

변비의 진단과 치료

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 소화기내과

전한호 · 박효진

Diagnosis and Treatment of Constipation

Han Ho Jeon and Hyojin Park

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Constipation is a common condition affecting approximately 16.5% of population in Korea. Evaluation of constipation should be done with a history and physical examination at first. In patients with alarm sign, blood test, radiography or colonoscopy should be considered. Additionally, for defining the pathophysiology and treatment of severe constipation, physiologic studies are needed. Treatment of constipation based on the pathophysiology is generally successful. Exercise and fiber are helpful in some patients with constipation. The laxative including osmotic agent, stimulant laxatives and stool softer have been shown to be more effective than placebo at relieving symptoms of constipation. Traditional laxatives are not tolerated and are not effective in all patients with constipation. Promising drug classes, new enterokinetic agents such as 5-hydroxytryptamine-4 receptor agonists and chloride channel activators could be effective in patients with severe constipation. Biofeedback could relieve symptoms in selected patients with pelvic floor dysfunction and severe constipation. Surgical treatment could be helpful in carefully selected patients with refractory constipation. (Korean J Med 2012;83:568-579)

Keywords: Constipation; Diagnosis; Treatment

서 론

만성변비는 가장 흔한 소화기 내과 질환으로 서양뿐 아니라 국내에서도 식생활 습관의 변화 등에 의해 유병률이 증가하고 있으며 국내에서는 약 16.5% 유병률을 보이고 있다[1]. 남성보다 여성에서 더 흔하며 노인층에서는 더욱 증가하고 있으며 노인의 유병률은 약 30-40% 정도이다[2,3]. 변비가 미치는 영향은 단순히 일상생활에 국한된 정도가 아니라 정

신적인 고통을 일으키기도 하며 심각한 삶의 질의 저하를 보이는 환자들도 일부에서는 있는 실정이다[4]. 만성변비 환자의 대부분은 기질적 원인이 없는 특발성이지만 실제 변비의 원인은 매우 다양하고 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 파킨슨병, 다발경화증, 정신분열증 같은 질환에 의한 부증상으로 변비가 나타나기도 하며 복용 중인 약물치료의 부작용으로 변비가 발생하는 경우도 있다[5]. 따라서 변비의 원인을 정확히 파악하고 그에 맞는 적절한 치료를 시행하는 것은 약

Correspondence to Hyojin Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3318, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: HJPARK21@yuhs.ac

Copyright © 2012 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

물의 오남용을 막고 기질적인 질환을 오진하지 않으며 환자의 삶의 질 향상에 매우 중요하다고 하겠다. 최근 대한소화기기능성질환·운동학회, 대한소화기학회에서 변비의 진단 고찰 및 변비의 치료에 관한 가이드라인을 발표한 바 있어 임상 의들에게 변비의 진단 및 치료에 참고 자료가 되고 있다[6,7]. 본고에서는 이러한 자료를 참고하여 변비의 진단 및 치료에 관하여 임상 의사들이 실제 진료에 활용할 수 있도록 정리해 보고자 하였다.

본 론

변비의 진단

변비의 증상

변비는 하나의 증상이지 질병이 아니기 때문에 환자들은 변비를 다양한 증상으로 표현한다. 변비는 의학적으로 주로 횡수를 강조하여 배변이 3-4일에 한번 미만인 경우로 정의된다. 하지만 일반인의 경우 배변 시 과도하게 힘주는 경우로 생각하는 것이 52%, 단단한 변 44%, 배출장애 34%, 배변의 횡수가 적은 경우 32%, 불완전한 배변 19%, 마지막으로 화장실에 머무는 시간이 긴 경우 11% 등을 변비라고 생각하였다[8]. 2006년 개정된 로마기준 III는 변비증상을 근거로 만든 기준으로 최근 가장 널리 임상에서 사용하고 있는 진단 기준이다. 대표적인 증상인, 과도한 힘주기, 딱딱한 변, 불완전 배출감, 직장항문 폐쇄감, 적은 배변 횡수, 원활한 배변을 위한 부가적인 처치 등 여섯 가지 중에서 두 가지 이상의 증상들이 6개월 전에 시작되었고 지난 3개월 동안 지속된 경우를 변비라고 정의하였다[9] (Table 1).

변비의 병태생리에 따라 크게 다음과 같이 분류할 수 있다.

첫째, 대변을 충분히 만들지 못할 만큼 음식 섭취가 적은 환자 군으로 체중관리를 하는 젊은 여성에게 주로 나타난다. 둘째, 변비 우세형 과민성 장증후군 환자군이다. 복통과 변비가 동반되며 배변 후에는 증상이 호전되는 병력을 가지고 있다. 셋째, 서행성 변비(slow transit constipation)에 속하는 환자 군이다. 대장 운동이 감소되어 대장 통과시간이 길어져 변비가 생긴다. 넷째, 출구폐쇄형 환자군이다. 배변 시 외항문 괄약근과 치골 직장근이 이완되지 않고 역행적으로 수축되어 출구가 폐쇄되어 변비가 생기는 군이다. 다섯째, 서행성 변비와 출구폐쇄형 변비가 함께 나타나는 군, 여섯째, 대장암이나 협착 같은 기질적 이상에 의해 나타나는 군, 일곱째, 당뇨, 갑상선 저하증 같은 내분비 질환이나 결체조직 질환으로 나타나는 환자군으로 나눌 수 있다. 그 외 직장감각능의 저하로 인해 발생하는 직장감각저하(rectal hyposensitivity)에 의한 변비도 원인 중의 하나로 생각된다[10].

검사법

변비의 진단은 자세한 병력 청취와 신체 검진을 시행한 후 기질적인 질환 여부를 확인하고 병태 생리를 평가할 수 있는 기능 검사를 시행한다.

