

# 변비, 약물치료와 상담

천안속편한내과 이문호 원장

## 가. 변비의 정의와 분류

북미에서 변비 환자의 추정 유병률은 10-15% 이고 아시아 지역에서 시행한 연구에서는 만성변비환자의 유병률은 여자에서 15-2% 남자에선 11%이라고 하였다.

우리나라에서 대부분의 변비 환자는 약국에서 판매하는 일반 변비 약제나 변비 기능성식품을 사용하고 있으며 시중에서 판매하고 있는 변비약은 즉각적인 효과가 있는 자극성 완하제가 대부분으로 만성으로 사용할 경우에는 의존성이 나타나 계속적으로 용량을 늘리게 된다.

최근에 급증하고 있는 대장암에 대한 불안감으로 인하여 변비 환자들이 대장내시경 검사를 요구하고 대부분 특이 소견이 없다는 이야기를 듣고도 변비 증상이 지속되면 불안감에 대장내시경 검사를 반복적으로 요구하고 있는 실정이다.

실제로 변비는 그 자체가 질환이지만 여러가지 질환들에 의하여 나타나는 하나의 증상에 불과할 수 있으므로 변비를 호소하는 환자가 내원 시 환자에 대한 적절한 문진과 진찰, 적절한 검사 등으로 환자의 변비에 대한 원인을 찾으려는 노력을 하여야 한다, 변비와 동반하는 만성질환들. 당뇨병, 갑상선기능 저하증, 파킨슨 병, 고칼슘혈증 등을 확인하여야 하며 복용중인 약제를 확인하여 약제에 의한 변비 여부도 확인하여야 한다, 배변 습관의 변화, 혈변, 체중감소, 발열, 경고 증상이 있거나 대장암

검진을 받은 적이 없는 50세 이상의 변비 환자에게는 대장암과 같은 기질적 질환을 배제하기 대장내시경 검사를 먼저 시행하여야 한다.

이러한 질환이나 상태가 배제되면 변비가 기능성 질환에 의한 것으로 판단하여야 한다.

변비와 관련된 기능성 질환으로는 최근에 개정된 로마기준 IV에 따르면 기능성 변비 (functional constipation), 아편유사체에 의한 변비 (opioid induced constipation), 기능성 배변장애 (functional defecation disorder), 변비형 과민성 장 증후군 (IBS with predominant constipation)으로 분류할 수 있다.

로마 기준 IV에서는 이전과 달리 기능성 변비, 변비형 및 설사형 과민성 장 증후군, 기능성 설사가 따로 독립된 질환이 아니고 서로 연속선상에 있는 장 질환군으로 이해하고 있으며 증상과 임상적인 형태가 중복되거나 모호하거나 서로 변화하기도 하는 것으로 설명하고 있다.

일반적으로 환자가 호소하는 변비의 의미와 의사가 이해하는 변비의 의미가 서로 다르다고 한다, 보통 의사는 변비는 일주일에 3회 미만 변을 보는 배변의 양적인 면으로 이해하고 있는 반면 환자는 배변의 횟수가 주는 것 이외에 다양한 배변의 이상을 변비라고 호소한다. 이에 대한 설명은 로마기준 IV의 기능성 변비의 기준에 있다고 하겠다.

로마기준 IV에서는 기능성 변비를 다음과 같이 정의하고 있다.

- A. (1) 배변시 과도한 힘주기가 4회 중 최소한 1회 이상
- (2) 딱딱한 변이 4회 중 최소한 1회 이상
- (3) 불완전 배변감이 4회 중 최소한 1회 이상
- (4) 항문폐쇄감이 4회 중 최소한 1회 이상
- (5) 손가락을 이용하거나 아랫배를 누르는 등의 배변을 돕기위한 부가처치가 필요한 경우가 4회 중 최소한 1회 이상
- (6) 일주일에 3회 미만의 배변

위의 6가지 기준 중에서 최소한 두가지 이상을 만족하며

- B. 완하제를 사용하지 않으면 무른 변이 거의 나타나지 않고
- C. 과민성 장 증후군의 진단기준에는 만족하지 않을 때 이다.

