

과민성 장증후군 치료에 관한 임상진료지침

권중구, 박경식¹, 박정호², 박재명³, 박철희⁴, 이광재⁵, 박효진⁶, 이종철², 대한소화기기능성질환·운동학회
대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 내과학교실², 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실³, 한림대학교 의과대학 내과학교실⁴, 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실⁵, 연세대학교 의과대학 내과학교실⁶

Guidelines for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome

Joong Goo Kwon, Kyung Sik Park¹, Jung Ho Park², Jae Myung Park³, Cheol Hee Park⁴, Kwang Jae Lee⁵, Hyo-Jin Park⁶, Jong Chul Rhee² and The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Keimyung University School of Medicine¹, Daegu, Sungkyunkwan University School of Medicine², The Catholic University of Korea College of Medicine³, Seoul, Hallym University College of Medicine⁴, Chuncheon, Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine⁵, Suwon, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine⁶, Seoul, Korea

Traditional symptom-based therapies of irritable bowel syndrome (IBS) are directed at the relief of individual IBS symptoms, but they are often of limited efficacy in addressing the entire symptom complex. Combinations of drugs to target bothersome symptoms are suggested as the first-line pharmacologic treatment. Increasing knowledge of the pathophysiology and molecular mechanisms of IBS has resulted in the development of several new therapeutic approaches. Thirteen consensus statements for the treatment of IBS were developed using the modified Delphi approach. Exclusion diets have modest efficacy in improving symptoms in some IBS patients. Symptom-based therapies with dietary fiber, bulking agents, laxatives, antispasmodics and laxatives are effective in the improvement of some individual symptoms, e.g. dietary fiber and bulking agents for constipation, laxatives for constipation, antispasmodics for abdominal pain and discomfort, antidiarrheals for diarrhea. 5HT₃ receptor antagonists and 5HT₄ receptor agonists are effective in the relief of global IBS symptoms and individual symptoms such as abdominal pain and abnormal bowel habits. A short term course of nonabsorbable antibiotics may improve global IBS symptoms, particularly in patients with diarrhea-predominant IBS. Some probiotics appear to have the potential benefit in improving global IBS symptoms. Selective C-2 chloride channel activator is more effective than placebo at relieving global IBS symptoms in patients with constipation-predominant IBS. Both tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors are equally effective in relieving global IBS symptoms, and have some benefits in treating abdominal pain. Certain types of psychologic therapy may be effective in improving global symptoms in some IBS patients. Further studies are strongly needed to develop better treatment strategies for Korean patients with IBS. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:82-99)

Key Words: Irritable bowel syndrome; Treatment; Guideline

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

교신저자: 이광재, 443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5, 아주대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Kwang Jae Lee, Department of Gastroenterology, Ajou University Hospital, San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. Tel: +82-31-219-6939, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: kjeemd@hotmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

개 요

과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 보통 혹은 복부불쾌감, 배변 후 증상의 완화, 배변 빈도 혹은 대변 형태의 변화 등의 특징적인 증상들이 만성적으로 반복되는 대표적인 기능성 위장관질환이다. 서구에서 매우 흔한 질환으로 전체 인구의 7-10%에서 이 질환의 진단기준에 합당한 증상을 가지며,¹ 국내에서도 지역사회 주민을 대상으로 한 연구들에서 8-9.6%로 서구와 유사한 유병률을 보인다.^{2,3} 생명을 위협할 수 있는 중한 질환은 아니지만 반복되는 증상들로 인해 삶의 질은 크게 떨어지며,^{4,5} SF-36을 사용하여 삶의 질을 평가하였을 때 당뇨병과 유사한 낮은 삶의 질 점수를 보인다.⁶ 또한 많은 환자들이 일상생활에 큰 어려움을 겪거나 의료비의 지출이 현저히 증가하는 등의 문제가 발생할 수 있어,⁷ 적절한 치료를 통해 증상을 호전시키고 삶의 질을 개선시키는 것이 매우 중요하다. 과민성 장증후군의 중요한 병태생리기전으로 장관의 운동이상, 내장감각과민성, 중추신경계의 조절이상, 장관 감염 및 염증, 정신사회적 요인 등이 제시되고 있으나,⁸ 근본적인 원인은 아직 잘 모르고 있는 실정이라서 전통적인 약물 치료는 주로 증상을 개선시키는데 초점을 맞추어 왔다. 그러나 최근 들어 장관의 운동, 감각, 분비 기능 등과 관련된 기전들과 매개체들이 좀 더 자세히 밝혀지면서 다양한 신경전달물질 및 그 수용체를 표적으로 하는 치료제들이 개발되었고 또 현재 연구 중인 상태이다.

과민성 장증후군의 적절한 진단 및 치료를 위해 미국을 비롯한 서구에서는 체계적인 문헌 고찰을 통해 진료지침을 개발하여 사용해 왔으며,^{1,9} 우리나라를 포함한 아시아 여러 나라의 소화기질환 전문가들이 델파이 접근법을 통해 아시아의 실정에 맞는 과민성 장증후군의 임상적 특징, 병태 생리, 진단 및 치료에 대한 공통된 의견을 2010년 제시한 바 있다.¹⁰

1. 목적

본 과민성 장증후군 임상진료지침은 과민성 장증후군 환자의 치료를 위해 사용되고 있는 식이요법, 진경제를 포함한 다양한 위장관 약물, 항우울제, 정신과적 치료 등의 다양한 치료 방법들이 전반적 증상 호전 및 개개의 증상 호전에 미치는 효과에 관해 현재까지 보고된 국내외 문헌들을 체계적으로 고찰하고 국내 전문가의 의견을 수렴하여 우리나라 의료 실정에 맞는 과민성 장증후군 임상진료지침을 마련하고자 한다.

이 진료지침은 진료를 직접 담당하는 의료진에게 양질의 진료를 제공하는데 있어 도움이 되고, 동시에 치료를 받는 환자에게도 적절하고 균형잡힌 정보를 제공할 수 있도록 하는 것을 목적으로 한다.

2. 필요성

과민성 장증후군은 매우 흔하고 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 질환으로 삶의 질을 떨어뜨리고 의료이용 자체뿐만 아니라 신체적 정신적 기능 저하를 유발하여 사회경제적으로 손실을 초래한다. 그러므로 적절한 과민성 장증후군의 치료 지침 개발은 현재의 제한적 의료자원의 효과적 이용뿐만 아니라 환자의 호전으로 인해 사회경제적 이득이 높다고 기대된다.

3. 국내 과민성 장증후군 진료지침 현황

국내에서 2005년 대한소화기기능성질환·운동학회에서 기능성 위장질환 진단 및 치료 가이드라인이 발표되었고 과민성 장증후군에 대한 치료지침이 발표된 바 있다.¹¹ 문헌에 근거한 전문가 의견을 중심으로 일반적인 치료, 평활근 이완제, 정신 작용제, 세로토닌 수용체 관련 약물, 생균제, 항생제 등의 약물치료, 정신과적 치료법을 중심으로 나누어 기술되어 실제 임상진료에 활용되어 왔다. 또한 2010년에 대한소화기 기능성질환·운동학회 주관으로 과민성 장증후군 진단을 위한 체계적인 문헌고찰을 대한소화기학회지에 발표하여 현재 사용 중에 있다.¹²

4. 과민성 장증후군 임상진료지침의 한계

국내의 과민성 장증후군 임상진료지침을 만드는데 있어 가장 큰 문제점은 국내 자료가 매우 제한적이고, 국외의 자료는 우리나라와 역학적 특성, 임상 양상 등이 다른 북미와 유럽의 연구자료가 대부분이라는 점이다. 그러나 약제 자체에 대한 반응은 국외에서 진행된 연구에서도 인종 간의 차이가 적어 그 효과를 국내에 적용할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 우리나라와 역학분포가 비슷한 아시아 자료 등을 참고하고자 하였다. 이러한 국내 자료의 제한점을 극복하기 위하여 국내외 문헌검색에 근거하여 진료지침 초안을 만들고 델파이 방법을 이용하여 임상전문가들의 합의 도출 과정을 거쳤다. 최종안을 일선 진료현장에서 가장 많이 진료지침을 사용하게 될 1,2차 진료의에게 전자우편을 통하여 의견을 구하는 과정을 거쳐 임상진료지침을 개발하였다.

이번 과민성 장증후군 임상진료지침에 다양한 치료자가 사용하는 모든 치료를 다룰 수 없기 때문에 흔히 사용되고 보편적으로 진료상황에서 인정되는 치료들을 진료지침에 포함시켰다. 또한 개발은 되었으나 국내에 도입되지 않은 약물이나 치료기법에 대해서도 국외에서 사용중인 것들은 가급적 포함시키고자 했다. 이는 기존의 과민성 장증후군 치료 약물이 장기적인 증상 개선 효과가 높지 않아 새로운 약물이 필요한 상황이기 때문이다. 이번 진료 지침의 내용은 현재 개발을 진

행하는 시점에서의 권고안으로 향후 새로운 임상자료에 기반하여 지속적으로 2년마다 개정을 시행할 예정이다.

5. 과민성 장증후군 진료지침의 제작진과 제작과정

진료지침 제작진은 세 군으로 구성되었다. 대한소화기기능성질환·운동학회에 진료지침 위원회를 구성하여 위원장 이광재(아주대학교 의과대학)와 간사 정혜경(이화여대 의학전문대학원) 및 위원 7명으로 구성하여 2010년 1월에 1차 모임을 통해 진료지침 개발의 원칙, 개발일정 및 진료지침의 범위를 결정하였다. 또한 진료지침의 대상이 되는 위식도역류질환, 기능성 소화불량증, 과민성 장증후군 및 변비의 4대 질환에 대한 운용팀(working team)을 구성하였다.

