

## 섬유근통 증후군

동국대학교 의과대학 내과학교실

김 성 호

= Abstract =

### Fibromyalgia Syndrome

Seong-Ho Kim

*Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea*

Fibromyalgia syndrome is a major cause of chronic widespread pain and this affects 2.2% of all Koreans. Evidence exists for a genetic contribution to fibromyalgia. Those people who are predisposed to develop fibromyalgia may have this condition “triggered” by a variety of environmental “stressors,” including certain types of infections, physical trauma and catastrophic events. Some patients with fibromyalgia have been found to have abnormalities in a number of the body’s “stress response” systems, including the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. The most consistently detected objective abnormalities in fibromyalgia involve the pain-processing systems. Patients with fibromyalgia have displayed quantitative abnormalities in pain perception under experimental conditions. Fibromyalgia may be related to a decrease in the activity of the descending, antinociceptive pathways. In addition to neurobiologic mechanisms, psychologic and behavioral factors also play a role for many patients for the different symptoms they express. Diagnosing and treating these patients is especially challenging due to the limited knowledge of the etiology of this disease and the poor response to conventional pain treatments. Strict adherence to the ACR classification criteria in clinical practice is not required to effectively treat patients with fibromyalgia. The treatments of fibromyalgia should be targeted to the central pain and the neuropsychological symptoms. Current evidence advocates a multifaceted program that emphasizes patient education, medications for improving symptoms and aggressive use of exercise and cognitive-behavioral therapy to restore function.

---

**Key Words:** Fibromyalgia, Chronic pain

---

< 접수일 : 2009년 2월 18일, 심사통과일 : 2009년 2월 24일 >

※통신저자 : 김 성 호

경북 경주시 석장동 1090-1번지

동국대학교 의과대학 경주병원 류마티스내과

Tel : 054) 770-8563, Fax : 054) 770-8378, E-mail : junjan@dongguk.ac.kr

## 서 론

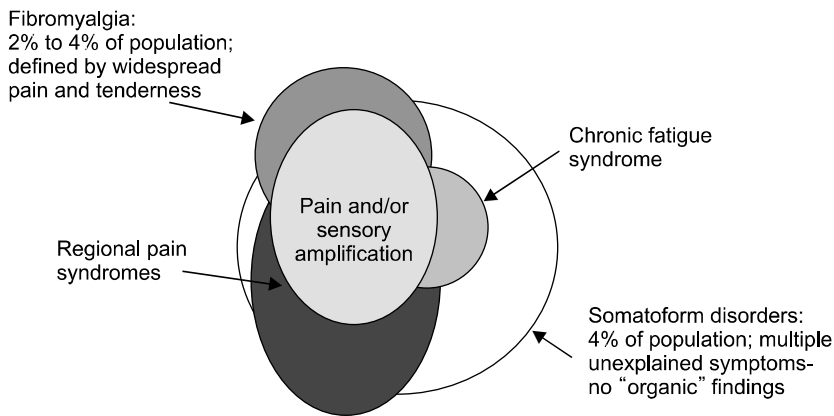
섬유근통 증후군은 만성 전신 통증의 가장 흔한 원인이다 (1). 1990년 미국 류마티스학회의 섬유근통 진단을 위한 분류 기준에는 만성 전신 통증의 병력과 검사시 18곳의 압통점들 중에서 11곳 이상이 포함된다 (2). 섬유근통 증후군의 주된 특징이 통증과 압통이지만, 섬유근통 증후군과 관련된 다른 통증 증후군이 있는 환자들 대부분이 피곤이나 기억장애를 호소한다. 이런 여러 신체 증상들이 섬유근통 증후군, 만성피로 증후군, 여러 화학물질 과민(multiple chemical sensitivity) 및 신체화 장애 등을 포함하는

중복 증후군(overlapping syndrome)의 특징이 된다(그림 1, 2) (3,4). 이 종설은 주로 섬유근통 증후군의 역학, 압통점에 대한 재고, 병인, 발병기전 및 치료에 대한 최신지견을 다룰 것이다.

