

만성 피로증후군의 2000년도의 이해

박 태 흥*

서 론

약 20년 간 심한 피로감과 다른 증상들이 동반되는 증후군이 의사들의 관심을 많이 끌어들였다.

이 증후군은 여러 가지의 이름으로 불려져왔다.

즉 근육통성 뇌척수신경염(myalgic encephalomyelitis), 신경쇠약(neuasthenia), 아이스랜드 병 등으로 불리어 왔다.

1980년도 중반에는 심한 피로감과 여러 가지의 면역학적이상과 바이러스의 이상이 있는 여러 가지의 보고가 나왔다^(참고 1-3).

1988년 미국 질병통제국(CDC)은 이병을 만성피로증후군이라고 이름을 정하고 만성피로증후군의 진단을 위한 정의를 만들고^(참고 4), 그리고 이 진단 정의를 개정을 하였다.

(table 1)은 연구를 위한 진단정의이지 일반 의사들이 환자를 볼 때 쓰도록 만들어진 것은 아닌 것을 많은 의사들은 이해를 하지 못한다.

그리고 미국 질병통제국과 미국 국립보건원(NIH)는 연구에 박차를 가하고 이로 인하여 전 세계적 연구가 시작이 되었다.

지난 20년 간의 만성피로증후군에 관하여 알려진 것 대부분은 이런 노력에 의한 것이다.

일부 의사들은 만성피로증후군이 생물학적인과학적 근거가 없다고 말을 하고 우울증, 불안증 정도로 생각을 하고 그렇게 치료를 하고 있다(우리 나라 대부분의 환자들의 현실). 그래서 많은 환자들은 "IT'S ALL IN YOUR HEAD" 라고 듣는 경우가 대부분이다.

따라서 아래와 같은 연구결과로 이것이 사실이 아니라는 것을 밝히고자한다.

유병율

만성피로증후군은 성별과 나이에 관계없이 온다.

어린이(4-5세)로부터 노인에게까지 고루 분포가 되어 발병을 한다. 그리고 이병은 모든 나라, 종족 그리고 사회적, 경제적인 것과 무관하게 고루 발병을 한다.

이런 환자 중에서 가장 전형적인 환자는 30-40대의 여성들이다.

이 질환의 유병율은 현재까지 공식적으로 알려진 경우는 미국 질병통제국의 정의에 일치하는 경우로, 일반인들(병원을 가든 않가든)의 1000명에 1명이라고 알려져 있다^(참고 6)—이것은 그 후에 수

* 박태흥 만성피로클리닉 원장, 미국만성피로학회 정회원(E-mail : pth11246@hanmail.net)

정이 되어 미국켄사스주의 위치타시의 통계는 이와는 다르게 만성피로증후군과 유사한 증상을 나타내는 경우의 유병율은 인구의 25%라고 질병통계국은 발표를 하고있고 이런 것은 우리나라도 거의 비슷할 것으로 생각되고 있다. 그리고 병원을 찾는 환자의 유병율은 환자 100명당 1명이라는 발표가 있다^(참고 7).

최근 일본 후생성이 주관하여 조사한 일본의 만성피로의 유병율은 이와는 현저히 달라서 일본 인구의 67%가 만성피로에 시달리고 그중 40%는 6개월 이상 만성피로를 호소하고있다(일본 만성피로연구회 평성12년 보고)

임상적인 고찰

만성피로증후군의 정의(Table 1)에 해당하는 증상을 정상인이나, 혹은 다른 질병으로 만성피로를 호소하는 -즉 다발성 경화증, 우울증-환자보다 더 흔히 만성피로증후군 환자들에게 보고가 되고있다^(참고 8). 그리고 만성피로증후군 환자들에게는 case definition에서 보이는 증상 외에 anorexia, nausea, profuse night sweat, alcohol intolerance, dizziness CNS를 자극하는 여러 가지 약물, 유기용매, 심지어는 향수에까지 과민반응을 보인다^(참고 8).

persistent fatigue를 호소하는 대부분의 사람들과 달리 만성피로증후군 환자는 80%에서 sudden onset으로 오고 흔히 flue-like illness를 동반하여온다.

