

만성 피로증후군

정승필 · 이근미

영남대학교 의과대학 가정의학교실

Chronic Fatigue Syndrome

Seung Pil Jung, Keun Mi Lee

*Department of Family Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

The chronic fatigue immune dysfunction syndrome (abbreviated CFIDS or CFS) is a disorder characterized by debilitating fatigue(over 6 months.), along with cognitive, musculoskeletal, and sleep abnormalities. The etiology of this illness is unlikely to be a single agent. Findings to date suggest that physiological and psychological factors work together to predispose and perpetuate the illness. Diagnosis is made difficult by the nonspecific clinical findings and no available diagnostic testing. With no known cause or cure for the chronic fatigue and immune dysfunction syndrome, treatment is based on relieving symptoms and improving the quality of life of affected patients. There is emerging evidence that chronic fatigue syndrome may be familial. In the future, studies will examine the extent to which genetic and environmental factors play a role in the development of chronic fatigue syndrome. Most patients with CFS have psychiatric problems such as a generalized anxiety disorder, or major or minor depression, therefore, these mental health disorders may be correlated with the pathophysiology of the CFS. The treatment for CFS must be individualized, due to the heterogeneity of the CFS population. Also the treatment of CFS is built on a foundation of patient-physician relationship, respect and advocacy.

Key Words: Chronic fatigue syndrome, CFS, CFIDS

서 론

만성 피로 및 면역부전 증후군(Chronic Fatigue syndrome-이하 CFS or Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome-이하 CFIDS)은 심한 지속적인 피로와 관련된 증상군을 말한다. 주 증상은 일상생활에 지장을 줄 정도의 피로로, 불면증, 통증, 깜박 잊어버림, 집중력 저하, 단어 선택력 및 판단력의 저하, 갈증, 장 기능 약화, 재발성 감염 및 조금만 움직여도 피로함 등의 관련 증상을 보일 수 있다. 이와 관련된 문제로는 근막통증증후군(fibromyalgia)과 근육의 특정 부위 압통도 있다.

만성 피로증후군의 정의

만성 피로증후군을 진단할 수 있는 유효한 검사실 검사는 아직 없다. 다만 확립된 검사

를 통하여 원인이 명백한 타 질환을 배제할 수는 있다. 일단 질환들을 배제하고 난 후 미국 Centers for disease control and prevention (CDC)의 기준을 사용하여 증후군으로 분류할 수 있다.¹⁾ 그러나 실제 임상에서 만성 피로 환자들의 치료와 연구는 Table 1의 CDC 기준에 맞지 않는 경우가 많다.²⁾

역 학

만성 피로증후군의 유병율을 추정한다는 것은 매우 어렵다. 왜냐하면 정의나, 진단 및 연구 대상자의 특징에 따라 차이가 날 수 있기 때문이다.³⁾ 그럼에도 불구하고 유병율은 성인 집단의 경우 0.007~2.8%,⁴⁻⁶⁾ 일차 진료클리닉에서 0.006~3%,^{7, 8)} 정도 보고하고 있다. 한국의 경우 일차의료 기관을 방문한 사람들을 대상으로 한 연구에서 만성 피로증후군에 해당하

Table 1. Centers for disease control and prevention(CDC) criteria of Chronic fatigue syndrome

Primary symptom

Incapacitating fatigue that is: new or definite onset(not since birth) unexplained by other medical cause, lasts for at least six months(from onset, not necessarily from when the patient becomes aware that the fatigue is an ongoing symptom) and is not improved by rest.

Additional symptoms

The fatigue must be accompanied by a minimum of 4 of the following eight symptoms:

- 1) Impairment of short-term memory and concentration
- 2) Sore throat
- 3) Tender lymph nodes
- 4) Muscle pain
- 5) Multi-joint pain
- 6) Headaches of a new type, pattern, or severity
- 7) Unrefreshing sleep or insomnia
- 8) Post-exertional malaise (fatigue lasting more than 24 hours after exertion)