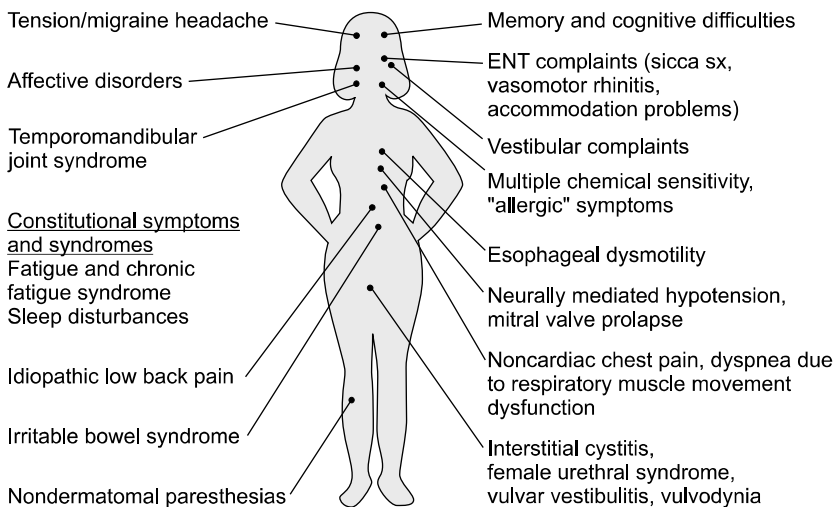
## 본 론

### 1. 역학

어떤 인구집단이나 약 10% 정도가 만성 전신 통증을 가지는 것으로 보고되며, 여성이 남성보다 1.5 배 정도 많은 것으로 알려져 있다 (5). 국내 만성 전신 통증의 유병률은 14% 정도로 약간 높은 편이다 (6). 섬유근통 증후군의 유병률은 0.5~5%로 추정되



**Fig. 1.** The 'systemic' conditions that overlap with fibromyalgia.



**Fig. 2.** Regional or localized syndromes that overlap with fibromyalgia for their prevalence, mechanisms and treatment (4).

며 (1), 국내 유병률도 2.2%로 이 범주에 든다 (6). 여성 및 연령이 증가할수록 만성 전신 통증과 섬유근통 증후군의 유병률은 증가한다 (6). 특정 연령층이나 직업군의 유병률 및 위험 요인에 대한 보고는 별로 없지만 (7-11), 이에 대한 연구들이 많이 진행된다면 이 질환의 병인에 대한 이해를 한층 더 높일 수 있으리라 생각한다. 국내 섬유근통 연구회에서도 인문학 자료 및 여러 역학 자료 등을 수집하는 다기관 연구를 시행중이며 이를 바탕으로 우리나라의 섬유근통 환자들에 대한 이해를 더 증진시킬 수 있으리라 기대한다.

## 2. 압통점

11개 이상의 압통점들을 가지는 대부분의 사람들은 여성이며, 따라서 1990년 미국 류마티스학회의 분류 기준에 정의된 바에 의해 여성들이 대부분 섬유근통 증후군이 된다(여성이 남성보다 10배 정도 더 압통을 느낀다) (5). 1990년도 미국 류마티스학회의 분류 기준이 여러 장점도 있었지만, 압통점 개수를 11개 이상 만족시켜야 한다는 기준이 있음으로써 몇가지 문제점도 생겼다. 첫째, 압통점의 개수가 압통의 진정한 측정이 아니라는 점이다. 만성 전신 통증은 있는데 압통점의 개수가 만족되지 않는 실제 아픈 환자들은 포함되지 않는다는 뜻이다. 즉, 만성 전신 통증 환자들의 일부만 섬유근통 환자로서 진단되는 것이다. 개개인의 압통점 개수는 다양한 고통(distress)의 정도들과 매우 연관되어 있다. 또한 일반적으로 여성들이 압통에 더 민감하여 검사 당시 고통 및 예민함으로 인해 압통점의 개수가 많아져 이런 상황의 여성들이 섬유근통 환자로서 더 많이 분류되는 단점이 있다. 둘째, 섬유근통 증후군의 본질적인 문제에 대한 오해를 불러 일으키는 점도 있다. 요즘 주된 기전으로 인정받고 있는 ‘중추신경계 감각전달체계의 문제’보다는 근육의 문제가 주된 문제인 것처럼 오인될 수 있다는 것이다. 셋째, 11이라는 숫자는 전적으로 임의의 수이다 (12). 따라서, 전신 통증과 함께 일정한 수의 압통점들을 요구함으로써 이 기준은 심한 고통을 느끼는 여성 환자들을 더 많이 포함하게 된다. 이 기준은 여성이나 스트레스 상황 등이 중요한 요소로 고려되지 않았고 압통점의 구성개념에도 많은 문제점들이 있기 때문에, 대부분

