

REVIEW ARTICLE

## 만성 변비의 약물 치료

김상진, 박경식

계명대학교 의과대학 내과학교실

### Pharmacotherapy in Patients with Chronic Constipation

Sang Jin Kim and Kyung Sik Park

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Chronic constipation is one of the most common digestive diseases frequently observed in a clinical setting. It has been known to cause considerable damage to the quality of life of patients. Despite recent developments, there are considerable limitations in the use of constipation-modulating agents in Korea. Chloride channel inhibitors, such as lubiprostone and linaclotide, have not been introduced in Korea yet, and prucalopride and several kinds of polyethylene glycol are not covered under medical insurance. This article assesses medicines that are clinically available for the management of constipation in Korea, with a brief review of agents that have recently developed around the world. (*Korean J Gastroenterol* 2017;70:64-71)

**Key Words:** Constipation; Lubiprostone; Linaclotide; Prucalopride

## 서론

만성 변비는 임상 현장에서 매우 흔히 접할 수 있는 소화기 질환들 가운데 하나로, 잘 디자인된 한 체계적 문헌고찰에서 평균 유병률이 14% 정도로 보고된 바 있으며,<sup>1</sup> 국내 연구에서의 유병률은 2.6-16.5% 정도로 다양하게 보고되고 있다.<sup>2,3</sup> 이러한 차이는 연구 대상이나 연구 방법, 진단 기준 등의 차이에서 기인하는 것으로 여겨진다.

국내에서도 변비에 대한 정의는 2016년 제안된 로마기준 IV (ROME IV criteria)에 의해 이루어지고 있는데, 이 기준에서는 기능성 변비를 다음과 같이 정의하고 있다. 1) 배변 시 과도하게 힘을 주는 경우, 2) 딱딱하고 덩어리진 변을 보는 경우, 3) 대변의 불완전 배출이 있다고 느끼는 경우, 4) 항문이나 직장의 폐쇄감을 느끼는 경우, 5) 배변을 용이하게 하기 위해 수조작이 필요한 경우 등을 주관적 증상으로 하며, 각각

의 증상들은 전체 배변의 25% 이상에서 나타나는 경우를 유의미한 소견으로 판단한다. 이와 더불어 6) 배변 횟수가 1주일 3회 미만인 경우를 객관적 기준으로 하여 위의 6가지 항목 중에서 2가지 이상을 만족하면서 묽은 변은 거의 없고, 과민성 장증후군의 진단 기준은 충족되지 않는 경우를 기능성 변비의 필요조건으로 정의하였다. 다른 기능성 위장관 질환들과 마찬가지로 기간 기준, 즉 증상의 발생은 6개월 전부터 시작되어야 하며 지난 3개월 동안 계속된 경우에 기능성 변비로 정의할 수 있다.<sup>4</sup> 실제 임상 현장에서는 기능성 변비와 변비형 과민성 장증후군을 구분하지 않는 경우들이 많은데, 두 질환 간에는 변비 증상이라는 측면에서 유사한 점들도 있으나 변비형 과민성 장증후군의 경우 복통을 주증상으로 하며 복통의 조절을 치료 목표로 한다는 점에서 차이가 있으며, 앞서 언급한 바와 같이 기능성 변비의 진단을 위해서는 변비형 과민성 장증후군의 배제가 필요하다. 로마기준 IV에서는 평균 1주일

Received: June 17, 2017. Revised: August 4, 2017. Accepted: August 10, 2017.

© 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 © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박경식, 41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과

Correspondence to: Kyung Sik Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea. Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에 1회 이상의 복통이 최소 6개월 전에 시작되어 최근 3개월 간 존재하며 그 복통이 1) 배변과 관련, 2) 배변 횟수의 변화와 동반, 3) 대변 형태의 변화와 동반 등 세 가지 기준들 가운데 두 가지 이상을 만족하는 경우 과민성 장증후군으로 진단하고, 특히 대변 형태가 Bristol 대변 점수 1 또는 2에 해당하는 딱딱한 변이 전체 배변 가운데 25% 이상에서 나타나며, 6 또는 7에 해당하는 설사 형태의 무른 변이 전체 배변 가운데 25% 미만에서 나타나는 경우 변비형 과민성 장증후군으로 진단할 수 있다.<sup>4</sup>

