

위장관 기능에 있어 세로토닌계 약물의 효과

Effect of Serotonergic Agent on Gastrointestinal Functions

Mi-Young Kim, M.D. and Hwoon-Yong Jung, M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Asan Digestive Disease Research Institute, Seoul, Korea

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) plays an important role in the control of gastrointestinal (GI) motility, sensitivity, secretion, and regulation of cell growth by the receptors (5-HT₁~5-HT₇) on enterocytes, intrinsic enteric neurons, extrinsic afferents, and smooth muscle cells. Functional GI disorder may relate to abnormal 5-HT activities in the gut and brain. Agonists and antagonists of several 5-HT receptor subtypes and agents that prevent 5-HT reuptake have documented benefits in functional GI disorder, however, their usefulness is underestimated by side effects which may or may not relate to their actions on 5-HT receptors. This review focuses on the effects of agents act on the serotonin receptor and agents that modulate serotonin uptake and synthesis and describes their therapeutic potential of these actions with side effects for functional GI disorder. (*The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* 2010;10:6-13)

Key Words: Serotonin, Serotonin receptor, Selective serotonin reuptake inhibitor

울산대학교 의과대학 소화기내과학교실,
서울아산병원 및 소화기병연구소

김미영 · 정훈용

연락처 : 정훈용

서울시 송파구 풍납동 388-1

우편번호: 138-736

울산대학교 의과대학 소화기내과학교실,
서울아산병원 및 소화기병연구소

Tel: 02-3010-3197

Fax: 02-485-5782

E-mail: hwoonymbd@gmail.com

서 론

세로토닌은 뇌의 중요한 신경전달물질로 알려져 있지만, 실제로는 체내에서 95%가 위장관에 분포하며, 이중 90%는 창자크롬친화세포에, 나머지 10%는 내장신경에 분포한다.¹ 창자크롬친화세포에 분비성 과립으로 저장되어 있는 세로토닌은 장근 및 점막하 신경세포를 통하여 위장관의 감각 및 운동 기능 뿐만 아니라 분비 기능에도 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.² 장관 내강 내압이 증가하면 창자크롬친화세포에서 세로토닌이 방출되어 외인성 신경(미주신경과 척수신경) 혹은 내재성일차구심신경세포(IPANs)를 자극함으로써 연동반사와 분비반사를 유발한다(Fig. 1).³

세로토닌 수용체는 지금까지 알려진 신경전달물질 수용체족들 중 가장 많은 아형들이 밝혀져 있는데, 이들 수용체는 아형에 따라 분포와 기능의 다양성을 보인다. 이러한 특

성을 바탕으로 다양한 세로토닌계 약물이 기능성 위장관 질환의 치료제로 개발되어 사용되고 있는데, 5-HT 수용체에 대한 작용제 및 길항제와 세로토닌 흡수 및 합성을 조절하는 약제가 두 가지 큰 흐름이다.

본 고에서는 위장관 기능에 있어 세로토닌 수용체의 아형에 따른 역할과 작용기전, 세로토닌계 약물의 효능과 부작용에 대해 논하고자 한다.

세로토닌 수용체의 아형에 따른 위장관 분포와 세로토닌의 역할

세로토닌 수용체는 크게 7가지 아형(5-HT₁~5-HT₇)이 알려져 있으며, 장 신경세포, 창자크롬친화세포, 평활근, 장세포, interstitial cell of Cajal 등에 발현되어 위장관 운동기능을 조절한다(Table 1).⁴ 임상적인 관련성이 잘 정의되어 있지는 않지만 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}, 5-HT₃, 5-HT₄가 위장관 질환의 병태생리 및 약물 치료와 관련하여 가장 많이 연구되어