흔히 많은 환자들은 "감기 몸살같이 시작하였다가 이 몸살 증상이 전혀 가시지를 않습니다" 라고 이야기를 하는 경우가 대단히 흔하다.

<Table 1>

Classify as chronic fatigue syndrome if fatigue is sufficiently severe :of new or definite onset, not substantially alleviated by rest and result in substantial reduction of in previous level of occupational, educational, social and personal activities and Four or more of the following symptoms are concurrently present for 6 months:

1. impaired memory or concentration
2. sore throat
3. tender cervical or axillary lymph nodes.
4. muscle pain
5. multi-joint pain
6. new headache
7. unrefreshing
8. post-exertional malaise

Classify as idiopathic chronic fatigue if fatigue severity or symptom criteria for chronic fatigue syndrome are not met.

만성피로의 감별진단

만성피로를 가지고 병원을 찾는 환자들의 소수(2-5%)만 만성피로증후군 case definition에 맞는 증상을 가지고 있다. 동일하게 적은 수의 환자들은 anemia, hypothyroidism 혹은 발견이 안된 malignancy를 가지고 있다.

지난 30년 간 일을 하는 시간이 점차적으로 증가하여서^(참고 11) 만성피로를 호소하는 경우도 흔히 있다.

그러나 많은 경우는 원인을 알 수 없는 만성피로를 호소하는 경우도 대단히 많다.--idiopathic chronic fatigue-- 드물게 일부의 환자들은 증상을 조작하여 산재 신청 등을 하려고 하는 경우도 가끔 있다.

많은 만성 피로환자 중에서 만성피로증후군 환자를 구별하기란 어려운 일이다. 불행히도 현재의 case definition으로는 같은병리현상으로 병을

가진 만성피로증후군 환자를 가릴수 없는 경우가 많이 있다^(참고 12). 이런 경우를 위해서 일선에서 환자를 보는 의사들을 위해서는 다른 DR.GOLDSTEIN이 만든 criteria를 사용한다.

우울증(depression)과 만성피로증후군의 차이

비록 일부의 만성피로(chronic fatigue)환자들이 우울증을 앓고있으나, 시간이 지날수록 점점 많은 증거들은 만성피로증후군의 증상들이 단지 우울증만은 아니라는 사실을 밝혀주고 있다.

첫째, 만성피로증후군의 일부의 증상들은 정신과적질환의 증상과 비슷하나 그러나 많은 다른 증상들 즉 --sore throat, adenopathy, arthralgia, post-exertional malaise 등은 정신과 질환의 특징적인 증상들이 아니다. 실제로 만성피로증후군에는 anhedonia,guilt and lack of motivation등 우울증에 특유한 증상들이 없다^(참고 13).

둘째, 우울증에는 HPA-AXIS(hypothalamic-pituitary adrenal axis)의 up-regulation으로 인하여 hypercortisolism을 가지고 오나 만성피로증후군에서는 HPA-AXIS의 down-regulation으로 인하여 hypocortisolism을 가지고 온다^(참고 14).

셋째, 항우울제를 만성피로증후군환자에 사용하면 증상의 호전이 없다. 일부의 우울증을 동반한 만성피로증후군 환자에서도 호전반응이 없다^(참고 15).

끝으로 대략 25-60%의 만성피로증후군 환자들이 정신과 interview를 하면 발병전후에 상관 없이 그들의 일생 중에서 우울증을 앓은 일이 없다. 대부분의 우울증의 병력을 가진 환자에서도 현재의 증상이 활동성인 정신과적인 질환으로 설명이 안되는 경우가 많다.