만성 변비는 주관적인 증상과 객관적인 평가를 통해 진단 및 치료적 접근을 하게 되며, 만성 변비 환자들이 주로 호소하는 증상들로는 배변 시 과도한 힘주기, 단단한 대변, 복부 불편감, 복부 팽만감, 배변 후 잔변감, 배변 시 배출 장애감 등이 있다.<sup>5</sup> 또한 변비 환자에서는 이차성 변비 및 기질적 변비의 배제를 위한 주의 깊은 과정이 필요한데, 자세한 병력 청취를 통해 하혈, 체중 감소, 대변 실금 등 기질적 질환을 시사할 만한 증상이나 현재 이환되어 있는 동반 질환은 없는지, 투약 중인 약제는 어떤 것이 있는지 등에 대한 문진이 필요하다. 일반적으로 변비 환자들에서 증상을 유발하는 원인을 규명할 수 있거나 변비와 관련된 전신 질환들이 있는 경우를 이차성 변비라 하며, 특히 변비를 유발하는 여러 종류의 다양한 약제들이 있으므로 이러한 점들을 충분히 염두에 두고 접근할 필요가 있다.

이차성 변비가 배제되면 일차성 혹은 원발성 변비로 진단할 수 있으며, 원발성 변비는 대장 통과시간에 따라 서행형 및 정상 통과시간형 변비로 구분된다. 정상 통과시간형 변비 가운데 항문 배출 장애가 있는 경우를 출구 폐쇄형 변비라 하며 항문경, 골반저근실조, 배변 장애 등 다양한 이름으로 명명되고 있다. 자세한 병력 청취를 통하여 해당 변비 환자가 어떤 범주에 속하는지 판단하고, 경도 증상 없이 변비가 지속된다면 경험적인 약물 치료를 시도해볼 수 있으나 4-8주 정도 경험적 약물 치료에 실패한 경우에는 대장 통과시간 측정, 항문직장 내압 검사, 풍선배출 검사, 배변 조영술 등을 포함한 객관적인 진단 검사들을 시행함으로써 병태생리를 고려한 정확한 진단이 이루어져야 한다.

본고에서는 앞서 언급한 과정을 거쳐 진단된 만성 변비의 치료에 대하여 현재 임상에서 실제 사용되고 있는 약물들 위주로 살펴보고자 하며, 국내에 아직 시판은 되지 않았지만 우수한 효능이 입증되어 조만간 도입될 예정인 약물들에 관해서도 임상 시험 결과 위주로 언급하고자 한다.

## 본 론

### 1. 생활 습관 개선 및 섬유질 섭취

변비의 치료를 위해서는 약물 치료 이전에 변비 증상을 유

발할 수 있는 약제를 중단하고 충분한 양의 식이 섬유를 섭취하며, 기상 이후 또는 식사 전후에 규칙적으로 화장실을 가는 기본적인 생활 습관의 변화도 중요하다. 특히 배변 시에 받을 듣거나 좀 더 낮은 변기를 사용하는 것이 도움이 될 수도 있다.

경험적 치료는 식이 섬유의 보충부터 시작하게 된다.<sup>6</sup> 식이 섬유는 과일류, 채소류, 곡물류 등에 많이 함유되어 있다. 불용성, 비발효성 섬유질은 물에 잘 녹지 않기 때문에 장내 세균에 의해 분해되지 않으며 몇몇 과일이나 채소에 함유되어 있는데, 특히 현미나 밀 겨울 등의 통곡물에 많고, 변의 부피를 증가시켜 장관의 이동과 분비를 촉진한다. 수용성, 발효성 섬유질은 대장 상재균에 의해 발효되어 상재균의 성장을 촉진함으로써 변의 부피를 크게 할 뿐 아니라, 대장 내에서 물, 이온과 결합하여 변을 부드럽게 하고 배변의 횟수와 대변의 양을 증가시켜 변비를 개선시키는데, 장기간 사용할 경우 수용성 섬유질의 효과가 좀 더 우수하다. 용량이 많으면 복부 불편감이 발생하여 순응도에 영향을 미칠 수 있으므로 하루 15-25 g 정도를 충분한 양의 물(1.5-2 L)과 같이 섭취할 것을 권장한다.<sup>7</sup> 심한 서행형 변비나 폐쇄성 변비가 있는 경우에는 상대적으로 식이 섬유의 효과가 적다.<sup>8,9</sup>

하루 50 g 가량의 프룬이나 15 g 가량의 헵프씨드(hempseed) 섭취가 변비에 효과적이었다는 보고가 있었는데, 주 1회 이상의 완전 자발적 배변(complete spontaneous bowel movement, CSBM) 횟수의 증가가 있는 경우를 반응이 있는 것으로 정의하였을 때, 대조군의 8.3%에 비해 헵프씨드 8주간 복용자에서 43.3%로 유의하게 높은 반응률을 보였으며 특별한 부작용은 없었다고 보고하였다.<sup>10,11</sup> 국내에서도 식이 섬유의 보충이 특별한 부작용 없이 변비의 증상을 호전시키고 대장 통과시간을 단축시킨다는 보고가 있었는데,<sup>12,13</sup> 국내의 연구들은 소규모 단기간 연구라는 제한점이 있기에 추후 장기간의 대규모 무작위 통제 연구가 필요하다.

