

만성 기능성 변비의 약물요법

이 광 재

아주의대 소화기내과학교실

Pharmacologic treatment for chronic functional constipation

Kwang-Jae Lee, M.D.

Department of Gastroenterology Ajou University School of Medicine

Functional constipation is regarded as a long-standing symptomatic manifestation of abnormal defecation expressed by either a reduced frequency of bowel movements and/or an altered act of evacuation. Patients with constipation can be treated with laxatives, diets and regular habits. Thorough evaluation of functional constipation is considered in those in whom conservative treatment with dietary advice and use of laxatives fails. Patients with normal colonic transit and normal anorectal function may only need reassurance, education and dietary advice with fiber supplementation. For constipated patients in whom such treatment modalities fail, laxatives including bulk-forming and osmotic agents may be used. Although most laxatives, if used intermittently, are relatively safe, they must be chosen bearing in mind possible side effects, patient compliance and their action mechanisms. A subgroup of patients with slow transit through the colon may be unresponsive to conventional laxatives, and, in these subjects, a trial with enteroprognetics and sometimes stimulant laxatives should be attempted. This article presents our view of the assessment and pharmacologic treatment of functional constipation.

Keywords : Functional constipation, Laxatives, Colonic transit, Enteroprognetics

핵심용어 : 기능성 변비, 완하제, 대장통과, 장운동촉진제

교신저자 : 이 광 재

우 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 443-721 산5
아주대학교 의과대학 아주대학교의료원 소화기내과
전화 : 031-219-5102, Fax: 031-219-5999
E-mail: kjeemd@hotmail.com

서 론

변비는 선진국의 경우 그 유병율이 많게는 20%까지 보고될 정도로 가장 흔한 소화기 증상중의 하나이다. 변비는 생명에 영향을 주지는 않지만 삶의 질에 많은 영향을 주는 증상으로 관심이 증가되고 있다. 최근에는 변비의 다양한 병태생리에 대한 이해와 소화관 운동기능 검사의 발달로 치료에 많은 발전이 있었다. 하지만 우리나라에서는 변비 증상을 갖은 많은 사람들이 아직도 자가치료나 잘못된 치료법을 선호하며, 특히 매약을 통해서 장기 복용이 부적절한 자극성 완하제를 오랫동안 복용함으로써 치료가 어려운 난치성 변비로 발전하는 경우가 많아서 올바른 관리와 적절한 치료에 대한 계몽이 무엇보다도 절실하다. 사람들은 변비를 다양하게 표현하지만 일반적으로 기질적 질환에 의한 이차적인 변비를 배제한 기능성 변비는 여러 국제적인 석학들의 의견의 일치를 통해서 정한 로마기준을 사용하고 있다(표1).

변비의 치료에서 환자에게 이해시켜야 할 중요한 사항 중의 하나는 약물치료에 지나치게 의존하지 말고, 식이요법, 적당한 운동, 정서적 안정, 심리적지지 및 올바른 배변습관 등의 비약물적 치료를 우선적으로 혹은 병행하여 시행해야 한다는 것이다. 약물요법은 변비 치료의 보조요법으로 사용되어야 함을 교육하고, 꼭 약제를 사용해야 하는 경우에는 안전하고, 저렴하며, 장기 복용에 적합하고, 환자가 편하게 복용할 수 있는 약물을 선

택하며, 앞에서 언급한 비약물적 방법을 적극적으로 권장해야 할 것이다. 지금까지 만성 기능성 변비에 사용되어 온 약물로는 장관내 내용물의 양을 증가시키는 부피형성제(bulking agents)와 변을 부드럽게 해서 배출을 돕는 삼투성 완하제(osmotic laxatives), 그리고 점막을 자극해서 분비를 증가시키고 장의 운동을 유도하는 자극성 완하제(stimulant laxatives), 장의 연동운동을 항진시키는 장운동촉진제(enteropropinetics)가 있다. 본 종설에서는 만성 기능성 변비의 치료에 사용되는 완하제에 대해 알아보고, 각 약물의 장단점, 사용 적응증 및 주의점에 대해 언급하고자 한다.

