

## 만성 피로 환자에 대한 진단적 접근 및 관리

가톨릭대학교 의과대학 가정의학교실

송 상욱

피로를 호소하는 환자들이 처음 외래를 방문했을 때 한꺼번에 모든 검사를 시행하여 조기 진단을 내리려고 성급하게 마음먹어서는 안 된다. 물론, 필요하다고 권고되어지는 검사는 한 번에 시행할 필요성이 있지만, 환자의 성격 및 임상 상태에 따라서 달라질 수 있다고 생각된다. 임상 질환 중 발병 초기에 피로를 증상으로 외래를 찾아오는 경우가 있어 감별 진단이 곤란한 경우가 많이 있다. 따라서 환자에게 피로를 평가하고 치료하는데는 계속적으로 추적검사(관찰)하는 진료의 지속성을 설명하는 것이 중요하다. 의사와 환자사이에 유대 관계가 형성되지 않으면 혹은 환자들은 진료를 받고 도움을 받지 못했다고 느낀다면 좌절과 분노를 느끼고, 다른 의사를 찾거나 포기하는 경우가 많을 것이다. 그리고 또한, 의사들도 좌절을 느끼고 무관심해지며 기피하기가 쉽다.

환자들은 피로를 단지 신체 질환의 일부로만 보려는 경향이 있기 때문에 정신 사회적인 요인이 피로의 큰 원인이 될 수 있다는 사실을 설명하는 것은 정말로 중요하다. 의사가 맨 처음 가져야 할 마음가짐은 피로를 주소로 오는 환자를 심각하게 받아들이는 것이다. 피로를 주소로 하는 환자가 외래를 첫 방문할 경우에 현 병력 조사 시, 증상의 기간, 활동력과의 관련성 등을 포함해야하고, 생활양식의 변화, 과거 병력과 복용하는 약물이 없는지도 조사되어야 한다. 처음에는 기질적인 면과 정신 사회적인 면을 포함하는 복합적인 접근이 이루어져야 하므로, 가족 구성원, 가족생활 주기의 단계, 개인의 스트레스 상태(직업변경, 사망, 이혼 등)에 대한 문진도 이루어져야 한다. 또한 좀 더 정확한 이학적 검사 및 검사 결과의 확인 등을 위해 지속적인 외래 방문의 약속이 반드시 이루어져야 한다. 환자에게 다음 외래를 방문 할 때 증상에 대한 더 많은 정보를 가져 올 수 있도록 매일 피로의 정도, 활동력 상태, 하루 중 가장 피로감을 느끼는 시기와 대처하는 행동(휴식기간, 방법 등), 식사, 수면, 운동, 카페인 섭취량, 흡연량, 음주량 등을 적는 일기장을 권유해볼 수도 있다. 첫 외래 방문 2~3주 후에 두 번째 외래 방문을 하게하고 이때에 피로일기장을 검토하고 이전의 검사 결과에 대해 설명한다.

### 1. 병력 청취

병력 청취는 모든 질환의 진단에 있어서 제일 중요한 진찰법이지만 피로를 호소하는 환자를 감별 진단하기 위해서는 자세한 병력 청취가 무엇보다도 강조되어진다. 피로를 가진 환자의 병력으로부터 많은 정보를 얻을 수 있는데, 왜냐하면 피로의 많은 원인이 정신적인 원인과 불안, 분노, 만성적 갈등에서 비롯된 것이 많기 때문이다. 따라서 병력 청취를 통해 우선 피로의 원인이 기질적인, 정신적인, 사회적인 문제인가를 먼저 감별하는 것이 올바른 순서라 하겠다. 피로의 병력상 차이점을 보면 정신 사회적인 원인일 경우 환자의 피로 정도가 환자의 활동하는 정도와 무관하게 아침 기상 시부터 피로감을 느끼는 경우가 많다. 그에 반해서, 기질적인 원인의 경우는 오후에 더 악화되는 경향이 있고, 피로의 정도가 환자의 활동 정도에 비례하는 경향이 있다. 또한, 수면과 관련해서는 기질적인 원인의 경우는 불면증과 연관이 없고, 정신적인 원인의 경우는 아침 일찍 깨어나는 경향이 있다. 또한, 이외의 생활양식의 변화(과도한 음주, 담배, 카페인 섭취의 증가 등)는 정신 사회적인 원인을 의심하게 하는 경우가 많으며, 이러한 요인들이 피로감을 가중시키는 직접적인 원인이 되기도 한다. 이외에 체중 감소, 발열 등의 동반 여부도 기질적인 원인을 감별하는데 도움을 줄 수 있다. 정신 사회적인 원인이 의심된다면 피로감의 배경에 대한 자세한 접근이 필요하며 환자에 대한 이해와 지지가 동시에 이루어져야 한다.

피로는 증상이 지속되는 기간에 따라 증상이 1개월 이내에 소실되는 일과성 피로, 1개월 이상 지속되는 지속성 피로(prolonged fatigue), 그리고 6개월 이상 지속되는 만성 피로 등으로 구분 할 수 있다.<sup>1)</sup> 물론, 피로를 이렇게 나누는데 의학적인 근거가 있는 것은 아니나 의학자들 사이에서 보편적으로 받아들여지고 있다. 일과성 피로는 정신적으로 육체적으로 건강한 사람에서 생활양식(카페인, 알코올, 담배, 운동, 휴식, 영양) 불균형과 과도한 스트레스 요인(과도한 업무, 이혼, 사별, 사고 등)이 있을 때 나타나는 생리적 피로가 대부분이다. 1개월 이상의 지속성 피로나 6개월 이상 증상이 지속되는 만성

피로는 그 원인에 따라 기질적이거나 정신적인 요인이 밝혀진 이차적인 만성 피로와 원인을 알 수 없는 ‘특별성 만성 피로’ 그리고 ‘만성 피로 증후군’으로 구분된다.<sup>2)</sup>