과민성 장증후군 운용팀의 책임자는 이광재(아주대학교 의과대학, 이하 호칭 생략)로 하였고, 이종철(성균관대학교 의과대학), 박효진(연세대학교 의과대학), 권중구(대구가톨릭대학교 의과대학), 박경식(계명대학교 의과대학), 박정호(성균관대학교 의과대학), 박재명(가톨릭대학교 의과대학), 박철희(한림대학교 의과대학)를 위원으로 구성하였다. 2010년 2월에 4대 질환의 운용팀과 학회 임원진이 참석한 임상진료지침 개발의 구체적 방법론에 관한 워크숍을 실시하였다. 2010년 4월 대한소화기기능성질환·운동학회 춘계학술대회에서 외부 임상진료지침 전문가인 안형식 교수(고려대학교 의과대학)를 초빙해서 진료지침개발에 관한 강의를 들은 후 진료지침 개발의 세부사항에 대한 질의 응답시간을 가졌다. 4대 질환 운용팀에서 핵심질문을 선정하고 문헌 검색에 근거하여 일차 진료지침 핵심문구를 작성하였고, 델파이 방법에 근거하여 전문가집단을 대상으로 일차 전자우편 투표를 실시하였다. 전문가집단은 대한소화기기능성질환·운동학회의 전,현직 임원과 위원들을 포함하였고 지역적 안배를 고려하여 64명의 합의 도출 전문가군을 구성하였다. 각 문구에 대해 5 리커트 척도의 질문 중 전적으로 동의함, 대체적으로 동의함, 일부 동의함을 찬성으로 판단하여 50% 이상의 찬성을 받은 경우 적절한 진료지침 문구로 선정하였다. 50% 미만의 경우 운용팀에서 적절히 문구를 수정하여 2차 안을 작성하였다. 2010년 7월 임상진료지침 워크숍에서 외부 임상진료지침 전문가에게 근거의 평가에 관한 강의를 듣고 제한된 국내자료를 근거로 임상진료지침을 만들 때의 제한점에 관해 토의하였다. 이어서 합의도출 전문가군에게 각 진료지침 문구에 대한 전자우편투표 결과를 보여주고 토의를 한 후에 2차 투표를 실시하였다. 키패드 방식을 이용하여 결과를 투표와 동시에 알 수 있도록 하고 전문가군의 질의와 토의를 통해 합의안을 도출한 후에 운용팀에서 최종 초안을 작성하였다. 1, 2차 의뢰기관에 근무하는 소화기 세부전문의 500인에게 전자우편으로 권장문들을 보여주고 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였으며, 이렇게 만들어진 권

장문들을 361명의 전문가들이 참가한 2010년 11월 6일 대한소화기기능성질환·운동학회 연수강좌에서 발표하고 최종의견 수렴을 하였다. 또한 김광하(부산대학교 의과대학), 조운주(울지대학교 의과대학), 홍수진(순천향대학교 의과대학), 남수연(국립암센터), 강정목(서울대학교 강남건강검진센터), 안형식(고려대학교 의과대학)으로 검토위원회를 구성하여 최종 권고안의 보완 사항 등을 검토하게 하였다.

이번 연구지침 개발은 외부 재정 지원 없이 이루어졌으며, 진료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충의 문제가 없었다.

6. 임상진료지침의 보급 및 실행

개발된 임상진료지침은 대한소화기학회지, 관련된 학회의 홈페이지, 페이스북(facebook), 혹은 트위터(twitter) 등의 컴퓨터 프로그램을 이용하여 널리 알리고 보급할 예정이다.

본 론

1. 연구방법

1) 과민성 장증후군의 정의

1978년 Manning 등¹³에 의해 처음 과민성 장증후군의 Manning 기준이 제시된 이래, 1989년 각국의 소화기질환 전문가들이 모여 과민성 장증후군을 포함한 다양한 기능성 위장관 질환에 대해 로마기준 I이라 불리는 진단기준을 만들었으며, 이후 1999년, 2006년 2, 3차 개정이 이뤄져 현재에 이르고 있다. 이번 원고에서는 Manning 기준을 비롯하여 로마기준 I, II, III를 바탕으로 연구를 시행한 논문을 모두 포함하여 문헌고찰을 시행하였다.

2) 문헌검색

문헌검색은 2010년 4월 27일부터 5월 15일까지 실시하였다. 국외 문헌 검색은 1995년부터 2010년 2월 사이에 과민성 장증후군 치료에 대한 무작위 통제 연구로 제한하여 Cochrane Library와 MEDLINE 검색엔진을 이용하여 검색하였다. 미국 소화기학회 진료지침, 영국 IBS 진료지침(National Institute for Clinical Excellence, NICE), 영국 소화기학회 진료지침, 유럽 일차 진료 소화기질환 진료지침(European Society of Primary Care Gastroenterology, 이하 ESPCG), 2005년 개정된 과민성 장증후군에 대한 Cochrane 고찰에 있는 문헌들을 중복 검색하였다.

국내문헌 검색은 2000년 1월부터 2010년 3월까지 한국의 학논문데이터베이스, 국회도서관, KoreaMed, Korean studies Information System 을 이용하여 검색하였다. 과민성 장증후군의 치료에 관한 관찰연구(observational study) 및 무작위 통제연구(randomized controlled trial)를 대상으로 하

였으며, 영문검색에 사용한 주제는 Mesh 용어인 irritable bowel syndrome과 과민성 장증후군 치료에 사용되는 다음과 같은 치료 방법을 주제로 결과 내에서 재검색하였다: "diet", "dietary fiber", "bulking agent", "laxatives", "anti-spasmodics", "antidiarrheals", "serotonin receptor agonist or antagonist", "antibiotics", "probiotics", "chloride channel activators", "antidepressant", "psychologic therapy", "combination therapy". 국내문헌 검색에서 사용한 주제는 '과민성 장증후군', '과민성 장', 'irritable bowel syndrome', 'IBS'로 검색되는 모든 문헌을 고찰하였다.

이번 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌 선정 기준은 다음과 같다: 1) 성인을 대상으로 한 연구일 것, 2) 일차 진료에서 가능한 치료법을 이용한 연구, 3) 과민성 장증후군의 정의가 명시되어 있는 연구, 4) 치료 효과의 판정을 위해 적어도 1주 이상 추적관찰을 시행했던 연구, 5) 치료 효과의 판정을 위해 전반적인 장 증상 혹은 개별적인 증상의 호전 유무가 명시되어 있거나 증상 점수를 이용하여 치료 전후를 비교한 연구. 연구 제외기준은 다음과 같다: 1) 생체 내 혹은 생체 외 실험실 연구, 2) 국외 연구 중 영어 이외의 언어로 게재된 문헌, 3) 학회 초록, 4) 종설, 5) 연구 종료점(outcome)이 비용 혹은 비용효과 분석인 연구. 자료 추출과 1차 문헌 선정은 초록의 제목 혹은 내용을 보고 선정하였으며, 독립된 2인의 소화기내과 전문의가 각기 시행하여 Endnote와 Excel 프로그램에 정리하여 중복된 문헌을 검색하여 제거하였다. 1차 검색에서 검색된 문헌은 국내 문헌 123건, 국외 문헌 1,436건이었다. 이중 중복 검색된 문헌을 배제하고 선택된 문헌은 국내 104건, 국외 1,112건이었다. 이를 논문 제목이나 초록 전문을 보고 제외기준에 합당한 국내 문헌 53건, 국외 문헌 464건을 배제하였다. 1차에서 선정된 문헌 699건 중 두 저자가 문헌을 선택할 것인지에 대해 의견이 일치되지 않는 경우에 한해 논문의 전문을 확인한 후 각각 2차 선택을 실시하였다. 2차에서 선정된 334건의 논문 전문을 모두 재검토하여 자료의 적합성을 판단한 후 최종적으로 국내 2건, 국외 128건의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

3) 증거 수준 및 권고 등급

과민성 장증후군 운용팀에서 일차진료지침 핵심문구를 선정하고, 최종 선정된 문헌의 증거 수준(levels of evidence)과 권고 등급(grades of recommendation)을 평가하기 위해 2008년 미국 흉부학회에서 발표한 항혈전제의 임상 진료 가이드라인 논문에서 사용한 권고 등급의 판정 기준을 이용하였다(Table 1).¹⁴ 문헌 근거 수준은 무작위 통제연구이거나 상대 위험도(relative risk, RR)가 5를 초과하거나 0.2 미만으로 치료 효과가 매우 크다고 판단되는 관찰연구를 높은 근거 수준, 무작위 통제연구이지만 결과나 연구방법 등에서 제한점을 가

진 경우 혹은 RR이 높은 근거 수준의 기준보다는 낮지만 치료 효과가 크다고 판단되는 관찰연구를 중간 근거 수준, 중대한 제한점이 있는 무작위 통제연구이거나 일반적인 관찰 연구는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 또한 근거가 부족하여 전문가 의견을 반영한 경우에는 낮은 근거 수준으로 분류하였다. 권고 수준은 좋은 효과가 나쁜 효과보다 확실히 더 크다고 판단되거나 권고대로 했을 때 대부분 효과가 있는 경우에는 강한 권고, 좋은 효과가 나쁜 효과보다 약간 더 클 가능성이 있을 때나 권고대로 했을 때 일부에서만 효과적인 경우라고 판단되면 약한 권고로 판정하였다. 강한 권고 수준을 보이는 경우 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 1A, 1B, 1C로 분류하였으며, 약한 권고 수준을 보이는 경우에도 문헌 근거 수준에 따라 권고 등급을 2A, 2B, 2C로 분류하였다.

