

만성변비의 약물 치료

왕호영¹, 이정원²

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과²

Pharmacologic Treatment of Chronic Constipation

Hoyoung Wang¹ and Jung Won Lee²

¹Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan; ²Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Chronic constipation is a common disease that can impair the quality of life, with a prevalence of 14% globally and 16.5% in South Korea. Straining, hard stools, the sensation of incomplete evacuation, the sensation of anorectal blockage, and manual maneuvers to facilitate defecation are the related symptoms of chronic constipation. On the other hand, medications commonly referred to as laxatives are the essentials of treatment for constipation compared to non-pharmacological treatment, such as lifestyle modifications, biofeedback, or surgery. Unfortunately, there is still an unmet need to determine if pharmacological treatment for constipation is being administered appropriately. Therefore, there are many disadvantages as to whether the indications and side effects of laxatives are adequately considered and prescribed as the primary treatment modality for constipation in a real clinical situation in Korea. Laxatives are generally recommended as the next step for patients in whom organic causes have been excluded and have not responded to initial non-pharmacologic therapies such as dietary fiber intake and exercise. Laxatives can be classified as bulk-forming laxatives, osmotic laxatives, stimulant laxatives, and other novel laxatives. On the other hand, there are distinct mechanisms underlying constipation, and appropriate administration is the most decisive. Therefore, the present investigators prepared this review to discuss appropriate pharmacological strategies for chronic constipation in Korea. Moreover, this paper also includes suggestions for appropriate pharmacological treatment options for special patient populations. (*Korean J Gastroenterol* 2024;83:184-190)

Key Words: Constipation; Treatment; Laxatives

서 론

변비는 배변 중 불편감을 느끼는 증상을 말하며, 로마기준 IV (Rome IV criteria)에서는 전체 배변의 25% 이상에서 1) 배변 시 과도한 힘주기, 2) 뒹어리지거나 딱딱한 변, 3) 배변 후 잔변감, 4) 항문이나 직장의 폐쇄감, 5) 배변을 용이하게 하기 위한 수조작이 필요한 경우, 6) 주 3회 미만의 배변 중 2가지 이상의 증상이 최소 6개월 이전에 발생하여 3개월 이상

지속되면서 묽은 변은 거의 없고 과민성 장증후군의 진단 기준에는 충족되지 않는 경우를 기능성 변비로 정의한다.¹ 지역적 특성이나 변비의 정의에 따라 차이는 있을 수 있으나 세계적으로 45개 인구 기반 연구를 대상으로 한 메타 분석 연구에 따르면 만성 변비의 유병률은 14% 정도로 추정되며,² 국내 연구에서도 자가 보고된 만성 변비의 유병률은 16.5%로 추정된다.³ 이처럼 만성 변비는 사회 경제적으로 삶의 질에 중대한 영향을 미치는 대표적인 질환으로 여겨진다. 한편, 하제라고

Received April 29, 2024. Revised April 29, 2024. Accepted May 2, 2024.

© 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 © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이정원, 51353, 창원시 마산회원구 팔용로 158, 성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 내과

Correspondence to: Jung Won Lee, Department of Internal Medicine, Samsung Changwon Hospital Sungkyunkwan University School of Medicine, 158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea. Tel: +82-55-233-5000, Fax: +82-55-233-5028, E-mail: saludos@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-1618>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

통칭되는 변비 치료 약제들은 만성 변비치료의 근간으로서 생활습관조절, 바이오피드백, 수술과 같은 비약물 치료에 비해 훨씬 많은 빈도로 사용되는 것으로 여겨진다. 하지만 이러한 변비에 대한 약물치료가 적절히 이루어지고 있는지에 대해서는 늘 의문이 제기되며, 진료 현장에서 접하는 많은 환자들이 건강보조식품에 의존하고 있는 것은 이를 간접적으로 뒷받침 한다. 따라서, 한국의 진료 현장에서 변비의 주된 치료 방법으로서 하제에 대한 적응증과 부작용이 적절히 고려되어 처방되고 있는지에 대해서는 아직 부족한 점이 많다고 볼 수 있다.

