

SEID(Systemic Exertion Intolerance Disease) 진단 기준을 바탕으로 한 만성 피로 증후군 진단 설문지(SEID-Q27) 타당도 연구

임은진, 손창규, 장은수
동서생명과학연구원 대전대학교 한의학과

Validity Study of the Systemic Exertion Intolerance Disease Questionnaire (SEID-Q27) for Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Diagnosis

Eun-jin Lim, Chang-gue Son, Eun-su Jang
Institute of Bioscience and Integrative Medicine, Dept. of Oriental Medicine College, Daejeon University

ABSTRACT

Purpose: This study assessed the validity of a questionnaire (SEID-Q27) for diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS), designed based on the systematic exertion intolerance disorder (SEID) criteria.

Methods: Two groups of participants were recruited: 1. a non-CFS control group: adult university personnel with a Chalder fatigue scale (CFQ) score ≥ 15 , and 2. a CFS patient group: patients from an online CFS community diagnosed with CFS (diagnostic code of G93.3) with the symptoms present. The survey ran from September to October, 2020. The validity of the questionnaire was investigated by factor analysis and receiver operator characteristic (ROC) analysis.

Results: Among the 35 adults surveyed, 30 (86%) participants had CFQ scores ≥ 15 (15 males and 15 females) and 5 (14%) had a CFS diagnosis (2 males and 3 females). The total mean score was significantly different between the two groups (CFS: 6.8 ± 2.2 vs. control: 4.4 ± 2.4 , $p < 0.05$). The area under the curve (AUC) was 0.827. With a cut-off point 62, the sensitivity was 60%, specificity 97%, and the discriminant ability of the survey was 79%.

Conclusions: The SEID -Q27 appears to be a useful instrument for the diagnosis of CFS using SEID criteria. However, further large-scale studies are needed with greater numbers of participants.

Key words: chronic fatigue syndrome, myalgic encephalitis, systemic exertion intolerance disease, diagnostic tool, questionnaire validity

1. 서 론

만성피로증후군(Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis, CFS/ME)은 심신을 쇠약하게 하는 (debilitating) 질병으로 피로를 동반한 복합적 증상

(면역관련 및 신경학적 장애 등)이 6개월 이상 지속적으로 나타나는 만성 질병이다¹. 전 세계적으로 약 2천만 인구가 이 질병을 앓고 있고 이들의 약 30%는 외부활동에 제약이 있고 50%는 상근직 (full-time) 경제활동에 어려움을 겪고있다고 보고 되고 있다²⁻⁴. 최근까지 질병의 기전과 관련하여 면역^{5,6}, 감염^{7,8} 및 세포의 기능성 장애⁹⁻¹¹ 등의 연구가 활발하게 이루어져 왔으나 현재까지도 그 원인이 밝혀지지 않고 있다³. CFS는 1960년 이래로 WHO

· 투고일: 2020.10.28, 심사일: 2020.12.28, 게재확정일: 2020.12.28
· 교신저자: 장은수 대전시 동구 대학로 62
대전대학교 한의학과 동서생명과학연구원
E-mail: eunjilimsydney@gmail.com

에 신경학적 질병으로 분류되어 왔으나 심리학적 질병이라는 논란과 함께 전문가들로부터 질병으로서 인정받지 못하고 외면 받아왔다^{12,13}. 또한, 질병의 모호한 정의(예, CFS, ME 등)와 증례 정의(case definition) 그리고 임상 표지(clinical marker)의 부재로 인해 질병을 진단하고 증상을 측정하는데 어려움이 있어 왔다¹⁴⁻¹⁶. 따라서, 임상에서는 질병을 진단하는데 환자의 설문지와 인터뷰에 의존하고 있는 실정이다^{17,18}. 이에, 다른 피로 관련 질병 또는 CFS 동반 질병(예, 우울증)으로 잘못 진단되기 쉽다고 보고되고 있다^{13,19}. 보건학적 측면에서도 사용된 증례 정의에 따라 유병률이 0.17~0.89로 크게 차이가 나는 것^{20,21}을 보아도 알 수 있듯이 질병을 진단하는 증례 정의와 그에 따른 설문지의 신뢰성과 타당성은 매우 중요하다고 할 수 있다.

증례 정의에 대한 논란은 끊이지 않고 있다. 선행 문헌에서는 다양한 증례정의(예, Canadian Consensus Criteria, CCC²², International Consensus Criteria, ICC²³)가 사용되어 왔으나, 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 CDC-1994가 가장 널리 쓰여 왔다^{16,24}. 그러나 CDC-1994는 CFS의 주 증상이 없어도 피로를 주 증상으로 하는 다른 질병, 예를 들면 주요우울장애 또는 섬유근육통과 같이 비슷한 패턴을 보이는 질병으로 잘못 진단될 수 있다는 논란이 있어왔다^{16,25}. 이에 따라, 2015년에 미국의학학회(Institute of Medicine, IOM)에서는 CFS를 전신성 활동 불능증(Systematic exertion intolerance disorder, SEID)으로 명명하고 그 진단 알고리즘(부록 1)을 발표하였다²⁶. SEID 증례 정의는 피로, 활동 후 권태감(Post exertional malaise, PEM), 수면장애(Sleep disorder), 그리고 인지장애(Cognitive impairment) 또는 기립성 조절장애(Orthostatic intolerance)가 그 주 증상이다²⁶.