중추신경계 이상의 증거들

만성피로증후군환자들은 흔히 중추신경계에 이상이 있는 증상들을 호소한다--집중력의 저하, 기억력저하 photophobia, paresthesia 등-- 우리의 경험으로는 5-15%의 환자에서, 거의 대부분 발병후 첫 6개월 안에 일시적으로 focal CNS의 손상된 증상들을 볼 수가 있다.--paresis, visual loss 혹은 confusion-- 등이다. 이런 증상들은 재 발이 되거나 다른 neurological or medical condition으로 진행되지는 않았다. 만성피로증후군환자의 중추신경계의 여러 검사는 많은 이상소견을 보여주고 있다. MRI는 정상인보다 더 흔히 만성피로증후군 환자에게서 하얀 반점이 white matter 에 보인다^(참고 22-24).

대부분의 이 반점들은 subcortical white matter 에 있고 가끔은 깊은 곳에도 있다 -- 즉 basal ganglia등에 보통 만성피로증후군의 MRI 상 이상은 다발성 경화증과는 다르다--즉 다발성 경화증은 큰 plaque가 periventricular area에 있는 것이 특징이다. 만성피로증후군환자의 하얀 반점들은 흔히 arteriolar inflammation이나 demyelination을 의미한다.

SPECT(single-photone emission computed tomography)에 이상도 우울증 환자나 정상인에서보다 더 많이 발견되고있다^(참고 25,26).

실제로 만성피로증후군환자의 spect scan의 이상현상들은 실제로 AIDS환자의 encephalopathy에서 보이는 소견과 대단히 흡사하다. 이런 현상의 가장 적합한 설명은 작은 혈관의 혈류 감소나 신경세포의 기능의 이상으로 온다는 것이다.

그리고 교감신경 부교감신경의 이상도 만성피로증후군 환자에서 보인다. 이런 이상현상은 tilt-table test에서 가장 흔히 볼 수 있다^(참고27-30). 75

도의 각도로 비스듬히 환자를 세우고 있으면 환자들은 흔히 저혈압과 빈맥이 보인다. 이러한 소견들을 NMH(neurally mediated hypotension)이라고 부른다. 한 연구 결과를 보면 우울증 등 정신과 질환은 이런 현상이 오지 않는다고 한다^(참고 30) 이런 저혈압을 가진 환자의 많은 숫자는 salt water와 fludrocortisone으로 증상의 호전을 가지고 온다.

많은 연구들은 hypothalamus의 기능의 이상을 보고하고 있다. 그리고 중요한 것은 CRH(cortico-trophine releasing hormone)을 release하는 세포들에 기능이상이 hypothalamus에서 보이고 있다^(참고 14) 그리고 serotonergic 과 noradrenergic pathway에 이상도 보인다^(참고 31-36) 예를 들면 5-hydroxy indoleacetic acid, arginine- vasopressin, 5-hydroxytryptamin prolactin의 대사에 이상을 보이고 이런 현상은 우울증환자에서 보이는 소견과는 정 반대이다. 이런 이상이 hypothalamus의 기능이상과 관련이 있고 많은 만성피로증후군 환자의 증상을 나타내는 것으로 보이고 있다^(참고 37)

만성 면역 이상 항진의 증거들

현재 만성피로증후군 환자의 면역이상의 연구가 많이 진행되고 있다.

그중 가장 일정하게 강하게 나타나는 면역이상은 CD8+ cytotoxic T-CELL의 증가와^(참고 52) NK-CELL(natural killer cell)의 기능저하이다^(참고 53-58)

다른 보고들은 circulating immune complex, immune-globulin G가 증가하고 여러 가지의 autoantibody가 생성된다는 것이다^(참고 59-61).

일부의 연구는 이런 면역의 이상이 cytokine의 증가를 가지고 오고 이것이 뇌 전달 물질 기능에 이상을 가지고 오며 만성피로증후군의 증상을 나

타낸다고 보고를 하고 있다.

감염 인자의 가능성

많은 환자들은 만성피로증후군이 flue-like illness(몸살증상을 가진 병)로 시작한다고 말한다.