기질적 원인이 배제되었으며, 식이섬유 섭취, 운동과 같은 생활습관 교정에도 반응이 없는 환자들에게 대개 다음 단계로 약물치료가 추천된다. 약물은 부피형성 완하제(bulk forming laxative), 삼투성 완하제(osmotic laxative), 자극성 완하제(stimulant laxative) 및 기타 새로운 기전의 완하제로 분류할 수 있다. 배변장애가 없는 정상통과형 혹은 서행성 변비는 약물치료의 대상이 되며 부피형성 완하제를 일차 치료약으로 사용해 볼 수 있다. 부피형성 완하제에 대한 반응이 만족스럽지 못한 경우, 삼투성 완하제를 추가 혹은 교체할 수 있으며 필요한 경우 자극성 하제를 추가할 수 있다. 그동안 약제 사용에 대한 대략적인 지침만 있었으나 최근 발표된 한국 가이드라인에서 섬유소 섭취(fiber intake), 분변 저류(fecal stasis) 여부에 따른 약제사용 알고리즘이 제시되어 진료에 유용하게 활용해 볼 수 있다.⁴ 한편 변비를 초래하는 여러 기전이 있고 이에 맞는 약제사용이 필요하지만, 실제 진료 현장에서 이를 맞추기 쉽지 않으며 약제 효과뿐 아니라 약값이 적절한지, 부작용이슈는 없는지 빠짐없이 고려되어야 한다. 이에 본고에서는 특히 국내 상황을 고려하여 만성 변비의 약제 각각에 대한 고찰 및 향후의 전망, 특별한 환자군에서의 치료 약제에 대해서 논해 보고자 한다.

본 론

1. 부피형성 완하제(Bulking agent)

1) 가용성/불용성 식이섬유(Soluble/Insoluble fibers)

부피형성 완하제는 섬유질을 기반으로 한 약물로 차전자피(psyllium)와 같은 가용성 식이 섬유나 폴리카보필(polycarbophil)과 같은 불용성 식이섬유를 이용한 약물이 대표적이다. 부피형성 완하제는 섬유질을 이용해 수분을 유지함으로써 일차적으로 대변 부피를 증가시키고 대변량이 증가함에 따라 대장 통과시간 및 배변 횟수를 증가시켜 변비 완화에 도움을 줄 수 있다. 하지만, 부피형성 완하제의 경우에 복통, 복부 팽만이나 오심과 같은 부작용이 발생할 수 있으며, 불용성 식이섬유를 이용한 약물을 사용할 때 더 자주 발생할 수 있다. 부피형성 완하제는 서행성

변비나 배변 장애가 있는 환자에서는 정상 통과형 변비 환자에 비해 반응이 효과적이지 않은 것으로 알려져 있다. 간단하게 Bristol stool 점수 1 혹은 2점의 단단한 형태의 대변을 보는 환자의 경우 삼투성 완하제를 일차 치료로 고려하여야 한다.

2. 삼투성 완하제(Osmotic laxatives)

1) 마그네슘염(Magnesium salt)

마그네슘염은 딱딱한 대변을 무르게 하는 삼투성 완하제이다. 장관 내에서 흡수되지 않은 마그네슘은 삼투압 차이를 만들어내고 수분과 전해질의 분비를 유발하여 배변 횟수와 대변 경도를 개선한다. 마그네슘염은 적은 비용으로 투약이 가능하고, 투약 과정이 간편하며, 용량 조절이 용이하다는 장점이 있다.⁵ 하지만, 투약 중 발생할 수 있는 고마그네슘혈증에 유의해야 한다. 고마그네슘혈증은 경증에서는 오심, 두통, 혼수와 홍조를 유발하며, 중증에서는 호흡 부전, 완전 방실차단, 심정지를 유발할 수 있다.⁶ 특히 신기능이 저하된 환자에서 과용량이 투약되면 고마그네슘혈증이 발생할 위험이 높아 투약 및 용량 조절에 주의가 필요하다. 거대결장증이나 장폐색과 같이 대장 점막 장벽이 손상되었거나 장의 연동 운동이 저하된 경우에도 마그네슘염 투약으로 인해 치명적인 고마그네슘혈증 발생이 보고된 바 있어 주의를 요한다.^{7,8} 하지만 실제 진료현장에서 불가피하게 사용하는 경우가 많은데 혈중 전해질 농도에 대한 모니터링 하에서 조심스럽게 용량을 조절하는 것을 추천한다. 혈중 과량의 마그네슘은 신경절 말단의 칼슘과 경쟁하여 위약감을 유발할 수 있으므로 투약 중 해당 증상의 발현으로 용량 과다를 의심할 수 있다. 더불어 임산부나 수유부의 투약에 있어서는 동물실험에서 기형을 초래하지는 않았으나 전해질 이상을 초래할 수 있어 다른 약제를 일차적으로 고려하는 것이 좋겠다.⁹