표1. 기능성 변비의 정의

지난 12개월 동안 연속적일 필요는 없지만 최소한 12주 동안에 다음과 같은 증상 중 2가지 이상이 나타나는 경우

- 배변시 과도한 힘주기가 4회 배변 중 1회 이상
- 덩어리지거나 단단한 변이 4회 배변 중 1회 이상
- 배변 후 잔변감이 4회 배변 중 1회 이상
- 배변시 항문 폐색감이 4회 배변 중 1회 이상
- 원활한 배변을 위해 부가적인 처치가 필요한 경우가 4회 배변 중 1회 이상 (예: 수지 배변 유도, 골반저의 압박 등)
- 일주일에 3회 미만의 배변

뭉은 변이 없어야 하며, 과민성 장증후군으로 진단하기에는 조건이 불충분해야 한다.

변비 환자에 대한 진단적 접근

세심한 문진과 이학적 검사를 통해서 변비를 유발시키거나 악화시키는 요인이

있는 지를 조사하는 것이 무엇보다도 중요하다(표2). 만성 변비의 가장 흔한 원인은 과민성 장 증후군이므로 정신사회학적 요인을 살피는 것이 필요하고, 특히 변비를 초래할 수 있는 기질적 질환이나 약제의 사용에 대한 세심한 문진과 진찰이 행해져야 한다. 현재 복용하고 있는 약의 처방전과 함께 자연식품, 한약 등도 조사해야 한다. 우울증, 항문주위질환, 갑상선 기능저하증, 당뇨, 척수질환 등의 변비를 유발할 수 있는 질환이 있는 지를 살펴보아야 한다.

표2. 변비를 악화시킬 수 있는 요인들

- 1) 고령, 여자, 교육정도
- 2) 일반적인 건강상태
- 3) 정신과적 문제: 우울증 등
- 4) 식이요인: 저섬유식, 고칼슘식
- 5) 신체활동의 감소
- 6) 기계적 협착: 대장암, 협착, 직장류, 거대직장, 항문열창
- 7) 전신질환: 당뇨병, 갑상선 기능저하증, 고칼슘혈증, 포르피리아, 유전분증, 중금속 중독, 가성장관 폐색, 공피증 등
- 8) 복용 약제: 항콜린성 약물(항경련제, 파킨슨씨병 치료제, 항정신신경 이완제), 마약성 진통제, 항암화학요법제(빈카 알카로이드), 심혈관약물(칼슘경로차단제), 항경련제, 금속 이온 혹은 무기물

신체검사는 병태생리를 추정하는데 도움을 줄 수 있다. 먼저 환자를 왼쪽으로 눕게하여 무릎을 구부려 가슴에 붙이게 한다. 엉덩이를 벌리고 환자에게 모의배변과 괄약근을 압축시키게 해서 회음부의 하강/상승을 관찰한다. 모의배변할 때 회음부가 내려오지 않는 경우에는 골반저 근육의 이완부전을 의심해 볼 수 있

으며, 직장점막이 빠져 나오는 지 등을 살핀다. 항문주위 피부를 관찰하고, 항문주위 피부를 가볍게 긁어 항문괄약근이 반사적으로 수축하는 지를 관찰한다. 육안적인 관찰이 끝나면 직장수지검사를 실시한다. 직장 수지검사는 대변매복, 협착, 직장종괴를 진단할 수 있을 뿐만 아니라 압착시 항문괄약근압의 상승과 모의배변시 항문괄약근압의 변화와 골반저의 움직임울 느껴 볼 수 있다.

충분한 식이섬유의 섭취에도 불구하고 변비가 지속되는 환자에게는 대장운동기능을 평가하고 대장통과시간을 측정함으로써 유용한 정보를 얻을 수 있다. 방사선 비투과 표지자를 사용하여 대장통과시간을 측정하는 방법은 간편하고 단순 복부촬영만으로 진단할 수 있으므로 일차 의료기관에서도 쉽게 시행할 수 있다. 방사선 비투과 표지자를 이용한 대장통과시간검사를 만성 변비 환자에게 시행하여 보면, 과민성 장 증후군에 의한 변비는 뚜렷한 대장운동기능의 이상이 없기 때문에 정상 대장통과시간을 보이는 경우가 많다. 우측 대장에 방사선 비투과 표지자가 오랫동안 남아 있으면 대장운동의 저하(colonic inertia, slow transit constipation)로 진단할 수 있으며, S상 결장과 직장에 많이 남아 있으면 배변기능의 이상으로 추정할 수 있다. 즉 방사선 비투과 표지자 대장통과시간 검사를 시행하여 병태생리에 따른 아형을 구별할 수 있다. 비록 두 가지 병태생리를 같이 갖고 있는 경우에는 변비의 아형을 명확히 알 수 없는 경우도 있지만 방사선 비투과 표지자 대장통과시간 검사법은 시

행하기 쉽고, 반복검사가 가능하며 비용이 저렴하다는 장점 때문에 만성 변비의 선별검사로 유용하다.