전술한 바와 같이 델파이 방법에 근거하여 전문가 집단을 대상으로 한 일차 전자우편 투표를 실시한 후 핵심문구를 수정하였다. 이후 전문가군을 대상으로 2차 합의 도출을 실시하였다. 핵심문구에 대한 권고등급은 전문가 의견이 전적으로 동의함, 대체로 동의함 및 일부 동의함이 50%가 안 되는 경우 권고등급을 변경하고자 하였다. 이 후 1, 2차 의료기관에 근무하는 소화기 세부전문의 500인에게 전자우편을 통해 동의여부에 대한 설문조사를 실시하였으며, 2010년 11월 6일 대한 소화기기능성질환·운동학회 연수강좌에서 발표하고 최종 의견 수렴을 하였다. 또한 외부전문가를 포함한 검토위원회의 자문을 받고 최종 권고안을 완성하였다.

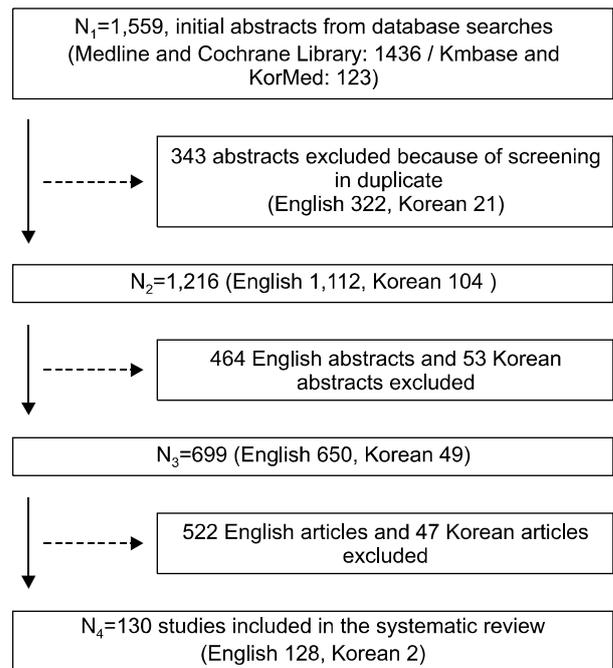


Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

Table 1. Grading Recommendations¹⁴

Grade of recommendation / description	Benefit vs. risk and burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications
1A. Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
1B. Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
1C. Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burden, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances. Higher quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect
2A. Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further evidence is unlikely to change our confidence in the estimate of effect
2B. Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risk and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher quality evidence may well change our confidence in the estimate of effect
2C. Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable. High quality evidence is very likely to change our confidence in the estimate of effect

RCT, randomized controlled trial.

2. 과민성 장증후군의 임상진료지침

1) 식이

증상을 악화시키는 음식의 제한은 과민성 장증후군의 치료에 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(44%), 대체로 동의함(52%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

과민성 장증후군 환자는 특정 음식에 의해 장 증상이 발생한다고 생각하는 경우가 많다.^{15,16} 장 증상이 발생할 수 있는 음식을 제한하는 방법이 과민성장증후군의 증상을 줄여준다는 연구들도 많이 보고되고 있다.¹⁷⁻²⁴ 이 연구들을 종합하여 평가한 보고에 의하면, 장 증상 유발 가능성이 있는 음식을 제한하는 방법으로 12.5-67%까지 장 증상을 줄여줄 수 있다

고 한다.²⁵ 그 기전 중 하나로 음식 알레르기가 과민성 장증후군과 연관되어 있을 가능성도 있다. 특정 음식을 섭취한 후 혈청 IgG 농도가 증가한 음식을 제한하면 과민성 장증후군의 증상을 줄일 수 있다는 보고²²가 그 근거이다. 하지만 그 효과는 그다지 크지 않으며, 아직까지 특정 음식을 제한하는 것이 어떤 기전을 통하여 효과를 나타내는지 명확하지 않다.^{26,27}

한국에서는 다수의 의사들이 식이요법이 과민성장증후군의 치료의 한 방법이라고 인식하였다. 비록 객관적인 증거는 없지만 경험적으로 환자들이 호소하는 증상과 음식과의 관련성을 중요하게 여긴 결과라고 생각된다.

요약하면 장 증상을 유발하는 음식을 제한하는 것은 대부분 효과가 있다고 보고되고 있지만 대부분의 연구가 대조군이 없어 위약효과일 가능성을 배제할 수 없다. 제한식이요법이 과민성 장증후군의 증상 호전에 효과적인 치료법이라는 증거

수준은 아직 낮다. 향후 잘 계획된 무작위 연구를 통하여 제한 식이요법이 과민성 장 증후군 치료의 한 축을 담당할 수 있는지 알아볼 필요가 있다.

2) 부피형성 하제

부피형성 하제는 과민성 장증후군의 일부 증상의 치료에 도움을 준다. (Grade 2B, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 중등도)

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

식이 섬유나 부피형성 하제는 대장에서 수분을 함유할 수 있어 장관 내 대변 부피를 증가시키고 대장운동 항진, 대장통과시간 단축, 대변량 증가, 대변 경도 완화의 효과가 있다. 그러므로 대다수의 의사들은 과민성 장증후군 환자의 장 기능을 조절하고 환자의 통증 완화를 위해 섬유 식이 또는 부피형성 하제의 사용을 권장하지만 이를 뒷받침할 만한 연구는 부족하다. 12개의 무작위 대조군 연구들을 검토하였을 때²⁸⁻³⁹ 주로 밀기울(wheat bran) 또는 차전자피(psyllium)를 투여한 후 증상의 변화를 관찰한 연구들이었으며, 대부분의 연구가 대상 환자 수가 적고 추적기간이 짧으며 진단시 로마기준을 따르지 않았다는 제한이 있다. 9개 연구는 이중 맹검 연구, 두 개는 단일 맹검 연구였으며 한 연구는 맹검법을 적용하지 않았다. 이 연구들을 대상으로 메타분석을 시행하였을 때, 밀기울은 비교위험도 1.02 (95% CI=0.82-1.27)로 대부분의 연구에서 유의하지 않았고,⁴⁰ 한 가지 연구에서만 통증 호전과 배변 횟수 증가를 보고하였다.²⁹ 반면에 차전자피를 이용한 연구들에서는 6개의 연구 중 4개의 연구에서 전반적인 장 증상의 호전이 있었고,^{30,32,33,37} 메타분석에서 비교위험도 0.78 (95% CI=0.63-0.96), number needed to treatment (NNT)는 6으로 위약에 비해 유의한 증상 개선 효과를 나타내었다.⁴⁰ 또한 275명의 비교적 많은 환자를 대상으로 수용성 섬유인 차전자피와 불용성 섬유인 밀기울을 비교한 무작위 대조군 연구 결과가 최근에 보고되었는데, 차전자피는 복통 및 복부 불편감을 유의하게 개선시키는 효과를 보였으나 밀기울은 유의한 증상 개선 효과가 없었다.⁴¹ 부피형성 하제는 장내 세균에 의한 대사로 이산화탄소나 수소와 같은 가스를 형성하여 복통이나 복부 팽만을 유발할 수 있으며⁴² 특히 복용량을 갑자기 늘렸을 때 발생할 수 있어 복용량의 적절한 조절이 필요하다.

요약하면 밀기울은 과민성 장증후군 증상의 호전에 도움이 되지 않지만 차전자피는 변비, 복통 등 과민성 장증후군의 일부 증상의 호전에 도움이 된다. 그러나 부피형성 하제를 복용하면 복부팽만감이나 다량의 가스를 유발할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

3) 삼투성 하제

변비형 과민성 장증후군 환자에서 삼투성 하제는 배변 횟수를 증가시키는데 도움을 줄 수 있다. (Grade 2C, 권고 수준: 약함, 증거 수준: 낮음)

전문가 의견: 전적으로 동의함(26%), 대체로 동의함(63%), 일부 동의함(7%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

삼투성 하제의 치료 효과에 대한 무작위 대조군 연구는 대부분 만성 변비 환자를 대상으로 시행되었고, 과민성 장증후군 환자를 대상으로 한 연구는 적다. Polyethylene glycol (PEG)은 장에서 흡수되지 않고 그대로 배출이 되기 때문에 대장내의 삼투압의 증가로 인해 체내로의 물의 흡수를 방해하여 변이 부드러워지고 대변양도 증가하여 액상의 형태로 배설된다. 변비우세형 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 PEG 투여 전후의 증상을 비교한 연구에서 배변 횟수는 유의하게 증가되었으나, 통증은 호전시키지 못하였다.⁴³ 향후 과민성 장증후군 환자를 대상으로 삼투성 하제의 치료 효과에 대한 무작위 대조군 연구가 필요하다.

요약하면 변비형 과민성 장증후군 환자에서 삼투성 하제는 배변 횟수를 증가시킬 수 있다. 그렇지만 통증 등의 증상은 감소시키지 못한다.