- 증상은 최소 진단 6개월 전에 시작되고 지난 3개월 동안 존재해야 한다.
- 아편유사체에 의한 변비는 아편유사제를 복용하면서부터 배변습관과 배변 형태가 변화되면서 배변 횟수의 감소, 힘주기가 필요해지거나 악화되는 경우, 불완전 배변감 혹은 배변습관과 연관되어 환자가 고통을 느끼는 경우로 정의한다.
- 기능성 배변장애는 변이 배출되는 마지막 단계에서 골반 근육의 부적절한 이완 혹은 역설적 수축을 보이거나 직장에서의 배출압력이 낮아 변이 배출되지 않는 경우이다.

로마 기준 IV에서는 기능성배변장애를 다음과 같이 정의하고 있다.

- A) 환자가 기능성 변비와 혹은 변비형 과민성 장증후군의 진단 기준에 맞아야 한다.
- B) 반복된 배변시도에서 3가지 검사 중 2가지 이상의 배변장애 형태가 있어야 한다.
  - 비정상적인 풍선배출검사

- 항문 직장 내압검사나 항문근육 EMG 검사에서 비정상적인 항문-직장배출 능력
- 조영제 검사에서 직장배출 장애

변비의 진단 기준 중에 있는 증상만으로 배변장애 여부를 판단하기가 어려우나 직장 수지 검사 중 가상으로 변을 배출하게 하였을 때 항문근육이 이완되지 않고 역설적으로 수축되거나 항문회음의 충분히 하강하지 않고 배출하는 압력이 떨어질 때 기능성 배변장애를 의심하여 볼 수 있다.

## 나. 식이와 생활요법, 전통적인 변비 약제

### 1. 식이 요법

식이 섬유는 대변을 양의 늘리고 수분을 많이 흡수하여 변을 부드럽게 만들어 변비의 치료에 도움을 준다. 한국인 영양권장량 7차 개정에서는 총 식이섬유를 하루에 20~25g 정도 섭취하도록 권유하고 있다. 하지만 한국 식이의 섬유 섭취량 추정치는 성인의 경우 17~18g/day이며 청소년의 경우 10g/day여서 상대적으로 권장량에 비해 낮은 형편이다.

식이섬유는 5가지로 분류할 수 있다.

첫째 수용성 고발효성 올리고당(soluble highly fermentable oligosaccharides) fructo-oligosaccharides and galactooligosaccharides : 양파, 마늘 바나나, 콩

둘째 수용성 고발효성 식이 섬유(soluble highly fermentable fiber) 저항성 전분 resistant starch, 펙틴 pectin, 구아 검 guar gum)

셋째 중간형 수용성 발효성 식이섬유(intermediate soluble fermentable fiber) 차전자 (psyllium) 귀리 (oats)

넷째 불용성 서행성 발효성 식이섬유 insoluble slowly fermentable fiber 밀기울, 채소류, 과일

다섯째 불용성 비발효성 식이섬유 insoluble non-fermentable fiber 셀룰로스(섬유소), 메틸셀룰로스, 스테르쿨리아(sterculia).

이 중에서 변비에 도움을 주는 것은 3번에서 5번까지의 식이 섬유이라고 하며 발효성의 식이 섬유는 장내 세균에 의하여 가스를 형성하므로 많이 섭취하는 경우에는 복부 팽만감 등의 불편감을 유발할 수 있다. 복용시 충분한 수분과 같이 섭취하여야 한다.

## 2. 신체활동

하루 종일 앉아서 생활하거나 침대에 누워 있는 생활을 하는 등의 신체활동이 적은 경우 변비가 잘 생긴다는 것이 알려져 있고, 저강도에서 중강도의 운동이 변비를 호전시킨다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 정상적인 활동을 하는 사람들 중에서 변비 환자와 비변비인들 간에 총 운동량에는 큰 차이가 없다고 한다.