는 환자는 약 0.6% 정도 된다.⁹⁾

임상양상 및 동반증상들

만성 피로증후군에서 환자들이 호소하는 가장 큰 증상은 피로이다. 대개는 피로가 감기나 독감과 같은 증상과 동반해서 나타나지만,^{10, 11)} 증상이 소실되어도 환자는 점차 피로가 심해지게 된다. 대부분의 환자들은 식욕부진, 오심, 밤에 땀이 흠뻑젖음, 어지러움, 술이나 중추신경계통 약물에 약한 증상을 보이게 된다.¹²⁾ 또한 이런 환자들은 일상생활이나 가족, 사회 관계 그리고 직장 등에서 종종 문제를 일으키게 되고 업무 능력의 저하나 기능장애를 초래하게 된다.^{13, 14)} 만성 피로감 외에도 근막통증 증후군, 여러 화학적 민감성, 과민성 증후군, 악관절 통증을 동반할 수 있다.¹⁵⁾ 실제 근막통증 증후군을 가진 환자의 20~70%는 만성 피로증후군의 진단기준에 해당되는데,¹⁶⁾ 이러한 이유로 인하여 이들이 동일한 생의학 및 신경사회학적 기전으로 인한 증상이라고 간주되는 경우가 있다.¹⁷⁾

병태 생리

많은 연구에도 불구하고 만성 피로증후군의 원인은 아직 확실히 알려져 있지 않다. 이와 같은 인자들이 단일 혹은 복합적인 상호작용을 통하여 증상을 야기하게 되며, 여기에 정신사회학적 요인들도 관여하는 것으로 보인다.¹⁸⁾ 최근에 연구되고 있는 원인인자들에 관한 내용을 소개해 보고자 한다.

1. 유전학적 연구

만성 피로증후군 환자의 가족연구에서 대조군보다 높은 증상 유병상태를 보인다는 연구¹⁹⁾와 쌍둥이 연구를 통한 유전 및 환경적 요인이 복합적으로 작용한다는 연구²⁰⁾가 있으며, 특히 일란성에 비해 일란성 쌍둥이에게 유병율이 높은 것으로 나타나, 만성피로 증후군과 유전학적 소인이 관련있다는 것을 시사한다.²¹⁾

2. 중추신경계 장애

만성 피로 증후군에서 나타나는 몇 가지 증상, 즉 집중력장애, 주의력 및 기억력 감퇴, 두통 등은 중추신경계통의 이상과 관련이 있음을 시사한다. 피로 증후군을 가진 환자들의 중추신경계의 구조적, 기능적 변화와 영상학적 이상 그리고 신경전달 물질 및 지각력 검사 등에 관한 연구들이 있다.

1) 신경영상 연구

주로 Magnetic resonance imaging(MRI)와 Single photon emission tomography(SPECT)를 이용하여 뇌의 특정한 부위의 구조적 변화가 연구되고 있지만, 이들 연구결과와 증후군과의 기능적 관련성 및 임상적 유용성을 가지기에는 좀 더 연구가 필요하다.²²⁾

2) 신경정신학적 연구

만성 피로증후군 환자들은 정보전달능력, 업무 기억능력 및 정보습득 능력 저하로 인하여 주의력과 정보처리 관련 업무에서 상당한 장애를 느끼게 되며, 업무능력의 감소를 초래하게 된다.^{23, 24)}

3) 신경내분비학적 연구

최근 여러 연구에서 보면 만성 피로증후군 환자

에서 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis) 및 세로토닌 대사 이상이 발견되었다.²⁵⁾ 만성피로 증후군의 1/3에서 저코티졸증을 가지고 있는 것으로 나타났으며, 이들에게 중추신경계의 세로토닌 대사 이상으로 혈청 프로락틴 수치가 상승하는 것으로 보인다.²⁶⁾

3. 면역기능장애 연구

만성 피로증후군 환자에서 흔히 발견되는 소견은 특정 항원표식자를 갖는 CD8+ cytotoxic T-세포 수의 증가²⁷⁾와 자연살해세포 기능부전이다.²⁸⁾ 그러나 이런 소견들이 증후군의 증상과 어떤 관련성을 가지는지 아직 알려지지 않고 있다. 아직까지 만성 피로증후군을 진단할 수 있는 면역학적 검사는 없는 실정이다.²⁹⁾