와 더불어 바이오피드백 치료가 효과적일 수 있다.

완하제의 사용 원칙

약물치료에 앞서서 우선 충분한 양의 섬유질과 수분의 섭취를 권장하고, 그럼에도 불구하고 변비 증상의 호전이 없는 경우에는 완하제를 사용한다. 일반적으로 처음에는 부피형성 완하제를 사용하고, 효과가 만족스럽지 못한 경우에는 솔비톨(sorbitol), 락툴로스(lactulose), 마그네슘제(magnesium milk) 등의 삼투성 완하제로 바꾸거나 같이 사용한다. 처음에는 최소 유효량을 투여하고, 부드러운 변이 나올 때까지 증량한다. 마이소프로스톨(misoprostol), 테가세로드(tegaserod) 등의 장운동촉진제를 같이 사용해 볼 수 있다. 자극성 완하제인 센나(senna) 또는 비사코딜(bisacodyl) 계통의 약제는 상기 하제에 반응하지 않는 경우에 단기간 사용하거나 가능한 간격을 두고 투여한다. 이때는 관장과 병행할 수 있다.

완하제는 가능한 횟수를 줄여 나가다 약을 완전히 끊는 것이 바람직 하다. 변비 환자에서 대장 내용물이 다 비워지면 다시 찰 때까지 며칠이 걸리는데, 이때 변비가 재발한 것으로 생각하여 완하제를 지속적이고 습관적으로 잘못 사용할 수 있다. 이는 환자에게 비약물적 방법을 귀찮게 만들고, 나아가서는 손쉽게 완하제에 의존하게 만든다는 것을 주지시킨다. 배변장애를 보이는 환자에서는 약제

완하제

완하제에는 부피형성 완하제, 삼투성 완하제, 자극성 완하제가 있으며, 그 밖에 장운동촉진제가 변비 치료에 사용되고 있다(표3).

표3. 완하제 및 장운동 촉진제의 종류

부피형성 완하제

현미, 밀기울, 차전자씨, 해초, 한천, 카라야, 메틸셀룰로우스 유도체, 폴리카보필

삼투성 완하제

구연산 마그네슘, 수산화 마그네슘, 황산 마그네슘, 인산 나트륨, 락툴로우스, 솔비톨, 락티톨, 글리세린 폴리에틸렌 글리콜

자극성 완하제

알로에, 카산스라놀, 카스카라, 센나, 페닐프탈레인 비사코딜, 도큐세이트, 피마자 기름, 디하이드로 콜린산

장운동촉진제

테가세로드, 모사프라이드, 에리트로마이신, 미소프로스톨, 콜치신

1. 부피형성 완하제

부피형성 완하제에는 현미, 밀기울(bran), 차전자씨(psyllium, ispaghula, plant seed), 해초, 한천(agar), 카라야(karaya, plant gums, sterculia), 메틸셀룰로우스유도체(methylcellulose, carboxymethylcellulose), 폴리카보필(calcium

polycarbophil) 등이 있다. 이들은 수분의 흡수를 통해 대변의 부피를 증가시킴으로써 배변횟수를 증가시키고 대변을 부드럽게 하는 효과가 있으며 대장벽을 직접 기계적으로 자극함으로써 대장통과시간을 단축시킨다.

차전자씨는 주로 입자형이 시판되고 있으며 폴리카보필은 합성 섬유소로서 대장에서 발효되지 않고 물을 흡수하여 변피를 증가시킨다. 방송매체들에 의해 알려진 다시마에는 식이섬유인 알긴산이 다량으로 들어있어서 팽창성 완하제 역할을 하며, 그 밖에 칼슘과 마그네슘이 포함되어 있다. 부피형성 완하제는 부작용이 거의 없어 안전하고 효과적이지만 충분한 양의 물과 함께 복용해야 하고, 심한 변비 환자에서는 효과가 떨어진다. 경증의 환자, 특히 임신부에서 생긴 변비에 효과가 있으며 식전이나 취침전에 복용한다.