최신 연구에 의하면 중등도에서 고강도의 운동이 IBS 환자의 증상과 삶의 질을 개선한다는 보고가 있어 활동량이 적은 변비 환자에게는 적절한 운동을 하도록 권유하는 것이 좋다.

## 3. 부피형성(팽창성) 완하제 (bulk forming laxative)

부피형성 완하제는 차전자 씨 내피로(psyllium husk) 만 든 제품을 가장 많이 사용하며 많은 변비기능성 식품에 들어 있고 국내에서 사용되는 약제로는 무타실, 아기오 등이 있다. 일반약으로 판매되고 있는 약제에는 빠른 효과를 나타내기 위해서 차전자 이외에 자극성 완하제와 같이 복합성분으로 판매되는 경우가 많다. 예로 시중에서 많이 판매되고 있는 아락실은 psyllium과 자극성 완하제인 senna의 복합제이다.

Polycarbophil은 합성형 섬유소로 임상연구에서 차전자와 동일한 효과가 있다고 하였다. 시판되는 제품으로는 실론, 웰콘 등이 있다.

부피형성 완하제는 복용 시 충분한 물을 섭취하여야 하고 차전자 제품은 복용 후에 장내 세균에 의하여 발효되

어 가스를 형성하여 장내 불편감을 유발할 수 있으므로 적은 용량부터 서서히 증량하는 것이 좋다.

## 3. 삼투성 완하제 Osmotic laxative

장내에서 흡수가 잘되지 않는 물질들로 장내로 물과 전해질을 끌어들이는 삼투성 제제 역할을 한다. 염류성 완하제(saline laxative)와 고삼투성 완하제(hyperosmolar laxative)로 나누어진다.

a) 염류성 완하제는 magnesium hydroxide가 있고 경도와 중등도의 변비에 효과가 있고 특별한 부작용이 없으나 신장으로 배설되어 신장기능 장애가 있는 환자에게는 고마그네슘 혈증이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다.

b) 고삼투성 완하제

비흡수성 다당류 완하제와 폴리에틸렌 글리콜로 분류되어 진다.

비흡수성 다당류는 락투로스(lactulose), 락티톨(lactitol)이 있다. 락투로스(lactulose)는 갈락토오스(galactose)와 과당(fructose)의 합성이당체로 소장에서 흡수되지 않고 삼투압 효과에 의하여 변에 수분을 많이 축적하게 되고 대장에서 세균에 의해 대사되어 대장을 자극하는 산(lactic acid, acetic acid)을 생성하여 대장을 자극하여 배변활동이 일어나게 한다. 대장에서 세균에 의해 발효되는 과정에서 장내 가스를 형성하기 때문에 복부팽만이나 방귀를 일으킬 수 있다. 하지만 그 외 중대한 부작용이 없는 안전한 약제로 장기간 복용이 가능하며 노인, 소아 및 임신부에게도 안전하게 처방할 수 있다. 혈중으로 흡수되지 않기 때문에 당뇨병 환자의 변비 치료에도 유용한데 맛이 달아서 복용을 어려워하는 환자도 있다. 성인에서 하루 일반 권장량은 15-60 mL로 복용 24-48시간 이후에 효과가 나타나게 되며, 초기 적은 양으로 시작하여 점차적으로 약제를 증량하는 것이 설사와 같은 부작용을 예방할 수 있다.

락티톨은 갈락토스와 솔비톨(sorbitol)의 합성이당체로 설탕 대신에 음식물에 들어가는 감미료로도 사용되는 물

질이다. 락투로스에 비하여 복용 편의성은 더 좋은 편이다. 소장에서 분해되지 않고 대장의 세균에 의하여 발효되어 lactic acid, formic acid, acetic acid를 형성하면서 점막에서 수분분비를 증가시키며 대사물질들과 함께 대변양을 증가시키고 대장의 수축을 자극하여 변을 잘 보게 한다. 분말제로 나온 것은 급여가 가능하며 한 포에 20gm 용량이며 하루 1포 물에 타서 복용한다.

