

과민성장증후군의 최신지견

전남대학교 의과대학 내과학교실

유 종 선

New Strategies in Irritable Bowel Syndrome

Jong Sun Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

I. 서 론

과민성장증후군 (irritable bowel syndrome; IBS)은 복부불쾌감이나 통증이 배변이나 배변 습관의 변화와 관련이 있고, 배변장애의 양상과 관련이 있는 장질환으로 다른 기질적인 원인을 찾을 수 없는 경우를 일컫는다. IBS의 진단을 위해서는 여러 진단기준이 제시되어 이용되고 있으며 Manning criteria (Table 1)와 Rome criteria (Table 2)가 가장 널리 이용되고 있다.

Table 1. Manning criteria

| |
|-----------------------|
| 배변횟수 증가와 관련이 있는 복통 |
| 무른변과 관련이 있는 복통 |
| 배변으로 완화되는 복통 |
| 육안적으로 보이는 복부 팽만 |
| 적어도 네 번중 한번의 불완전한 배변감 |

Table 2. Rome II criteria

지난 12개월중 12주이상 (연속적이지 않아도 됨) 복부불쾌감이나 복통이 있고, 다음 세가지 항목중 2가지 이상이 있을 때

- (1) 배변후 증상이 완화되거나
- (2) 증상과 함께 배변횟수의 변화가 있을 때
- (3) 증상과 함께 대변 형태의 변화와 굳기의 변화가 있을 때

다음의 증상이 많을 수록 과민성장증후군을 더 시사한다.

- 비정상적인 배변횟수 (연구목적으로 비정상이란 1일 3회 이상, 주 3회 미만)
- 비정상적인 대변의 형태와 굳기 (덩어리지고/단단하거나 또는 무른변/물 설사)
- 비정상적인 배변습관 (배변시 과도하게 힘을 주거나, 대변을 못 참거나, 배변 후 잔변감이 있을 때)
- 점액의 배출
- 복부 팽만감

II. 역 학

과민성장증후군은 소화기질환 중에서는 가장 흔한 질환의 하나로 외국의 보고에 의하면 전체국민의 20%(5-65%)의 유병율을 가지고 있다고 하며 매년 1%의 새로운 환자가 발생한다. 2차 내지 3차 병원의 소화기내과에 의뢰되는 환자의 20-50%를 IBS가 차지하고 있다고 보고되고 있다. 여자에서 남자보다 2배이상 많다고 알려져 있으며 45-65세 사이의 연령층에 많다. 저 소득층보다는 높은 사회계층의 사람에서 더 빈발한다고 알려져 있다. 지역별로는 북미, 유럽에서 발생율이 높고 남미, 아프리카 지역에서는 낮다고 보고되고 있다.

III. 임상양상

IBS의 가장 중요한 증상은 복통이며 이는 장관의 경련으로 발생한다. 그래서 이 질환의 역사를 살펴보면 1900년대 초에는 'colonic spasm' 또는 'spastic bowel syndrome' 이란 병명을 갖기도 했다. 복통의 정도와 위치는 환자에 따라 다양하며, 한 환자에서도 때에 따라 다르게 나타날 수 있다. 대개 하복부에서 많이 나타나지만 심와부에서도 나타날 수 있다. 만성적으로 골반부위의 통증이 있는 경우 산부인과 질환으로 오인되기도 한다. 통증은 간헐적인 경련성 통증, 예리한 통증, 무지근한 통증, 복부가 팽창하는 듯한 통증등 다양하게 나타날 수 있다. 그러나 이러한 통증 때문에 수면을 방해하지는 않는다.