대한소화기기능성질환·운동학회에서는 최근 위식도 역류 질환, 기능성 소화불량, 과민성 장증후군, 만성 변비 등 4대 기능성 질환 환자들에게 도움이 되는 음식물들에 관한 자료를 조사하여 홈페이지에 게재하고 있으며, 의료인용과 환자용으로 분리하여 상세히 설명하고 있으므로 이 질환들에 관심이 많은 의료진이나 환자들에게 많은 도움이 될 것으로 생각한다.<sup>14</sup>

### 2. 부피형성 완하제

앞서 언급한 일반적인 방법에 반응이 없을 때는 완하제 치료를 고려하여야 하는데, 변비 치료에 이용되는 약제는 기전에 따라 부피형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제, 기타 완하제 등으로 분류할 수 있다.<sup>15</sup> 생활 습관 개선이나 식이 섬유 사용만으로 치료에 실패한 환자들을 대상으로 하여 다음 치료를 결정하기 위하여 이루어진 전향적인 무작위 연구는 아

직 없으나 일반적으로 섬유질을 농축, 추출 또는 합성하여 제조한 약물인 부피형성 완하제를 가장 먼저 고려해볼 수 있다. 이 약물들은 소장에서 흡수되지 않고 대장 세균에 의해서도 분해되지 않아 수분을 유지함으로써 장관 내 대변 부피가 증가하면서 대변 양이 증가하게 된다. 국내 시판 중인 약제로 차전자 추출물인 Mutacil® (Ilyang Pharm Co., Yongin, Korea), Agio® (Bukwang Pharm Co., Seoul, Korea) 등과 polycarbophil이 주성분인 Sylcon® (Myungmoon Pharm Co., Seoul, Korea), Wellcon® (Kuhnill Pharm Co., Seoul, Korea) 등이 대표적이다. 이 약제들은 증상 정도에 따라 각 포장 단위별(포 혹은 정)로 1-2단위씩 하루 3회까지 식전에 충분한 물과 함께 복용하여야 한다. 이 약제들은 특별한 부작용이 드물고 안전성이 높아 임신부에도 사용할 수 있는 장점이 있으나, 장 폐쇄나 장 협착 환자에서 이 약제들을 사용하면 변의 부피 증가로 인하여 폐쇄 증상이 더욱 심해질 수 있으므로 사용해서는 안 된다.

### 3. 삼투성 완하제

부피형성 완하제에 효과가 나타나지 않는 경우 안정성과 가격, 효능 등을 고려하여 삼투성 완하제가 다음 단계의 치료로 권장되는 경우가 많다.<sup>1,9,16,17</sup> 삼투성 완하제는 대장 내에서 흡수되지 않는 물질로 삼투압에 의해 대장 내 수분을 증가시킴으로써 대변을 무르게 하여 배변을 돕는데, 염류성 완하제와 고삼투성 완하제로 나눌 수 있다.<sup>7</sup>

염류성 완하제에는 각종 인산염 및 마그네슘염이 있으며, 이 전해질들은 장에서 거의 흡수되지 않아서 수분의 저류를 일으키고 장관 내 압력을 증가시켜 하제로 작용한다. 일반적인 성인에서의 권장량은 수산화마그네슘 2.4-4.8 g이며, 이 역시 충분한 양의 물과 함께 복용하는 것이 좋다. 그러나 과량 복용 시 고마그네슘혈증을 일으킬 수 있으므로 신기능부전 환자와 소아에서는 주의하여야 한다.<sup>18</sup>

