

## 과민성 장증후군의 치료

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

이 광 재

### Treatment of Irritable Bowel Syndrome

Kwang Jae Lee

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common gastrointestinal condition and its pathophysiology remains to be unestablished. Traditional symptom-based therapies of IBS are directed at the relief of individual IBS symptoms. Combinations of drugs to target bothersome symptoms are suggested as the first-line pharmacologic treatment. Exclusion diets have modest efficacy in improving symptoms in some IBS patients. Dietary fiber, bulking agents, laxatives, antispasmodics and laxatives can be used for the improvement of some individual symptoms including constipation, abdominal pain and diarrhea. 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists and 5HT<sub>4</sub> receptor agonists are effective in relief of global IBS symptoms and individual symptoms such as abdominal pain and abnormal bowel habits. A short term course of nonabsorbable antibiotics may be beneficial, particularly in patients with diarrhea-predominant IBS. Some probiotics, tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors may have some benefits in relieving global IBS symptoms. The treatment strategies adequate for Korean patients with IBS are required. (Korean J Med 2011;80:499-504)

**Keywords:** Irritable bowel syndrome; Treatment

#### 서 론

과민성 장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 복통 혹은 복부불쾌감, 배변 후 증상의 완화, 배변 빈도 혹은 대변 형태의 변화 등의 특징적인 증상들이 만성적으로 반복되는 기능성 위장관 질환이다. 유병률이 인구의 7-10% [1-3]로 흔하며 반복되는 증상들로 삶의 질이 크게 떨어지므로 적절한 치료를 통해 증상을 호전시키고 삶의 질을 개선시키는 것이 매우 중요하다. 과민성 장증후군의 병태생리기전으로 장관의 운동이상, 내장감각의 과민성, 중추신경계의 조절이상, 장관 감염 및 염증, 정신사회적 요인 등이 제시되고 있으나 [4], 근본적인 원인은 아직 잘 모르는 상태여서 지금까지 치

료들은 주로 증상을 개선시키는 데 초점을 맞추고 있다. 그러나 최근 들어 장관의 운동, 감각, 분비 기능 등과 관련된 기전들과 매개체들이 밝혀지면서 다양한 신경전달물질 및 그 수용체를 표적으로 하는 치료제들이 개발되고 있다. 본 중설에서는 과민성 장증후군의 치료에 대해서 문헌근거들을 중심으로 정리해 보고자 한다.

#### 본 론

##### 식이

과민성 장증후군 환자들은 특정 음식에 의해 장 증상이 발생하거나 악화될 수 있다. 이런 경우에는 장 증상이 유발

될 수 있는 음식을 제한하는 것이 과민성 장증후군의 증상을 줄여줄 수 있다는 보고들이 많이 있다. 관련된 기전의 하나로 음식 알레르기가 연관되어 있을 가능성이 제시되고 있으나[5] 아직까지 특정 음식을 제한하는 것이 어떤 기전을 통하여 효과를 나타내는지는 명확하지 않다[6,7].

### 식이 섬유나 부피형성 하제

식이 섬유나 부피형성 하제는 대변 부피를 증가시키고 대장운동 항진, 대장통과시간 단축, 대변양의 증가, 대변 정도 완화의 효과가 있다. 따라서 과민성 장증후군의 변비 증상들에 사용될 수 있다. 밀기울(wheat bran) 또는 차전자피(psyllium)를 투여한 후 증상의 변화를 관찰한 연구들이 보고되어 있으며, 이 연구들을 대상으로 한 메타분석 결과를 보면 밀기울은 유의한 효과를 보이지 않았지만[8], 차전자피는 전반적인 장 증상의 호전을 보였다[9-12]. 또한 수용성 섬유인 차전자피와 불용성 섬유인 밀기울을 비교한 무작위 대조군 연구 결과에서도 차전자피는 복통 및 복부 불편감을 유의하게 개선시키는 효과를 보였지만 밀기울은 유의한 증상 개선 효과가 없었다[13]. 부피형성하제는 장내 세균에 의한 대사로서 장내 가스를 만들어서 복통이나 복부 팽만을 유발할 수 있으므로 이에 대한 주의를 요한다.