4. 감염원 연구

현재까지 알려진 감염원으로서의 인자들은 Epstein-Barr virus, human herpes 6, group B coxsackie virus, human T-cell lymphotropic virus II, hepatitis C, enterovirus, retrovirus 등이 있다.³⁰⁾ 많은 연구들이 감염원에 대한 강력한 표식자를 규명하는 데 초점을 맞추고 있지만, 아직까지 특정 감염원이 증후군을 유발한다는 증거를 발견하지 못했으며,³¹⁾ 더욱이 항바이러스 제제가 증상을 호전시키는 데 별 도움이 되지 못한다는 것이다.³²⁾

5. 수면 장애

만성 피로증후군 환자는 잠들기가 어렵고, 잠이 쉽게 깨며(숙면을 취하지 못함), 낮시간에 깜빡깜빡 조는 경향이 정상인이나 타 만성질환자보다 높다.³³⁾ 그러나 수면장애 검사에 나타

나는 이상들은 증상의 심한 정도와는 관련성을 보이지 않는다.³⁴⁾ 어떤 연구자들은 수면장애가 만성 피로의 원인이 될 수 있기 때문에, 수면 무호흡증후군이나 명백한 수면장애가 있을 때는 이를 진단하여 증후군에서 배제하는 것이 중요하다고 보고 있다.³⁵⁾

6. 운동 연구

대부분의 환자들은 약간의 육체적 활동에도 심한 피로와 더딘 회복을 보인다. 실제 연구에서도 증후군 환자들은 정상인보다도 더 많이 휴식하고, 덜 움직이는 것으로 나타났다.³⁶⁾ 환자들의 운동 후 젖산 수치, 산소 운반능력, 근육의 미토콘드리아 수, 운동 부하능력 등에 대한 결과에 차이가 있다는 연구와 그렇지 않다는 연구가 있으므로 아직 명확한 결론을 내리지 못하고 있다.

7. 정신학적 이상

만성 피로증후군 환자들은 신체화 장애, 건강염려증, 주요우울증, 비정형 우울증 등을 흔히 동반한다. 환자의 25~75%에서 현재 혹은 오랜 기간 우울증을 갖고 있다는 연구가 있다.^{37, 38)} 그리고 일반인 그룹에 비하여 범불안장애와 신체화 장애의 빈도가 매우 높다.^{39, 40)}

치 료

원인의 불확실함, 진단의 어려움 그리고 환자군의 다양성 때문에 만성 피로증후군 환자의 치료에 아직까지 명확한 방법이 제시되지 않고 있다. 실제 임상에서는 약물 및 비약물 치료를 적절히 사용하여 환자의 증상완화와 기능향상을 목표로 하여 치료하고 있다. Table 2는 적

Table 2. Summary of study results.