그리고 일부의 만성피로증후군 증상은 만성적인 감염인 것 같은 증상을 주기도 한다.

그리고 만성피로증후군에서 만성적인 면역항진 현상은 만성적인 염증과정이 있다는 것을 암시하기도 한다.

그럼에도 만성피로증후군에 감염에서 온다는 확실한 증거는 없다.

만성피로증후군을 연구하는 많은 의사, 연구자들은 감염인자가 이병을 유발하고 그리고 그 증상들을 계속시킨다고 믿고있으나, 그러나 실제로 이병이 에이즈에서 HIV 처럼 한가지의 감염인자로 온다고 생각 하는 사람은 드물다.

일부의 만성피로증후군에서 만성적인 활동성인 여러 가지 바이러스의 감염의 증거들을 보인다. 1980년도 중반에 human herpes virus의 일종인 Epstein-Barr Virus가 관심의 초점이 된일이 있었다.

만성피로증후군에서 EBV가 재활성화 되지만^(참고 2,3), 그러나 EBV가 만성피로증후군에 중심적인 역할을 한다고 믿는 사람은 거의 없다. 드물게 만성피로증후군이 infectious mononucleosis 후에 오는 경우가 있지만 이런 경우는 I.M.가 CFS를 유발한 경우이지 그 원인이 된다고는 믿지를 않는다.

여러 가지의 연구로 보면 human herpes virus-6(HHV-6)가 CFS환자에서 많이 활성화된다고 보고를 하고 있다^(참고 22,63-67). 그러나 이 바이러스가 이병의 원인이라는 증거에는 부정적인 반응이 대부분이다. 일부에서는 enterovirus가 관련이 있다고 하나^(참고 68-72) 다른 일부에서는 부

정적인 보고를 하고 있다^(참고 73-75)

일부의 보고는 retrovirus가 원인이라는^(참고 77) 주장을 하고있으나 다른 연구결과들은 이에 부정적인 결과를 보이고있다^(참고 78-80)

많은 만성피로증후군 환자에서 만성바이러스의 감염이라는 간접적인 증거로 antiviral lymphocyte system인 2-5A pathway에 이상을 보고하고 있다. 이 antiviral pathway가 CFS 환자에서 대부분 활성화 되어있다^(참고 85,86).

끝으로 일부환자에서는 CFS가 잘 알려진 급성 감염 후에 오는 경우도 있다. 즉 acute infect. mononucleosis의 경우나, 혹은 확실한 진단을 가진 그리고 치료가 LYME병후에도 오는 것으로 알려져 있다^(참고 87,88).

<Table 2> NIH-recommended laboratory tests in patients with chronic fatigue

<standard test>
complete blood count with white blood cell diff. ESR
Urinalysis
BUN/CREATININE,ELECROLYTES
GLUCOSE
CALCIUM.PHOSPHORUS
TSH
SGPT
ALK.Pase
Total Protein,albumin,and globulin

<optional test as indicated>
ANA(antinuclear antibody)
Serum cortisol
RF(rheumatoid factor)
Immunoglobulin levels
Tuberculine skin test
Lyme serology
HIV serology

요약

많은 만성피로를 호소하는 환자들이 병원에 오나 진단기준에 일치하는 환자는 많지는 않다. 실제로 진단기준에 맞는 환자들도 여러 가지의원인으로 오는 heterogenous 한 것으로 생각이 된다. CFS진단을 확실히 하는 검사는 아직 없다. 그리고 여러가지의 복합적인 치료가 유효한 것으로 알려져 있다.

아직 이병의 pathophysiology는 잘 모르나 점점 증가하는 연구결과로 보면 객관적인 biologic process에 이상이 있다는 것을 보여준다. 특히 중추신경계의 이상, 만성적인 면역항진현상 그리고 잠재성 바이러스의 재활성화이다.