2. 삼투성 완하제

삼투성 완하제는 대장 내에서 흡수가 잘 되지 않고 삼투성 활성 물질로 작용하여 대장내 수분을 증가시킨다. 삼투성 완하제는 염류성 완하제와 고삼투성 완하제로 나눈다. 염류성 완하제에는 각종 마그네슘염으로 구연산 마그네슘, 수산화 마그네슘, 황산 마그네슘이 있고, 나트륨염으로 인산 나트륨이 있다. 마그네슘과 인은 장에서 흡수가 되지 않아서 작용을 나타내지만 마그네슘염은 과량 복용시 고마그네슘혈증을 일으킬 수 있어서 신기능부전 환자와 소아에서는 주의하여

투여해야 한다. 고삼투성 완하제에는 락툴로스, 락티톨, 솔비톨, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 이들은 즉각적으로는 효과가 없고, 2-3일이 지나야 효과가 나타난다. 락툴로스, 락티톨, 솔비톨은 식이섬유나 부피형성 완하제에 반응이 없거나 혹은 이들을 잘 먹지 못 하는 환자에게 가장 많이 사용되는 약제이다. 소장에서 흡수가 되지 않는 당류로서 대장세균에 의해 발효되어 지방산으로 되어 삼투작용을 증가시키고, 대장운동을 자극한다. 복부 팽만과 방귀를 유발할 수 있다.

락툴로스는 혈중으로 흡수가 되지 않아 전신 순환에 의한 위험이 없고, 당뇨병 환자의 혈당에 영향을 주지 않아 당뇨병 환자의 변비에도 투약할 수 있다. 락티톨은 락툴로스와 유사한 작용을 나타낸다. 솔비톨은 무설탕 식품에 넣는 감미료로 널리 쓰이는데 락툴로스와 효과가 비슷하다. 폴리에틸렌 글리콜은 장에서 흡수되지 않고 그대로 배변이 되기 때문에 대장내의 삼투압의 증가로 인해 체내로의 물의 흡수를 방해하여 변이 부드러워지고 양도 증가하여 액상의 형태로 배설된다. 하지만 한번에 먹는 양이 너무 많은 것이 단점이다. 마이소프로스톨과 저용량의 폴리에틸렌 글리콜 전해질 용액의 병용도 추천된다.

3. 자극성 완하제

환자들이 이상의 약제로 반응이 없으면 자극성 완하제를 사용하는데 수 주에서 길어도 수 개월의 단기간 사용하는 것이 바람직하고, 지속적으로 장기간 사용해야

하는 경우에도 적어도 수일간의 간격을 두고 투약하는 것이 권장된다. 자극성 완하제는 가장 많이 남용되는 약제로 장기간 사용시 수분과 전해질의 손실, 이차성 알도스테론증, 지방변, 완하제성 대장(cathartic colon), 단백소실 위장염 등을 유발할 수 있다. 그러나 국내에서는 의사의 처방없이 대중매체나 약국을 통해서 많이 사용되는 약제들이므로 주의를 요한다.

자극성 완하제에는 안트라퀴논(anthraquinone) 제제에 알로에, 카산스라놀, 카스카라, 셴나가 있고, 폴리페놀 제제에 페놀프탈레인, 비사코딜이 있으며 계면활성제에 피마자 기름(castor oil), 도큐세이트(docusate), 디하이드로콜린산(dehydrocholic acid) 등이 있다. 안트라퀴논 계열의 약물은 시중에서 판매되는 변비 완화식품이나 건강보조식품, 혹은 쉽게 구입할 수 있는 변비 완화 약제 등에 흔히 포함된 성분이다. 이런 계열의 약물은 그대로 대장에 도착해서 대장에 기생하는 세균에 의해 활성형으로 전환되는데 과민반응, 전해질 결핍, 대장흑색증, 완하제성 대장 등의 부작용이 나타날 수 있다. 대장흑색증은 원인 물질은 확실하지 않지만 검은 갈색의 색소증이 대장에 발생하는 경우로 대장상피세포가 완하제의 작용으로 사멸하는 것과 관련이 있다. 비사코딜은 국내에서 비교적 많이 사용되는 약제로서 대장상피세포의 사멸사를 일으키나 색소침착은 생기지 않는다. 계면활성제는 대변연화제로 사용되고 있다. 우리나라에서 흔히 사용되는 완하제는 상기의 자극성 완하제가 많고, 이들은 단기간 사용해야 함에도

불구하고 약국 등에서 손쉽게 구해서 특별한 심각성 없이 장기간 사용하는 것이 문제가 되고 있다.