2) Polyethylene glycol (PEG)

PEG는 합성 고분자 고삼투성 완하제로 장관 내에서 흡수나 대사가 되지 않아 삼투압 차이를 발생시키고 이로 인해 장관 내 수분 저류가 유발되어 대변 통과를 원활하게 한다.¹⁰ PEG 투약 시에 설사, 복통, 오심과 같은 소화기계 불편감이 발생할 수 있으나 심각한 합병증은 보고된 바 없으며,¹¹ 65세 이상의 고령 환자를 대상으로 한 6개월 이상의 장기 투약에도 그 효과와 안전성이 확인되었다.^{12,13} 또한, 장관을 통해 혈액으로 흡수되지 않기 때문에 임신 중 투약하더라도 산모와 태아에게 유의한 영향을 주지 않고,^{14,15} 임부 투약에 있어 lactulose와 비교해서도 태아 이상 없이 치료 기간 단축이 가능하였다.¹⁶ PEG 제제는 우리나라뿐 아니라 외국 가이드라인에서도 효과적이고 안전한 변비 치료약으로 제시되고 있으며 특히 소아, 노인 및

임산부에서 그 효과가 입증되었다고 할 수 있다.

3) 비흡수 다당류 완하제(Non-absorbable carbohydrates)

임상적으로 활용되고 있는 비흡수 다당류 고삼투성 완하제로는 lactulose, lactitol, sorbitol 등이 있다. 이 중 흔히 사용되는 lactulose는 갈락토오스와 과당으로 이루어진 합성 이당류로 소장에서 흡수는 되지 않아 단맛을 내는 것과 다르게 혈당을 상승시키지 않으므로 당뇨 환자에서 안전하게 사용할 수 있다. Lactulose는 대장에서 장내 세균에 의해 대사되며, 장관 내 삼투압과 산도를 증가시켜 연동 운동을 촉진한다.¹⁷ Lactitol도 유사한 효과를 보이는 것으로 알려져 있으며 lactulose보다 단맛이 덜한 것이 장점이다. Sorbitol 또한 거의 흡수되지 않는 당알코올로 lactulose와 비슷한 효과를 보인다.¹⁸ 한편 비흡수 다당류 완하제는 장내 세균에 의해 대사되는 과정에서 가스를 발생시켜 복부 팽만, 복통, 오심, 설사와 같은 불편감을 유발할 수 있으나 이는 일시적이고 4주 이상의 장기 투약에서도 심각한 부작용은 보고된 바 없다.¹⁹ 70세 이상의 고령 환자에서 6개월 이상 투약하였을 때 PEG와 비교하여 심각한 부작용이나 약물 중단에 있어 유의한 차이는 없었고,²⁰ 혈액으로 흡수되지 않아 영양소 흡수나 태아 발달 혹은 수유에도 영향을 미치지 않으므로 PEG와 마찬가지로 임산부, 수유부, 당뇨나 만성콩팥병 환자와 같은 특수한 상황에서도 안전하게 투약이 가능하다.^{16,21-23}

3. 자극성 완하제(Stimulant laxatives)