고삼투성 완하제는 다시 비흡수성 다당류 완하제와 합성 고분자 완하제로 나눌 수 있다. 비흡수성 다당류 완하제에는 lactulose, lactitol, sorbitol 등이 있으며, 특히 lactulose가 흔히 사용되는데, 이 물질은 갈락토오스와 과당의 합성 이당체로 혈중으로 흡수되지 않아서 혈당을 높이지 않으므로 당뇨병 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다. 통상적으로 성인에서 15 mL씩 하루 2회 복용하고, 증상 정도에 따라 용량을 조절한다. 단점은 대장에서 장내 세균에 의해 분해되어 가스를 생성하므로 복부 팽만이나 방귀를 유발할 수 있다는 점이다. 합성 고분자 완하제로는 polyethylene glycol (PEG)이 대표적인데, 소장에서 흡수되지 않으므로 수분과 전해질을 분비하게 되고, 대변의 굳기가 떨어지며 변의 부피가 늘어나 이차적으로 연동 운동이 발생한다.<sup>19-21</sup> 대장 내시경이나 수술에 앞

서 장정결을 위해 사용되고 있는 대부분의 약제들이 고용량 PEG를 주성분으로 한다. 몇몇 저용량 PEG는 변비 치료제로 시판되고 있으며 PEG 3350 (Movilax®; Phambio Korea Inc., Seoul, Korea), macrogel 4000 (Forlax®; Beaufour Ipsen Pharm Co., Paris, France) 등이 대표적이다. 부작용으로 용량 의존적인 복부 불편감과 복통 등이 있을 수 있으나<sup>19</sup> 6개월 이상의 장기 사용에도 비교적 안전하였으며, lactulose나 위약군에 비하여 소아 및 성인 변비 환자에서 우월한 효과가 입증되었다.<sup>22-25</sup> 또한 PEG는 소아와 노인에서 분변매복에 대한 효과적인 치료제인 것으로 나타났다.<sup>26,27</sup> 만성 변비 환자 500명 이상을 대상으로 이루어진 다수의 전향적 연구에서 PEG를 매일 투약함으로써 배변 횟수, 대변 굳기 및 배변 시 힘주기를 개선시켰다.<sup>28</sup> 또한 PEG를 24개월 이상 장기간 투여하여도 특별한 부작용 없이 안전하고 효과적이었다는 연구 결과도 보고되었다.<sup>29</sup> 새로운 기전의 약제인 prucalopride와의 비교 연구도 이루어졌는데, Cinca 등은 주당 CSBM 횟수가 3회 미만인 환자 240명을 대상으로 하루 PEG 3,350 g 및 전해질 26 g 투여(PEG+E)군과 prucalopride 1 mg 혹은 2 mg 투약군으로 나누어 4주간 투약하였고, 4주째 주당 CSBM 횟수가 3회 이상으로 증가한 환자의 비율이 PEG+E군에서 66.7%, prucalopride군에서 56.5%였음을 보고하였다.<sup>30</sup> 이차 결과변수인 배변 횟수 및 굳기, 주관적 만족도 등에 있어서도 PEG+E군이 prucalopride군보다 유의하게 높았음을 보고하였지만 좀 더 대규모의 연구가 필요하다.

### 4. 자극성 완하제

자극성 완하제는 위에서 언급한 약제들에 반응이 없는 경우 사용하게 되는데, 이들의 정확한 기전은 확립되어 있지 않으나 대부분 수분과 전해질의 흡수를 억제하여 장내에 축적되게 하고, 대장의 근육신경총을 자극함으로써 장운동을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 임상에서 흔히 사용되는 자극성 완하제로 polyphenol 제제(bisacodyl, phenolphthalein 등), anthraquinone 유도체(cascara, aloe, senna 등) 등이 있으며 연구자들 간 견해의 차이는 있으나 장기간 사용 시 수분과 전해질의 손실, 지방변, 2차성 고알도스테론혈증, 단백소실증 등을 유발할 위험성을 배제할 수 없기 때문에 일반적으로 수개월 이내의 단기간 사용을 권한다.<sup>31-33</sup> 몇몇 전향적 연구에서는 bisacodyl 및 sodium picosulfate의 임상적 유용성을 입증하였으며, 가장 흔한 부작용은 복통과 설사였다.<sup>34,35</sup> 변비 치료에 사용되는 다양한 약물들의 위약 대비 효과에 대한 비교를 시도한 메타 분석에서, 주 3회 이상의 CSBM 도달 정도를 일차 평가 변수로 하였을 때 각 약물은 유사한 효능을 보였으며, 특히 자극성 완하제인 bisacodyl은 다른 약제들보다 기저치 대비 CSBM 증가폭에서 좀 더 우월할 것으로 여겨진다.<sup>36</sup>

## 5. 생균제

다수의 무작위 배정 전향적 연구를 포함한 한 체계적 문헌 고찰에서 생균제가 배변 횟수를 증가시키고 변의 굳기를 호전시키는 것으로 보고한 바 있으며, 해당 연구들에서 사용된 균주는 *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota 그리고 *Escherichia coli* Nissle 1917 등이었다.<sup>37</sup>

