

만성변비의 진단과 치료에 관한 서울 진료지침

송경호^{1,*}, 조영신^{2,*}, 신정은³, 정혜경⁴, 박선영⁵, 강승주⁶, 김정옥⁷, 이유진⁸, 임현철⁹, 박희선¹⁰, 김성중¹¹, 차라리¹², 방기배³, 방창석¹³, 임성균¹⁴, 유승범¹⁵, 계봉현¹⁶, 지웅배¹⁷, 최미영¹⁸, 성인경¹⁹, 최석채²⁰

차의과학대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 순천향대학교 의과대학 내과학교실², 단국대학교 의과대학 내과학교실³, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실⁴, 전남대학교 의과대학 내과학교실⁵, 서울대학교 의과대학 내과학교실⁶, 경희대학교 의과대학 내과학교실⁷, 계명대학교 의과대학 내과학교실⁸, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁹, 건국대학교 의과대학 영상의학교실¹⁰, 조선대학교 의과대학 내과학교실¹¹, 경상대학교 의과대학 내과학교실¹², 한림대학교 의과대학 내과학교실¹³, 전북대학교 의과대학 내과학교실¹⁴, 서울대학교 의과대학 외과학교실¹⁵, 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실¹⁶, 고려대학교 의과대학 외과학교실¹⁷, 한국보건의료연구원 임상근거연구팀¹⁸, 건국대학교 의과대학 내과학교실¹⁹, 원광대학교 의과대학 내과학교실²⁰

Seoul Consensus on Clinical Practice Guidelines for Functional Constipation

Kyung Ho Song^{1,*}, Young Sin Cho^{2,*}, Jeong Eun Shin³, Hye-Kyung Jung⁴, Seon-Young Park⁵, Seung Joo Kang⁶, Jung-Wook Kim⁷, Yoo Jin Lee⁸, Hyun Chul Lim⁹, Hee Sun Park¹⁰, Seong-Jung Kim¹¹, Ra Ri Cha¹², Ki Bae Bang³, Chang Seok Bang¹³, Sung Kyun Yim¹⁴, Seung-Bum Ryoo¹⁵, Bong Hyeon Kye¹⁶, Woong Bae Ji¹⁷, Miyoung Choi¹⁸, In-Kyung Sung¹⁹ and Suck Chei Choi²⁰

Department of Internal Medicine, CHA University Ilsan Medical Center, CHA University School of Medicine, Goyang¹; Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan²; Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Cheonan³; Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul⁴; Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju⁵; Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul⁶; Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul⁷; Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu⁸; Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin⁹; Department of Radiology, Konkuk University School of Medicine, Seoul¹⁰; Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, Gwangju¹¹; Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Changwon¹²; Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon¹³; Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute, Jeonbuk National University Hospital, Jeonju¹⁴; Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul¹⁵; Department of Surgery, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, Suwon¹⁶; Department of Surgery, Korea University Ansan Hospital, Ansan¹⁷; Division of Healthcare Technology Assessment Research, National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, Seoul¹⁸; Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul¹⁹; Department of Internal Medicine, Digestive Research Disease Institute, Wonkwang University School of Medicine, Iksan²⁰, Korea

Received December 17, 2024. Revised December 25, 2024. Accepted December 26, 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 © 2025. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최석채, 54538, 익산시 무왕로 895, 원광대학교 의과대학 내과학교실, 소화기학연구소

Correspondence to: Suck Chei Choi, Department of Gastroenterology, Digestive Research Disease Institute, School of Medicine, Wonkwang University, 895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea. Tel: +82-63-859-2563, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medcsc@wku.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1338-3306>

교신저자: 신정은, 31116, 천안시 동남구 망향로 201, 단국대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jeong Eun Shin, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea. Tel: +82-41-556-3052, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: dreun@dankook.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5706-3967>

*Kyung Ho Song and Young Sin Cho equally contributed to this work as First authors.

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Chronic constipation is one of the most common digestive diseases encountered in clinical practice. Constipation manifests as a variety of symptoms, such as infrequent bowel movements, hard stools, feeling of incomplete evacuation, straining at defecation, a sense of anorectal blockage during defecation, and use of digital maneuvers to assist defecation. During the diagnosis of chronic constipation, the Bristol Stool Form Scale, colonoscopy, and a digital rectal examination are useful for objective symptom evaluation and differential diagnosis of secondary constipation. Physiological tests for functional constipation have complementary roles. They are recommended for patients who have failed to respond to treatment with available laxatives and those who are strongly suspected of having a defecatory disorder. As new evidence on diagnosing and managing functional constipation emerged, the need to revise the previous guideline was suggested. Therefore, these evidence-based guidelines have proposed recommendations developed using a systematic review and meta-analysis of the treatment options available for functional constipation. The benefits and cautions of new pharmacological agents (such as lubiprostone and linaclotide) and conventional laxatives have been described through a meta-analysis. The guidelines consist of 34 recommendations, including 3 concerning the definition and epidemiology of functional constipation, 9 regarding diagnoses, and 22 regarding management. Clinicians (including primary physicians, general health professionals, medical students, residents, and other healthcare professionals) and patients can refer to these guidelines to make informed decisions regarding managing functional constipation. (*Korean J Gastroenterol* 2025;85:319-344)

Key Words: Constipation; Diagnosis; Guideline; Meta-analysis; Therapeutics

서론

만성변비는 개인의 일상생활에 지장을 주며, 삶의 질을 저하시키는 흔한 기능성 위장관질환이다. 만성변비는 건강관련 삶의 질을 저하시켜 개인의 사회적 역량에 부정적인 영향을 끼친다. 또한 완하제와 건강기능식품의 남용과 의료비 지출 증가 등에 따른 사회경제적 비용을 증가시킨다. 만성변비 임상진료지침의 개발은 의료종사자들에게는 양질의 진료지침을 제공하고, 환자들에게는 참고할 수 있는 연구 결과를 정리하여 제공할 수 있으며, 이로 인하여 사회경제적 비용을 줄일 수 있다. 대한소화기기능성질환-운동학회에서는 체계적인 문헌 검색과 근거 평가에 기반하여 만성 기능성 변비의 진단과 치료에 관한 임상진료지침 개정안을 영문판과 국문 요약본으로 2016년에 발표하였다.¹ 해당 개정안이 발간된 이후로 만성변비의 병태생리학적 이해와 진단 및 치료 기술이 발전하고, 관련된 새로운 연구 결과들이 지속적으로 발표되었다. 이에 대한소화기기능성질환-운동학회

에서는 만성변비의 진료지침을 개정하면서 아시아 국가 성인 만성변비 환자들의 변비 증상, 식이, 사용 가능한 하제의 종류, 의료 제반 상황 등을 고려한 아시아 지침을 발간하기로 결정하였다. 이번 지침은 신규진료지침 개발방법(de novo method)을 이용하였고, 근거 수준과 등급체계는 Table 1과 같다.² 진료지침의 초안은 수정 델파이 방법(modified Delphi method)에 따라 65명의 아시아 변비 전문가에게 전달하여 권고안에 대한 동의 여부를 확인하여 총 34개의 권고안으로 완성되어 *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2023년 7월호에 게재되었다(2022 Seoul Consensus).³ 본 국문 진료지침은 만성변비의 진단과 치료에 관한 2022 Seoul Consensus를 국문으로 작성한 것으로, 관련된 내용과 근거들을 부연하여 설명하였다. 본 진료지침에는 완하제와 연관된 잠재적 이득과 주의 사항이 정리되어 있고, 만성변비의 진단 및 치료 알고리즘이 제안되어 있다. 또한, 의료 환경을 고려하여 만성변비의 생리학적 검사가 제한되는 의료기관과 가능한 의료기관에서의 생리학 검사 접근법을

Table 1. Definition of Levels of Evidence and Strength of Recommendation

Level of evidence	
High	At least one RCT or SR/meta-analysis with no concerns regarding study quality.
Moderate	At least one RCT or SR/meta-analysis with minor concerns regarding study quality, or at least one cohort/case-control/diagnostic test design study with no concerns regarding study quality.
Low	At least one cohort/case-control/diagnostic test study with minor concerns regarding study quality, or at least one single arm before-after study or cross-sectional study with no concerns regarding study quality.
Very low	At least one cohort/case-control/diagnostic test design study with serious concerns regarding study quality, or at least one single arm before-after study or cross-sectional study with minor/severe concerns regarding study quality.
Grade of recommendation	
Strong for	Strong recommendations are offered when the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects.
Conditional for	Conditional recommendations are offered when trade-offs are less certain, either because of low-quality evidence or because evidence suggests that desirable and undesirable effects are closely balanced.

RCT, randomized controlled trial; SR, systematic review.

구분하여 정리하였다. 본 개정 지침이 의료 현장에서 성인 만성 기능성 변비 환자를 진료하는 의료진들에게 도움을 주고, 진료 환경에 따라 유연하게 적용되어, 만성 기능성 변비 환자들의 치료 결과와 삶의 질 향상에 기여할 수 있기를 기대한다.

정의와 역학

1. 정의

권고안 1: 만성변비는 배변 횟수의 감소뿐 아니라, 작고 단단한 변, 불완전 배변감, 배변할 때 과도한 힘주기, 항문 폐쇄감, 배변을 유도하기 위해 수지조작이 필요한 경우 등으로 정의한다.

증거수준: 해당사항 없음

권고수준: 해당사항 없음

전문가 의견: 전적으로 동의함, 78.5%; 대체로 동의함, 18.5%; 결정을 유보함, 1.5%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

변비는 증상에 기반하여 진단하는 기능성 위장관 질환으로, 배변 횟수가 적거나 배변이 원활하지 않은 상태로 정의된다. 변비의 증상으로는 주 3회 미만의 배변 횟수 이외에도 작고 단단한 변, 배변 후 잔변감, 배변할 때 과하게 힘을 주거나 항문이 막히는 느낌을 받거나, 배변을 유도하기 위한 수지 조작이 필요한 경우 등 다양하다.⁴ 이러한 증상은 만성적으로 지속될 수 있어 개인의 사회생활을 제한하고 삶의 질을 저하시키며 사회 경제적 부담을 초래한다.⁵ 변비는 내분비질환, 대사질환, 신경계질환, 정신질환, 소화관 협착 등과 같은 다양한 질환에 의해 이차적으로 발생할 수 있다. 기능성 변비는 이러한 이차적 원인이 없이 발생하는 경우로, 대장 통과 시간 이상과 배변 장애의 유무에 따라 정상 통과형 변비(normal transit constipation), 서행성 변비(slow-transit constipation), 배변장애형 변비(functional defecation disorder)로 분류되며, 서행성 변비와 배변장애형 변비가 공존할 수 있다.

2. 역학

권고안 2: 변비의 유병률은 고령에서 증가한다.

증거수준: 보통

권고수준: 해당사항 없음

전문가 의견: 전적으로 동의함, 81.6%; 대체로 동의함, 16.9%; 결정을 유보함, 1.5%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

2006년 한국에서 자가 보고 설문지에 기반한 변비 유병률은 16.5%이었다.⁶ 변비 유병률은 인구가 고령화됨에 따라 증가한다.⁷ 로마기준을 사용하여 진단한 만성변비 유병률은 5개의 단면 연구에서도 노인층에서 높았다.⁸⁻¹² 노화에 따라 대장 근육층신경얼기 내의 뉴런 수의 감소, 좌측 대장에 콜라겐 축적 증가, 대장 고진폭 전파수축의 감소 및 항문직장 기능의 변화와 같은 다양한 생리적 변화는 만성변비를 유발할 수 있다. 또한 고령층의 식이 섭취량 감소, 신체활동의 저하, 변비를 유발할 수 있는 다양한 약물 사용의 증가 등으로 인해 변비의 유병률이 노인 인구에서 더 높아질 수 있다.^{7,13} 특히, 만성 변비 환자의 증상 악화를 유발할 수 있는 약물이 있는지 점검하고 가능하면 중단하거나 다른 계열의 약제로 변경하는 등 변비 위험인자 관리가 필요하다.

권고안 3: 변비의 유병률은 여자에서 남자보다 높다.

증거수준: 높음

권고수준: 해당사항 없음

전문가 의견: 전적으로 동의함, 69.2%; 대체로 동의함, 27.7%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

성별에 따른 기능적 변비의 역학 특성에 대한 체계적 문헌 고찰에서 기능성 변비가 성별과 유의하게 연관되어 있어 여자에서 남자에 비해 약 2.22배 호발하였다(교차비, 2.22; 95% 신뢰구간, 1.87-2.62).¹⁴ 로마기준을 사용하여 진단한 성인 만성변비의 유병률을 조사한 단면 연구들에 대한 메타분석의 결과도 여성이 남성보다 약 1.98배 높았다.^{8-12,15} 이러한 역학의 성차는 여성호르몬과 연관이 있는 것으로 추정한다. 건강한 한국 성인을 대상으로 한 연구에서 월경주기 중 황체기 동안 대장 통과 시간이 난포기 동안보다 평균 두 배 더 길었다(40.9 ± 19.0 시간 대 20.6 ± 19.2 시간, $p < 0.05$).¹⁶ 일본의 역학 연구에서도 60세 이상 남자의 변비 유병률은 급격히 증가한 반면, 여자에서는 30세에서 59세 사이의 여성에서 유병률이 높다가 60세 이후에는 유병률이 오히려 감소했다.¹⁷ 월경 주기에 따라 여자에서 변비 유병률이 달라지는 이유는 황체기 동안 프로게스테론 수치가 높아져 대장 통과 시간이 지연되는 효과 때문일 수 있다.¹⁷

진 단

1. Bristol 대변 형태 척도

권고안 4: 만성변비 환자의 Bristol 대변 형태 척도 1형과 2형 대변 형태는 서행성 변비를 예측하는데 유용할 수 있다.

증거수준: 보통

권고수준: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 29.2%; 대체로 동의함, 63.1%; 결정을 유보함, 7.7%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

대변 형태는 변비 환자의 대장 통과 시간을 예측하는 데 자주 사용된다. Bristol 대변 형태 척도(Bristol stool form scale, Fig. 1)는 신속하고 신뢰성이 높은 지표로 변비 평가에 유용한 시각적 도구로, 대변 형태와 굳기에 따라 7단계로 구분하여 평가하며 로마 기준에서도 그 유용성이 인정되었다.^{4,18}

여러 연구에서 Bristol 대변 형태 척도와 대장 통과 시간 사이의 유의한 상관관계가 확인되었는데 Bristol 1형과 2형은 느린 통과시간과 관련이 있었고, 6형과 7형은 빠른 통과시간과 연관되어 있었다.¹⁹ 미국 9개 기관에서 만성변비를 가진 성인 46명과 건강한 성인 64명을 대상으로 한 연구에서 Bristol 대변 형태 척도 1형과 2형의 변비 환자에서는 대장 통과 시간의 지연(민감도 82%, 특이도 83%)을 예측할 수 있었지만, 건강한 성인에서는 그렇지 않았다.²⁰ 그러나 배변 횟수는 대장 통과 시간과 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다.²⁰ 따라서, 변비의 주요 증상인 대변 굳기와 배변 횟수 사이에 불일치가 나타나는 환자에서 변비를 평가할 때 Bristol 대변 형태 척도가 유용하다.^{18,20,21}

최근 한 아시아 연구에서는 평균 5일 동안 Bristol 유형이 1-3형인 경우, 대장 통과 시간 지연을 예측하는 것이 68.0%의 민감도, 69.7%의 특이도, 69.4%의 정확도를 보인다고 보고되었다.²² 따라서 연구자들은 동양 변비 환자의 경우 Bristol 대변 형태 척도 1, 2형이 아닌 1-3형이 대장 통과 시간 지연의 지표로 사용하는 것이 더 적합할 수 있다고 제안하였다. 따라서 Bristol 대변 형태 척도에 따른 변비 환자의 표준 유형이 유형 1과 2만 포함할지 혹은 유형 1-3형을 활용할 것인지는 지리적, 유전적인 차이 등이 있을 수 있어 포괄적인 역학 연구와 함께



Fig. 1. The Bristol Stool Form Scale. Adapted from Cho et al.³

발생 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

2. 복부 X선

복부 X선은 변비가 의심되는 환자에게 시행할 수 있는 간단하고 저렴한 검사다. 이 검사는 대변의 양을 정량화할 수 있으며 추가 검사를 위한 기초가 될 수 있다. 증거가 제한적이긴 하지만 복부 X선은 변비와 관련된 합병증의 존재를 평가하는 데 도움이 된다. 대변막힘(fecal impaction)은 복부 X선에서 확장된 대장 내부에 반점이 있는 저밀도 연조직 덩어리로 보일 수 있다.²³ 대변으로 인한 장천공(stercoral perforation)은 복부 X선에서 공기배증으로 감지할 수 있으며, 장벽 외부, 복막내 인대들의 근처, 그리고 오른쪽 횡격막 밑에 공기 음영으로 나타난다.²⁴ 대장거짓막힘(colonic pseudoobstruction)이 있는 환자의 복부 X선에서는 종종 심하게 확장된 대장과 함께 공기-액체 수평선이 나타난다. 대장거짓막힘의 특징적인 복부 X선 결과는 맹장부터 비장 굴곡, 때로는 직장까지 확장된 대장이다.²⁵

직장수지검사

권고안 5: 직장수지검사는 변비의 원인이 되는 항문과 직장의 구조적인 이상(종괴, 직장탈출, 직장류 등)을 확인하는데 유용하다.

증거수준: 보통

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 56.9%; 대체로 동의함, 38.5%; 결정을 유보함, 1.5%; 대체로 동의하지 않음, 3.1%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

권고안 6: 직장수지검사서 배변장애형 변비가 의심되면 생리학적인 검사를 권고한다.

증거수준: 보통

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 50.8%; 대체로 동의함, 40.0%; 결정을 유보함, 4.6%; 대체로 동의하지 않음, 4.6%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

직장수지검사는 변비 환자의 초기 평가에 중요한 검사로 직장내 대변, 항문직장 종괴, 치핵, 직장 탈출, 직장류, 직장 항문의 압통 등을 확인하여 이차성 변비를 감별할 뿐만 아니라 배변장애형 변비를 예측하는 데도 도움이 된다.²⁶ 직장수지검사는 항문직장 부위의 구조적인 이상을 촉진하고 배변 동안

치골직장근과 항문조임근의 기능적 이상을 확인할 수 있다. 이를 위해 안정기와 모의배변 동안 검사를 각각 시행해야 한다. 직장수지검사서 항문조임근의 휴식기 압력이 과도하게 높은 경우, 모의배변 동안 조임근 이완이 없거나 역설적 수축이 있거나 골반근육이 적절하게 하강이 되지 않는 경우에는 배변장애형 변비의 가능성을 염두에 두어야 한다.²⁷

Tantiphachiva 등²⁷은 모의배변 동안 직장수지검사서 충분하지 않은 골반근육의 하강, 역설적인 항문 수축, 복벽근육의 불충분한 수축이 관찰되는지 확인하라고 제안하였다. 이러한 변화가 2개 이상 관찰되면 직장수지검사는 배변장애형 변비를 진단하는 데 75%의 민감도와 87%의 특이도를 보여주었다.

국내 연구에서는 고해상도 항문직장내압검사를 기준으로 하여, 직장수지검사는 93.2%의 민감도와 91.0%의 양성 예측도로 배변장애형 변비를 진단할 수 있으나 특이도가 58.7%로 낮아, 배변장애형 변비의 선별 검사로 유용할 수 있다고 주장하였다.²⁸ 총 2,329명 환자를 대상으로 한 메타분석에서는 직장수지검사의 음성 예측도가 64%로 변비 환자의 배변장애형 변비를 감별하는데 유용성이 적은 것으로 나타났다.²⁹ 그러나 최근 6개 연구를 분석한 다른 메타분석에서는 직장수지검사의 민감도와 특이도가 다른 생리학적 검사와 비교하여 배변장애형 변비를 진단하는데 적합한 정확도를 보여주었다.³⁰

종합하면 직장수지검사는 쉽게 사용 가능하고 비용이 저렴하여 선별검사로 유용한 도구이다. 그러나 직장수지검사가 정상이라도 배변장애형 변비를 완전히 배제할 수 없으며, 직장수지검사서 배변장애형 변비 가능성을 시사하는 결과를 보이는 경우, 추가적으로 생리학적 검사를 권고하는 것이 바람직하다.

대장내시경

권고안 7: 만성변비 환자에서 대장내시경은 경고증상이 있거나 적절한 대장암 선별 검사를 받지 않은 경우에 시행되어야 한다.

증거수준: 낮음

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 86.2%; 대체로 동의함, 12.3%; 결정을 유보함, 1.5%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

일부 지침들은 변비의 이차 원인 감별을 위해 기본적인 혈액 검사를 권장하고 있다.^{26,31} 그러나 한 체계적인 문헌 고찰에서는 경고 증상이 없는 변비 환자에서 기본적인 혈액 검사, 영상의학적 검사와 내시경 검사가 진단에 많은 정보를 제공하지 못하

는 것으로 나타났다.²¹ 따라서 모든 변비 환자에게 진단을 위해 일괄적으로 하는 광범위한 검사는 권장되지 않는다.

경고 증상이 없이 변비가 유일한 증상인 환자에서 대장내시경의 진단 수득률은 무증상군과 유사하기 때문에 변비 환자에서는 일반적으로 대장내시경을 권장하지 않는다.³²⁻³⁴ 그러나 피가 섞인 대변, 원인이 불명확한 빈혈, 의도하지 않은 체중 감소, 복부 또는 직장의 종괴 등과 같은 경고 증상들을 보이는 변비 환자에서는 대장내시경 검사를 반드시 시행하여야 한다.²⁶ 또한, 변비로 내원한 환자에서 적절한 대장암 선별검사를 받지 않은 환자도 대장내시경 검사가 필요하다.^{26,35} 한국에서는 대장암 평균 위험도를 갖는 일반적인 대상자인 경우 50세 이상에서 대장내시경을 권장하고 있고, 고위험군에서는 더 이른 나이에 검사를 시행한다.³⁶ 이후 적절한 추적 검사 시기와 간격은 이전 대장내시경 검사 결과를 토대로 결정한다.³⁷

생리학적 검사

권고안 8: 생리학적 검사는 사용 가능한 적절한 완하제 치료(최소 12주 동안 권장되는 치료 요법에 따른)에 반응하지 않거나 배변장애형 변비가 강하게 의심되는 기능성 변비 환자에게 권고된다.

증거수준: 매우 낮음

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 33.9%; 대체로 동의함, 52.3%; 결정을 유보함, 7.7%; 대체로 동의하지 않음, 6.1%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

생리학적 검사는 약물 치료에 반응하지 않는 기능성 변비 환자에게 권고된다.^{1,26,38} 그러나 완하제의 치료반응을 평가하기 위해 권장하고 있는 약물 유형, 사용 순서, 약물 용량, 치료 기간에 대한 합의는 아직 마련되지 않았다. Gwee가 제안한 방침은 bisacodyl 10 mg을 매일 밤 최소 4주 동안 복용 후(생리학적 검사를 의뢰할 기관에 대한 접근성이 제한되는 경우 최대 12주까지 복용도 고려), 또는 prucalopride 2 mg을 매일 최대 12주 동안 복용 후, 또는 이러한 약제들과 삼투성 하제의 병용 요법을 시도 후 반응을 평가하는 것이다.³⁸ Staller도 bisacodyl 과 삼투성 하제의 병용요법, 또는 prucalopride, lubiprostone, linaclotide 중 한 가지 약제를 최소 12주 이상 매일 투약한 이후에 반응을 평가할 것을 제안했다.³⁹ 이를 근거로 하여 본 진료지침에서는, 사용 가능한 적절한 완하제 요법을 최소 12주 동안 유지한 후 변비 증상의 개선이 충분하지 않은 환자에게 생리학적 검사를 시행 받도록 권고하였다. 배변장애형 변비 환자는 바이오피드백 치료로 매우 효과적으로 증상이 개선되거나 완하제의 중단이나 감량이 가능할 수 있으므로, 배변장애형

변비가 강력히 의심되는 경우에는 생리학적 검사를 보다 조기에 권고하는 것이 중요할 수 있다.⁴

풍선배출검사

권고안 9: 풍선배출검사는 배변 장애형 변비를 예측하는데 도움을 줄 수 있다.