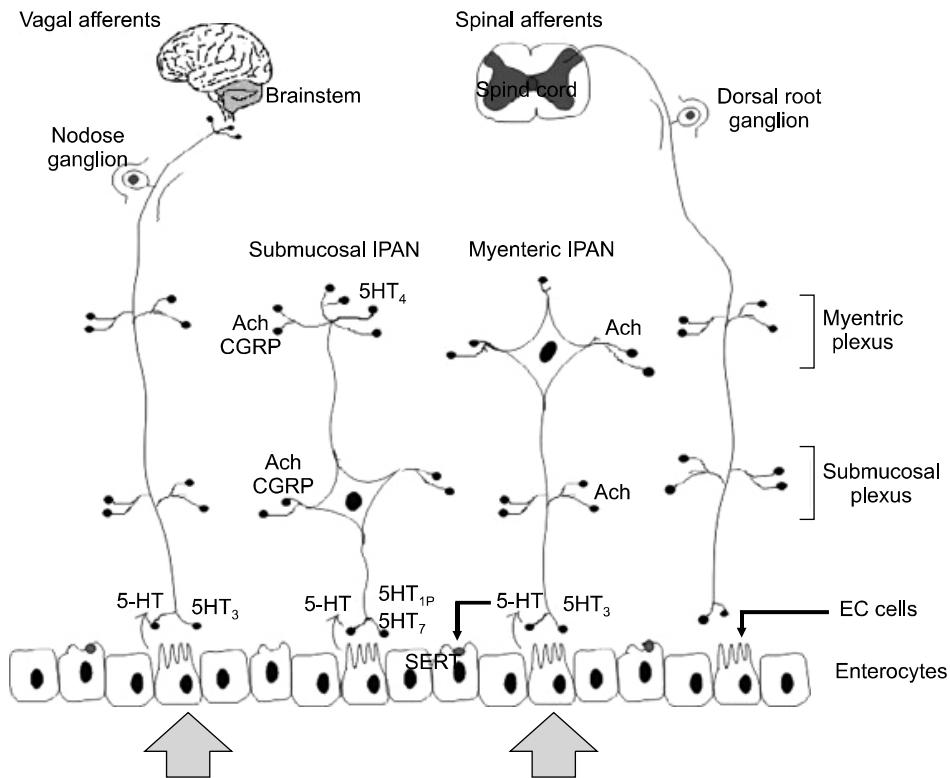


Fig. 1. Schematic diagram showing action of serotonin in the gut.³ Serotonin (5-HT) is secreted from enterochromaffin (EC) cell in response to pressure of other suitable stimuli (arrows). Serotonin can stimulate extrinsic (vagal and spinal afferents) or intrinsic primary afferent neurons (IPANs). Serotonin exerts its action by binding to its receptors such as 5-HT_{1P}, 3, 4, 7. Release of Ach and CGRP from IPANs is amplified by 5-HT₄ receptors present in presynaptic nerve. After the release of 5-HT, extra 5-HT is inactivated by serotonin reuptake transporter (SERT) made reuptake into enterocytes. IPANs are involved in motility, secretion and vasodilation within the intestines. Extrinsic primary afferent neurons transmit signals related to digestive reflexes, satiety, pain and discomfort from the gut to the central nervous system.

있으며, 기능적으로는 5-HT_{1A}와 5-HT_{2B}는 위에, 5-HT₃와 5-HT₄는 장에 우세한 수용체로 알려져 있다.

1. 장운동 기능

창자크롬친화성세포는 외인성 신경과 내재성 일차구심 신경세포(IPANs)와 밀접한 상호관계를 나타내는데, 장 점막이 자극되면 창자크롬친화성세포에서 5-HT가 방출되고, 방출된 5-HT가 시냅스전 5-HT₄ 수용체에 결합함으로써 일차구심신경세포와 중간신경세포 사이의 신경 말단으로부터 아세틸콜린(acetylcholine, Ach)과 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 분비를 증대시킨다(Fig. 1).³ 이를 통해 자극 부위 상부의 중간신경세포와 흥분성 운동신경세포는 콜린성 경로와 tachykinin 경로를 거쳐 활성화되어 수축이 유발된다(Fig. 2).^{3,5} 동시에 하부로는 중간신경세포와 억제성 운동신경세포가 nitric oxide (NO), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), 뇌하수체 ad-

enylate cyclase-activating peptide (ACAP)에 의해 활성화되어 이완이 일어난다(Fig. 2).^{3,5} 5-HT₄ 수용체가 주로 장의 연동 운동에 관여하는 것으로 알려져 있다.

2. 내장 감각

장의 자극 인지는 내인성 신경과 더불어 nodose ganglion 과 dorsal root ganglion으로 투사(projection)하는 외인성 감각 경로에 존재하는 5-HT 수용체에 의해 매개된다(Fig. 1).^{3,5} 5-HT_{1A} 작용제는 대장의 자극에 대한 철회반응(withdrawal response)을 둔화시키고, 5-HT_{2B} 길항제는 내장 통증 인지를 억제하며, 5-HT₃ 길항제는 대장과 직장의 팽창에 대한 감각을 감소시킨다(Table 1).⁴ 5-HT₇ 수용체는 척수의 후각(dorsal horn)에 존재하는데, 5-HT₇ 길항작용을 통해 연동 운동을 자극하는 감각 역치를 증가시킨다.