CFS의 증상을 전반적으로 측정하는 도구로는 CCC 증례정의²²를 바탕으로 개발된 Depaul 설문지²⁷가 있고 각각의 증상을 평가하는 도구로는 IOM에서 통증 포함 약 29가지를 제시한 바 있다²⁶. 그

러나 진단 도구로 사용되는 설문지에 대한 연구는 미비한 실정이며 SEID 진단 기준을 바탕으로 한 도구는 아직 개발되지 않았다. 선행연구에서 Lim 등은 SEID 진단 기준을 바탕으로 설문 도구(SEID-Q27)(부록 2)를 설계하여 제안하고 검사-재검사법(test and retest method)을 통해 그 신뢰도(Cronbach's $\alpha=0.94$)를 검증한 바 있다²⁸. 본 연구는 후속 연구로서 CFS환자와 대상군, 두 그룹의 SEID-Q27 설문지 답변을 자료를 바탕으로 타당도를 평가하고 절단점(cut-off point)을 찾아 임상에서의 유용성을 검증해 보고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구설계

본 연구에서는 SEID의 증례정의를 적용하여 CFS의 진단 도구로 임상에서의 활용을 목적으로 개발된 설문지의 타당도를 평가하고자 하였다. 설문지는 선행연구에서 검사-재검사법을 통해 그 신뢰도를 검증한 바 있다²⁸. 타당도는 구성 타당도 방법을 통해 평가하였다. 타당도란 연구자가 측정하고자 하는 개념을 실제로 얼마나 가깝게 측정하고 있는가를 나타내는 척도이다. 구성 타당도는 설문 문항의 항목들은 하나의 개념을 측정하는 것으로 간주하고, 각 개념간의 상관관계를 평가하는 것이다²⁹. 이를 탐색적 요인분석(Exploratory factor analysis, EFA)을 통해 분석하였는데 이는 어떤 요인과 상관관계가 높은 측정변수들을 하나의 요인으로 추출하여 변수를 축약하는 과정을 말한다³⁰.

이 논문은 2020년도 자료수집 시 대상자 보호를 위해 기관생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB) 승인(승인번호: 1040647-202006-HR-022-03)을 받아 진행되었다.

2. 연구대상 및 자료수집

본 연구는 선행연구에서 개발된 SEID-Q27 설문지를 이용한 파일럿 설문 조사의 일환으로 CFS 환

자군은 2020년 9월부터 10월까지 만성피로증후군(진단 코드: G93.3)진단을 받은 병력이 있고 현재 증상이 있는 자들을 대상으로 '만성피로증후군 환우회' 온라인 커뮤니티를 통하여 모집하였다. 환우회에서 CFS 진단 병력이 있는 회원들에게 설문 참여 관련 이메일을 보내고 커뮤니티 카페에 공고문을 올려 모집 하였다. 이에 대한 대조군은 대학교 교직원 중 CFS의 병력이 없으며 일반적으로 피로도가 높은 사람을 연구 대상으로 하였다. 피로도 측정은 만성피로설문(Chalder fatigue scale questionnaire, CFQ)³¹을 적용, 선행연구에 따라 CFQ 총점 33점 중 ≥ 15 점 이상인 참여자를 선정하였다³². 이는 CFS 환자군과 평균 이상의 피로도가 있는 non-CFS 대조군을 비교함으로써 일반적인 만성피로(chronic fatigue) 및 특발성 만성피로(idiopathic chronic fatigue)와 구분하여 CFS 증상의 유무 및 정도를 측정하기 위함이다.

3. 연구 도구

1) 일반적 특성 관련 문항

대상자의 일반적 특성(Q. 1-11)은 성별, 나이, 직업, 야간작업유무, 교육수준, 흡연, 알코올 섭취유무, 운동 여부, 현재 복용중인 처방약 유무를 묻는 문항으로 그 빈도수를 계산하여 조사하였다(Table 1).

2) 진단 필요 요건(diagnostic requirement) 관련 문항

SEID-Q27 설문도구(부록 2)는 IOM에서 발표된 보고서에 따라 SEID의 증례 정의(부록 1)를 그 틀로 하였으며²⁶, CFS 환자의 질병의 경험을 질적 연구한 결과와 측정 도구 개발을 위한 문헌 조사 연구의 결과를 바탕으로 개발되었다¹³. 따라서, SEID의 증례정의를 바탕으로 진단의 필요 요건 질문(Q. 12-15)을 조사하였다. 이들은 증상의 원인, 기간, 휴식으로 인한 증상의 완화 여부, 그리고 질병 발병의 계기(trigger)에 대한 질문이다(Table 2). 본 연구에서는 증상의 기간이 '6개월 이상'이고 휴식으로 인한 증상의 완화 여부를 묻는 질문에 '아니오'라고 답한 참여자를 SEID 진단 필요조건을

충족하는 것으로 하였다. SEID 진단 제외 요건(exclusionary criteria)에 따라 증상과 밀접하게 관련될 수 있는 증증 질환(예, 암)이 있는 참여자는 자료분석에서 제외하였다.

3) CFS 증상 관련 문항

SEID-Q27(부록 2)의 증상 관련 문항은, SEID 증례정의에 따른 4 또는 5가지 주 증상²⁶으로 크게 분류하여 '피로'(Q. 16-18), '가벼운 운동 후 권태감'(Q. 19), '수면장애'(Q. 20-22), '인지장애'(Q. 23-24), '기립성 조절 장애'(Q. 25)로 총 10문항(Q. 16-25)이다. 증상의 정도는 점수 식 평가 척도(numerical rating scale, NRS), 0부터 9까지로 표기하도록 하였다. 그 등급은 선행 연구에 따라 0(증상 없음, null), 1-3(약간, mild), 4-6(보통, moderate), 7-9(심각, severe)로 분류하였다²⁷. 기립성 조절 장애는 인지장애 증상과 함께 선택사항 이므로 둘 중 하나의 증상이 있으면 SEID 분류에 포함시켰으며, 피로, 수면장애, 가벼운 운동 후 권태감은 주 증상으로서 각각의 증상이 모두 있다고 답한 경우에만 SEID 분류에 포함시켰다²⁶(Table 3). Q. 26은 참고적으로 CFS 또는 피로와의 동반 질병(co-morbid illness) 여부 및 종류를 묻는 질문이며, Q. 27은 전반적인 피로도의 정도를 시각 측정 정도(visual rating scale, VAS)로 나타냄으로써 Q. 16~25의 NRS 문항들과의 연관성 여부를 측정하였다.