### 삼투성 하제

과민성 장증후군 환자를 대상으로 삼투성 하제의 치료 효과를 확인한 연구는 매우 적다. 대부분의 무작위 대조군 연구는 만성 변비 환자를 대상으로 시행되었다. Polyethylene glycol (PEG)은 장에서 흡수되지 않으므로 대장내의 삼투압을 증가시켜서 체내로의 물의 흡수를 방해하여 변이 부드러워지고 대변양도 증가하게 된다. 실제로 변비우세형 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 PEG 투여 전후의 증상을 비교해보면 배변 횟수는 유의하게 증가하지만 통증은 호전시키지 못한다[14].

### 진경제

항콜린성 약물이나 무스카린 수용체를 차단하는 약물, 칼슘 통로 차단제, 아편 수용체 조절제 등이 진경제로 사용되고 있다. 이러한 약물들은 흥분성 신경전달물질인 아세틸콜린의 작용을 차단하며 위장관 평활근에 직접적인 작용을 나타내거나, 무스카린 수용체 등을 통해 위장관의 운동을 조절하고 복통 및 복부 불편감을 개선시키는 효과를 나타낸다.

12개의 무작위 대조군 연구들을 대상으로 한 메타 분석에서도 진경제가 과민성 장증상의 치료에 효과적이라고 보고되어 있다[8]. 그러나 과민성 장증후군의 증상 중에 전반적인 증상이나 배변 이상에 대한 개선 효과는 아직 근거가 부족하다. Trimebutine, cimetropium bromide, pinaverium bromide, peppermint oil, otilonium bromide, hyoscine 등이 복통이나 복부 불편감을 호전시키는 효과가 있지만 진경제의 종류에 따른 효과의 차이는 자료가 아직 부족하다[15]. 진경제와 관련된 심각한 부작용은 없으나, 입마름, 어지러움증, 시력 장애 등이 나타날 수 있으며 변비를 유발할 수 있어 변비형이나 교대형 과민성 장증후군 환자에게 투여할 때는 주의가 필요하다.

### 지사제

지사제인 loperamide는 오피오이드 수용체를 통해 장관의 평활근에 직접적으로 작용하여 소장 운동의 감소, 장내 수분 및 이온 흡수의 증가, 항문괄약근압의 증가 등의 효과를 나타낸다. 과민성 장증후군 환자에서 loperamide의 치료 효과를 평가한 위약대조군 연구들은[16-19] 위약에 비해 과민성 장증후군의 전반적인 증상의 개선은 없지만 설사형 과민성 장증후군에서 배변 형태를 호전시키고 배변 횟수를 줄이는데 도움을 준다고 보고하고 있다. Loperamide를 포함한 지사제는 변비를 유발할 수 있어 변비형 환자에서는 투여를 피해야 하며, 교대형 과민성 장증후군 환자에서도 투여 시 주의가 필요하다. Loperamide는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 않기 때문에 diphenoxylate나 codeine보다 부작용이 적다.

### 세로토닌 3형 수용체 길항제(5HT<sub>3</sub> receptor antagonist)

다양한 세로토닌 수용체 중 주로 1형, 3형 및 4형 수용체가 위장관의 운동, 감각 및 분비 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 세로토닌 3형 수용체 길항제는 장관 신경총에 작용하여 구강-맹장 통과시간 및 대장 통과 시간의 연장, 식후 위대장 반사의 감소, 내장 감각의 감소 등과 같은 작용을 나타내기 때문에 설사형 과민성 장증후군 환자에서 효과적인 치료제로 간주되고 있다.