Table 1. Serotonin receptor subtypes in the gut: distribution and proposed function

Receptor subtype	Gastrointestinal distribution	Functional response	Proposed functional roles
5-HT ₁			
5-HT _{1A}	Enteric motor neurons, enterocytes	↓ Transmitter release	Decreased fundic tone, inhibit gastric and ileal contractions, regulate visceral sensation
5-HT _{1B}	Enteric motor neurons, smooth muscle, extrinsic nerves	↑ Transmitter release Gastric relaxation	Decreased fundic tone, blunt accommodation, decrease antral contractility, delay gastric emptying
5-HT _{1D}	Enteric motor neurons, smooth muscle, extrinsic nerves	↑ Transmitter release Gastric relaxation	Decreased fundic tone, blunt accommodation, decrease antral contractility, delay gastric emptying
5-HT _{1E}	Not described	Not described	Not described
5-HT _{1F}	Not confirmed	Not confirmed	Not confirmed
5-HT _{1P}	Enteric neurons	Slow EPSP ↑ Transmitter release Relaxation	Participate in peristalsis
5-HT ₂			
5-HT _{2A}	Enteric neurons, smooth muscle, enterocytes	Contraction	Increase antral and colonic contractions, decrease fundic tone, stimulate secretion
5-HT _{2B}	Enteric neurons, smooth muscle, interstitial cells of Cajal, connective tissue	Contraction	Increase fundic, ileal, and colonic contractions, regulate visceral sensation, regulate enteric nerve growth
5-HT _{2C}	Not described	Not described	Not described
5-HT ₃	Enteric neurons, interstitial cells of Cajal, enterocytes, extrinsic nerves, enterochromaffin cells	Fast EPSP ↑ Transmitter release ↑ Secretion	Increase frequency of small bowel motor complexes, regulate visceral sensation, stimulate secretion
5-HT ₄	Enteric neurons, smooth muscle, interstitial cells of Cajal, enterocytes, enterochromaffin cells	↑ Transmitter release Relaxation ↑ Secretion	Augment peristalsis, relax smooth muscle, (?) regulate visceral sensation, stimulate secretion, enhance neuronal survival
5-HT ₅	Not described	Not described	Not described
5-HT ₆	Not well characterized	Not well characterized	Not well characterized
5-HT ₇	Enteric neurons, smooth muscle	Slow EPSP ↑ Transmitter release Relaxation	Relax smooth muscle, regulate visceral sensation

EPSP, excitatory postsynaptic potential.

3. 장관 분비

세로토닌 경로는 장관 분비 조절에도 관여하는데(Table 1), 장의 Cl⁻ 분비를 증가시키고, Na⁺ 흡수를 감소시킨다. 5-HT_{2A} 수용체 활성화는 대장 분비를 유도하며, 5-HT₃와 5-HT₄ 활성화는 각각 대장의 Cl⁻ 분비와 소장 및 대장 점막의 Cl⁻ 및 HCO₃⁻ 분비를 유도한다.⁶ 한편, 십이지장에서 산에 노출될 때 유도되는 5-HT는 부분적으로 5-HT₄ 경로를 거쳐 HCO₃⁻ 분비를 자극하게 된다.

4. 세포 성장 조절

세로토닌은 폐 평활근과 섬유아세포, 유선조직, 신경과 장관 crypt의 상피 미세용모를 포함하여 여러 조직의 상피 세포 성장을 조절한다.⁷ 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ 경로가 세포 생존을 조절하는 것으로 알려져 있으나, 이러한 증식 효과의 임상적인 중요성은 정의되어 있지 않다.

세로토닌계 약제의 효과와 부작용

세로토닌계 약제는 크게 세로토닌 수용체에 작용하는 약제와 세로토닌 흡수 및 합성을 조절하는 약제로 나누어진다.