4) 진경제

진경제는 과민성 장증후군 환자에서 복통 및 복부 불편감의 치료에 효과적이다. (Grade 1B, 권고수준: 강함, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(78%), 대체로 동의함(22%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

위장관의 대표적인 흥분성 신경전달물질인 아세틸콜린의 작용을 차단하기 위해 사용되는 비선택적인 항콜린제나 특정 무스카린 수용체를 차단하는 약물, 칼슘 통로 차단제, 아편 수용체 조절제 등과 같은 다양한 진경제는 과민성 장증후군의 치료제로 가장 흔하게 사용되고 있다. 이는 위장관 평활근에 직접적인 작용을 나타내거나, 무스카린 수용체 등을 통해 위장관의 운동능을 조절하고 복통 및 복부 불편감을 개선시키는 효과를 나타낸다.¹ 12개의 무작위 대조군 연구를 메타 분석한 결과에서도 위약에 비해 과민성 장 증상이 지속될 상대위험도 0.65 (95% CI=0.48-0.89), NNT는 5 (95% CI=4-9)로 장 증상 조절에 효과적이라는 보고가 있었다.⁴⁰ 그러나 과민성 장증후군의 전반적인 증상 개선 효과나 배변 양상의 조절 효과는 일부 연구에서만 보고되어, 그 효과가 불분명하며 근거가 부족하다.⁴⁴ 진경제의 치료 효과와 관련된 임상연구들은 대부분 연구의 질이 높지 않고, 기능성 위장관질환의 로마기준을 적용하기 이전에 시행되었으며 연구방법에 있어서 제한점이 많

Table 2. Studies of antispasmodic agents for treatment of IBS

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Baldi et al. ⁵¹	4-week, randomized double blind; Rome criteria not used	Otilonium bromide 40 mg t.d.s. vs. placebo	Improved pain and bloating ($p < 0.02$); frequency of bowel movements (NS)
Battaglia et al. ⁵²	15-week, randomized, double blind, parallel (378 IBS; subtype not specified); Rome I criteria	Otilonium bromide 40 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced pain episodes ($p < 0.01$); distension ($p < 0.05$); improved well-being ($p < 0.05$); global symptoms ($p < 0.01$)
Glende et al. ⁵³	15-week, randomized double blind (378 IBS; subtype not specified); Rome I criteria	Otilonium bromide 40 mg t.d.s. vs. placebo	Higher response to treatment within 2-4 months ($p = 0.007$)
Luttecke et al. ⁴⁵	Trials 1 and 2: 3-day, randomized double blind cross-over (45 IBS; subtype not specified); Rome criteria not used	Trial 1: Trimebutine 200 mg t.d.s. vs. placebo Trial 2: Trimebutine 100 mg t.d.s. vs. placebo	Trial 2: improved abdominal pain /distension/flatulence/ constipation ($p < 0.001$)
Centonze et al. ⁴⁶	6-month, randomized double blind; (48 IBS); Rome criteria not used	Cimetropium bromide 50 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced abdominal pain ($p < 0.01$) and anxiety ($p < 0.05$); improved global symptoms ($p < 0.01$)
Dobrilla et al. ⁴⁷	3-month, randomized, double blind, parallel (70 IBS); Rome criteria not used	Cimetropium bromide 50 mg t.d.s. vs. placebo	Reduced abdominal pain ($p < 0.0005$) and pain episodes ($p < 0.001$); improved global symptoms ($p = 0.039$)
Awad et al. ⁴⁸	3-week, randomized, double blind, parallel (40 IBS; all subtypes); Rome I criteria	Pinaverium bromide 50 mg t.d.s. vs. placebo	Improved pain duration, stool frequency and consistency ($p \leq 0.01$)
Cappello et al. ⁵⁰	4-week, randomized, double blind, (57 IBS); Rome II criteria	Peppermint oil 2 capsules b.i.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms ($p < 0.01$)
Liu et al. ⁴⁹	1-month, randomized, double blind, (110 IBS); Rome criteria not used	Peppermint oil 187 mg 3 to 4 times vs. placebo	Improved abdominal pain, distension, stool frequency, borborygmi and flatulence, ($p < 0.05$)

IBS, irritable bowel syndrome. ITT, intention to treat.

다.¹ 각 약제 별로 과민성 장증후군 환자에 대한 치료 효과를 확인하여 보면 trimebutine,⁴⁵ cimetropium bromide,^{46,47} pinaverium bromide,⁴⁸ peppermint oil,^{49,50} otilonium bromide,⁵¹⁻⁵³ hyoscine^{30,33} 등을 단기간 투여하였을 때 복통이나 복부 불편감을 호전시키는 효과가 있었다(Table 2). 진경제의 종류에 따른 치료 효과의 차이에 대한 연구는 부족하다.⁴⁴

진경제와 관련된 연구들이 대부분 소규모의 연구이고 안전성 및 내복성에 대한 정보가 부족하여 정확한 평가는 어렵다. 현재까지 나온 여러 결과들을 종합하여 볼 때 이 약제와 관련된 심각한 부작용은 없으나,⁴⁰ 입마름, 어지러움증, 시력 장애 등이 나타날 수 있으며 변비를 유발할 수 있어 변비형이나 교대형 과민성 장증후군 환자에게 투여할 때는 주의가 필요하다.

요약하면 진경제와 관련된 연구들은 최근 연구가 많지 않고 연구의 질이 높지 않은 제한점을 가지고 있지만 진경제가 위약에 비해 유의하게 복통 및 복부불쾌감의 개선 효과가 높

으며, 약제와 관련된 심각한 부작용은 없고 비교적 안전한 약물로 생각된다.

5) 지사제

지사제는 과민성 장증후군에서 배변 형태를 호전시키고 배변 횟수를 줄이는데 도움을 준다. (Grade 2B, 권고수준: 약함, 증거수준: 중등도)

전문가 의견: 전적으로 동의함(19%), 대체로 동의함(81%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%).

설사형 과민성 장증후군 환자의 경우 소장과 근위부 대장의 통과시간이 빨라져 있어,⁵⁴ 아편제제(opioid)와 같은 장관의 통과를 지연시키는 약제의 투여가 증상을 호전시킬 가능성이 있다. Loperamide는 위약대조군 연구 결과를 가지고 있는 유일한 지사제로 오피오이드 수용체를 통해 장관의 평활근에 직접적으로 작용하여 소장 운동의 감소, 장내 수분 및 이온

Table 3. Studies of antidiarrheals for treatment of IBS

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Lavo et al. ⁵⁵	13-week, randomized double blind, parallel (25 IBS); Rome criteria not used	Loperamide 2-8 mg q.d. vs. placebo	Improvements in stool consistency ($p < 0.001$), pain ($p < 0.01$), urgency ($p < 0.05$) and overall response ($p < 0.03$) all vs. placebo
Hovdenak et al. ⁵⁶	3-week, randomized, double blind, parallel (58 IBS); Rome criteria not used	Loperamide 4 mg q.d. vs. placebo	Improvements in stool frequency and consistency ($p < 0.01$), fewer painful days ($p < 0.01$)
Efskind et al. ⁵⁷	5-week, randomized double blind (69 IBS; subtype not specified); Rome criteria not used	Loperamide 2-6 mg q.d. vs. placebo	Improvements in stool frequency ($p < 0.0001$) and consistency ($p < 0.01$)
Cann et al. ⁵⁸	5-week, randomized, double blind, cross-over (28 IBS); Rome criteria not used	Loperamide 2-12 mg q.d. vs. placebo	Improvements in stool frequency ($p < 0.001$) and consistency ($p < 0.01$), diarrhea ($p < 0.01$) and urgency ($p < 0.01$)

IBS, irritable bowel syndrome; ITT, intention to treat.

흡수의 증가, 항문괄약근압의 증가 등의 효과를 나타낸다. 과민성 장증후군 환자에서 loperamide의 치료 효과를 평가한 위약대조군 연구들은 현재까지 4개의 보고가 있으며,⁵⁵⁻⁵⁸ 위약에 비해 과민성 장증후군의 전반적인 증상의 개선은 없었으나, 배변 형태를 호전시키고 배변 횟수를 줄이는데 도움이 되었다(Table 3). 일부 연구에서는 위약에 비해 복통이나 변 급박감의 유의한 감소를 보였다.^{55,58} 그렇지만 이들 연구들은 연구에 포함된 환자의 수가 적고, 모두 로마기준을 적용하기 이전에 시행되었고, 연구의 질이 높지 않으며, 대부분이 5주 이내의 단기간의 치료 효과를 평가하였으며, 장기간의 치료 효과를 평가한 연구는 아직 없다.

Loperamide를 포함한 지사제의 안전성과 내복성에 대한 연구는 아직 없으나, 변비를 유발할 수 있어 변비형 환자에서는 투여를 피해야 하며, 교대형 과민성 장증후군 환자에서도 투여시 주의가 필요하다. Loperamide는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 않기 때문에 diphenoxylate나 codeine보다 부작용이 적다.

요약하면 loperamide는 위약에 비해 과민성 장증후군의 전반적인 증상의 개선이나 복통, 복부불쾌감의 유의한 호전은 없으나 배변 형태를 호전시키고 배변 횟수를 유의하게 줄이는 효과를 보인다. 그렇지만 변비를 유발할 수 있어 설사형 과민성 장증후군이 아닌 경우에는 투여시 주의가 필요하다.