변비를 일으키는 기질적 원인으로 대사성 질환(갑상선 기능저하증, 당뇨병, 고칼슘혈증 등), 근육병증(아밀로이드증 등), 신경계 질환(파킨슨병, 다발성 경화증, 척수질환 등), 약물(항콜린제, 마약계 진통제, 철분제 등), 대장암 등이 있다. 변비의 기질적인 원인을 배제하기 위해 혈액 검사, 내시경 검사와 영상학적 검사 등의 다양한 검사의 도움을 얻는 것이 필요하다.

Table 1. Diagnostic criteria of functional constipation according to ROME III criteria

-
1. Must include two or more of the following:
 - a. Straining during at least 25% of defecations
 - b. Lumpy or hard stool in at least 25% of defecations
 - c. Sensation of incomplete evacuation for at least 25% of defecations
 - d. Sensation of anorectal obstruction/blockage for at least 25% of defecations
 - e. Manual maneuvers to facilitate at least 25% of defecations (e.g., digital evacuation, support of the pelvic floor)
 - f. Fewer than three defecations per week
 2. Loose stools are rarely present without the use of laxatives
 3. Insufficient criteria for irritable bowel syndrome
-

Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis.

병력 청취

증상뿐 아니라 체중감소, 혈변, 복통 같은 동반 증상과 신경학적 이상소견 및 갑상선 기능 저하증에서 나타날 수 있는 증상들도 자세히 물어 보아야 한다. 변비가 오래전부터 있었는지 최근에 갑자기 심해진 것인지 확인하는 것도 중요하다. 또한 여자 환자에서는 대장 통과 지연이나, 골반저 근육의 약화와 동반될 수 있는 빈뇨, 긴장성 요실금 같은 비뇨기 증상을 간과해서는 안된다. 식사의 양과 섬유 함량, 최근의 생활 변화, 심리적인 문제도 자세히 조사한다.

신체검진

신경학적 검사를 포함한 전반적인 신체검진을 시행하고 복부가 팽만되어 있는지, 만저지는 종괴는 없는지 확인한다. 수지직장 검사(digital rectal exam)은 간단하여 외래에서 쉽게 할 수 있는 검사이지만 실제 임상에서 제대로 시행하지 못하는 검사 중 하나이다. 수지직장 검사를 통해 잠혈, 분변 매복, 항문 협착, 직장 탈출, 직장 종괴 등을 확인 하고 휴식시와 수축시의 직장 괄약근의 긴장 정도 및 비정상적인 회음부 하수의 유무를 확인 해야 한다. 최근 연구에 의하면 만성 변비 환자에서 수지직장 검사만으로 골반저근 실조증(dyssynergic defecation)을 진단하는 데 있어 75% 민감도와 87%의 특이도를 보였다[11].

혈액 검사

선별 검사로서의 말초 혈액 검사, 혈청 칼슘을 포함한 생화학 검사, 갑상선 기능 검사 등의 역할에 대한 근거는 부족하다[12,13]. 갑상선 기능 저하증에서 변비는 잘 알려진 증상이나 갑상선 기능 저하증 환자에서 약 70%에서 적어도 매일 1회 이상 배변 횟수를 보였다는 보고가 있었으며 또한 변비 환자에서 갑상선 기능 저하증의 다른 증상이 보이지 않는다면 갑상선 기능 검사를 시행할 필요가 없다는 보고도 있다[14,15]. 그러나 혈변, 체중감소, 대장암 및 염증성 장질환 가족력, 빈혈, 잠혈반응 양성, 갑자기 빈혈이 발생한 경우는 말초혈액 검사, 생화학 검사, 갑상선 기능 검사 시행을 반드시 고려해야 한다.

내시경 검사

대장의 악성 종양, 고립성 직장 궤양(solitary rectal ulcer syndrome), 염증성 장질환, 치열, 장폐색, 대장 흑색증(melanosis coli)를 진단하는 데 유용하다. 하지만 변비의 기질적인 원인을 배제하기 위해 선별 목적의 검사로서의 역할은 다소 제

한적이다. 그러나 빈혈, 직장 출혈, 분변잠혈 검사 양성, 체중 감소, 폐쇄증상, 최근에 갑자기 발생한 변비, 변 굵기의 변화, 직장 탈출증(rectal prolapse)을 보이는 경우나 이전에 대장 암 검진을 시행하지 않은 50세 이상의 변비 환자에서 대장 내시경 검사 시행을 고려해야 한다[16].

영상의학

단순 복부 촬영 검사는 저렴하고 손쉽게 검사할 수 있고 대변 정체(stool retention) 및 거대 결장(megacolon)을 발견하는데 도움이 되어 병력과 신체검진을 보완해 줄 수 있지만 임상적 유용성은 그리 많지 않다. 변비 환자에서 기질적인 원인을 배제하기 위해 이중 조영 바륨검사를 시행할 수 있다. 대장의 길이와 넓이를 평가하고 폐쇄성 병변은 없는지 Hirschsprung병이나 거대 결장 및 거대 직장(megarectum)이 있는지 등을 관찰할 수 있다. 하지만 변비 환자에서 선별 목적으로 이중 조영 바륨검사의 연구는 제한적이다. 일부 연구에서 항문직장 근 절제술이 필요한 변비 환자에서 특이소견이 발견 되지 않았으며[17], 이중 조영 바륨검사에서 이상소견을 보인 환자들의 변비 유발률과 정상 소견을 보인 환자들의 변비 유발률이 유사하였다[18]. 결국 변비 환자에서 단순 복부 촬영 검사나 이중조영 바륨검사를 기질적인 원인을 배제하기 위하여 반드시 시행해야 한다는 근거는 다소 미약하다.