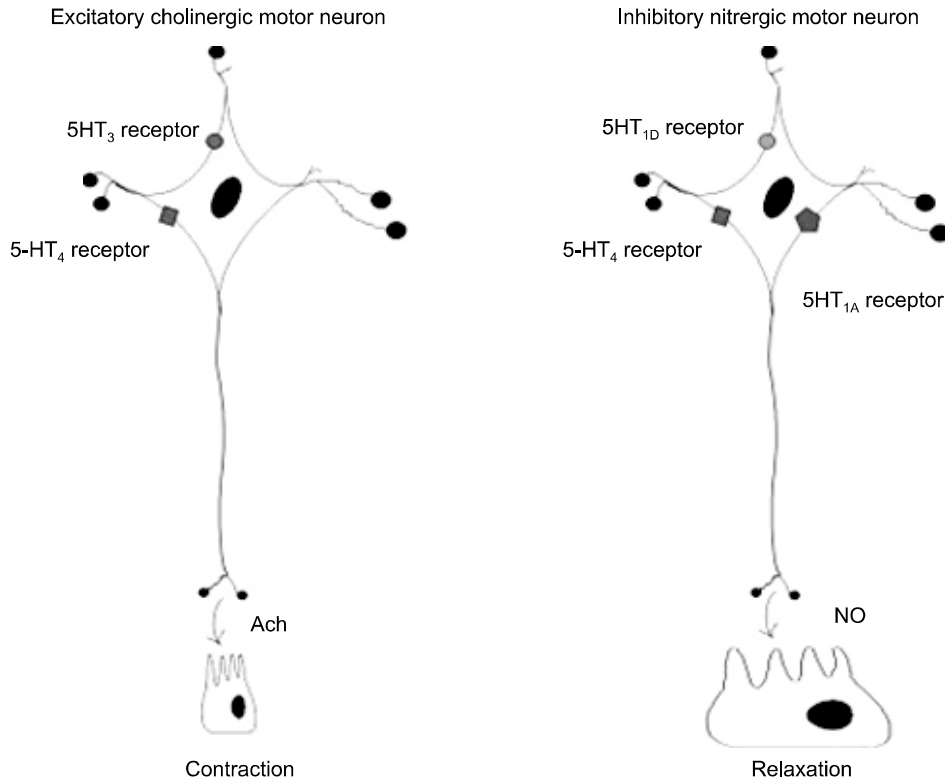


Fig. 2. Major roles of serotonin receptors in the gastrointestinal (GI) tract.³ Acetylcholine (ACh) releases when serotonin stimulates 5-HT₃ or 5-HT₄ receptors on enteric cholinergic neurons and results in smooth muscle contraction. Serotonin also stimulates 5-HT₄, 5-HT_{1A} or 5-HT_{1D} receptors on inhibitory enteric or nitrenergic neurons to release nitric oxide (NO) and it results in smooth muscle relaxation.

다. 기능성 위장관 질환에 효과가 기대되는 세로토닌계 약제들을 작용 기전에 따라 Table 2에 정리하였다.⁴

1. 세로토닌 수용체에 작용하는 약제

1) 5-HT_{1A} 수용체 작용제

(1) Buspiron; 5-HT_{1A} 수용체는 콜린성 신경 말단과 신경근 접합부에 존재하여 아세틸콜린 분비를 억제함으로써 평활근 이완을 유도한다. Buspiron은 5-HT_{1A} 수용체 부분 작용제로서 위저부의 긴장을 감소시키고, 감각 신경 전달을 억제하며, 직장의 긴장도와 민감성을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{8,9} 기능성 소화불량 환자의 증상 개선 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 졸림, 어지러움과 같은 주요 부작용 때문에 사용에 제한이 있다.

2) 5-HT_{1B/AD/1P} 수용체 작용제

(1) Sumatriptan; Sumatriptan은 nitrenergic 경로 활성화를 통한 nitric oxide에 의해 위의 조절기능을 증가시킨다.¹⁰ 기능성 소화불량에 있어 위 조절 능력을 개선시키고 복부 팽만의 인지를 감소시키는 것으로 알려졌으나,¹¹ 약제의 유용성이 입증되지는 못하였다.

3) 5-HT₃ 수용체 길항제

5-HT₃ 수용체 길항제는 구심성 내장 신경세포의 5-HT₃ 수용체를 선택적으로 억제함으로써 내장의 통증 감각을 감소시키고, 대장의 통과를 지연시키며 분비를 억제 효과가 있다. 또한, 대장과 직장의 순응도를 증가시키며 팽만에 따른 통증을 유발하는 부피를 증가시킨다.¹² 설사 우세형 과민성 장증후군과 기능성 소화불량의 치료제로 유용성이 있으며, 대표적인 부작용으로는 변비가 가장 흔한데, 대부분 30일 이내에 발생하며 수술이나 입원을 요하는 경우는 거의 없다. 또한, 변비와 동반하여 숙면 장애가 보고되었다.