이 분야의 연구자들은 미국 류마티스학회의 분류 기준을 개개인의 환자를 진단하기 위하여 임상적인 상황에서 사용하는 것에 신중해야 한다고 생각한다 (4,13). 이 기준은 개개인의 진단을 위해 만들어진 것이 결코 아니며, 섬유근통을 표준화하기 위하여 연구용으로 만들어진 것이다 (4,13). 섬유근통의 ‘임상적 진단’을 받은 사람들의 적어도 반 정도는 이 분류 기준을 만족시키지 못한다 (13). 그러나, 불행하게도 많은 임상 의사들이 이 기준을 개개인의 진단을 위해 일상적인 임상에서 사용하여 섬유근통에 대한 많은 오해가 생기게 되었다 (4). 일차진료의 선생님들이 자주 질문하는 것들 중 하나가 역시 진단시 압통점의 개수다. 결론적으로 말하자면, 임상적인 분류를 위해선 압통점의 개수에 너무 연연해 하지 않아도 된다. 압통점 개수가 10이면 섬유근통 증후군이 아닌가? 그렇다고 말할 수 없다. 섬유근통 증후군은 성향 진단(trait diagnosis)이라는 것이 요즘 대다수 전문가들의 의견이다. 심지어 1990년 분류 기준을 만들 당시의 주저자도 최근에 낸 논문에서 압통점의 개수가 6개 정도 이상이면 이런 성향 진단을 내리는데 유용하다고 제안한다 (14). 또한 압통점을 제외한 ‘설문에 의한 진단’ 및 섬유근통에 대한 경험이 많은 의사가 압통점에 연연해하지 않고 내리는 ‘임상적 진단’ 등도 매우 가치가 있는 것으로 본다 (14). 요즘 미국의 전문가들에 의해 진단 기준의 개정에 대한 움직임이 있지만, 진단에 특이적인 생물학적 지표가 정립될 때까지는 압통점의 개념 자체를 완전히 버리기에 아직은 시기상조라고 생각한다. 섬유근통 증상들의 기복이 있는 것처럼 압통점의 개수도 어떤 날과 상황에 따라선 달라질 수 있다는 개념과 상기한 최근 경향을 알고 있는 것이 모두에게 필요하다.

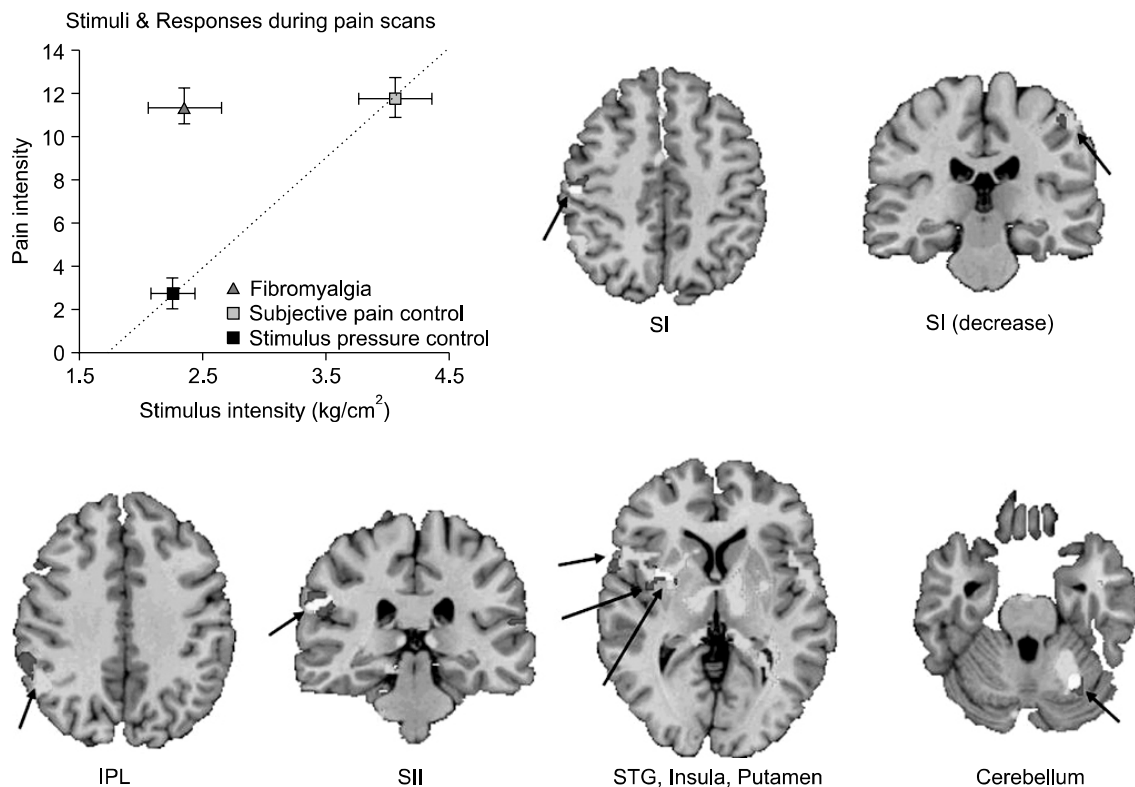
실제 임상에서 명백히 섬유근통이 있다고 생각되는 많은 사람들이 전신에 걸친 통증이나 11개의 압통점이 없는 경우가 있다 (4). 전문가들은 임상에서 조직 손상이나 염증으로 설명되지 않는 다발성 통증을 호소하는 환자들에서 섬유근통 증후군을 반드시 의심해야 한다고 한다 (4). 특히, 이런 만성 다발성 통증을 호소하는 환자가 피로, 수면 장애, 허약감, 집중력 및 기억력 장애 등과 같은 비통증성 증상들을 같이 호소할 때는 섬유근통 증후군이 가장 유력