4. 자료분석

수집된 자료는 코드화 한 후 Excel을 이용해 입력 및 분석하였다. 설문 답변의 결측값(missing value)은 전화 및 이메일로 재차 질문하여 정보를 확보하였으며, 그럼에도 불구하고 연락이 불가능한 대상자는 본 연구에서 제외하였다. 본 연구에서는 구성 타당도를 살펴보기 위해 CFS 환자군과 대조군에서 요인분석을 실시하였으며, Receiver operator characteristic(ROC) curve 분석을 실시하여 절단값(cut-off point)을 찾고자 하였다. 절단값은 Q. 16-25의 총점을 기준으로 하였다. 분석에는 SPSS

(Statistical package for social science) 14.0을 사용하였다. 또한, 분석에서의 *p*-value 는 0.05 미만으로 하였다.

III. 연구결과

1. 대상자의 일반적 특성

CFS 환자군은 설문 참여에 동의한 환자 6명 중, CFS 진단 병력은 있으나 현재 증상이 없다고 판단된 1명을 제외한 5명이 참여하였다. 대상군은 대학교 교직원 275명 중 CFQ \geq 15인 55명(20%)에게 설문 참여 관련하여 연락되었고, 이들 중 33명(12%)

이 설문에 참여하였으며, 결측값의 재확인이 불가능한 3명을 제외한 30명(11%)의 설문자료를 분석하였다. 총 연구 참여자 35명중 남자는 17명 여자는 18명이였다. 평균 나이대는 31-50대가 전체의 63%로 가장 많았다. 환자군은 1명을 제외하고는 모두 무직 이였다. 반면 교육의 정도는 총 35명 중 1명을 제외하고는 모두 대학교 재학 이상인 것으로 나타났다. 그 외 건강 관련한 질문에서는 80%의 CFS 환자가 흡연, 음주 및 복용약이 없었으며 대상군의 33%는 음주를 하는 것으로 나타났다. 운동은 두 그룹 모두 '운동을 전혀 안한다'고 답한 참여자가 43%인 것을 알 수 있었다(Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics

| Variables | | CFS (N=5) | Control (N=30) | Total (N=35) |
|-------------|-------------|-----------|----------------|--------------|
| Gender | Male | 2 (40%) | 15(50%) | 17 (49%) |
| | Female | 3 (60%) | 15(50%) | 18 (51%) |
| Age (yrs) | 21-30 | 2 (40%) | 1 (3%) | 3 (9%) |
| | 31-50 | 3 (60%) | 19 (63%) | 22 (63%) |
| | 51-70 | - | 10 (33%) | 10 (29%) |
| Occupation | Office work | 1 (20%) | 29 (97%) | 30 (86%) |
| | No Job | 4 (80%) | 1 (3%) | 5 (14%) |
| Night shift | Yes | 1 (20%) | 8 (27%) | 9 (26%) |
| | No | 4 (80%) | 22 (73%) | 26 (74%) |
| Education | University | 4 (80%) | 30 (100%) | 34 (97%) |
| | High school | 1 (20%) | - | 1 (3%) |
| Smoking | Yes | 1 (20%) | 1 (3%) | 2 (6%) |
| | No | 4 (80%) | 26 (87%) | 30 (86%) |
| | N/A | - | 3 (10%) | 3 (9%) |
| Alcohol | Yes | 1 (20%) | 10 (33%) | 11 (31%) |
| | No | 4 (80%) | 14 (47%) | 18 (51%) |
| | N/A | - | 6 (20%) | 6 (17%) |
| Exercise | No exercise | 3 (60%) | 12 (40%) | 15 (43%) |
| | 1-2 (m) | - | 2 (7%) | 2 (6%) |
| | 1 (w) | - | 2 (7%) | 2 (6%) |
| | 2-3 (w) | 2 (40%) | 10 (33%) | 12 (34%) |
| | Everyday | - | 2 (7%) | 2 (6%) |
| | N/A | - | 2 (7%) | 2 (6%) |
| Medication | Yes | 1 (20%) | 3 (10%) | 4 (11%) |
| | No | 4 (80%) | 27 (90%) | 31 (89%) |

N : number of participants, m : monthly, w : weekly

2. SEID 진단 필요 요건

대상군의 90%는 피로의 원인이 육체적/정신적 이유라고 답했으나 환자군에서는 1명을 제외하고는 '다른 이유'라고 하거나 '모른다'라고 답했다. 또한, 대상군의 60%는 '휴식 후에는 피로가 완화 된다'고 답했으나 환자군은 모두 '그렇지 않다'라고 답했다. 피로 및 증상들이 발현된 시점의 특정한 사건에 대한 질문에 대상군은 '그렇다'에 대한 이

유로 주로 직장내 과중한 업무량을 계기로 들었으며, 이밖에는 흡연, 이명, 육아, 여행, 그리고 정신적 충격 등이 있었다. 그러나, 환자군은 가다실(자궁경부암예방) 주사 후 및 생물학적 손상, 그 외는 '모르겠다'라고 답했다. 증상의 기간은 환자군은 모두 '6개월 이상' 이라고 답했으며 최소 2년에서 12년 이라고 답했으나, 대상군은 43%로 나타났다(Table 2).

Table 2. Descriptions of SEID Diagnostic Requirements

| Questions | | CFS (N=5) | Control (N=30) | Total (N=35) |
|------------------------|----------------------|-----------|----------------|--------------|
| Reason for fatigue | Physical strain | - | 9 (30%) | 9 (26%) |
| | Mental strain/stress | - | 18 (60%) | 18 (51%) |
| | Illness | 1 (20%) | 2 (7%) | 3 (9%) |
| | Don't know | 2 (40%) | - | 2 (6%) |
| | Others | 2 (40%) | 1 (3%) | 3 (9%) |
| Alleviation after rest | Yes | - | 18 (60%) | 18 (51%) |
| | No | 5 (100%) | 12 (40%) | 17 (49%) |
| Trigger at onset | Yes | 3 (60%) | 9 (30%) | 12 (34%) |
| | No | 2 (40%) | 21 (70%) | 23 (66%) |
| Period of fatigue | Less than 1 month | - | 5 (17%) | 5 (14%) |
| | 1-6 month | - | 12 (40%) | 12 (34%) |
| | More than 6 month | 5 (100%) | 13 (43%) | 18 (51%) |
| | N/A | - | - | - |