(1) Alosetron; Alosetron은 설사 우세형 과민성 장증후군과 기능성 소화불량의 증상을 경감시키는 것으로 알려져 있다.¹³ 유럽의 한 연구에서는 진경제인 mebeverine보다 과민성 장증후군의 증상 개선에 우월한 증상 완화를 나타내는 것으로 보고되었다. Alosetron은 초기에는 여성에게만 효과가 있는 것으로 알려졌으나 meta-analysis를 통해 남성에서도 유사한 효과가 있다고 보고되었다.

알려진 부작용으로는 변비 외에 허혈성 대장염이 있으며, 장간막 허혈도 보고되었다. 허혈성 대장염 발생으로 인

Table 2. Serotonin-related agents for therapy of gastrointestinal disorders

Drug class	Clinical availability		Potential clinical application
5-HT _{1A} agonist	Yes	Buspirone	Functional dyspepsia
5-HT _{1B/1D} agonist	Yes	Sumatriptan	Functional dyspepsia, cyclic vomiting, other emesis
5-HT _{2C} agonist	No		Weight reduction
5-HT ₂ antagonist	Yes	Ketanserin	Carcinoid syndrome
5-HT ₃ antagonist	Yes	Alosetron, ondansetron, granisetron, palonosetron, cilansetron	D-IBS, carcinoid syndrome, emesis, functional dyspepsia
5-HT ₃ agonist	No		C-IBS, chronic constipation
5-HT ₄ agonist	Yes	Metoclopramide, levosulpiride, mosapride, prucalopride, renzapride	Gastroparesis, functional dyspepsia, C-IBS, chronic constipation, chronic intestinal pseudoobstruction, gastroesophageal reflux, functional heartburn
5-HT ₄ antagonist	No		D-IBS
5-HT ₆ partial agonist/antagonist	No		Weight reduction
5-HT ₇ antagonist	No		Bloating in IBS
Selective serotonin reuptake inhibitor	Yes	Fluoxetine, citalopram, sertraline, paroxetine, fluvoxamine	IBS, weight reduction
Combined serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor	Yes	Tricyclics, venlafaxine, sibutramine	IBS, functional dyspepsia, functional vomiting, weight reduction
TpH1 inhibitor	No		IBS
5-HT derivative melatonin	Yes	Melatonin	IBS

5-HT, 5-hydroxytryptamine; C-IBS, constipation-predominant irritable bowel syndrome; D-IBS, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; IBS, irritable bowel syndrome.

해 일시적으로 시관을 철회하였으나, Postmarketing surveillance에서는 허혈성 대장염이 0.15%로 보고되었고,¹⁴ 이후 기존의 약제에 반응하지 않는 중증 설사 우세형 과민성 장증후군 환자들 중 여성에게 제한하여 사용하도록 승인되었다. 허혈성 대장염은 여전히 일부 보고되고 있지만, 수술이나 사망 등의 심각한 후유증은 상당히 감소하였으며, 발생 기전은 잘 알려지지 않았지만 alosetron의 내장 혈류에 대한 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 결국 과민성 장증후군 환자는 치료에 무관하게 대장 허혈의 위험도가 증가하는 것으로 여겨진다.^{14,15}

(2) Ondansetron, Granisetron; Ondansetron은 건강한 성인에서 대장 통과시간을 유의하게 지연시키고, 직장내 풍선 팽창시 감각과 통증에 대한 압력 역치를 증가시킨다. 과민성 장증후군 환자에서 대변 양상뿐 아니라 복통을 호전시키는 효과를 보여주었다. Ondansetron은 위 근위부 감각 운동기능에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있지만, 건강한 성인에서 위의 감각을 감소시키고, 십이지장의 지질 주입에 의해 유발된 오심을 줄이는 것으로 보고된 바 있다. Granisetron은 항암 화학요법 중 발생하는 구토에 대한 항구토 효과가 탁월하며, 과민성 장증후군 환자에서 직장내 풍선 팽창시 감각과 통증에 대한 압력 역치를 증가시킨다.¹⁶

