

과민성 대장 증후군의 치료

2023-08-25

분당차병원

소화기내과 김지현

Irritable Bowel Syndrome (IBS)

- Functional bowel disorders characterized by
 - Recurrent abdominal pain, bloating or distension
 - Alteration in bowel habits
- Without any evidence of underlying damage



Diarrhea



Tenesmus



Constipation



Abdominal pain



Pathophysiology

- IBS pathophysiology is **not clear**

소화관 운동의 변화

내장 감각 과민성

뇌-장관 상호연관성

장내 체균총의 변화

유전적 요인

장관 감염 및 염증

정신사회적 요인

Rome IV (2016) Definition of IBS



3개월간 주 1회 이상의 복통 + 배변 습관의 변화 (≥ 2)



복통이 배변과 관련
(호전 또는 악화)

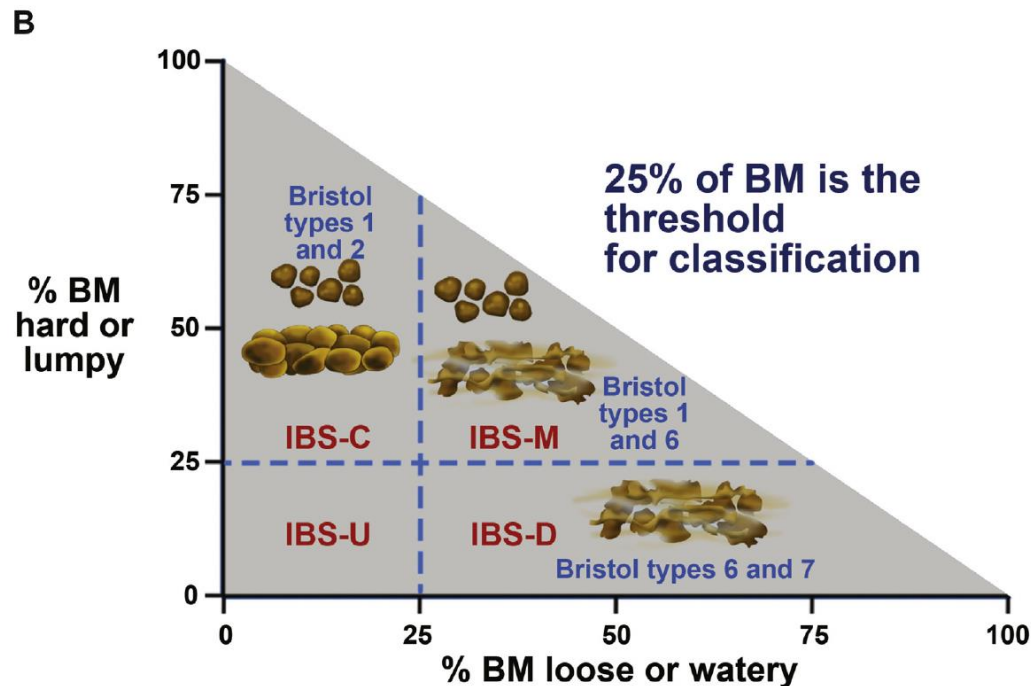
배변 횟수의 변화

대변 형태의 변화

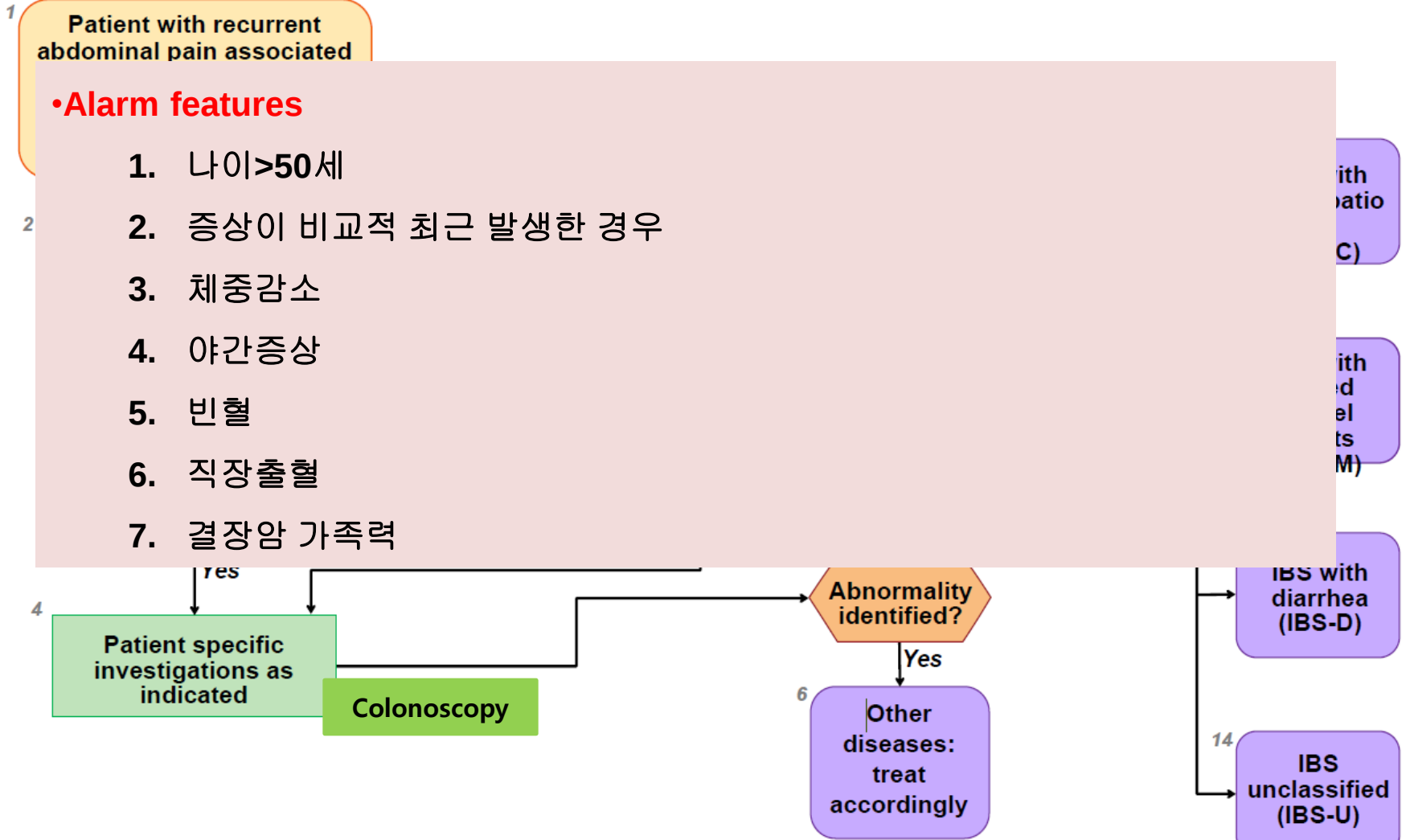
Gastroenterology 2016;150:1393-1407

Subclassifications of IBS

- IBS-D (IBS with diarrhea) – 설사형
- IBS-C (IBS with constipation) - 변비형
- IBS-M (IBS with mixed bowel habits or a cyclic pattern) - 혼합형
- IBS-U (Unsubtyped IBS) - 비특이형



Diagnostic Algorithms of IBS



Treatment



- **치료 원칙**

1. 우선 환자를 정신적으로 안심시켜 줄 것
2. 장관의 운동과 감각을 자극하는 국소인자가 있는지를 조사하여 교정할 것
3. 적절한 치료를 위해서는 개개인에게 어떤 증상이 우세하게 나타나는지 살펴보고, 환자들이 호소하는 증상으로 분류한 아형군에 따른 치료 시행