증거수준: 보통

권고수준: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 27.7%; 대체로 동의함, 53.9%; 결정을 유보함, 16.9%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

풍선배출검사는 물이나 공기가 채워진 풍선을 직장내에 삽입한 후 모의 배변 시도 동안 배출 가능 여부와 배출하는데 걸리는 시간을 평가하는 간단한 검사이다. 풍선배출검사는 비용이 저렴하고 시행 방법이 간단해 선별검사로 적합할 수 있다. 3차 의료가 관에서는 대개 항문직장내압검사와 함께 시행하지만, 항문직장내압검사를 시행할 수 없는 의료가 관에서는 단독으로 시행하여 배변장애형 변비의 선별검사로 사용할 수 있다. 그러나 검사의 시행 방법과 진단 기준이 표준화되어 있지 않으며, 그 결과도 인구학적 특징에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 여성이 남성보다 배출 시간이 길며, 연령과 함께 증가하는 경향을 보인다.⁴⁰ 반면, 최근 체계적 문헌고찰과 메타분석의 결과는 검사 방법의 표준화가 검사 결과에 직접적인 영향을 미치지 않음을 시사했다. 즉, 풍선배출검사의 배변장애형 변비 진단의 유용성을 확인하기 위한 연구에서 수검자의 자세(앉은 자세 혹은 왼쪽으로 모로 누운 자세)나 최대 배출 시간(1-5분) 기준이 참조 검사와 비교하여 검사의 정확도에 유의한 영향을 미치지 않았음을 확인하였다.⁴¹ 연구자들마다 기준 값이 다양하게 제시되고 있지만, 일반적으로 1-3분 이상의 풍선 배출 시간은 배변장애형 변비를 시사한다.^{42,43} 대조군 연구에서는 배변장애가 없는 변비 환자의 선별을 위한 풍선배출검사의 유용성을 평가한 결과, 풍선배출검사가 배변장애형 변비가 아닌 변비 환자를 잘 선별할 수 있었다(민감도 87.5%, 특이도 89%, 양성 예측도 64%, 음성 예측도 97%).⁴²

배변할 때 과도한 힘주기로 보상할 능력이 있는 배변장애형 변비 환자에서 풍선배출검사가 정상일 수 있다.³¹ 또한, 한 연구에서는 건강한 참가자 중 25%가 2분 안에 풍선을 배출하지 못한 것으로 나타났다.⁴⁴ 다른 몇몇 연구들에서도 풍선배출검사가 배변장애형 변비의 선별 검사로서의 유용성에 실망스러운 결과를 보여주었으며, 음성예측치를 15-72%로 매우 낮게 보고하였다.^{29,45} 그러나, 다른 메타분석에서는 2,090명의 참가자로 이루어진 15개 연구의 결과를 분석한 결과, 풍선배

출검사의 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 0.80으로 확인되었으며, 이를 토대로 풍선배출검사가 만성변비의 선별검사로 적합한 진단도구로 활용될 수 있음을 보고하였다.⁴¹ 풍선배출검사서 이상소견을 보이는 경우 배변장애형 변비의 확진을 위해서는 항문직장내압검사 등 다른 생리학적 검사를 병행해야 한다.

항문직장내압검사

권고안 10: 항문직장내압검사는 배변장애형 변비 환자에서 배변 장애를 진단하는데 유용하지만 진단을 위해서는 다른 생리학적 검사가 함께 시행되어야 한다.

증거수준: 보통

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 61.5%; 대체로 동의함, 33.9%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

항문직장내압검사는 압력 센서를 이용하여 배변 중 항문과 직장의 압력을 측정하는 검사이다. 배변장애형 변비의 진단에 가장 우수한 기능 검사이며, 배변장애형 변비의 병태생리에 핵심인 조임근 기능과 항문직장 조절 기능의 이상을 확인할 수 있기 때문에 유용하다.^{46,47} 항문직장내압검사는 배변장애형 변비의 진단에 가장 중요한 도구로 여겨지고 있지만, 확진을 위해서는 다른 생리학적 검사와 함께 해석해야 함을 주지할 필요가 있다. 로마기준 IV에 따르면, 배변장애형 변비를 진단하기 위해서는 2개 이상의 비정상적인 생리학적 검사나 영상 검사가 필요하다.⁴⁷ 그러나 세계 107개 기관을 대상으로 한 설문 연구에서 참여한 기관에 따라 항문직장내압검사의 방법과 해석이 달라 표준화가 필요하였고, 이에 International Anorectal Working Group은 표준화된 검사 순서를 갖는 항문직장 기능 검사 프로토콜을 제안하였다.^{48,49}

배변조영술(Defecography)

권고안 11: 배변조영술은 배출장애가 의심되는 만성변비 환자에서, 골반저의 구조적 이상이나 골반협동장애를 평가하는데 유용하다.

증거수준: 보통

권고수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 56.9%; 대체로 동의함, 43.1%; 결정을 유보함, 0%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

배변조영술은 배변 과정을 실시간으로 투시조영술 또는 자기공명 영상으로 관찰하는 검사법이다.⁵⁰ 배변조영술을 통해 실제 배변과 유사한 상황에서 배변의 모든 과정 동안 항문직장과 골반저의 해부학과 기능을 역동적으로 평가할 수 있다.⁵¹ 배변조영술은 특히 골반저의 구조 이상(직장류, 결장류, 장중첩, 직장탈출, 회음부 하강, 거대직장 등)과, 골반저의 협동장애(pelvic dyssynergia)를 포함한 기능적 이상을 평가하는데 유용하다.^{50,52,53} 배변조영술은 만성변비 환자에서 항문직장내압검사 또는 풍선배출검사 결과가 서로 상이하거나, 만성변비에 대한 치료 반응이 불충분할 경우에 추가로 고려해 볼 수 있는 검사 방법이다.^{54,55} 바륨을 이용한 투시조영 배변조영술은 흔히 사용되는 방법이지만, 재현성이 떨어지고, 정상의 범주가 모호하며, 영상분석에 요구되는 표준화된 변수가 확립되어 있지 않고, 방사선 조사의 단점이 있다.^{54,56} 이에 비해 자기공명 배변조영술은 방사선 노출이 없고 수검이 더 용이하며 골반저의 움직임을 측정하는데 필요한 해부학적 지표들이 더 잘 구현되는 장점이 있다.^{51,57} 그러나, 실제 배변할 때와는 다른 자세로 진행되고, 고가이며, 자기공명영상 기제가 설치되어 있어야 하므로 검사의 접근성이 제한된다. 배변조영술은 만성변비환자에서 골반저의 구조적인 이상을 평가하는데 유용한 검사법이다. 하지만 배출장애 병태생리의 복잡성을 감안할 때, 진단을 위해서는 적어도 두 개 이상의 검사 결과를 같이 해석하는 것을 추천한다.^{54,56}

대장 통과 시간(Colon transit time)

권고안 12 분절대장 통과 시간 측정은 만성변비 환자에서 서행성 변비와 배변장애형 변비를 감별하는데 유용하다.
증거수준: 낮음
권고수준: 강함
전문가 의견: 전적으로 동의함, 36.9%; 대체로 동의함, 53.9%; 결정을 유보함, 9.2%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

대장 통과 시간 측정법은 대장의 운동성을 평가하는 간단한 영상 검사로서, 검사 방법이 쉽고, 신뢰도가 높으며 비용이 적게 드는 장점이 있어 선별 검사로 널리 이용되고 있다.⁵⁸ 이 방법은 다수(약 20-24개)의 방사선 비투과성 표지자가 들어있는 하나의 캡슐을 하루에 한 알씩 3일간 경구 복용하고, 4일째와 7일째에 복부 단순촬영을 시행하는 것이다.⁵⁹ 대장 통과 시간의 정상값은 나이, 성별, 인종 및 측정방법에 따라 다양하게 나타나며, 건강한 한국인 성인에서 전체 대장 통과 시간값은 남자 22.3±16.1시간, 여자 30.1±21.4시간으로 보고되었다.¹⁶ 분절대장 통과 시간 측정은 만성변비의 아형, 즉 서

행성 변비(우측 대장 통과 시간 지연), 후장 기능장애(좌측 대장 통과 시간 지연)와 골반출구 폐쇄(직장구불결장 통과시간 지연)를 감별하는데 도움이 된다.⁶⁰⁻⁶² 그러나 분절대장 통과 시간 측정은 서행성 변비와 배변장애형 변비 환자에서 재현성이 낮고, 배변장애 환자의 절반 이상에서는 서행성 변비가 함께 동반하므로 단독 시행으로는 한계가 크다.⁶³ 그러므로 배변장애형 변비를 배제하기 위해서는 항문직장내압검사 등과 같은 다른 검사가 필요하다.

치료 접근 방법

1. 생활 습관 교정

1) 식이섬유

권고안 13: 식이섬유 섭취는 대장 통과 시간을 감소시키고 배변 횟수를 증가시켜 만성변비의 증상을 개선하는데 도움이 된다.

증거 수준: 보통

권고 수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 53.8%; 대체로 동의함, 43.1%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

식이섬유는 탄수화물 중합체로 원위부 소장과 대장에서 짧은 사슬지방산, 메탄, 이산화탄소 등으로 분해되어 위장관의 운동과 감각에 영향을 준다. 식이섬유는 수용성 식이섬유(차전자피, 이눌린, 메틸셀룰로스 등)와 불용성 식이섬유(밀기울, 호밀, 리그닌 등)로 구분할 수 있다. 메타분석에서 식이섬유는 비교적 안전하면서도 대장통과 시간을 감소시키고, 대변의 굳기를 호전시켜 변비 증상을 개선시켰다.^{64,65}

본 개정안에서 저자들은 만성변비에서 식이섬유의 효과에 대한 15개의 무작위 대조임상시험(수용성 식이섬유 4개, 혼합 식이섬유 8개, 불용성 식이섬유 3개, 총 871명)을 포함하여 메타분석을 진행했다(Supplementary Fig. 1, Supplementary Table 3).⁶⁶⁻⁸⁰ 그 결과, 식이섬유군은 대조군에 비해 대변 굳기의 호전은 없었지만, 4-8주째 자발적 배변 횟수가 증가했으며(Supplementary Fig. 2A), 대장 통과 시간이 단축되어 만성변비 증상이 개선되었다(Supplementary Fig. 2B). 연구들간 통계적으로 이질성이 있어, 결과를 해석하는데 주의가 필요하지만, 식이섬유는 만성변비에서 대변통과시간을 감소시키고, 자발적 배변 횟수를 증가시켜 변비 증상을 개선시켰다. 최근 Rao와 Brenner의 체계적 문헌고찰에서도 식이섬유 섭취는 특별한 부작용 없이, 주당 자발적 배변 횟수를 증가시키고, 대변의

군기를 개선시켰다고 보고하였다.⁸¹ 식이섬유는 특히 섬유질 섭취가 부족한 환자에서 도움이 되며, 적절한 수분섭취를 함께 병행했을 때 효과를 높일 수 있다.^{82,83} 하지만, 심한 서행성 변비나 배변장애형 변비에서 변비 증상을 오히려 악화시킬 수 있다.⁸⁴ 또한, 불용성 식이섬유는 복부팽만감, 가스 참과 같은 변비관련 증상을 유발할 수 있어 주의가 필요하다.⁸⁵

2) 수분 섭취

만성변비의 치료로 적절한 수분 섭취를 권장하는데, 이는 부적절한 수분 섭취와 변비의 연관성을 보여주는 여러 연구가 있기 때문이다.⁸⁶⁻⁸⁸ 하지만, 수분 섭취만으로 변비 증상을 호전시키는 지에 대한 과학적 근거는 부족하다. 다만 수분 섭취가 부족한 만성변비 환자의 경우 또는 섬유질 섭취의 효과를 촉진시키기 위해서는 수분 섭취가 변비 증상 호전에 도움이 될 수 있겠다.⁸⁹ 만성변비 환자에게 수분 섭취가 일반적으로 도움이 되는지 뒷받침하기 위해서 더 많은 연구가 필요하다. 본 개정안에서는 이러한 이유로 수분 섭취에 대한 핵심 임상질문을 채택하지 않았다.

3) 운동

권고안 14: 운동은 일부 만성변비 환자에서 증상을 개선시킬 수 있고, 모든 연령에서 건강에 도움이 되므로 권고할 수 있다.

증거수준: 낮음

권고강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 24.6%; 대체로 동의함, 55.4%; 결정을 유보함, 11.0%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

성인에서 신체활동과 변비와의 연관성에 대해 상반된 결과를 보여주는 여러 연구들이 있다(Supplementary Table 4). 세 개의 단면 연구에서는 신체 활동이 없거나 중등도 이상의 신체 활동이 없는 경우 변비 유병률이 더 높았다.^{8,88,90} 이외에도 신체 활동이 많은 여성에서 대장 통과 시간이 짧았으며,⁹¹ 젊은 여성에서 코어운동을 한 경우 좌측 대장 통과 시간과 전체 대장 통과 시간이 짧아짐을 보고하였다.⁹² 반면 다른 설문 연구에서는 신체 활동이 더 많은 경우 변비의 중증도가 더 심한 것으로 나타났다.⁸⁶

이제까지 운동이 만성변비에 어떠한 효과가 있는지에 대한 체계적인 분석이 이루어지지 못하였는데, 이는 연구의 이질성이 주요 이유이다. 연구마다 운동 방법이 서로 달랐고, 참여한 환자들의 연구 참여 전 평소 운동량의 차이가 이질적이었으며, 섬유질과 수분 섭취 등을 포함한 생활 습관에 대한 교육 병행 여부가 차이가 있었다(Supplementary Table 5). 실제

로 운동이 변비에 어떠한 영향을 주는지 보여주는 6개의 연구 결과는 표와 같다(Supplementary Table 5).⁹³⁻⁹⁵ 이처럼 운동이 변비에 대해 효과가 있다는 증거는 부족하지만, 운동은 만성변비가 있는 일부 환자에서 증상을 개선시킬 수 있고, 일반적으로 모든 연령에서 건강에 도움이 되므로 권고할 수 있다.

2. 약물치료

1) 부피형성 완하제

권고안 15: 부피형성 완하제는 배변 횟수를 증가시켜 만성변비 치료에 효과적이고 안전하게 사용할 수 있다.

증거수준: 보통

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 63.0%; 대체로 동의함, 33.9%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

부피형성 완하제의 흔한 성분에는 수용성인 차전자와 불용성인 밀기울, 메틸셀룰로오스, 칼슘폴리카르보필 등이 있다. 부피형성 완하제는 만성변비 환자에서 일차 치료 약제로 권장된다. 위약과 비교한 연구에서 수용성인 차전자는 변비의 전반적인 증상, 배변할 때 통증, 대변의 굳기와 횟수 등을 호전시켰다. 불용성 부피형성 완하제와 관련된 연구는 많지 않지만 일부 연구에서 불용성 부피형성 완하제는 위약과 비교하여 주당 배변 횟수를 증가시켰고 배변할 때 통증과 대변 굳기를 호전시키는 것으로 보고하였다(supplementary Table 6).^{96,97}

권고안 16: 부피형성 완하제 중 특히 불용성 섬유질은 복통, 복부팽만감, 가스 참, 메스꺼움 등의 부작용이 발생할 수 있다.

증거수준: 낮음

권고강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 30.8%; 대체로 동의함, 50.8%; 결정을 유보함, 16.9%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

부피형성 완하제 사용과 관련한 세 건의 연구를 메타분석하였을 때 부피형성 완하제 사용군에서 복부팽만감이 유의하게 증가하였다.^{79,80} 가스 참과 메스꺼움도 부피형성 완하제 사용군에서 증가하는 경향성을 보였다(Supplementary Fig. 3). 이러한 부작용은 불용성 부피형성 완하제를 이용한 연구에서 주로 보고되었다. 특히 부피형성 완하제는 딱딱한 대변을 보이거나 서행성 변비 환자에서 부작용의 빈도를 높이는 것으로 보고되고 있어 주의가 필요하다.⁹⁸ 부작용의 빈도를 낮추기 위

해서 부피형성 완하제를 투여할 때 용량을 소량부터 서서히 늘려가거나 삼투성 완하제를 병용 투여하는 방법을 고려해 볼 수 있다.^{85,99,100}

이득: 부피형성 완하제는 배변 횟수를 증가시키고 변비의 전반적인 증상, 배변할 때 통증을 호전시킬 수 있다.

주의 사항: 부피형성 완하제 중 특히 불용성 섬유질은 서행성 변비 환자에서 복부팽만감 등의 변비 관련 증상을 악화시킬 수 있다.

2) 삼투성 완하제: 마그네슘염

권고안 17: 마그네슘염은 만성변비 환자의 배변 횟수와 대변 굳기를 호전시킨다.

증거수준: 높음

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 76.9%; 대체로 동의함, 23.1%; 결정을 유보함, 0%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

마그네슘염은 삼투성 완하제로 배변의 횟수를 증가시키고, 대변의 굳기를 호전시킨다. 또한 비교적 비용이 저렴하고, 용량 조절이 쉽고 복용하기에 편리한 장점이 있다.¹⁰¹ 이러한 이유로 마그네슘염은 전통적으로 많이 사용하는 완하제이다. 만성변비 환자에서 마그네슘염의 효과에 대한 두 개의 무작위 대조 연구가 최근 발표되었다.^{102,103} 두 가지의 무작위 대조 연구에서 마그네슘염은 심각한 부작용 없이 배변 횟수를 증가시키고, 대변 굳기를 호전시켰으며, 삶의 질을 향상시켰다. 또한 전반적인 증상호전에 있어서도 마그네슘 투여군이 위약군에 비해 효과적이었다.

권고안 18: 마그네슘염은 신장 기능 이상이 있는 환자에게 고마그네슘혈증을 유발할 수 있다.

증거수준: 낮음

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 52.3%; 대체로 동의함, 38.5%; 결정을 유보함, 9.2%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

마그네슘염 복용으로 인한 고마그네슘혈증이 심각한 합병증을 유발한 여러 증례 보고들이 있다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ 특히 신장 기능의 저하와 고용량의 마그네슘염 섭취는 관련된 주요 위험인자이다.

또한, 임신부, 수유부에서는 마그네슘염 사용과 관련한 안전성에 대한 근거가 불충분 하기 때문에 사용을 제한하는 것

이 바람직하다. 몇몇 연구들에서는 마그네슘염이 모유를 통한 이동뿐만 아니라 태반을 통과하는 것을 확인하였다.¹⁰⁸ 거대결장이나 장폐쇄도 고마그네슘혈증의 위험인자이다. 이 경우 장점막의 결손과 정체된 위장관 운동에 의해 위장관내 마그네슘의 흡수율이 상승할 수 있다.¹⁰⁹⁻¹¹¹ 고마그네슘혈증의 임상양상은 경미한 경우 메스꺼움, 두통, 무기력, 홍조 등이며, 심한 경우에는 호흡부전, 심장 전기전도 장애, 서맥성 부정맥과 심정지 등이 유발될 수 있다. 일반적인 성인에서의 마그네슘염 섭취는 하루 1-2 g을 2-3회로 나누어 섭취한다. 하루 섭취량이 2 g을 초과하면 고마그네슘혈증을 유발할 수도 있으므로, 초기 용량은 마그네슘염 1 g을 2회로 나누어 증상에 따라 조절하는 것을 권장한다.¹¹² 특히 신기능이 저하된 환자에서 고용량의 마그네슘염을 복용하는 경우 혈중 마그네슘 용량에 대하여 주기적으로 확인하는 것이 중요하겠다.

이득: 마그네슘염은 삼투성 완하제로 비용이 저렴하고 복용하기에 편리하다.

주의 사항: 고마그네슘혈증을 유발할 가능성이 있으므로 주의가 필요하다. 또한 신장 기능 이상이 있거나 임신부, 수유부에서는 마그네슘염의 사용은 제한해야 한다.

3) 삼투성 완하제: 비흡수성 다당류

권고안 19: 비흡수성 다당류는 만성변비 환자에게 효과적이다.

증거수준: 낮음

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 55.4%; 대체로 동의함, 36.9%; 결정을 유보함, 6.2%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

비흡수성 다당류는 고삼투성 완하제로 락툴로오스(lactulose), 락티톨(lactitol), 소비톨(sorbitol)이 임상적으로 사용된다. 락툴로오스는 갈락토오스와 과당으로 구성된 합성 이당류로 소장에서 흡수되지 않고 대장까지 이행하여, 대장의 삼투압과 산도를 증가시켜 배변을 촉진한다.¹¹³ 성인에서는 하루에 15-60 mL 투여가 권고되며 복용 후 24-48시간 이내에 효과가 나타난다. 만성변비에서 비흡수성 다당류와 위약을 비교한 세 편의 무작위 대조시험을 메타분석하였을 때, 비흡수성 다당류는 위약보다 변비 치료 실패율이 낮았다(상대위험도, 2.61; 95% CI, 1.76-3.85). (Supplementary Table 7, Supplementary Fig. 4)¹¹⁴⁻¹¹⁶

비흡수성 다당류는 소장에서 분해되지 않지만, 대장의 장내 세균총에 의해 대사되어 부산물로 가스를 형성 형성하여 복부팽만감을 유발할 수 있다. 또한, 락툴로오스는 혈당을 상

승시키지 않음에도 복용할 때 느껴지는 단맛은 환자의 내약성에 영향을 미칠 수 있다. 최근에 발표된 무작위대조시험의 결과를 보면 락툴로오스 치료군에서 설사, 복통, 복부 팽만, 비정상적으로 위장관에서 소리가 나는 증상 등을 경험하였으나 약물유해반응은 락툴로오스군과 위약군 사이에 유의한 차이는 없었다.¹¹⁶ 최근 락티톨과 락툴로오스를 비교한 메타분석에서 변비 증상 완화와 내약성에서 두 군은 유사한 효과를 보이는 것으로 보고하였다.¹¹⁷ 만성변비 환자에서 소비톨과 락툴로오스를 비교한 연구에서 소비톨은 변비 증상 개선에서 락툴로오스와 유사하였으며 내약성이 더 우수한 것으로 보고하였다.¹¹⁸

권고안 20: 비흡수성 다당류는 심각한 부작용이 거의 없어 장기간 투여가 가능하고, 고령에서 안전하게 사용할 수 있다.