Study	Treatment	Stdy Type	Diagnostic Criteria	Duration of Follow-up	No.of Participants	Outcomes Investigated	Any Effect	Overall Effect	Validity Score
Behavioral									
Fulcher and white, 1997	GET	RCT	oxford	12	66	PH:PS:LAB:QOL	+	+	17
Poweil et al, 2001	GET	RCT	oxford	52(26)	148	PH:PS:QOL	+	+	17
Wearden et al, 1998	GET and fluoxetine	RCT	oxford	26	136	PH:PS:QOL	+	+	17
Deale et al, 1997 deale et al, In press	GBT	RCT	oxford	5y(26)	60	PH:PS:QOL	+	+	18
Sharpe et al, 1996	GBT	RCT	oxford	52	60	PH:PS:QOL	+	+	15
Risdale et al, 2001	GBT and counseling	RCT	CDC 1994	26(13)	45	PH:PS:QOL	◇	◇	18
Prins et al, 2001	GBT	RCT	CDC 1994	61(35)	278	PH:PS:QOL	+,	+	16
Friedberg and Krupp, 1994	GBT	CCT	CDC 1994	9	44	PH:PS:QOL	◇	◇	1
Lloyd et al, 1993	GBTand DLE	RCT	Australian	60(16)	90	PH:PS:LAB:QOL	+	◇	13
Immunological									
Rowe, 1997	Immunoglobulin	RCT	CDC 1994	26(13)	71	PH	+	+	16
Peterson et al, 1990	Immunoglobulin	RCT	CDC 1988	21	30	PH:LAB:QOL	+	◇	15
Lloyd et al, 1990	Immunoglobulin	RCT	Australian	26(13)	49	PS:QOL	+	◇	13
Vollmer-Conna et al, 1997	Immunoglobulin	RCT	Australian	26(13)	99	PH:PS:LAB:QOL	◇	◇	13
DuBois, 1986	γ-Globulin	RCT	Other	17	19	QOL	+	+	11
Strayer et al, 1994	Ampligen	RCT	CDC 1988	26	92	RU:PH:PS	+	+	12
Steinberg et al, 1996	Terfenadine	RCT	CDC 1988	9	30	PH:QOL	◇	◇	12
See and Tills, 1996	α-Interferon	RCT	CDC 1988	12	30	LAB:QOL	+	◇	11
Brook et al, 1993	Interferon	RCT	CDC 1988	52(12)	20	PH	+	+	6
Andersson et al, 1998	Staphylococcus toxoid	CCT	CDC 1944	12(2)	28	PS:QOL	+	◇	9
Pharmacological									
Hickie et al, In press	Moclobemide	RCT	Australian	6	90	PH:PS:LAB:QOL	◇	◇	19
Cleare et al, 1999	Hydrocortisone	RCT	Oxford/CDC 1994	9	32	PH:QOL	+	+	18
McKenzie et al, 1998	Hydrocortisone	RCT	CDC 1988	12	70	PH:PS:QOL	+	◇	14
Rowe et al, 2001	Fludrocortisone	RCT	CDC 1994	11(9)	100	PH:PS:LAB:QOL	◇	◇	18
Peterson et al, 1998	Fludrocortisone	RCT	CDC 1988, 1994	18	25	PH:PS:QOL	◇	◇	16
Straus et al, 1988	Acyclovir	RCT	CDC 1988	18(13)	27	PH:PS:LAB:QOL	-	◇	15
Forsyth et al, 1999	Oral NADH	RCT	CDC 1994	12	26	QOL	+	+	12
Verconulen et al, 1996	Fluoxetine	RCT	Oxford	12(8)	107	PH:PS:QOL	◇	◇	12
Natelson et al, 1996	Phenelzine	RCT	CDC 1988	6	24	PH:PS:QOL	◇	◇	10
Tiev et al, 1999	Sulbutiamine	RCT	Other	4	326	PH:QOL	◇	◇	10
Snorrason, et al, 1995	Galanthamine hydrobromide	RCT	Other	2	49	PH:PS:QOL	◇	◇	9
Moorjens, 1998	Growth hormone	RCT	CDC 1994	12	20	PH	◇	◇	5
Natelson et al, 1998	Selegiline	CCT	CDC 1988	6	25	PH:PS:QOL	+	◇	11

Supplements									
Behan et al, 1990	Essential fatty acids§	RCT	Other	13	63	LAB:QOL	+	+	17
warren et al, 1999	Essential fatty acids§	RCT	Oxford	13	50	PS:QOL	+	◇	16
Cox et al, 1991	Magnesium	RCT	Australian	6	34	PH:PS:LAB:QOL	+	+	15
Kasiow et al, 1989	Liver extract	RCT	CDC 1988	2	15	PH:PS:QOL	◇	◇	10
Stewart and Rowse, 1987	General supplements	RCT	Other	7	12	PH	+	◇	6
Martin et al, 1994	General supplements	CCT	Other	26	42	PH:QOL	◇	◇	10
Complementary/Alternative									
Awdry, 1996	Any homeopathic remedy	RCT	Oxford	52	64	QOL	◇	◇	6
Field et al, 1997	Massage therapy	RCT	Other	5	20	PH:PS:LAB	+	+	9
Perrin et al, 1998	Osteopathy	CCT	CDC1988/ London(ME)	52	58	PH:PS:QOL	+	+	0