자극성 완하제는 대장의 전파성 수축을 유발하고 장관 내 수분과 전해질 분비를 증가시켜 배변 활동에 도움을 준다.²⁴ 자극성 완하제는 계면활성제(surfactant laxatives), 안트라퀴논(anthraquinone), 폴리페놀(polyphenols)로 분류해 볼 수 있는데, senna 제제는 안트라퀴논, Bisacodyl 제제는 폴리페놀 계열의 약물로 분류된다. Senna는 자연 유래 추출물로 장내 세균에 의해 활성형 대사체로 변환되면 prostaglandin E2의 생성과 염화 이온 분비를 촉진하여 대장의 연동 운동과 장관 내 수분 증가를 유도한다.²⁵

과거 자극성 완하제로서 bisacodyl과 sodium picosulfate는 장내에서 bis-(hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane (BHPM)이라는 동일한 형태의 활성형 대사체로 변환되며 BHPM이 대장 점막에 직접적으로 작용하여 대장의 연동 운동을 촉진한다.²⁶ Senna는 자연 유래 추출물로 장내 세균에 의해 활성형 대사체로 변환되면 prostaglandin E2의 생성과 염화 이온 분비를 촉진하여 대장의 연동 운동과 장관 내 수분 증가를 유도한다.²⁷ 자극성 완하제는 국내에서는 일반 의약품으로 분류되고 있으며 대부분 다른 완하제와 복합 성분으로 판매되고 있는 경우가 많다. 특히 Senna는 국내에서 아락실®이라는 실리움과의 복합

제로 유통된다. 최근 시행된 메타분석에서 bisacodyl과 sodium picosulfate 투약 시에 주당 완전 자발적 배변 횟수가 유의하게 증가하였으며, 투약 유효성은 78-99%로 확인되었고,²⁷ 위약 대비 senna와 magnesium salts 투약이 배변 빈도와 삶의 질 평가를 개선시켰다는 보고가 있다.²⁸ 자극성 완하제 투약 시에는 설사, 복통, 오심, 두통과 같은 불편감이 발생할 수 있으며 대부분 경증이지만 발생율이 최대 72%까지로 흔히 확인되며,²⁷ 장기 투약에 있어서는 식이장애 환자에서의 투약 남용이나 하제 성 대장 발생과 같은 우려가 있고 장기 투약의 효과나 안전성에 관한 연구가 없어 단기적인 투약 혹은 구제 요법으로의 사용이 추천된다.^{29,30} 과거에는 자극성 하제를 장기간 사용했을 때 대장 평활근 및 근층간신경총 손상이 초래된다고 알려져 있었으나, 이를 입증하는 후속연구는 확인되지 않아 과거에 비해 사용이 허용되는 양상이다. 따라서 일반적인 완하제에 반응이 없는 경우 주의 깊게 사용하면 효과적인 치료제로 이용이 가능하다. Bisacodyl과 sodium picosulfate는 장마비나 장폐색, 심한 탈수나 장관의 급성 염증 상태에서의 투약은 금기이며, senna의 경우 화학적 유사체가 동물실험에서 태아기형을 초래한 사례가 있어 임산부에서 투약은 추천되지 않는다.³¹ Senna가 포함된 안트라퀴논 제제의 경우 대장흑색증(melanosis coli)을 유발할 수 있는데, 대장흑색증은 대장암을 증가시키지 않으며 하제를 복용한 기간만큼 중단하면 소실되는 것으로 알려져 있다.

4. 생균제(Probiotics)

생균제는 Food and Agricultural Organization (FAO)/World Health Organization (WHO)의 정의에 따르면 적절한 양으로 투약될 때 숙주의 건강에 유익한 영향을 주는 살아있는 미생물로 다수의 무작위 배정 전향적 연구에서 만성 변비에 있어 배변 횟수나 대변 경도의 개선이 보고되었으나,³² 균주나 투약 용량, 기간 등의 차이에 따른 연구 간의 이질성이 매우 높아 만성 변비에서 생균제 투약은 보조 치료로 추천된다. 더불어 중증 궤장염 환자에서 균혈증 발생에 대한 사례 보고가 있어 면역저하자나 중심정맥관이 있는 중환자의 경우 투약에 주의를 요한다.³³