증거수준: 낮음

권고강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 30.8%; 대체로 동의함, 55.4%; 결정을 유보함, 9.2%; 대체로 동의하지 않음, 4.6%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

고령의 변비 환자를 대상으로 한 두 건의 무작위 대조 연구에서 락툴로오스는 위약과 비교하여 배변 횟수를 증가시켰으며 완하제의 추가 사용을 감소시켰다.^{114,115} 고령의 변비 환자에서 락티톨은 배변 횟수를 증가시키고 대변의 굳기를 개선했으며 다른 완하제의 사용을 줄였다.¹¹⁹ 비흡수성 다당류는 가스 참, 복통, 메스꺼움, 설사와 같은 부작용을 유발할 수 있지만, 대부분 일시적이다. 만성변비 환자에서 비흡수성 다당류의 안전성을 확인하기 위해 저자들은 비흡수성 다당류와 폴리에틸렌글리콜을 비교한 네 건의 무작위 대조 연구를 메타분석하였다.¹²⁰⁻¹²³ 그 결과, 비흡수성 다당류와 폴리에틸렌글리콜 투약군 사이에 복통, 복부팽만감, 가스 참의 발생률에 유의한 차이는 없었다(Supplementary Fig. 5).

본 분석에 포함된 연구 중 70세 이상의 변비 환자에서 6개월 이상 비교적 장기간 유지한 연구 결과를 참조하면, 중증 이상반응(12.6% 대 19.5%)과 약물 중단(6.3% 대 2.5%)에서 유의한 차이는 없었다.¹²² 이러한 결과는 비흡수성 다당류와 폴리에틸렌글리콜 사이에 유사한 훌륭한 내약성을 보여주며 비흡수성 다당류는 고령의 변비 환자에게도 장기간 투여함에 무리가 없음을 시사한다.

락툴로오스는 복용 후 체내로 흡수되지 않기 때문에 태아 발달, 모유 수유, 혈당 상승에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다.^{124,125} 최근 연구에서도 만성변비 환자에게 락툴로오스 1일 권장량(20-30 g)을 투여해도 제2형 당뇨병 환자의 혈당 수치에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다.¹²⁶ 또한,

락툴로오스에 의해 변화된 장내 미생물은 요독소 생성을 억제하고 신장 기능을 개선하는 것으로 보고하였다.¹²⁷ 따라서 락툴로오스는 임신부, 수유부, 당뇨, 만성신장질환이 동반된 변비 환자에서도 안전하게 투여할 수 있다.

이득: 비흡수성 다당류는 만성변비에서 증상 완화에 효과적이다. 또한 약물 관련 부작용이 드물다. 따라서 고령, 임신부, 수유부, 당뇨병 환자, 만성신장질환자 등에도 안전하게 장기간 사용할 수 있다.

주의 사항: 비흡수성 다당류를 복용하면 복부팽만감과 가스 차는 증상이 발생할 수 있다.

4) 삼투성 완하제: 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol, PEG)

권고안 21: 폴리에틸렌글리콜은 만성변비 환자에게 효과적이다.

증거수준: 높음

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 83.1%; 대체로 동의함, 16.9%; 결정을 유보함, 0%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

폴리에틸렌글리콜(PEG)은 장관을 통해 흡수되거나 장관내에서 대사되지 않고 장관 내에 삼투압 차를 형성하여 수분을 유지하고 배변을 용이하게 한다.¹²⁸ 폴리에틸렌글리콜은 흔히 사용되는 완하제로 만성변비 치료에 효과적이고 안전하다.^{129,130} 만성변비 치료에서 폴리에틸렌글리콜의 효과와 안전성을 확인하기 위하여 여덟 개의 무작위대조시험들이 메타분석을 위해 선정되었다(Supplementary Table 8).¹³¹⁻¹³⁷ 여섯 개의 무작위대조시험(총 829명)이 포함된 메타분석에서 폴리에틸렌글리콜은 주 3회 이상의 배변 횟수와 전반적 증상을 완화하는데 있어 위약보다 효과적이었다. 그 결과, 만성변비 치료에서 폴리에틸렌글리콜과 위약군은 각각 56.4%와 26.1%의 치료 반응률을 보였다(상대위험도, 0.55; 95% CI, 0.42-0.71; Supplementary Fig. 6).^{131-133,135-137} 배변 횟수 증가 효과를 평가하기 위해 다섯 개의 무작위대조시험(총 649명)을 포함한 메타분석을 시행한 결과, 폴리에틸렌글리콜 치료를 받은 환자들은 위약군에 비해 통계적으로 유의한 배변 횟수 개선을 보였다(상대위험도, 2.17; 95% CI, 1.66-2.67; Supplementary Fig. 7).^{131,132,134-136} 안전성 확인을 위해 세 개의 무작위대조시험(총 161명)을 포함한 메타분석을 실시한 결과, 폴리에틸렌글리콜과 위약군 간의 안전성에 유의한 차이가 확인되지 않았다(상대위험도, 1.16; 95% CI, 0.80-1.70;

Supplementary Fig. 8).^{135,137,138}

권고안 22: 폴리에틸렌글리콜은 심각한 부작용이 드물고 복용 순응도가 우수하여 장기간 투여가 가능하며, 고령에서도 안전하게 사용할 수 있다.

증거수준: 보통

권고강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 52.3%; 대체로 동의함, 41.6%; 결정을 유보함, 4.6%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

변비 환자에게 폴리에틸렌글리콜은 유의한 부작용이 발생하지 않으며, 복용 순응도가 높다.¹³⁰ 또한, 폴리에틸렌글리콜은 장내 세균에 의해 대사되지 않아 장내 가스를 증가시키지 않으므로, 복부 팽만감이 있는 환자도 안심하고 사용할 수 있다.¹³⁹ 가끔 설사, 복통, 메스꺼움 등의 위장관 증상이 발생할 수 있지만 약물 사용과 관련된 심각한 부작용은 보고되지 않았다.¹²⁹ 위약과 비교한 두 개의 무작위 대조시험(n=374)에 대한 메타분석 결과, 폴리에틸렌글리콜은 6개월 동안 장기 사용에서도 지속적인 효과를 보이는 것으로 확인되었다(상대위험도, 0.43; 95% CI, 0.24-0.79).^{133,136} 연구의 하위 집단인 65세 이상 노인(전체 대상자의 25%)에서도 폴리에틸렌글리콜은 변비 증상 개선에 효과적이었으며 6개월의 치료기간 동안 임상적으로 유의한 검사 결과의 변화는 보고되지 않았다.¹³⁶ 12개월 이상 폴리에틸렌글리콜 치료를 시행한 전향적 다기관 관찰 연구에서도 노인 환자(전체 대상자의 37.6%)에서 폴리에틸렌글리콜 투여가 만성변비 치료에 지속적인 효과를 나타냈으며, 혈액학적 검사나 전해질을 포함한 혈액화학 검사에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.¹¹⁹ 따라서 폴리에틸렌글리콜은 효과와 안정성과 부작용이 적은 점을 고려할 때, 노인 환자를 포함한 만성변비의 장기 치료에 적합할 수 있다.¹³⁰ 또한, 폴리에틸렌글리콜은 장관을 통해 혈액으로 흡수되지 않아 산모나 태아에게 영향을 미치지 않을 것으로 기대한다.^{140,141} 최근 Li 등의 연구에 따르면, 산모를 대상으로 한 연구에서 폴리에틸렌글리콜과 락툴로오스가 변비 치료에 효과적이었으며, 추적 관찰 기간 동안 약물 사용으로 인한 태아의 이상은 발견되지 않았다.¹²⁴ 따라서 폴리에틸렌글리콜은 임신부의 만성변비 치료에도 고려될 수 있다.

이득: 폴리에틸렌글리콜은 변비가 있는 고령 환자에게도 효과적인 약물이며, 장기 사용이 가능하고, 임신과 같은 특수한 상황에서도 안전하다.

주의 사항: 폴리에틸렌글리콜은 설사, 복통, 메스꺼움과 같은 복부 불편감을 유발할 수 있다.

5) 자극성 완하제

권고안 23: 자극성 완하제는 만성변비 환자의 증상을 호전시킨다.

증거수준: 보통

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 46.2%; 대체로 동의함, 44.6%; 결정을 유보함, 7.7%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

자극성 완하제는 대장의 근육신경충을 자극해 대장 수축을 유도하며, 대장에서 수분과 전해질의 흡수를 억제해 장운동을 촉진한다.³⁵ 임상적으로는 디페닐메탄(bisacodyl, sodium picosulfate)과 안트라퀴논(senna, cascara, aloe) 계열의 자극성 완하제가 주로 사용된다. 국내에서는 자극성 완하제가 복합제 형태이거나, 처방전 없이 구매할 수 있는 일반의약품으로 많이 이용된다. Bisacodyl은 경구 투여하면 6-12시간 내에 효과가 나타나므로, 아침에 효과를 보기 위해 밤에 복용하는 것이 권장된다. 최근 발표된 메타분석에 따르면, bisacodyl과 sodium picosulfate는 위약과 비교하면 주당 배변 횟수를 유의하게 증가시켰다(평균차이, 2.46; 95% CI, 0.90-4.03).¹⁴² 또한, 만성변비 치료에서 약물 사이 네트워크 메타분석 결과 bisacodyl이 주당 배변 횟수 증가 면에서 다른 약물보다 우월한 것으로 보고되었다.¹⁴³ 최근 senna, 마그네슘염, 위약을 비교한 무작위대조 연구에서는 senna가 위약과 비교해 배변 횟수와 삶의 질을 의미 있게 향상시켰다.¹⁰³

권고안 24: 자극성 완하제의 장기간 사용은 안정성에 대한 근거가 부족하므로 단기간 사용하는 것을 권고한다.

증거수준: 낮음

권고강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 43.1%; 대체로 동의함, 43.1%; 결정을 유보함, 13.8%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

자극성 완하제 복용 후 발생할 수 있는 부작용으로는 설사, 복통, 오심, 두통 등이 있으며 대부분 경미하지만, 연구에 따라 최대 72%까지 발생할 수 있다.¹⁴² 현재 자극성 완하제의 장기 사용과 관련하여 두 가지 주요 안전성 문제점이 제기되고 있다. 첫째, 자극성 완하제는 보통 처방전 없이 사용할 수 있어 오남용의 우려가 있다. 특히 거식증이나 신경성 폭식증 같은 섭식장애가 있는 환자에서는 오남용 빈도가 높다고 보고되고 있다.¹⁴⁴ 둘째, 자극성 완하제의 장기 투여는 장신경계 손상과 하제성 대장(cathartic colon)의 발생 가능성을 내포

하고 있다.¹⁴⁵ 그러나 자극성 완하제의 사용에서 의존성에 대한 약리학적 근거는 부족하며, 하제성 대장은 후속 연구에서 확인되지 않았다. 실제로 sodium picosulfate를 12개월 이상 사용한 변비 환자의 코호트 연구에서는 심각한 이상반응이 확인되지 않았다.^{146,147} 따라서 일부 학회와 전문가들은 자극성 완하제의 장기 사용을 금지할 직접적인 근거가 없다고 언급하고 있다. 현재까지 자극성 완하제의 장기 사용에 대한 의견이 분분하지만, 위약과 비교한 자극성 완하제의 안전성에 대한 근거는 단 4주 동안의 연구 연구결과만 있다. 따라서 장기 안전성에 대한 증거가 제한적이고 다른 치료 옵션이 존재하는 점을 고려할 때, 자극성 완하제는 단기 사용이 바람직하다.

이득: 자극성 완하제는 기능성 변비의 증상 완화에 효과적이며 단기간 구제 요법으로 고려할 수 있다.

주의 사항: 자극성 완하제는 장기 사용에 대한 안전성과 오남용에 대한 우려가 있다.

6) 프로바이오틱스(Probiotics)

권고안 25: 프로바이오틱스는 만성변비 환자의 증상 완화에 도움을 줄 수 있지만, 효과는 군중에 따라 다를 수 있으므로 보조적인 치료로 사용하는 것을 권고한다.

증거수준: 낮음

권고강도: 약함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 29.2%; 대체로 동의함, 50.8%; 결정을 유보함, 16.9%; 대체로 동의하지 않음, 3.1%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

FAO (Food and Agricultural Organization, 식량농업기구)와 WHO (World Health Organization, 세계보건기구)의 정의에 따르면, 프로바이오틱스는 적절한 양을 투여했을 때 숙주에게 건강상의 이점을 제공하는 살아있는 미생물이다.¹⁴⁸ 프로바이오틱스는 급성 감염성 설사, 항생제 관련 설사, *C. difficile* 관련 설사, 간성 뇌병증, 궤양성 대장염, 기능성 위장관 질환, 과사성 장염에 효과가 있다는 근거가 있다.¹⁴⁹ 저자들은 기능성 변비에 대한 프로바이오틱스의 효과를 평가하기 위해, 문헌 검색을 통해 25개의 무작위 대조군 연구를 선정했다 (Supplementary Table 9).¹⁵⁰⁻¹⁷⁴ 4주 동안 프로바이오틱스를 투여한 결과, 자발적 배변 횟수가 위약군에 비해 유의하게 증가했다(평균차이, 0.99; 95% CI, 0.35-1.63) (Supplementary Fig. 9). 그러나 연구들 사이에 이질성이 매우 높았는데 ($I^2=97\%$), 프로바이오틱스의 균주, 용량, 투여 기간의 차이 때문으로 생각한다. 투여 2주 후 또는 8-12주 후의 주당 자발적 배변 횟수의 변화 역시 프로바이오틱스 투여군에서 유의한 증

가를 보였고, 배변 군기 또한 유의하게 호전되었다(평균차이, 0.48; 95% CI, 0.05-0.90). 프로바이오틱스의 부작용은 위약과 유의한 차이가 없었다(상대위험도, 0.85; 95% CI, 0.67-1.08). 성인 기능성 변비에 대한 프로바이오틱스의 효과를 분석한 메타 분석에서도, 프로바이오틱스가 대장 통과 시간을 크게 줄이고 변비 증상을 개선한 것으로 나타났다.¹⁷⁵ 근거 요약표는 Supplementary Fig. 10에 정리하였다. 정리하면, 프로바이오틱스는 배변 횟수를 증가시키고 전반적으로 기능성 변비 증상을 완화시키는 것으로 보인다. 그러나 연구들 사이에 프로바이오틱스의 종류와 용량이 다르고 효과의 이질성이 존재하기 때문에, 특정 프로바이오틱스 균주와 용량을 추천하는 데는 한계가 있다. 따라서 프로바이오틱스는 다른 치료제의 보조제로 사용할 것을 권장한다.

이득: 일부 프로바이오틱스는 자발적 배변을 증가시키고 배변 군기와 관련 증상을 호전시킨다.

주의 사항: 면역 저하 환자, 중환자실 환자, 그리고 중심정맥관을 가진 환자에게 사용할 때는 주의가 필요하다.

7) 프루칼로프라이드(prucalopride)

권고안 26. 선택적 4형 세로토닌형 수용체 작용제인 프루칼로프라이드는 전체 장관의 운동을 촉진시킨다. 프루칼로프라이드는 기존 완하제에 대한 반응이 불충분한 만성 변비 환자의 치료에도 효과적이다.

증거 수준: 높음

권고 수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 76.9%; 대체로 동의함, 20.0%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

프루칼로프라이드는 세로토닌 4형 수용체에 선택적으로 작용하여 전체 장의 운동을 촉진시킨다.¹⁷⁶ 이 약물은 2012년 10월에 한국에서 허가되었지만, 아직 일부 아시아 국가에서는 사용이 불가능하다. 표준 용법은 1일 1회 2 mg 투여이다. 프루칼로프라이드는 기존 완하제에 반응이 부족한 만성변비 환자에서 장 기능과 변비 관련 증상을 개선시켰으며, 특히 노인 환자에서도 효과적이다.¹⁷⁷⁻¹⁸¹ 장 기능의 호전에 대한 환자의 만족감은 18개월까지 지속되었다.¹⁷⁷ 저자들은 만성변비에서 프루칼로프라이드와 위약의 효과를 비교한 9개의 무작위 대조 연구에 대한 메타분석을 시행하였다(Supplementary Table 10).¹⁷⁷⁻¹⁸⁵ 위약에 비해 프루칼로프라이드 1 mg (교차비, 2.90; 95% CI, 1.49-5.68)과 2 mg (교차비, 2.51; 95% CI, 1.87-3.37) 투약이 자발적 배변 횟수가 주당 3회 이상인

환자 비율에서 더 우수한 것으로 나타났다(Supplementary Fig. 11). 두통, 구역, 복통, 설사 등의 부작용은 2 mg 용량에서 위약보다 빈번했으나(교차비, 1.78; 95% CI, 1.28–2.49), 1 mg 용량에서는 위약군과 비교했을 때 부작용 발생률에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Supplementary Fig. 12). 이 메타분석 결과는 Supplementary Fig. 13에 제시하였다. 최근 발표된 네트워크 메타분석에서도 프루칼로프라이드 1 mg이 만성변비 치료에 더 안전하며, 2 mg이 주당 자발적 배변 횟수를 증가시키는 데 더 효과적이었다.¹⁸⁶

과거 상용화된 세로토닌 4형 수용체 작용제인 시사프라이드(Cisapride)와 테가세로드(Tegaserod)는 부정맥, 심근경색, 뇌졸중 등 치명적인 심뇌혈관계 부작용으로 인해 국내외에서 사용이 중단되었다. 이러한 세로토닌 4형 수용체 작용제들과 달리 프루칼로프라이드는 장내 세로토닌 4형 수용체에 대한 선택적 친화력이 높아, 기전적으로도 심뇌혈관계 부작용이 매우 낮을 가능성이 높고, 실제 대규모 관찰 연구와 인구 기반 코호트 연구에서도 주요 심혈관 부작용의 위험을 증가시키지 않았다.¹⁸⁷

프루칼로프라이드를 사용할 때 주의할 점은 주로 소변으로 배설되기 때문에, 중증 신장에 환자에서는 약물의 청소율이 현저히 감소한다는 것이다.¹⁸⁸ 인과관계는 명확하지 않지만, 프루칼로프라이드로 치료한 환자에서 급성 세뇨관 괴사가 보고된 바 있다.¹⁸⁹ 이와 유사하게, 진행성 간장애 환자(Child-Pugh class C)와 65세 이상 고령자에게 프루칼로프라이드를 투여할 때는 임상적인 주의가 필요하다. 따라서, 중증 신장애, 진행성 간장애 환자와 고령자에서는 프루칼로프라이드의 용량을 1일 1회 1 mg으로 감량하는 것이 권장된다.

이득: 프루칼로프라이드는 만성변비 환자의 장 기능과 변비 관련 증상을 개선한다. 주요 심뇌혈관 부작용은 보고되지 않았다.

주의 사항: 중증 신장애(사구체여과율 <30 mL/min/m² 이하), 진행성 간장애(Child-Pugh class C), 65세 이상의 환자에게는 용량을 1mg로 감량하는 것을 권장한다.

8) 루비프로스톤 (Lubiprostone)

권고안 27. 루비프로스톤은 염소 통로를 활성화하여 장액의 분비를 촉진함으로써 만성변비 치료에 효과적이다. 또한, 루비프로스톤은 중대한 전해질 불균형을 유발하지 않으며, 신장애 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

증거 수준: 높음

권고 수준: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 67.7%; 대체로 동의함,

29.2%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

루비프로스톤(Lubiprostone)은 위장관의 염소 통로를 활성화하여 염소 분비를 자극한다.¹⁹⁰ 이 작용을 통해 장관내로 장액의 분비가 증가하고 장운동이 촉진되어 변비 증상이 개선된다.¹⁹¹ 미국 식품의약국은 성인의 만성 기능성 변비 치료를 위해 하루 두 번 24 mcg의 용량으로 루비프로스톤을 승인했다.¹⁹² 우리나라 식약처도 2019년에 승인을 하여 국내에서 사용이 가능하지만 최근 생산이 중단되었다.

만성 기능성 변비 환자에서 루비프로스톤의 효과를 확인한 6개의 무작위 대조 연구들을 확인하였으며, 이 연구들의 특성은 Supplementary Table 11에 요약되어 있다.¹⁹³⁻¹⁹⁸ 루비프로스톤 투약 4주 차에 주당 자발적 배변 횟수는 위약군에 비해 유의하게 증가했으며(평균차이, 1.74; 95% CI, 0.80–2.69) (Supplementary Fig. 14), 주당 자발적 배변 횟수가 3회를 초과한 환자의 비율도 루비프로스톤 군에서 더 높았다(상대위험도, 1.68; 95% CI, 1.41–2.01) (Supplementary Fig. 15). 전반적인 부작용 발생률은 위약군에 비해 루비프로스톤 군에서 더 높았으며(상대위험도, 2.56; 95% CI, 2.00–3.29), 메스꺼움이 가장 흔한 부작용이었다. 그러나 심각한 부작용의 발생률은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(상대위험도, 1.30; 95% CI, 0.61–2.78). 위의 근거들은 Supplementary Fig. 16의 근거 요약표에 정리하였다. Li 등이 발표한 메타분석에서도 유사한 결과가 나타났으며, 루비프로스톤은 배변 횟수를 증가시키고 배변의 굳기를 개선하며, 힘주기 정도와 복부 불편감을 호전시키는 것으로 확인되었다.¹⁹⁹

루비프로스톤의 장기간 사용에 대한 유효성과 안전성은 전향적 연구와 무작위 임상시험의 연장 연구를 통해 보고되었다.^{200,201} 성인 만성 특발성 변비 환자 248명을 대상으로 한 전향적 연구에서, 48주 동안 필요에 따라 루비프로스톤 24 mcg을 하루 2회 복용했을 때, 복부 불편감, 변비의 중증도, 그리고 가스 차는 증상이 모두 개선되었다. 흔한 치료 관련 부작용으로는 메스꺼움(19.8%), 설사(9.7%), 두통(6.9%)이 있었다.¹⁹⁸ 루비프로스톤의 단기과 장기 사용 동안, 전해질 변화와 신기능에 대한 평가에서는 임상적으로 의미 있는 전해질 불균형을 일으키거나 신기능 지표에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.²⁰² 그러나 간기능 장애가 있는 환자에게는 루비프로스톤의 활성 대사체가 높은 농도로 남아 있을 수 있어, 중증 간경화(Child-Pugh class, B, C)환자에게는 용량 조절이 권장된다.

이득: Lubiprostone은 자발적 배변 횟수를 증가시키고 배변 굳기를 개선하며 변비 관련 불편 증상을 감소시킨다.

신장에 환자에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

주의사항: 메스꺼움이 자장 혼한 부작용으로, 식사와 함께 복용하면 메스꺼움을 줄일 수 있다. 중등도에서 중증의 간기능 장애가 있는 환자에게는 용량 감소가 필요하다. 임신부에서 사용해서는 안 된다.

9) 리나클로타이드(Linaclotide)

권고안 28: Guanylate cyclase C 작용제인 리나클로타이드는 만성변비의 치료에 효과적이며 안전하다.

