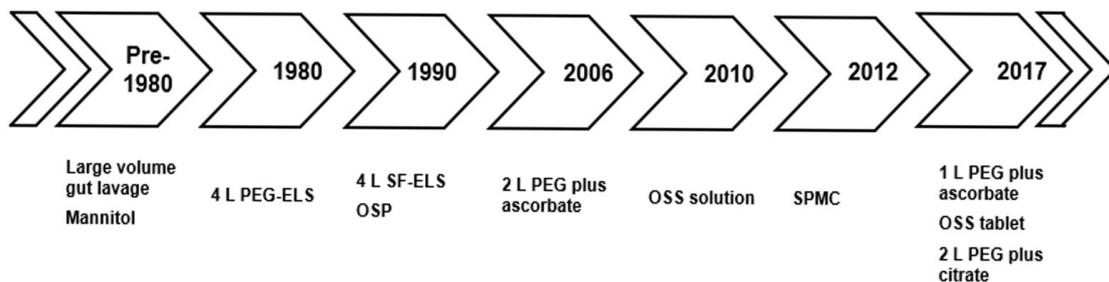
분할 복용과 비분할 복용을 비교한 29개 RCT의 메타분석에서 분할 복용이 장정결제의 종류, 용량에 관계없이 더 우수한 장정결도를 보였는데(85% vs. 63%), 이러한 결과는 '5시간 법칙'을 준수하였을 때만 가능하였으며 마지막 장정결제를 복용 후 5시간이 지났을 때는 차이가 없었다.<sup>52</sup> 5시간이 지나면 점액성 장액의 분비가 증가하여 장정결도는 낮아진다. 한편 분할 복용과 비분할 복용의 장정결액 위 내 잔량을 비교한 6개 RCT의 메타분석에서 잔량은 분할 복용, 전일 비분할 복용, 당일 비분할 복용의 순서로 적었으며, 각각 11.1-28.5 mL, 16.3-24.0 mL, 18.1-38.0 mL였다.<sup>55</sup> 이 메타분석 연구에서 마지막 장정결제 복용과 검사까지의 간격은 2-6시간이었다.<sup>55</sup> 이 연구는 대장 내시경 시행 2시간 이내에 장정결제를 복용한다면 임상적으로 의미 있는 흡인성 폐렴의 위험성이 증가하지 않음을 보여준다. 따라서 장정결제는 검사 전 최소 '2시간'까지 다 복용하고, 복용 후 '5시간' 이내에 검사를 시행하는 것이 바람직하다.



**Fig. 1.** Factors for ideal bowel preparation and optimal choice of validated laxatives. PEG-ELS, polyethylene glycol-electrolyte lavage solution; OSS, oral sodium sulfate; SPMC, sodium picosulfate/magnesium citrate; OSP, oral sodium phosphate.

## 결론

양질의 대장 내시경 검사를 위해서는 적절한 대장 정결이 가장 중요하다. 안전하고 효과적이며 수검자의 순응도가 높은 대장 정결을 위해서는 수검자의 병력, 복용 약물, 이전에 복용한 장정결제의 효과와 순응도 등을 고려하여 가장 적합한 장정결제를 선택하고 검사 일정에 따른 최적의 복용법을 고려해야 한다(Fig. 1). 아울러, 본고에서는 기술하지 않았지만 수검자의 순응도를 높이기 위한 교육 또한 매우 중요하다. 이는 단순히 기존의 구두 설명 또는 안내서뿐만 아니라 시청각 자료, 전화, 스마트폰 앱, 사회관계망 서비스(social network service) 등을 이용한 보다 적극적이고 시대상에 따른 교육 방법을 포함한다. 대장 내시경을 처방하고 시행하는 의사는 다양한 장정결제의 장점과 단점 및 올바른 복용법에 대하여



**Fig. 2.** Developmental flow of the laxatives from old to new. PEG-ELS, polyethylene glycol-electrolyte lavage solution; SF-PEG, sulfate free-electrolyte lavage solution; OSP, oral sodium phosphate; OSS, oral sodium sulfate; SPMC, sodium picosulfate/magnesium citrate.

정확히 알고 있어야 하며, 높은 수준의 장정결 질지표에 도달하기 위하여 적극적인 노력을 기울여야 한다. 본고에서 살펴본 바와 같이 최근에는 용량을 줄여서 보다 복용이 편하면서도 효과가 좋고 안전한 새로운 장정결제들이 개발되고 있다 (Fig. 2). 저용량 장정결제의 높은 내약성과 수용성은 향후 국가암검진 대장 내시경 프로그램에서 검사의 참여도를 높이기 위하여 우리가 어떻게 이것을 활용해야 하는지를 말해준다.