대장항문 기능 검사

대장통과시간 측정

대장통과시간 측정법에는 크게 방사선 비투과 표지자를 이용하는 방법과 방사선 동위원소를 이용하는 두 가지 방법이 있다. 국내에서는 간편하게 사용할 수 있는 방사선 비투과 표지자법을 일반적으로 많이 사용한다. 이 방법은 1캡슐에 20개 또는 24개의 표지자가 들어있는 캡슐을 복용한 후 일정 시간 후에 단순복부촬영을 하여 대장 내에 남아 있는 표지자의 수를 세어서 전체 대장통과시간 및 구획별 통과 시간을 측정하는 방법이다[19]. 처음 복부 촬영을 하고 캡슐을 3일간 매일 복용한 후 4일 혹은 7일째에 복부촬영을 시행한다. 남아 있는 방사선 비투과 표지자의 개수를 측정하여 서행성 변비(slow transit constipation) 또는 대장 무력증(colonic inertia), 폐쇄형 변비(outlet obstruction) 그리고 정상통과 시간형 변비(normal transit constipation) 등으로 구분한다[19,20].

직장항문내압 검사

직장과 항문의 상태를 평가하여 배변에 있어 이상 기능을 확인하는 검사법으로 특히 배출장애 변비 환자에서 중요한 정보를 얻을 수 있는 검사 방법이라 할 수 있다[12]. 검사를 통해 항문관 길이의 측정 및 직장 내 압력과 항문 괄약근의 압력을 측정하면서, 직장항문 억제 반사를 측정할 수 있다. 직장과 항문사이에서 배변 시 이상적인 배변 작용을 할 수 있는지를 확인하는 것이 가장 중요한 검사의 지표이다[21]. Rao 등은 실제 배변과 유사한 bearing down 동작을 통해 적어도 네 개의 아형으로 골반저실조증의 분류가 가능하며, 이중 세 개의 아형에서는 바이오피드백 치료법이 효과적이라고 보고하였다[22,23]. 최근에는 고해상도 내압 검사법 (high-resolution manometry)가 개발되어 사용되고 있으며 향후 더 자세한 직장항문 구조 및 생리에 대한 파악이 가능할 것으로 예상된다[24].

풍선배출 검사

쉽게 시행할 수 있는 검사법으로 가는 관에 풍선을 매달아 50 cc의 물을 채워 환자의 직장에 넣은 후 좌변기에 앉혀 배출하게 한다. 건강한 성인은 정상적으로 3분에서 5분 이내 배출하게 된다. 그러나 최근의 연구들은 건강한 성인은 정상적으로 1분 이내의 배출을 정상으로 정의하고 있으며 이 시간 내에 풍선을 배출하지 못하는 경우 배변장애가 있을 가능성을 시사한다[21]. Minguez 등은 기능성 배변 장애를 진단할 수 있는 풍선배출 검사의 민감도 및 특이도를 약 90%로 보고하여 풍선배출 검사가 정상인 경우 기능성 배출 장애를 배제할 수 있음을 시사하였다[25]. 하지만 풍선배출 검사가 정상이라도 기능성 배출장애와 서행성 변비가 같이 있을 수 있으므로 이 검사법은 반드시 다른 검사결과와 같이 해석을 해야 한다.

배변 조영술

투시 조영을 이용하여 항문 괄약근, 치골직장근에 의한 직장 및 항문의 배변 시에 형태변화를 관찰할 수 있다. 항문 및 직장의 기질적인 병변을 검사하고 실제 배변 시에 항문 및 직장 주변의 구조들이 어떤 식으로 변화하는지 확인이 가능하며, 변비의 병태 생리를 정확히 파악하는 데 매우 중요한 검사 방법이다[26,27]. 하지만 환자가 방사선에 노출되며, 검사자 앞에서 배변을 하기 때문에 긴장하여 위양성이 나올 수 있는 단점이 있다.

최근에는 방사선에 노출되는 단점을 극복하기 위해 자기 공명영상(magnetic resonance imaging)을 이용한 MR 배변 조영술(dynamic MR defecography)도 이용되고 있다[28].

치 료

비약물적 치료

우선 변비를 유발할 수 있는 기질적 원인을 배제한 다음, 올바른 배변 훈련, 규칙적인 운동 및 충분한 수분 섭취를 권장하고 식이 섬유 섭취 등을 포함한 식이 요법을 시행한다.

환자 교육

지나치게 걱정하는 경우 환자를 안심시키고 정상적인 배변 습관에 관하여 설명해준다. 하제를 임의로 사용해 온 경우 반드시 사용 횟수를 천천히 줄인 후 사용을 자제시키고 수분과 식이 섬유의 섭취를 증가시킨다. 환자에게 식사 후 규칙적으로 배변을 시도하도록 하고 가능한 아침 식사 후 규칙적으로 배변을 시도하도록 교육한다.

생활 양식의 변화

운동을 포함한 육체적 활동이 변비 환자의 일부에서 증상을 호전시킨다고 알려져 왔지만[29,30], 연구 대상 및 운동 강도에 따라 다양한 결과가 나타났으며[31] 운동이 위장관 운동에 미치는 영향에 대한 결과도 서로 상이하게 나타났다[32-37]. 우리나라에서는 운동이 변비를 호전시킨다는 연구 결과는 아직 없지만, 복부 마사지가 변비의 증상을 호전시킨다는 소규모, 단기간의 연구 보고들이 있었다[38-40]. 요약하면 우리나라의 임상진료지침에는 운동이 일부 변비 환자에서 증상을 호전시키는 데 도움을 줄 수 있다고 제시하고 있다[7].

식이 섬유

식이 섬유는 값이 저렴하고 사용하기 쉬우며 부작용이 적고 안전하여 일반적으로 일차치료로 많이 사용된다. 대장에서 상재균에 의해 발효되며 상재균의 성장을 유발하여 변피를 크게 하고, 대장내에서 물, 이온과 결합하여 변을 부드럽게 하고 부피를 증가시켜 배변의 횟수와 대변의 양이 증가되어 변비 증상을 호전시킨다. 치료 효과를 보기 위해 하루에 약 20-25 g 정도의 식이 섬유를 섭취하도록 권장하고 있다[5]. 우리나라에서는 식이 섬유의 보충이 부작용 없이 변비의 증상을 줄이고 대장통과 시간을 단축시킨다는 보고는

있으나[41,42], 식이 섬유가 변비 치료에 분명한 도움을 준다는 증거는 많지 않다.