Alosetron은 세로토닌 3형 수용체의 강력한 선택적인 길항제로 설사형 과민성 장증후군 여성에 대한 치료제로 승인을 받은 약물이다. 여러 무작위 위약대조군 연구들에서 alosetron은 전반적인 증상의 개선과 복통 및 복부불쾌감, 대변 못참

음의 호전율이 위약에 비해 유의하게 높았으며, 배변의 빈도를 줄이고 변의 굳기를 증가시키는 변화를 보였다[20-28]. 8개의 위약 대조군 연구를 메타 분석한 결과에서도 위약에 비해 과민성 장증상의 치료에 효과적이었으며, 남성환자에서도 여성과 같은 치료 효과를 보였다[29]. 부작용으로는 변비가 가장 흔한 증상으로 알려져 있으며, 심한 변비와 허혈성 대장염 등의 부작용이 일부 환자에서 발생할 수 있어서 시판을 철회하였다가 통상적인 치료에 반응이 없는 설사형 과민성 장증후군 여성 환자에 제한적으로 사용하는 것으로 재승인을 받았다.

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[30]. 위약대조군 3상 연구에서 전반적인 증상의 호전율이 위약에 비해 유의하게 높았으며, 심한 부작용은 보고되지 않았고[31], 최근에 설사형 과민성 장증후군 남자 환자를 적응증으로 국내에도 시판되기 시작하였다.

#### 세로토닌 4형 수용체 작용제(5HT<sub>4</sub> receptor agonist)

세로토닌 4형 수용체 작용제는 아세틸콜린, CGRP (calcitonin gene-related peptide) 등의 신경 전달물질을 유리해서 위장관 운동 및 분비 기능을 촉진하고 내장의 구심성 감각을 조절하는 효과를 나타낸다. 따라서 만성 변비나 변비형 과민성 장증후군 환자의 치료에 도움이 된다. 세로토닌 4형 수용체의 선택적 부분 작용제(partial agonist)인 tegaserod는 변비형이나 교대형 과민성 장증후군 환자에서 전반적인 증상의 호전이나 치료에 대한 만족도, 복통, 복부불쾌감, 변비와 같은 증상을 유의하게 호전을 시킨다고 보고되었고[32-38], 11개의 무작위 대조군 연구에 대한 메타분석에서도 이런 효과가 입증되어 있다. 그렇지만 0.1%의 환자에서 심근경색, 뇌졸중, 협심증 등의 심혈관계 부작용이 보고되어, 시판을 철회하였다가 55세 미만의 변비형 과민성 장증후군 여성 환자 혹은 만성 변비 환자에 국한해서 제한적으로 사용이 가능하게 되었으나 국내에서는 아직 시판되고 있지 않다. 국내에서는 세로토닌 4형 수용체 작용제로 mosapride가 사용되고 있으나 과민성 장증후군 환자에서의 효과를 본 자료가 부족해서 향후 임상 연구가 더 필요하다.

#### 비흡수성 경구용 항생제

비흡수성 경구용 항생제인 rifaximin은 과민성 장증후군

환자에서 증상 호전에 효과적이었다는 연구결과들이 보고되어 있다[1]. Rifaximin 400 mg을 하루 세 번씩 10일간 투약하고, 이후 10주간 추적 조사한 결과 전반적인 과민성 장증상의 호전이 추적 기간 전반에 걸쳐 유지되었다는 보고가 있고[39], rifaximin을 하루 1,200 mg 투약 받은 환자의 69%에서 임상양상의 호전을 나타내었다는 후향적 연구결과도 있다[40]. 특히 과민성 장증후군의 발병 기전 가운데 하나로 간주되는 소장 세균 과다증식이 있는 경우에 효과가 있을 것으로 추정되고 있으며, 설사형 과민성 장증후군 환자나 복부팽만감을 주소로 하는 경우에 좋은 효과를 보인다.