피로 증상의 심한 정도를 평가하기 위해서는 ‘Chalder의 피로 척도(Chalder, et Al., 1993)’ 또는 ‘Piper 피로 척도(Piper, et al., 1989)’ 등과 같은 구조화된 평가 설문을 사용할 수 있다. 이런 평가 도구는 증상의 심한 정도와 일상생활에 미치는 영향을 파악할 수 있고 또 치료 후의 회복 정도를 추적 평가할 수 있는 이점이 있다. 이 외에도 피로와 관련된 기능을 평가하는 설문지로 ‘Fatigue Severity Scale (Friedberg & Krupp, 1994)’, ‘Fatigue Impact Scale (Fisk, et al., 1994)’ 등이 있는데, Fatigue Severity Scale (FSS)은 임상적으로 우울증으로 인한 피로와의 감별에 있어서도 유용한 도구이다.<sup>3)</sup>

## 2. 이학적 검사

력 청취가 끝나면 이학적 검사를 시행하는데 전신 외모 상 병색이 있거나 전신 쇠약감을 보인다면 기질적인 질환일 경우가 많으므로 철저한 이학적 검사를 시행하여야 한다. 또한 환자가 열, 발한, 체중 감소, 림프절 비대 증 등의 소견이 관찰된다면 감염증이나 악성 종양과 같은 질환의 가능성도 생각해 보아야 한다. 마찬가지로 다 음, 피부의 색소 침착, 목이 쉬고 추위를 잘 이기지 못하는 증상, 오심, 비정상적인 생리 증상 등이 있다면 대사 장애 또는 내분비 질환의 가능성을 생각해 보아야 한다. 그러나 뚜렷한 기질적인 원인이 없다면 이학적 검사는 대체로 정상 소견을 보인다. 그리고 환자가 불안해하거나 우울 증세 등을 보인다면 정신적인 원인을 생각해 야 하며, 정신과적 질환에 대한 접근이 필요하다.

## 3. 검사실 검사

이학적 검사에서 정상 소견이 나오든 비정상 소견이 나오든 기질적인 질환을 감별하기 위해서 적절한 검사실 검사를 시행하는데 비용-효과 측면과 환자의 요구 등을 고려해야 한다. 이학적 검사에서 정상 소견이 나와도 환자는 자신의 피로의 원인이 기질적인 원인이라고 생각하고 자세한 검사실 검사를 받고 싶어 한다. 이러한 경우에 환자의 요구를 무시하는 태도나 과도한 검사를 시행하여 자기 방어적인 태도를 보이는 것은 바람직하지 못하며, 의사와 환자 사이의 관계 형성에 장애를 줄 수 있다. 피로의 원인이 정신 사회적인 원인일 가능성이 높다면 심리적, 사회적 선별검사가 유용 할 수 있다. 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)에서는 6개월 이상 심한 피로 증상을 호소하는 환자를 검사하기

Table 1. NIH-recommended laboratory tests in patients with debilitating chronic fatigue.

| Standard tests  |  |
|---|--|
| Complete blood count with white blood cell differential |  |
| Erythrocyte sedimentation rate                          |  |
| Urinalysis  |  |
| Blood urea nitrogen, creatinine, and electrolytes       |  |
| Glucose   |  |
| Calcium, Phosphorus                                     |  |
| Thyroid stimulating hormone                             |  |
| Alanine aminotransferase                                |  |
| Alkaline phosphatase                                    |  |
| Total protein, albumin, and globulin                    |  |
| Optional tests, as clinically indicated                 |  |
| Antinuclear antibodies                                  |  |
| Serum cortisol  |  |
| Rheumatoid factor                                       |  |
| Immunoglobulin levels                                   |  |
| Tuberculin skin testing                                 |  |
| Lyme serology   |  |
| HIV serology  |  |

위한 일련의 진단적 검사들을 제안한 바 있다.<sup>4)</sup> 이 검사 들은 대부분 피로를 유발하는 다양한 기질적 질환을 찾아내기 위한 검사들이다(표 1). ‘만성 피로 증후군’ 환자에게서 앞서 설명한 여러 가지 다양한 이상 소견들이 확인된다 하더라도 이러한 검사 소견들은 아직까지는 실험적인 소견일 뿐이라는 것을 이해해야 한다. 현재까지는 어떤 검사도 ‘만성 피로 증후군’의 진단에 충분히 예민하거나 특이적이지 않다는 것이다. 따라서 의심스러운 질환을 배제하기 위한 목적이 아니라면(다발성 경화 증을 확인하기 위한 MRI 검사와 같이) 그러한 진단적 검사를 통상적으로 사용해서는 안 된다. 현재로서는 각종 감염원을 진단하기 위한 검사, 면역학적인 검사도 마찬가지로 진단에 도움이 되지 않는다. ‘만성 피로 증후군’이 의심되는 환자들에 대해서는 기질적 질환, 정신적 질환에 대한 주기적인 평가가 이루어져야 한다. 그렇지만, 추가적인 적응증 없이 과도한 검사를 시행하는 것은 바람직하지 않다.

## 만성 피로의 감별 진단

만성 피로 증상 때문에 일차진료기관을 찾는 많은 환 자들 중 단지 일부(2~5%)만이 ‘만성 피로 증후군’ 진단 기준에 부합된다.<sup>5)</sup> 또 일부는 빈혈, 갑상선기능저하증, 또는 잠재되어 있는 악성질환 같은 신체질환으로 밝혀

Table 2. The conditions that explain and do not adequately explain chronic fatigue.