요약하면 우리나라 임상진료지침에서는 식이섬유는 대변의 양을 증가시키고 장의 통과 시간을 단축시키는 데 도움을 줄 수 있다고 제시하고 있다[7].

약물 치료

비약물적 치료(교육, 생활 양식의 변화, 식이 섬유의 섭취)

에도 변비가 호전되지 않으면 약물 치료를 시도한다. 약물 치료에 대한 표준화된 원칙은 아직 없으나 최근에 제시된 연구에 따르면 식이 섬유의 섭취 증가 후에도 변비의 증상이 호전이 없으면 여러 가지 하제 투여를 환자 상황에 맞게 시작하며 하제 투여에도 반응이 없으면 대장통과 시간, 항문 직장기능 검사, 배변 조영술 같은 대장 항문기능 검사를 시행하여 기능성 변비의 아형에 따라 적절하게 치료를 시행한다[43].

Table 2. Medication for treatment of constipation

Classification	Example	Usual adult dose	Onset of action	Side effects
Bulk-forming laxatives				
Psyllium	Mutacil [®] , Agio [®]	Titrate up to-20 g	12 to 72 h	Impaction above stricture, fluid overload, as and bloating
Seaweed				
Methylcellulose		Titrate up to-20 g		
Polycarbophil	Sylcon [®]	Titrate up to-20 g	24 to 48 h	
Osmotic laxatives				
Salts laxatives				
Manesium salts	Magmil [®]		0.5 to 3 h	Watery stools and urgency. Caution in renal insufficiency
Sodim phosphate	Solin oral [®]	10-25 mL with 360 mL of water a needed	0.5 to 3 h	
Hyperosmolar laxatives				
Lactulose	Duphalac [®]	15-30 mL once or twice per day	24 to 48 h	Abdominal bloating, flatulence
Lactitol	Ctri-lactitol [®]			
Glycerin		2 or 3 g suppository per day 8.5-34 g in 240 mL liquid	25 to 60 minutes	Rectal irritation
Polyethylene glycol (PEG)	Colyte [®] , Colit [®]		1 to 4 days	Nausea, bloating, cramping
Stimulant laxatives				
Anthraquinone				
Aloe				
Cascara		325 mg daily		
Senna	Alaxyl [®] (Senna + psyllium)	187 mg daily	6 to 12 h	Melanosia coli
Polyphenol				
Bisacodyl	Ducolax [®] , Duolax [®]	10-30 mg per day	6 to 10 h	Gastric irrigation
Surfactant laxatives				
Docusate		100 mg twice per day	24 to 72 h	Well tolerated. Contact dermatitis reported.
Castor oil		15-30 mL per day		
Other ^a				
5-HT ₄ agonist	Tegaserod Prucalopride	6 mg twice per day 2-4 mg twice per day		
Cl-channel activator	Lubiprostone	24 µg 2 times per day	24 to 48 h	Nausea, diarrhea

^aNot available in Korea.

변비 치료에 이용되는 하제는 부피형성 하제, 삼투성 하제, 자극성 하제, 기타 하제 등으로 나눌 수 있다(Table 2).

부피형성 하제

부피형성 하제에는 차전자씨(psyllium, isphagula, plat seed), 해초, 한천(agar), 카라야(karaya, plat gums), 메틸셀룰로우스(methylcellulose) 유도체 및 폴리카보필(polycarbophil) 등이 있다.

소장에서 흡수되지 않고 대장세균에 의해서도 분해되지 않아 수분을 함유할 수 있어 장관 내 대변 부피 증가로 인해 대변량이 증가하고 대변이 부드러워져서 배출이 쉽게 된다. 하지만 하제의 일부는 장내세균에 의해 대사되어 이산화탄소나 수소와 같은 가스를 형성하게 되어 복부 팽만감이나 다량의 방귀를 유발한다. 그러므로 충분한 양의 물과 함께 복용하는 것이 중요하며 장협착이나 장폐쇄 환자에서는 증상이 악화될 수 있으므로 투여해서는 안된다.

8주 이상 관찰한 연구는 없지만 우리나라의 변비 혹은 변비 우세형 과민성 장 증후군 환자에서 이루어진 연구에서 psyllium이 주성분인 아기오® 18 g을 매일 3주간 투여하였을 때 변비와 관련된 증상이 호전되고 대장 통과 시간도 단축되었다[44]. 그러나 우리나라에서 시판되고 있는 부피형성 하제 중 일부는 센나(senna) 같은 자극성 하제와 합성된 종류가 있으니 이러한 약제는 장기간 복용을 하지 않는 것이 좋다.

요약하면 우리나라 임상진료지침에서는 부피형성하제는 변비의 치료에 효과적이라고 제시하고 있다[7]. 즉, 장기간 투약하면서 관찰한 연구는 없지만 변비의 치료에 효과적이라고 할 수 있다.

삼투성 하제

염류성 하제와 고삼투성 하제로 나눌 수 있으며 삼투성 화제는 삼투성의 활성 이온이나 분자로서 장관에 흡수되지 않고 수분을 장관 내 저류시켜 배변을 용이하게 도와 준다.

염류성 하제

마그네슘 제제는 삼투성 완하제로서 수산화 마그네슘, 구연산 마그네슘, 황산 마그네슘 등이 있다. 마그네슘이온은 장에서 거의 흡수되지 않아서 수분의 저류효과로 장관내압이 증가하여 하제로 작용하게 된다. 하지만 과량 복용 시 고마그네슘 혈증을 일으킬 수 있어 반드시 신기능 부전 환자와 소아에서는 주의하여 투여해야 한다. 성인의 일반적인 권장량은 수산화 마그네슘 2.4 g 혹은 4.8 g이며 충분한 양의

물과 함께 복용해야 한다. 경중등도의 변비 환자에서 수산화 마그네슘을 장기간 효과적으로 투여할 수 있다. 요약하면 우리나라 임상진료지침에서는 마그네슘 제제는 변비의 치료에 효과적이라고 제시하고 있다[7].