PEG (polyethylenglycol)는 비대사성의 polymer로서 비이온계면활성제이며 소화가 되거나 분해되지 않고 대장으로부터의 수분을 흡수하여 변을 묽게 하고 변의 양이 증가하면서 대장을 자극하여 연동운동이 나타나게 한다. 일반적으로 대장내시경 세정제로 많이 사용되고 있다. 변비 치료제로 사용하는 제품은 포 형태로(sachet) 나와 있어 물에 희석하여 복용한다. 전해질이 포함된 PEG와 전해질이 포함되지 않은 PEG가 있으며 두 제제 모두가 배변 횟수와 변 굳기를 완화시키고 장기적인 투여에도 부작용이 거의 없고 락투로스에 비해 변비 증상의 개선에 더 유리하며 가스 생산을 더 적게 하여 복부 팽만감이 적어 효과적인 면에서 우월하다고 하였다.

전해질이 포함되지 않은 PEG는 마이락스 산(PEG 3350 8.5gm/포, 17gm/포), 폴락스 산(PEG 4000 20gm/포) 돌코락스 발란스산(포) (PEG 4000 10gm/포) 이 있고 전해질이 포함된 PEG 로는 모비락스 (포)(PEG 3350 + 전해질 13.125gm/포)이 있다.

이 제품들은 모두 급여가 되지 않아 장기적 사용 시 비용 부담이 문제가 될 수 있다.

보험 급여 대상인 대장 정결용 세정제인 “콜론라이트 산 4L”에는 8팩의 PEG3350 + 전해질이 있고 1팩에는 29.5gm의 PEG 3350이 포함되어 있는데 보험급여에는 변비 적응증이 없어 급여로 사용하기는 어렵다.

#### 4. 자극성 하제 Stimulant laxative

계면활성제 완하제(surfactant laxative)인 docusate, dehydrocholic acid 는 비교적 효과가 약하여 다른 제제와 혼합하여 복합제로 주로 사용한다

Anthraquinone glycoside인 센나(senna), 알로에, cascara

는 식물에서 얻은 생약제로 우리나라에서 변비기능식품과 변비차 등에 많이 사용하고 있다. 이 제제는 급성 변비에는 효과적이나 복통, 구토를 유발할 수 있고 만성적으로 사용하면 대장점막이 검게 변하는 Melanosis coli의 부작용이 발생한다. 장기 사용에 대한 안정성에 대해서는 아직 정확한 보고가 없는 실정으로 장기적인 사용은 가급적 피하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 비사코딜은 phenolphthalein제이며 sodium picosulfate 는 triaryl methane계열의 약제로 둘 다 prodrug로서 장내에서 활성형으로 변환되어 대장에서 수분흡수를 억제하고 분비를 촉진시키며 대장 운동을 증가시켜 배변활동이 일어나게 된다. 비사코딜은 변비약으로 가장 많이 사용하는 약 중 하나이며 아주 효과적인 약이지만 복통을 유발하기도 하며 장기적으로 사용하면 의존성이 생겨 용량이 점차 증가하게 되고 cathartic colon을 유발하기도 한다고 알려져 있다.

#### 5. 유산균 probiotics

Probiotics는 요구르트나 발효음식 내에 발견되는 유익한 세균들로 소화가 질환의 치료기능에 대하여 오랫동안 주의를 받아왔다. 주로 상업적으로 이용되는 probiotics는 Lactobacillus, Bifidobacterium 이다. 항생제 복용이나 바이러스 감염에 의한 설사를 치료하는데 유산균의 유용성에 대한 근거나 많은 편이나 변비 치료에 어떤 영향을 미치는가에 대한 연구결과는 많지 않아 근거가 확실하지 않은 편이다.