3. 환자군과 대조군의 문항별 점수차이

환자군과 대조군에서 각 항목별 점수의 평균을 살펴보면, 환자군이 대조군과 비교하여 모든 항목에서 약 1.5배 높은 것으로 나타났다. 두 그룹간의 차이는 특히 피로, 수면 및 인지 장애 관련 질문에서 유의하게($p < 0.05$) 차이가 나는 것을 알 수 있었다(Table 3). 이러한 점수의 각 총점은 시각평가척도(visual rating scale, VRS) Q. 27과 비교하였을 때 대조군에서는 유의하게($r = 87\%$, $p < 0.001$)상관성이 있는 것으로 나타났으나 환자군에서는 유의하지 않았다($r = 80\%$, $p > 0.05$). 또한, Q. 26의 기타 관련 증상들에 관한 질문에는 두 그룹 모두에서 근육통(51%), 두통(43%)이 가장 많았고 모든 환자

들이 관절통이 있다고 답한 반면 대상군에서는 26%만 있다고 했다. 그 밖의 증상으로는 위장장애(29%)와 우울 및 불안(23%)증상이 많은 것으로 나타났다.

4. 요인 분석(Factor analysis)

SEID-Q27의 구성타당도를 검증하기 위해 주성분 분석 방식(Principle component analysis, PCA)으로 요인을 추출하였다. 환자군에서 3개의 하위 요인이 추출되었으며, 요인 1은 '피로', 요인 2는 '인지장애', 요인 3은 '수면장애'로 각각 명명하였다. 세 요인에 의해 설명되는 총 변량은 99%로 높게 나타났다. 요인 1은 피로 및 관련 증상으로 인한

활동량 감소 등의 내용으로 설명력은 56%, 요인 2는 집중력의 감소와 그로 인한 일상생활의 방해 등의 내용으로 27%, 그리고 요인 3은 수면과 관련

된 증상으로 아침 기상 시 머리가 맑지 않거나 수면에 들거나 유지하기 어려운 증상과 관련된 내용으로 16%의 변량을 설명하고 있다(Table 4).

Table 3. Differences of Mean Scores between CFS Patients and Controls

| Q. | Symptom category | CFS [†] (N=5) | Control [†] (N=30) | t-value |
|----|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------|
| 16 | Fatigue | 7.0±0.7 | 5.8±1.8 | 2.64* |
| 17 | | 6.6±2.7 | 4.3±2.7 | 1.76 |
| 18 | | 8.0±1.0 | 4.0±2.5 | 6.26*** |
| | Subtotal | 7.2±1.7 | 4.7±2.5 | 2.82** |
| 19 | Post exertional malaise (PEM) | 5.6±3.0 | 3.4±2.2 | 1.57 |
| 20 | Unrefreshed sleep | 8.0±0.7 | 5.3±2.3 | 5.16*** |
| 21 | | 5.2±3.3 | 4.2±1.9 | 0.66 |
| 22 | | 8.0±1.0 | 4.8±2.8 | 4.71*** |
| | Subtotal | 7.1±2.3 | 4.8±2.4 | 2.06* |
| 23 | Cognitive dysfunction | 6.6±1.7 | 4.4±1.8 | 2.66* |
| 24 | | 6.8±2.2 | 4.4±2.4 | 2.23* |
| | | Subtotal | 6.7±1.8 | 4.4±2.1 |
| 25 | Orthostatic intolerance | 5.8±3.0 | 3.9±2.4 | 1.35 |
| | Total | 6.8±2.2 | 4.4±2.4 | 2.23* |

† : Mean±SD, p value : * <0.05, ** <0.01, *** <0.001

Table 4. Factor Analysis and Total Variance of the SEID-Q27 for CFS Patients

| Component | Factor 1 | Factor 2 | Factor 3 |
|---------------|----------|----------------------|----------------|
| 2 | .963 | | |
| 4 | .957 | | |
| 1 | .956 | | |
| 10 | .651 | | |
| 9 | | .993 | |
| 8 | | .955 | |
| 6 | | .906 | |
| 3 | | .727 | |
| 5 | | | .986 |
| 7 | | | .807 |
| Factor name | Fatigue | Cognitive impairment | Sleep disorder |
| Eigenvalues | 5.620 | 2.671 | 1.610 |
| % of Variance | 56.197 | 26.714 | 16.104 |
| Cumulative % | 56.197 | 82.911 | 99.015 |

extraction method : principal component analysis, rotation method : Varimax

5. 절단값(cut-off point)

SEID-Q27의 절단값 산출을 위하여 ROC(Receiver operator characteristic)분석을 실시한 결과 AUC(Area under the curve)는 0.827(95% 신뢰구간 0.637-1.021), 표준오차(Standard error, SE)는 0.099, 유의확률 $p < 0.001$ 이었다. 절단값의 점수는 62점으로 정하였을 때 가장 적절한 민감도와 특이도를 보일 것으로 나타났다(Fig. 1, Table 5).

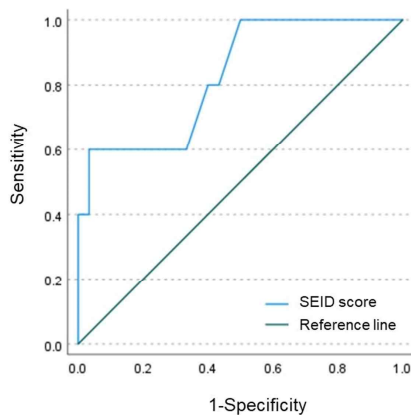


Fig. 1. Receiver operator characteristic (ROC) curves of SEID-Q27.

Table 5. The Sensitivity and Specificity for Different Cut-off Point

| Cut-off point | Sensitivity | 1-Specificity |
|---------------|-------------|---------------|
| 51 | 1.000 | .500 |
| 52 | .800 | .433 |
| 53 | .800 | .400 |
| 54 | .600 | .333 |
| 55 | .600 | .300 |
| 56 | .600 | .267 |
| 57 | .600 | .233 |
| 58 | .600 | .200 |
| 60 | .600 | .167 |
| 62 | .600 | .100 |
| 66 | .600 | .067 |
| 71 | .600 | .033 |
| 72 | .400 | .033 |
| 76 | .400 | .000 |
| 82 | .200 | .000 |

The point score is rounded off at the first decimal point.