고삼투성 하제

고삼투성 하제에는 락툴로우스(lactulose), 락티톨(lactitol), 솔비톨(sorbitol), 글리세린(glycerin), 폴리에틸렌 글리콜(polyethyleneglycol, PEG) 등이 있다. 식이 섬유나 부피형성 하제에 반응이 없거나 이들을 잘 복용하지 못하는 환자에게 투여할 수 있다.

PEG는 고삼투성 하제로서 장에서 흡수되지 않고 대장 내에서 높은 삼투압을 유지하여 수분의 흡수가 일어나지 않아 액체 상태로 배변이 된다. 하지만 신장 및 심장의 기능이 저하된 환자에 경우 과량 복용 시 전해질 및 수분 저류 현상을 유발할 수 있어 사용에 유의하여야 한다. 만성 변비 환자를 대상으로 한 9개의 잘 계획된 연구에서 다음과 같은 중요한 결과가 도출되었다[45-53]. 첫째, 매일 PEG를 투여하면 배변 횟수를 정상화시키고 대변 굳기를 개선시킨다. 둘째, 매일 PEG를 투여하면 다른 하제를 중단할 수 있고 배변 시 힘주기를 감소시킨다. 셋째, 6개월간 복용하여도 부작용이 없었다.

또한 PEG가 락툴로우스에 비해 배변 횟수, 배변 시 힘주기, 부작용, 환자 만족도에서 유의하게 더 나았으며 약제로 인한 변비의 치료에도 안전하고 효과적이었다[54].

요약하면 우리나라 임상지침에서는 PEG는 변비의 치료에 효과적이라고 제시하고 있다[7].

비흡수성다당류 하제는 고삼투성 하제로서 락툴로우스(lactulose), 락티톨(lactitol), 솔비톨(sorbitol), 글리세린(glycerine) 등이 있다. 락툴로우스는 갈락토스(galactose)와 프룩토스(fructose)의 합성 이당체로서 소장에서 흡수되지 않고 대장 내 세균에 의해 대사되어 삼투효과를 나타나며 혈중으로 흡수 되지도 않아 당뇨병 환자에서도 혈당을 높이지 않아 당뇨병 환자의 변비 치료에도 사용될 수 있다. 하지만 대장에서 가스를 형성하기 때문에 복부 팽만, 방귀를 일으킬 수도 있다. 비흡수성다당류 하제는 우리나라에서 임상적으로 널리 사용되고 있으며 우리나라의 소규모 단기간 연구에서도 락툴로우스를 변비 환자에서 7일간 투여하였을 때 변비의 증상이 개선되었다[55]. 요약하면 우리나라 임상지침에서는 비흡수성다당류 하제는 변비의 치료에 효과적이라고 제시하고 있다[7].

자극성 하제

자극성 하제는 가장 남용되는 하제로서 디하이드로콜린산(dehydrocholic acid), 피마자기름(castor oil) 같은 계면 활성제와 센나(senna)나 카스카라(cascara) 같은 안트라퀴논(anthraquinone) 제제, 페놀프탈레인(phenolphthalein)이나 비사코딜(bisacodyl) 같은 폴리페놀(polyphenol) 등이 있다. 작용기전은 정확하게 알려지지 않았으나 대장 내에서 수분 및 전해질의 흡수를 억제하고 대장의 근육신경충을 자극하여 장운동을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

일반적인 하제에 반응이 없는 변비 환자에 단기간 동안 자극성 하제를 투여해 볼 수 있다[56]. 일부 환자에서 전해질 불균형, 복통, 오심, 팽창감 등의 부작용이 발생할 수 있으며 남용 시에는 대장 흑색증, 대사성 알칼리증, 전해질 이상, 뇨산혈증 및 고알도스테론증의 합병증이 생길 수 있다. 우리나라에서는 변비 환자를 대상으로 한 자극성 하제의 효과에 관한 연구는 없지만, 일부 변비 환자에서 사용되고 있는 실정이다. 단기간 동안 투여 함에도 불구하고 우리나라에서 사용되는 하제는 대부분 복합성이어서 약국 등에서 임의로 구입하여 장기간 사용하여 문제가 될 수 있다. 안트라퀴논 제제를 장기 복용 시 대장 점막에 흑갈색의 색소 침착이 되는 대장 흑색증이 생길 수 있는데, 본 질환은 대개 4-13개월 복용 시 발생하며 복용한 기간만큼 약을 끊으면 없어진다고 한다.

요약하면 우리나라 임상지침에서는 자극성 하제는 일부 변비 환자의 치료에 도움을 준다고 제시하고 있다[7].

대변연화제

대변연화제는 docusate, 디하이드로콜린산(dehydrocholic acid), 피마자기름(caster oil) 등이 있다. Docusate는 대변의 표면 장력을 낮추어 대변의 수분흡수를 증가시킨다. 부작용은 거의 없으나 다른 하제에 비해 효과가 다소 떨어진다고 한다[57]. Docusate는 psyllium과의 비교연구에서 변비를 개선시키는 유의한 효과는 있었지만 psyllium보다 효과가 적었다[58].

우리나라에서 변비환자를 대상으로 한 대변연화제의 효과에 대한 연구는 아직 없지만 임상적으로 널리 사용되고 있는 실정이다. 요약하면 우리나라 임상지침에서는 대변연화제(docusate)는 변비 치료에 도움을 준다고 제시하고 있다[7].

기타하제

최근에 개발되어 임상에 도입되고 있는 약제들은 세로토닌 4형 수용체 작용제, 선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자

극제, guanylate cyclase C 작용제와 말초성 아편 유사물질 대항제 등이 있으나 대부분 아직 우리나라에 도입되지 않은 약제들이다. 이중 우리나라 임상 지침에 있는 세로토닌 4형 수용체 작용제와 최근에 FDA의 승인을 받은 선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제(lubiprostone) 대해 간단히 살펴 보고자 한다.