또 다른 중요한 증상의 하나로 배변습관의 변화를 들 수 있다. 배변습관의 변화는 사춘기나 청년기에 시작되어 점차 진행되는 경향을 보이며 오랜 기간에 걸쳐 호전과 악화가 반복된다. 배변습관의 변화는 크게 세가지 형태로 나타나며, 변비를 주로 호소하는 경우, 설사가 주된 경우, 그리고 설사와 변비가 교대로 나타

나는 경우로 구분된다. 변비는 처음에는 간헐적으로 나타나나 시간이 지날수록 심해지는 경향이 있고 변비가 심해지면 복통도 심해진다. IBS에서의 설사는 물 설사 보다는 소량의 무른 변의 형태가 많고 대개 설사전에 매우 긴박감을 느끼며 화장실에 가게 된다. 배변후에도 훗증이 남고 특히 아침 식사후에 주로 나타난다.

복부팽만감이나 가스가 차는 듯한 증상도 자주 나타나는데 이 때문에 허리 벨트를 하는 것도 불편한 경우가 있다. 그러나 이들 환자에서 실제로 장내 가스량은 정상이고 장관의 경미한 팽창에도 증상이 보이는 점으로 보아 장관의 가스량 보다는 팽창에 대한 장관의 감각 과민 반응에 의해 증상이 초래될 것으로 생각되고 있다.

IV. 병태생리

과민성장증후군에서 나타나는 증상의 다양성은 IBS가 한가지 병태생리에 의하지 않고 복합적인 요인에 의하여 발생하리라는 것을 시사하고 있다. 하지만 아직까지 IBS의 특징적인 병태생리는 밝혀져 있지 않다. 1900년대 초에는 정신과적인 문제가 주된 병인으로 생각되었고, 1950년대 이후에는 위장관의 운동질환에 대한 연구가 활발해지면서 운동질환과의 연관성에 많은 관심이 모아졌으며, 1980년대 이후에는 장관내 음식물이나 자극에 대한 감각능의 장애가 주된 병인으로 등장하게 되었으며 최근에는 장관의 염증성 반응이 병인으로 거론되고 있다.

1. 장관의 운동장애 (Motility disorders)

IBS에서 보이는 배변습관의 변화, 식후 대장 운동성의 변화, cholecystokinin (CCK)이나 gastrin에 대한 대장운동의 변화, 정신적인 혹은 물리적인 스트레스에 대한 대장운동의 변화 등은 IBS가 장 운동질환이라는 사실을 뒷받침

하는 소견들이다. 그러나 일시적으로 관찰되는 이상소견이 증상 전체를 설명할 수 없고, 이상소견은 보이거나 증상이 없는 환자에 대한 설명을 할 수 없는 점등은 환자에서 관찰되는 장운동장애가 IBS에 동반되는 설사나 변비등의 증상에 대한 비특이적인 현상일 가능성 혹은 다른 기전에 의한 가능성이 있다는 점을 시사해 주는 소견이다. IBS에서 장관의 운동이상에 관한 1997년 American Gastroenterological Association Patient Care Committee의 결과를 요약하면 다음과 같다.

- ▶ IBS 환자에서의 소장 및 대장에서의 운동양상은 질적으로 정상인과 유사하다.
- ▶ IBS 환자의 변비 및 설사를 설명할 만한 장관의 운동장애에 관한 일치된 견해가 없다.
- ▶ 설사를 주소로하는 IBS 환자의 일부에서 소장 또는 대장통과시간이 빨라져 있다.
- ▶ 변비를 주소로하는 IBS 환자의 일부에서 소장 또는 대장통과시간이 지연되어 있다.
- ▶ 최근의 연구들은 IBS 환자들에서 특징적으로 대장의 근전위 활동도(myoelectrical activity)가 분당 3회라는 과거의 견해를 뒷받침하지 못하고 있다.
- ▶ IBS 환자들에서는 주위 환경이나 장관 내의 자극에 대하여 장 운동이 증가된다. 정신적 스트레스, 음식, 장관 내 풍선확장, CCK등의 자극에 대하여 장관의 운동반응이 과도하게 나타난다.