6. 판별력(discriminant ability)

SEID-Q27을 이용하여 환자를 판별할 수 있는 판별력을 측정된 결과 대조군 30명 중 29명(97%)이 non-CFS로, 1명(3%)이 CFS 또는 SEID로 판명되었고, 환자군에서는 5명 중 3명(60%)이 CFS로, 2명이 non-CFS로 판명되어 CFS진단을 받은 그룹에서 실제 CFS 환자일 확률(predictive positive value, PPV)은 75%, CFS 진단을 받지 않은 그룹에서 실제 CFS 질병이 없을 확률(predictive negative value, PNV)은 94%로 높게 나타났다. 따라서, 전체 판별력(discriminant ability)은 79%로 나타났다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 만성피로증후군(G93.3)을 진단받은 병력이 있고 현재 증상이 있는 자를 환자군, 대학교 교직원 중 피로도가 보통이상(CFQ ≤ 15)인 자를 대상군으로 하여 만성피로증후군의 진단 도구의 하나로 개발된 SEID-Q27 설문지의 타당성(validity)을 검증해 보고자 하였다.

SEID 증례 정의 기반의 진단 도구는 아직 개발되지 않았으며, 따라서 그 절단값(cut-off point) 또한 아직 확립 되어있지 않다. 다만, 선행연구에서는 CFS 환자군을 증상의 정도와 빈도에 따라 다섯 분류로 나눈 결과 전반적으로 증상의 정도가 보통(moderate) 이상이어야 할 것을 제안하였다^{27,33}. 연구에서는 CFS를 진단할 수 있는 절단값을 제시하기 위해 ROC 분석을 실시하였다. AUC 83%는 AUC값을 5등분으로 나누어 평가했을 때 'B'급으로 매우우수/우수로 평가할 수 있다³⁴. 절단값은 Q.16-25의 총점이 62점(총 90점 중) 일 때 가장 적절한 민감도(60%)와 특이도(97%)를 나타냈다. 선행연구에 따르면, 4가지의 CFS 증상의 정도를 측정하는 도구의 민감도는 약 90%, 특이도는 60% 이상으로 나타났다³⁵. 그러나, 이들은 주로 피로도를 중심으로 증상의 정도 및 빈도만 측정하였으며 CFS를 진단하는 필요조건을 고려하지 않았으므로

본 연구와는 다소 차이가 있을 수 있겠다. 절단값을 보통 이상으로 나뉘는 53점으로 낮추게 되자 민감도 100%, 특이도 83%, PPV 50%, PNV 100%이었다. PPV가 낮은 이유는 CFS의 1%라는 낮은 유행률과 데이터의 불균형으로 생각되지만, 보다 적절한 절단값을 찾기 위해서는 더 많은 CFS 환자군을 대상으로 후속 연구가 이루어져야 할 것이다.

또한, CFS 증상의 정도에 대한 10문항의 요인분석을 실시했을 때, 환자군에서 '피로', '인지장애', '수면장애'의 3가지 요인으로 분류되었고 이들은 설문지에서 99%의 높은 설명력을 나타냈다. 반면, 대상군에서는 2개의 요인('피로 및 관련 증상', '피로가 일상생활에 미치는 영향')으로 분류되었으나, 문항간의 상관 정도가 가장 낮은($p>0.05$) Q. 17을 제거하면 '피로 및 관련 증상'의 한가지 요인으로만 축소되었으며 이는 약 64%의 설명력을 나타내는 것을 알 수 있었다. 설문지의 Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) 표본적합도(Measure of sampling adequacy) 또한 82%로 높게 나타났다(Bartlett's 구형성 검증: $X^2=173.888$, 자유도 45, $p<0.001$). 다시 말하면, 피로도가 있는 대상군에서는 설문지의 문항 간 상관도가 피로 관련 질문과 높게 나타났으나, 환자군에서는 증상이 크게 세가지로 구분되어 상관도가 각각 높게 나타났다. 이는 피로 설문지(예, Fatigue symptom scale, FSS)와 CFS 설문지를 구분해야 할 필요성을 제시한다고 생각된다. 본 연구의 결과와 마찬가지로 CFS환자와 정상군을 대상으로 22개의 문항으로 피로도를 조사하여 탐색적 요인분석(EFA)을 실시한 선행연구에 따르면, 환자군에서는 피로 증상을 5가지로 세분화(PEM, brain fog, energy, flu-like, and wired)하여 다섯 가지의 다른 요인으로 나타났으나, 정상군에서는 '전반적 피로(global fatigue)'의 한 요인만 나타났다³⁶. 뿐만 아니라, 본 연구에서 전반적인 피로도를 VAS척도로 묻는 Q. 27에서 대상군과 다르게 환자군에서 유의하지 않은($p>0.05$) 것 또한, 피로가 CFS 환자에 따라 주 증상이 아닐 수 있기 때문에, 피로 설문지를

CFS의 진단 도구로 이용하는 것이 적합하지 않다고 보고한 선행연구와 그 맥락을 같이한다고 할 수 있다^{28,37-39}.

또한, 본 연구 결과에서 나타난 세 요인은 IOM의 SEID 진단 기준(피로, 수면장애, 가벼운 운동/활동 후의 권태감(PEM), 인지장애 또는 기립성 조절장애)에 부합한다고 볼 수 있다²⁶. 단, PEM과 기립성 조절장애가 요인으로 구분되지 않은 이유는 설문에서 해당 증상이 각각 한 문항이며, 증상의 표현이 '가벼운 활동 후 피로감', '오래 서있기 힘들'이라는 모호함으로 인해 설문자가 피로 관련 질문이라고 인지하고 답변하여 결과에서 피로 문항과의 관련성이 높게 나타난 것으로 생각된다. PEM과 기립성 조절장애는 피로와는 별개의 증상으로 IOM뿐 아니라, CDC-1994⁴ 및 CCC 증례정의²²에서도 구분하여 설명하고 있다. 향후 설문에서 이들 증상을 피로와 명확히 구분하기 위해 질문의 방법을 연구할 필요가 있겠다.