6) 세로토닌 3형 수용체 길항제(5HT₃ receptor antagonist)

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

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

세로토닌은 위장관의 주요 기능에 중요한 역할을 하는 신경전달물질로 작용하며, 1형에서 7형까지의 다양한 세로토닌 수용체 중 주로 1형, 3형 및 4형 수용체가 위장관의 운동, 감각 및 분비 기능에 관여한다.⁵⁹ 중추신경계에 영향을 주지 않으면서 위장관의 세로토닌 수용체에 선택적으로 작용하는 작용제나 길항제가 여러 기능성 위장관질환의 치료나 위장관 증상의 조절에 이용되고 있다. 세로토닌 3형 수용체 길항제는 장관 신경총에 작용하여 구강-맹장 통과시간 및 대장 통과 시간의 연장, 식후 위대장반사의 감소, 내장 감각의 변화 등과 같은 다양한 작용을 나타내며,^{60,61} 설사형 과민성 장증후군 환자에서 효과적인 치료제로 생각되고 있다.

Alosetron은 세로토닌 3형 수용체의 강력한 선택적인 길항제로 설사형 과민성 장증후군 여성에 대한 치료제로 승인을 받은 약물이다. 변비형을 제외한 과민성 장증후군 환자를 대상으로 로마기준을 적용하고 연구의 질이 비교적 높다고 판단되는 여러 무작위 위약대조군 연구들에서 alosetron은 전반적인 증상의 개선과 복통 및 복부불쾌감, 변 급박감의 호전이 위약에 비해 유의하게 높았으며, 배변의 빈도, 변의 굳기 등에 있어서도 유의한 변화를 나타내었다(Table 4).⁶²⁻⁷⁰ 8개의 위약 대조군 연구를 메타 분석한 결과에서도 위약에 비해 과민성 장 증상이 지속될 상대위험도 0.79 (95% CI=0.69-0.90), NNT는 8 (95% CI=5-17)로 장 증상 조절에 효과적이었으며, 남성환자에서도 여성과 같은 치료 효과를 보였다.⁷¹ 부작용으로는 변비가 가장 흔한 증상으로 알려져 있으며 투여 용량에 따라 발생 빈도가 증가하는 경향을 보인다.¹ 심한 변비와 허혈성 대장염 등의 부작용이 일부 환자에서 발생할 수 있어,⁷² 시판을 철회하였다가 통상적인 치료에 반응이 없는 여성 설사형 과민성 장증후군 등의 제한된 적응증과 안전성 감독하에 재승인을 받아 사용되고 있다.

Ramosetron은 설사형 과민성 장증후군의 치료제로 개발된 새로운 약제로 위약 대조군 연구에서 전반적인 증상 개선과 복통, 배변 습관의 호전 등이 위약에 비해 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 4).⁷³ 일본에서 539명을 대상으로 12주간 시행한 위약대조군 3상 연구에서 전반적인 증상의 호전율이 ramosetron 투여군이 47%로 위약 투여군의 27%에 비해 유의하게 높았으며, 심각한 부작용은 보고되지 않았다.⁷⁴ 이 약제와 관련되어 발생한 허혈성 대장염은 아직 보고되지 않았으며, 미국과 유럽에서 추가적인 3상 연구가 계획 중이다.

요약하면 세로토닌 3형 수용체 길항제는 변비형을 제외한 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상, 복통 및 복부불쾌

감, 배변 습관 등의 호전에 효과적인 약제로 생각된다. 그러나 alosetron은 변비, 급성 허혈성 대장염 등의 심각한 부작용을 유발할 수 있어 통상적인 치료에 반응이 없는 설사형 과민성 장증후군 환자에 제한적으로 사용되고 있다. Ramosetron은 임상연구 결과들을 보면 심각한 부작용이 없이 설사형 과민성 장증후군의 전반적인 증상의 호전에 도움이 되는 것으로 보인다.

7) 세로토닌 4형 수용체 작용제(5HT₄ receptor agonist)

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

Table 4. Studies of 5HT₃ antagonists for treatment of IBS

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Bardhan et al. ⁶²	12-week, randomized double blind, parallel (462 IBS-D); Rome I	Alosetron 0.1, 0.5, and 2 mg b.d. vs. placebo	Increased pain-free days and decreased VAS score for diarrhea (p<0.05) Hardened stools and reduced stool frequency (p<0.002)
Camilleri et al. ⁶³	12-week, randomized, double blind, parallel (626 IBS-D); Rome I	Alosetron 1 mg b.d. vs. placebo	Greater relief of pain/discomfort (p<0.001), decreased urgency and stool frequency, and improved stool consistency (p<0.001)
Chey et al. ⁶⁴	48-week, randomized double blind, parallel (714 IBS-D); Rome I	Alosetron 1 mg b.d. vs. placebo	Greater 48-week average relief (p<0.01) and urgency control (p<0.001)
Lembo et al. ⁶⁵	12-week, randomized, double blind, parallel (492 IBS-D); Rome II	Alosetron 1 mg b.d. vs. placebo	Greater urgency control (p<0.001); improved global symptoms (p<0.001) at 4, 8, and 12 weeks
Camilleri et al. ⁶⁶	12-week, randomized double blind; (370 IBS-D or IBS-M); Rome I	Alosetron 1, 2, 4, 8 mg b.d. vs. placebo	Females: greater relief of pain/discomfort, (p<0.05); decreased urgency and stool frequency, and improved stool consistency (p<0.05)
Chang et al. ⁶⁷	12-week, randomized double blind; (662 IBS-D, male); Rome I	Alosetron 0.5, 1, 2 and 4 mg b.d. vs. placebo	Greater relief of pain/discomfort, (p<0.05); improved stool consistency (p<0.001)
Camilleri et al. ⁶⁸	12-week, randomized double blind; (647 female, IBS-D or IBS-M); Rome I and negative GI investigations within the last 5 years	Alosetron 1 mg b.d. vs. placebo	Greater relief of pain/discomfort (p<0.05), decreased urgency and stool frequency, and improved stool consistency (p<0.001)
Krause et al. ⁶⁹	12-week, randomized double blind; (705 female, IBS-D); Rome II	Alosetron 0.5 or 1 mg o.d., or 1 mg b.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.02); Greater relief of pain/discomfort (p≤0.038)
Lembo et al. ⁷⁰	12-week, randomized, double blind, (801 female, IBS-D); Rome II	Alosetron 1 mg b.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.001); Significant relief of bowel urgency (p<0.001)
Matsueda et al. ⁷⁴	12-week, randomized, double blind, parallel (539 IBS-D); Rome II	Ramosetron 5 µg q.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.001)
Matsueda et al. ⁷³	12-week, randomized, double blind, parallel (418 IBS-D); Rome II	Ramosetron 1, 5, 10 µg q.d. vs. placebo	Ramosetron 10 µg; Improved global IBS symptoms (p<0.026), Greater relief of abdominal pain/discomfort (p<0.002), Improved abnormal bowel habit (p=0.038)

IBS, irritable bowel syndrome; ITT, intention to treat.

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

세로토닌 4형 수용체 작용제는 아세틸콜린, calcitonin gene-related peptide (CGRP) 등의 위장관 운동에 관여하는 신경 전달물질의 유리를 촉진함으로써 위장관 운동 및 분비 기능을 촉진하고 내장 구심성 감각을 조절하는 효과를 나타내며,⁵⁹ 만성 변비나 변비형 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움이 된다. 세로토닌 4형 수용체의 선택적 부분 작용제(partial agonist)인 tegaserod는 변비형이나 교대형 과민성 장증후군 환자를 대상으로 한 여러 무작위 대조군 연구들에서 전반적인 증상의 호전이나 치료에 대한 만족도, 복통, 복부불쾌감, 변비와 같은 증상의 호전이 위약에 비해 유의하게 높은 것으로 보고되었다(Table 5).⁷⁵⁻⁸¹ 11개의 무작위 대조군 연구들을 대상으로 메타분석을 시행하였을 때 tegaserod를 투여한 군에서 장 증상이 지속될 비교위험도 0.85 (95% CI=0.80-0.90)로 위약에 비해 장 증상 조절에 효과적이었으며, 변비형 환자군

과 교대형 환자군을 비교하였을 때 증상에 대한 상대위험도는 유의한 차이를 보이지 않았다.⁷¹

Tegaserod에 의한 전체 부작용의 발생 위험도는 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않지만, 설사가 흔한 부작용으로 나타난다.⁷¹ 0.1%의 환자에서는 심근경색, 뇌졸중, 협심증 등의 심혈관계 부작용이 보고되어, 시판을 철회하였다가 55세 미만의 여성 변비형 과민성 장증후군 혹은 만성 변비 환자 등의 제한된 적응증에서 사용되고 있다.