2. 내장감각의 과민반응

(Visceral hypersensitivity)

소화관으로부터의 정보는 vagal & spinal afferent nerve를 통해 중추신경계로 전달이 되고 이곳으로부터의 신호가 efferent nerve를 통해 장 운동계에 연결되어 생리현상이 나타난다. 그런데 만일 소화관 점막수용체로부터의 지각 이상(abnormal perception)이 있거나, 중추로 전달되는 과정에서의 이상, 중추로부터의 과민반

응이 있으면 장관의 운동 또는 생리의 변화를 초래하는데 이를 visceral hypersensitivity라 일컫는다.

IBS 환자가 호소하는 증상중 항문주위의 팽만감, 긴박한 배변감, 그리고 불충분한 배변감은 직장을 풍선으로 확장할 때 유발되는 증상과 유사하며 IBS 환자에서는 이러한 증상이 정상인에 비하여 조기에 심하게 나타난다. 재미있는 것은 IBS 환자에서 냉수나 뜨거운물에 대한 somatic sensation은 정상인데 풍선확장에 대한 장관의 감각은 감각역치(threshold)가 매우 낮아져 있다는 점이다. 대장을 풍선으로 확장할 때 IBS 환자에서는 50-60%가 통증을 느끼는 반면 정상인에서는 10% 정도만이 통증을 느낀다. 한 보고에 의하면 설사가 주소인 IBS 환자에서는 직장을 풍선으로 확장시 57%에서 가스가 찬다든지, 변이 급히 나오려는 증상을 호소하고, 불쾌감이 있는 반면 변비가 주소인 IBS 환자에서는 7%만이 이러한 증상을 느껴 감각에 따라 증상이 달라질 수 있다는 것을 보여준다.

IBS 환자는 소장의 운동변화를 정상인에 비해 훨씬 잘 감지하며, 십이지장의 activity fronts (migrating motor complex; MMC)가 있을 때 복부의 불쾌감을 느끼는 정도가 정상인에 비해 심하다고 보고되고 있다. 기능적인 복통이 있는 환자의 2/3에서 소장을 풍선으로 확장하였을 때 유사한 통증이 유발되는 점으로 보아 소장의 운동에 대한 감각능이 증가하는 것이 IBS 환자에서 통증의 원인이 된다는 것을 유추해볼 수 있다. 이러한 visceral hypersensitivity는 소장, 식도 위에서도 관찰된다.

장관의 벽에 존재하는 장내신경계(enteric nervous system, ENS)는 장운동과 분비기능을 조절하며 많은 신경전달물질(neurotransmitters)을 함유하고 있다. 이중에서도 5-hydroxytryptamine (5-HT)은 95%가 위장관의 신경계와 enterochromaffin cells에 존재하면서 위장관의 운동과 분비기능을 조절하며 내장통(visceral pain)을 인지하는데 관여하고 있다고 알려져 있

어 내장과민반응에 중요한 역할을 할 것으로 추정되고 있다.

Visceral perception을 조절하는 약제로 somatostatin analogue인 octreotide나 opioid receptor agonist인 fedotozine이 장관의 통증성 자극에 대한 감각역치를 높혔다는 보고는 내장 감각의 과민반응이 IBS의 통증에 관여한다는 것을 뜻하고 내장감각을 조절하는 약제가 IBS 치료에 이용될 수 있음을 시사하고 있다.

IBS에서 내장감각의 과민반응에 관한 1997년 American Gastroenterological Association Patient Care Committee의 결과를 요약하면 다음과 같다.

- ▶ IBS 환자에서 장관의 확장에 대한 감각 역치가 감소되어 있다.
- ▶ IBS 환자에서 정상적인 MMC에 대한 민감도가 증가되어 있다.
- ▶ IBS 환자에서 visceral pain이 정상인에 비하여 넓은 영역의 체표면으로 방사되거나 비정상적인 영역으로 방사된다.