참 고 문 헌

1. Dubois, R. E., Seeley, J. K. et al. (1984). Chronic Mononucleosis Syndrome, So. med. J 77:1376-82.
2. Jones, J. F., Ray, C. G. et al. (1985). Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patient with persistent unexplained illness Ann. of Intern. Med 102:1-7.
3. Straus, S. E., Tosato, G. et al. (1985). Persisting illness and fatigue in adults with evidence of EBV infection:Ann of Intern. Med. 102:7-16.
4. Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gants, N. M. et al. Chronic fatigue syndrome Working Case Definition. Ann. Intern. Med.108:387-89.
5. Fukuda, K., Strauss, S. E., Hickie, I. et al. The Chronic Fatigue Syndrome :a comprehensive approach to its

- definition and study *Ann. Intern. Med.* 121:953-59.
6. Buchawald, D., Umali, P. et al. (1955). Chronic fatigue and Chronic fatigue Syndrome: prevalence in Pacific Northwest health care system *Ann. Intern. Med.* 123:81-88.
 7. Bates, D. W., Schmitt, W., Buchawald, D. et al. Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome and fatigue in primary care practice *Arch. Intern. Med.* 153:2759-65.
 8. Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., Geiger, A. M. et al. (1966). An examination of the Working case definition of Chronic fatigue syndrome: *Am. J. Med.* 100: 56-64.
 9. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff et al. Chronic fatigue syndrome in primary care: prevalence, patient characteristic and outcome.
 10. Manu, P., Mathews, D. A., Lane, T. J. (1988). The mental health of patients with a chief complaints of Chronic fatigue: *Arch. Intern. Med.* 148:2213-17.
 11. Schor, J. B. (1992). The overworked americans, New york, Basic Book.
 12. Pawlikowska, T., Calde, T., Hirsch, S. R. (1994). Population based study of fatigue and Psychological stress. *Br. Med. J.* 308:763-66.
 13. Powell, R., Dolan, R., Wessely, S. (1990). Attribution and Self-esteem in depression and chronic fatigue syndrome.
 14. Demitrack, M. A., Dale, J. K., Straus, S. E. et al. (1991). Evidence of impaired activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*
 15. Taerk, G. S., Toner, B. B. et al. (1987). *Depression in patients with neuromyoasthenia*(benign myalgic encephalomyelitis)
 16. Tae, G. S., Toner, B. B., S. al. it, I. E. et al. (1987). Depression in patients with neuromyoasthenia(benign myalgic encephalomyelitis) *Int. J. Psych. Med.* 17: 49-56.
 17. Wessly, S., Powell, R. (1989). Chronic Fatigue Syndrome : a comparision of postviral chronic fatigue with neuromuscular and affective disorder. *J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry* 52: 940-48.
 18. Hicki, I., Lloyd, A., Wakerfield, D. et al. (1990). The psychiatric status of patients with the Chronic Fatigue Syndrome. *Br. J. Psychiatry.* 156:534-40.
 19. Kruesi, M. J. P., Dale, J., Strauss, S. E. (1989). Psychiatric Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. *J. Clin. Psychiatry.* 50:53-56.
 20. Katon, W. J., Buchawald, D. S., Simon, G. E. et al. (1991). Psychiatric Illness in Patients with Chronic Fatigue Syndrome with rheumatoid arthritis. *J. Gen. Intern. Med.* 6:277-85
 21. Pepper, C. M., Krupp, L. B., Friedberg, F. et al. A comparision of Neuropsychiatric characteristics in Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis and major depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neuroscience.* 5:200-5,
 22. Buchawald, D., Cheney, P. R., Peterson,