최근 만성 변비 환자들의 증상 개선을 위해 새로이 개발되어 시판 중인 VSL#3 (Sigma-Tau Health Science USA Inc., Gaithersburg, MD, USA)의 효과를 분석한 연구가 발표되었는데, VSL#3는 *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus* 등의 다양한 균주들을 동결건조하여 제조한 약제이다. 이 연구에서는 VSL#3을 하루 2회씩 2주 단기간 복용한 만성 변비 환자에서 장내 세균 무리의 조성 변화와 함께 변비증상이 개선됨을 확인하였으나,<sup>38</sup> 현재까지 장기 사용에 추천되는 용량은 하루 1회 1포이다.

이 밖에도 다양한 종류의 균주를 이용한 소규모 연구 결과들이 존재하고 긍정적인 결과들을 보고하고 있으나, 다수의 연구에서 prebiotics가 혼합된 synbiotics의 형태로 투약이 이루어진 경우들이 많으므로 생균제 자체의 효과로 보기 어렵고, 아직 만성 변비에서 생균제의 작용기전이 알려져 있지 않으며, 후속 연구가 부족한 상황으로 만성 변비에서 생균제의 효능을 단정하기는 이르다고 여겨진다.

## 6. 기타 완하제 및 최신 약물

### 1) 제4형 세로토닌 수용체(5-Hydroxytryptamine receptor 4, 5-HT<sub>4</sub> receptor) 작용제

5-HT<sub>4</sub> receptor 작용제는 연동 운동을 자극하고, 위장관 통과시간을 단축시키며, 장관에서 분비를 촉진시킨다.<sup>39-41</sup> 이 그룹에 속하는 약물들로는 cisapride, tegaserod, prucalopride 등이 있으나, cisapride와 tegaserod는 드물기는 하지만 치명적인 심혈관계 부작용으로 인해 대부분의 국가에서 판매되지 않고 있는 실정이다. Prucalopride는 현재 시판 중에 있으며, dihydrobenzofurancarboxamide 유도체로 다른 약제들에 비해 5-HT<sub>4</sub> receptor에 좀 더 선택적으로 작용하여 효능은 높이고 부작용은 줄인 약제이다. 전향적 연구들에서 prucalopride는 배변 횟수, 대변 굳기, 배변 시 힘주기 등 대부분의 만성 변비 증상들이 호전되는 것으로 나타났다. 주당 배변 횟수가 3회 미만이면서 과도한 힘주기, 단단하거나 덩어리진 변 혹은 불완전 배변감을 호소하는 1,977명의 일차성 변비 환자들을 대상으로 12주 동안 prucalopride 2 mg 혹은 4 mg

을 이중맹검하에 투약한 후 일차 평가 변수로 주당 CSBM 횟수가 3회 이상으로 증가한 환자들의 비율을 측정 한 연구에서 위약군의 11%에 비해서 prucalopride 2 mg군 23.6%, 4 mg군 24.7%에서 주당 CSBM 횟수가 3회 이상으로 정상화되었다.<sup>42-44</sup> 이차 평가변수인 주당 CSBM 횟수가 1회 이상 증가한 비율, 주당 평균 CSBM 횟수, 대변의 굳기, 첫 CSBM까지 소요된 시간, 구제 약물 필요성, 잔변감 정도, 환자 만족도, 배변의 만족도, 삶의 질 향상 정도 등 대부분의 측정변수에서 위약에 비해 유의한 개선 효과를 보였다. 가장 많은 부작용은 두통, 오심, 설사였으며, 대부분 치료 시작 24시간 이내에 발생하는 경향을 나타내었다.<sup>42-44</sup> 이 약제는 최초 임상 시험이 대부분 여성에서 이루어짐으로써 여성 변비 환자에서 허가를 받았지만 남성을 대상으로 이루어진 임상 시험이 완료됨으로써 현재는 남성에서도 급여 처방이 가능하다.

Prucalopride 외에 5-HT<sub>4</sub> receptor 작용제로 개발이 시도되었던 약물로서 quinolone 계열의 velusetrag이 있는데, 2010년 4주간의 무작위배정 대조군 연구에서 효과를 입증하였으나<sup>45</sup> 추가적인 연구가 없는 상황이다. 이에 비해 prucalopride는 앞서 언급한 3개의 대규모 연구 이후에도 다양한 지역에서 추가적인 무작위 배정 대조군 연구들을 통해 효과를 확인하였고,<sup>46</sup> 현재에도 systemic sclerosis와 연관된 소화기 증상 치료 등<sup>47</sup> 다양한 영역으로의 확장을 추구하고 있다.