3. 장관의 염증 (Gut inflammation)

IBS와 같은 증상을 호소하는 환자의 약 1/3은 위장관의 급성 염증 후에 발생한다. 이러한 증상은 감염이 완전히 소실된 이후에도 상당히 오래 지속될 수 있다. 감염을 일으킨 원인균에 의한 증상이라기 보다는 염증반응의 결과로 감각-운동기능의 장애를 초래할 것으로 생각되고 있다. 한 연구에서는 위장관염 후에 발생한 IBS 증상은 감염당시 정신과적인 소인(anxiety, depression, somatization, neurotic traits)이 더 높은 사람에서 많이 관찰되어, 정신과적인 소인이 있는 경우에 장관의 염증이 소실된 후에도 오랫동안 장관의 자극증상이 남아 IBS와 같은 증상을 유발할 수 있다고 보고하고 있다.

IBS 환자의 장 상피세포에서 담즙산에 대한 이온의 투과성이 증가되고 sugar의 흡수장애가 보고되고 있으며, IBS 환자의 장 점막에서 mast cells의 수가 증가되어 있음이 보고되면서

장 점막의 염증이 IBS의 병인의 하나로 거론되고 있다. 중추신경계, 장관, 그리고 mast cells 간에는 상호 연결통로가 있고 mast cells 같은 면역세포에는 neuropeptides에 대한 수용체가 있어 신경자극에 의해 면역세포들이 감작되고 이들 세포에서 cytokines, histamine, serotonin 등의 물질이 유리됨으로써 위장관의 기능을 조절하리라는 가설이 성립된다. 실제로 스트레스에 의하여 장관내 mast cells의 탈과립화(degranulation)가 관찰되었고, IBS 환자의 대장 점막에서 세포의 침윤이 정상인에 비해 많고 특히 설사를 주로하는 IBS환자에서 높았다는 보고가 있다. 이러한 장관의 염증은 평활근의 반응성을 변화시켜 수축력을 증가시키거나 감소시킴으로써 증상을 일으키지 않나 생각되지만 이 분야는 아직 연구 단계로 밝혀져야 할 부분이 많다.

4. 정신병태생리 (Psychopathology)

병원에 입원중인 IBS 환자들은 정상인에 비하여 불안 및 우울 증상이 더 심하고, 스트레스에 의하여 증상이 악화되며, 항우울제등 정신과적 약제 투여에 의하여 증상이 호전되는점 등으로 보아 정신과적 질환과의 연관성을 주장하고 있기도 하다. 그러나 이러한 연관성에 대한 대부분의 주장은 병원에 입원한 환자들을 대상으로 한 경우가 많으며, 병원을 찾지않는 사람들은 정상인과 다를 바 없다는 보고도 있어 정신병태학적 병인에 관하여는 이론이 많다. 최근에는 IBS 환자에 있어서 정신사회학적 장애를 가지고 있는 경우가 많고, 신체적 또는 성적학대(physical or sexual abuse)를 받은 경험이 많다는 보고도 있어 정신병태생리에 관한 연구가 더 필요한 상황이다.

V. 진 단

IBS의 진단은 기본적으로 유사한 증상을 나

타낼 수 있는 여러 가지 기질적인 질환을 배제하고 Rome criteria나 Manning criteria에 준하여 이루어 진다. 장관의 감염성질환, 염증성 장질환, 종양, 흡수장애, 약물에 의한 증상등과 감별을 해야한다(Table 3). 그러나 아래와 같은 증상은 과민성장증후군으로는 맞지 않는 소견으로 주의를 요한다(Table 4).

Table 3. 과민성장증후군의 감별진단

| |
|--|
| Inflammatory bowel disease |
| Gastrointestinal infections |
| Lactose intolerance |
| Endocrine tumors |
| Ischemic colitis |
| Diverticulitis |
| Radiation colitis |
| Colorectal carcinoma |
| Drugs |
| Microscopic colitis or collagenous colitis |
| Bacterial overgrowth |
| Malabsorption |

Table 4. 과민성장증후군에 맞지 않는 소견

| |
|--------------------|
| 고령에 시작된 증상 |
| 점차적으로 심해지는 증상 |
| 발열 |
| 체중감소 |
| 항문질환이 없는 직장출혈 |
| 지방변 (steatorrhea) |
| 탈수 |
| 장기간 경과후 새로운 증상의 출현 |

환자의 증상이 IBS에 합당한 소견을 보이면 우선적으로 기질적인 질환을 배제하기 위하여 일반혈액검사, 일반화학검사, 대변검사, 갑상선 호르몬 검사, S상 결장경검사 등을 시행하고 50세 이상에서는 대장조영술이나 대장내시경 검사를 고려할 수 있다.