세로토닌 4형 수용체 작용제

세로토닌 4형 수용체(5-HT₄ receptor)를 통하여 장관의 연동운동을 조절하고 장관에서 분비를 자극한다. 여러 약제들이 개발되었으며, 대표적인 약제들로는 tegaserod, prucalopride, renzapride 등이 있다.

Tegaserod

5-HT₄ 수용체에 선택적으로 작용하는 부분작용제로 소장에서 통과시간을 단축시키고 장관 분비를 증가시키며 내장 구심신경의 반응을 억제시킨다[59]. 변비형 과민성 장증후군을 보이는 여자 환자의 치료에 효과적이었으나[60], 11,614명의 복용 환자 중 13명에서 허혈성 심장혈관 질환의 발생이 보고되면서 2007년 3월 이후 사용이 중단되었다. 우리나라에서 변비 치료제로 상용화되고 있지 않다.

Prucalopride

선택적으로 강력하게 5-HT₄ 수용체에 작용하는 작용제로 장운동을 증가시켜 만성 변비에 치료 효과를 보인다. 다수의 연구 결과들에서 약물 투여군에서 완전 자발적 장 운동의 빈도 증가, 완전 배변감, 질병의 심각성 및 삶의 질이 호전되었으며 가장 흔하게 보고된 부작용은 두통과 복통이었다[61-63]. 심혈관계 부작용은 보고되지 않았으며 65세 이상의 고령 환자에서의 변비치료에도 안전한 약제라고 보고되었다[64]. 하지만 현재 국내에서는 아직 사용할 수 없다.

Renzapride

5-HT₄ 수용체 작용제와 5-HT₃ 수용체 대항제로 동시에 작용하여 위장관 통과 시간을 빠르게 하고, 복통을 감소시키며, 대변 균기를 호전시킨다고 보고되었다[65]. 그러나 971명의 환자를 12개월 동안 지속적으로 투약 후 추적하던 중 3건의 허혈성 장염이 발생하였고, 저자들은 이런 결과를 근거로 추가 연구에 신중해야 한다고 제시하였다[66].

요약하면 현재 우리나라 변비 환자에서 5-HT₄ 수용체 작

용제로 사용할 수 있는 약제는 없는 실정이며 우리나라 임상지침에서는 세로토닌 4형 수용체 작용제는 변비의 치료에 도움을 준다고 제시하고 있다[7]. 향후 우리나라 변비 환자에서도 널리 사용될 것으로 예상된다.

선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제

Lubiprostone

만성 변비 환자의 치료에 있어서 최근에 FDA 승인을 받은 약제로 장상피 세포의 선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제로 작용하여 장관 분비를 증가시켜 변비 증상을 호전시킨다[67]. Lubiprostone을 복용하는 군과 위약을 복용하는 대조군으로 나누어 비교한 결과 lubiprostone을 복용한 군에서 자발적 장 운동 횟수가 의미 있게 증가 하였으며 배변 횟수, 과도한 힘주기, 복부 불편감, 더부룩함도 호전을 보였다[67-69]. 가장 흔한 부작용은 오심(31.7%)이었으며 설사도 13%에서 발생하였다[68]. 요약하면 현재 우리나라 변비 환자에서 선택적 type-2 chloride channel (CIC-2) 자극제로 사용할 수 있는 약제는 없는 실정이며, lubiprostone은 장 운동을 증가시키고 변비 증상을 호전시키며, 복용 중 지속적인 효과가 유지되어 만성 변비 치료에 효과적인 약제로 보고되고 있다. 향후 우리나라 난치성 변비 환자 치료에 사용될 것으로 예상된다.

행동요법

바이오피드백은 전기 혹은 기계적 장치를 이용하여 생체 내 반응을 인식하도록 교육하는 것이다[70]. 즉, 만성 변비 환자에서 배변 시 골반저 횡문근을 이완하게 훈련하고 소량의 대변에 의한 직장 팽창을 인식할 수 있게 하며 복압을 효과적으로 상승할 수 있도록 환자를 교육하는 것이다. 골반저 기능부전 환자에서 바이오피드백의 치료효과는 약 70% 정도 된다[71-75]. 변비 증상 완화, 삶의 질 향상, 장 통과 시간의 단축과 하제 사용량의 감소가 나타나며[70,74,75], 장기간 추적연구에서 치료 효과는 치료 후 2년까지 지속되었다[73,74, 76]. 하지만 서행성 변비에 대한 효과는 아직 확립되어 있지 않다. 치료 반응은 일반적으로 성인보다 소아에서 더 효과가 있다고 하며, 심리장애가 있는 환자는 반응이 떨어진다고 하므로 필요시, 치료시에는 정신과 전문의와 협조 하에 심리치료도 병행하여야 할 것이다. 배변에 관한 훈련이므로 환자에 대한 교육과 환자의 인지도 및 의지도 중요하다.

우리나라에서도 바이오피드백치료는 사용되고 있으며, 골반저기능부전을 동반한 변비환자의 70-80%에서 치료에 효과를 보였고[77-80], 치료에 반응을 보인 환자에서 효과는 1년 이상 지속되었다[80]. 요약하면 우리나라 임상지침에서는 바이오피드백 치료는 골반저기능부전에 의한 변비 환자의 치료에 효과적이라고 제시하고 있다[7].