|  |
|--|
| <p>만성 피로 증상을 설명할 수 있는 질병/질환들</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 현재 앓고 있는 질병이나 질환 들<br/>치료받지 않는 갑상선기능저하증, 수면무호흡증, 기면발작, 의인성 질환(약 부작용 등)</li> <li>2. 이미 과거에 진단을 받았지만 완전한 회복이 증명되지 않은 질환 들<br/>예: 이미 진단된 악성 종양이나 완전히 회복되지 않은 B형이나 C형 간염</li> <li>3. 과거나 현재의 정신 질환 : 주요 우울증, 조울증, 정신분열증, 망상장애, 치매, 신경성 식욕부진, 거식증</li> <li>4. 만성피로증상이 발생하기 전 2년 이내 그리고 그 이후에 생긴 알코올 혹은 기타 약물 남용</li> <li>5. 심한 비만(체질량 지수 45 이상)</li> </ol>   |
| <p>만성피로증상을 적절하게 설명할 수 없는 질병/질환들</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 진단검사들로 확진할 수 없는 여러 질환들<br/>섬유근통성질환(fibromyalgia), 불안신경증, 신체화장애(somatoform disorder), 우울증(without psychosis), 신경쇠약(neurasthenia), 여러 화학물질에 민감한 질병</li> <li>2. 신체적 질병이 명확하나 적절한 치료를 받고 있는 질병들<br/>갑상선 기능저하증이지만 적절한 치료로 인해 갑상선 기능이 정상인 경우, 기관지천식환자이지만 적절한 치료로 폐기능검사가 정상인 경우 등</li> <li>3. 매독이나 Lyme 질병이지만 적절한 치료로 인해 만성적인 후유증이 없는 경우</li> <li>4. 실험실검사나 방사선 검사 등에서 이상소견이 보이지만 적절한 진단을 내리기 어려운 경우:<br/>항핵항체(antinuclear antibodies)가 양성이지만 명백한 결체조직질환이라 할 수 없는 경우</li> </ol> |

지기도 한다. 사실, 만성 피로는 매우 흔한 증상인 반면에 ‘만성 피로 증후군’과 그 외 규명이 가능한 신체 질환이 이들 환자들에게서 발견되는 경우는 드물고, 대신에 우울, 불안과 같은 정신적인 원인으로 만성 피로를 호소하는 경우가 흔하다. 드문 경우이지만, 어떤 환자는 이차적 이득을 얻기 위해 ‘만성 피로 증후군’의 증상을 스스로 조작하기도 한다. 만성 피로가 있는 많은 환자들 중에서 ‘만성 피로 증후군’을 가지고 있는 환자를 찾는다는 것은 결코 쉬운 일은 아니다.

표 2는 만성 피로 증상을 설명할 수 있는 질병/질환들과 비록 질병/질환들이 있다고 하더라도 만성 피로 증상을 적절하게 설명할 수 없는 질병/질환들을 보여주는 것으로 1994년 CDC (Fukuda 등)에서 발표된 내용을 참조한 것이다. 만약 만성 피로를 호소하는 환자에게 만성 피로 증상을 적절하게 설명할 수 없는 질병/질환이 있을 때는 ‘만성 피로 증후군’의 진단 기준에 적합하면 ‘만성 피로 증후군’이라 진단할 수 있다. 사실 과거에는 만성 피로 증상을 적절히 설명할 수 없는 질병 중에 ‘섬유근통성 질환’이나 ‘여러 화학물질에 민감한 질병’ 등은 ‘만성 피로 증후군’과 매우 비슷한 명칭만 다를 뿐 근본적으로는 같은 질환이라는 주장도 있었다.<sup>6)</sup> 이처럼 증상이 겹쳐지는 것들은 이들 ‘기능성 신체 질환(functional somatic illness)’이 다른 한 질환의 변이일 수도 있다는 것을 시사한다. 그러나 이것이 이들 증후군이 반드시 같은 병리생물학적인 과정이나 원인을 갖는다는 것을 의미하지는 않

는다. 일례로, 섬유근통 증후군 환자는 척수액에서 substance P의 레벨이 올라가 있어 통증에 대한 역치가 낮아져 있지만,<sup>7)</sup> ‘만성 피로 증후군’ 환자에서는 그렇지 않다.<sup>8)</sup> 이와 유사하게, 섬유근통 증후군 환자가 호소하는 피로 증상은 통증으로 인한 만성 수면 장애가 원인이 되어 발생한 이차적인 소견인 반면에, ‘만성 피로 증후군’ 환자에서의 피로는 일차적으로 발생한 문제일 것이다.

### 환자 관리 및 치료

피로 환자의 관리와 치료는 일단 진단적 접근을 통하여 피로의 원인이 밝혀졌다면 밝혀진 원인에 따라 적절한 치료법을 선택하면 될 것이다. 그렇지만 아직까지 피로의 병리학적 원인이 확실하지 않은 특발성 피로나 만성피로증후군에 대한 치료나 관리는 간단한 문제가 아니다. 따라서 여기서는 ‘만성 피로 증후군’ 환자에 대한 관리나 치료를 중심으로 이전에 연구된 결과를 토대로 살펴보고자 한다. 미국의 질병통제예방센터(CDC)나 만성피로증후군학회(AACFS)에서 제시하는 ‘만성 피로 증후군’ 환자에 대한 치료 가이드라인은 아직까지 이 질환에 대한 정확한 원인이 밝혀져 있지 않기 때문에 현재로서는 환자의 신체적, 인지적 기능을 호전시키기 위하여 증세 완화와 생활 방식을 변화시키는데 일차적 목표를 둔다. 현재 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 증상 개선에 비교적 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 이에 대한 연구 결

과가 축적된 치료 방법으로는 인지 행동 치료, 점진적인 유산소성 운동, 소량의 항우울제 치료 등이다.<sup>9-12)</sup>

이 밖에도 수많은 치료 방법들이 소개되어 있으나 근거가 부족한 상황이다. 예를 들어 바이오피드백 치료, 아미노산 투여, 항생제 및 항바이러스제 투여, 인터페론 요법, 면역그로블린 요법, 혈압 상승제, 갑상선 호르몬 투여, 항히스타민제, 소량의 스테로이드 사용 등 많은 치료법이 일부 환자들에게 효과가 있는 것으로 소개되어 있지만 그 효과가 일정하지 않고 일률적으로 적용할 수 있는 효과적인 치료법은 아니다. 따라서 현재로서는 ‘만성 피로 증후군’의 증상 완화에 도움이 된다고 알려져 있는 여러 가지 방법들을 조합하여 각 개인의 환자에게 가장 효과적인 치료 프로그램을 선택하는 것이 최선의 방법이다.