5. 제4형 세로토닌 수용체(5-hydroxytryptamine receptor 4, 5-HT₄ receptor) 작용제

Prucalopride는 선택적 제4형 세로토닌 수용체 작용제로 전 장관의 운동성을 증가시킨다. 이로 인해 기존의 비선택적 세로토닌계 약물인 시사프라이드(cisapride), 테가세로드(tegaserod)와 같이 부정맥과 허혈성 심질환 같은 심혈관계 부작용이 거의 보고되지 않았다. Prucalopride는 2012년 10월 국내에서 승인되어 사용 중이며, 1일 1회 2 mg 투약이 권장된다.³⁴ 여러 연구에서 prucalopride 투약 시에 기존 완하제 투약에도 충분한 효과를 얻지 못한 환자에 있어 대장의 연동

운동과 변비 관련 증상 및 삶의 질 개선이 보고되었다.³⁵ 최근에는 특히 만료로 저렴한 복제약이 출시되어 더욱 접근성이 향상되었다. 투약 시 두통, 오심, 복통, 설사와 같은 부작용이 발생할 수 있으나 주요 심혈관 독성은 보고된 바가 없으며, prucalopride는 CYP P450을 통한 대사과정을 거치지 않으므로 약제 상호작용이 거의 없으나 대부분 소변으로 제거되어 신기능 저하 환자에 있어서는 투약에 주의를 요한다.^{36,37} eGFR 30 mL/min/m² 미만의 신기능 저하 환자, Child-Pugh class C 이상의 중증 간기능 저하 환자나 65세 이상의 고령 환자에서는 1일 1회 1 mg으로 감량하여 투약하는 것이 추천되며, 장천공이나 장폐색 환자, 크론병, 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 환자와 거대결장증 환자에서의 투약은 금기이다. 또한 임산부에서 조기진통 및 수축을 유발할 수 있어 사용이 제한된다.

6. 제2형 염소통로(type 2 chloride channel, CIC-2) 작용제

Lubiprostone은 위장관의 염소통로를 활성화시켜 염소분비를 촉진하는 약제로 장관 내 수분을 증가시키고 대변 통과 속도를 높여 변비 관련 증상을 개선한다.³⁸ 2019년 국내에서 미야성 진통제 유발 변비에 대한 적응증으로 승인되었으며, 만성 변비에서는 1일 2회 24 µg 투약이 추천된다.³⁹ 4주 투약에서 위약에 비해 자발적 배변 횟수 증가가 확인되었으며, 오심, 설사, 두통이 발생할 수 있으나 의미 있는 전해질 불균형이나 신기능 변화는 보고되지 않았다.^{40,41} 가장 흔한 부작용은 오심으로 식사 시 약제를 함께 복용하면 오심 발생을 줄일 수 있다. Child-Pugh class B or C 이상의 간기능 저하 환자에서는 활성형 대사체 농도가 높게 나타나 용량 조절이 필요하며, 임산부에서의 투약은 금기이다. 2024년 현재 안타깝게도 국내에서 수급 불균형으로 이용이 불가하며 향후 재도입 여부를 지켜보아야 한다.

7. Guanylate cyclase-C (GC-C) 작용제

Linaclotide와 plecanatide는 guanylate cyclase-C 작용제로 장관 내 수분 저류를 유발하고, 연동 운동을 촉진시킨다. Linaclotide는 1일 1회 72 µg 혹은 145 µg을, plecanatide는 1일 1회 3 mg을 투약하도록 FDA에서 승인되었으나 아직까지 국내에서는 상용화되지 않았다. 위약과 비교하였을 때 만성 변비 환자에서 자발 배변 횟수 증가가 확인되었으며, 복부 팽만감이나 불편감 개선 또한 보고된 바 있다.^{42,44} 가장 흔한 부작용은 설사로, 위약에 비해 부작용 발생 빈도는 높았으나 해당 증상에 대해 추가적인 처치가 필요하지 않았고, 심각한 부작용은 보고된 바 없다.^{42,44} 한편, linaclotide의 경우 변비형 과민성 대장 증후군 환자들을 대상으로 한 여러 무작위 대조군 임상시험에서 효용성이 입증되어 비교적 높은 근거수준을 보유한 것으로 여겨진다.⁴⁵ 두 약제 모두 65세 이상 고령 환자에서의 투약 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하며 국내에 출시되지 않은 상태여서 향후 도입 여부를 지켜보아야 한다.