한 진단이라고 한다 (15). 임상 현장에서 섬유근통 증후군 환자들을 진료하는 많은 의사들이 이 견해들을 공유하여 진료하는데 혼선을 빚지 않고 실제 도움이 되기를 바란다.

### 3. 병인 및 발병기전

섬유근통에서 증상발현에 대한 기전은 복잡하다. 섬유근통 및 관련된 상황에는 강한 가족적 소인이 있다. 섬유근통 환자의 가까운 가족들에서 섬유근통이 발생할 확률이 8배 높다 (16). 확고한 연관성이 확인되진 않았지만, 세로토닌 전달체 유전자(serotonin transporter gene)와 catechol-O-methyltransferase 효소에 특이 다형현상이 섬유근통과 약하게 관련있다고

알려져 있다 (17,18). 이외에도 최근 미국학회 등에서 많은 후보 유전자들에 대한 발표들이 있었지만, 아직 좋은 저널에 논문으로 게재되지 않고 있어 기대하고 있는 중이다. 아직 국내 및 아시아에서 유전학 자료는 전무한 상태나, 국내 섬유근통 연구회에서 이 연구도 진행중이라 조만간 우리나라 자료를 얻을 수 있으리라 기대한다. 섬유근통이 발생하는 사람들에서 다양한 환경적 스트레스가 이 상황을 유발할 수도 있는데, 이런 스트레스엔 감염, 신체적 손상, 전쟁과 같은 비극적인 사건 등이 포함된다 (19). 추가로 섬유근통 환자들 그룹중엔 '시상하부-뇌하수체-부신 축'과 자율신경계를 포함하는 신체의 많은 스트레스 반응 체계에 이상이 있다고 보고된다 (19,20).



**Fig. 3.** The functional magnetic resonance imaging (fMRI) responses to painful pressure applied to the left thumb in patients with fibromyalgia and in healthy control subjects. In the top left panel, the individuals with fibromyalgia (▲) and who were given a low pressure stimulus have similar levels of pain and neuronal activation in areas of the brain that are known to be involved in pain processing (ends of arrows) as the controls, and the controls were given nearly twice as much pressure. The controls, when given the same low pressure that caused pain in the fibromyalgia patients, they rated their pain as 2/20 instead of 12/20, and they show no neuronal activation with this amount of pressure (24).

대부분의 소전은 교감신경계와 ‘시상하부-뇌하수체-부신 축’의 항진이며, 이는 높은 중추성 부신결절자극호르몬-분비 호르몬(corticotrophin-releasing hormone) 수치에 의해 촉발될 수 있다 (21). 이런 스트레스 반응 체계의 이상으로 섬유근통 발생에 취약한 특이집단을 구분할 수 있을지는 분명하지 않다. 변화된 신경내분비 축의 활성도가 일부 섬유근통 증상들의 원인일 수도 혹은 결과일 수도 있다.