### 1. 인지 행동 요법

‘만성 피로 증후군’ 환자의 인지 행동 요법(cognitive behavioral therapy, CBT)은 일반적으로 활동을 점차 늘려가는 재활적 접근과 함께 ‘만성 피로 증후군’에 대한 환자의 생각이나 신념을 다루는 정신적인 접근이 함께 이루어진다. 인지 행동 치료는 흔히 증상이나 질환에 대한 사고, 신념을 의도적으로 변화시키고 그러한 증상이나 질환에 대한 행동적인 반응(휴식, 수면, 활동 등)을 의도적으로 변화시킨다. 행동의 비적응적인 패턴을 변화시키기 위해서는 바람직하지 않은 패턴을 지속시키는 특별한 행동적인 계기를 인지하는 법을 배워야 한다. 그럼으로써 환자는 의사의 도움을 받으며 생각을 변화시키고 더 건설적인 행동을 촉진시키는 전략을 개발할 수 있게 된다. 이러한 접근법의 구체적인 요소로서 활동을 모니터링하기 위해서 일기와 과제물을 이용하는 것, 기능과 수면, 식습관, 운동, 스트레스 관리를 증대시키기 위한 행동적 전략을 찾아내는 것 등이 있다.

‘만성 피로 증후군’ 환자에서 1주 또는 2주 간격으로 시행된 CBT의 효과를 평가한 연구가 여러 차례 있었는데, CBT는 신체 기능, 피로 증상을 비롯해 전반적인 호전 효과를 관찰할 수 있었지만 우울 증상에는 차이가 없는 것으로 보고되었다. 그렇지만 5년간 추적 관찰한 연구에서는 CBT의 치료 결과가 분명하지 않은 것으로 보고되었다. 그리고 인지 행동 요법은 ‘만성 피로 증후군’과 관련된 스트레스를 완화시키는데 도움이 되는 것으로 알려져 있다.<sup>13)</sup>

### 2. 점진적 운동 요법

과거에는 ‘만성 피로 증후군’의 피로가 우울증과 관련이 있다고 믿었고, 우울증으로 인한 피로의 특징은 운동

으로 개선이 가능하다는 것이었다. 따라서 의사들은 환자에게 적극적으로 활발히 운동을 할 것을 권유하였으나, 원발성 우울증 환자에서처럼 운동이 효과적이지 못했고 오히려 증상을 악화시키는 것으로 나타났다. 따라서 ‘만성 피로 증후군’ 환자에게는 운동을 권장하지 않았다. 그러나 최근에는 점진적으로 유산소성 운동량을 늘려나가는 운동 요법이 ‘만성 피로 증후군’ 환자들의 증상 개선에 도움이 된다는 연구 결과들이 보고되면서 관심을 끌고 있다. 걷기, 자전거 타기, 수영 등을 포함한 점진적인 유산소성 운동이 유연성 운동, 스트레칭, 그리고 이완 요법만을 시행한 경우에 비해서 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 일반적으로 알려진 ‘만성 피로 증후군’ 환자를 위한 운동 처방은 환자들에게 주 5일간 최소 12주간 운동을 하도록 하고 매번 5분(시작할 때)~15분 정도 운동을 지속하게 한다. 그리고 환자의 상태에 따라서 매주 1~2분씩 운동 시간을 점진적으로 늘려 최대 30분이 될 때까지 운동량을 늘릴 수 있다. 그렇지만 운동 강도는 최대 산소 소비량의 60% 정도로 제한한다. 물론 환자들에게는 처방된 한계 이상으로 지나치게 운동하지 않도록 주의를 준다. 만일 어느 특정 단계에서 피로가 더 심하게 유발되면 피로 증상이 줄어들 때까지 그 이전 단계로 돌아가도록 해야 한다. 증상이 심한 환자에게는 더 약한 강도의 운동이 필요할 것이다. 또한 증상이 호전된 시기에 지나친 신체 활동을 함으로써 증상이 악화되고 재발되는 악순환을 겪는 경우(push-crash 현상)를 피하기 위해서 환자에게 규칙적이고 지나치지 않은 신체 활동을 하도록 권고해야 한다. 불필요한 신체적 활동의 제한은 오히려 신체적 기능을 저하시키는 원인이 된다. 사실 ‘만성 피로 증후군’ 환자는 그들 자신에 대한 정확한 관찰 능력을 키우는 것이 중요하다. 즉, 자신의 능력에 대한 일반적인 감각과 균형 감각이 필요한 것이다.<sup>14)</sup>

### 3. 식이 조절과 영양 요법<sup>15)</sup>

대부분의 ‘만성 피로 증후군’ 환자들은 “뭘 먹어야 합니까?”라는 질문을 하게 되는데, 이러한 질문은 많은 현실적인 문제들과 연관이 있지만 막상 대답하기는 쉽지 않다. ‘만성 피로 증후군’의 증상을 개선시키기 위한 특별한 식사나 영양 보충에 대한 연구 자료가 부족한 실정이지만, 일반적으로 추천되는 권장 사항은 ‘건강한 식사’ 그리고 어떤 만성 질환을 가지고 있는 환자에서 좋은 영양학적 보충이 될 수 있는 풍부한 ‘비타민이나 미네랄’ 요법을 전제로 하고 있다. 다음은 ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 식이를 선택하는데 도움을 줄 수 있는 몇 가지 간단한 지침이다. 첫 번째, 자신의 몸 상태에 귀 기울여서 선택하도록 한다. 즉, 어떤 음식이 환자의 증상을