기존의 메타 분석에 의하면 변비에 대한 효과는 확실하지 않다고 하였으나 비교적 최근에 시행한 유산균이 변비에 미치는 영향을 분석한 메타분석에서는 probiotics가 배변 횟수, 배변의 굳기, whole gut transit time을 호전시켜 변비환자에게 변비 증상을 완화한다고 하였다. 그 중에 Bifidobacterium 이 가장 효과적이라고 하였다.

## 6. 배변습관의 개선

매일 일정한 시간, 대장의 운동이 가장 활발한 시간에 배변을 하는 습관을 들인다. 아침 기상 후, 식사 후에 대장의 High amplitude propagating contraction 이 가장 활발하게 나타나므로 이 시간 때를 맞추어 배변을 시도하는 것이 가장 좋다.

좌변기에 앉아 변이 잘 나오지 않는 경우 재래식 화장실에서 쪼그리고 앉아서 보면 항문-직장각이 둔화되고 회음의 더 하강하고 복압을 더 높일 수가 있어 변이 더 쉽게 나올 수 있다. 요즘은 거의 다 좌식화장실을 사용하므로 좌변기 앞에 발판을 놓고 발을 높이면 비슷한 효과를 얻을 수 있어 배변 보기가 더 수월해 질 수 있다.

### 다) 새로운 변비 약물과 새로운 치료

#### 1. Prucalopride

Highly selective 5 HT<sub>4</sub> receptor agonist로 cisapride, tegaserod 같은 이전 약제의 있던 QT interval 증가, 부정맥 부작용이 거의 없는 약제이다. 대장에서의 High amplitude propagating contraction을 증가시켜 배변을 호전시키며 위약과 비교하여 배변 횟수를 유의하게 증가시킨다. 18개월간의 장기 처방에도 안전성이 증명되었다. 부작용으로는 두통 구역, 설사 등이 있으며 첫 24시간 이내에 발생하였다고 하고 두통 부작용의 빈도가 가장 높은 편이다. 국내에서는 레졸라라는 상품명으로 판매되고 있으며 1, 2mg 용량이 있으며 통상 2mg 1일 1회 투여하지만 65세 이상의 고령자, 중증의 신장기능장애(사구체 여과율 30ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>) 중증의 간기능 장애 환자(Child-Pugh class C)에게는 1일 1회 1mg을 투여한다. 처음에는 적응증이 여성 변비환자에게 국한 되었으나 2015년 적응증 추가로 남성환자에게도 사용하게 되었다. 그러나 국내에서는 비급여제로 사용하기에 제한이 있다. 금년 3월에 특허가 만료되어 국내 여러 제약회사에서 급여로 전환될 가능성을 두고 제너릭 생산을 준비 중이라고 한다.

아래 2가지 약제는 미국에서는 사용 중인 약제들이나 아직 국내에는 도입되지 않은 약제로 간단히 소개만 한다.

#### 2. Lubiprostone

prostaglandin E1 에서 유도된 bicyclic fatty acid로 장점막 표면에 있는 chloride channel 을 활성화 시켜 장내 수분 분비를 촉진시켜 변비를 완화시킨다,

#### 3. Linaclotide

oligopeptide로 guanylate cyclase-C를 활성화시켜 장내 세포내의 cyclic guanosine monophosphate 를 증가시켜 장내로 염소 이온과 bicarbonate ion의 분비를 증가시켜 변의 굳기를 완화시키고 배변수를 증가시킨다고 한다.