증상에 따라서 경험적인 치료를 하게되는데 3-6주간의 치료에도 호전이 없으면 추가적인 검사를 시행할 수 있다. 변비가 주증상인 경우는 대장배출시간검사(colonic transit time), 배변조영술(defecography), 직장항문내압검사(anorectal manometry)를 시행하고 설사가 주

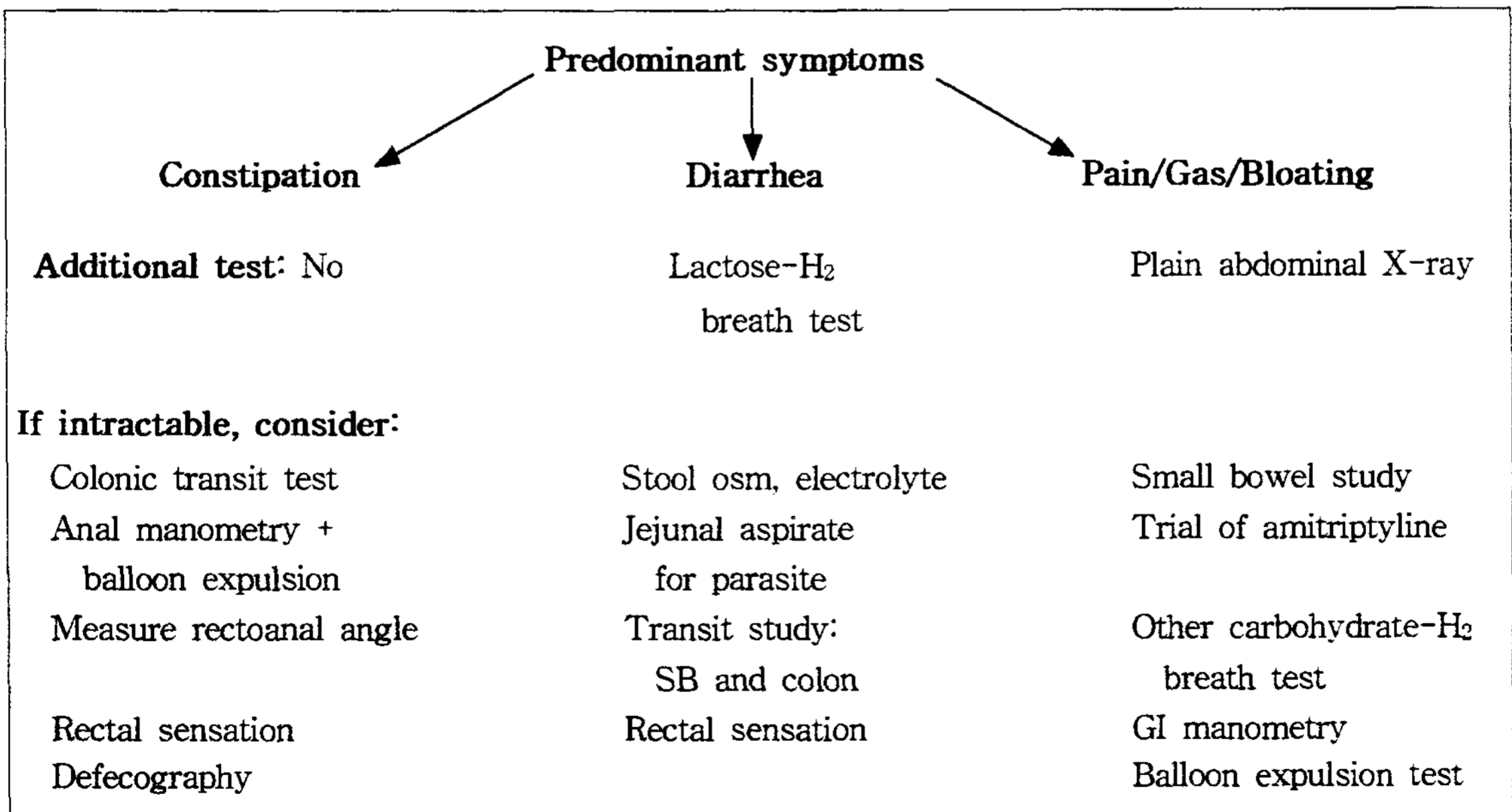


Fig. 1. 주증상에 기초한 추가평가

증상인 경우에는 유당수소호기검사(lactose H₂-breath test), 대변의 삼투압검사, 전해질검사, *Giardia lamblia* 검사를 위한 공장흡입검사(jejunal aspirate for parasite), 대장조직검사등을 시행해 볼 수 있다(Fig. 1).

VI. 치 료

과민성장증후군은 증상의 호전과 악화가 반복되는 질환으로 완치되는 경우는 드물다. 치료에 있어 중요한 것은 이 질환이 보다 심각한 다른 질환 즉 염증성장질환이나 암으로 이행되지 않는다는 점, 그리고 심각한 합병증을 초래하거나 생명에 위협이 되는 질환이 아니라는 점을 환자에게 주지시켜 환자가 안심할 수 있게 해준다. 그렇게 함으로써 불필요한 검사를 줄일 수 있다. 또한 환자가 병원을 찾게된 이유를 알아보는 것이 중요하다. 주위환경의 변화나 스트레스, 정신적인 갈등, 직장이나 가정내에서의 문제등을 알아보는것도 중요하다.

1. 식이요법

많은 환자들이 특정한 음식에 의하여 증상이 유발된다고 믿고 있지만 이를 증명하는 것은 쉽지 않다.