외과적 치료

천수 신경 자극(sacral nerve stimulation, SNS)

방광기능이상 및 변실금 환자에서 영구적으로 척수신경 자극을 주었을 때 배변 횟수 증가 및 변비 증상의 완화가 관찰되어 천수 신경 자극을 변비 치료의 한 방법으로 시도하게 되었다[81]. 일반적인 치료에 불응인 난치성 변비 환자에서 시도되었으나 치료 성적은 아주 다양하였다[82-89]. 우리나라에서도 변비 환자를 대상으로 천수 신경 자극 치료를 시도해 왔으며 직장감각능 저하를 동반한 변비 환자와 서행성 변비 환자에서 치료 효과가 비교적 양호하였다[78,90]. 요약하면, 우리나라 임상지침에서는 천수 신경 자극은 일부 변비 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다고 제시하고 있다[7]. 그러나 아직 우리나라에 정식으로 도입되지 않았으며 향후 일반적인 치료에 반응이 없는 난치성 변비 환자의 치료에 활용될 수 있겠다.

대장 절제 수술

약물 요법에 난치성인 경우 치료로서 19세기 초반부터 대장절제술 후 회장직장문합술로 시행되었다. 수술 후 환자 만족도는 39-100%로 다양하였다[91]. 서행성 변비 환자에서 수술은 내과적 치료에 반응이 없는 증상이 매우 심한 난치성 변비 환자에 국한되어야 하며 반드시 수술 전에 위장관의 생리학적 검사를 시행하여야 한다[92]. 우리나라에서도 난치성 서행성 변비 환자에서 수술적 치료를 시도해 오고 있으며 후향적 연구에서는 수술 후 환자의 만족도는 비교적 양호 하였다[93-95]. 요약하면, 우리나라 임상지침에서 난치성 서행성 변비 환자의 일부에서 대장 절제 수술이 치료에 도움을 준다고 제시하고 있다[7]. 하지만 수술적 치료를 고려할 때 반드시 대상 환자 선별에 신중을 기해야 한다.

결 론

변비는 비교적 흔한 질환으로 여성 및 노인에서 더 흔하다.

변비의 진단에 있어 자세한 문진과 신체 검진이 중요하다. 경교 증상을 보이는 환자의 경우 반드시 기질적 질환을 배제하기 위한 검사 시행이 필요하다. 변비의 원인이 기능성으로 추정되는 경우, 비약물적 치료와 약물치료에 반응이 없는 경우에 병태 생리 규명 및 치료 방침을 결정하기 위해 대장 항문 기능 검사 및 대장 통과시간 측정이 필요하다. 먼저 보존적 요법을 시도해 보고 반응이 없는 경우에 약물 치료를 시도한다. 약제 투여에 대한 명확한 지침은 아직 없으며 경험적으로 단일 혹은 병용 처방을 하게 된다. 골반저기능부전이 동반된 변비 환자는 바이오피드백요법이 도움이 된다. 이러한 치료에 반응이 없는 난치성 변비에 대하여 외과적 치료를 고려 한다.

중심 단어: 변비; 진단; 치료

REFERENCES

1. 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.
2. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992;33:818-824.
3. Camilleri M, Cowen T, Koch TR. Enteric neurodegeneration in ageing. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:418-429.
4. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227-236.
5. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.
6. Myung SJ, Lee TH, Huh KC, Choi SC, Sohn CI; the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Diagnosis of constipation: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:316-324.
7. Park MI, Shin JE, Myung SJ, et al. Guidelines for the Treatment of Constipation. *Korean J Gastroenterol* 2011;57: 100-114.
8. Sandler RS, Drossman DA. Bowel habits in young adults not seeking health care. *Dig Dis Sci* 1987;32:841-845.
9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
10. Gladman MA, Aziz Q, Scott SM, Williams NS, Lunniss PJ. Rectal hyposensitivity: pathophysiological mechanisms. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:508-516.
11. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A, Rao SS. Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:955-960.
12. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1605-1615.
13. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 1):S5-S21.
14. Baker JT, Harvey RF. Bowel habit in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Br Med J* 1971;1:322-323.
15. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-242.
16. Qureshi W, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2005;62:199-201.
17. Patriquin H, Martelli H, Devroede G. Barium enema in chronic constipation: is it meaningful? *Gastroenterology* 1978;75:619-622.
18. Gerson DE, Lewicki AM, McNeil BJ, Abrams HL, Krongold E. The barium enema; evidence for proper utilization. *Radiology* 1979;130:297-301.
19. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92:40-47.
20. Chaussade S, Khyari A, Roche H, et al. Determination of total and segmental colonic transit time in constipated patients: results in 91 patients with a new simplified method. *Dig Dis Sci* 1989;34:1168-1172.
21. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:687-711.
22. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conklin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol* 1999;94:773-783.
23. Rao SS, Patel RS. How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 1997;92:469-475.
24. Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry. *Am J Gastroenterol* 2007;102:850-855.
25. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004;126:57-62.
26. Agachan F, Pfeifer J, Wexner SD. Defecography and