Renzapride는 세로토닌 3형 수용체 길항제와 세로토닌 4형 수용체 작용제의 작용을 동시에 가지고 있는 약물로 cisapride와 매우 유사한 속성을 가지고 있다. 변비형 혹은 교대형 과민성 장증후군 환자를 대상으로 한 4개의 위약대조군 연구에서 전반적인 증상의 개선율이 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았으며, 일부 연구에서 장 통과시간의 변화, 대변의 굳기나 배변 빈도 등에서 유의한 차이를 보였다.⁸²⁻⁸⁵ 이 연구들을 대상으로 메타분석을 하였을 때 장 증상이 지속할 비교위험도는 0.99 (95% CI=0.79-1.23)로 증상 개선에 있어

Table 5. Studies of 5HT₄ agonists for treatment of IBS

Author	Study design and ITT population	Treatment	Key findings
Nyhlin et al. ⁷⁵	12-week, randomized double blind, parallel (647 IBS, no IBS-D); Rome II	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Greater overall relief from IBS symptoms over weeks 1-4 (p=0.0049) and weeks 1-12 (p<0.0001)
Muller-Lissner et al. ⁷⁶	12-week, randomized double blind, parallel (881 IBS-C); Rome I	Tegaserod 2 or 6 mg b.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.005), Greater relief of abdominal pain/discomfort (p<0.05), Increased number of bowel movement (p<0.05), Decrease in stool consistency (p<0.05)
Novick et al. ⁷⁷	12-week, randomized double blind, (1519 IBS-C, female); Rome I	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.033), Greater relief of abdominal pain/discomfort (p<0.003) and bloating (p<0.05), Increased number of bowel movement (p<0.05), Decrease in stool consistency (p<0.05)
Kellow et al. ⁷⁸	12-week, randomized double blind, (520 IBS, no IBS-D); Rome II	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Improved global IBS symptoms (p<0.0001), Greater relief of abdominal pain/discomfort (p=0.0134), Increased number of bowel movement (p=0.0002), Decrease in stool consistency (p<0.0001)
Tack et al. ⁷⁹	10-week, randomized double blind, (2660 IBS-C, female); Rome II	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Greater global symptom relief and/or abdominal pain/discomfort during initial and repeated treatment (p≤0.0001), Improved bowel habit and quality of life
Harish et al. ⁸⁰	12-week, randomized double blind, parallel (40 male, IBS-C); Rome II and negative GI investigations	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Significant difference in colonic transit time (p<0.05), Decrease in stool consistency (p<0.05)
Chey et al. ⁸¹	4-week, randomized double blind, (661 IBS, no IBS-D, female); Rome II	Tegaserod 6 mg b.d. vs. placebo	Significant improvement in satisfactory relief of IBS symptoms (p<0.001)

IBS, irritable bowel syndrome; ITT, intention to treat.

서 위약에 비해 유의한 차이가 없었다.⁷¹

요약하면 세로토닌 4형 수용체 작용제는 설사형을 제외한 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 호전에 도움이 된다. Tegaserod는 드물게 발생하는 심혈관계 부작용으로 인해 현재 사용이 제한되어 있다. Renzapride는 효과 검증을 위해 추가적인 임상 연구가 더 필요하다.

8) 비흡수성 경구용 항생제

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

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

비흡수성 경구용 항생제와 관련해서는 주로 rifaximin에 관한 보고들이 많으며 과민성 장증후군환자에서 다양한 증상들의 호전에 효과적이었다는 이중 맹검 무작위 위약대조군 연구들과 체계적 문헌고찰 보고가 있다.¹ 이번 고찰에서는 국외 연구의 경우 최근 5년간 발표된 연구들을 대상으로 하였고 초록만 발표된 경우는 제외하였으므로 대상 논문이 많지 않았는데 87명을 대상으로 잘 계획된 한 위약대조군 연구에서 rifaximin 400 mg을 하루 세 번씩 10일간 투약하고 이 후 10주간 추적 조사한 결과 전반적인 과민성 장 증상의 호전이 추적 기간 전반에 걸쳐 유지되었다고 보고하였다.⁸⁶ 또한 과민성 장증후군 환자 98명을 대상으로 항생제 효과를 후향 분석한 연구에서 rifaximin을 하루 1,200 mg 투약받은 환자의 69%에서 임상양상의 호전을 나타내었다.⁸⁷

특히 최근 과민성 장증후군의 발병 기전가운데 하나로 소장 세균 과다증식이 제시되고 있는데 이점은 과민성 장증후군에서 항생제 사용을 고려할 수 있는 근거를 제공한다.⁸⁸ Rifaximin 투약 후 추적 검사로 호기가스 검사를 시행하였던 증례들을 후향 분석한 연구에서 rifaximin에 반응이 있었던 환자군에서 반응이 없었던 환자군보다 투약 후 정상 호기가스 검사 소견을 보인 경우가 많았다.⁸⁷

여행자 설사 환자에서 일반적으로 권장되는 rifaximin 용량이 하루 400 mg인 것에 비해 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 한 기존 연구들에서는 사용된 rifaximin 용량이 하루 1,100-1,200mg으로 고용량인 경우가 많았고 특히 설사형 과민성 장증후군 환자나 복부팽만감을 주소로 하는 경우에 우수한 효과를 나타내었다.^{1,86-88}

변비형 과민성 장증후군 환자 39명을 대상으로 시행된 한 무작위 위약대조군 연구에서 neomycin 500 mg을 하루 2회 투약한 군에서 위약군에 비해 전반적인 과민성 장 증상 및 변비의 호전 빈도가 유의하게 높았으며, 특히 호기가스 검사에서 methane 양성인 경우 neomycin의 효과가 더욱 우수한

것으로 보고하였다.⁸⁹

비흡수성 경구용 항생제의 장기 안정성에 관한 보고는 아직 없으나 위약에 비해 유의한 부작용은 없었다.^{1,86,87,89}

요약하면 비흡수성 경구용 항생제인 rifaximin이나 neomycin의 단기 투여는 일부 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 과민성 장증후군 증상의 호전에 도움이 된다. 과민성 장증후군 발병 기전의 하나로 소장 세균 과증식이 제시되고 있다는 점은 과민성 장증후군 환자에서 항생제 사용의 근거를 제공한다.

9) 프로바이오틱스(probiotics)

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

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

최근 다양한 장 질환의 기전으로 장내 세균총의 이상이나 변화 현상이 제시되면서 프로바이오틱스에 대한 관심이 증가되고 있으며 이에 따라 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 프로바이오틱스를 사용한 연구들도 비교적 흔하다. 이번 고찰에서는 19편의 연구 결과들을 분석하였으며⁹⁰⁻¹⁰⁸ 많은 수의 환자를 대상으로 잘 계획된 무작위 위약대조군 연구들이 10편이었고^{92,96-100,103-105,107} 나머지 연구들에서도 6편은 적절한 맹검과 무작위 배정이 이루어진 연구들이었다.^{90,94,101,102,106,108}

한 종류의 균종만을 이용하여 시행된 6편의 연구들^{92,96,102,103,106,107} 가운데 4편에서는 Lactobacillus 균종을 이용하였는데^{92,102,103,106} 이들 가운데 이중 맹검이 이루어지지 않았던 한 연구에서 복통과 복부 불편감 지수가 호전되었다고 보고하였으나¹⁰⁶ 각각 54명과 100명을 대상으로 시행된 위약대조군 연구들에서는 효과가 없었고^{92,103} 오히려 사용 후 증상이 악화되었다는 보고도 있다.¹⁰² Bifidobacterium animalis균을 이용하여 267명의 변비형 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 6주간 이루어진 위약대조군 연구에서 위약에 비해 전반적인 삶의 질 지수와 복부팽만감이 유의하게 호전되었다고 보고하였으며,⁹⁶ 362명의 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 4주간 Bifidobacterium infantis 균을 투여한 위약대조군 연구에서 전반적인 과민성 장 증상 지수가 유의하게 호전되었다고 보고하였다.¹⁰⁷

그 외 연구들은 Bifidobacterium 균종을 포함한 두 종류 이상의 균종들을 사용하였는데 대부분의 연구들에서 복통이나 복부팽만감 등 과민성 장 증상의 호전에 유의한 효과가 있었다.^{90,91,93,95,97-100,104,105,108}

다른 균종에 대한 연구들로 40명의 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 4주간 Bacillus subtilis 및 Streptococcus faecium 균을 투여하였을 때 위약에 비해 복통의 빈도와 정

도가 유의하게 호전되었다는 국내 보고가 있으며,¹⁰¹ 8주간 Enterococcus 및 *Escherichia coli* 세포 추출물을 투여한 후 전반적인 증상 지수가 호전되었다는 보고가 있다.⁹⁴

그러나 이러한 연구들은 이용된 균종들이 매우 다양하고 같은 균종 내에도 다양한 균주들을 사용하고 있으며 사용된 균의 농도도 매우 다양하여 과민성 장증후군 환자에 이상적인 제형을 제시하기는 어렵다.

요약하면 과민성 장증후군에서 장내 세균의 역할이 강조되면서 프로바이오틱스에 관해 많은 연구들이 시도되고 있으며, Bifidobacterium 균종이나 이를 포함한 복합 요법이 위약에 비해 증상의 호전에 도움이 되는 것으로 보인다.

10) 선택적 염소통로활성제(CIC-2, chloride channel activator)

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

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

장 상피세포의 표면 세포막에 존재하는 염소통로의 활성화는 Cholera 등의 예에서 보듯 분비성 설사에 있어 매우 중요한 역할을 담당한다. 염소통로들 가운데 C-2 염소통로는 약한 강도의 염소통로로 아직까지 이 부위와 관련되어 발생하는 질환은 알려져 있지 않으며, 세포막의 투과도 및 세포 용적의 생리적 조절을 담당하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁹ Lubiprostone은 현재까지 개발된 유일한 선택적 C-2 염소통로 활성화제로, 전신 순환계로의 흡수가 거의 없이 소장 세포 표면에 국소적으로 작용하여 수분 분비를 일으킨다.