과민성장증후군 환자에 공통적으로 사용할 수 있는 식이요법으로는 고섬유 식이가 있다. 특히 변비를 주소로하는 IBS 환자에서 유용하며 섬유소의 섭취를 점진적으로 증량하여 하루 12-16 g씩 섭취토록 하면 증상완화에 도움이 된다. 고섬유 식이를 줄 때는 수분을 충분히 섭취하여야 변비를 개선시키는 효과가 있다. 그러나 고섬유 식이에 의하여 오히려 복부 팽만감이 올 수 있으며 이러한 환자들에게는 가스를 적게 만드는 psyllium 제제 (Metamucil, Konsyl, L.A. Formula)나 carbophil 제제 (Citrucel, Fibercon)가 도움이 된다. 이들제제는 친수성 교질로 장내의 물과 결합하여 변이 과도하게

묽어지는 것을 막아주기 때문에 설사에도 도움을 줄 수 있다.

설사가 주증상인 경우는 지방질이나 커피등의 섭취를 제한하고 금연을 하는 게 도움이 된다. 복통이 주증상인 경우는 커피나 차의 섭취를 제한하고, 복부팽만감을 심하게 호소하는 경우는 콩과류의 음식을 제한하는 게 좋다. 유당 분해효소가 결핍되어 있는 사람은 우유를 제한하는 것이 좋다.

2. 약물요법

식이요법으로도 조절이 되지 않으면 증상에 따라 약물요법을 시행할 수 있다.

1) 대장수축을 억제하는 약물

주로 설사가 주증상인 IBS 환자에서 대장 통과시간을 지연시킴으로써 증상을 완화시키는데 사용하며 anticholinergics (cimetropium bromide, octylonium bromide, dicyclomine), morphine derivatives (loperamide, diphenoxylate), calcium channel blockers (pinaverium bromide), papaverine derivatives (mebeverine), enkephalin analogue (trimebutine) 5-HT₃ antagonists등이 이용되고 있다.