Treatment



- **Lifestyle modification**
 - 운동
 - 식이: exclusion of symptom provoking foods & low FODMAP diet
- **Pharmacologic therapy**
 - 주된 증상 (pain, diarrhea, constipation) 에 따라
 - 장내 세균 조정 : probiotics, antibiotic
- **Psychological intervention**
 - 인지-행동요법, 역동정신요법, 최면 요법 등

Dietary modifications



- 증상을 악화시킬 수 있는 음식 피하기
 - 고지방식이, 유제품, 기름에 튀긴 음식, 글루텐, 담배, 알코올, 카페인

일반적인 권고사항(NICE 가이드라인 2015년)

- 규칙적인 식사를 하세요.
- 식사를 거르지 마세요.
- 하루에 적어도 8 잔의 음료를 드세요
- 차와 커피는 하루 3 잔 이하로 마시세요.
- 알코올 및 탄산 음료 섭취를 줄이세요.
- 과도한 섬유질 섭취를 삼가 하세요.

(너무 많이 먹으면 증상을 유발할 수도 있습니다)

- "저항성 전분"(소화, 흡수가 잘 안되는 다양한 전분 종류)의 섭취를 줄이세요
- 신선한 과일 섭취는 한번에 약 80 g으로 하루에 3번으로 제한하세요.
- 설사 환자는 무가당 과자, 인공 감미료를 피해야 합니다

Low FODMAP diet

- FODMAP: 식이 탄수화물의 일종으로 장에서 잘 흡수되지 않고 남아서 발효되는 올리고당, 이당류, 단당류, 폴리올



- 일반적인 치료에 증상 호전이 없는 경우 low FODMAP diet를 4-6주간 유지하는 방법을 시도해볼 수 있음
- 장기간 Low FODMAP 식이 효능과 안전성은 아직 잘 알려져 있지 않음.
- 서구와 국내 식단의 차이를 반영한 저 FODMAP 식이의 개발 필요



✓ Low FODMAP diet 에 좋은 음식

과일	채소	곡류	유제품	양념 및 조미료
바나나, 포도 블루베리, 키위 라즈베리, 레몬 오렌지, 딸기 귤	죽순, 당근, 감자 고구마, 토마토 완두콩, 호박 청경채, 샐러리 생강, 상추, 피망 근대, 시금치 순무	글루텐 프리 제품 밥,オート밀 귀리, 기장 차전자피 퀴노아 타피오카	유당제거 우유	올리브 오일 소금 설탕 대체감미료 (메이플시럽, 당밀) 허브 (로즈마리, 오레가노, 파슬리,타임, 바질)



FODMAP 함량이 높아 피해야 할 음식

Fructoses	Lactoses	Fructans	Galatan	Polyol
사과 배 수박 액상과당 (사이다, 콜라)	우유, 치즈 아이스크림	생마늘 생양파 양배추 올리고당	콩류	사과, 살구, 체리 자두, 수박 아보카도 버섯 자일리톨, 솔비톨



Exercise



- 하루에 30분 이상, 일주일에 5일 이상 중등도의 강도 운동 권고
 - 최대심박수의 50~70% (최대심박수 = 220-나이)
 - 평소보다 숨이 조금 더 차는 정도의 걷기 운동 (숨이 차서 노래는 부를 수 없지만 옆 사람과 대화를 나눌 수 있는 정도)
- 너무 과도한 운동은 장에 무리를 줄 수 있음



Pharmacotherapy



Abdominal pain/discomfort/bloating

- Antispasmodics
- Antidepressant
- Rifaximin
- Probiotics
- **Peppermint oil**

Constipation

- Fiber
- Lactulose, PEG
- Prucalopride
- Lubiprostone
- **Linaclootide**

Diarrhea

- Loperamide
- Ramosetron
- **Alosetron**
- 담즙산 흡착제
- **Eluxadoline**

Abdominal pain in IBS



Increased bowel motility

- Antispasmodics

Visceral hypersensitivity

- Antidepressants

Antispasmodics



- **복통 개선 전반적인 증상 호전 효과**

Anticholinergics

- **Scopolamine**
- **Cimetropium**
- Blurred vision, dry mouth, urinary retention/BPH, 녹내장