#### 프로바이오틱스(probiotics)

장내 세균총의 이상이나 변화가 과민성 장증상을 유발할 수 있다는 이론적 배경하에 과민성 장증후군 환자들을 대상으로 프로바이오틱스를 사용한 연구들이 시행되었다. Lactobacillus 균종을 이용한 연구들에서는 일정한 결과를 보이지 않았으나 *bifidobacterium animalis* 균을 이용한 연구들에서는 위약에 비해 전반적인 장 증상, 삶의 질 지수와 복부팽만감이 유의하게 호전되었다[41,42]. Bifidobacterium 균종을 포함하여 두 종류 이상의 균종들을 투여한 경우에는 대부분의 연구들에서 복통이나 복부팽만감 등 과민성 장증상의 호전에 유의한 효과가 있었고, *Bacillus subtilis* 및 *Streptococcus faecium* 균을 투여한 경우와 Enterococcus 및 *Escherichia coli* 세포 추출물을 투여한 경우에도 복통이나 전반적인 증상의 호전을 보였다. 향후에 과민성 장증후군 환자에 이상적인 균주의 조합이나 농도가 제시될 필요가 있다.

#### 선택적 염소통로활성제(Chloride channel activator)

장 상피세포의 표면 세포막에 존재하는 C-2 염소통로는 세포막의 투과도 및 세포 용적의 생리적 조절을 담당한다. 선택적 C-2 염소통로 활성제인 lubiprostone은 전신 순환계로의 흡수가 거의 없이 소장 세포 표면에 국소적으로 작용하여 수분 분비를 일으킨다. 최근에 발표된 자료들에 의하면 만성 변비나 변비형 과민성 장증후군 환자에서 우수한 효과를 나타내며 특히 배변 형태를 무르게 하고 복통의 완화에 도움이 되는 것으로 알려져 있으나 아직 국내에는 판매되고 있지 않다.

#### 항우울제

삼환계 항우울제와 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 항우

올제는 과민성 장증후군의 증상이 장기능 개선제를 투여해도 호전되지 않는 경우에 사용될 수가 있다. 삼환계 항우울제 혹은 세로토닌 재흡수 억제제를 과민성 장증후군 환자에 투여한 연구들에서 전반적인 과민성 장증후군 증상을 호전시켰고[43], 두 약제의 효과는 우울증 동반 여부에 관련이 없었으며, 우울증 환자에게 사용하는 용량보다 적은 용량으로도 장 증상이 호전되었다. 이론적으로 삼환계 항우울제는 항콜린 효과가 있어서 장운동이 증가되어 있는 설사 우세형 과민성 장증후군에 더 좋은 효과가 있을 것으로 추정되고, 세로토닌 재흡수 억제제는 장운동 촉진 효과가 있기 때문에 설사우세형 과민성 장증후군보다 변비우세형 과민성 장증후군에 더 효과가 있을 것으로 추정되지만 삼환계 항우울제 및 세로토닌 재흡수 억제제 모두 과민성 장증후군의 전반적인 증상 호전이 주된 효과라서 실제로는 세 가지 아형 모두에 비슷한 정도로 효과가 있다[44].

**정신과적 치료**

정신과적인 치료는 약물요법과 비슷한 정도로 과민성 장증후군 환자의 증상 혹은 삶의 질을 향상시킬 수가 있다[43]. 그렇지만 정신과적 치료에 대한 연구들은 약물과 달리 연구간 통합 비교가 어렵고, 이중 눈가림이 어렵기 때문에 연구결과를 직접 임상에 적용하기에는 주의를 요한다. 정신과적 치료 중에서 인지-행동 치료와 역동정신치료 및 병합적 정신과적 치료, 최면요법은 일부 과민성 장증후군 환자에서 약물과 비슷한 치료 효과를 나타낼 수 있을 것으로 보이지만 향후 더 많은 임상경험과 연구들이 필요하다.