본 연구는 최초의 SEID 진단 기준을 바탕으로 한 CFS 진단 도구 타당도 연구라는 데 그 의미가 깊다고 할 수 있다. 그러나 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, CFS 환자군의 숫자가 적고 환자가 진단받을 당시의 진단 코드(G93.3)는 한가지 이지만 그 진단의 기준은 알 수 없다. 둘째, 대상군은 일반인구가 아닌 생활패턴이 비슷한 대학교 교직원을 대상으로 하였으므로 본 연구의 결과를 일반화하는 데는 제약이 따를 수 있다. 향후 대규모의 일반인구집단을 대상으로 설문을 실시하여 CFS 환자군을 구분하고 증상의 정도에 따라 분류하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론

본 연구에서는 선행연구의 만성피로증후군을 선별하기 위한 설문지 SEID-Q27의 신뢰도 평가 연구의 후속 연구로서 CFS 진단의 적절한 절단값 및 타당도에 대한 연구이다. 절단값 총점 62점으로 선

별할 경우 가장 적절한 민감도와 특이도 및 판별력이 나타났다. 그러나, 후속 연구를 통해 일반인구를 대상으로 CFS 증상의 정도에 따라 나누어 대규모의 연구가 필요할 것으로 보인다. 이를 통해 CFS 증상의 정도에 따른 절단값을 제시할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 2020년도 한국한의학연구원 기관주요사업인 '빅데이터 기반 한의 예방 치료 원천기술 개발' 과제(Grant No. KSN2021120)와 한국연구재단 이공 분야 대학중점연구사업(Grant No. 2018R1A6A1A03025221)의 지원을 받아 수행된 연구임.

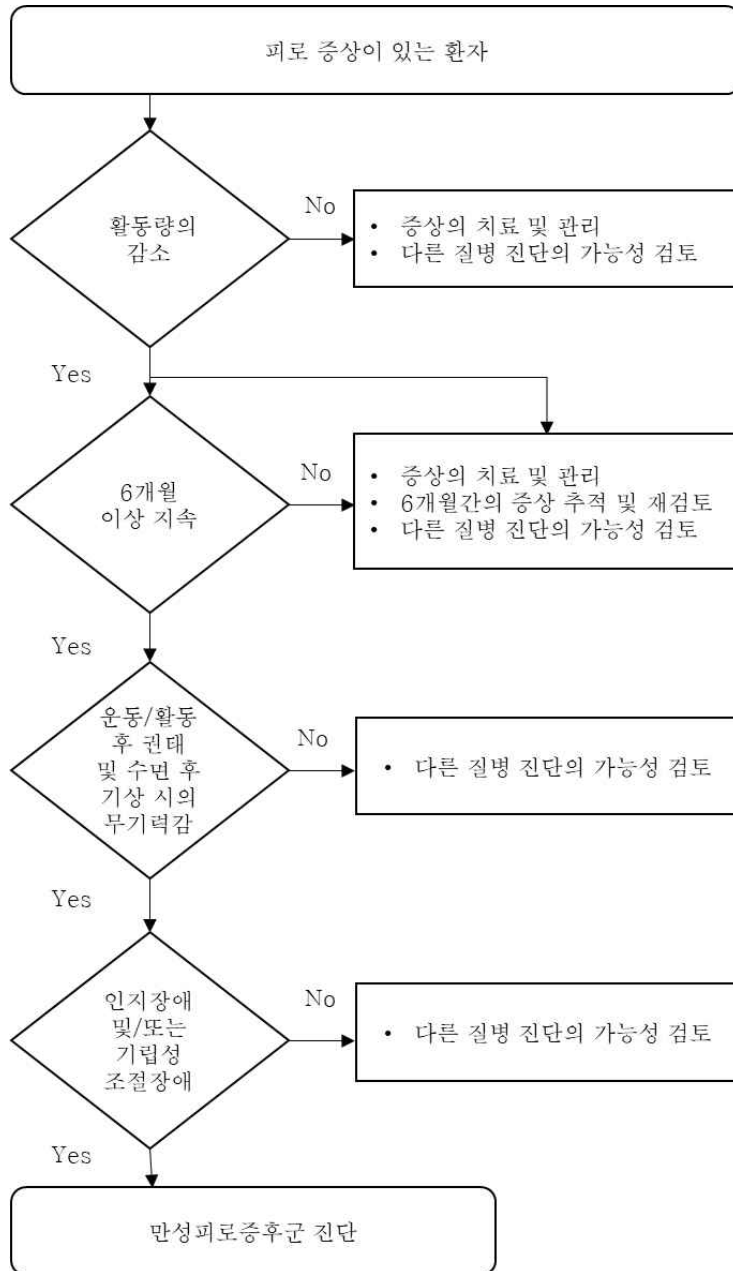
참고문헌

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(12):953-9.
2. Osoba T, Pheby D, Gray S, Nacul L. The Development of an Epidemiological Definition for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2007;14(4):61-84.
3. Bethesda M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) research: Workshop report. In: State of the knowledge workshop. *National Institutes of Health*. 2011. Available from: www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2011/08/SoK-Workshop-Report-508-compliant-8-5-11.pdf.
4. American ME and CFS Society. How Many People Have ME/CFS?. *American ME and CFS Society* 2019. Available from: www.ammes.org/how-many-people-have-mecs/.
5. Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis* 2014;29(1):19-36.
6. Morris G, Stubbs B, Köhler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M, et al. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews* 2018;41:255-65.
7. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2018;16(1):268.
8. Simeonova D, Ivanovska M, Murdjeva M, Carvalho AF, Maes M. Recognizing the Leaky Gut as a Trans-diagnostic Target for Neuroimmune Disorders Using Clinical Chemistry and Molecular Immunology Assays. *Curr Top Med Chem* 2018;18(19):1641-55.
9. Billing-Ross P, Germain A, Ye K, Keinan A, Gu Z, Hanson MR. Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2016;14:19.
10. Tomas C, Brown A, Strassheim V, Elson JL, Newton J, Manning P. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2017;12(10):e0186802.
11. Tomas C, Elson JL. The role of mitochondria in ME/CFS: a perspective. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2019;7(1):52-8.
12. Speight N. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Review of history, clinical features, and controversies. *Saudi J Med Med*