Calcium channel blocker

- **Alverine citrate**
- **Pinaverium bromide** 국소작용, 고령/동반질환 유리
- **Octylonium bromide**

Direct smooth muscle relaxant

- **Papaverine**
- **Mebeverine**
- **Peppermint oil**

Others

- **Trimebutine** 말초활성 엔케팔린 유사체/이중작용
- **Tiropamide** 세포내 cAMP 증가, 급성 경련성 통증
- **Phloroglucinol** COMT 활성화 저해, 빠른 효과

Antidepressant

삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)는 일부 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 1A, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(30%), 대체로 동의함(52%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(7%), 전적으로 동의하지 않음(4%).

인지-행동 요법(cognitive behavioral therapy), 역동정신요법(dynamic psychotherapy), 최면요법(hypnotherapy)은 일부 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(7%), 대체로 동의함(54%), 일부 동의함(29%), 대체로 동의하지 않음(11%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

- **복통 개선**
- IBS: Brain-gut disorder
- Overlapping psychological disorder (anxiety, depression, somatization)
- **TCA & SSRI**
 - Effect on central pain & psychological distress
 - Effect on bowel function



Antidepressants

TCA : Amitriptyline, Nortriptyline, Imipramine, Doxepin

- 전반적인 증상과 복통 호전, 설사 감소
- Slowing GI transit → diarrhea 호전 (IBS-C 환자 사용 주의)
- S/E: 구강건조, 수면장애, 배뇨/성기능 장애, 어지러움/졸림, 변비

SSRI : Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine

- 전반적인 well-being sense 증가, 변비 호전
- Accelerating GI transit → constipation 완화
- S/E: 신경질, 수면 장애, 성기능 장애, 설사

Bupropion, mirtazapine, trazodone

*** Diazepam, lorazepam (BZD) 등의 사용은 권장되지 않음**

Pain medications



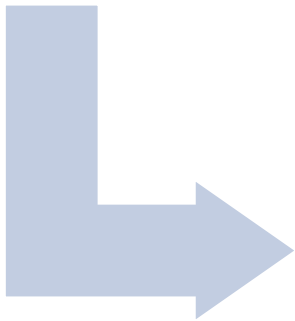
- Pregabalin (Lyrica), Gabapentin (Neurontin)
- Ease severe pain or bloating

Management of constipation



1st step

- Bulk laxatives (Fiber supplement)
- Osmotic laxatives (lactulose, PEG)



2nd step

- 5-HT₄R agonist (Prucalopride)
- Cl⁻ channel agonist (Lubiprostone, Linaclotide)

Laxatives



- **Bulk laxatives (Fiber supplements)**

- Psyllium (Mutacil, Agio)
- Polycarbophil (Sylcon, Wellcon)

: 식이섬유를 충분히 섭취 못하는 정상통과형변비, 복부팽만 (1-2주 간격으로 서서히 증량)

- **Osmotic laxatives**

- Magnesium salts (MgO) : 저렴/빠른효과, 고마그네슘혈증
- Lactulose (Duphalac)/ Lactitol (Citrilactitol) : 복부팽만/가스배출
- PEG (Mylax, Forlax)

- **Stimulant laxatives**

- Bisacodyl (Dulcolax)

5-HT4 receptor agonists



세로토닌 4형 수용체 작용제는 변비형 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2A, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(12%), 대체로 동의함(76%), 일부 동의함(12%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