(3) Cilansetron; 최근 개발된 새로운 5-HT₃ 수용체 길항제로서, 설사 우세형 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 복통과 설사 증상 개선에 효과가 있는 것으로 보고되었다.¹³ 변비 외에 알려진 부작용으로 허혈성 대장염이 있으며, 이는 alosetron과 유사한 정도로 알려져 있다.¹⁷

4) 5-HT₄ 수용체 작용제: 5-HT₄ 수용체 작용제는 장 연동 운동을 항진시키고, 평활근을 이완시키며, 전해질 분비를 자극하는 역할을 함으로써 위부전마비, 기능성 소화불량, 변비 우세형 과민성 장증후군, 만성 변비, 위식도 역류질환에 효과가 있다.

(1) Metoclopramide, Levosulpiride, Mosapride; Metoclopramide는 5-HT₃ 수용체 길항제 및 도파민 D₂ 길항제로도 작용하며 위부전마비, 구역이나 구토를 유발하는 상부위장관 운동장애 증후군에 효과가 있는 장관운동 촉진제로서, 고용량의 metoclopramide는 항암제에 의해 유발된 구토를 예방하는 효과가 있다. 알려진 부작용으로는 비가역적인 tardive dyskinesia가 있는데, 장기간 사용한 경우 metoclopramide가 뇌에 있는 nigrostriatal pathway에서 도파민 과민성을 유발함으로써 발생하는 것으로 알려져 있다. 단기간 사용하는 경우 진전이나 긴장이상 소견이 발생하는지 관찰을 요하며, 증상이 발생하는 경우 즉시 중단을 요한다.

Levosulpiride는 약리학적으로 metoclopramide와 유사하지만, 5-HT₃ 수용체에 대한 친화력은 더 낮은 것으로 알려져 있다.

Mosapride는 5-HT₄ 수용체 작용제이면서 대사물질은 5-HT₃ 길항제 특성을 보이는 약제로서, cisapride가 심각한 심실성 부정맥과 급사의 부작용으로 인해 사용이 금지된 이후 상부 위장관 운동을 증가시키는 약제로 사용되고 있다. 위장관 벽의 장근 신경세포에서 아세틸콜린 방출을 활성화함으로써 위장관 운동을 향상시켜 위식도 역류질환에 역류시간 감소 및 위 배출을 촉진한다.¹⁸

(2) Tegaserod; Tegaserod는 부분적인 5-HT₄ 수용체 작용제이면서 5-HT_{2B} 수용체 길항제로도 작용하며, 세로토닌 수송체를 억제시키고, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ 수용체에 결합한다.¹⁹ 대장 통과시간을 촉진하고, 대변 횡수를 증가시키며, 복부 불편감을 경감시키는 효과가 있어 변비 우세형 과민성 장증후군과 만성 특발성 변비 치료제로 승인되었으며, 만성 가성 장폐색증 및 위부전마비와 기능성 속쓰림에도 효과가 있다.^{20,21} 심혈관계 부작용 때문에 퇴출되었으나 독성 메커니즘은 분명하지 않다.²²

(3) Prucalopride, Renzapride; 5-HT₄ 수용체 작용제이면서 일부는 5-HT_{2C}와 5-HT₃에도 결합하며, 대장 통과시간을 빠르게 하고 배변 횡수를 증가시키며, 대변을 무르게 하고 장의 긴장도를 감소시킴으로써 변비환자에서 삶의 질을 향상시킨다. 대표적인 부작용으로는 설사와 두통이 있다.

Renzaride는 5-HT₄ 수용체 작용제이면서 5-HT₃ 수용체 길항제의 특성을 지니며, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} 수용체에도 친화력이 있다. 변비와 과민성 장증후군 환자에서 배변 횡수와 대변을 무르게 하고, 대장 통과를 촉진함으로써 증상 경감 효과가 있다.²³ 또한, 위부전마비에서 액체의 위배출을 증가시킨다. 부작용으로는 대표적으로 설사, 불편감, 두통이 있다.