GET: graded exercise therapy, RCT: randomized controlled trial, PH:physical, QOL: quality of life, LAB: laboratory and physiological, CBT:cognitive behavioral therapy, CDC:US centers for disease control and prevention, CCT:controlled clinical trial, DLE:dialyzable leukocyte extract, RU:resource use, NADH:reduced nicotinamide adenine dinucleotide, ME:myalgic encephalomyelitis

+ puls : greater improvement than the control group
 - minus : control group showed greater improvement

어도 10명 이상의 환자를 대상으로 치료한 연구들의 결과를 보여주고 있다.⁴¹⁾

1. 약물 요법

몇 가지 약물요법에 관한 연구가 있으나 명확한 치료효과를 얻기 힘든 경우가 대부분이었으며, 수면장애 개선에 따른 피로의 감소, 근막통증증후군 개선으로 인한 증상의 호전 등이었다.⁴²⁻⁴⁶⁾

2. 비약물 요법-운동 및 행동요법

단계적 운동요법 및 인지-행동 요법이 증상완화에 도움이 되는 것으로 보인다.⁴⁷⁻⁵¹⁾ 그러나 이러한 행동요법들은 장기간(6~14개월)을 요하며, 심지어 치료 후 5년까지도 지속해야 하는 문제가 있다.⁵²⁾ 그리고 이러한 치료들은 단독보다는 병행하였을 때 효과가 큰 것으로 나타났다.

3. 대체 보완요법

메가 비타민요법, 에너지 치유요법-기공, 동종요법, 생약 및 한약요법, 다이어트 요법 등으로 증상이 호전되기도 하나 아직까지 치료의 효과를 증명할 만한 대조군 연구가 부족한 실정이다.^{53, 54)} 이중 황산마그네슘은 무작위 대조군 연구에서 증상을 개선시킨다는 증거가 나타났지만,⁵⁵⁾ 만성 피로환자에서 마그네슘 부족증에 대한 증거가 없다는 연구도 있다.⁵⁶⁾ 그럼에도 불구하고 만성 피로증후군 환자의 증상개선과 삶의 질 향상을 위한 다양한 노력들이 현재 진행되고 있다.

요 약

만성 피로증후군은 인지능력 감소, 근골격 및 수면 장애증상을 가지며 심한 피로감을 특징으로 하는 증상군을 말한다. 아직 명확한 진단기법이나 확립된 표식자가 없으며, 타질환을

배제한 후 증상기준에 따라 진단하고 있다. 병태생리도 명확한 인과관계가 증명되지 않고 있으며 치료 역시 환자의 증상개선과 삶의 질 향상을 목표로 여러 방법을 동원하고 있는 실정이다. 그러나 대조군과 비교한 많은 연구들에서 중추신경계, 신경호르몬 조절 시스템 및 만성 면역 활성화 등의 이상이 보고되고 있으며, 이러한 결과들을 근거로 현재 다양한 치료방법이 동원되고 있다. 또한 이 증후군은 가족력의 가능성이 크므로 향후 유전 및 환경적 요인에 관한 연구가 활발해질 것으로 보인다. 대부분의 환자들은 우울증이나 범불안 장애 등을 동반하고 있으며, 이들이 병태생리와 관련 있을 가능성도 크다고 볼 수 있다. 결론적으로 이 증후군은 개인의 유전적 요소에 생리학적, 정신적 요인과 더불어 영양, 생활습관, 스트레스, 호르몬 등의 다양한 요인들이 복합적으로 상호작용하여 만성적인 피로감과 다양한 증상을 나타내는 것으로 볼 수 있다. 환자-의사간 긴밀한 관계를 바탕으로 약물 및 비약물요법과 인지요법, 단계적 운동요법 등 효과가 인정된 치료방법을 꾸준히 사용하면 증상개선과 삶의 질 향상에 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
2. Straus S.E., Fritz S, Dale J.K, Gould B, Strober W. Lymphocyte Phenotype and Function in the Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Clinical Immunology* Jan;13(1): 30-40.
3. Richman JA, Flaherty JA, Rospenda KM. Chronic fatigue syndrome have flawed assumptions been derived from treatment-based studies? *Am J Public Health* 1994; 84:282-284.
4. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et. al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159:2129-37.
5. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, Reyes M, Randall B, Koppelman M, et. al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med* 1998;105:83S-90S.
6. Fukuda K, Dobbins JG, Wilson LJ, Dunn RA, Wilcox K, Smallwood D. An epidemiologic study of fatigue with relevance for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997;31: 19-29.
7. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87:1449-55.
8. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995;123:81-88.
9. Kim CH, Shin HC, Won CW. Prevalence of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in Korea: community-based primary care study. *J Korean Med Sci* 2005 Aug;20(4):529-34.
10. Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 59-65.
11. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB, et. al. Chronic fatigue syndrome research: definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med* 1992;117:325-31.

12. Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:56-64.
13. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84:118-121.
14. Bombardier CH, Buchwald D. Chronic fatigue, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia: disability and health-care use. *Med Care* 1996;34:924-30.
15. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000; 160:221-27.
16. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, Keck PE, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992;92:363-67.
17. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 1999; 354:936-39.
18. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998;49: 1-13.
19. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES. A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet* 2001;11:123-28.
20. Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A, Martin N. Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. *Psychol Med* 1999;29:269-77.
21. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Goldberg J. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* 2001;63:936-43.
22. Cope H, David AS. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:471-73.
23. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:84-93.
24. Moss-Morris R, Petrie KJ, Large RG, Kydd RR. Neuropsychological deficits in chronic fatigue syndrome: artifact or reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:474-77.
25. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97:21-28.
26. Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001;31:1331-45.
27. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338:707-12.
28. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, Levine H, Cheney P, Peterson D, et al. Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *J Immunol* 1987;139:3306-13.
29. Strober W. Immunological functioning in chronic fatigue syndrome. In: Straus SE, editors. *Chronic Fatigue Syndrome*. New York: Marcel Dekker press; 1994. p. 207-37.
30. Ablashi DV. Viral studies of CFS. *Clin Infect Dis* 1994;18(suppl 1):130-32.
31. Farrar DJ, Locke SE, Kantrowitz FG. Chronic fatigue syndrome: etiology and pathogenesis. *Behav Med* 1995;21:5-16.
32. Straus SE, Dale JK, Tobi M, Lawley T, Preble O, Blaese RM, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome: lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988;319:1692-98.
33. Morriss R, Sharpe M, Sharpley A, Cowen PJ,

- Hawton K, Morris J. Abnormalities of sleep in patients with chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1993;306:1161-64.
34. Krupp LB, Jandorf L, Coyle PK, Mendelson WB. Sleep disturbance in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1993;37:325-31.
35. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep patterns in patients with chief complaint of chronic fatigue. *South Med J* 1994;87:1289-90.
36. Van der Werf S, Prins JB, Vercoulen JHMM, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosom Res* 2000;49:373-79.
37. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. Psychological symptoms, somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in the primary care setting. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1050-59.
38. Manu P, Matthews DA, Lane TJ. Depression among patients with a chief complaint of chronic fatigue. *J Affect Disord* 1989;17:165-72.
39. Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Depression and somatization in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991;91:335-44.
40. Kruesi MJ, Dale J, Straus SE. Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:53-6; correction, 50:148.
41. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001;286:1360-68.
42. Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, Galama MD, Meer VD, Gijs B. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996;347: 858-61.
43. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990;89:561-68.
44. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1061-66.
45. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000;61:643-48.
46. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41: 104-13.
47. Surawy C, Hackman A, Hawton K, Sharpe M. Chronic fatigue syndrome: a cognitive approach. *Behav Res Ther* 1995;33:534-44.
48. Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:408-14.
49. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1996;312:22-26.
50. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1997;314: 1647-52.
51. Wearden A, Morriss R, Mullis R. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome.

- Eur Psychiatry 1996;11(suppl 4):273.
52. Deale A, Husain K, Chalder T, Wessely S. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2001;158:2038-42.
53. Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;82:209-16.
54. Martin RWY, Ogston SA, Evans JR. Effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms associated with chronic fatigue syndrome with coxsackie B antibodies. *J Nutr Med* 1994;4:11-23.
55. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991;337:757-76.
56. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 2000; 320:292-96.
-