이들 약제는 설사의 개선효과는 있으나 전신적인 부작용이 있을 수 있으며, 복통에 대해서는 효과가 덜하다고 알려져 있다.

2) 위장관 운동조절 약물

IBS에서 dopamine 길항제인 metoclopramide 나 domperidone에 대한 효과는 보고자 마다 달라 일치된 결과를 보이지 않고 있다.

이와는 달리 5-HT₄ agonist 이면서 5-HT₃ antagonist인 cisapride는 myenteric plexus에 작용 acetylcholine의 유리를 증가시킴으로써 장관의 운동을 증가시켜 가스제거나 변비에 이용되고 있다. 그러나 심한 변비에는 도움이 되지

않고, 치명적인 심장 부작용 때문에 사용이 제한되고 있다.

3) 정신과적 약물 (Psychotropic drugs)

IBS에서 정신병태생리적 연관성이 제시되면서 정신과적 약물들이 치료에 이용되고 있다. 쓰이는 약제로는 삼환계 항우울제인 amitriptyline, imipramine, doxepine 등과 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor)인 fluoxetine, sertraline, paroxetine 등이다. 저용량의 삼환계 항우울제는 위장관 통과시간을 단축시키고, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제는 통과시간을 단축시키나 확실한 기전은 알려져 있지 않다. 이러한 약물들의 효과는 정신과적인 질환에 쓰이는 용량에 비해 적은량에서도 진통효과를 보이며, 기존의 약제에 반응하지 않는 IBS 환자들에서 효과가 있다고 보고되고 있다. 이들 약제는 지속적으로 사용하여야 하기 때문에 환자의 증상의 정도를 고려하여 사용하여야 한다.

4) 내장 진통제 (Visceral analgesics)

IBS 환자에서 내장 감각의 과민반응이 병태생리의 하나로 인식되면서 내장감각의 과민반응을 억제한 약제가 개발되었다. Kappa 수용체에 작용하는 opioid agonist인 fedotozine은 장관의 운동에는 영향을 미치지 않고 내장의 통증감각을 억제하여 복통과 가스 팽만감을 호전시킨다고 보고되고 있다.

5-HT를 함유하고 있는 내재성 신경세포들이 내장의 감각을 조절하는데 관여하는 것으로 보이며 특히 5-HT₃와 5-HT₄ 수용체가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 항구토제로 알려진 5-HT₃ 길항제인 ondansetron은 복통을 완화시키고 변을 굳게 하며, alosetron은 설사형 IBS 환자에서 장기능을 회복시키고 통증을 줄여준다고 보고되고 있다. 5-HT₃ 수용체 항진제인 tegaserod는 변비형 IBS 환자에서 복통을

완화시키고, 복부 팽만감과 변비를 개선시키는 효과가 있다고 보고되고 있다. 이 밖에도 5-HT₄ 수용체 길항제인 piboserod는 설사형 IBS에서, 5-HT₄ 수용체 항진제인 prucalopride는 변비형 IBS에서 각각 연구가 진행중에 있다.

Somatostatin, leuproline이나 CCK 억제제등도 내장 감각을 변화 시킴으로써 증상을 개선시킬 수 있는 약제로 보고되고 있고 연구가 진행중이다.