증거수준: 높음

권고강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 64.6%; 대체로 동의함, 29.2%; 결정을 유보함, 6.2%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

리나클로타이드(Linaclotide)는 guanylate cyclase C 작용제로, 장 상피세포 내 cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 수치를 증가시킨다. 세포 내 증가된 cGMP는 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)를 통해 중탄산염과 염소의 배출을 촉진하며, 장관 내강과 체액 사이의 전해질과 삼투질 농도 차이에 의해 나트륨과 수분의 배출을 증가시킨다.²⁰³⁻²⁰⁶ 리나클로타이드에 대한 메타분석을 시행한 결과, 다섯 개의 3상 무작위 대조군 연구(Supplementary Fig. 17, Supplementary Tables 12, 13)에서 변비 환자의 자발적 완전 배변 횟수가 증가하였다(1,086명 리나클로타이드 치료군, 1,085명 위약군, 위험비 3.06; 95% 신뢰구간: 2.19-4.27, Supplementary Fig. 18).²⁰³⁻²⁰⁶ 또한, 민감도 분석에서도 리나클로타이드의 용량에 관계없이 일정한 치료 효과를 보였다(Supplementary Figs. 19, 20). 가장 흔한 부작용은 설사로, 대개 투약 첫 2주 이내에 발생하며 보존적 치료로 호전되었다(Supplementary Figs. 21-23).²⁰³⁻²⁰⁶ 일부 연구에서는 리나클로타이드가 변비 환자의 복부 팽만감이나 복부 불편감을 개선한다고 보고하였으며, 변비우세형 과민성장증후군 환자에게도 증상 개선에 도움이 된다는 연구 결과가 있다.^{204,205,207} 리나클로타이드는 현재 해외 일부 국가에서만 승인되어 사용되고 있으며, 국내에서는 시판되지 않았다. 그러나 우리나라 인구의 고령화와 신경학적 질환의 증가로 변비 환자의 수가 증가할 가능성이 높으므로, 향후 본 지침의 결과를 적용할 수 있는 대상 인구가 늘어날 것으로 예상된다.

이득: 리나클로타이드는 만성변비 환자에서 위약보다 더 높은 효과를 보였다.

주의사항: 설사가 가장 흔한 부작용이다. 현재까지 심각한

부작용은 보고되지 않았다.

3. 행동치료

1) 바이오피드백 치료(Biofeedback)

권고안 29. 바이오피드백 치료는 배변장애형 변비 환자의 치료에 효과적이고 안전하다.

증거 수준: 보통

권고 강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 61.5%; 대체로 동의함, 35.5%; 결정을 유보함, 1.5%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

바이오피드백 치료는 배변 운동에 관여하는 수의근들(항문 직장근, 복근, 골반근)의 수축이나 이완 정도를 시각 또는 청각 정보로 변환하여 환자들이 배변 중 비정상적으로 사용하는 수의근의 활동을 스스로 조절하는 방법을 배우게 하는 행동 치료의 일종이다. 근육 수축의 정도는 압력 측정기나 근전도(electromyography)를 이용한다. 특히, 바이오피드백 치료는 배변장애형 변비를 동반한 서행성 변비에 효과적이며, 자발적 완전 배변 횟수와 환자의 만족도를 개선할 수 있다. 그러나 배변장애형 변비가 동반되지 않는 서행성 변비에는 효과가 매우 제한적(호전율 8%)이므로 치료 대상자 선정에 신중해야 한다.²⁰⁸ 여러 무작위대조시험에서는 바이오피드백이 서행성 변비 여부와 상관없이 배변장애형 변비의 치료에 효과적이라고 보고하였으며, 50-80%의 환자에게 효과를 보였다.²⁰⁹⁻²²¹ 대부분의 연구에서 바이오피드백 치료는 상담 단독, 가짜 바이오피드백 치료, 위약, 디아제팜, 폴리에틸렌글리콜 등 다른 대조군 치료 방법에 비해 증상 조절에 효과적이며, 항문직장 내압검사와 근전도검사서 항문 직장의 생리적 작용이 개선됨을 보였다.^{209,211,212,216,218-220} 반면, 두 개의 무작위대조시험에서는 바이오피드백이 상대적으로 침습적인 보툴리눔 독소 주사와 수술에 비해 열등하다고 보고하였으며, 이들 연구에서는 수술이 더 효과적이라고 제안했다.^{215,217} 그러나 해당 연구에서는 수술의 합병증 발생률이 10-15%로 상대적으로 높았으며, 변실금, 직장 장중첩증, 상처 감염 등 심각한 합병증이 포함되었다. 또한, 이들 연구는 통계적 검정력이 낮고 바이오피드백 치료 방법이 단순했다는 비판을 받았다.²²²

바이오피드백 치료의 효과를 예측할 수 있는 임상적인 요소로는 변의 굳기가 비교적 단단한 경우, 배변을 위해 손가락을 사용하는 경우, 완하제 사용 기간이 짧은 경우, 항문 조임근 압력이 높은 경우, 풍선 배출 시간이 긴 경우, 환자의 기저 만족도 등이 보고되었다.^{223,224} 흥미롭게도 서행성 변비의 공존

여부는 치료 결과에 영향을 미치지 않았으며, 바이오피드백 치료가 대장 통과 시간을 개선하는 결과를 보였다.^{208,224} 여러 연구에서 바이오피드백 시행 방식이 치료 결과에 영향을 주지 않았다. 압력계 기반 바이오피드백 치료와 근전도 기반 바이오피드백 치료 사이에 배변장애와 증상 호전의 차이는 없었다.²²⁵ 또한, 집에서 시행하는 바이오피드백 치료와 병원에서 시행하는 바이오피드백 치료 사이에 치료 효과의 차이가 없었다.²¹⁰ 현재까지 바이오피드백 치료와 관련된 부작용은 보고되지 않아 반복적으로 안전하게 시행할 수 있는 행동치료이다.

권고안 30. 바이오피드백 치료는 장기적으로 치료 효과가 유지되고 삶의 질을 향상시킨다.

증거 수준: 보통

권고 강도: 강함

전문가 의견: 전적으로 동의함, 52.3%; 대체로 동의함, 38.5%; 결정을 유보함, 6.2%; 대체로 동의하지 않음, 0%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

몇몇 무작위대조연구와 코호트 연구에 따르면, 배변장애형 변비 치료에 바이오피드백을 사용했을 때 그 치료 효과가 장기간 유지될 수 있음이 보고되었다. 6개월 이상(최대 24개월) 동안 추적 관찰을 시행한 무작위대조연구들에서 대조군에 비해 대부분의 바이오피드백 치료를 받은 환자들은 추적 관찰이 종료될 때까지 치료 효과가 유지되었다.^{212,220,226} 장기 추적 관찰을 시행한 코호트 연구에서(중간 추적 기간: 44개월 [범위: 12-68개월]) 바이오피드백 치료에 효과를 보인 환자 중 82.5%는 치료 종료 후 추적 기간 동안에도 그 효과가 유지되었다.²²⁷ 이러한 장기적인 효과는 압력계 기반이나 근전도 기반 모두에서 효과적으로, 바이오피드백 시행 방식에 영향을 받지 않았다.²²⁵ 바이오피드백 치료의 장기적인 부작용은 보고되지 않았다. 여러 무작위대조연구에서 바이오피드백 치료는 대조군에 비해 환자의 삶의 질을 향상시켰다.^{209,212,213,219,221,228} 바이오피드백 치료와 폴리에틸렌글리콜 완하제 치료를 비교한 한 연구에서는 바이오피드백 치료를 받은 환자군에서 6개월 추적 관찰 중 환자의 삶의 질이 유의하게 향상되었다.²¹²

이득: 바이오피드백 치료는 배변장애형 변비 치료에 효과적이며 이는 서행성 변비의 동반 여부에 영향을 받지 않는다. 또한 그 치료효과는 장기간 유지되며 환자의 삶의 질도 향상시킨다. 현재까지 바이오피드백 치료와 연관된 부작용은 보고된 바 없다.

주의사항: 바이오피드백 치료는 모든 변비에 효과가 있는 것이 아니며 배변장애형 변비에서만 효과적이다. 따라서 치료 대상을 주의해서 선정해야 한다.

4. 국소 치료

1) 관장(Enema)

권고안 31. 관장은 다른 치료법에 잘 반응하지 않는 일부 배변장애형 변비 환자에게 효과적일 수 있다.

증거 수준: 낮음

권고 강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 20.0%; 대체로 동의함, 61.5%; 결정을 유보함, 15.4%; 대체로 동의하지 않음, 3.1%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

관장은 오랜 기간 동안 사용되어 온 전통적인 변비 치료 방법이지만, 그 효과를 뒷받침하는 연구는 부족하다. 그럼에도 불구하고 많은 의사와 환자들이 관장을 사용하고 있으며, 경험적으로 효과가 있다고 여겨진다. 관장은 직장을 팽창시켜 장의 수축을 유도하고 배변을 촉진할 수 있으며, 일반적으로 근위부 대장보다는 직장 내의 변을 배출하는 데 효과적이다. 따라서 다른 치료에 적절히 반응하지 않는 환자에게 직장 내에 꼭 찬 변을 제거하는 방법으로 고려할 수 있으나, 근거가 부족하기 때문에 일상적인 치료로는 추천되지 않는다. 현재 관장을 위해 사용하는 물질로는 물, 비눗물, 글리세린, 락툴로오스, 소르비톨, 인산 등이 있으며, 즉시 사용할 수 있도록 만들어진 기성품도 있다. 좌약 또한 실생활에서 변비 치료에 널리 사용되는 방법 중 하나로, 관장과 마찬가지로 그 효과에 대한 근거가 부족하지만 임상진료지침들에서 변비의 치료방법 중 하나로 소개되고 있다. 글리세린과 비사코딜 좌약이 흔히 사용된다.

권고안 32. 관장은 표준화된 지침이 없고 전해질 불균형이나 직장 점막 손상 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 주의해서 시행해야 한다.

증거 수준: 낮음

권고 강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 49.2%; 대체로 동의함, 44.6%; 결정을 유보함, 3.1%; 대체로 동의하지 않음, 3.1%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

적절한 근거가 없기 때문에 관장의 표준적인 시행 방법은 정립되어 있지 않으며, 관장으로 인한 부작용도 불명확한 점이 많다. 반면, 인산을 이용한 관장의 경우 고인산혈증, 저칼슘혈증, 고나트륨혈증, 저칼륨혈증과 같은 전해질 이상과 대사성산증 등의 다양한 부작용이 보고되었다.²²⁹ 이런 전해질 이상은 인산 관장과 사망률 사이에 밀접한 연관이 있는 것으로

로 알려져 있다.^{229,230} 또한, 인산 관장의 부작용은 고령, 심혈관 질환, 신부전과 연관이 있다고 보고되어 있어, 이러한 환자에게는 매우 신중하게 시행하거나 시행하지 않는 것이 좋다. 관장할 때 사용하는 기구에 의해 물리적인 직장 점막 손상이 발생할 수 있으며, 드물게는 천공이 생길 수 있다. 천공의 위험은 약한 직장벽, 폐색, 또는 환자의 자세와 관련이 있을 수 있으며, 한 단일 기관 연구에서는 천공의 위험도가 약 1.4%로 보고되었다.²³⁰ 따라서 관장은 매우 신중하게 시행되어야 하며, 부작용을 충분히 인지하고 주의를 기울여야 한다.

이득: 관장은 다른 치료에 잘 반응하지 않는 배변장애형 변비에서 사용해 볼 수 있는 치료방법이다.

주의사항: 관장의 사용을 뒷받침하는 적절한 근거가 없다. 경험적으로 관장은 직장내의 변만 효과적으로 제거할 수 있으며, 전해질 이상이나 천공 같은 치명적인 합병증이 발생하는 경우도 있다.

5. 외과 치료

1) 수술

권고안 33. 결장절제술은 내과 치료에 반응하지 않는 만성 기능성 변비 환자 중 배변장애형이 아니면서 다른 위장관 운동 질환이 없는 서행성 변비 환자에서 선별적으로 시행할 수 있다.

증거 수준: 보통

권고 강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 48.3%; 대체로 동의함, 37.9%; 결정을 유보함, 6.9%; 대체로 동의하지 않음, 6.9%; 전적으로 동의하지 않음, 0%.

회장직장문합술을 동반한 전결장절제술은 내과 치료에 증상의 개선이 없는 서행성 변비를 대상으로 가장 일반적으로 시행되는 외과적 치료법이다. 만성변비 환자를 대상으로 한 결장절제술의 임상적 효과를 확인하기 위한 무작위 대조연구는 없다. 이전 보고서에 대한 문헌 검토 결과, 회장직장문합술을 동반한 전결장절제술 후 평균 배변 횟수는 하루 1-3회(범위: 0.5-6회)였으며, 치료의 성공률은 90% (범위: 65-100%)를 초과하였다.²³¹ 또 다른 메타 분석에서는 총 1,616명의 대상자 중 수술을 받은 환자의 85.6%가 치료에 만족하였다.²³²

결장절제술 후 성공적인 결과를 얻기 위해서는 적절한 환자 선별이 필수적이다. 결장절제는 변비 치료의 최후의 수단이며 비가역적인 치료이기 때문에, 수술 대상자의 증상을 악화시킬 수 있는 내분비 질환, 신경계 질환, 심리적 문제, 기타 이차성 원인들을 충분히 검토해야 한다. 무엇보다 동반된 배

변장애형 변비나 기타 위장관 운동질환이 없는 매우 선별된 서행성 변비 환자를 대상으로 시행하는 것이 바람직하다.²³³⁻²³⁵

권고안 34. 배변폐쇄증후군이 직장류, 직장중첩증, 직장탈출증 등 교정 가능한 구조적 문제로 인한 경우, 외과적 치료가 권장될 수 있다.

증거 수준: 낮음

권고 강도: 조건부

전문가 의견: 전적으로 동의함, 23.1%; 대체로 동의함, 63.1%; 결정을 유보함, 10.8%; 대체로 동의하지 않음, 1.5%; 전적으로 동의하지 않음, 1.5%.

배변폐쇄증후군(Obstructed defecation syndrome)은 직장과 항문의 구조적 문제로 인해 만성변비를 유발하는 양성 질환이다.²³⁶ 이러한 구조적 문제가 교정 가능한 경우, 외과적 치료를 통해 증상의 호전을 기대할 수 있다. 현재 외과적 치료의 적응증은 정립되지 않았고, 술기의 표준화도 이루어지지 않았으나, 세 가지 무작위 대조 시험에서 치료 성적이 확인되었다.²³⁷⁻²³⁹

직장류 환자의 회음부를 통해 직장과 질 사이의 조직을 강화하는 치료는 평균 2년 동안 추적 관찰했을 때 72.8%의 호전율과 17%의 재발률을 보였다.²⁴⁰ 직장 점막의 늘어짐으로 인한 직장탈출증은 봉합된 항문경유 직장절제술(STARR, Stapled Transanal Rectal Resection)로 교정할 수 있으며, 한 메타 분석에서는 76.3%의 환자 만족도와 4.3%의 재발률을 보고했다.²⁴⁰ 직장중첩증의 교정 효과는 83%의 환자 만족도와 7% 이하의 재발률로 나타났다.²⁴¹

2) 천골신경자극술(Sacral nerve stimulation)

천골신경자극술은 처음에 배뇨 기능 저하 치료를 위해 개발되었으며, 이후 변실금의 내과적 치료 사이의 '가교 치료'로 사용되었다.²⁴² 최근에는 불응성 만성변비 치료의 새로운 선택 사항으로 연구되고 있다. 현재까지 세 개의 무작위 연구에서 천골신경자극술이 성인의 변비 증상을 개선하는지에 대해 연구되었다.²⁴³⁻²⁴⁵ 이 연구들에서는 천골신경자극술이 '배변할 때 과도한 힘주기', '화장실에서의 시간 소요', 'Wexner 점수'에서 유의한 개선을 보이지 않았으나, '완전히 배변한 느낌'에서는 개선을 나타냈다. Zerbib 등의 연구에서는 36명 중 9명에게 중대한 부작용이 관찰되었으며, 이에는 창상 감염(2명), 전극 선 이탈, 좌골신경통, 부비동염, 미주신경 반응(각각 1명), 복통(3명)이 포함되었다.²⁴³ Dinning 등의 연구에서는 55명 중 73건의 부작용이 발생했으며, 이는 임플란트 부위 통증(44%), 창상 감염(16%), 비뇨기과적 부작용(23%) 등이었

다.²⁴⁴ 전반적으로, 천골신경자극술의 위험이 이점보다 커 보인다. 하지만, 전통적인 수술 치료의 효과와 단점을 고려했을 때, 천골신경자극술이 덜 침습적이기 때문에 만성변비 환자에게 비수술적 치료가 효과가 없을 경우 고려할 수 있다. 이전 치료에서 효과를 보지 못한 환자에게는 수술적 치료를 결정할 때 충분한 설명이 필요하다. 천골신경자극술의 입증된 효과가 발생할 수 있는 합병증보다 크지 않으며, 일부 증상 완화만 기대할 수 있다는 점을 환자에게 알리는 것이 바람직하다. 또한, 천골신경자극술이 다른 수술적 치료보다 덜 침습적이라는 점도 함께 설명되어야 한다.

결론

기능성 변비에 대한 2022 *Seoul Consensus*는 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 기반으로 아시아 전문가들의 의견을 반영하고, 다학제적 접근으로 근거 기반의 정보를 제공하는 것을 목표로 했다. 이 진료지침에서는 1차 의료기관에서 활용할 수 있는 Bristol 대변 형태 척도, 직장수지검사, 대장내시경 같은 진단 방법을 다루고, 생리학적 검사가 필요한 상황을 전문가 의견으로 제안했다(Fig. 2). 또, 다양한 의료 환경에 따라 적용할 수 있는 생리학적 검사를 기준으로 변비 진단 접근 알고리즘을 구분해 제시했다(Fig. 3). 변비 치료 약제의 약제별 이점과 주의사항을 정리하고, 임상 상황에 따라 선호되는 약물을 제시하였다(Table 2). 환자 증상, 식이섬유 섭취 수준,

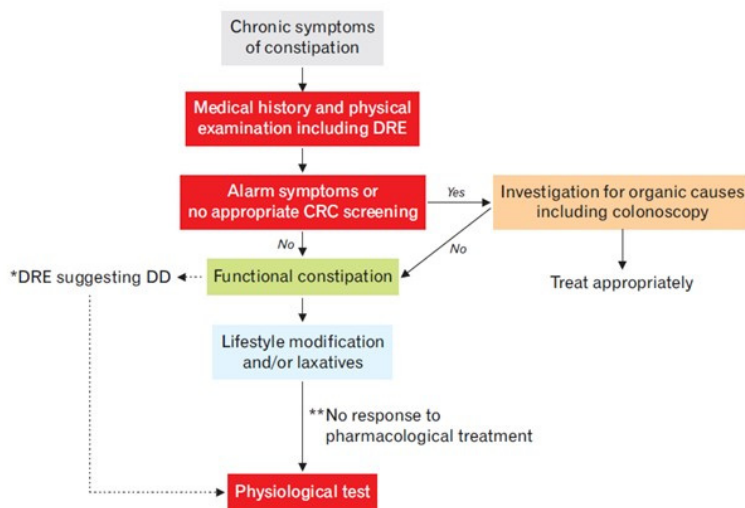


Fig. 2. Initial approach of patients with chronic constipation. *Physiological test can be considered earlier in cases of strongly suspected defecatory disorders in digital rectal examination (DRE). **Patients who have failed to respond to treatment with available laxatives (for a minimum of 12 weeks and under a recommended therapeutic regimen). DD, dyssynergic defecation. Adapted from Cho et al.³

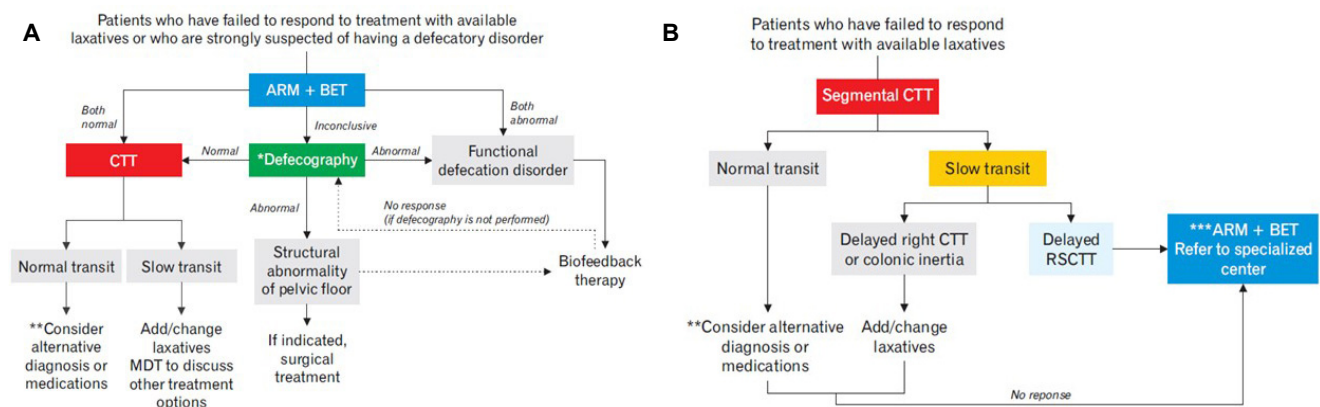


Fig. 3. Diagnostic approach of functional constipation. (A) Diagnostic algorithm in specialized centers where ARM can be available. (B) A possible diagnostic algorithm in medical institutions where ARM cannot be available. *Defecography could be performed concurrently with ARM when it is feasible or when structural abnormalities of the pelvic floor are clinically suspected. **Consider chronic constipation due to other causes such as drug, underlying disease, or IBS-C, etc. ***Apply the diagnostic algorithm in figure 3(A). ARM, anorectal manometry; BET, balloon expulsion test; CTT, colon transit time; STC, slow transit constipation; RSCTT, rectosigmoid CTT; FDD, functional defecation disorder; MDT, multidisciplinary team. Adapted from Cho et al.³

Table 2. Summary of the Efficacy and Cautions of Lifestyle Modification and Medical Treatment

Management	Level of evidence	Strength	Cautions
Dietary fiber	++	▲	Slow-transit constipation and defecatory disorders
Exercise	+	▽	
Bulking agent	++	▲	Insoluble bulking agents (abdominal distention, flatulence)
Magnesium salt	+++	▲	Impaired renal function, pregnancy, lactating women
Non-absorbable carbohydrates	+	▲	Bloating and flatulence
Polyethylene glycol	+++	▲	Diarrhea, abdominal pain, and nausea
Stimulant agent	++	▲	Long-term safety and abuse
Probiotics	+	▽	Immunocompromised patients
Prucalopride	+++	▲	Renal and hepatic impairment, elderly
Lubiprostone	+++	▲	Nausea, hepatic dysfunction, pregnancy
Linaclootide	+++	▲	Diarrhea

Supplementation in patients with chronic constipation. +, low; ++, moderate; +++, high; ▲, strong; ▽, conditional.