## REFERENCES

- Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2014;80:543-562.
- Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005;61:378-384.
- Clark BT, Protiva P, Nagar A, et al. Quantification of adequate bowel preparation for screening or surveillance colonoscopy in men. *Gastroenterology* 2016;150:396-405.
- Hong SN, Sung IK, Kim JH, et al. The effect of the bowel preparation status on the risk of missing polyp and adenoma during screening colonoscopy: a tandem colonoscopic study. *Clin Endosc* 2012;45:404-411.
- le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014;63:957-963.
- Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *Endoscopy* 2017;49:378-397.
- Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;58:76-79.
- Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - update 2019. *Endoscopy* 2019;51:775-794.
- McLachlan SA, Clements A, Austoker J. Patients' experiences and reported barriers to colonoscopy in the screening context—a systematic review of the literature. *Patient Educ Couns* 2012;86:137-146.
- DiPalma JA, Brady CE 3rd. Colon cleansing for diagnostic and surgical procedures: polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1008-1016.
- Spadaccini M, Frazzoni L, Vanella G, et al. Efficacy and tolerability of high- vs low-volume split-dose bowel cleansing regimens for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 Nov 1. [Epub ahead of print]
- Zawalay K, Rumbolt C, Abou-Setta AM, et al. The efficacy of split-dose bowel preparations for polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:884-892.
- Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980;78(5 Pt 1):991-995.
- Marshall JB, Pineda JJ, Barthel JS, King PD. Prospective, randomized trial comparing sodium phosphate solution with polyethylene glycol-electrolyte lavage for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1993;39:631-634.
- DiPalma JA, Marshall JB. Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol electrolyte lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing. *Gastrointest Endosc* 1990;36:285-289.
- Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 1993;306:841-842.
- Xie Q, Chen L, Zhao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid versus standard-volume polyethylene glycol solution as bowel preparations for colonoscopy. *PLoS One* 2014;9:e99092.
- Moon CM, Park DI, Choe YG, et al. Randomized trial of 2-L polyethylene glycol + ascorbic acid versus 4-L polyethylene glycol as bowel cleansing for colonoscopy in an optimal setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1223-1228.
- DeMicco MP, Clayton LB, Pilot J, Epstein MS, NOCT Study Group. Novel 1 L polyethylene glycol-based bowel preparation NER1006 for overall and right-sided colon cleansing: a randomized controlled phase 3 trial versus trisulfate. *Gastrointest Endosc* 2018;87:677-687.e3.
- Bisschops R, Manning J, Clayton LB, Ng Kwet Shing R, Álvarez-González M, MORA Study Group. Colon cleansing efficacy and safety with 1 L NER1006 versus 2 L polyethylene glycol + ascorbate: a randomized phase 3 trial. *Endoscopy* 2019;51:60-72.
- Schreiber S, Baumgart DC, Drenth JPH, et al. Colon cleansing efficacy and safety with 1 L NER1006 versus sodium picosulfate with magnesium citrate: a randomized phase 3 trial. *Endoscopy* 2019;51:73-84.
- Rex DK. Hyperosmotic low-volume bowel preparations: is NER1006 safe? *Gastrointest Endosc* 2019;89:656-658.
- Maida M. Safety of NER1006. *Gastrointest Endosc* 2019;90:540-541.
- Bowel cleansing composition. [Internet]. Seoul: TAEJOON PHARM; 2019 May 22 [cited 2020 Jan 21]. Available from: <http://kpat.kipris.or.kr/kpat/biblioa.do?method=biblioFrame>
- Rex DK, Di Palma JA, Rodriguez R, McGowan J, Cleveland M. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010;72:328-336.
- Yang HJ, Park SK, Kim JH, et al. Randomized trial comparing oral sulfate solution with 4-L polyethylene glycol administered in a split dose as preparation for colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:12-18.
- Kwak MS, Cha JM, Yang HJ, et al. Safety and efficacy of low-volume preparation in the elderly: oral sulfate solution on the day