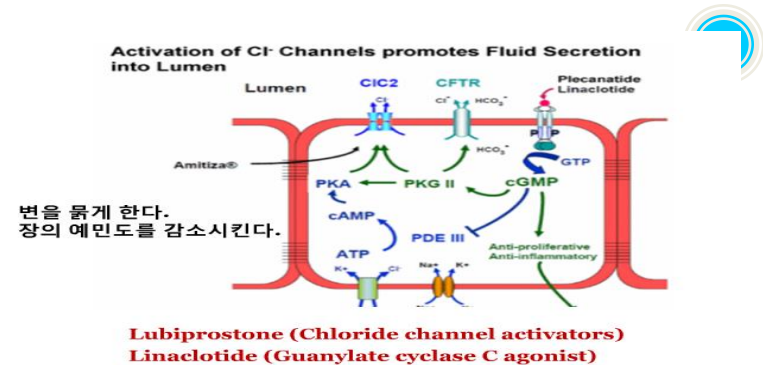
- **Prucalopride (Resolor®)**

- 전통적인 하제에 반응이 없는 경우
- 4주간 투여 후에도 효과가 없는 경우 지속 사용은 권유되지 않음
- 장의 연동운동을 자극하고 위장관 통과시간을 단축시키며 장관 분비를 촉진
- 5-HT4R에 선택적으로 작용 → 낮은 심혈관계 부작용
- 두통/복통/오심/설사, 자살생각/행동관련주의

Chloride channel agonists

선택적 염소통로활성제는 변비형 과민성 장증후군 환자의 치료에 효과적이다. (Grade 1B, 권고 수준: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(12%), 대체로 동의함(73%), 일부 동의함(15%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).



- **Lubiprostone (Amitiza®)**

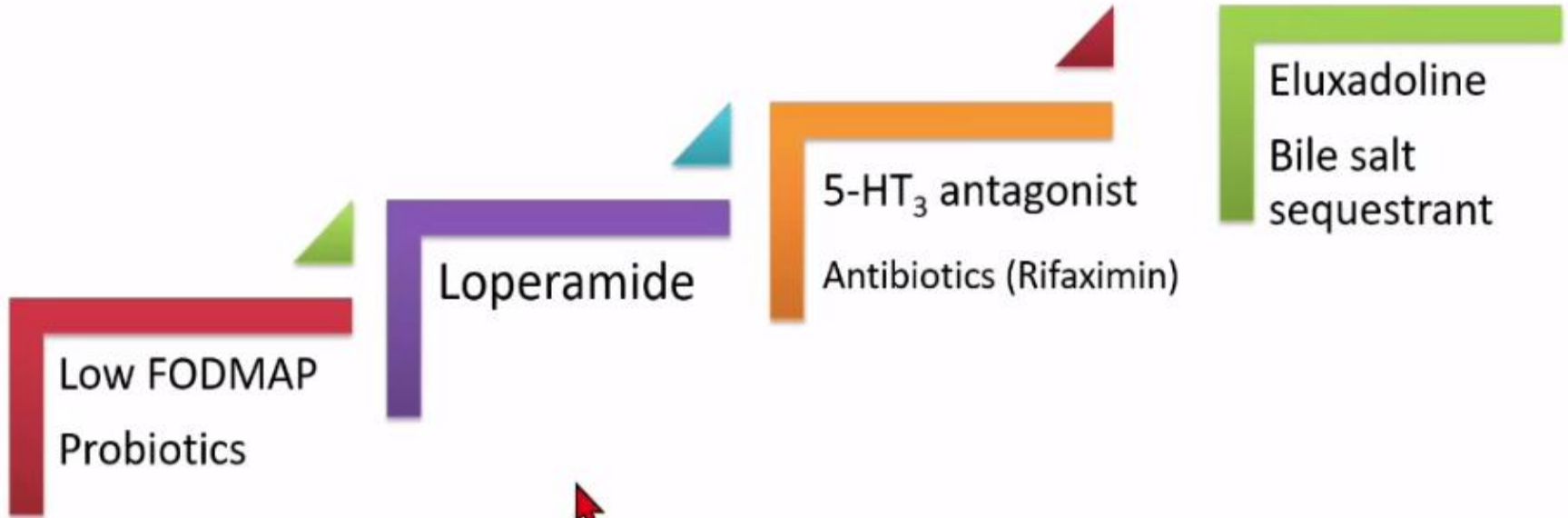
- Chloride channel activator
- 장액분비 증가하여 배변을 묽게하고 장운동 항진
- Chronic constipation, IBS-C
- 구역/설사/복통