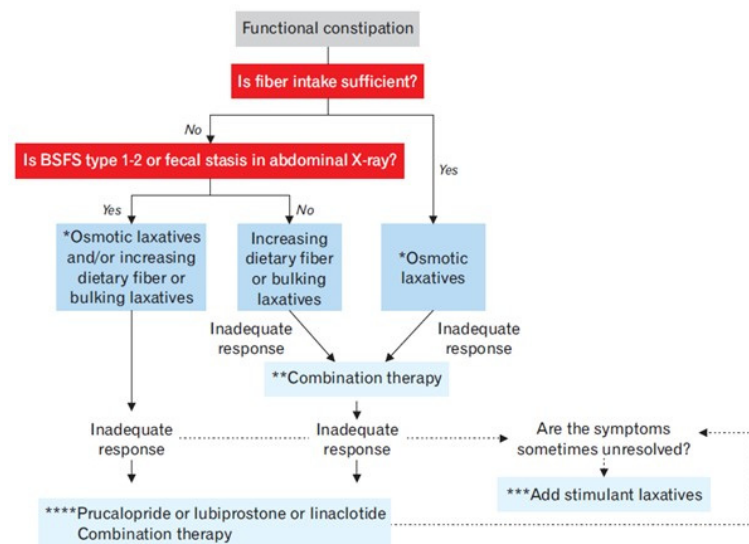


Fig. 4. Algorithm for medical treatment of patients with functional constipation. *Magnesium salts should not be used in cases of abnormal renal function, and nonabsorbable carbohydrate is recommended to be prescribed in the absence of gas or ileus to improve patient's compliance. **Combination treatment with bulking laxatives and osmotic laxatives can be considered at the start of treatment. If clinically needed, consider combination therapy based on action mechanisms, benefits and cautions of the laxatives. ***Stimulant laxatives can be considered as rescue therapy due to concerns about long term safety and abuse. ****Prucalopride, lubiprostone, and linaclootide can be used as monotherapy or in combination with each other or with laxatives already used and may be selected as a first-line agent in some cases. Adapted from Cho et al.³

복부 X선 결과를 바탕으로 약제 선택 방법에 대한 새로운 알고리즘을 제안했다(Fig. 4). 이 진료지침은 앞으로 새로운 근거가 나오면 주기적으로 개정될 예정이다.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at the Korean Journal of Gastroenterology website (<https://www.kjg.or.kr/>).

REFERENCES

- Shin JE, Jung HK, Lee TH, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic functional constipation in Korea, 2015 revised edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:383-411.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-725.
- 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.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.e5.
- Yamamoto S, Kawamura Y, Yamamoto K, et al. Internet survey of Japanese patients with chronic constipation: Focus on correlations between sleep quality, symptom severity, and quality of life. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:602-611.
- 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.

7. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:18-25.
8. Moezi P, Salehi A, Molavi H, et al. Prevalence of chronic constipation and its associated factors in pars cohort study: A study of 9000 adults in Southern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2018; 10:75-83.
9. Sorouri M, Pourhoseingholi MA, Vahedi M, et al. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:154-160.
10. Ebling B, Gulić S, Jurčić D, et al. Demographic, anthropometric and socioeconomic characteristics of functional constipation in Eastern Croatia. *Coll Antropol* 2014;38:539-546.
11. Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic constipation, irritable bowel syndrome with constipation and constipation with pain/discomfort: similarities and differences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:876-884.
12. Schmidt FM, de Gouveia Santos VL, de Cássia Domansky R, Neves JM. Constipation: Prevalence and associated factors in adults living in Londrina, Southern Brazil. *Gastroenterol Nurs* 2016;39:204-211.
13. McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. Pathophysiology of constipation in the older adult. *World J Gastroenterol* 2008;14:2631-2638.
14. 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.
15. Meinds RJ, van Meegdenburg MM, Trzpis M, Broens PM. On the prevalence of constipation and fecal incontinence, and their co-occurrence, in the Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2017;32: 475-483.
16. Jung HK, Kim DY, Moon IH. Effects of gender and menstrual cycle on colonic transit time in healthy subjects. *Korean J Intern Med* 2003;18:181-186.
17. Otani K, Watanabe T, Takahashi K, et al. Prevalence and risk factors of functional constipation in the Rome IV criteria during a medical check-up in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36: 2157-2164.
18. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-924.
19. Ghoshal UC, Sachdeva S, Pratap N, et al. Indian consensus on chronic constipation in adults: A joint position statement of the Indian Motility and Functional Diseases Association and the Indian Society of Gastroenterology. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:526-544.
20. Saad RJ, Rao SS, Koch KL, et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2010;105:403-411.
21. 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.
22. Jaruvongvanich V, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Prediction of delayed colonic transit using bristol stool form and stool frequency in eastern constipated patients: A difference from the West. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:561-568.
23. Hussain ZH, Whitehead DA, Lacy BE. Fecal impaction. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:404.
24. Jaffe T, Thompson WM. Large-bowel obstruction in the adult: classic radiographic and CT findings, etiology, and mimics. *Radiology* 2015;275:651-663.
25. Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e12945.
26. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-238.
27. 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.
28. Soh JS, Lee HJ, Jung KW, et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1197-1204.
29. Caetano AC, Santa-Cruz A, Rolanda C. Digital rectal examination and balloon expulsion test in the study of defecatory disorders: Are they suitable as screening or excluding tests? *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:8654314.
30. Liu J, Lv C, Huang Y, et al. Digital rectal examination is a valuable bedside tool for detecting dyssynergic defecation: A diagnostic study and a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021:5685610.
31. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13762.
32. Gupta M, Holub J, Knigge K, Eisen G. Constipation is not associated with an increased rate of findings on colonoscopy: results from a national endoscopy consortium. *Endoscopy* 2010;42: 208-212.
33. Obusez EC, Lian L, Kariv R, Burke CA, Shen B. Diagnostic yield of colonoscopy for constipation as the sole indication. *Colorectal Dis* 2012;14:585-591.
34. Pepin C, Ladabaum U. The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center. *Gastrointest Endosc* 2002;56:325-332.
35. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology* 2020;158: 1232-1249.e3.
36. Lee BI, Hong SP, Kim SE, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Clin Endosc* 2012;45: 25-43.
37. Kim SY, Kwak MS, Yoon SM, et al. Korean guidelines for post-polypectomy colonoscopic surveillance: 2022 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2022;80:115-134.
38. Gwee KA, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, et al. primary care management of chronic constipation in Asia: The ANMA chronic constipation tool. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:149-160.
39. Staller K. Refractory constipation: What is the clinician to do? *J Clin Gastroenterol* 2018;52:490-501.
40. Dedeli O, Turan I, Oztürk R, Bor S. Normative values of the balloon expulsion test in healthy adults. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:

- 177-181.
41. Shah ED, Farida JD, Menees S, Baker JR, Chey WD. Examining balloon expulsion testing as an office-based, screening test for dyssynergic defecation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1613-1620.
 42. 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.
 43. Chiarioni G, Kim SM, Vantini I, Whitehead WE. Validation of the balloon evacuation test: reproducibility and agreement with findings from anorectal manometry and electromyography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2049-2054.
 44. Mazon Y, Prott G, Jones M, Kellow J, Ejoa A, Malcolm A. Anorectal physiology in health: A randomized trial to determine the optimum catheter for the balloon expulsion test. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13552.
 45. Lee J, Hong KS, Kim JS, Jung HC. Balloon expulsion test does not seem to be useful for screening or exclusion of dyssynergic defecation as a single test. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:446-452.
 46. Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE. AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:735-760.
 47. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1430-1442.
 48. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13679.
 49. Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, et al. Methods of anorectal manometry vary widely in clinical practice: Results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e13016.
 50. Grossi U, Di Tanna GL, Heinrich H, Taylor SA, Knowles CH, Scott SM. Systematic review with meta-analysis: defecography should be a first-line diagnostic modality in patients with refractory constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1186-1201.
 51. Poncelet E, Rock A, Quinton JF, et al. Dynamic MR defecography of the posterior compartment: Comparison with conventional X-ray defecography. *Diagn Interv Imaging* 2017;98:327-332.
 52. Bruscianno L, Limongelli P, del Genio G, et al. Clinical and instrumental parameters in patients with constipation and incontinence: their potential implications in the functional aspects of these disorders. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:961-967.
 53. Dailianas A, Skandalis N, Rimikis MN, Koutsomanis D, Kardasi M, Archimandritis A. Pelvic floor study in patients with obstructive defecation: influence of biofeedback. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:176-180.
 54. Seong MK, Kim TW. Significance of defecographic parameters in diagnosing pelvic floor dyssynergia. *J Korean Surg Soc* 2013;84:225-230.
 55. Maglinte DD, Bartram CI, Hale DA, et al. Functional imaging of the pelvic floor. *Radiology* 2011;258:23-39.
 56. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:509-520.
 57. Martín-Martín GP, García-Armengol J, Roig-Vila JV, et al. Magnetic resonance defecography versus videodefecography in the study of obstructed defecation syndrome: Is videodefecography still the test of choice after 50 years? *Tech Coloproctol* 2017;21:795-802.
 58. Park HJ, Chae MH, Kim HS, et al. Colon transit time may predict inadequate bowel preparation in patients with chronic constipation. *Intest Res* 2015;13:339-345.
 59. Kim JE, Rhee PL, Kim YH, et al. Clinical usefulness of Kolomark™, a Korean radio-opaque marker for measuring colon transit time. *Korean J Med* 2001;61:337-341.
 60. Nullens S, Nelsen T, Camilleri M, et al. Regional colon transit in patients with dys-synergic defaecation or slow transit in patients with constipation. *Gut* 2012;61:1132-1139.
 61. Abe T, Kunitomo M, Hachiro Y, Ohara K, Inagaki M, Murakami M. Rectosigmoid localization of radiopaque markers for identifying defecation disorders in patients with chronic constipation: A retrospective cohort study. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:419-425.
 62. Lee YJ. Is there a role for radiopaque markers in identifying defecation disorders? *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:312-313.
 63. Nam YS, Pikarsky AJ, Wexner SD, et al. Reproducibility of colonic transit study in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 2001;44:86-92.
 64. Nagarajan N, Morden A, Bischof D, et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1002-1010.
 65. Christodoulides S, Dimidi E, Fragkos KC, Farmer AD, Whelan K, Scott SM. Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:103-116.
 66. Attaluri A, Donahoe R, Velestin J, Brown K, Rao SS. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:822-828.
 67. Baek HI, Ha KC, Kim HM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ficus carica paste for the management of functional constipation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25:487-496.
 68. Chan AO, Leung G, Tong T, Wong NY. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:4771-4775.
 69. Chey SW, Chey WD, Jackson K, Eswaran S. Exploratory comparative effectiveness trial of green kiwifruit, psyllium, or prunes in US patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1304-1312.
 70. Erdogan A, Rao SS, Thiruvaiyaru D, et al. Randomised clinical trial: mixed soluble/insoluble fibre vs. psyllium for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:35-44.
 71. 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.
 72. Jung SJ, Oh MR, Park SH, Chae SW. Effects of rice-based and wheat-based diets on bowel movements in young Korean women with functional constipation. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1565-1575.
 73. Kim JY, Kim OY, Yoo HJ, et al. Effects of fiber supplements on functional constipation. *Korean J Nutr* 2006;39:35-43.

74. Maeta A, Katsukawa M, Inomoto Y, Hayase Y, Takahashi K. Intake of okara soup for 2 weeks for breakfast improved defecation habits in young Japanese women with self-reported constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, intervention study. *J Food Sci* 2020;85:3570-3576.
75. Sairanen U, Piirainen L, Nevala R, Korpela R. Yoghurt containing galacto-oligosaccharides, prunes and linseed reduces the severity of mild constipation in elderly subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1423-1428.
76. Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN* 2019;29:41-48.
77. Venancio VP, Kim H, Sirven MA, et al. Polyphenol-rich Mango (*Mangifera indica* L.) ameliorate functional constipation symptoms in humans beyond equivalent amount of fiber. *Mol Nutr Food Res* 2018;62:e1701034.
78. Wisten A, Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. *Scand J Caring Sci* 2005;19:71-76.
79. Badiali D, Corazziari E, Habib FI, et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995;40:349-356.
80. Duncan PI, Enters-Weijnen CF, Emami N, et al. Short-term daily intake of polydextrose fiber does not shorten intestinal transit time in constipated adults: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2018;10:920.
81. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and safety of over-the-counter therapies for chronic constipation: An updated systematic review. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1156-1181.
82. Ayaz S, Hisar F. The efficacy of education programme for preventing constipation in women. *Int J Nurs Pract* 2014;20:275-282.
83. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1790-1796.
84. Portalatin M, Winstead N. Medical management of constipation. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:12-19.
85. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:718-727.
86. Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, Norimah AK, Goh KL. Stool patterns of Malaysian adults with functional constipation: association with diet and physical activity. *Malays J Nutr* 2013;19:53-64.
87. Yurtdaş G, Acar-Tek N, Akbulut G, et al. Risk factors for constipation in adults: A cross-sectional study. *J Am Coll Nutr* 2020;39:713-719.
88. Wilson PB. Associations between physical activity and constipation in adult Americans: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13789.
89. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:727-732.
90. Rajput M, Saini SK. Prevalence of constipation among the general population: a community-based survey from India. *Gastroenterol Nurs* 2014;37:425-429.
91. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:64-69.
92. Song BK, Han D, Brellenthin AG, Kim YS. Effects of core strengthening exercise on colon transit time in young adult women. *J Exerc Sci Fit* 2021;19:158-165.
93. Nour-Eldein H, Salama HM, Abdulmajeed AA, Heissam KS. The effect of lifestyle modification on severity of constipation and quality of life of elders in nursing homes at Ismailia city, Egypt. *J Family Community Med* 2014;21:100-106.
94. Chin A Paw MJ, van Poppel MN, van Mechelen W. Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2006;6:9.
95. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:422-429.
96. Pallotta N, Rubinetto MP, Zaccaro C, Gizzi G, Villani V, Barbara L. Calcium polycarbophil in clinical practice. The therapy of constipation. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1993;39:175-178.
97. Snape WJ Jr. The effect of methylcellulose on symptoms of constipation. *Clin Ther* 1989;11:572-579.
98. Voderholzer WA, Schatke W, Mühlendorfer BE, Klauser AG, Birkner B, Müller-Lissner SA. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:95-98.
99. McRorie JW Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, part 2: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr Today* 2015;50:90-97.
100. Vega AB, Perelló A, Martos L, et al. Breath methane in functional constipation: response to treatment with Ispaghula husk. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:945-953.
101. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium oxide in constipation. *Nutrients* 2021;13:421.
102. Mori S, Tomita T, Fujimura K, et al. A Randomized double-blind placebo-controlled trial on the effect of magnesium oxide in patients with chronic constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:563-575.
103. 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.
104. Yamaguchi H, Shimada H, Yoshita K, et al. Severe hypermagnesemia induced by magnesium oxide ingestion: a case series. *CEN Case Rep* 2019;8:31-37.
105. Matsuo H, Nakamura K, Nishida A, Kubo K, Nakagawa R, Sumida Y. A case of hypermagnesemia accompanied by hypercalcemia induced by a magnesium laxative in a hemodialysis patient. *Nephron* 1995;71:477-478.
106. Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, et al. A case of cardiopulmonary arrest caused by laxatives-induced hypermagnesemia in a patient with anorexia nervosa and chronic renal failure. *J Anesth* 2011;25:935-938.
107. Qureshi T, Melonakos TK. Acute hypermagnesemia after laxative use. *Ann Emerg Med* 1996;28:552-555.

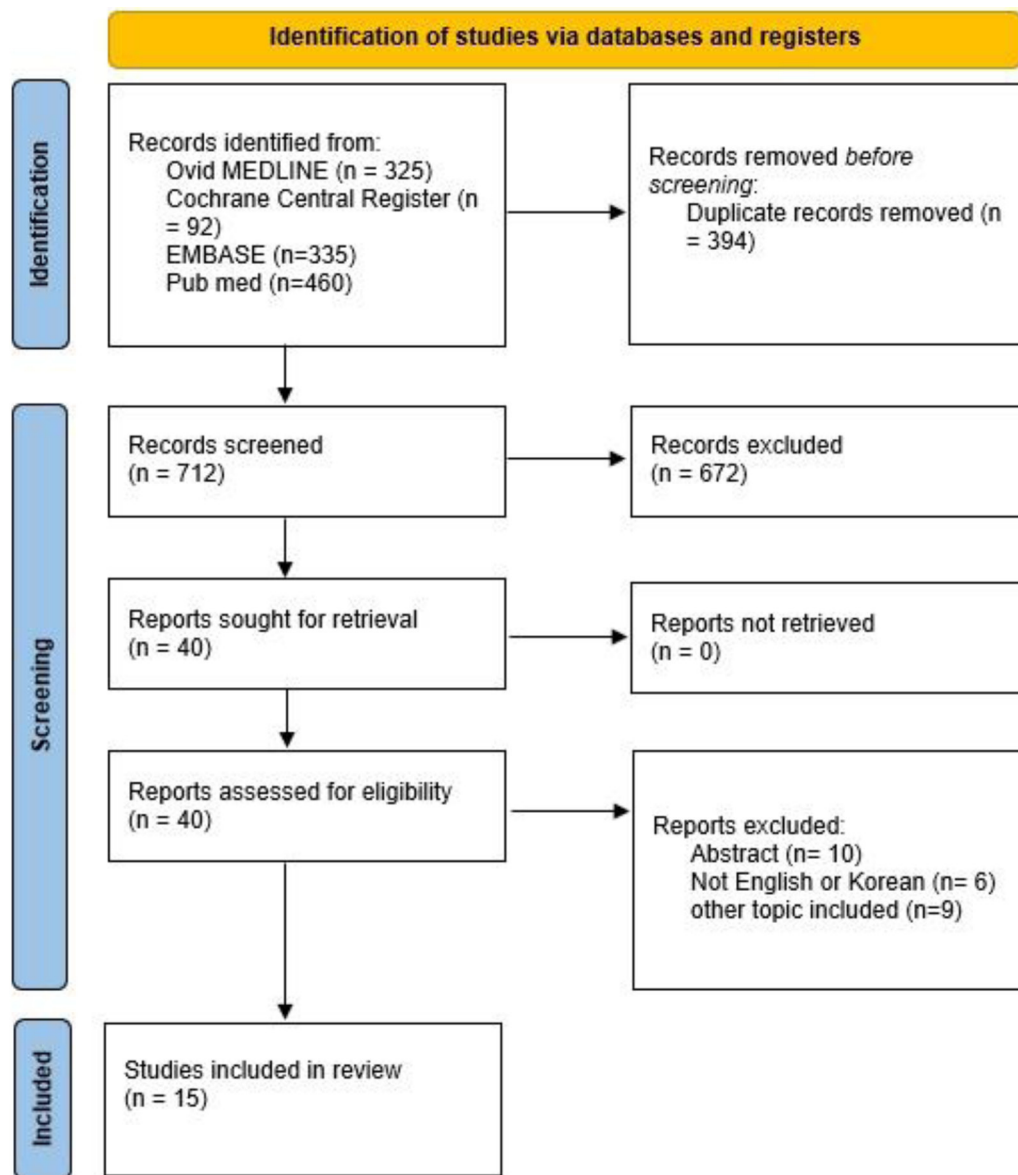
108. Obokhare I. Fecal impaction: a cause for concern? *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:53-58.
109. Ferdinandus J, Pederson JA, Whang R. Hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension, respiratory depression, and coma. *Arch Intern Med* 1981;141:669-670.
110. Collins EN, Russell PW. Fatal magnesium poisoning following magnesium sulfate, glycerin, and water enema in primary megacolon. *Cleve Clin Q* 1949;16:162-166.
111. Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992;12:336-343.
112. 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.
113. 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.
114. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:236-239.
115. Wesselius-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohlken GE, Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968;9:84-86.
116. Kasugai K, Iwai H, Kuboyama N, et al. 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.
117. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:241-248.
118. Connolly P, Hughes IW, Ryan G. Comparison of "Duphalac" and "irritant" laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. *Curr Med Res Opin* 1974;2:620-625.
119. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, et al. Medical management of constipation in elderly patients: Systematic review. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:495-512.
120. 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.
121. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:889-899.
122. 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.
123. Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: a randomised clinical study. *United European Gastroenterol J* 2020;8:923-932.
124. 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.
125. 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.
126. Pieber TR, Svehlikova E, Mursic I, et al. Blood glucose response after oral lactulose intake in type 2 diabetic individuals. *World J Diabetes* 2021;12:893-907.
127. Sueyoshi M, Fukunaga M, Mei M, et al. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:908-919.
128. 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.
129. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007570.
130. Shin JE, Jung HK, Lee TH, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic functional constipation in Korea, 2015 revised edition. *Korean J Med* 2016;9:114-130.
131. Corazzari 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.
132. 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.
133. Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-526.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Nakajima A, Shinbo K, Oota A, Kinoshita Y. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation: a 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 52-week open-label extension. *J Gastroenterol* 2019;54:792-803.
138. McGraw T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:173-180.
139. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003;349:1360-1368.
140. Brigstocke S, Yu V, Nee J. Review of the safety profiles of laxatives in pregnant women. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:197-203.
141. Rao SSC, Qureshi WA, Yan Y, Johnson DA. Constipation, hemorrhoids, and anorectal disorders in pregnancy. *Am J*

- Gastroenterol 2022;117(10S):16-25.
142. 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.
 143. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2017;66:1611-1622.
 144. 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.
 145. 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.
 146. Hinkel U, Schuijt C, Erckenbrecht JF. OTC laxative use of sodium picosulfate - results of a pharmacy-based patient survey (cohort study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:89-95.
 147. Bengtsson M, Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:433-434.
 148. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-514.
 149. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am Fam Physician* 2017;96:170-178.
 150. Airaksinen K, Yeung N, Lyra A, et al. The effect of a probiotic blend on gastrointestinal symptoms in constipated patients: a double blind, randomised, placebo controlled 2-week trial. *Benef Microbes* 2019;10:617-627.
 151. Bazzocchi G, Giovannini T, Giussani C, Brigidi P, Turroni S. Effect of a new synbiotic supplement on symptoms, stool consistency, intestinal transit time and gut microbiota in patients with severe functional constipation: a pilot randomized double-blind, controlled trial. *Tech Coloproctol* 2014;18:945-953.
 152. Cudmore S, Doolan A, Lacey S, Shanahan F. A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study: the effects of a synbiotic, Lepicol, in adults with chronic, functional constipation. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68:366-377.
 153. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 Suppl 1:S30-S34.
 154. Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium lactis NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:251-264.
 155. Ding C, Ge X, Zhang X, et al. Efficacy of synbiotics in patients with slow transit constipation: A prospective randomized trial. *Nutrients* 2016;8:605.
 156. Fateh R, Irvani S, Frootan M, Rasouli MR, Saadat S. Synbiotic preparation in men suffering from functional constipation: a randomised controlled trial. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13239.
 157. Favretto DC, Pontin B, Moreira TR. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (*Bifidobacterium lactis* bi-07) in improving symptoms of constipation. *Arq Gastroenterol* 2013;50:196-201.
 158. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes* 2018;9:236-251.
 159. Schlieger F, Krammer H, Franke A, Harder H, Wagner I, Singer MV. Effect of *Lactobacillus casei* shirota on colonic transit time in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology* 2006;130:A289.
 160. Lim YJ, Jamaluddin R, Hazizi AS, Chieng JY. Effects of synbiotics among constipated adults in Serdang, Selangor, Malaysia-A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2018;10:824.
 161. Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J* 2014;13:75.
 162. Martoni CJ, Evans M, Chow CT, Chan LS, Leyer G. Impact of a probiotic product on bowel habits and microbial profile in participants with functional constipation: A randomized controlled trial. *J Dig Dis* 2019;20:435-446.
 163. Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, Norimah AK, Goh KL. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1141-1147.
 164. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:387-391.
 165. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr* 2013;32:27-33.
 166. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1057-1064.
 167. Yang YX, He M, Hu G, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008;14:6237-6243.
 168. Madempudi RS, Neelamraju J, Ahire JJ, Gupta SK, Shukla VK. *Bacillus coagulans* Unique IS2 in Constipation: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2020;12:335-342.
 169. Wang R, Sun J, Li G, et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* MN-Gup on constipation and the composition of gut microbiota. *Benef Microbes* 2021;12:31-42.
 170. Botelho PB, Ferreira MVR, Araújo AM, Mendes MM, Nakano EY. Effect of multispecies probiotic on gut microbiota composition in individuals with intestinal constipation: A double-blind, placebo-