- before and split-dose regimens (SEE SAFE) study. *Gut Liver* 2019;13:176-182.
28. Ali IA, Roton D, Madhoun MF. Mo1077 oral sodium sulfate versus low volume peg for bowel preparation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2019;89:AB438.
  29. Rex DK, DiPalma JA, McGowan J, Cleveland Mv. A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014;80:1113-1123.
  30. Kim J, Kim HG, Kim KO, et al. Clinical comparison of low-volume agents (oral sulfate solution and sodium picosulfate with magnesium citrate) for bowel preparation: the EASE study. *Intest Res* 2019;17:413-418.
  31. Yang HJ, Park DI, Park SK, et al. Novel sulfate tablet PBK-1701TC versus oral sulfate solution for colon cleansing: a randomized phase 3 trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:29-36.
  32. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990;85:422-427.
  33. Cheng J, Tao K, Shuai X, Gao J. Sodium phosphate versus polyethylene glycol for colonoscopy bowel preparation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2016;30:4033-4041.
  34. Kastenber D, Chasen R, Choudhary C, et al. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing: two identically designed, randomized, controlled, parallel group, multicenter phase III trials. *Gastrointest Endosc* 2001;54:705-713.
  35. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-3396.
  36. Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3199-3205.
  37. Watts DA, Lessells AM, Penman ID, Ghosh S. Endoscopic and histologic features of sodium phosphate bowel preparation-induced colonic ulceration: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2002;55:584-587.
  38. van Lieshout I, Munsterman ID, Eskes AM, Maaskant JM, van der Hulst R. Systematic review and meta-analysis: sodium picosulfate with magnesium citrate as bowel preparation for colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2017;5:917-943.
  39. Rocha RSP, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Sodium picosulfate or polyethylene glycol before elective colonoscopy in outpatients? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2018;10:422-441.
  40. Jeon SR, Kim HG, Lee JS, et al. Randomized controlled trial of low-volume bowel preparation agents for colonic bowel preparation: 2-L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:251-258.
  41. Choi HS, Chung JW, Lee JW, et al. Polyethylene glycol plus ascorbic acid is as effective as sodium picosulfate with magnesium citrate for bowel preparation: a randomized trial. *J Dig Dis* 2016;17:268-273.
  42. Seo SI, Kang JG, Kim HS, Jang MK, Kim HY, Shin WG. Efficacy and tolerability of 2-L polyethylene glycol with ascorbic acid versus sodium picosulfate with magnesium citrate: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 2018;33:541-548.
  43. Hoy SM, Scott LJ, Wagstaff AJ. Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs* 2009;69:123-136.
  44. Flemming JA, Vanner SJ, Hookey LC. Split-dose picosulfate, magnesium oxide, and citric acid solution markedly enhances colon cleansing before colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;75:537-544.
  45. Ze EY, Choi CH, Kim JW. Acute gastric injury caused by undissolved sodium picosulfate/magnesium citrate powder. *Clin Endosc* 2017;50:87-90.
  46. Spada C, Cesaro P, Bazzoli F, et al. Evaluation of Clensia<sup>®</sup>, a new low-volume PEG bowel preparation in colonoscopy: multicentre randomized controlled trial versus 4L PEG. *Dig Liver Dis* 2017;49:651-656.
  47. Kump P, Hassan C, Spada C, et al. Efficacy and safety of a new low-volume PEG with citrate and simethicone bowel preparation for colonoscopy (Clensia): a multicenter randomized observer-blind clinical trial vs. a low-volume PEG with ascorbic acid (PEG-ASC). *Endosc Int Open* 2018;6:E907-E913.
  48. Clark RE, Godfrey JD, Choudhary A, Ashraf I, Matteson ML, Bechtold ML. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2013;26:319-324.
  49. Tae CH, Jung SA, Na SK, et al. The use of low-volume polyethylene glycol containing ascorbic acid versus 2 L of polyethylene glycol plus bisacodyl as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1039-1044.
  50. Baudet JS, Castro V, Redondo I. Recurrent ischemic colitis induced by colonoscopy bowel lavage. *Am J Gastroenterol* 2010;105:700-701.
  51. Moolla M, Dang JT, Shaw A, et al. Simethicone decreases bloating and improves bowel preparation effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019;33:3899-3909.
  52. Bucci C, Rotondano G, Hassan C, et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014;80:566-576.e2.
  53. Parsa N, Cockerell CJ, Matteson-Kome ML, et al. Mo1681 split-dose vs same-day bowel preparation for afternoon colonoscopies: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;89:AB519.
  54. Matro R, Shnitzer A, Spodik M, et al. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1954-1961.
  55. Avalos DJ, Michael M, Castro-Pavia F, et al. Sa1061 split-dose bowel preparation does not increase gastric residual volume as compared with day prior preparations: a systematic review and network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:AB174-AB175.