- **Linacotide (Linzess®)**

- Guanylate cyclase activator
- 세포내 cGMP 증가 → 장액분비 증가하여 배변을 묽게하고 장운동 항진
- Visceral hypersensitivity ↓ → abdominal pain/bloating
- Chronic constipation, IBS-C

GCR: guanylate cyclase

Targeting diarrhea



Probiotics



프로바이오틱스는 일부 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(73%), 일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

- lactobacillus, bifidobacterium
 - 전반적인 증상 개선, 복통/distension 에 도움
 - Control IBS-D/IBS-C

Loperamide



- **Loperamide**

- Opioid agonist
- 장관의 통과시간을 지연, 장내 수분을 흡수하며 항문 괄약근 압력을 높임
- Does not cross the BBB & No analgesic properties & No potential for addiction
- 2-4 mg/day → titration (max 16 mg/day)
- S/E: constipation, bloating, nausea, abdominal cramps

5-HT3 receptor antagonists

세로토닌 3형 수용체 길항제는 설사형 과민성 장증후군의 치료에 도움을 준다. (Grade 2A, 권고수준: 약함, 증거수준: 높음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(12%), 대체로 동의함(77%), 일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

- 전반적인 증상개선과 복통. 설사 호전
- **Alosetron (Lotronex®)**
 - 심한 변비, 급성 허혈성 장염 → 시판 철회
 - 2004년 제한적 허용
 - 여성, IBS-D
- **Ramosetron (Irribow®, 5 & 2.5ug)**
 - 내약성 및 안전성이 좋은 편
 - 남성 최대 10ug, 여성 최대 5ug
 - 심한 변비/변비 합병증(장폐색, 천공, 분변매복, 독성 거대결장)/허혈성 대장염 발생 가능성



Rifaximin (Normix)



비흡수성 경구용 항생제의 단기간 사용은 일부 과민성 장 증후군 환자의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(12%), 대체로 동의함(77%), 일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

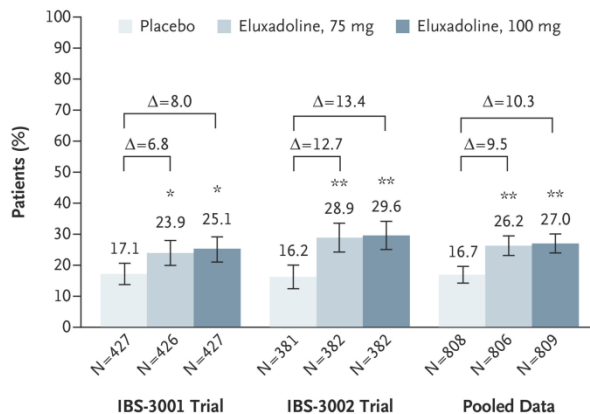
- Wide-spectrum antibiotic
- 비흡수성 경구 항생제
- Abdominal pain/bloating, global symptoms
- 550mg을 1일 3회, 2주간
- Effect persist over 12 weeks
- **Re-treatment reproduce initial outcome**

Eluxadoline (Viberzi®)