**결론**

과민성 장증후군은 장관의 운동, 감각과, 중추신경계, 정신사회 요인, 염증, 소장 세균 과증식 등의 여러 가지 요인들이 병태생리에 영향을 줄 수 있으므로 개개인에 따라 관련된 요인들이 다를 수가 있고, 다양한 증상들을 호소하게 된다. 이와 같이 과민성 장증후군은 여러 가지 병태생리가 관여되어 다양한 증상을 보이는 이질적인 질환군이므로 각각의 호소하는 증상에 대한 약제를 선택해서 조합하는 치료가 일반적이다(Fig. 1). 전반적인 장증상을 호전시킬 수 있는 단일 치료법이 아직 뚜렷하게 확립되어 있지 않으므로 환자가 어떠한 증상들을 호소하는지를 알아보고 어떤 기전들이 증

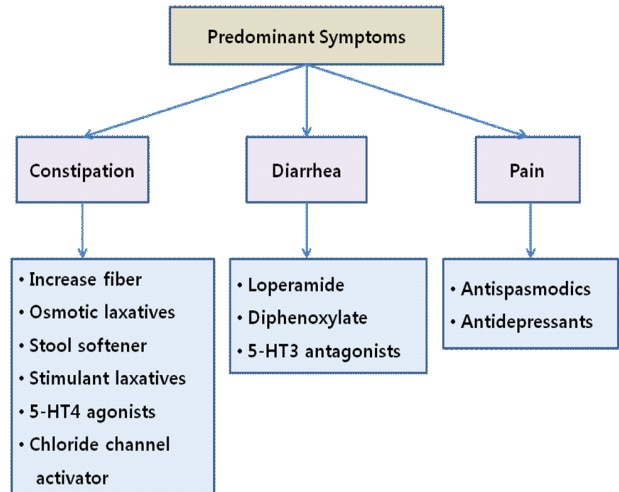


Figure 1. IBS therapies directed at predominant symptoms.

Table 1. Antispasmodic agents or 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the treatment of IBS

Treatment	Key findings
Otilonium bromide vs. placebo	Improved pain and bloating
Otilonium bromide vs. placebo	Reduced pain episodes, distension, improved well-being, global symptoms
Otilonium bromide vs. placebo	Higher response to treatment within 2-4 months
Trimebutine vs. placebo	Improved abdominal pain/distension/flatulence/constipation
Cimetropium bromide vs. placebo	Reduced abdominal pain and anxiety, improved global symptoms
Cimetropium bromide vs. placebo	Reduced abdominal pain and pain episodes, improved global symptoms
Pinaverium bromide vs. placebo	Improved pain duration, stool frequency and consistency
Alosetron vs. placebo	Greater relief of pain/discomfort, decreased urgency and stool frequency, and improved stool consistency, improved global IBS symptoms
Ramosetron vs. placebo	Improved global IBS symptoms, Greater relief of abdominal pain/discomfort, Improved abnormal bowel habit

상 유발에 작용하는지를 추정해서 이에 대한 치료제를 선택해서 사용하는 것이 바람직하다. 따라서 과민성 장증후군의 치료는 하제, 진경제(Table 1), 지사제, 세로토닌 3형 수용체 길항제(Table 1), 세로토닌 4형 수용체 작용제, 비흡수성 경구용 항생제, 프로바이오틱스, 선택적 C-2 염소통로 활성제, 삼환계 항우울제와 세로토닌 재흡수 억제제, 정신과적 치료 중 적합한 것을 선택해서 치료하는 것이 효과적이다.

**중심 단어:** 과민성 장증후군; 치료

## REFERENCES

1. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. 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. 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): S1-S9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, anti-spasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a2313, doi: 10.1136/bmj.a2313.
9. Ritchie JA, Truelove SC. Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscine butylbromide, and ispaghula husk. *Br Med J* 1979;1:376-378.
10. Arthurs Y, Fielding JF. Double blind trial of ispaghula/poloxamer in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1983;76:253.
11. 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.
12. 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.
13. 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, doi: 10.1136/bmj.b3154.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;130:81-84.
18. 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.
19. 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.
20. Bardhan KD, Bodemar G, Geldof H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:23-34.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-1159.
25. 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.
26. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-1040.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1831-1843; quiz 1844.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-1666.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.