악화시킨다면, 아무리 그것이 좋은 음식이라 할지라도 피하도록 한다. 샐러드, 브로컬리, 견과류, 과일, 시금치 같은 ‘좋다고 판단되어지는 음식’조차도, 자신이 소화시킬 수 없다면, 그것은 매우 자극적일 수 있다. 둘째로는 현명하게 먹을 것을 권한다. ‘만성 피로 증후군’ 환자들은 자신의 건강을 위해서 필요한 기본적인 자연 그대로의 영양소를 공급하는 것이 필요하다. 음식 민감성으로 이미 제한된 식사를 하는 경우가 아닌 환자에서는 다양하고 폭넓은 식이가 증세의 개선을 위해 가장 좋다. 셋째로는 단순하게 먹을 것을 권한다. 이렇게 하면 소화를 돕고 음식에 대한 신체의 반응을 알아보는데 좀 더 쉬울 수 있다. 담백한 채식이나 녹말, 단백질을 선택하도록 한다. 마지막으로 소위 건강에 좋다고 하는 음식을 먹도록 한다. 가능하면 다당류로 된 정제되지 않은 음식(현미 등), 비타민과 미네랄이 풍부한 채소, 단백질을 섭취하기 위한 저지방 육류 등을 선택하도록 한다. 인공적인 첨가물이 포함된 모든 가공식품은 피하도록 한다. 그리고 몇몇 음식들은 대부분의 환자에서 증세를 악화시킬 수 있기 때문에 반드시 피해야 한다. 대표적인 것들이 커피, 홍차, 카페인이 들어있는 소다, 콜라, 인삼, 마테차, 마황 등과 같은 자극제와 알코올, 단맛이 나는 감미료, 동물성 지방, 인공 식품 첨가제 등이다. 대신에 자극제로서의 좋은 영양 공급원은 사과산(ATP 포함), alpha ketoglutarate, CoQ10, 비타민 B12, 로얄젤리, 청록 해조류, DHEA, NADH 등이 있다.

#### 4. 약물 요법<sup>14-16)</sup>

‘만성 피로 증후군’ 환자를 위한 약물 요법은 환자가 호소하는 증상을 경감시키는데 초점을 맞추고 있다. 수많은 약제들이 ‘만성 피로 증후군’의 치료를 위해 시도되어 왔지만, 잘 계획된 대조군 연구는 부족한 실정이다. 또한 아직까지는 ‘만성 피로 증후군’을 완치시킬 수 있는 약제는 없다. 각각의 약물에 대해 알아보기 전에 약물 투여에 있어서 주의해야 할 일반적인 원칙에 대해서 알아보고자 한다. 먼저 ‘만성 피로 증후군’ 환자는 약물에 대해 극히 민감하기 때문에 항상 저용량으로 시작하여 천천히 증량시키도록 하여야 한다. 그리고 약물에 대한 환자의 반응을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 사용한 약제가 환자에게 별 도움이 안 된다면 투약을 중지한다. 또한 환자의 증상이 호전되었다면 그 약제의 투약은 중단한다. 예를 들면 두통 증상은 생겼다가도 없어질 수 있다. 그리고 약제의 추가나 변경은 한 번에 한 가지 약제만으로 한다. 한 가지 이상의 약제를 바꾼다면 환자의 증상이 변하는 이유가 무엇 때문인지 혼란스러울 수 있다.

1) 진통제(Analgesics): 아스피린은 관절과 근육의

통증, 두통, 임파선 동통 등에 효과적이며, 피로, 오심, 구토 및 신경학적인 증상에는 효과가 적다. 또한 위장관 출혈과 같은 위장 장애에 대한 주의가 필요하다. Acetaminophen은 아스피린과 동일한 치료효과가 있는 약제지만 일부 환자에 있어서는 간손상을 일으킬 수 있으므로 정해진 용량 이상은 처방하지 않는 것이 좋다. 환자에게 적절한 용량의 아스피린 또는 acetaminophen을 사용하더라도, 단지 환자 증상의 약 10% 정도만을 경감시킬 수 있다고 알려져 있으나 ‘만성 피로 증후군’ 환자에게 있어서 이러한 10% 경감 효과는 중요하며 간과 되선 안 된다.

2) 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs): ‘만성 피로 증후군’ 환자의 근육통, 관절통, 두통, 발열 등의 증상을 개선시키기 위해 사용된다. Ibuprofen, Naproxen, Diflunisal, Piroxicam, Meclufenamate, Ketorolac 등의 약제가 여기에 속하며, 아스피린이나 acetaminophen이 도움이 안될 때 시도할 수 있다. 어떤 환자에서는 이 계열내의 다른 약이 같은 계열내의 어떤 약보다 더 효과가 있을 수 있으므로 다양한 NSAIDs를 시도해 보는 것도 가능하다. 아스피린과 마찬가지로 위장관 출혈, 복통, 오심, 구토, 신장 장애 등의 부작용을 주의해야 한다.

3) 항히스타민제(Antihistamines): ‘만성 피로 증후군’ 환자는 알레르기의 악화나 상기도 유행이 생길 수 있는데, 항히스타민 치료가 유용하다. 실제로 많은 ‘만성 피로 증후군’ 환자들이 어렸을 때부터 아토피 증상을 앓아 왔으며 이 증상 ‘만성 피로 증후군’을 앓으면서 심해지는데 이런 환자들의 경우 진정 작용이 없는 항히스타민제가 도움이 된다고 알려져 있다. Diphenhydramine은 진정작용 때문에 잠자리에서 복용하게 되며, 수면장애의 치료에도 도움을 준다. 그러나 한두 주 계속해서 복용하게 되면 약효가 감소하는 경향이 있어서 간헐적으로 복용하는 것이 좋다.

4) 벤조디아제핀(Benzodiazepines): 불안, 초조, 공황 발작, 심한 피로감을 경험하는 환자에게 도움을 줄 수 있지만 습관성 복용을 유발할 수도 있다.; 장기간 복용 후 중단했을 때 생길 수 있는 불쾌감이 때로는 6개월 이상 지속되기도 한다. 따라서 alprazolam, diazepam과 같은 약제는 습관적 복용을 막기 위해 간헐적으로 주의 깊게 사용하여야 한다.

수면장애를 오랫동안 벤조디아제핀계 약물로 치료하여왔다. 그러나 이들 약제는 수면장애가 짧은 기간에 제한적으로 발생할 때 효과적이다. 만성적인 사용은 약효를 감소시키며, 이 약제 복용 없이 잠자리에 드는 것을 더 어렵게 만들 수 있다. Triazolam과 같은 벤조디아제핀계 약물은 짧은 작용시간을 지니므로 수면 시작 시 도움

을 줄 수 있으나, ‘만성 피로 증후군’의 경우에는 수면장애가 만성화되어있는 경우이므로 피하는 것이 좋다. ‘만성 피로 증후군’에서 수면 장애를 개선시키기 위해 선호되는 약제는 clonazepam인데, 낮은 용량으로 간헐적으로 사용하게 된다. Clonazepam은 다른 약제들에 비해 습관성 복용을 적게 일으키며, 수면의 질을 향상시켜 준다.