- Sci* 2013;1(1):11-3.
13. Lim EJ, Jang ES, Son CG. Characteristics of Chronic Fatigue Syndrome (CFS): based on Qualitative Content-Analysis of Patient Description. *Korean Public Health Research* 2020;46(1):107-16.
 14. Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Act Nerv Super Rediviva* 2013;55(1-2):64-78.
 15. Christley Y, Duffy T, Martin CR. A review or the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract* 2012;18(1):25-31.
 16. Lim EJ, Son CG. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2020; 18(1):289.
 17. Hawk C, Jason LA, Torres-Harding S. Reliability of a chronic fatigue syndrome Questionnaire. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2006; 13(4):41-66.
 18. Shin HC. Overview of chronic fatigue syndrome for primary care physicians. *Journal of Korean Family Medicine* 2001;22(12):1717-42.
 19. Devasahayam A, Lawn T, Murphy M, White PD. Alternative diagnoses to chronic fatigue syndrome in referrals to a specialist service: service evaluation survey. *JRSM Short Rep* 2012;3(1):4.
 20. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Champion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BioMed Central Medicine* 2011;9:91.
 21. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome /myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020;18(1):100.
 22. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11(1):7-115.
 23. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011;270(4):327-38.
 24. Johnston S, Brenu EW, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: a systematic review. *Ann Epidemiol* 2013;23(6):371-6.
 25. Jason LA, Kot B, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Jantke R, et al. Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis: Toward An Empirical Case Definition. *Health psychology and behavioral medicine* 2015;3(1):82-93.
 26. Institute of Medicine, Beyond Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. The National Academies of Sciences Engineering Medicine. *Institute of medicine(IOM)* 2015.
 27. Jason LA, So S, Brown AA, Sunnquist M, Evans M. Test-Retest Reliability of the DePaul Symptom Questionnaire. *Fatigue* 2015;3(1):16-32.
 28. Lim EJ, Son CG, Jang ES. Development and Validation of Questionnaire for Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Diagnosis Based on Systemic Exertion Intolerance Disease (SEID) Criteria. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2020; 41(3):293-305.
 29. 최종후, 전세봄. 설문조사 처음에서 끝까지. 제3

- 판. 파주: 자유아카데미: 2013, p. 77-8.
30. Choi CH, You YY. The study on the comparative analysis of EFA and CFA. *Journal of Digital Convergence* 2017;15(10):103-11.
 31. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37(2):147-53.
 32. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. *J Psychosom Res* 2010;69(1):17-22.
 33. Jason LA, Boulton A, Porter NS, Jessen T, Njoku MG, Friedberg F. Classification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by types of fatigue. *Behav Med* 2010;36(1):24-31.
 34. Brett L. Machine learning with R. 3rd ed. Expert techniques for predictive modeling. U.S.: Packt Publishing; 2020, p. 447-52.
 35. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N, Brown A, Hunnell J, et al. Fatigue Scales and Chronic Fatigue Syndrome: Issues of Sensitivity and Specificity. *Disabil Stud Q* 2011;31(1):1375.
 36. Jason LA, Jessen T, Porter NS, Boulton A, Njoku MG, Friedberg F. Examining types of fatigue in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Disabil Stud Q* 2009;29(3).
 37. Hyde B. Are myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome synonymous?. *Their Syndrome Sentinel* 1999;3:5-8.
 38. CFS/ME Working Group. Report to the Chief Medical Officer of an Independent working group. *Department of health* 2001. Available from: www.doh.gov.uk/cmo/cfsmerepor
 39. Vaes JP, McGregor N, Van Hoof E, De Meirleir K. Psychometric properties of the Dutch Chronic Fatigue Syndrome-Activities and Participation Questionnaire (CFS-APQ). *Phys Ther* 2003;83(5):444-54.

【부록 1】 IOM SEID 진단 알고리즘



【부록 2】 SEID-Q 27 설문지

“만성피로증후군”진단 설문 조사

다음의 질문 (1-27)에 빈칸을 채우거나 해당되는 답을 질문 아래 보기를 보고 오른쪽 빈칸에 작성해 주시기 바랍니다. 총 약 5~7분 정도 소요될 것입니다. 대답하신 모든 정보는 익명 처리 됩니다.