VII. 결 론

과민성장증후군은 확실한 원인 없이 호전과 악화를 반복하는 만성적인 질환으로 매우 흔한 질환이다. 장관의 운동장애, 내장감각의 이상, 장관의 염증, 정신병태생리학적 문제등에 의하여 다양한 증상이 유발될 것으로 추정되지만 아직도 정확한 병태생리는 밝혀져 있지 않다. 증상에 대한 세심한 문진으로 기질적인 질환을 배제함으로써 진단이 가능하고, 개개인의 증상에 따라 적합한 치료방침을 정하는게 중요하다. 향후 과민성장증후군의 역학, 병태생리, 그리고 새로운 치료제에 관한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Mitchell CM, Drossman DA : *Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 92: 1282-1284, 1987.*
2. Drossman DA, Thompson WG : *The irritable bowel syndrome: review and a graded multicomponent treatment approach. Ann. Intern. Med. 116: 1009-1016, 1992.*

3. Manning AP, Thompson WD, Heaton KW : *Towards positive diagnosis in the irritable bowel syndrome. Br. Med. J. 2:653-654, 1978.*
4. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA : *Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 45(Suppl. II): 43-47, 1999.*
5. Kay L, Jørgensen T, Jensen KH : *The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. J. Intern Med. 236: 23-30, 1994.*
6. Sandler RS : *Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. Gastroenterology 99: 409-415, 1990.*
7. Bommelaer G, Rouch M, Dapoigny M, et al. : *Epidemiology of functional bowel disorders in apparently healthy people. Gastroenterol. Clin. Biol. 10: 7-12, 1986.*
8. Everhart JE, Renault PF : *Irritable bowel syndrome in an office-based practice in the United States. Gastroenterology 100: 998-1005, 1991.*
9. Atoba MA : *Irritable bowel syndrome in Nigerians. Dig. Dis. Sci. 33: 414-416, 1988.*
10. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. : *US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig. Dis. Sci. 38: 1569-1580, 1993.*
11. Gorard DA, Farthing MJG : *Intestinal motor function in irritable bowel syndrome. Dig. Dis. Sci. 12: 72-84, 1994.*
12. Kellow JE, Phillips SF : *Altered small bowel motility in irritable syndrome is correlated with symptoms. Gastroenterology 92: 1885-1893, 1987.*
13. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. : *Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut 47: 804-811, 2000.*
14. Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. : *The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. Gut 44: 400-406, 1999.*
15. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM : *Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. Dig. Dis. Sci. 25: 404-413, 1980.*
16. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ : *Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. Gut 31: 458-462, 1990.*
17. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M : *Serotonergic mediation of postprandial colonic tone and phasic responses in humans. Gut 35: 536-541, 1994.*
18. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. : *Altered rectal perception is a biological marker of patients with the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 109: 40-52, 1995.*
19. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, et al. : *Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat. Dig. Dis. Sci. 98: 1193-1198, 1994.*
20. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, et al. : *Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 112: 55-63, 1997.*

21. Goldberg PA, Kamm MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JR, Roth C : *Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT₃ antagonism (ondansetron)*. *Digestion* 57: 478-483, 1996.
22. Schmitt C, Krumholz S, Tanghe J, Hegglund J, Shi Y, Lefkowitz M : *Tegaserod, a partial 5-HT₄ agonist improves abdominal discomfort/pain in irritable bowel syndrome (IBS)*. *Gut* 45(Suppl. V): A258, 1999.
23. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, et al. : *Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis*. *Gastroenterol. Int.* 2: 92-95, 1989.
24. Tolliver BA, Herrera HL, DiPalma JA : *Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome*. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 176-178, 1994.
25. Coremans G, Dapoigny M, Muller-Lissner S, et al. : *Diagnostic procedures in irritable bowel syndrome*. *Digestion* 56: 76-84, 1995.
26. Talley NJ, Owen BK, Boyce P, Paterson K : *Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials*. *Am. J. Gastroenterol.* 91: 277-283, 1996.
27. Clouse RE : *Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes*. *Dig. Dis. Sci.* 39: 2352-2363, 1994.
28. 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. Pharm. Ther.* 13: 1149-1159, 1999.
29. Lacy BE, Yu S : *Tegaserod. A new 5-HT₄ agonist*. *J. Clin. Gastroenterol.* 34: 27-33, 2002.
30. Miner PB Jr, Nichols T Jr, Silvers DR, Joslyn A, Woods M : *The efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic constipation*. *Gastroenterology* 116: A1042, 1999.