**5) 항우울제(Antidepressants):** ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 항우울제를 사용하는데는 3가지 근거가 주장되고 있다. 우선 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 대부분에서 우울증이 동반되기 때문에 항우울제를 사용하는 근거가 된다, 그리고 두 번째는 ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 흔히 나타나는 통증, 수면 장애 증상도 항우울제의 사용으로 호전되는 것으로 알려져 있다. 마지막 근거는 항우울제는 세로토닌과 같은 중추신경계의 신경전달 물질 대사에 작용함으로써 ‘만성 피로 증후군’의 중요한 특징인 중추신경계의 이상 소견에 직접적인 영향을 미칠 수 있다는 주장이다. 그리고 항우울제 중에서 어떤 약제를 사용하느냐는 각각의 주장이 다르다. 일부에서는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)가 진정 작용이 있고 피로 증상을 악화시키는 부작용이 있기 때문에 TCA 보다는 fluoxetine과 같은 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 계열의 약제를 사용한다고 밝히고 있다.

항우울제를 사용한 잘 짜여진 임상 연구는 부족하지만 연구 결과는 예상외로 항우울제의 사용이 ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 우울 증상의 호전에도 불구하고 전반적인 증상의 호전을 보여주지 못하고 있다. 그럼에도 불구하고 많은 임상 의사들이 저용량의 삼환계 항우울제(예를 들어 취침 전 10~20 mg의 amitriptyline 투여)가 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 통증이나 수면의 질을 개선시킨다고 믿고 있다. 대개 약물 투여를 시작한 후 48시간 이내에 증상의 호전이 나타난다. 여기에 속하는 약물이 doxepin, amitriptyline, desipramine, protriptyline, amoxapine, nortriptyline, trimipramine maleate 등이 있으며, 모두 비슷한 약리 작용을 가진다. Clomipramine 또한 이 계열의 약이며 다른 약제보다 통증 경감효과가 큰 것으로 알려져 있다. 이러한 삼환계 항우울제를 처방할 때는 소량으로 시작하며, 환자가 약제에 취하지 않고 호전감을 느낄 때까지 점차적으로 증량한다. 흔한 부작용으로 입마름, 체중 증가, 심박수 증가 등이 나타날 수 있다. 다른 계열의 항우울제가 사용되기도 한다. 흔히 사용되는 fluoxetine은 SSRI 계열에 속하는 약제로서, ‘만성 피로 증후군’ 환자는 일반적인 표준 용량을 복용하였을 때에도 신경과민증이나 불면증을 유발할 수 있다. 따라서 처음에는 아침에 저용량으로 시작하여 점차적으로 환자가 불편함이

없을 때까지 용량을 늘릴 수 있다. 또 다른 SSRI 제제로 sertraline은 각성과 기억력을 향상시킨다. 그 밖에도 bupropion, trazodone, venlafaxine 등이 사용되기도 한다.

**6) Corticosteroid:** ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 HPA (hypothalamic-pituitary-adrenocortical) 축의 기능이 하향 조절되어 있고 Addison씨 병에서와 같이 ‘만성 피로 증후군’에서 저코티솔혈증은 중추신경계 피로의 중요한 요인이라는 주장이 있다. 저코티솔혈증은 만성 피로를 유발하는 생물학적 요인이면서 지속적인 인지 기능의 장애와 관련이 있다는 설명이다. 따라서 이 corticosteroid를 보충하면 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 피로 증상을 개선시킬 수 있다는 것이다. Hydrocortisone을 사용한 임상 연구가 여러 차례 이루어지긴 했지만 그 결과는 일정하지 않다. 일부 긍정적인 효과를 보고한 연구에서는 전반적인 건강 상태가 개선되기는 했지만 그렇다고 해서 활동 상태, 우울 증상 등이 같이 개선되지는 못했다.

**7) 저혈압 치료제:** 자율신경계 이상을 의미하는 신경매개성 저혈압(NMH; neurally mediated hypertension)에 대한 치료는 일부 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 증상 개선에 도움이 되는 것으로 여겨지고 있다. Fludrocortisone (Florinef)이 신경매개성 저혈압이 있는 ‘만성 피로 증후군’ 환자에게 종종 사용된다. 그러나 무작위 대조군 연구에서는 긍정적인 치료 효과를 보이지 않았다. Atenolol과 같은  $\beta$ -차단제가 사용되기도 한다. 이 경우에 약물 치료 외에도 수분과 염분 섭취를 늘리도록 권유한다.

**8) 항바이러스제:** 1980년대에 ‘만성 피로 증후군’의 치료로 항바이러스제인 acyclovir가 나왔을 때 큰 관심을 불러일으켰다. 이는 가설이 치료 결과에 영향을 미친 하나의 예라고 생각된다. 그 가설이란 ‘만성 피로 증후군’이 herpes virus, EBV, human herpes virus 6 (HHV-6) 등에 의해서 유발될 수 있다는 것이다. Acyclovir가 항바이러스제이기 때문에 합리적인 치료의 선택이었으며, 질병을 완치시킬 수는 없었지만 호전시켰을 것이다. 그러나 불행히도 가설이 틀린 것으로 판명이 되었다. EBV나 HHV-6 둘 다 ‘만성 피로 증후군’의 직접적인 원인이 아니었으며, acyclovir가 특별히 증상을 더 많이 호전시키지는 않았다. 그러나 몇몇 환자들은 acyclovir를 사용하였을 때, 훨씬 더 신체의 느낌이 좋았다고 하였다.