- proctography: results of 744 patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:899-905.
27. Liu BH, Fang SW, Zhang SB, Gong SG. Role and significance of pelvic four-contrast defecography in the diagnosis of outlet obstructive constipation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2007;10:111-114.
 28. Bharucha AE, Fletcher JG. Recent advances in assessing anorectal structure and functions. *Gastroenterology* 2007; 133:1069-1074.
 29. Sandman PO, Adolfsson R, Hallmans G, Nygren C, Nystrom L, Winblad B. Treatment of constipation with high-bran bread in long-term care of severely demented elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:289-293.
 30. Brown WJ, Mishra G, Lee C, Bauman A. Leisure time physical activity in Australian women: relationship with well being and symptoms. *Res Q Exerc Sport* 2000;71: 206-216.
 31. Sullivan SN, Wong C, Heidenheim P. Does running cause gastrointestinal symptoms? a survey of 93 randomly selected runners compared with controls. *N Z Med J* 1994;107: 328-331.
 32. Coenen C, Wegener M, Wedmann B, Schmidt G, Hoffmann S. Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992;87:292-295.
 33. Soffer EE, Summers RW, Gisolfi C. Effect of exercise on intestinal motility and transit in trained athletes. *Am J Physiol* 1991;260(5 Pt 1):G698-G702.
 34. Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. *Gastroenterology* 1989; 97:1389-1399.
 35. Oettlé GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut* 1991;32:941-944.
 36. Keeling WF, Martin BJ. Gastrointestinal transit during mild exercise. *J Appl Physiol* 1987;63:978-981.
 37. Rao SS, Beaty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 1):G1221-G1226.
 38. Chung M, Choi E. A comparison between effects of aroma massage and meridian Massage on constipation and stress in women college students. *J Korean Acad Nurs* 2011;41:26-35.
 39. Jeon SY, Jung HM. The effects of abdominal meridian massage on constipation among CVA patients. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005;35:135-142.
 40. Kim MA, Sakong JK, Kim EJ, Kim EH, Kim EH. Effect of aromatherapy massage for the relief of constipation in the elderly. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2005;35:56-64.
 41. Huh JW, Park YA, Sohn SK, et al. Effect of yogurt enriched water-soluble fiber on functional constipation. *J Korean Soc Coloproctol* 2007;23:312-320.
 42. Han YH, Yon MY, Hyun TS. Effect of prune supplement on dietary fiber intake and constipation relief. *Korean J Community Nutr* 2008;13:426-438.
 43. Camilleri M, Bharucha AE. Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right. *Gut* 2010;59:1288-1296.
 44. Eum J, Rhee KH, Cho YK, et al. Therapeutic effects of agio(R) 18 g per day in patients with constipation dominant irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2008;14:115-121.
 45. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:261-265.
 46. Klauser AG, Mühdorfer BE, Voderholzer WA, Wenzel G, Müller-Lissner SA. Polyethylene glycol 4000 for slow transit constipation. *Z Gastroenterol* 1995;33:5-8.
 47. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-1642.
 48. Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R, Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1997;37:904-907.
 49. 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.
 50. Bassotti G, Fiorella S, Roselli P, Modesto R. Use of polyethylene glycol solution in slow transit constipation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl 3):S255-S256.
 51. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J* 2001;94:478-481.
 52. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, Kolts BE, Cleveland MB. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95:446-450.
 53. Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1776-1779.
 54. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. *South Med J* 2007;100:1085-1090.
 55. Lee JS, Kim YD, Im HH, et al. The effect of lactulose on the colon transit and the various symptoms of constipation in patients with functional constipation. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2006;12:127-135.

56. Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502-508.
57. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 1):S1-S4.
58. McRorie JW, Daggly BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:491-497.
59. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:362-372.
60. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707-1713.
61. Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-2354.
62. 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.
63. 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.
64. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:e1256-e1117.
65. Tack J, Middleton SJ, Horne MC, et al. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1655-1665.
66. Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation-a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:979-990.
67. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1351-1361.
68. 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.
69. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-1097.
70. Emmanuel AV, Kamm MA. Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut* 2001;49:214-219.
71. Enck P. Biofeedback training in disordered defecation: a critical review. *Dig Dis Sci* 1993;38:1953-1960.
72. Rao SS, Welcher KD, Pelsang RE. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig Dis Sci* 1997;42:2197-2205.
73. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
74. Chiotakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998;42:517-521.
75. Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA. Psychological state and quality of life in patients having behavioral treatment (biofeedback) for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3154-3159.
76. Rao SS, Valestin J, Brown CK, Zimmerman B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:890-896.
77. Jeong JH, Choi JS, Seo YJ, Kim JH. Biofeedback therapy in patients with nonrelaxing puborectalis syndrome: are there differences of therapeutic effect according to methods of diagnosis? *J Korean Soc Coloproctol* 2001;17:26-32.
78. Jung KW, Myung SJ, Byeon JS, et al. Response to biofeedback therapy for patients with rectal hyposensitivity. *Intest Res* 2008;6:56-69.
79. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, et al. Electrical stimulation effect in constipated patients with impaired rectal sensation. *Korean J Gastrointest Motil* 2002;8:160-166.
80. Lee BH, Kim N, Kang SB, et al. The long-term clinical efficacy of biofeedback therapy for patients with constipation or fecal incontinence. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:177-185.
81. Hervé S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotté P. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in

- patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:397-402.
82. Ganio E, Masin A, Ratto C, et al. Short-term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluation of a new option for anorectal functional disorders. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1261-1267.
 83. Malouf AJ, Wiesel PH, Nicholls T, Nicholls RJ, Kamm MA. Short-term effects of sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation. *World J Surg* 2002;26:166-170.
 84. Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, Kamm MA. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. *Br J Surg* 2002;89:882-888.
 85. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CR, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg* 2002;89:1570-1571.
 86. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010;59:333-340.
 87. Holzer B, Rosen HR, Novi G, et al. Sacral nerve stimulation in patients with severe constipation. *Dis Colon Rectum* 2008;51:524-529.
 88. Vitton V, Roman S, Damon H, Barth X, Mion F. Sacral nerve stimulation and constipation: still a long way to go. *Dis Colon Rectum* 2009;52:752-753.
 89. Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pan-colonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patients with slow-transit constipation. *Colorectal Dis* 2007;9:123-132.
 90. Song HK, Myung SJ, Yang SK, et al. Noninvasive sacral nerve stimulation for idiopathic slow transit constipation: short term clinical and physiologic effects. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2003;9:134-141.
 91. Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ. Outcome of colectomy for slow transit constipation. *Ann Surg* 1999;230:627-638.
 92. Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG. Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success. *Dis Colon Rectum* 1991;34:851-856.
 93. Lee HC, Hong SN, Lee JH, et al. Clinical features and functional outcome of the patients with idiopathic chronic constipation who underwent surgical treatment. *Korean J Gastrointest Motil* 2001;7:204-215.
 94. Nam KH, Sohn SK. Clinical results of subtotal colectomy in chronic constipation patients. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:395-401.
 95. Lim SW, Oh SH, Lee WY. Clinical analysis of total colectomy for chronic idiopathic constipation. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:150-155.