8. 특별한 상황에서의 치료

1) 노인

우리나라는 UN 기준에 따라 전체 인구에서 65세 이상 고령인구가 차지하는 비율이 14% 이상인 고령사회로 2024년도 고령인구의 비중은 19.2%로 추산되며, 2025년 20%를 넘겨 초고령화 사회로 접어들 것으로 예상된다. 노인에서의 만성 변비 유병률은 자가 보고에 따르면 65세 이상에서 여성 26%, 남성 26%, 84세 이상에서 여성 34%, 남성 26%로 젊은 연령에 비해 높으며, 나이가 들수록 증가하고 여성에서 더 빈번하다. 노인에서의 변비는 활동이나 식이, 수분 섭취의 감소, 다약제 투약, 신경 근육 질환이나 직장의 감각, 배출 기능 저하 등과 같이 다양한 요인에 의해 발생할 수 있으며 약제와 기저

Table 1. Laxative Recommendation for Special Patients' Population

Clinical situation	Recommended	Use with caution	Avoided
Old age	Bulking laxatives	Magnesium salts	Prucalopride
	Non-absorbable Carbohydrate	Prucalopride	
	Polyethylene glycol	Stimulant laxatives	
End stage renal disease	Bulking laxatives	Magnesium salts	Prucalopride
	Non-absorbable Carbohydrate	Stimulant laxatives	
	Polyethylene glycol		
Pregnancy	Bulking laxatives	Magnesium salts	Stimulant laxatives Prucalopride
	Non-absorbable Carbohydrate		
	Polyethylene glycol		
Lactation	Bulking laxatives	Magnesium salts	Stimulant laxatives Prucalopride
	Non-absorbable Carbohydrate		
	Polyethylene glycol		

질환에 의한 이차성 변비와 이차성 원인이 배제된 원발성 변비의 감별이 중요하겠다. 식이 요법을 4~6주 이상 시행하여도 증상의 호전이 없는 경우에 약물 사용을 고려할 수 있다. 노인의 경우 다양한 기관에서 처방받은 약물이 정리되지 않은 경우가 많으며 자극성 성분이 포함된 민간요법에 의존하는 경우도 문진을 통해 파악하여야 한다. 일차 추천되는 약물은 부피형성 완화제이며 삼투성 완화제로 교체 혹은 추가할 수 있다. 마그네슘염의 경우 저렴한 약값에 비해 효과적으로 사용될 수 있으나 신기능장애, 장질환이 동반된 특수한 경우 전해질 이상을 감시하는 선에서 안전하게 사용될 수 있다. 최근 prucalopride의 투약 비용이 낮아져 효과적인 선택지로 여겨지며, bisacodyl과 같은 자극성 하제 또한 주의 깊게 사용해 볼 수 있다(Table 1).