Amantadine은 바이러스가 숙주 세포에 침투하는 것을 억제하는 항바이러스 약제로 다발성 경화증과 같은 만성 신경 질환을 앓고 있는 환자의 피로 증상 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 또 일부 연구자들은 amantadine과 carnitine의 병용 투여 효과를 조사하고 있다. 최근 보고된 연구에 의하면 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 약 70%에서 근육 세포 미토콘드리아의 이상이 발견된 바

있다. 그런데 carnitine은 미토콘드리아의 에너지 대사에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 실제로 carnitine이 결핍된 환자와 다양한 만성 신경 질환 환자에서 나타나는 피로와 무기력 증상에서 carnitine의 경구 투여가 도움이 되는 것으로 여겨지고 있다.

9) 면역조절 약제(Immunomodulatory Drugs): 면역조절(immunomodulation)의 개념은 면역 반응을 바꾸거나 수정하는 것이다. 이론상으로는 면역 조절 약제가 증상이 아주 심한 환자들에게는 반가울지 모른다. 그러나, 아직까지는 많은 문제점들이 있으며, 앞으로도 더욱더 세심한 연구가 필요할 것이다. 대표적으로 시도되고 있는 면역 조절 약제는 알파 인터페론, Ampligen (RNA약제), 감마그로블린 등이다.

### 5. 대체의학적 요법<sup>15,16)</sup>

1) 경구용 NADH: NADH (reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide)는 ‘만성 피로 증후군’을 치료하는데 도움을 줄 수 있는데, NAD가 세포의 미토콘드리아 내에서 산화(NAD+)되었을 때, 에너지가 생성된다. 이 에너지는 신체에서 모든 에너지-흡수 과정에서 요구되는 물질인 ATP (adenosine triphosphate)의 형태로 저장된다.

몇몇 연구자들은 NADH가 ATP 생산이 억제되어 있는 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 대사 이상을 교정하는데 도움이 될 수 있을 것이라고 주장한다. 낮은 ATP생산은 에너지가 부족하다는 것을 의미하고 NADH가 ‘만성 피로 증후군’과 관련된 탈진 상태를 개선시킬 것으로 믿고 또한 인지능력 향상시킬 것으로 여긴다. NADH에 의해 자극되는 세가지의 신경전달 물질은 중추신경계에서 중요한 기능을 담당한다. 도파민은 단기간의 기억력(short-term memory)에 있어서 중요한 역할을 한다.; 노르아드레날린은 의식의 명료(alertness)에 기여하고; 세로토닌은 기분(mood)에 영향을 미치며 수면(sleep)을 조절한다.

2) 주사용 간 추출물(Kutapressin): Kutapressin은 수년간 비타민 B12 주사처럼 영양보조제로 사용된 돼지의 간에서 추출한 물질이다. Dr. Steinbach와 Herman 등이 광범위하게 사용하였는데, 270명의 환자가 최소한 열번 주사를 맞았으며 이 중 75%가 호전되고 12%는 효과가 없었다고 하였다. 그러나 실제 임상에 사용하기에 앞서서 좀 더 폭넓은 잘 디자인된 연구가 필요하다. 비교적 안전한 것으로 되어 있으나 돼지고기에 알레르기가 있는 사람이나 임신한 여성은 복용해서는 안 된다.

3) 마그네슘(Magnesium): 1991년 초에 I.M.Cox 등은 ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 마그네슘의 수치에 대한 예비 연구를 시행하여 발표하였다(Lancet, 1991) 연구에 참여한 22명의 모든 환자가 혈중 마그네슘 수치가 감소

되어 있었다. 이후에 이들은 무작위 추출로 15명의 환자에게는 매주 magnesium sulfate 근육 주사를 6주간, 그리고 17명의 환자에게는 위약을 투여하였다. 마그네슘을 보충한 15명의 환자 중에서 12명에서 증상이 호전됨을 보고하였다. 비록 이 연구는 후에 비판을 받아왔지만(연구 설계의 결점 때문에), 마그네슘은 여전히 ‘만성 피로 증후군’ 환자에서 가장 흔히 권유되는 미네랄 보충제이다. 이는 주로 통증과 근력 약화를 호전시키고 스테미나를 증강시키기 위해 사용된다.

4) 필수 지방산(Essential Fatty Acids): 1987년에 스코틀랜드 글라스고우(Glasgow)에서 신경학 교수인 Dr. Peter Behan 은 ‘만성 피로 증후군’ 환자들이 지방산 대사에 장애를 가지고 있다는 것을 발견했다. Dr. Behan은 그 장애들이, 단핵구증 같은 만성 바이러스 감염을 일으키거나 혈청내의 지방산 농도를 비정상적으로 만들어서 질병을 더 연장시킨다고 추측하였다. 그는 Omega-3와 Omega-6 지방산이 모두 포함되어 있는 지방산(Efamol)을 공급하면서 이중 맹검 실험을 수행했다(Acta Neurologica Scandinavica, 1990). 치료 16주 후에, 약 85%의 환자에서 주로 피로나 현기증, 두통, 우울, 근육통의 측면에서 놀라운 개선 효과를 보여주었다.

달맞이꽃 종자유(Evening Primrose Oil)는 omega 6 필수 지방산 중에서 아마도 가장 효과적일 것이다. 이것은 앵초(Oenothera)에서 추출되는데, 그 씨에는 linoleic acid의 대사산물인 GLA (Gamma linoleic acid)가 많이 함유되어 있다. ‘만성 피로 증후군’ 환자에서는 에너지가 증가하고 피부질환(습진, 여드름, 건조성 피부)들이 개선되며 감정의 기복도 감소한다고 보고하고 있다. 흔하지는 않지만 부작용으로 두통, 메스꺼움, 경미한 위장관 불쾌감 등이 있고 극히 드물지만 체중이 증가할 수 있다.

5) Co-Enzyme Q10: CoQ10 (ubiquinone)은 대부분의 포유동물 세포의 미토콘드리아에서 발견되는 지용성 조효소(coenzyme)이다. CoQ10은 세포의 에너지원인 ATP 생산과 관련되어 ‘만성 피로 증후군’ 환자의 피로를 치료하는데 가장 흔하게 추천되는 보조제 중의 하나이다. CoQ10은 피로를 감소시키는 것뿐만 아니라 근육약화나 통증을 감소시킬 수도 있다. 이것은 또한 인지기능 장애를 개선시키는 몇안되는 보조제 중의 하나이다. 또한 유리를 제거함으로써 환자의 면역 반응을 향상시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. CoQ10은 거의 부작용이 없는 보조제로 알려져 있지만 효과에 대한 반응은 매우 다양하다. 일부의 환자에서는 불면증이 심해지고 신경과민을 유발하였다고 보고하였다.