4. 장운동촉진제

부피형성제를 서행성 변비와 같은 심한 변비에 사용하게 되면 배변 횟수의 증가없이 오히려 팽만감과 가스형성만 증가시킬 수 있고,⁹⁾ 삼투성 및 자극성 완하제는 시간이 흐르면서 점차 효과가 감소되어 오랫동안 계속 사용하기가 어렵거나 주로 대장에 국한되어 작용하므로 소장이나 위의 운동저하가 잘 동반되는 서행성 변비의 경우에는 효과가 떨어지는 경우가 흔하다. 따라서 위장관의 연동운동을 자극해서 위장의 통과시간을 감소시키지만 장기간 사용해도 부작용이 없고 효과가 감소되지 않는 운동촉진제(prokinetic agents)의 사용이 이상적이다.

5-HT₄ 수용체는 위장의 운동, 감각 및 분비 기능에 관여하며 장세포, 창자크롬친화세포, 평활근세포, 신경세포에 분포해 있다. 5-HT₄ 수용체를 갖고 있는 신경세포로는 장에 내재된 원발성 구심신경세포들과 장의 연동운동에 관련되어 흥분성 및 억제성 신경세포를 활성화하는 콜린성 사이신경세포들, 그리고 내장의 구심성 신경세포들이 포함된다. 창자크롬친화세포에서 분비된 내인성 세로토닌은 원발성 구심신경세포의 5-HT₄ 수용체를 자극함으로써 연동운동을 유발한다. 이때 근위부 장근육의 수축, 원위부 윤상근의 이완, 세로근의 단축이 순차적으로 발생하면서 연동운동이 일어난다. 5-HT₄ 작용

제는 장의 통과시간을 단축할 뿐 만 아니라 체액의 분비 및 내장민감도에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 현재 시판되고 있는 5-HT₄ 작용제에는 테가세로드와 모사프라이드가 있다.

에리트로마이신(erythromycin)은 항생제이지만 모틸린 수용체의 작용제로서 동물 및 사람의 상부위장관, 담낭 및 대장의 운동촉진제로 작용함이 알려져 있다. 프로스타글란딘, 특히 E 계열의 프로스타글란딘은 위산분비, 세포방어, 장운동과 장액의 이동 등 위장관의 생리 및 병태 생리에 중요한 역할을 한다. 프로스타글란딘 E1 유사체인 미소프로스톨은 구강 팽창통과시간을 유의하게 감소시키며, 소장과 대장의 운동 및 소장에서의 수분 및 전해질의 이동에 대한 복합작용에 의해 변비 증상을 완화시킬 수 있다. 콜치신은 가족성 지중해열과 급성 통풍성 관절염에 주로 사용되는 미세관 형성억제제이지만 설사를 유발하는 부작용이 있어서 변비 완화제로서의 가능성을 시사한다. 콜치신이 위장관의 통과시간을 단축시키는 기전에 대해서는 확실히 알려진 바가 없으나 프로스타글란딘의 합성, 장분비 및 장운동의 증가가 역할을 할 것으로 추정된다.

결 론

변비환자의 치료에 있어서 중요한 것은 약제보다는 우선 충분한 양의 섬유질과 수분의 섭취, 적당한 운동, 정서적 안

정, 심리적 지지, 올바른 배변습관 등이며, 상기 방법들의 시행이 힘들거나 잘 되지 않을 때에만 완하제를 사용해야 한다. 우리나라에서는 여러 완하제, 특히 자극성 완하제의 남용이 심각하므로 환자에 대한 교육 및 대국민 홍보가 절실하고, 의사의 정확한 진단과 처방을 통한 약물요법이 필요하다. 완하제를 사용할 때는 사용 원칙에 따라서 순차적으로 증량하거나, 복합처방하고, 부피형성제 및 삼투성 완하제에 잘 듣지 않는 심한 변비의 경우에는 장운동촉진제를 사용하거나 간헐적인 자극성 완하제의 사용이 바람직하다. 향후 효과적이고 장기간의 투여에도 안전한 새로운 약물들의 개발이 요구된다.

참고문헌

1. 허규찬, 강영우. 변비의 일반적인 약물요법. In: 대한소화관운동학회. 변비. 2nd ed. Seoul: 진기획, 2004:123-130.
2. 이광재. 변비의 최신 약물요법. In: 대한소화관운동학회. 변비. 2nd ed. Seoul: 진기획, 2004:123-130.
3. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999;45: Suppl II:43-47.
4. Rao SSC. Constipation: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:659-683.