- D. L. et al. (1992). A Chronic Illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active human herpes virus type 6 infection. Ann of Intern. Med. *116*:103-13.
23. Schwartz, R. B., Garada, B. M., Komaroff, A. L. (1994). Detection of Intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome : comparison of MR imaging and SPECT. Ame.J. Reontgenology, *162*:935-41.
24. Natelson, B. H., Cohen, J. M., Brassloff, et al. (1993). A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with chronic fatigue syndrome. J. Neurolog. Scie. *120*:213-17.
25. Ichise, M., Salit, I. E., Abbey, S. E. et al. (1992). assessment of cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT.in chronic fatigue syndrome. Nucl.med. Commun. *13*:767-72.
26. Schwartz, B. F., Komaroff, A. L., Garada, B. M. et al. (1994). SPECT. imaging of the brain:comparison findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major depression. Am. J Roentgenology, *162*:943-51.
27. Rowe, P. C., Bou-Holaigah, I., Kan, J. et al. (1995). Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? Lancet, *345*:623-24.
28. Bou-Holaigah, I., Row, P. C., Kan, J. et al. The relationship between neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. JAMA, *274*:961-967.
29. Sisto, S. A., Tapp, W., Drastal, S., et al. (1955). Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with chronic fatigue syndrome. Clin. Auton. Res. *5*:139-43.
30. Freeman, R., Komaroff, A. L. (1997) Does the chronic fatigue syndrome involved the autonomic nervous system? Am.J. Med. *102*:357-62.
31. Demitrack, M. A., Gold, P. W., Dale, J. K. et al. (1992). Plasma and cerebrospinal fluid monamine metabolism in patients with chronic fatigue syndrome : Bio. Psychiatry, *32*:1065-77.
32. Bakeit, A. M. O., Behan, P. O., Watson, W. S. et al. (1992). Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with postviral fatigue syndrome Acta Neurol. Scand. *87*:234-38.
34. Bearn, J., Allian, T., Coskeran, P. et al. (1995). Neuroendocrine responses to d-fenfluramin and insuline induced hypoglycemia in chronic fatigue syndrome. Can J Psychiatry *37*:245-57.
35. Cleare, A. J., Bearn, J., Allison, T. et al. (1995). Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. J. Affect. Disorder. *35*:283-89.
36. Cleare, A. J., O'keane, V. (1996). Re: endocrine responses to fenfluramin challege in the chronic fatigue syndrome. Can. J Psychiatry, *41*:129-31.
37. Scott, L. V., Dinan, T. G. (1996). The neuroendocrinology of J. Chronic Fatig. Synd. *2*:49-59.

38. Furman, J. M. R. (1991). Testing of Vestibular function in the chronic fatigue syndrome. Rev. Infec. Dis 13(suppl.1): S109-11.
39. Ash_Bernal, R., Wall, C. III, Komaroff, A. L. et al. (1995). vestibular function test in patients with the chronic fatigue syndrome Acta. Otolary. 115:9-17.
40. Altay, H. T., Abbey, S. E., Toner, B. R. et al. (1990). the neuropsychological dimension of chronic fatigue syndrome. Int. J Psych. Med. 20:141-49.
41. Johnson, S. K., Deluca, J., Diamond, B. J. et al. Selective impairments of auditory processing in chronic fatigue syndrome Percep. Motor. Skills 83:51-62.
42. Sandman, C. A., Barron, J. L., Nackoul, K. et al. (1993). memory deficit associated with the chronic fatigue syndrome Biol. Psych. 33:618-23.
43. Deluca, J., Johnson, S. K., Natelson, B. H. (1993). Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. Arch. Neurology. 50:301-4.
44. Ray, C., Phillips, L., Weir, W. R. C. (1993). Quality of attention in chronic fatigue syndrome. Br. J. Clin.Psycho. 32: 357-64.
45. McDonald, E., Cope, H., David, A. (1993). Cognitive impairment in patients with chronic fatigue: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 56:812-15.
46. Johnson, S. K., DEluca, J., Fiedler, N. et al. (1994). Cognitive function of patients with chronic fatigue syndrome Clin. Infect. Dis 18(suppl.1):S 84-5.
47. Schmalig, K. b., DiClementi, J. D., Cullum, C. M. et al. (1994). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and depression Psychoso. Med. 56:383-88.
48. DeLuca, J., Johnson, S. K. et al. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression J. Neurol. Neurosurg. Pshchiatry, 58:38-43.
49. Moss-Morris, R., Petrie, K. J. et al. (1996). Neuropsychological Deficits in chronic fatigue syndrome. J. Neurol, Neurosurg. Psych. 60:474-77.
50. Marcel, B., Komaroff, A. L., Fagioli, L. R. et al. (1996). Cognitive deficit in chronic fatigue syndrome. Biol. Psych. 40:535-41.
51. Lutgendorf, S., Klimas, N. G., Antonio, M. et al. (1995). Relationship of cognitive difficulties to immune measure,depression and burden in chronic fatigue syndrome. J. Chronic Fatigue Syndrome, 1:23-41.
52. Landay, A. L., Jessop, C. et al. (1991). Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. Lancet, 338:707-12.
53. Caligiuri, M., Murray, C., Buchawald, D. et. al. (1987). Phenotypic and functional deficit of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. J. Immunol. 139:3306-13.
54. Aoki, T., Usuda, Y., Miyakoshi, H. et al. (1987). Low Natural Killer Cell Syndrome. Nat Immun. Cell Growth Regul 6:116-28.
55. Wakiguchi, H., Fujieda, M., Matsumoto,