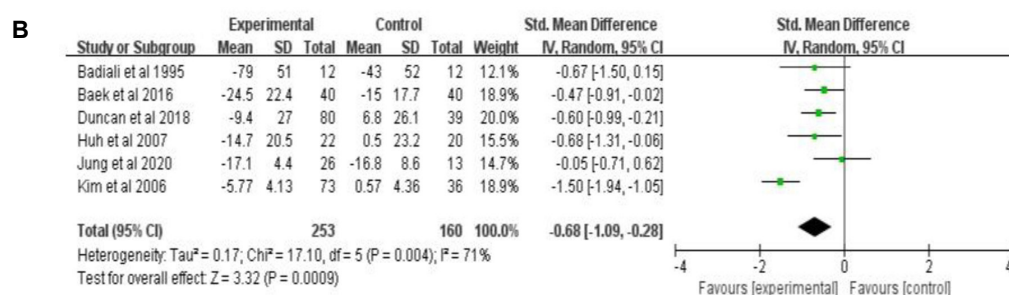
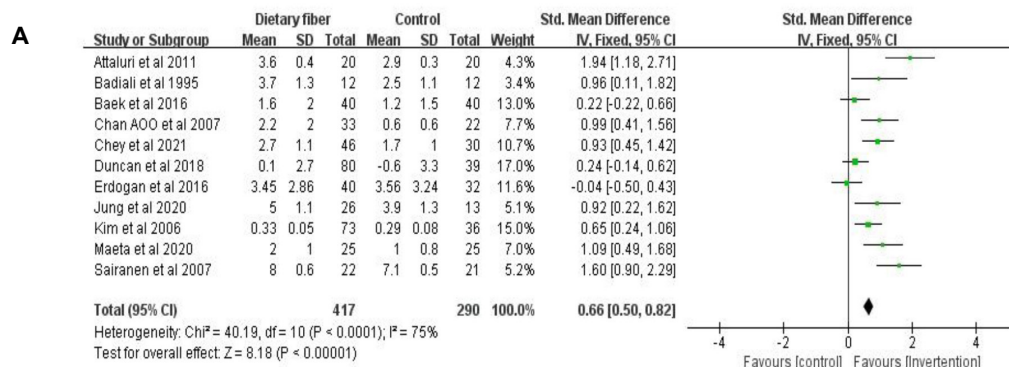
- bo-controlled randomized trial. *Nutrition* 2020;78:110890.
171. Zhang X, Chen S, Zhang M, et al. Effects of fermented milk containing *Lacticaseibacillus paracasei* strain shirota on constipation in patients with depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2021;13:2238.
 172. Ghafar MYA, Yaakup H, Ali RAR, Shah SA. Evaluation of the efficacy of probiotics (MCP® BCMC® Strains) treating constipation in elderly patients with multiple chronic co-morbidities: a randomized control trial. *J Nutr Health Aging* 2020;24:1066-1072.
 173. Araújo AM, Botelho PB, Ribeiro DJS, Magalhães KG, Nakano EY, Arruda SF. A multiple-strain probiotic product provides a better enzymatic antioxidant response in individuals with constipation in a double-blind randomized controlled trial. *Nutrition* 2021;89:111225.
 174. Kang S, Park MY, Brooks I, et al. Spore-forming *Bacillus coagulans* SNZ 1969 improved intestinal motility and constipation perception mediated by microbial alterations in healthy adults with mild intermittent constipation: A randomized controlled trial. *Food Res Int* 2021;146:110428.
 175. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1075-1084.
 176. Camilleri M, Deiteren A. Prucalopride for constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:451-461.
 177. 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.
 178. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-2354.
 179. 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.
 180. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
 181. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:991-998, e255.
 182. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:431-436.
 183. 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;21:1256-e117.
 184. Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:805-815.
 185. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:741-748.
 186. Yang T, Wang K, Cao Y, et al. Different doses of prucalopride in treating chronic idiopathic constipation: a meta-analysis and Bayesian analysis. *BMJ Open* 2021;11:e039461.
 187. 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.
 188. 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.
 189. Sivabalasundaram V, Habal F, Cherney D. Prucalopride-associated acute tubular necrosis. *World J Clin Cases* 2014;2:380-384.
 190. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-696.
 191. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:345-351.
 192. Tuteja AK, Rao SS. Lubiprostone for constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:727-733.
 193. 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.
 194. 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.
 195. 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.
 196. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:544-e205.
 197. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:294-301.e5.
 198. Christie J, Shroff S, Shahnavaz N, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the effectiveness of lubiprostone on constipation symptoms and colon transit time in diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 2017;112:356-364.
 199. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2016;91:456-468.
 200. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB Jr, Ueno

- R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011;56:2639-2645.
201. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:587-599.
 202. 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.
 203. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-536.
 204. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: A randomized, controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0134349.
 205. 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.
 206. Fukudo S, Miwa H, Nakajima A, et al. High-dose linaclotide is effective and safe in patients with chronic constipation: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study with a long-term open-label extension study in Japan. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13487.
 207. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-c agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:329-338.
 208. 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.
 209. Simón MA, Bueno AM, Otero P, Vázquez FL, Blanco V. A randomized controlled trial on the effects of electromyographic biofeedback on quality of life and bowel symptoms in elderly women with dyssynergic defecation. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:3247.
 210. Rao SSC, Valestin JA, Xiang X, Hamdy S, Bradley CS, Zimmerman MB. Home-based versus office-based biofeedback therapy for constipation with dyssynergic defecation: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:768-777.
 211. Simón MA, Bueno AM. Efficacy of biofeedback therapy in the treatment of dyssynergic defecation in community-dwelling elderly women. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:e90-e94.
 212. Ba-Bai-Ke-Re MM, Wen NR, Hu YL, et al. Biofeedback-guided pelvic floor exercise therapy for obstructive defecation: an effective alternative. *World J Gastroenterol* 2014;20:9162-9169.
 213. Hart SL, Lee JW, Berian J, Patterson TR, Del Rosario A, Varma MG. A randomized controlled trial of anorectal biofeedback for constipation. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:459-466.
 214. Pourmomeny AA, Emami MH, Amooshahi M, Adibi P. Comparing the efficacy of biofeedback and balloon-assisted training in the treatment of dyssynergic defecation. *Can J Gastroenterol* 2011;25:89-92.
 215. Faried M, El Nakeeb A, Youssef M, Omar W, El Monem HA. Comparative study between surgical and non-surgical treatment of anismus in patients with symptoms of obstructed defecation: a prospective randomized study. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1235-1243.
 216. Simón MA, Bueno AM. Behavioural treatment of the dyssynergic defecation in chronically constipated elderly patients: a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:273-277.
 217. Farid M, El Monem HA, Omar W, et al. Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:115-120.
 218. Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:331-338.
 219. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum* 2007;50:428-441.
 220. Van Outryve M, Pelckmans P. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006;131:333-334; author reply 334.
 221. Özkütük N, Eşer İ, Bor S. Effectiveness of biofeedback therapy on quality of life in patients with dyssynergic defecation disorder. *Turk J Gastroenterol* 2021;32:22-29.
 222. Chiarioni G. Biofeedback treatment of chronic constipation: myths and misconceptions. *Tech Coloproctol* 2016;20:611-618.
 223. Shim LS, Jones M, Prott GM, Morris LI, Kellow JE, Malcolm A. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1245-1251.
 224. Patcharatkul T, Valestin J, Schmeltz A, Schulze K, Rao SSC. Factors associated with response to biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:715-721.
 225. Glia A, Gyllin M, Gullberg K, Lindberg G. Biofeedback retraining in patients with functional constipation and paradoxical puborectalis contraction: comparison of anal manometry and sphincter electromyography for feedback. *Dis Colon Rectum* 1997;40:889-895.
 226. 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.
 227. Lee HJ, Boo SJ, Jung KW, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation: results of a median 44 months follow-up. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:787-795.
 228. Rao SSC, Go JT, Valestin J, Schneider J. Home biofeedback for the treatment of dyssynergic defecation: Does it improve quality of life and is it cost-effective? *Am J Gastroenterol* 2019;114:938-944.
 229. Mendoza J, Legido J, Rubio S, Gisbert JP. Systematic review: the

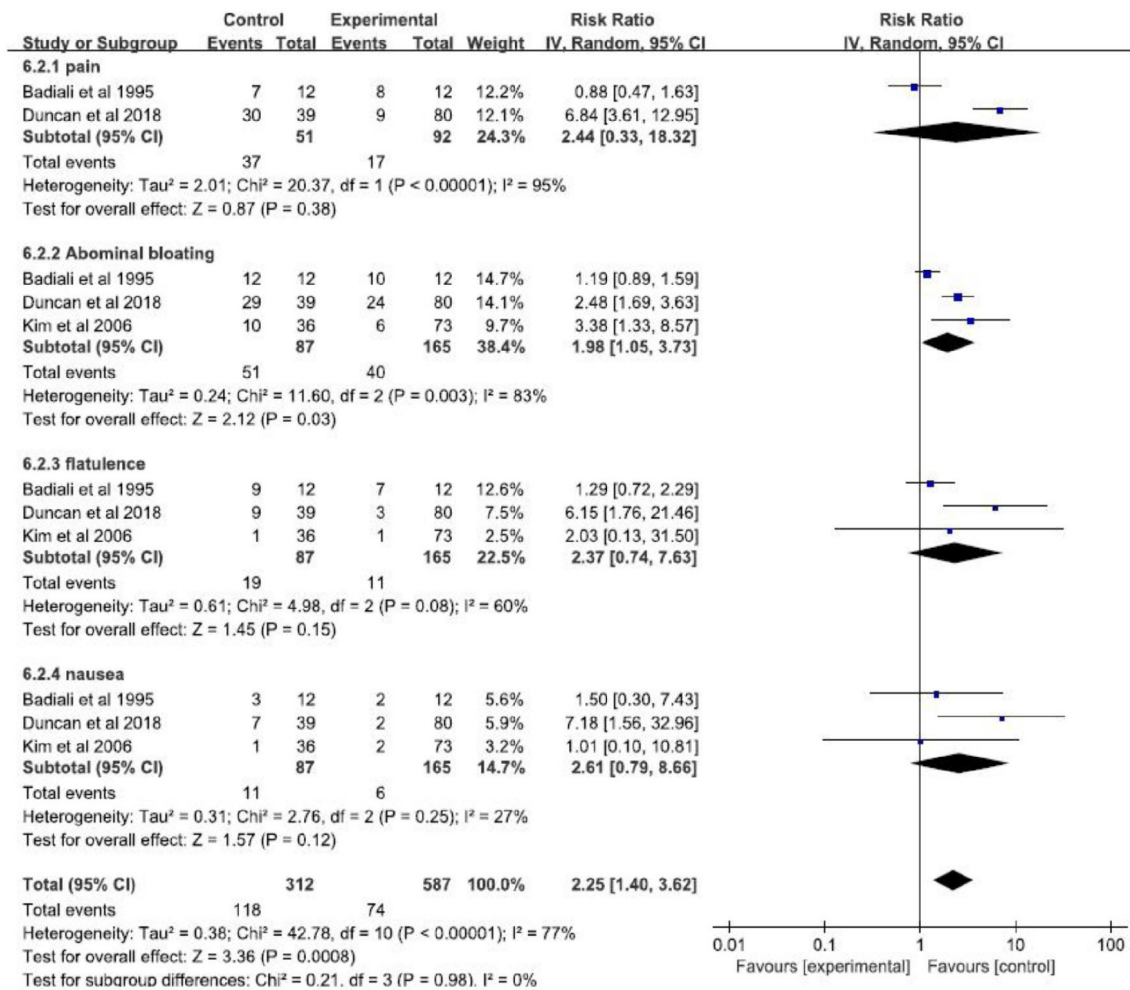
- adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:9-20.
230. Niv G, Grinberg T, Dickman R, Wasserberg N, Niv Y. Perforation and mortality after cleansing enema for acute constipation are not rare but are preventable. *Int J Gen Med* 2013;6:323-328.
231. McCoy JA, Beck DE. Surgical management of colonic inertia. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:20-23.
232. Knowles CH, Grossi U, Chapman M, Mason J; NIHR CapaCITY working group; Pelvic floor Society. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results I: Colonic resection. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:17-36.
233. FitzHarris GP, Garcia-Aguilar J, Parker SC, et al. Quality of life after subtotal colectomy for slow-transit constipation: both quality and quantity count. *Dis Colon Rectum* 2003;46:433-440.
234. Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Tee SZY, Scott SM, Knowles CH. Slow-transit constipation and criteria for colectomy: a cross-sectional study of 1568 patients. *BJS Open* 2021;5:zrab049.
235. Choe EK, Park SH, Park KJ. Colonic pseudo-obstruction with distinct transitional zone in adult constipation patients: pathological analysis and results of surgical treatment. *Am Surg* 2011;77:736-742.
236. Racaniello E, Terzoni S, Accardi R, Ricci C, Boccasanta P, Destrebecq A. Quality of life of patients undergoing surgery for obstructed defecation syndrome: A before-after study. *Int J Surg* 2015;21:18-21.
237. Renzi A, Brillantino A, Di Sarno G, et al. Transverse perineal support: A novel surgical treatment for perineal descent in patients with obstructed defecation syndrome. *Dis Colon Rectum* 2016;59:557-564.
238. Madbouly KM, Mohii AD. Laparoscopic ventral rectopexy versus stapled transanal rectal resection for treatment of obstructed defecation in the elderly: Long-term results of a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 2019;62:47-55.
239. Boccasanta P, Agradi S, Vergani C, et al. The evolution of transanal surgery for obstructed defecation syndrome: Mid-term results from a randomized study comparing double TST 36 HV and Contour TRANSTAR staplers. *Am J Surg* 2018;216:893-899.
240. Grossi U, Horrocks EJ, Mason J, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results IV: Recto-vaginal reinforcement procedures. *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:73-91.
241. Grossi U, Knowles CH, Mason J, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results II: Hitching procedures for the rectum (rectal suspension). *Colorectal Dis* 2017;19 Suppl 3:37-48.
242. Tanagho EA. Neural stimulation for bladder control. *Semin Neurol* 1988;8:170-173.
243. Zerbib F, Siproudhis L, Lehur PA, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg* 2017;104:205-213.
244. Dinning PG, Hunt L, Patton V, et al. Treatment efficacy of sacral nerve stimulation in slow transit constipation: a two-phase, double-blind randomized controlled crossover study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:733-740.
245. Knowles CH, Thin N, Gill K, et al. Prospective randomized double-blind study of temporary sacral nerve stimulation in patients with rectal evacuatory dysfunction and rectal hyposensitivity. *Ann Surg* 2012;255:643-649.



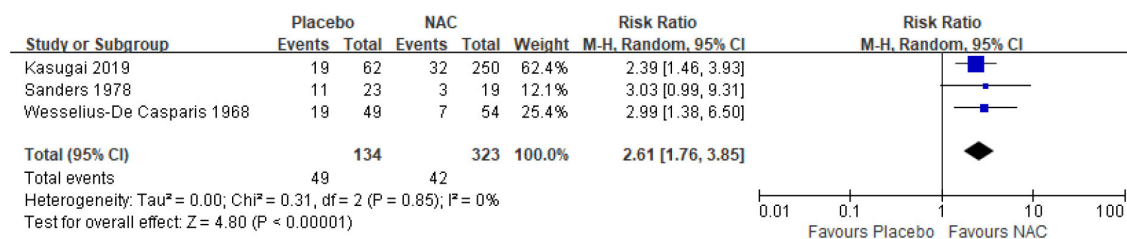
Supplementary Fig. 1. Flow chart of the literature screening process and results of the efficacy of fiber supplementation in patients with chronic constipation.



Supplementary Fig. 2. Efficacy of fiber supplementation versus placebo in the treatment of chronic constipation (A) Forrest plot of spontaneous bowel movement changes during the first 4 weeks. (B) Forrest plot of changes in the colon transit time during the first 4–8 weeks.



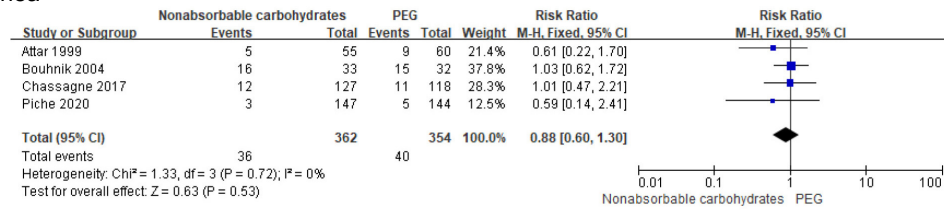
Supplementary Fig. 3. Forrest plot for patients with adverse events in the fiber and placebo groups.



Supplementary Fig. 4. Forrest plot of the efficacy of non-absorbable carbohydrates (NAC) versus placebo in the treatment of chronic constipation (treatment failure). M-H, Mantel-Haenszel.

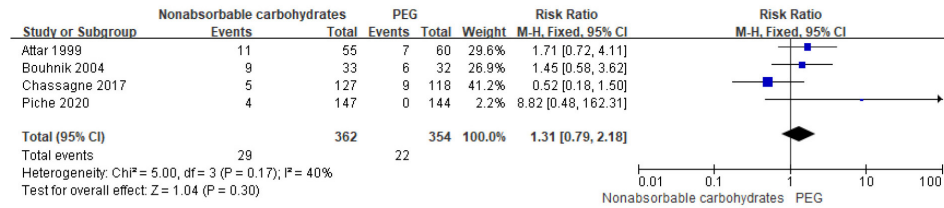
A

Diarrhea



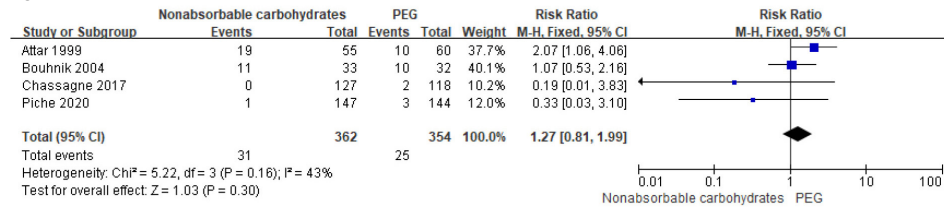
B

Abdominal pain



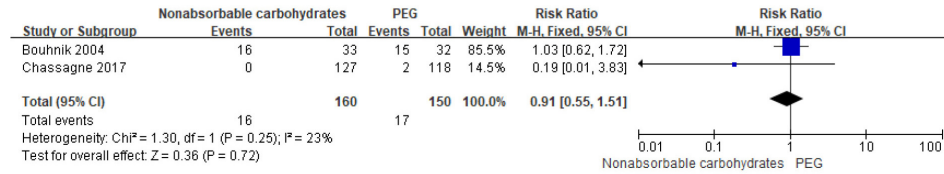
C

Bloating

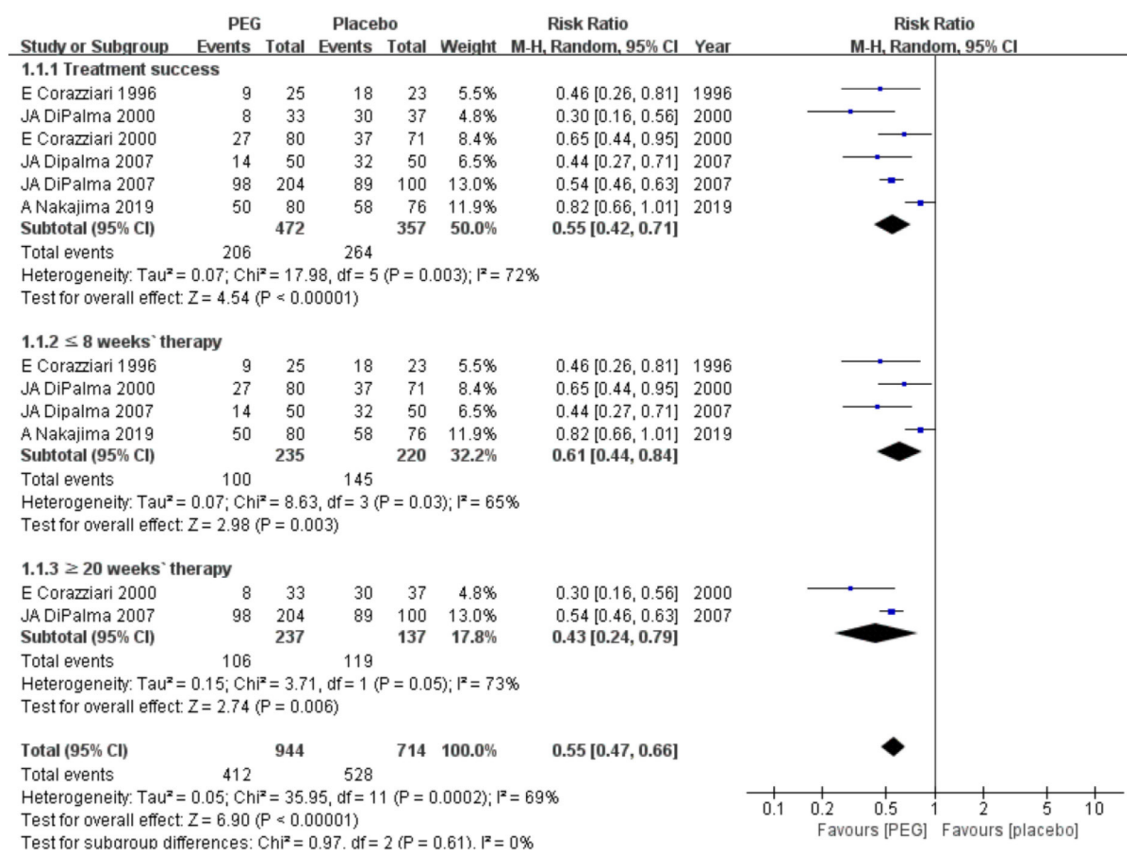


D

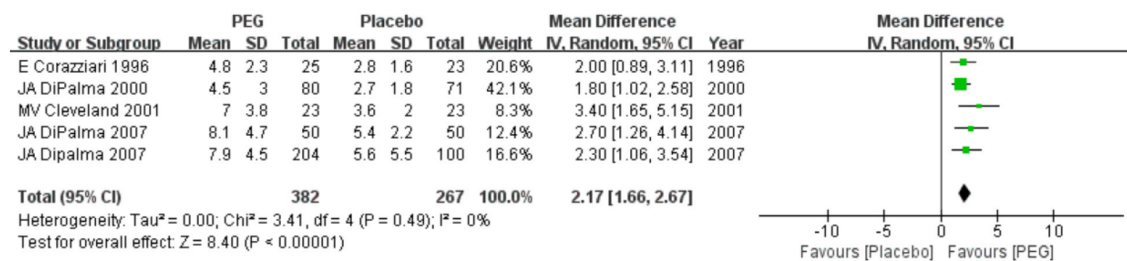
Flatulence



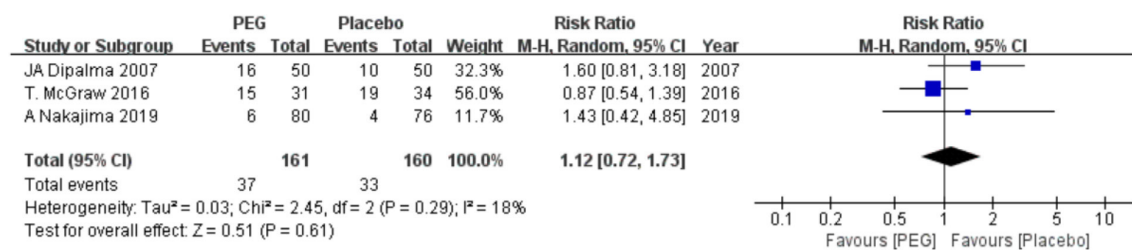
Supplementary Fig. 5. Forrest plot for patients with adverse events between the non-absorbable carbohydrate and polyethylene glycol (PEG) groups. M-H, Mantel-Haenszel.