Lubiprostone과 관련된 연구들은 수 편 있으나 주로 초록 형태의 발표가 많으며 비교적 많은 변비형 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 잘 계획된 두 편 of 무작위 위약대조군 연구들이 있다.^{110,111} 변비형 과민성 장증후군 환자 195명을 대상으로 시행된 2상 임상시험에서 하루 16 ug (8 ug b.d), 32 ug (16 ug b.d), 48 ug (24 ug b.d)을 3개월간 각각 투약하면서 매달마다 추적한 결과 전 기간에 걸쳐 모든 용량의 투약군에서 위약 군에 비해 복통 및 복부불편감 지수의 의미있는 호전을 나타내었으나 구토 및 설사 등의 부작용을 고려하여 하루 16 ug (8 ug b.d) 요법을 권장하였다.¹¹⁰ 변비형 과민성 장증후군 환자 1,171명을 대상으로 시행된 3상 임상시험에서 위약 군의 10%, lubiprostone 군의 18%에서 증상의 호전을 보여 유의한 차이를 나타내었고 부작용의 빈도는 양군간 차이가 없었다.¹¹¹

요약하면 lubiprostone은 선택적 C-2 염소통로 활성화제로, 만성 변비나 변비형 과민성 장증후군 환자에서 우수한 효과를

나타내며 특히 배변 형태를 무르게 하고 복통의 완화에 도움이 된다.

11) 항우울제

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

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

과민성 장증후군의 증상이 장기능 개선 약제로 좋아지지 않으면 삼환계 항우울제와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 항우울제를 사용하는 경우가 있다. 항우울제는 중추신경계 및 말초신경계에 영향을 줄 수 있어 과민성 장증후군 발병 기전으로 볼 때 효과적인 약제일 가능성이 있다.^{112,113} 실제로 많은 연구에서 항우울제가 과민성 장증후군에 효과적이라고 보고하였다.¹¹⁴⁻¹²² 과민성 장증후군 치료제로 삼환계 항우울제 혹은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 투여한 무작위 대조시험에서 이들 약제는 전반적인 과민성 장증후군 증상을 호전시켰다.¹²³ 삼환계 항우울제는 위약에 비해 우월한 효과가 있었으며, NNT는 4 (95% CI=3-8)이었다.¹²³ 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 증상 호전 효과가 위약에 비해 NNT 3.5 (95% CI=2-14)로 효과적인 약물이었다.¹²³ 두 약제 모두 우울증을 동반한 과민성 장증후군 환자에게 더 효과적이지는 않았으며, 우울증 환자에게 사용하는 용량보다 적은 용량으로도 장 증상이 호전되었다.

각 아형에 따른 항우울제의 효과 차이는 분명하지 않다, 이론적으로 항우울제는 항콜린 효과로 장운동이 증가되어 있는 설사우세형 과민성 장증후군에 더 좋은 효과가 있을 것이라 추정할 수 있지만,¹¹⁴ 연구 결과에 의하면 항우울제의 효과는 세 가지 아형 모두에 비슷한 정도로 효과가 있었다.¹²⁴

항우울제의 종류에 따른 효과 차이도 아직 분명하지 않다. 세로토닌 재흡수 억제제는 삼환계 항우울제에 비해 내복성(tolerability)이 우수하고 장운동 촉진 효과도 함께 있기 때문에 설사우세형 과민성 장증후군 보다는 변비우세형 과민성 장증후군에서 더 효과가 있을 것이고, 삼환계 항우울제는 반대로 설사우세형 과민성 장증후군에 더 효과가 있을 것으로 생각해 볼 수 있다.¹²⁵ 하지만 삼환계 항우울제 및 세로토닌 재흡수 억제제 모두 과민성 장증후군의 전반적인 증상 호전이 주된 효과였다.^{116,119}

항우울제는 비교적 안전한 약물이나 부작용에 대한 주의가 필요하다. 일반적으로 세로토닌 재흡수억제제는 삼환계 항우울제에 비해 부작용이 적다. 항우울제의 안전성에 관한 연구에서 항우울제를 복용한 경우 부반응(adverse effect)의 위험도

가 높기는 했지만 통계적으로 유의하지 않았다.^{115-117,121} 항우울제는 과민성 장증후군 환자를 치료하는데 비교적 안전한 약물로 생각되나,¹²⁶ 부작용에 대한 모니터링이 필요할 것이다.

요약하면 과민성 장증후군에서 삼환계 항우울제와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 일부 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 완화에 도움을 줄 수 있는 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물로 생각된다.

12) 정신과적 치료

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

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

정신과적 치료에는 인지-행동요법, 이완요법(relaxation therapy), 최면요법 및 정신치료가 포함된다. 여러 무작위대조연구에서 정신과적 치료는 과민성 장증후군의 증상을 효과적으로 경감시켰다.^{114,127-140} 이를 종합 분석한 결과에 따르면, 정신과적인 치료는 약물요법과 비슷한 정도로 과민성 장증후군 환자의 증상 혹은 삶의 질을 향상시켰다(NNT=4).¹²³ 하지만, 이들 연구 중 9개는 한 기관에서 이루어졌으며,¹⁴¹ 전반적인 연구의 질이 높지 않았고, 약물과 달리 연구간 통합 비교가 어려우며, 이중 눈가림이 어렵기 때문에 연구 결과를 직접 임상에 적용하기에는 주의를 요한다.^{127,128,134,135,137,140} 정신과적 치료 중에서 인지-행동 치료와^{114,127,128,139,142} 역동정신치료^{131,132} 및 병합적 정신과적 치료는^{130,135} 모두 비슷한 효과가 있었으나, 이완요법 단독은 유의한 효과가 없었다.^{134,139} 최면요법의 효과는 위약에 비해 효과적이었다.^{137,138} 정신과적 치료에서는 부작용이 없었다.

요약하면 정신과적 치료 중 인지-행동요법, 역동정신요법, 최면요법은 일부 과민성 장증후군 환자에서 약물과 비슷한 치료 효과를 나타낼 수 있을 것으로 보이며 향후 더 많은 임상경험과 연구들이 필요하다.

13) 약제의 조합

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

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

과민성 장증후군의 병태생리 기전으로 장관의 운동, 감각과 고위중추, 정신사회 요인, 염증, 소장 세균 과증식 등의 여

러 가지 요인들이 서로 혼재되어 병태생리에 영향을 주므로 개개인에 따라 다양한 증상들을 호소한다. 이와 같이 과민성 장증후군은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상을 보이는 이질적인 질환군이므로 각각의 증상에 대한 약제를 조합하는 것이 치료에 효과적이다. 과민성 장증후군을 적절하게 치료하기 위해서는 환자 개인에게 어떠한 기전들이 작용하는지, 어떠한 증상들을 호소하는지를 알아보고 이에 대한 약제를 조합하여 사용하는 것이 바람직하다.¹⁴³

요약하면 과민성 장증후군은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상을 보이는 이질적인 질환군이며, 관련된 병태생리나 증상에 대한 약제를 조합하는 것이 치료에 효과적이다.

요 약

- 1) 증상을 악화시키는 음식의 제한은 과민성 장증후군의 치료에 도움을 줄 수 있다. 그러나 제한식이요법이 효과적인 치료법이라는 증거수준은 낮으며 향후 잘 계획된 무작위 연구가 필요하다.
- 2) 부피형성 하제는 변비, 복통 등 과민성 장증후군의 일부 증상의 치료에 도움을 준다. 그러나 부피형성 하제를 복용하면 복부팽만감이나 가스를 유발할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.
- 3) 변비형 과민성 장증후군 환자에서 삼투성 하제는 배변 횟수를 증가시키는데 도움을 줄 수 있다. 그렇지만 통증 등의 증상은 감소시키지 못한다.
- 4) 진경제는 과민성 장증후군 환자에서 복통 및 복부 불편감의 치료에 효과적이며, 약제와 관련된 심각한 부작용은 없고 비교적 안전한 약물로 생각된다.
- 5) 지사제는 과민성 장증후군에서 배변 형태를 호전시키고 배변 횟수를 줄이는데 도움을 준다. 그렇지만 변비를 유발할 수 있어 설사형 과민성 장증후군이 아닌 경우에는 투여시 주의가 필요하다.
- 6) 세로토닌 3형 수용체 길항제는 설사형 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상, 복통 및 복부불쾌감, 배변 습관 등의 호전에 효과적인 약제로 생각된다.
- 7) 세로토닌 4형 수용체 작용제는 변비형 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 호전에 도움이 된다.
- 8) 비흡수성 경구용 항생제의 단기간 투여는 일부 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 호전에 도움이 된다.
- 9) 프로바이오틱스는 일부 과민성 장증후군 환자에서 증상의 완화에 도움을 줄 수 있다.
- 10) 선택적 C-2 염소통로 활성제는 변비형 과민성 장증후군 환자의 치료에 효과적이며 특히 배변 형태를 무르게 하고

복통의 완화에 도움이 된다.

11) 삼환계 항우울제와 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 일부 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 완화에 도움을 줄 수 있으며 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이다.

12) 정신과적 치료 중 인지-행동요법, 역동정신요법, 최면요법은 일부 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움을 준다.

13) 과민성 장증후군은 여러 가지 병태생리가 관련되어 다양한 증상을 보이는 이질적인 질환군이며, 관련된 병태생리나 증상에 대한 약제를 조합하는 것이 치료에 효과적이다.