- K. et al. (1988). Defective killer cell activity in patients with chronic active Epstein-Barr Virus Infection. Acta Med Okayama, 42:137-42.
56. Eby, N. I., Grufferman, S., Huang, M. et al. (1989). *Natural Killer Cell Activity in chronic fatigue immune dysfunction syndrome*. In *Natural Killer Cells and Host Defence*, ed. EW Ades, C Lopez. Basel: Karger pp 141-45.
57. Morrison, L. J. A., Behan, W. M. H., Behan, P. O. (1991). Changes in natural killer cell phenotype in patients with post-viral fatigue syndrome Clin. Exp. Immunol. 83:441-46.
58. Narker, E., Fujimura, S. F. et al. (1994). Immunologic abnormality in the chronic fatigue syndrome Clin. Inf. Dis. 18:S136-41.
59. Bates, D. W., Buchwald, D., Lee, J. et al. (1995). Clinical laboratory findings in patients with chronic fatigue syndrome Arch. Int. Med. 155:97-103.
60. von Mikecz, A., Konstantinov, K., Buchwald, D. S. et al. (1996). autoantibodies to nuclear envelop antigens in chronic fatigue syndrome J. Clin. Invest. 98: 1888-96.
61. von Mikecz, Konstantinov, K., Buchwald, D. S. et al. (1997). High frequency of autoantibodies to insoluble cellular antigens in patients with chronic fatigue syndrome Arch. Rheum. 40: 295-305.
62. Peakman, M., Deale, A., Field, R. et al. (1997). Clinical improvement is not associated with lymphocyte subsets of function or activation.
63. Joseph, S. F., Henry, B., et al. (1991). HHV-6 reactivation in chronic fatigue syndrome. Lancet. 337: 1346-47.
64. Yalcin, S., Kuratsune, H., Yamaguchi, K. et al. (1994). Prevalence of human herpes-6 variants A and B in patient with chronic fatigue syndrome. Microbiolog. Immunolog. 38:587-90.
65. Di Luca, D., Zorenon, M. et al. (1995). Human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in chronic fatigue syndrome. L. Clin. Microbiolog. 33: 1660-61.
66. Patnaik, M., Komaroff, A. L., Conley, E. et al. (1995). Prevalence of IgM antibody to human herpes virus-6 early antigen.
67. Zorenon, M., Rukh, G. et al. Active HHV-6 infection in chronic fatigue syndrome patients in Italy. J. Chronic Fatigue Syndrome.
68. Archard, L. C., Bowles, N. E., Behan, P. O. et al. (1988). Postviral Fatigue Syndrome : persistence of enterovirus RNA in muscle and elevated creatinine kinase J. R. Soc. Med. 81:326-29.
69. Cunningham, L., Bowles, N. E., Lane, R. J. M. et al. (1990). Persistence of enteroviral RNA in chronic fatigue syndrome is associated with the abnormal production of equal amount of positive and negative strands of enteroviral RNA J. Gen. Viro. 71: 1399- 402.
70. Gow, J. W., Behan, W. M. H. et al. (1991). Enteroviral RNA sequences detected by polymerase chain reaction in muscle of patients with postviral