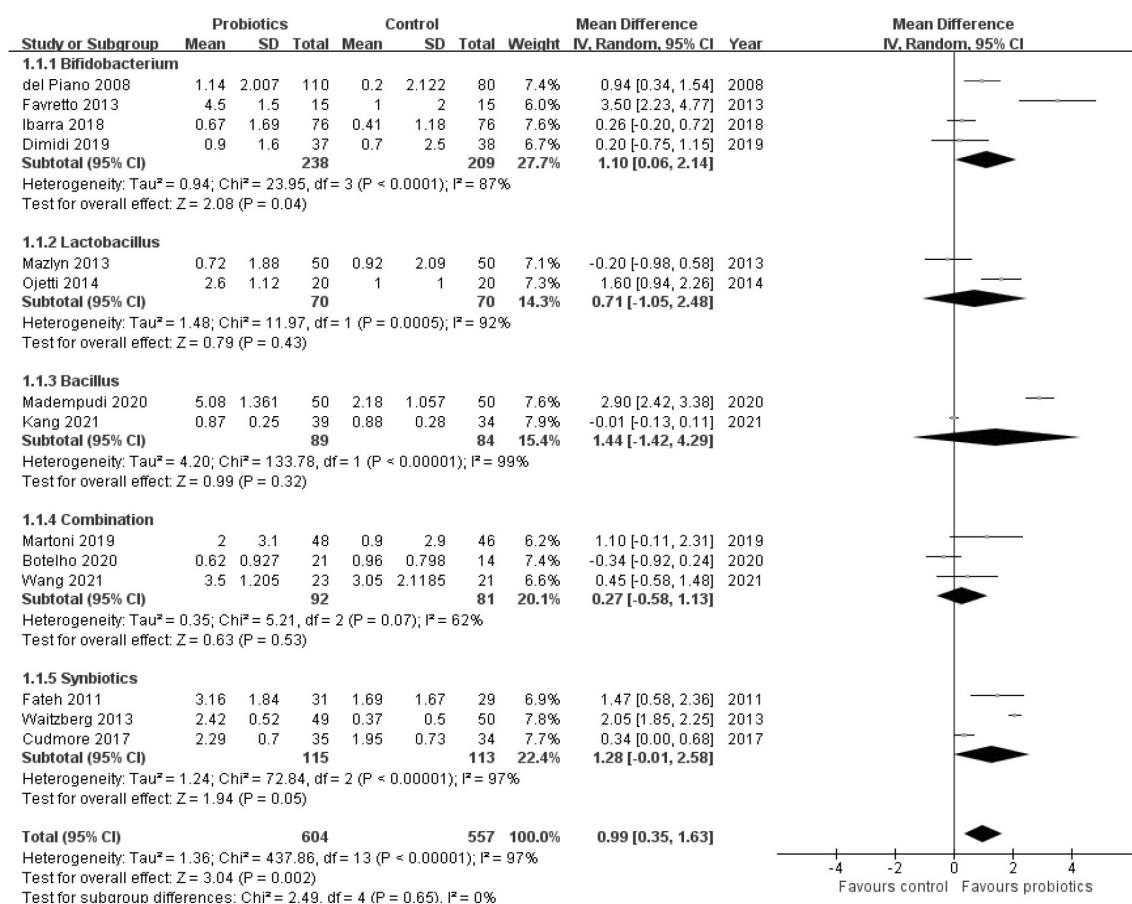
Supplementary Fig. 6. Forrest plot of the efficacy of polyethylene glycol (PEG) versus placebo in the treatment of chronic constipation (treatment success and treatment success by the duration of treatment). M-H, Mantel-Haenszel.



Supplementary Fig. 7. Forrest plot of the efficacy of polyethylene glycol (PEG) versus placebo in the treatment of chronic constipation (stool frequency).



Supplementary Fig. 8. Forrest plot of the efficacy of polyethylene glycol (PEG) versus placebo in the treatment of chronic constipation (adverse event). M-H, Mantel-Haenszel.



Supplementary Fig. 9. Change in spontaneous bowel movements per week at 4 weeks in the probiotic and placebo groups.

Summary of findings:

Probiotics compared to Placebo for Constipation

Patient or population: Constipation

Setting:

Intervention: Probiotics

Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with Probiotics				
Change of SBM per week at 4 weeks	The mean change of SBM per week at 4 weeks was 1.16 /week	MD 0.99 /week higher (0.35 higher to 1.63 higher)	-	1161 (14 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Change of SBM per week at 2 weeks	The mean change of SBM per week at 2 weeks was 0.27 /week	MD 0.79 /week higher (0.27 higher to 1.3 higher)	-	402 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	
Change of SBM per week at 8-12 weeks	The mean change of SBM per week at 8- 12 weeks was 1.07 /week	MD 0.95 /week higher (0.17 higher to 1.73 higher)	-	251 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	
Consistency	-	SMD 0.48 SD higher (0.05 higher to 0.9 higher)	-	875 (9 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; SMD: standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

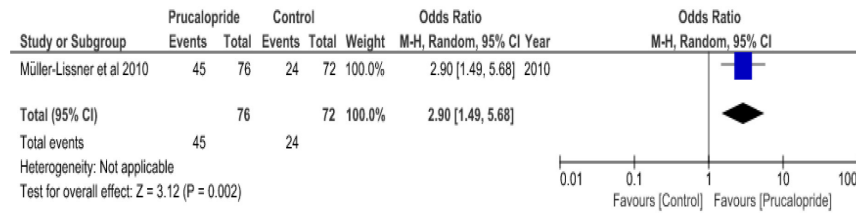
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

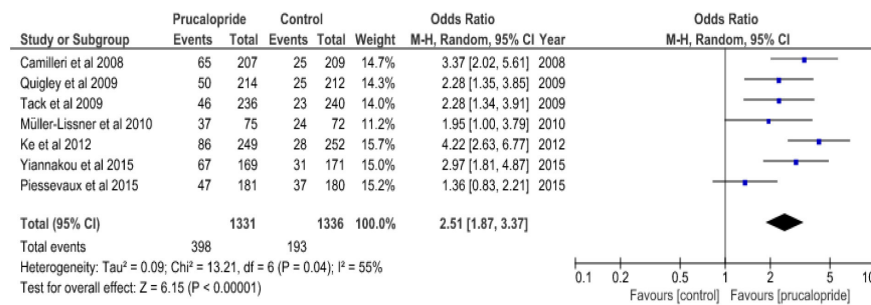
- a. High risk of bias
- b. Inconsistent results
- c. Low number of patients

Supplementary Fig. 10. Summary of findings: probiotics compared to placebo for constipation.

A

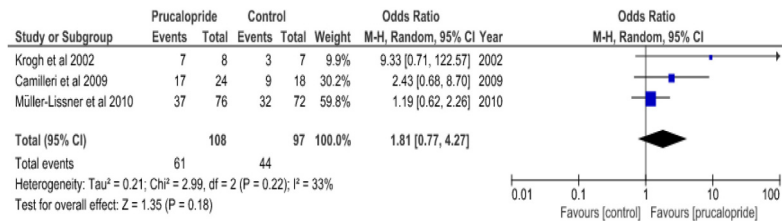


B

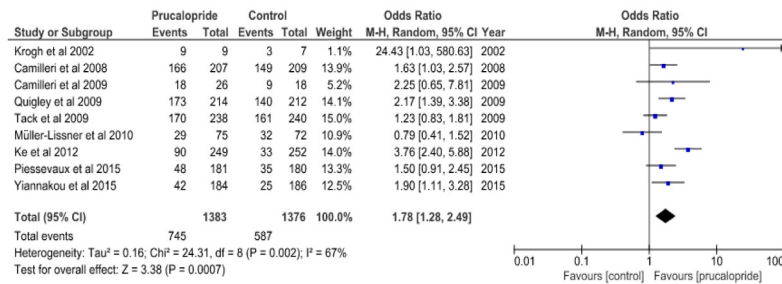


Supplementary Fig. 11. Forrest plot for patients with >3 spontaneous bowel movements per week. (A) 1 mg prucalopride versus placebo. (B) 2 mg prucalopride versus placebo. M-H, Mantel-Haenszel.

A



B



Supplementary Fig. 12. Forrest plot for patients with adverse events. (A) 1 mg prucalopride versus placebo. (B) 2 mg prucalopride versus placebo. M-H, Mantel-Haenszel.

Summary of findings:

Prucalopride compared to Placebo for [health problem]

Patient or population: [health problem]

Setting:

Intervention: Prucalopride

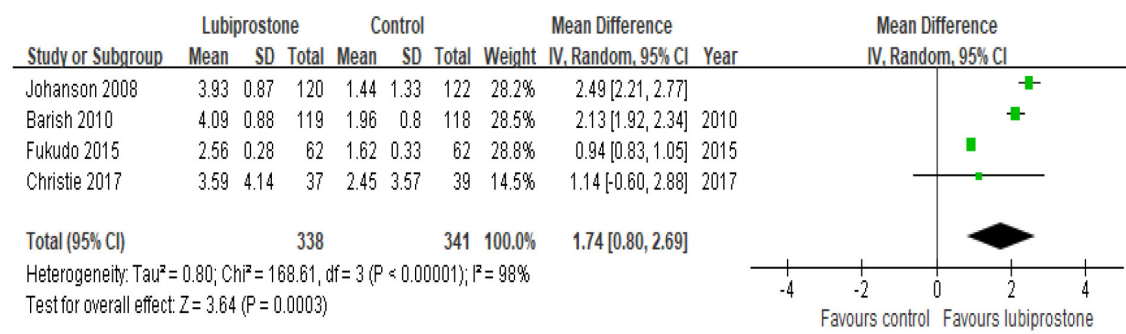
Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with Prucalopride				
Patients with >3 SCBM per week (Prucalopride 1mg vs Placebo)	333 per 1,000	592 per 1,000 (427 to 740)	OR 2.90 (1.49 to 5.68)	148 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
Patients with >3 SCBM per week (Prucalopride 2mg vs Placebo)	144 per 1,000	298 per 1,000 (240 to 363)	OR 2.51 (1.87 to 3.37)	2667 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Occurrence of adverse event (Prucalopride 1mg vs Placebo)	454 per 1,000	600 per 1,000 (390 to 780)	OR 1.81 (0.77 to 4.27)	205 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Occurrence of adverse event (Prucalopride 2mg vs Placebo)	485 per 1,000	631 per 1,000 (564 to 693)	OR 1.81 (1.37 to 2.39)	3694 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

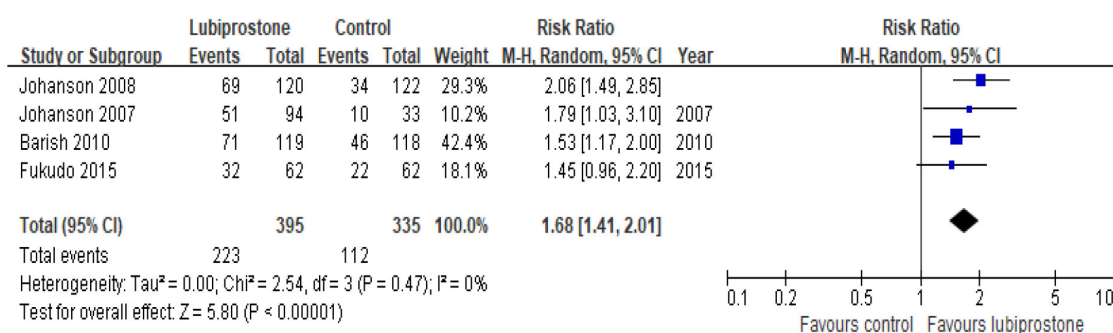
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Supplementary Fig. 13. Summary of findings: prucalopride compared to placebo for chronic idiopathic constipation.



Supplementary Fig. 14. Change in spontaneous bowel movements per week at 4 weeks in the lubiprostone and placebo groups.



Supplementary Fig. 15. Patients with >3 spontaneous bowel movements per week at 4 weeks in the lubiprostone and placebo groups. M-H, Mantel-Haenszel.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with Lubiprostone				
Change of SBM per week at 4 weeks	The mean change of SBM per week at 4 weeks was 1.87 /week	MD 1.74 /week higher (0.8 higher to 2.69 higher)	-	679 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Patients with >3 SBM/week at 4 weeks	334 per 1,000	562 per 1,000 (471 to 672)	RR 1.68 (1.41 to 2.01)	730 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Patients with SBM within 24 hours	321 per 1,000	587 per 1,000 (494 to 693)	RR 1.83 (1.54 to 2.16)	900 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Overall adverse event	167 per 1,000	428 per 1,000 (334 to 550)	RR 2.56 (2.00 to 3.29)	900 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Serious adverse event	39 per 1,000	51 per 1,000 (24 to 109)	RR 1.30 (0.61 to 2.78)	658 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

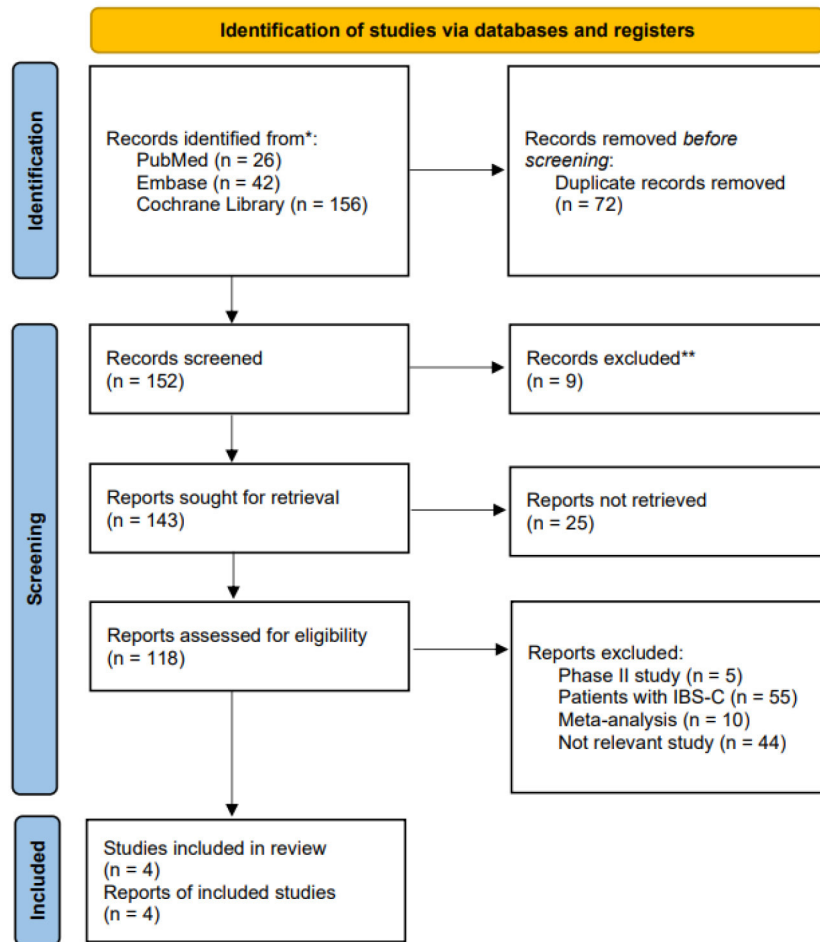
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

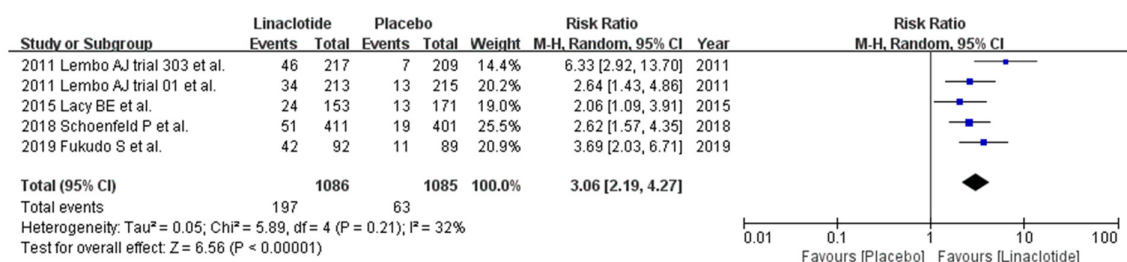
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

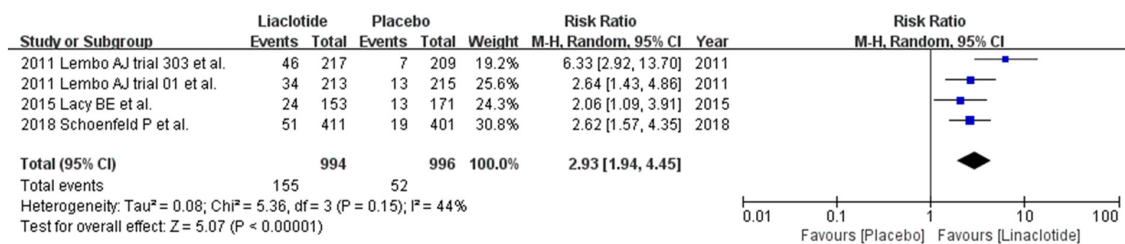
Supplementary Fig. 16. Summary of findings: lubiprostone compared to placebo for chronic idiopathic constipation.



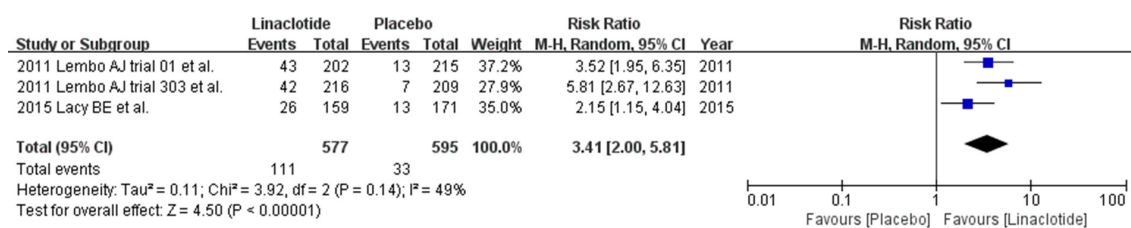
Supplementary Fig. 17. Flow chart of the literature screening process and results of the efficacy of linaclotide in patients with chronic constipation.



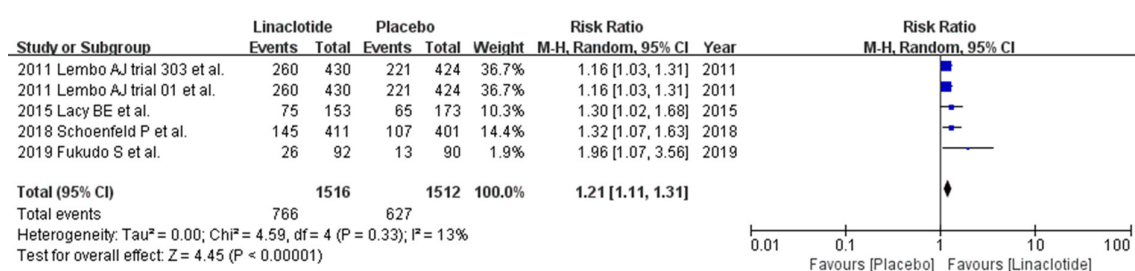
Supplementary Fig. 18. Efficacy of linaclotide versus placebo in the treatment of chronic constipation (overall pooled analysis).



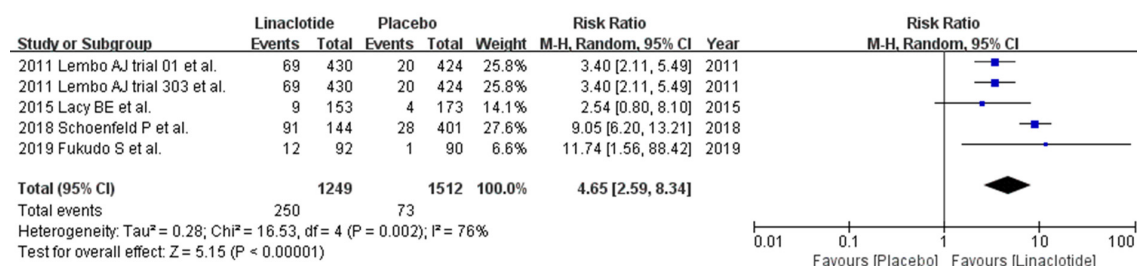
Supplementary Fig. 19. Efficacy of linaclotide versus placebo in the treatment of chronic constipation (subgroup analysis with linaclotide 145 µg). M-H, Mantel-Haenszel.



Supplementary Fig. 20. Efficacy of linacotide versus placebo in the treatment of chronic constipation (subgroup analysis with linacotide 290 µg). M-H, Mantel-Haenszel.



Supplementary Fig. 21. Rate of adverse events related to linaclotide versus placebo in the treatment of chronic constipation. M-H, Mantel-Haenszel.



Supplementary Fig. 22. Rate of diarrhea related to linacotide versus placebo in the treatment of chronic constipation. M-H, Mantel-Haenszel.

Linacotide compared to placebo for chronic constipation

Patient or population: patients with chronic constipation

Settings: RCT

Intervention: Linacotide

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative (95% CI)	comparative risks*	Relative effect (95% CI)	No Participants (studies)	of Quality of evidence (GRADE)	of the Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Linacotide				
Clinical improvement	58 per 1000	178 per 1000 (127 to 248)	RR 3.06 (2.19 to 4.27)	2171 to (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Adverse events	415 per 1000	502 per 1000 (460 to 543)	RR 1.21 (1.11 to 1.31)	3028 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Diarrhea a/w linacotide treatment	48 per 1000	225 per 1000 (125 to 403)	RR 4.65 (2.59 to 8.34)	2761 to (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Supplementary Fig. 23. Summary of findings: linacotide compared to placebo for chronic idiopathic constipation.