2. 세로토닌 흡수와 합성을 조절하는 약제

1) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI): SSRI는 crypt 상피세포와 장신경의 세로토닌 수송체에 작용하여 5-HT의 재흡수를 차단함으로써 장내 5-HT 증가를 유도하는데, 증가된 5-HT에 의해 5-HT₃ 및 5-HT₄ 수용체 자극이 이루어짐으로써 위장관 운동 질환의 치료제로 사용된다.²⁴ 위장관 운동 질환에 사용되는 대표적인 SSRI는 paroxetine, fluoxetine, citalopram, sertraline, fluvoxetine 등이 있다(Table 2).⁴ SSRI는 tricyclic agent (TCA)에 비해 부작용이 적다는 장점이 있으며,²⁵ TCA와는 대조적으로 설사가 유발될 수 있어 변비 우세형 과민성 장증후군에 효과적으로 사용될 수 있다.^{26,27} 부작용으로는 5-HT 증가에 따른 수면장애, 불안이

나 흥분상태(세로토닌 증후군), 성기능 장애가 있으며, 세로토닌 금단 증후군으로 무감정이나 무기력증이 발생할 수 있다.²⁵ 한편, SSRI의 중요한 부작용으로 위장관 출혈이 알려져 있는데,^{28,29} 이는 SSRI에 의해 세로토닌이 혈소판 내로 흡수되지 못함으로써 정상적인 혈소판 응집 반응에 장애가 생기기 때문으로 설명된다.³⁰ 특히, SSRI와 함께 NSAIDs를 복용하는 환자에서 위장관 출혈의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 최근의 연구에서는 SSRI 복용이 상부위장관 출혈의 위험도를 중등도로 증가시키며 SSRI와 NSAIDs를 동시에 복용하는 환자에서 출혈의 위험도가 더욱 증가하지만, NSAIDs를 단독으로 사용하는 환자와 비교하였을 때는 위험도에 있어 유의한 차이를 보여주지 못하였다.³¹ 또한, 이미 위장관 출혈의 위험도가 높은 환자군에서 SSRI 사용과 상부위장관 출혈 사이에 더 밀접한 상관 관계가 있었으며, proton pump inhibitor (PPI)의 예방적 사용이 SSRI와 관련된 상부 위장관 출혈을 유의하게 감소시킴을 보여주었다. 따라서, 위장관 출혈 위험이 있는 고연령 환자, NSAIDs나 항혈소판제, 항응고제를 복용하고 있는 환자, 심각한 동반질환이 있는 환자들의 경우 SSRI 처방에 신중을 기해야 하겠고, 위장관 출혈의 고위험군 환자에게는 선별적으로 예방적 PPI를 사용하는 것이 도움이 되겠다.

(1) Paroxetine; 식후 위저부의 조절 능력을 증가시키고, 장관의 통과시간을 줄이는 효과가 있는데, 식후 위저부 이완은 장신경계에서의 5-HT 분비와 연관된 조절 반사와 관련되어 있다고 보여진다.^{32,33} 과민성 장증후군 환자에서는 복통, 변비, 설사, 팽만감 등의 개선을 보였다는 보고가 있다.³⁴

(2) Fluoxetine; 과민성 장증후군 환자에서 복부 팽만감과 불편감을 감소시키고 배변 횡수를 증가시키며, 대변을 무르게 하는 효과가 있다고 보고되었으나,³⁵ 전반적인 증상에는 큰 호전을 가져오지 못하였고 직장내 풍선 확장시 민감도에 영향을 주지 못하였다.³⁶

(3) Citalopram; 대장의 수축과 유순도를 증가시키지만, 음식 섭취에 따른 대장의 긴장도는 억제한다. 과민성 장증후군 환자에서 위약군에 비해 복부 통증과 팽만감을 감소시키는 효과가 있다.³⁷ 식도에서는 citalopram 투약 후 식도 확장과 산 점적 주입시 감각 역치의 증가가 보고되었다.^{36,38}

2) Tricyclic agent (TCA): 세로토닌과 에피네프린 재흡수를 동시에 억제하는 약제로 과민성 장증후군에서 내장 감각의 저하와 관련해서는 일치하지 않는 결과를 보여주었다. 기능성 소화불량에 대한 연구에서는 amitryptiline이 위 팽창의 인지에는 변화없이 증상의 경감을 보였다는 보고가 있다. 일반적으로, TCA는 장 통과시간을 느리게 하는 경향 때문에 변비 우세형 과민성 장증후군을 제외한 환자들에게

사용이 고려되어야 하는데, 장 통과 지연은 nortryptiline과 desipramine에 비해 amitryptiline이 가장 우세하다. 대표적인 부작용으로는 구강 건조, 시야장애, 변비, 배뇨 장애 등 항콜린성 작용과 식욕감퇴, 체중증가, 진정 등이 있다.²⁵ Venlafaxine은 건강한 성인에서 대장 민감성을 감소시키지 만, 과민성 장증후군에서의 유용성은 연구되어 있지 않다.