6) 비타민(Vitamin): ‘만성 피로 증후군’을 치료하는데 있어서 비타민 보충요법이 고려되는 이유는 크게 3가

지정도이다. 첫 번째, 질병에 이환된 신체는 건강한 신체보다 훨씬 더 빨리 비타민을 소모한다. 특히, 장기적인 질병을 앓고 있는 경우에는 음식으로부터 얻을 수 있는 범위를 벗어난 많은 양의 비타민이 필요한데, 특히 ‘만성 피로 증후군’과 같이 질병이 대사 이상을 초래하는 경우에는 더욱 그러하다. 둘째로는, 최소 50%정도의 만성피로증후군 환자는 흡수 장애를 가진다(위산 분비 저하, 장내 유출, 기타 위장관계 이상). 음식이 부적절하게 소화되었을 경우, 비타민은 효과적으로 추출되지 않으며(때로는 전혀) 별도로 보충을 필요로 한다. 셋째, 여러 연구자들에 주장되어 온 사실이지만 ‘만성 피로 증후군’의 특수한 면역 체계의 활성이 어떤 비타민의 적절한 작용 기능을 방해한다. 한 예로 비타민 C의 작용을 차단하는 과도한 cytokine 생산은 보충이 필요하다는 사실을 뒷받침해주고 있다. 그러나 가장 흔히 추천되는 보충제는 특별한 비타민(비타민 C는 예외)이 아니라 일반적으로 광범위한 보충제이다. ‘만성 피로 증후군’ 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구 결과는 일치하지 않는데, 전혀 효과를 보이지 않았다는 연구 결과도 있고 피로 증상이 개선되었다는 소규모 연구 결과도 있다.

전반적인 광범위 비타민 보충과 함께 많은 임상들이 항산화 효과를 위하여, 그리고 면역 체계의 강화, 또는 질병과 관련한 기능 부전을 보상해주기 위하여 특별한 비타민을 따로 처방하기도 한다. 흔히 사용되는 비타민은 Vitamin A, Beta Carotene, Vitamin B12, Vitamin B complex, Vitamin C, Vitamin E 등이다.

기타 ‘만성 피로 증후군’ 환자를 위한 치료로 EEG bio-feedback을 시행하여 인지 능력과 생활의 질을 호전시켰다는 보고가 있다. 이외에도 약초, 침술, 맛사지 치료, 카이로프랙틱, 향기 치료, 자기 치료 등이 시도되었는데, 그 효과에 대해서는 과학적인 근거가 부족하여 여전히 논란이 되고 있다.

## 결 론

피로는 일차의료 영역에서 흔히 접하게 되는 문제로 효과적인 치료를 위해서는 무엇보다도 피로에 대한 개념 정립과 체계적인 접근이 요구된다. 사실 피로는 여러 가지 질환에서 생길 수 있는 흔한 증상이지만, 이들 중에서 일부의 환자만이 ‘만성 피로 증후군’의 진단 기준에 부합한다. 오래 전부터 '만성 피로 증후군'에 대한 수많은 논쟁과 고찰이 있었지만, 이 증후군이 하나의 진성 질환인지 아니면 여러 가지 이질적인 문제의 복합체인지 아직도 논란거리이다. 또한 이 질환이 체내 감염, 면역 체계, 신경 매개성 저혈압, 기분 장애 등과 어떤 관계

가 있는지도 확실치가 않다. ‘만성 피로 증후군’에 대한 다각적인 조사에도 불구하고 아직까지도 그 원인은 잘 알지 못한다. 마찬가지로 ‘만성 피로 증후군’을 확진할 수 있는 특수한 진단적 검사는 없으며, 효과적인 치료 방법에 대해서도 이론이 많다.

환자 관리를 위한 지지적 프로그램은 - 증상에 따른 치료, 질병에 대한 환자 교육, 다른 질환을 배제하기 위한 정기적인 추적 관찰 - 환자를 안심시켜 줄 수 있고 ‘만성 피로 증후군’과 관련된 잘못된 믿음을 떨쳐버릴 수 있게 해준다. 최근 들어 국내에서도 ‘만성 피로 증후군’에 대한 관심이 고조되면서 이에 대한 연구가 점차 늘어나고 있다.

## 참 고 문 헌

1. Epstein KR. The chronically fatigued patient. *Med Clin North Am* 1995;79(2):315-27.
2. 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.
3. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-3.
4. National Institutes of Health. Chronic fatigue syndrome information for physicians Atlanta U.S. NIH Publication; 1997.
5. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998;49:1-13.
6. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994;154(18):2049-53.
7. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1593-601.
8. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Fredrikson S, Terenius L, Henriksson KG. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain* 1998;78(2):153-5.
9. 신호철. 만성 피로 증후군의 치료 - 최근 보고된 무작위 대조군 연구(RCT) 결과를 중심으로 - 가정의학회지 2001;22(11):s332-7.
10. 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(11):1360-8.
11. Bagnall AM, Whiting P, Richardson R, Sowden AJ. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Qual Saf Health Care* 2002;11(3):284-8.
  12. Veterans Health Administration, Depart of Defence. VHA/DoD clinical practice guideline for the management of medical unexplained symptoms: chronic pain and fatigue version 1.0 2002.
  13. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, Peto T, Warrell D, Seagroatt V. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ* 1996;312(7022):22-6.
  14. Lapp CW. Management of chronic fatigue syndrome in children: a practicing clinician's approach. *J Chronic fatigue Syn* 1997;3(2):59-76.
  15. Verrillo EF, Gellman LM. Chronic fatigue syndrome - A treatment guide. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc.; 1998. p. 151-332.
  16. Bell DS. The doctor's guide to chronic fatigue syndrome: understanding, treating, and living with CFIDS. USA: Addison-Wesley Publishing Company; 1997. p. 157-177.
-