Supplementary Table 1. Selected Key Questions Raised by the Guideline Development Committee

Focus area	Indicator
Definition and epidemiology	KQ1: What is the definition of chronic constipation? KQ2: Does the prevalence of constipation increase with age? KQ3: Is the prevalence of constipation higher in women than in men?
Diagnosis	KQ4: Can the Bristol Stool Form scale be used to predict slow-transit constipation in patients with chronic constipation? KQ5: Is digital rectal examination useful for identifying secondary constipation due to organic causes in the anorectum? KQ6: Is digital rectal examination useful for screening for defecatory disorders? KQ7: Should colonoscopy be performed in patients with chronic constipation? KQ8: When should physiological testing be performed in chronic functional constipation? KQ9: Is the balloon expulsion test useful for screening for defecatory disorders? KQ10: Is anorectal manometry useful for diagnosing defecatory disorders in constipated patients? KQ11: Is defecography useful for diagnosing structural abnormalities of the pelvic floor or pelvic dyssynergia in patients with chronic constipation? KQ12: Is the colon transit time useful for differentiating defecatory disorders and slow-transit constipation in patients with chronic constipation?
Management	KQ13: Is dietary fiber effective as a treatment for chronic constipation? KQ14: Can exercise help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ 15: Are bulking agents effective as a treatment for chronic constipation? KQ16: Are bulking agents safe as a treatment for chronic constipation? KQ17: Are magnesium salts effective as a treatment for chronic constipation? KQ18: Are magnesium salts safe as a treatment for chronic constipation? KQ19: Can non-absorbable carbohydrates help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ20: Are non-absorbable carbohydrates safe for use in patients with chronic constipation? KQ21: Is polyethylene glycol effective as a treatment for chronic constipation? KQ22: Is long-term use of polyethylene glycol safe for patients with chronic constipation? KQ23: Can stimulants help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ24: Are stimulant laxatives safe for patients with chronic constipation? KQ25: Can probiotics help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ26: Can prucalopride help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ27: Can lubiprostone help relieve symptoms in adults with chronic constipation? KQ28: Is linaclotide effective as a treatment for chronic constipation? KQ29: Is biofeedback therapy an effective treatment for patients with defecatory disorders? KQ30: Does biofeedback therapy exert a long-term effect on patients with defecatory disorders? KQ31: Is enema effective as a treatment for chronic constipation? KQ32: Is enema safe as a treatment for chronic constipation? KQ33: What is the treatment for medically intractable (non-responsive) patients with slow-transit constipation? KQ34: Is surgical management effective in improving the symptoms in patients with the obstructive defecation syndrome? KQ35: Can sacral nerve stimulation help relieve symptoms in adults with chronic constipation?

KQ, key question.

Supplementary Table 2. Conflict of Interest Register

Name	Relevant employee experience	Relevant consultation experience	Personal ownership interest	Non-personal pecuniary interest	Relevant honorarium experience	Action required
Cho YS	None	None	None	None	None	None
Shin JE	None	None	None	None	None	None
Jung HK	None	None	None	None	None	None
Park SY	None	None	None	None	None	None
Lee YJ	None	None	None	None	None	None
Kang SJ	None	None	None	None	None	None
Song KH	None	None	None	None	None	None
Kim JW	None	None	None	None	None	None
Lim HC	None	None	None	None	None	None
Park HS	None	None	None	None	None	None
Kim SJ	None	None	None	None	None	None
Cha RR	None	None	None	None	None	None
Bang KB	None	None	None	None	None	None
Bang CS	None	None	None	None	None	None
Yim SK	None	None	None	None	None	None
Ryoo SB	None	None	None	None	None	None
Kye BH	None	None	None	None	None	None
Ji WB	None	None	None	None	None	None
Choi MY	None	None	None	None	None	None

Supplementary Table 3. Characteristics of the Comparison Studies Between Fiber Supplementation and Placebo

Study	Disease	Country	No (C/T)	Age (mean)	Sex (M/F)	Duration (wk)	Treatment (C/T)
Chey et al., 2021	CIC	USA	46/30	42.7±15.94	7/69	4	Psyllium (12 g/d) Kiwifruit (2 g/d)
Wisten et al., 2005	CIC	Sweden	10/10	80	10/10	2	Control Mixed fiber (7.5 g)
Chan et al., 2007	CIC	China	22/22	50.4±12.72	13/42	4	Control Kiwifruit (2 g/d)
Maeta et al., 2022	CIC	Japan	25/25	21 (20–21)	0/50	2	Control Mixed fiber (Okara)
Venancio et al., 2018	CIC	USA	19/17	26.1±7.32	11/25	4	Psyllium (5 g/d) Mango fruit (300 mg)
Attaluri et al., 2011	CIC	USA	20/20	NR	3/37	6	Psyllium (11 g/d) Plum (100 mg)
Erdogan et al., 2016	CIC	USA	40/32	42.9	6/66	4	Psyllium (5 g/d) Mixed fiber (SupraFiber)
Baek et al., 2016	CIC	Korea	40/40	24.0±4.1	9/71	8	Control Mixed fiber (<i>F. carica</i>)
Sairanen et al., 2007	CIC	Finland	22/21	76 (61–92)	11/32	6	Control Prunes (12 g), Linseed (6 g)
Jung et al., 2020	CIC	Korea	26/13	21.8±2.0	0/39	4	Wheat diet Insoluble fiber (brown rice)
Badiali et al., 1995	CIC	Italy	12/12	40.1±11	2/22	8	Control Wheat bran (20 g)
Duncan et al., 2018	CIC	Switzerland	39/80	46.8 (15.1)	8/111	4	Control Rye bread
Huh et al., 2007	CIC	Korea	20/22	32.2±6.9 31.2±8.3	NR	4	Control Mixed fiber (7.5 g)
Kim et al., 2006	CIC	Korea	36/73	24±4.2 24.6±5.66	NR	3	Control Mixed fiber (14 g)
Soltanian et al., 2019	CIC, DM	Iran	27/50	58.0 (7.2)	NR	12	Control Flaxseed (10 g)

C/T, control/test; M, male; F, female; CIC, chronic idiopathic constipation; *F. carica*, *Ficus carica*; DM, diabetes mellitus; NR, not reported.

Supplementary Table 4. Studies Showing the Association Between Physical Activity and Constipation in Adults

Author	Study design	Definition of constipation	Results
Wilson, 2020	Population-level, cross-sectional study in the USA, with 9,963 adults	<3 stools/week BSFS 1 or 2	<3 stools/week in patients with no vigorous recreational activity (OR [95% CI], 1.82 [1.11–2.97]) and for patients with no moderate recreational activity (OR [95% CI], 1.41 [1.08–1.85]). Insignificant difference in multivariate models
Moezi et al., 2018	Cross-sectional study in Southern Iran, with 9264 participants (age, 40–75 yr)	Based on the Rome IV criteria	Physical activity (OR, 0.56; 95% CI, 0.46-0.68)
Mazlyn et al., 2013	Database generated via survey	Constipation severity score	Constipation severity score was associated with higher physical activity levels
Ragput et al., 2014	Cross-sectional study in India	Based on the Rome IV criteria	Physical exercise ($p<0.001$) Never, 40/129 (31.0%) Sometimes, 23/238 (9.6%) Habitual, 22/138 (15.9%)

BSFS, Bristol Stool Form Scale.

Supplementary Table 5. Studies Showing the Effectiveness of Exercise in the Management of Constipation

Author	Study design	Patients	Intervention	Results
Nour-Eldein, et al., 2014	Pre-post intervention study	Twenty-three elderly patients with FC (≥ 60 yr) at a nursing home	Lifestyle modification, including education (3 separate sessions at intervals of 2 wk)	Improvement of the PAC-QOL and PAC-SYM scores
Speed et al., 2010	RCT, three-arm	A total of 154 patients with FC (age ≥ 55 yr)	Non-personalized dietary and lifestyle advice; personalized dietary and lifestyle advice, with reinforcement	No evidence of improvement of the PAC-QOL or PAC-SYM scores
Meshkinpour et al., 1998	Pre-post intervention study	Eight patients with constipation (SBM, less than 3/wk)	Four weeks of exercise using a treadmill	No benefit
Tanaway et al., 2017	RCT and pre-post intervention	A total of 125 obese women (age, 20–40 yr) with CC	Physical activity+ routine care (n=62) Routine care (n=63) A 12-week program	Significant intragroup difference and inter-group difference Improvement of the PAC-QOL and PAC-SYM scores
Chin et al., 2006	RCT and pre-post intervention	A total of 157 institutionalized participants (age, 64–94 yr)	Resistance training, 40–60 min, 2/wk (n=40) Functional training (n=41) Combined training (n=45) Control (n=31) 24-week program	No effects of constipation symptoms or laxative use.
De Schryver et al., 2005	Pre-post intervention	A total of 43 inactive patients (age >45 yr)	Brisk walking for 30 min, ≥ 2 /wk, 12-week PA program	Significantly decreased number of fulfilled Rome criteria for constipation (2.7 to 1.5, $p<0.05$) Significantly decreased rectosigmoid (17.5 to 9.6 hr) and total colon transit (79.2 to 58.4 hr, $P<0.05$) time

FC, functional constipation; PAC-QOL, Patient Assessment of Constipation Quality of Life; PAC-SYM, Patient Assessment of Constipation Symptoms; RCT, randomized controlled trial; SBM, spontaneous bowel movement.

Supplementary Table 6. Characteristics of the Comparison Studies Between Bulking Agent and Placebo

Study	Design	Duration	Agents	Patient	Number (C/T)	Result
Ashraf et al., 1995	Double-blind study	8 wk	Psyllium (5 g bid)	CC	11/11	1. Improved stool frequency, 3.8 vs. 2.9 stools/wk 2. Improved stool consistency, 3.2 vs. 3.8 3. Reduced pain during defecation, 2.0 vs. 2.6
Fenn et al., 1986	Single-blind study	2 wk	Psyllium (3.6 g tid)	CC	97/104	Symptom relief (Psyllium vs. placebo, 86.5% vs. 47.4%)
Nunes et al., 2005	Double-blind study	2 wk	Psyllium (10 g/day)	CC	30/30	Symptom relief (Psyllium vs. placebo, 86.7% vs. 30.0%)
Soltanian et al., 2018	Single-blind trial	12 wk	Psyllium (10 g bid)	CC with DM	27/24	Improvement of the global constipation symptom score (psyllium vs. placebo, 1.5 vs. 0.5)
Sturtzel et al., 2010	Parallel intervention trial	12 wk	Oat-bran (6.6 g tid)	CC in elderly	15/15	Use of laxatives s. placebo, 59% reduction vs. 8% increase
Baldiali et al., 1995	Double-blind trial	2 wk	Wheat bran	CC	12/12	1. Improves bowel frequency (N/week; bran vs. placebo, 6.4 vs. 5.1) 2. Reduction in the need for straining during defaecation, bran vs. placebo, 55.6% vs. 28.6%

C/T, Control/Test; bid, twice a day; tid, 3 times a day; CC, chronic constipation; DM, diabetes mellitus.

Supplementary Table 7. Characteristics of the Comparison Studies Between Non-Absorbable Carbohydrate and Placebo

Study	Definition	Criteria used to define response	Number of patients	Laxative used	Duration of therapy
Wesselius-De Casparis et al., 1968	Need for regular laxative use	No requirement of additional laxatives during the treatment period	103	Lactulose (15 mL): 54 Placebo: 49	3 wk
Sanders et al., 1978	Three or fewer BMs + another symptom	No increase in the bowel movement	42	Lactulose (30 mL): 19 Placebo: 23	2 wk
Kasugai et al., 2019	Rome III (without excluding IBS-C)	Number of patients with constipation stratified by severity	250	Lactulose (13 g): 63 Lactulose (26 g): 63 Lactulose (39 g): 62 Placebo: 62	2 wk

BM, bowel movement; IBS-C, irritable bowel syndrome with constipation.

Supplementary Table 8. Characteristics of the Included Studies

Study	Country	Diagnostic criteria used to define FC	Primary endpoints	Total number of patients	Sex (M/F)	Duration	Intervention
Corazziari et al., 1996	Italy (6 centers)	<2 BMs (at least 12 mo) or the presence of two or more of the following: <3 BMs/wk, straining during defecation, sense of incomplete evacuation, and hard stools in at least 25% of defecations.	Bowel frequency, normalization of bowel frequency	48	11/37	8 wk	PEG 4000 (14.6 g)
Dipalma et al., 2000	US (4 centers)	≤2 stools during a 7-day qualification period	≥3 BMs/7 day	151	20/131	2 wk	PEG 3350 (17 g)
Corazziari et al., 2000	Italy (4 centers)	<2 BMs (at least 12 mo) or the presence of two or more of the following: <3 BMs/wk, straining at defecation, sense of incomplete evacuation, and hard stools in at least 25% of defecations.	Complete remission of constipation with ≥3 BMs/wk, no use of laxatives, no straining at defecation, a feeling of complete evacuation, and no hard/pellety stools.	70	12/58	20 wk	PMF-100 (14.6 g twice daily). Dose reduction allowed
Dipalma et al., 2007	US (4 centers)	Rome II and medication that had a 3% or greater incidence of constipation	Beyond Rome II	100	26/74	4 wk	MiralLax (17 g)
Dipalma et al., 2007	US (50 centers)	Modified Rome	0.50 or greater rate of successful treatment weeks 1. No use of rescue laxative 2. Satisfactory stool greater than or equal to 3 times/wk 3. One or fewer of the remaining three Rome-based symptom criteria a. Straining during more than 25% of defecations b. Lumpy or hard stools in more than 25% of defecations c. A sensation of incomplete evacuation in more than 25% of defecations.	304	46/258	24 wk	MiralLax (17 g)
Nakajima et al., 2019	Japan	Rome III	Change in the frequency of SBMs from baseline at week 2	156	24/132	2 wk	PEG 3350 (17 g)
Cleveland et al., 2001	US	≤3 BMs/wk	Bowel movement, constipation symptoms	23 (cross over)	1/22	2 wk	PEG-ELS (17 g)
McGraw et al., 2016	US	Rome III	Inflammation of the oral mucosa	65	14/51	2 wk	PEG 3350 (17 g)

FC, functional constipation; M, male; F, female; BM, bowel movement; USA, United States of America; PEG, polyethylene glycol; SBM, spontaneous bowel movement; PEG-ELS, polyethylene glycol electrolyte lavage solution.

Supplementary Table 9. Characteristics of the Comparison Studies Between Probiotics and Placebo

Study	Patients	Probiotics	CFU	Number (T/C)	Duration	Outcome
Airaksinen et al., 2019	FC, IBS-C	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactocaseibacillus paracaseis</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i>	$>10^{10}$	78/78	2 wk	Frequency, transit time
Bazzocchi et al., 2014	FC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactocaseibacillus paracaseis</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i>	2.4×10^{10}	17/12	8 wk	Symptom, consistency, transit time
Cudmore et al., 2017	FC	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	6×10^8	35/34	4 wk	Frequency, consistency, transit time
Del Piano et al., 2010	Evacuation disorder	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium animalis lactis</i>	5×10^9	80/110/110	30 day	Frequency, consistency, transit time
Dimidi et al., 2019	FC	<i>Bifidobacterium lactis</i>	1.5×10^{10}	37/38	4 wk	Frequency, consistency, transit time
Ding et al., 2016	FC	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	3×10^7	48/45	12 wk	Frequency, consistency, transit time
Fateh et al., 2011	FC	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	10^8	31/29	4 wk	Frequency, symptoms
Favretto et al., 2013	FC	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07	10^{10}	15/15	30 day	Frequency
Ibarra et al., 2018	FC	<i>Bifidobacterium animalis</i> HN019	10^9 and 10^{10}	152/76	4 wk	Frequency, consistency, transit time
Krammer et al., 2011	Slow-transit constipation	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	6.5×10^9	12/12	4 wk	Frequency, consistency, transit time
Lim et al., 2018	FC	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	10^{10}	43/42	12 wk	Frequency, consistency, symptom
Magro et al., 2014	Chronic constipation	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	$>10^9$	26/21	2 wk	Frequency, transit time
Martoni et al., 2019	FC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	1.5×10^{10}	48/46	4 wk	Frequency, consistency
Mazlyn et al., 2013	FC	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	3×10^{10}	50/50	4 wk	Frequency, consistency
Ojetti et al., 2014	FC	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM17938	10^8	20/20	4 wk	Frequency, symptom
Waitzberg et al., 2013	FC	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> , <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	$<10^9$	49/50	30 day	Frequency, consistency, symptom
Waller et al., 2011	<3 BMs/wk	<i>Bifidobacterium animalis</i> HN019	1.7×10^{10} and 1.8×10^9	59/29	2 wk	Transit time, symptom
Yang et al., 2008	<3 BMs/wk	<i>Bifidobacterium lactis</i> DN173010	1.2×10^{10}	63/63	2 wk	Frequency, consistency, symptom
Madempudi et al., 2020	FC	<i>Bacillus coagulans</i>	2×10^{10}	50/50	4 wk	Frequency, consistency

Supplementary Table 9. Continued

Study	Patients	Probiotics	CFU	Number (T/C)	Duration	Outcome
Wang et al., 2021	FC	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i>	10^{10}	23/21	4 wk	Frequency, consistency, symptom
Botelho et al., 2020	FC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	5×10^9	21/14	30 day	Frequency, consistency
Zhang et al., 2021	FC and depression	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i>	10^{10}	38/31	9 wk	Symptom, microbiota
Ghafar et al., 2020	FC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	5×10^{10}	36/36	7 day	Frequency, symptom
Araujo et al., 2021	FC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	10^9	25/20	30 day	Frequency, consistency, symptom
Kang et al., 2021	FC	<i>Bacillus coagulans</i>	10^9	40/40	8 wk	Frequency, symptom

CFU, colony-forming units; T/C, test/control; FC, functional constipation defined by the Rome criteria; IBS-C, irritable bowel syndrome with constipation; BM, bowel movement.

Supplementary Table 10. Characteristics of the Comparison Studies Between Prucalopride and Placebo

Study	Country	Number of patients	Age (mean)	Sex (M/F)	Duration (wk)	Treatment protocol
Krogh et al., 2002	Denmark	22	37.0	16/6	4	1 mg vs. placebo 2 mg vs. placebo
Camilleri et al., 2008	USA, Belgium	620	48.3	45/371	12	2 mg vs. placebo 4 mg vs. placebo
Camilleri et al., 2009	USA	89	82.9	24/65	4	0.5 mg vs. placebo 1 mg vs. placebo
Quigley et al., 2009	Ireland	641	47.9	86/555	12	2 mg vs. placebo 4 mg vs. placebo
Tack et al., 2009	Belgium	713	43.9	66/650	12	2 mg vs. placebo 4 mg vs. placebo
Müller-Lissner et al., 2010	Germany	303	76.0	92/211	4	1 mg vs. placebo 2 mg vs. placebo 4 mg vs. placebo
Ke et al., 2012	China, Korea	501	41.6	51/450	12	2 mg vs. placebo
Piessevaux et al., 2015	Europe	361	48.9	53/308	24	2 mg vs. placebo
Yiannakou et al., 2015	Europe	370	58.5	NR	12	2 mg vs. placebo

M, male; F, female; USA, United States of America; NR, not reported.

Supplementary Table 11. Characteristics of the Comparison Studies Between Lubiprostone and Placebo

Study	Disease	Country	Number (T/C)	Age (mean)	Sex (M/F)	Duration (wk)	Treatment
Johanson et al., 2007	CIC	USA	94/33	48.8	10/84	3	Control/24 µg qd/24 µg bid/24 µg tid
Johanson et al., 2008	CIC	USA	120/122	48.0±12.3	13/107	4	Control/24 µg bid
Barish et al., 2010	CIC	USA	119/118	46.2±12.1	15/104	4	Control/24 µg bid
Fukudo et al., 2011	CIC	Japan	128/42	39.9	13/115	3	Control/8 µg bid/16 µg bid/24 µg bid
Fukudo et al., 2015	CIC	Japan	62/62	42.7±16.4	6/56	4	Control/24 µg bid
Christie et al., 2017	CIC and DM	USA	37/39	56.9±9.1	14/23	8	Control/24 µg bid

T/C, test/control; M, male; F, female; CIC, chronic idiopathic constipation; USA, United States of America; qd, once a day; bid, twice a day; DM, diabetes mellitus.

Supplementary Table 12. Characteristics of the Comparison Studies Between Linaclotide and Placebo

Study	Study population	Treatment	Control	Endpoint
Fukudo et al., 2019	CIC (Rome III and <3 SBMs/wk)	Once daily Linaclotide 500 µg (0.5 mg) for 4 wk	Placebo for 4 wk	≥3 CSBMs and an increase of ≥1 CSBM/wk from the baseline at 4 wk or ≥3 SBMs and an increase of ≥1 SBM/wk from the baseline at 4 wk
Schoenfeld et al., 2018	CIC (Rome III and <3 SBMs/wk)	Once daily Linaclotide 72 µg or 145 µg for 12 wk	Placebo for 12 wk	≥3 CSBMs and an increase of ≥1 CSBM/week from the baseline in the same wk for ≥9 wk of the 12-wk treatment period
Lacy et al., 2015	CIC (Rome II, <3 SBMs/wk, and average abdominal bloating scores of more than 5 during the 14-day period)	Once daily Linaclotide 145 µg or 290 µg for 12 wk	Placebo for 12 wk	≥3 CSBMs/wk and an increase of ≥1 CSBM/wk from the baseline at 12 wk ≥3 CSBMs/wk at 4 and 12 wk, an increase of ≥1 CSBM/wk from the baseline at 12 wk
Lembo (2011 trial 303) et al., 2011	CIC (Rome II and <3 SBMs/wk)	Once daily Linaclotide 145 µg or 290 µg for 12 wk	Placebo for 12 wk	≥3 CSBMs and an increase of ≥1 CSBM/wk from the baseline in the same wk for ≥9 wk of the 12-wk treatment period
Lembo (2011 trial 01) et al., 2011	CIC (Rome II and <3 SBMs/wk)	Once daily Linaclotide 145 µg or 290 µg for 12 wk	Placebo for 12 wk	≥3 CSBMs and an increase of ≥1 CSBM/wk from the baseline in the same wk for ≥9 wk of the 12-wk treatment period

CIC, chronic idiopathic constipation; CSBM, complete spontaneous bowel movement; SBM, spontaneous bowel movement.

Supplementary Table 13. Main Outcomes of the Comparison Studies Between Linaclotide and Placebo

Study	Symptomatic improvement	AEs
Fukudo et al., 2019	42/92 (500 µg), 11/89 (placebo) at 4 wk	26/92 (linaclotide), 13/90 (placebo) (diarrhea was most common) (12/92, 1/90)
Schoenfeld et al., 2018	55/411 (72 µg), 51/411 (145 µg), 19/401 (placebo) at 12 wk	At least 1 AE, 143/411 (72 µg), 145/411 (145 µg), 107/401 (placebo) (diarrhea was most common) (79/411, 91/144, 28/401)
Lacy et al., 2015	24/153 (145 µg), 26/159 (290 µg), 13/171 (placebo) for at least 9 of the 12 wk of treatment	At least 1 AE, 75/153 (145 µg), 76/160 (290 µg), 65/173 (placebo) (diarrhea was most common) (9/153, 27/160, 4/173)
Lembo (2011 trial 303) et al., 2011	46/217 (145 µg), 42/216 (290 µg), 7/209 (placebo) for at least 9 of the 12 wk of treatment	At least 1 AE, 260/430 (145 µg), 235/422 (290 µg), 221/424 (placebo) (diarrhea was most common) (69/430, 60/422, 20/424)
Lembo (2011 trial 01) et al., 2011	34/213 (145 µg), 43/202 (290 µg), 13/215 (placebo) for at least 9 of the 12 wk of treatment	At least 1 AE, 260/430 (145 µg), 235/422 (290 µg), 221/424 (placebo) (diarrhea was most common) (69/430, 60/422, 20/424)

AE, adverse event