결 론

세로토닌은 위장관의 운동과 내장 감각, 장관 분비를 조절하는 신경전달물질로서 장의 정상적인 기능 유지에 관여 하는 동시에 중추 신경계와의 상호작용에 중요한 역할을 한다. 기능성 위장관 질환의 치료에 있어 세로토닌 수용체에 대한 작용제와 길항제 및 세로토닌 재흡수를 억제하는 세로토닌계 약물의 효과는 이미 증명이 되어 있지만, 약제 부작용 때문에 그 유용성이 제한되어 있다. 부작용은 줄이 면서 우수한 치료 효과를 갖는 세로토닌계 약물 개발을 통해 기능성 위장관 질환의 치료적인 접근에 발전이 이루어 질 것을 기대한다.

참 고 문 헌

1. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2698-2709.
2. Foffo-Orenstein AE, Kuemmerle JF, Grider JR. Distinct 5-HT receptors mediate the peristaltic reflex induced by mucosal stimuli in human and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1996;111: 1281-1290.
3. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;403:47-55.
4. Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:383-391.
5. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
6. Hirata T, Keto Y, Nakata M, et al. Effects of serotonin 5-HT(3) receptor antagonists on CRF-induced abnormal colonic water transport and defecation in rats. *Eur J Pharmacol* 2008;587:281-284.
7. Nakamura K, Sato T, Ohashi A, Tsurui H, Hasegawa H. Role of a serotonin precursor in development of gut microvilli. *Am J Pathol* 2008;172:333-344.
8. Sivarao DV, Newberry K, Lodge NJ. Effect of the 5HT1A receptor partial agonist buspirone on colorectal distension-induced pseudo-affective and behavioral responses in the female Wistar rat. *Eur J Pharmacol* 2004;494:23-29.
9. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW, Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents

- on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G130-137.
10. Tack J, Vanden Berghe P, Coulie B, Janssens J. Sumatriptan is an agonist at 5-HT receptors on myenteric neurones in the guinea-pig gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:39-46.
11. Moro E, Crema F, De Ponti F, Frigo G. Triptans and gastric accommodation: pharmacological and therapeutic aspects. *Dig Liver Dis* 2004;36:85-92.
12. Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozlowski K. Review article: the therapeutic potential of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 2):S31-S33.
13. Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Lamer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6: 545-555.
14. Chang L, Chey WD, Harris L, Olden K, Surawicz C, Schoenfeld P. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1069-1079.
15. Camilleri M. Is there an experimental basis for the development of ischaemic colitis as a result of 5-HT3 antagonist treatment? *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:77-84.
16. Aapro M. Granisetron: an update on its clinical use in the management of nausea and vomiting. *Oncologist* 2004;9:673-686.
17. Chey WD, Cash BD. Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:185-193.
18. Mine Y, Yoshikawa T, Oku S, Nagai R, Yoshida N, Hosoki K. Comparison of effect of mosapride citrate and existing 5-HT4 receptor agonists on gastrointestinal motility in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1000-1008.
19. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:99-112.
20. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:119-126.
21. Kamm MA, Muller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:362-372.
22. Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin. A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007;132: 2287-2290.
23. Spiller RC, Meyers NL, Hickling RI. Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 2008;53:3191-3200.

24. Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996;16:2352-2364.
25. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:22-27.
26. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
27. Crowell MD, Jones MP, Harris LA, Dineen TN, Schettler VA, Olden KW. Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:736-742.
28. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgard B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
29. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006;119:113-116.
30. Li N, Wallen NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:517-523.
31. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1475-1482.
32. Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL, et al. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT_{2B} receptors. *Gastroenterology* 2007;133:897-906.
33. Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:603-608.
34. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL, et al. Paroxetine in patients with irritable bowel syndrome: a pilot open-label study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002;4:12-16.
35. Vahedi H, Merat S, Rashidoon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:381-385.
36. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-1103.
37. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL, Virk S, Hameed A, Kaplan DS. Open-label treatment with citalopram in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:162-166.
38. Beattie DT, Smith JA. Serotonin pharmacology in the gastrointestinal tract: a review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;377:181-203.