REFERENCES

1. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al; American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 1):S1-S35.
2. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201.
3. Park DW, Lee OY, Shim SG, et al. The Differences in Prevalence and Sociodemographic Characteristics of Irritable Bowel Syndrome According to Rome II and Rome III. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:186-193.
4. Lu CL, Chang FY, Lang HC, Chen CY, Luo JC, Lee SD. Gender difference on the symptoms, health-seeking behaviour, social impact and sleep quality in irritable bowel syndrome: a Rome II-based survey in an apparent healthy adult Chinese population in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1497-1505.
5. Rey E, García-Alonso MO, Moreno-Ortega M, Alvarez-Sanchez A, Diaz-Rubio M. Determinants of quality of life in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1003-1009.
6. El-Serag HB, Olden K, Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1171-1185.
7. Spiegel BM. The burden of IBS: looking at metrics. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:265-269.
8. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):1-9.
9. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(Suppl 1):S11-S37.
10. Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, et al. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1189-1205.
11. Park HJ. Treatment guidelines of irritable bowel syndrome. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:36-43.
12. Park JH, Byeon JS, Shin WG, et al. Diagnosis of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:308-315.
13. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-654.
14. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG, Schünemann HJ. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):123S-131S.
15. Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome—etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667-672.
16. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-115.
17. Nanda R, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30:1099-1104.
18. Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M, Workman E, Hunter JO. Food intolerance: a major factor in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1982;2:1115-1117.
19. Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983;2:295-297.
20. Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V, et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:535-541.
21. Zwetchkenbaum J, Burakoff R. The irritable bowel syndrome and food hypersensitivity. *Ann Allergy* 1988;61:47-49.
22. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-1464.
23. McKee AM, Prior A, Whorwell PJ. Exclusion diets in irritable bowel syndrome: are they worthwhile? *J Clin Gastroenterol* 1987;9:526-528.
24. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, Di Leo V, Naccarato R. Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1892-1897.
25. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:595-607.
26. Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 2006;25:514-522.
27. Costabile A, Klinder A, Fava F, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2008;99:110-120.
28. Soltoft J, Krag B, Gudmand-Hoyer E, Kristensen E, Wulff HR. A double-blind trial of the effect of wheat bran on symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1976;1:270-272.
29. Manning AP, Heaton KW, Harvey RF. Wheat fibre and irritable bowel syndrome. A controlled trial. *Lancet* 1977;2:417-418.
30. Ritchie JA, Truelove SC. Treatment of irritable bowel syndrome

- with lorazepam, hyoscine butylbromide, and ispaghula husk. *Br Med J* 1979;1:376-378.
31. Longstreth GF, Fox DD, Youkeles L, Forsythe AB, Wolochow DA. Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1981;95:53-56.
 32. Arthurs Y, Fielding JF. Double blind trial of ispaghula/poloxamer in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1983;76:253.
 33. Nigam P, Kapoor KK, Rastog CK, Kumar A, Gupta AK. Different therapeutic regimens in irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 1984;32:1041-1044.
 34. Kruis W, Weinzler M, Schüssler P, Holl J. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion* 1986;34:196-201.
 35. Lucey MR, Clark ML, Lowndes J, Dawson AM. Is bran efficacious in irritable bowel syndrome? A double blind placebo controlled crossover study. *Gut* 1987;28:221-225.
 36. Prior A, Whorwell PJ. Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. *Gut* 1987;28:1510-1513.
 37. Jalihal A, Kurian G. Ispaghula therapy in irritable bowel syndrome: improvement in overall well-being is related to reduction in bowel dissatisfaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:507-513.
 38. Fowlie S, Eastwood MA, Prescott R. Irritable bowel syndrome: assessment of psychological disturbance and its influence on the response to fibre supplementation. *J Psychosom Res* 1992;36:175-180.
 39. Rees G, Davies J, Thompson R, Parker M, Liepins P. Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome. *J R Soc Promot Health* 2005;125:30-34.
 40. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
 41. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.
 42. Snook J, Shepherd HA. Bran supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:511-514.
 43. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:191-196.
 44. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome—a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.
 45. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin* 1980;6:437-443.
 46. Centonze V, Imbimbo BP, Campanozzi F, Attolini E, Daniotti S, Albano O. Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1262-1266.
 47. Dobrilla G, Imbimbo BP, Piazzi L, Bensi G. Longterm treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. *Gut* 1990;31:355-358.
 48. Awad R, Dibildox M, Ortiz F. Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995;25:137-144.
 49. Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, Huang CK, Poon SK. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 1997;32:765-768.
 50. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis* 2007;39:530-536.
 51. Baldi F, Longanesi A, Blasi A, et al. Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Ital J Gastroenterol* 1991;23(8 Suppl 1):60-63.
 52. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1003-1010.
 53. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, Evangelista S. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1331-1338.
 54. Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1499-1506.
 55. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;130:77-80.
 56. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;130:81-84.
 57. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:463-468.
 58. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984;29:239-247.
 59. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
 60. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:775-782.
 61. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:849-855.
 62. Bardhan KD, Bodemar G, Geldof H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to eval-

- uate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:23-34.
63. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:1733-1740.
 64. Chey WD, Chey WY, Heath AT, et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2195-2203.
 65. Lembo AJ, Olden KW, Ameen VZ, Gordon SL, Heath AT, Carter EG. Effect of alosetron on bowel urgency and global symptoms in women with severe, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: analysis of two controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:675-682.
 66. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-1159.
 67. Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, McSorley DJ, Carter EG, Mayer EA. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005;100:115-123.
 68. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-1040.
 69. Krause R, Ameen V, Gordon SH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1709-1719.
 70. Lembo T, Wright RA, Bagby B, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2662-2670.
 71. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1831-1843.
 72. 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.
 73. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion* 2008; 77:225-235.
 74. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1202-1211.
 75. 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.
 76. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-1666.
 77. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-1888.
 78. Kellow J, Lee OY, Chang FY, et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:671-676.
 79. Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707-1713.
 80. Harish K, Hazeena K, Thomas V, Kumar S, Jose T, Narayanan P. Effect of tegaserod on colonic transit time in male patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1183-1189.
 81. Chey WD, Paré P, Viegas A, Ligozio G, Shetzline MA. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1217-1225.
 82. Camilleri M, McKinzie S, Fox J, et al. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:895-904.
 83. George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome—multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:830-837.
 84. Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:979-990.
 85. 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.
 86. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-563.
 87. Yang J, Lee HR, Low K, Chatterjee S, Pimentel M. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci* 2008;53:169-174.
 88. Pimentel M. An evidence-based treatment algorithm for IBS based on a bacterial/SIBO hypothesis: Part 2. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1227-1230.

89. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006;51:1297-1301.
90. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC. Prescript-Assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: a methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Clin Ther* 2005;27:755-761.
91. Bittner AC, Croffut RM, Stranahan MC, Yokelson TN. Prescript- assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: an open-label, partially controlled, 1-year extension of a previously published controlled clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29:1153-1160.
92. Drouault-Holowacz S, Bieuelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147-152.
93. Dughera L, Elia C, Navino M, Cisarò F; ARMONIA Study Group. Effects of symbiotic preparations on constipated irritable bowel syndrome symptoms. *Acta Biomed* 2007;78:111-116.
94. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome—a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20: 1103-1109.
95. Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, et al. Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed* 2006;77:85-89.
96. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:475-486.
97. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-107.
98. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
99. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
100. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
101. Kim YG, Moon JT, Lee KM, Chon NR, Park H. The effects of probiotics on symptoms of irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:413-419.
102. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, Lydersen S, Farup PG. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010;10:16.
103. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005;24:925-931.
104. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
105. Simrén M, Ohman L, Olsson J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 218-227.
106. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714-2718.
107. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
108. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:994-1002.
109. Zifarelli G, Pusch M. CLC chloride channels and transporters: a biophysical and physiological perspective. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2007;158:23-76.
110. 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.
111. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-341.
112. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;360:555-564.
113. Clouse RE. Managing functional bowel disorders from the top down: lessons from a well-designed treatment trial. *Gastroenterology* 2003;125:249-253.
114. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
115. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:219-228.
116. Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID. Irritable colon and depression. *Psychosomatics* 1978;19:540-547.
117. Myren J, Groth H, Larssen SE, Larsen S. The effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. A dou-

- ble-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:871-875.
118. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:678-684.
 119. Vahedi H, Merat S, Rashidioon 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.
 120. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-920.
 121. 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.
 122. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53:108-115.
 123. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-378.
 124. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol* 2005;100:664-671.
 125. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:159-166.
 126. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005454.
 127. Greene B, Blanchard EB. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:576-582.
 128. Payne A, Blanchard EB. A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:779-786.
 129. Kennedy TM, Chalder T, McCrone P, et al. Cognitive behavioural therapy in addition to antispasmodic therapy for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-67.
 130. Heitkemper MM, Jarrett ME, Levy RL, et al. Self-management for women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:585-596.
 131. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:450-457.
 132. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-317.
 133. van der Veek PP, van Rood YR, Masclee AA. Clinical trial: short- and long-term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:943-952.
 134. Keefer L, Blanchard EB. The effects of relaxation response meditation on the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a controlled treatment study. *Behav Res Ther* 2001;39:801-811.
 135. Blanchard EB, Schwarz SP, Suls JM, et al. Two controlled evaluations of multicomponent psychological treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 1992;30:175-189.
 136. Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, Swann P, James JY, Rhodes J. Stress management for irritable bowel syndrome: a controlled trial. *Digestion* 1991;50:36-42.
 137. Galovski TE, Blanchard EB. The treatment of irritable bowel syndrome with hypnotherapy. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998;23:219-232.
 138. Simrén M, Ringström G, Björnsson ES, Abrahamsson H. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2004;66:233-238.
 139. Boyce PM, Talley NJ, Balaam B, Koloski NA, Truman G. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2209-2218.
 140. Sanders KA, Blanchard EB, Sykes MA. Preliminary study of a self-administered treatment for irritable bowel syndrome: comparison to a wait list control group. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007;32:111-119.
 141. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, Dowzer C, Hamilton S. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1100-1113.
 142. Kennedy T, Jones R, Darnley S, Seed P, Wessely S, Chalder T. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:435.
 143. Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1846-1850.