- fatigue syndrome. Br. Med. J. *302*: 692-96.
71. Bowles, N. E., Baystone, T. A. et al. (1993). persistence of enteroviral RNA in muscle biopsy of chronic fatigue syndrome patients. J. Med. *24*:145-60.
72. Clements, G. B., MCGarry, F. et al. (1995). Detection of enterovirus specific-RNA in serum:the relationship to chronic fatigue. J. Med. Virol. *45*: 156-61.
73. Lindh, S., Samuelson, A. et al. (1996). Failure to find enterovirus in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. J. Chron. Fatig. Syndrome: *2*:84-85.
74. Swanik, C. M. A. Melchers, W. J. G. et al. (1994). enterovirus and the chronic fatigue syndrome. Clin. Infect. Dis. *19*:860-64.
75. McARD, A., Jackson, M. J. et al. (1996). Investigation by polymerase chain reaction of enterovirus infection in patients with chronic fatigue syndrome. Clin.Sci. *90*:295-300.
76. Nairn, C., Galbraith, D. N. et al. (1995). comparison of Coxacki B. neutralization. J. Med. Virol. *46*:310-13.
77. Defreitus, E., Cheney, P. R. et al. (1991). Retroviral sequences in the chronic fatigue syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. *88*: 2922-26.
78. Gow, J. w., Simpson, K., et al. (1992). Search for retrovirus in chronic fatigue syndrome. J. Clin. Path. *45*:1058-61.
79. Khan, A. S., Chapman, L. E. et al. (1993). assessment of retroviral sequence in adults with chronic fatigue syndrome Ann.of Intern. Med. *118*:241-45.
80. Honda, M., Kitamura, K., Nakasone, T. et al. (1993). Japaneses patients with chronic fatigue syndrome are negative for known retroviral infections. Microbiol. Immunology. *37*:779-84.
81. Nakaya, T., Takahashi, H. et al. (1996). Demonstration of Borna Virus RNA in Japanese patients with chronic fatigue syndrome FEBS. Lett. *378*:145-49.
82. Dobbins, J. G., Lipkin, Wi, et al. (1996). Borna disease virus in the Atlanta CFS-case control study. J. Chro. Fatig. Syndrome. *2*:82-83.
83. Bode, L., Rantam, F. A. et al. (1966). First isolates of infectious human borna disease virus from patients with mood disorder. Mol. Psychiatry. *1*:200-12.
84. Bode, L., Dietrich, D. E. et al. (1997). Amantadine and human borna virus disease. Lancet. *349*:178-79.
85. Suhandolnik, R. J., Hitzges, P. et al. (1994). upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L Antiviral Pathways in chronic fatigue syndrome. Clin. Infect. Dis. *18*: S96-104.
86. Suhandolnik, R. J., Peterson, D. L. et al. (1996). Further evidence for biochemical defects in the 2-5A pathway in chronic fatigue syndrome.
87. Sigal, L. H. (1990). Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. Am. J Med. *88*: 577-81.
88. Dinerman, H. Steere, A. C. (1992).

Lyme disease associated with fibromyalgia.
Ann. of Intern. Med. 117: 281-85.
89. Schluederberg, A., Straus, S. E.
Peterson, P. et al. (1992). chronic

fatigue syndrome research;definition
and medical outcome assessment. Ann.
Intern. Med. 117: 325-31.