#### 4. 소장세균 과증식 (Small intestinal bacterial overgrowth)

소장 세균 과증식(Small intestinal bacterial overgrowth)는 소장내에 과도한 세균증식을 의미하며 만성설사, 흡수장애를 나타내는 질환으로 극히 제한된 환자들에게서 나타나는 것으로 인식되어 왔다. 그러나 최근에 들어 훨씬 많은 환자에서 나타나고 과민성 장 증후군병태 생리에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려지게 되었다. 장내에 섭취된 소화되지 않은 탄수화물은 장내 세균들에 의하여 발효되어 H<sub>2</sub>, 메탄가스가 발생하게 되는데 과도하게 생성된 H<sub>2</sub>는 설사, 복통, 부글거림, 복부팽만 등의 증상을 유발한다. 메탄 가스는 처음에는 인체에는 무해한 것으로 생각하였지만 장내의 신경총에 작용하여 장 통과시간을 지연 시켜 변비를 유발하는 것으로 알려지게 되었다. 장내에 메탄가스를 생성하는 균은 주로 고세균(archaea)으로 혐기성균에 속하며 발생학적으로 세균등과 같은 원핵세포(prokaryote)과 진핵세포(eukaryote) 사이에 위치하고 있으며 장내 세균들에 의해 발생한 H<sub>2</sub>과 CO<sub>2</sub>를 이용하여 CH<sub>4</sub>를 생성하게 된다. 인체 내에 있는 고세균은 주로 methanobrevibacter smithii 로 알려져 있고 변비형 과민성 장증후군과 기능성 변비 환자에서 장내에서

높은 농도를 나타내고 호기검사에서는 이러한 환자에서 메탄 농도가 의미있게 높게 나타난다고 하였다. 설사형 과민성 장증후군에서 리팍시민 같은 항생제 투여로 증상이 호전되는 것 같이 메탄을 많이 생성하는 변비 환자에게 리팍시민과 네오마이신의 복합 투여로 변비 증상의 호전이 나타나고 대장의 운동이 증가한다는 연구들이 있다. 그러나 재발율이 9개월 이내 44%에 이른다는 보고가 있어 재발을 방지하기 위한 치료가 필요하다고 하였다. 그 이외 SIBO 와 변비와의 관련성에 대한 많은 보고들이 있으나 아직 확실히 확립된 것은 아니며 일반 변비 약제에 반응하지 않는 변비 환자에게는 시도는 할 수 있을 것이라고 사료된다.

### Roadmap to treatment

변비 환자가 내원하면 먼저 문진과 진찰을 통하여 동반된 질환에 의한 이차성 변비나 약제에 의한 변비를 확인하고 필요한 경우 대장내시경 검사를 하여 대장암을 배제하여야 한다. 대장내시경 검사 시 직장 수지 검사를 하면서 환자에게 배변 시 하는 힘주기를 하도록 하여 배변기능 장애를 의심할 수 있는 소견이 있는지를 확인하는 것이 좋다.

배변장애는 biofeedback 치료로 좋은 효과를 볼 수 있으므로 배변장애가 의심되는 경우에는 배변장애 진단을 위한 검사를 권유하는 것이 좋다.

이상의 진료와 검사에서 특별한 이상 소견이 없는 변비 환자에게는 식이섬유와 수분 섭취를 늘이도록 하고 적당한 운동을 권유하며 증상이 심하지 않는 경우에는 팽창형 하제를 먼저 투여하면서 반응에 따라 용량을 조절하는 것이 좋다. 그러나 대부분 병원에 오는 환자는 이미 약국에서 여러 약제, 특히 자극성하제를 복용하고 있는 환자가 대부분으로 증상이 오래되었거나 이미 변비 약물을 많이 복용한 경우에는 팽창형 하제를 단독으로 사용하기 보다 삼투성 완하제를 같이 투여하는 것이 좋다. 자극성 하제는 매일 복용하기 보다 rescue therapy 로 치료 중간에 변비가 악화되거나 호전이 안 될 때 간헐적으로 사용하도록 권유하는 것이 좋다,

이러한 전통적인 완하제에도 호전되지 않는 경우에는

procalopride 사용한다, 대부분 7일 이내에 효과가 나타나나 4주 투여 후에도 호전되지 않는 경우에는 투여를 중단하는 것이 좋다. 이렇게 치료하여도 호전되지 않는 경우에는 배변기능장애나 대장무력증 등의 난치성 변비라고 판단하고 이러한 질환을 진료할 수 있는 상급 병원으로 의뢰하는 것이 좋다.