### 2) 제2형 염소통로(type 2 chloride channel, ClC-2) 작용제

ClC-2는 장상피세포의 내강측 세포막에 위치하며, 활성화되면 chloride와 함께 수분을 내강으로 분비하게 된다. Lubiprostone은 강력한 ClC-2 작용제로서 장 내강 내의 염소 및 수분 함량을 높임으로써 장 통과시간을 단축시키는 약제이며, 미국에서는 시판 중이지만 국내에는 아직 도입되어 있지 않다.

만성 변비 환자들을 대상으로 lubiprostone 24 µg을 1일 2회 4주간 투약하였을 때 주당 CSBM, 힘주기, 단단한 변, 변비에 대한 전반적인 효능 평가에서 유의한 개선 효과를 나타내었다.<sup>48</sup> 상기 연구 결과를 토대로 lubiprostone 24 µg 1일 2회 투약은 만성 변비 치료제로 미국식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다. 이후 Lembo 등은 248명의 환자를 대상으로 48주간 장기 추적 연구를 시행하였는데, 33명(13.3%)의 환자가 약물 이상반응 때문에 치료를 중단하였고, 이 약물과 관련된 이상반응으로 구역(19.8%), 설사(9.7%), 복부 팽만(6.9%) 및 두통(6.9%) 등을 보고하였다.<sup>49</sup> 또한 이상반응의 중증도에 따라서 감량을 허용하였음에도 불구하고 48주의 투약을 완료한 환자가 51%에 불과하였으므로,<sup>49</sup> 이는 만성 변비 환자에서 lubiprostone 1일 48 µg 장기간 투약의 내약성에 대한 추가 연구가 필요함을 시사한다.

변비형 과민성 장증후군 환자 1,171명을 대상으로 이루어

진 한 3상 연구에서 lubiprostone 8 µg을 1일 2회 4주간 투약하였을 때 복통 및 복부 불편감에 대한 전반적인 치료 반응률이 17.9%로, 위약의 10.1%에 비해 유의한 개선 효과 및 위약과 대등한 안전성을 보였다.<sup>50</sup> 이 환자들을 대상으로 9-13개월간 장기 추적하였을 때에도 lubiprostone의 안전성 및 유효성이 보고된 바 있지만,<sup>50</sup> 중도 탈락률이 40%를 상회하였고, 이상반응에 의한 경우를 제외하면 탈락 사유의 50% 이상이 효능 부족이었다. 이는 lubiprostone이 내장 감각 과민성을 개선시키지 못하는 것에 기인한 것으로 여겨진다.

최근 일본에서 이루어진 유사한 디자인의 연구에서 첫 주의 CSBM은 위약 1.3회 대비 prucalopride군 3.7회로 유의하게 높았고, 설사(14.5%), 구역(14.5%) 정도의 부작용을 보였으나, 48주간 장기 추적 결과 설사(37.3%), 구역(27.3%) 등의 부작용 발생 비율이 높게 나타났으며, 중도 탈락자도 46명으로 장기간의 복용에는 순응도가 높지 않은 것으로 보인다.<sup>51</sup> FDA는 변비형 과민성 장증후군 환자에서 lubiprostone 8 µg, 1일 2회 사용을 승인하였지만, 장기간 처방의 효용성에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

### 3) Guanylate cyclase-C (GC-C) 작용제

GC-C는 장상피세포 및 장관 신경세포에서 발현된다. 장상피세포의 내강측 세포막에 존재하는 GC-C가 활성화되면 세포 내 cGMP 농도가 상승하고, cGMP는 다시 이온 채널인 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)를 통하여 중탄산염 및 염소 배출을 촉진시키며, 장관 내강과 체액 간의 전해질 및 삼투질 농도 차이에 의하여 세포 간극을 통한 나트륨 및 수분 배출이 증가하게 된다.<sup>52</sup>