2) 임산부 및 수유부

임신 중 그리고 출산 이후의 변비는 식이량 및 운동량 감소, 복강 내 구조 변화, 장의 연동 운동을 저하하는 프로게스테론의 증가와 같은 요소들이 관여한다. 임신 중 변비는 약 90%의 경우가 임신 중기 이후 발생하며, 임신 전 변비 치료가 임신 중 그리고 출산 이후 변비의 예후와 관련되어 있어 조기 관리의 중요성이 제시되고 있다.⁴⁶ 임신기간 동안 변비의 약물 치료는 생활습관 개선으로 호전되지 않는 심한 경우로 제한한다. 안전하게 사용이 가능한 약물로서는 psyllium, lactulose, PEG 제제가 있다. 다만 psyllium의 경우 분변 매복을 배제 후 사용하는 것이 좋다. Lactulose 및 lactitol 모두 동물실험에서 기형이 유발되지 않았다. 마그네슘염의 경우 염분저류 등의 부작용으로 인해 임신 시 사용을 제한하는 것이 좋다는 견해도 있으나 생체이용률이 매우 낮으며 동물실험에서 기형을 유발하지 않아 주의만 한다면 사용이 가능하다. 자극성 약제중에서도 안스라퀴논 계열의 경우 동물실험에서 태아기형을 유발한 것으로 알려져 있다. Senna 제제가 이에 해당하며, 비록 해당 약제가 인간대상 연구에서 명확한 기형 증가를 초래한다는 증거는 없으나 주의할 필요는 있어 보인다. 또한, senna는 유즙으로 분비되어 영아 설사의 원인이 될 수 있다. Prucalopride는 임상연구 도중 유산을 초래한 사례가 보고되어 절대 금기로 여겨진다.

3) 만성콩팥병 환자

만성콩팥병 환자에서의 변비 유병률은 복막 투석 환자에서 29.0%, 혈액 투석 환자에서 63.0%로 일반 인구에서보다 높게 나타난다.⁴⁷ 철분제, 이뇨제, 항고혈압제 등 변비를 유발할 수 있는 여러 약제의 투약과 당뇨, 고칼슘혈증 등 동반된 대사 질환이 만성콩팥병 환자에서 변비를 일으킬 수 있으며, 고칼륨혈증이나 고인산혈증과 같은 전해질 이상과 과도한 체액 저

류 위험을 고려하여 자유로운 식이 섬유나 수분 섭취가 어려운 점 또한 만성콩팥병 환자에서 변비 발생의 원인이 될 수 있다. 만성콩팥병 환자에서의 변비는 복막염이나 심혈관계 질환 등 합병증 발생과도 연관이 되어 있어 적절한 관리가 필요하다.⁴⁸ 추천되는 약제는 삼투성 완하제로 비흡수성 다당류 완하제 및 PEG 제제를 일차적으로 고려하는 것이 좋다. 마찬가지로 분변 매복이 배제된다면 부피형성완하제를 추가해 볼 수 있다. 만성콩팥병 환자의 경우 이 정도 선에서 조절되지 않는 경우가 대부분인데, 자극성 하제를 추가해 볼 수 있으며 전해질 이상으로 인한 부작용이 잘 감시되는 선에서 마그네슘염 또한 추가해서 사용할 수 있다. Prucalopride는 신장으로 배설되므로 만성콩팥병에서는 금기로 여겨진다.

결 론

환자의 삶의 질 개선을 위한 만성 변비 치료를 위해 다양한 약제들이 개발, 도입되어 임상에서 활용되고 있다. 만성 변비 치료에서 약제 사용의 목표는 배변 기능의 정상화이며, 처방되는 약제는 그 안전성이 확보되어야 하고 만성 질환의 치료에 활용되므로 경제적인 면 또한 고려되어야 한다. 각 약제의 작용 기전과 투약에 따른 효과와 부작용에 대해 숙지하여 각 환자의 임상 상황에 알맞은 약제를 처방할 수 있도록 해야겠다.

REFERENCES

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.e5.
2. 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; quiz 1581, 1592.
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. Cho YS, Lee YJ, Shin JE, et al. 2022 Seoul consensus on clinical practice guidelines for functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2023;29:271-305.
5. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium oxide in constipation. *Nutrients* 2021;13:421.
6. Mori H, Suzuki H, Hirai Y, et al. Clinical features of hypermagnesemia in patients with functional constipation taking daily magnesium oxide. *J Clin Biochem Nutr* 2019;65:76-81.
7. Ferdinandus J, Pederson JA, Whang R. Hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension, respiratory depression, and coma. *Arch Intern Med* 1981;141:669-670.
8. Collins EN, Russell PW. Fatal magnesium poisoning following magnesium sulfate, glycerin, and water enema in primary megacolon. *Cleve Clin Q* 1949;16:162-166.