| 성명 | | | 생년월일 | |
|---------------------------------------|---|------|------|---------|
| ※ 기초적인 인구학적 및 피로 관련 질문입니다. (질문 1-15번) | | | | |
| 번호 | 질문 및 보기 | | | 답변 |
| 1. | 만 나이를 기재해 주십시오. | | | 만 ()세 |
| 2. | 당신의 성별은 무엇입니까? <input type="checkbox"/> 남자 <input type="checkbox"/> 여자 | | | |
| 3. | 신장을 기재해 주십시오. | 체중 : | kg | 신장 : cm |
| 4. | 당신의 가장 최근 또는 현재의 직업은 무엇입니까? <input type="checkbox"/> 전문직/사무직 <input type="checkbox"/> 서비스/기능직 <input type="checkbox"/> 농/어/광업 <input type="checkbox"/> 기타 (무직 포함) | | | |
| 5. | 직업이 있으시다면, 일주일에 총 몇 시간 일/작업/노동을 하십니까? <input type="checkbox"/> 약 50시간 이상 <input type="checkbox"/> 약 40~50시간 <input type="checkbox"/> 약 30~40시간 <input type="checkbox"/> 약 10~20시간 <input type="checkbox"/> 약 10시간 미만 <input type="checkbox"/> 해당 없음 | | | |
| 6. | 현재 야간에 일/작업을 하십니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 예 (1주일 회 시간) | | | |
| 7. | 해당하는 최종 학력을 체크해 주십시오. <input type="checkbox"/> 고등학교 이하 <input type="checkbox"/> 고등학교 졸업 <input type="checkbox"/> 대학교 재학/휴학 <input type="checkbox"/> 대학교 졸업 <input type="checkbox"/> 대학원 이상 <input type="checkbox"/> 해당 없음 | | | |
| 8. | 현재 흡연을 하십니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 예 (하루에 얼마나 흡연을 하십니까? 약 개비/갑) | | | |
| 9. | 현재 음주 (1주일 1회 이상)를 하십니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 예 (일주일에 얼마나 자주 음주를 하십니까? 회) | | | |
| 10. | 일주일에 얼마나 자주 “1회에 30분 이상”하는 운동을 하십니까? (예, 등산, 자전거 포함) <input type="checkbox"/> (거의)매일 <input type="checkbox"/> 약 2~3일 <input type="checkbox"/> 하루 <input type="checkbox"/> 한 달에 약 1~2번 <input type="checkbox"/> 운동을 전혀 안 함 | | | |
| 11. | 현재 만성질환(예, 당뇨병, 고혈압 등) 관련 질병의 진단·치료·약물 복용이 있습니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 고혈압 <input type="checkbox"/> 당뇨 <input type="checkbox"/> 고지혈증 <input type="checkbox"/> 갑상선질환 <input type="checkbox"/> 기타 () | | | |
| 12. | 당신의 피로의 원인은 무엇이라 생각합니까? <input type="checkbox"/> 육체적 과로 <input type="checkbox"/> 질병 <input type="checkbox"/> 정신적 과로/스트레스 <input type="checkbox"/> 모르겠음 <input type="checkbox"/> 기타 () | | | |
| 13. | 당신의 피로감은 휴식을 취하면 피로 증상이 현저히 완화됩니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 예 | | | |
| 14. | 당신은 얼마나 오랫동안 피로 증상이 있어 왔습니까? <input type="checkbox"/> 1개월 미만 <input type="checkbox"/> 1개월~6개월 미만 <input type="checkbox"/> 6개월 이상 | | | |
| 15. | 피로가 시작된 시점에 “특정한 일/사건”(예, 신체적·정신적 충격, 사고, 질병, 출산 또는 과도한 육체노동 등)이 있었습니까? <input type="checkbox"/> 아니요 <input type="checkbox"/> 예 (무엇인가요?) | | | |

※ 만성피로증후군의 진단 및 증상의 정도에 관한 질문입니다. (질문 16-27번)
 지난 “한달 동안”을 기준으로 증상의 심한 정도를 0부터 9까지 해당하는 곳의 번호를 오른쪽 칸에 기입
 해 주세요. (증상이 없으면 0, 정도가 심할수록 높은 숫자를 최대 9까지 기입해 주세요.)

| 번호 | 질문 및 예시 | 답변 |
|-----|--|----|
| 16. | 지난 “한달 동안” 피로감은 어느 정도입니까? 예시) ○ 0 ○ 1 ○ 2 ○ 3 ○ 4 ○ 5 ○ 6 ○ 7 ○ 8 ○ 9 | |
| 17. | 피로로 인한 활동량 감소는 어느 정도입니까? (예, 친구 만남이나 쇼핑 등의 회피) | |
| 18. | 피로가 일상생활 (직장/학교/사회/개인활동 등)을 방해한 정도는 얼마입니까? (예, 직장에서 상근 근무(월~금)가 어려워졌다.) | |
| 19. | 가벼운 활동(예, 운동/산책/쇼핑) 후, 피로감은 어느 정도입니까? (예, 가벼운 공원 산책 후 하루 종일 피로해서 누워있어야만 했다) | |
| 20. | 아침 기상 시, 상쾌하지 않고 머리가 맑지 않은 증상은 어느 정도입니까? (예, 충분한 수면시간에도 아침에 일어나기 힘들고 머리에 안개가 끼어 있는 듯하다) | |
| 21. | 수면 후 다음날 졸음 증상은 어느 정도입니까? (예, 다음날 오전 또는 오후 내내 조는 증상이 있다.) | |
| 22. | 잠들기 힘들거나, 잠을 지속하기 힘든 증상은 어느 정도입니까? (예, 몇 시간을 뒤척이거나 자주 깬다) | |
| 23. | 집중력과 기억력의 감소는 어느 정도입니까? (예, 집중력/기억력의 감소로 일상업무/학습에 방해가 된다) | |
| 24. | 새로운 일을 시작하거나 계획하는데 어려움은 어느 정도입니까? (예, 운동 또는 사회활동에 대한 새로운 계획을 세우기 혹은 시작하기가 싫거나 어렵다) | |
| 25. | 갑자기 일어서거나 오랫동안 서있을 경우, 어지러움 혹은 심장이 두근거리는 증상은 어느 정도입니까? (예, 앉았다 일어서면 머리가 어지럽거나 가슴이 울렁거리고 오래 서있기가 힘들다.) | |
| 26. | 다음의 증상이 있다면 해당되는 것을 모두 작성해 주세요. <input type="checkbox"/> 두통 <input type="checkbox"/> 근육통 <input type="checkbox"/> 근 무력증 <input type="checkbox"/> 관절통 <input type="checkbox"/> 인후 통 <input type="checkbox"/> 림프절 종대 <input type="checkbox"/> 위장장애 <input type="checkbox"/> 과민성대장증후군 <input type="checkbox"/> 공황장애 <input type="checkbox"/> 불안 증 <input type="checkbox"/> 우울증/주요우울장애 <input type="checkbox"/> 감기와 유사한 증상 <input type="checkbox"/> 기타 | |
| 27. | 지난 “한달 동안”, 현재 본인의 전반적인 피로도도에 해당한다고 느끼는 위치에 일직선을 표시해 주세요. (삽입→도형→일직선 선()을 아래의 그림 위에 그려 주세요.) <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> </div> | |

| | |
|--|--|
| 만성피로증후군 (G93.3)을 진단받은 년도와 월을 기입해 주세요. | |
| 만성피로증후군 치료 및 연구와 관련하여 건의사항 등이 있으시다면 작성하여 주시기 바랍니다. | |

성심 성의껏 답변해 주셔서 감사합니다.