GC-C 작용제인 linaclotide 역시 미국에서는 시판 중에 있지만 국내에는 아직 도입되지 않았다. 변비형 과민성 장증후군 환자 1,604명을 대상으로 이루어진 두 개의 3상 연구에서 linaclotide는 복통, 복부 불편감, 팽만감, 과도한 힘주기 등의 증상 개선과 함께 배변 횟수도 유의하게 증가시켰다.<sup>53,54</sup> 복통 및 복부 불편감 개선은 linaclotide 290 µg을 1일 1회 투약한 군에서 위약군과 비교하여 12주 투약 후 37.0%와 18.5%, 26주 투약 후에는 37.2%와 16.9%로 유의한 차이를 보였다.<sup>55</sup> 이 결과를 바탕으로 2012년 변비형 과민성 장증후군 및 만성 변비를 적응증으로 FDA 승인을 받았다. 2015년 발표된 최근 연구는 487명의 환자를 대상으로 12주간 위약군(173명), linaclotide 145 µg군(154명), linaclotide 290 µg군(160명)으로 나누어 비교한 연구인데, 위약군에서의 치료 반응은 7.6%였으나 linaclotide 145 µg군 15.7%, 290 µg군에서는 16.4%로 위약군에 비하여 유의한 차이가 있었다.

또 다른 GC-C 작용제인 plecanatide에 대한 대규모 3상 연구 결과가 최근 발표되었는데, 이 연구에서는 1,394명의 환

자를 대상으로 하루에 1회 3 mg, 6 mg을 12주간 투약하고 위약군과 비교하였을 때 3 mg, 6 mg군 모두 위약군에 비하여 유의한 CSBM의 향상이 있었다. 부작용으로는 설사가 3 mg군 5.9%, 6 mg군 5.7% 정도로 가장 흔하게 발생하였다.<sup>56</sup> 이와 같은 연구 결과를 토대로 이 약제 역시 FDA로부터 승인을 받고 미국에서 Trulance® (Synergy Pharm co., New York, NY, USA)라는 상품명으로 시판되고 있다.

### 4) 담즙산수송체(bile acid transporters) 억제제

Elobixibat은 비흡수성의 작은 분자로, 회장 말단부의 담즙산수송체를 억제하는 약제이다. 정상적으로 담즙산은 95% 이상이 회장 말단부에서 재흡수되는데, 일부 재흡수되지 않은 담즙산은 대장으로 이동하여 연동 운동을 촉진시키며, adenylate cyclase를 활성화시켜 대장 점막의 투과성을 높임으로써 배변을 촉진하게 된다. 한 임상 시험에서 여성 만성 변비 환자 36명을 대상으로 1일 1회 2주간 투약하였을 때 대장 통과시간을 단축시키고, 대변 굳기, 배변 횟수 및 과도한 힘주기 등의 증상이 개선되었다.<sup>57</sup> 190명의 만성 변비 환자를 대상으

**Table 1.** Summary of Management in Patients with Constipation

Classification by mechanism	Examples
Life style change	
Trial of regular defecation	
Dietary fiber	Brown rice, Bran
Bulk-forming laxatives	
Psyllium	Mutacil®, Agio®
Polycarbophil	Sylcon®, Welcon®
Osmotic laxatives	
Salts laxatives	
Magnesium salts	Magnil®
Hyperosmolar laxatives	
Nonabsorbable polysaccharides	
Lactulose	Duphalac®,
Lactitol	Ctri-lactitol®
Synthetic polymer	
PEG	Forlax®, Movilax®
Stimulant laxatives	
Anthraquinone	
Aloe	
Senna	Alaxyl® (Senna+psyllium)
Polyphenol or Diphenylmethane	
Phenolphthalein	
Bisacodyl	Dulcolax®, Duolax®
Probiotics	VSL#3®, Mutaflor®
Others	
5-HT <sub>4</sub> agonist	Prucalopride (Resolor®) <sup>a</sup>
Type 2 chloride channel activator	Lubiprostone (Amitiza®) <sup>a</sup>
Guanylate cyclase-C agonist	Linaclotide (Linzess®) <sup>a</sup>
	Plecanatide (Trulance®) <sup>a</sup>
Bile acid uptake inhibitor	Elobixibat (under clinical trial) <sup>a</sup>

HT, hydroxytryptophan; PEG, polyethylene glycol.

<sup>a</sup>Not commercially available in Korea.

로 이루어진 2상 연구에서는 위약, elobixibat 5 mg, 10 mg, 15 mg군으로 무작위 배정한 후 8주간 1일 1회 투약하였는데, 10 mg 및 15 mg 투약군에서 위약군과 비교하여 첫 주부터 배변 횟수 및 변비 증상을 개선시켰고, 8주간의 투약 기간 전반에 걸쳐 효과가 지속되었다. 가장 흔한 부작용은 복통과 설사였으며, 용량 의존적이었다.<sup>58</sup> 현재 이 약제의 유효성 및 안전성을 검증하는 3상 연구가 진행 중에 있어 결과가 기대된다.