9. Obokhare I. Fecal impaction: a cause for concern? *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:53-58.
10. Zhao Q, Chen YY, Xu DQ, et al. Action mode of gut motility, fluid and electrolyte transport in chronic constipation. *Front Pharmacol* 2021;12:630249.
11. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007570.
12. 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.
13. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:703-708.
14. Brigstocke S, Yu V, Nee J. Review of the safety profiles of laxatives in pregnant women. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:197-203.
15. Rao SSC, Qureshi WA, Yan Y, Johnson DA. Constipation, hemorrhoids, and anorectal disorders in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2022;117(10S):16-25.
16. Li H, Zhang P, Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med* 2020;9:3785-3792.
17. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:514-550.
18. 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.
19. Kasugai K, Iwai H, Kuboyama N, Yoshikawa A, Fukudo S. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Gastroenterol* 2019;54:530-540.
20. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and long-term efficacy of polyethylene glycol 4000 (Forlax®) compared to lactulose in elderly patients with chronic constipation. *J Nutr Health Aging* 2017;21:429-439.
21. Zhou Y, Yang X, Fan L, et al. Observations on the curative effect of lactulose for postpartum constipation based on a large sample study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:19167-19171.
22. Tayebi-Khosroshahi H, Habibzadeh A, Niknafs B, et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease; a randomized clinical trial. *J Renal Inj Prev* 2016;5:162-167.
23. Lin CJ, Pan CF, Ju SY, et al. Assessment of the pharmacokinetics, removal rate of hemodialysis, and safety of lactulose in hemodialysis patients. *J Food Drug Anal* 2016;24:876-880.
24. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology* 2020;158:1232-1249. e3.
25. Krueger D, Demir IE, Ceyhan GO, Zeller F, Schemann M. bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane (BHPM)-the active metabolite of the laxatives bisacodyl and sodium picosulfate-enhances constipation and secretion in human intestine in vitro. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13311.
26. Mascolo N, Capasso R, Capasso F. Senna. A safe and effective drug. *Phytotherapy Research* 1998;12(S1):S143-S145.
27. Noergaard M, Traerup Andersen J, Jimenez-Solem E, Bring Christensen M. Long term treatment with stimulant laxatives - clinical evidence for effectiveness and safety? *Scand J Gastroenterol* 2019;54:27-34.
28. Morishita D, Tomita T, Mori S, et al. Senna versus magnesium oxide for the treatment of chronic constipation: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2021;116:152-161.
29. Elran-Barak R, Goldschmidt AB, Crow SJ, et al. Is laxative misuse associated with binge eating? Examination of laxative misuse among individuals seeking treatment for eating disorders. *Int J Eat Disord* 2017;50:1114-1118.
30. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:283-286.
31. Morales MA, Hernández D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol* 2009;2009:287247.
32. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.
33. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-659.
34. Camilleri M, Deiteren A. Prucalopride for constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:451-461.
35. 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.
36. 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.
37. Smith WB, Mannaert E, Verhaeghe T, Kerstens R, Vandeplassche L, Van de Velde V. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of prucalopride: a single-dose open-label Phase I study. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:407-415.
38. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:345-351.
39. Tuteja AK, Rao SS. Lubiprostone for constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:727-733.
40. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB Jr, Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (CIC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-2645.
41. Rao SSC, Lichtlen P, Habibi S. Effects of lubiprostone, an intestinal secretagogue, on electrolyte homeostasis in chronic idiopathic and opioid-induced constipation. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:512-519.
42. Lembo AJ, Schneier HA, Schiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclootide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:

527-536.

43. Lacy BE, Schey R, Schiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: A randomized, controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0134349.
44. Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low-dose linaclotide (72 µg) for chronic idiopathic constipation: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:105-114.
45. Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2022;163:118-136.
46. Ishibashi M, Hashimoto F, Kouchi Y, Imaizumi K, Ito F, Yasuda S. Evaluation and treatment of constipation in pregnancy: Examination using the Japanese version of the constipation evaluation scale. *Fukushima J Med Sci* 2024;70:35-47.
47. Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 1292-1299.
48. Sumida K, Yamagata K, Kovesdy CP. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep* 2019;5:121-134.