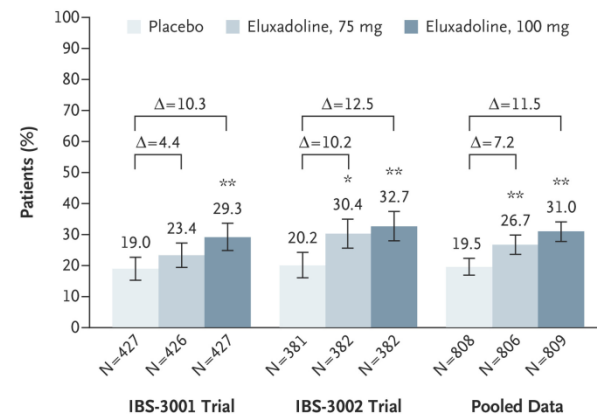


- μ - and κ -opioid receptor agonist and δ -opioid receptor antagonist
- IBS-D : improving diarrhea & abdominal pain (2015년 FDA 승인)
- Clx.: Hx. of pancreatitis, cholecystectomy, alcohol abuse

A Primary Efficacy End Point, Wk 1–12



B Primary Efficacy End Point, Wk 1–26



Bile acid sequestrants



- **Cholestyramine**

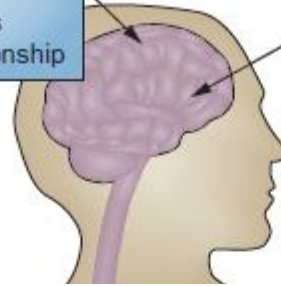
- 담즙산에 결합하여 담즙의 재흡수를 억제
- Bile acid diarrhea: ileal disease, ileal resection, cholecystectomy, SIBO, pancreatic insufficiency
- 4 g/day → increase to 4g bid to qid
- GI side effects: bloating, flatulence, constipation

Nonpharmacological centrally acting therapies

- Hypnotherapy
- CBT and/or mindfulness
- Physician-patient relationship

Pharmacological centrally acting therapies

- ? Gabapentin
- ? Pregabalin
- SSRI
- TCA



과민성 장증후군은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상양상을 보이는 이질적인 질환군이며 각각의 증상들에 대한 약제를 조합하는 것이 치료에 효과적이다. (Grade 1B, 권고 수준: 강함, 증거 수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(71%), 대체로 동의함(29%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

- Fibre
- Chloride channel activators
- 5-HT₄ agonists
- Guanylate cyclase C
- Linaclotide
- ? Prucalopride

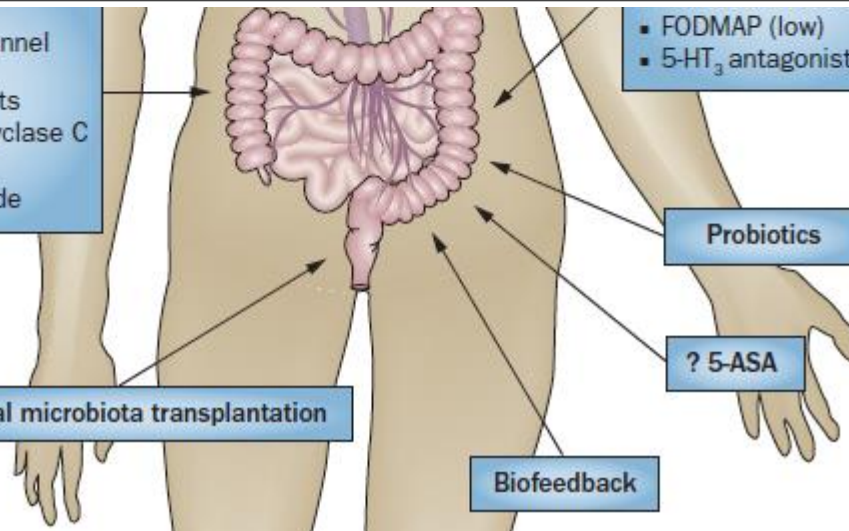
- FODMAP (low)
- 5-HT₃ antagonists

Probiotics

? 5-ASA

? Faecal microbiota transplantation

Biofeedback



감사합니다.