## 결 론

본고에서는 만성 변비의 임상 진료에서 흔히 쓰이는 치료 약제 및 개발 중인 변비 치료 약제 전반에 관하여 살펴보았으며, 이는 Table 1에 요약하였다. Lubiprostone, linaclotide, plecanatide 등 변비가 발생하는 병태생리를 고려하여 최근에 개발된 약제들이 현재까지 국내에는 도입되지 않고 있으며, prucalopride나 비교적 효능이 우수한 몇몇 PEG 약제들이 시판되고는 있으나 의료보험 적용이 되지 않음에 따른 비용 문제 등 국내의 진료 실정에서 적절한 변비 치료 약제의 사용에는 많은 제한이 있다. 현재는 국내 의료자원의 배분이 악성 종양이나 혈관성 질환 등의 중증 질환에 치우쳐 있는 경향이 있으나, 만성 변비 또한 환자의 삶의 질에 심각한 장애를 초래할 수 있으므로 이러한 점들을 극복하기 위한 많은 노력이 필요하리라 여겨진다.

## REFERENCES

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582-1591.
2. Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World J Gastroenterol* 2008;14:6388-6394.
3. Jun DW, Park HY, Lee OY, et al. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Dig Dis Sci* 2006;51:1471-1477.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.e5.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
6. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1367-1374.
7. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.
8. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-238.
9. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109 Suppl 1:S2-S26; quiz S27.
10. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SS. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:822-828.
11. Cheng CW, Bian ZX, Zhu LX, Wu JC, Sung JJ. Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (hemp seed pill) for functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:120-129.
12. Kim JY, Kim OY, Yoo HJ, et al. Effects of fiber supplements on functional constipation. *Korean J Nutr* 2006;39:35-43.
13. Kim TI, Park SJ, Choi CH, Lee SK, Kim WH. Effect of ear mushroom (auricularia) on functional constipation. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:34-41.
14. Food guide for the patients with functional gastrointestinal disorders. [Internet]. Seoul: The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility; 2017 May 25 [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://www.ksgm.org/>
15. Bouras EP, Tangalos EG. Chronic constipation in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:463-480.
16. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990;89:597-601.
17. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol* 2013;108:694-697.
18. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-1209.
19. Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned? *Dig Dis Sci* 1990;35:1271-1275.
20. Hobbis IC, Turpin G, Read NW. Abnormal illness behaviour and locus of control in patients with functional bowel disorders. *Br J Health Psychol* 2003;8(Pt 4):393-408.
21. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1996;91:26-32.
22. Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, et al. PEG 3350 (transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-1594.
23. Attar A, Lémann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-230.
24. Chaussade S, Minić M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:165-172.
25. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1436-1441.
26. Culbert P, Gillett H, Ferguson A. Highly effective new oral therapy for faecal impaction. *Br J Gen Pract* 1998;48:1599-1600.
27. Chen CC, Su MY, Tung SY, Chang FY, Wong JM, Geraint M.

- Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1595-1602.
28. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-218.
  29. Migeon-Duballet I, Chabin M, Gautier A, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1227-1235.
  30. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation – a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:876-886.
  31. Ikarashi N, Baba K, Ushiki T, et al. The laxative effect of bisacodyl is attributable to decreased aquaporin-3 expression in the colon induced by increased PGE2 secretion from macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G887-G895.
  32. Schang JC, Hémond M, Hébert M, Pilote M. Changes in colonic myoelectric spiking activity during stimulation by bisacodyl. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:39-43.
  33. Frexinos J, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L. Effects of sennosides on colonic myoelectrical activity in man. *Dig Dis Sci* 1989;34:214-219.
  34. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.
  35. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-583.
  36. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2016 Jun 10. pii: gutjnl-2016-311835. [Epub ahead of print]
  37. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.
  38. Kim SE, Choi SC, Park KS, et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:111-120.
  39. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:463-468.
  40. 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.
  41. Grider JR, Foxx-Orenstein AE, Jin JG. 5-hydroxytryptamine4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998;115:370-380.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1102-1112.
  46. Yiannakou Y, Piessevaux 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.
  47. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:145.
  48. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-177.
  49. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB Jr, Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-2645.
  50. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-696.
  51. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:294-301.e5.
  52. Vaandrager AB. Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. *Mol Cell Biochem* 2002;230:73-83.
  53. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-1712.
  54. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-1724; quiz p.1725.
  55. Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:49-61.
  56. Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase III

- clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2017;112:613-621.
57. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2154-2164.
58. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1803-1812.