### 참고문헌

1. 류한승·최석채 로마 기준 IV 이해하기: 로마 기준 IV 개정의 배경 대한내과학회지 2017;92:349-353
2. 신정은. 로마 기준 IV 이해하기: 기능성 변비와 항문직장 질환 대한내과학회지 2017;92:372-381
3. 이정미·김도연·윤인자·정기욱. 기능성 위장관질환에 있어서 식이 및 영양요법: 변비 대한내과학회지 2016;90:111-114)
4. 이봉은·이태희·김성은·박경식·박선영·신정은·정기욱·최석채·홍경섭·홍성노. 전통적 완하제 대한내과학회지 2015;88:1-8
5. 홍성노·신정은·홍경섭·정기욱·이태희·이봉은·박선영·김성은·박경식·최석채 차세대 완하제 대한내과학회지:2015:88:9-14
6. 신정은·홍경섭·정기욱·이태희·이봉은·박선영·홍성노·김성은·박경식·최석채
7. 변비 약물 치료의 지침 -어떤 약제를, 언제 사용해야 하는가? 대한내과학회지 2015:88: 22-26
8. 박무인, 신정은, 명승재, 허규찬, 최창환, 정성애, 최석채, 손정일, 최명규. 변비 치료에 관한 임상진료지침 대한내과학회지 2011;57:100-114
9. 이태희 난치성 변비의 진단적 접근법. 대한내과학회지: 2017;92:514-520
10. Jeong Eun Shin, Hye-Kyung Jung, Tae Hee Lee, Yunju Jo, Hyuk Lee, Kyung Ho Song, Sung Noh Hong, Hyun Chul Lim, Soon Jin Lee, Soon Sup Chung, Joon Seong Lee, Poong-Lyul Rhee, Kwang Jae Lee, Suck Chei Choi, Ein Soon Shin Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015 J Neurogastroenterol Motil 2016;22:383-411)
11. P. B. MINER JR,\* M. CAMILLERI,†D. BURTON,†H.

- ACHENBACH, †H. WAN, § J. DRAGONE§ & B.
12. Prucalopride induces high-amplitude propagating contractions in the colon of patients with chronic constipation: a randomized study *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:1341-348
  13. Eamonn M. M. Quigley Prucalopride: safety, efficacy and potential applications *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5(1): 23-30
  14. Eirini Dimidi The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075-84
  15. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, et al Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Gastrointestinal Disorders *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:60-68
  16. Ujjala Ghoshal1, Ratnakar Shukla1, Deepakshi Srivastava2, and Uday C Ghoshal2 Irritable Bowel Syndrome, Particularly the Constipation-Predominant Form, Involves an Increase in *Methanobrevibacter smithii*, Which Is Associated with Higher Methane Production. *Gut and Liver*, 2016, pp. 932-938
  17. Konstantinos Triantafyllou,1,2 Christopher Chang1 and Mark Pimentel1\* Methanogens, Methane and Gastrointestinal Motility(*J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:31-40
  18. Ujjala Ghoshal1, Ratnakar Shukla1, Deepakshi Srivastava2, and Uday C Ghoshal2 Irritable Bowel Syndrome, Particularly the Constipation-Predominant Form, Involves an Increase in *Methanobrevibacter smithii*, Which Is Associated with Higher Methane Production *Gut and Liver* 2016;10:932-938
  19. Uday C Ghoshal, Deepakshi Srivastava, Abhai Verma, and Asha Misra Slow Transit Constipation Associated With Excess Methane Production and Its Improvement Following Rifaximin Therapy: A Case Report *J Neurogastroenterol Motil*, 2011;17:185-188
  20. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SSC. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1407-1411
  21. Kristen H. Reynolds Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Case-Based Review *J Patient-Centered Res Rev.* 2015;2:165-173.
  22. Louis Wing Cheong Liu Chronic constipation: Current treatment options *Can J gastroenterol* 2011;25(suppl B):22B-28B.