섬유근통에서 가장 지속적으로 발견되는 객관적인 이상은 통증처리계다. 섬유근통 환자들은 실험적 상황에서 무해자극통증(allodynia)이나 통각과민(hyperalgesia)의 형태로 통증 자극의 양적인 이상을 보인다 (22,23). 무해자극통증은 가벼운 접촉과 같은 비통증성 자극에조차 통증을 느끼는 것이며, 통각과민은 아픈 자극이 정상인들보다 더 큰 강도로 느껴지는 통증 처리의 증가를 말한다. 섬유근통 환자들의 통증 호소가 타당한지를 확증한 자료들이 있다 (24-26). 예를 들면, Gracely 등은 기능적 MRI를 이용해 뇌의 통증처리 부위(예를 들면, 일차 및 이차 신체감각 피질)에서 대뇌 활성을 일으키는 데 필요한 압력 자극의 양이 건강대조군보다 섬유근통 환자들에서 훨씬 낮음을 증명했다(그림 3) (24). 최근엔 발달된 기능적 뇌영상 기술 덕분에 섬유근통 환자들의 회색질(gray matter) 총 양이 건강 대조군보다 의미있게 감소되어 있으며 (27), 섬유근통 환자들에서 백색질(white matter) 및 회색질에 이상이 있음 등을 알게 되었다 (28). 이들은 섬유근통이 중추신경계의 해부학적인 변화를 동반한 기능이상과 연관이 있음을 주장하고 있다 (27,28). 아직 기능적 뇌영상에 관한 우리나라 사람이나 아시아인의 자료가 없는 실정이나, 현재 대구·경북 지역에서 시작한 섬유근통 환자들을 대상으로 한 여러 주제의 다기관 기능적 뇌영상 연구들의 결과가 나온다면 서구와의 비교 및 국내 진료지침 개발 등에 도움이 될 것으로 생각된다.

이런 무해자극통증이나 통각과민 같은 현상의 원천으로 통증처리 경로에 특이한 이상들이 발견되고 있다. 예를 들면, 네개의 다른 연구들에서 대조군에 비해 섬유근통 환자들의 뇌척수액에서 전통각(pro-nociceptive) substance P의 수준이 훨씬 높다고 밝히고 있다 (29). 상승된 substance P는 만성 매일 두통과 편타(whiplash) 손상과 연관된 만성 경부/견부 통

증과 같은 다른 만성 통증 상황에서도 나타나므로 섬유근통에 특이하지는 않다 (30,31). 통증 처리 과정에서 중요한 기능을 담당하는 물질이 흥분성 신경전달물질인 글루탐산염(glutamate)이다 (32). 최근의 기능적 뇌영상법을 이용한 한 연구에서 섬유근통 환자들의 뇌 섬(insula)에서 글루탐산염의 변화가 임상적 통증의 변화와 밀접한 관련이 있었다 (32).

전통각 경로의 과활성이 섬유근통에서 의미있는 역할을 하더라도, 섬유근통이 하행 항통각(descending, anti-nociceptive) 경로의 활성도 감소와 연관되어 있음을 제시하는 더 많은 자료들이 있다 (33,34). 이런 항통각 경로는 locus ceruleus가 있는 피질하 구조들에서 시작해 척수로 내려간다. 정상적인 상황에서 긴장성의 활성도를 보이며 통증의 상부 전달을 차단한다. 두개의 주된 하행 항통각 경로는 아편유사제 반응에 반응하는 것(opioidergic)과 세로토닌/노르에피네프린에 반응하는 것(serotonergic/noradrenergic)이다. 현재로서는 섬유근통 환자들 그룹에서 아편유사제 반응계(opioidergic system)가 이미 최대로 활성화되어 있음을 제시하는 증거가 있다(엔케팔린(enkephalin) 수준이 섬유근통 환자들의 뇌척수액에서 상승되어 있다) (35). 따라서, 하행 항통각 활성도의 감소는 아마 다른 항통각 경로, 즉 세로토닌/노르에피네프린에 반응하는 경로의 결핍때문일 가능성이 높다(노르에피네프린(norepinephrine)의 주요 대사물질인 3-methoxy-4-hydroxyphenethylene이 섬유근통 환자들의 뇌척수액에서 더 낮다) (36). 노르에피네프린 및 세로토닌(serotonin) 매개 하행 통각방해 경로의 감소가 무해자극통증 및 통각과민의 부분적인 원인이라면, 이런 물질들을 비슷하게 올려 주는 약물들이 가장 효과있는 약물치료들 중에 있는 이유를 설명하는데 도움이 된다.

섬유근통의 병태생리에서 말초 조직의 병리는 초창기 연구들에 의해 조금 발표되었으나 연구 방법상 흠이 있고 타당성이 검증되지 않았다 (37). 그럼에도 불구하고 최근에도 여러 연구들이 꾸준히 발표되고 있다 (38-43). 이런 말초 조직의 변화들이 섬유근통의 원인인지 결과인지 분명하지 않지만 (43), 접근이 용이한 biomarker인 점을 고려해 말초 부위의 연구도 지속적으로 시행되었으면 한다. 또 다른 소수의 기전들 중 하나가 저산소 상태 및 증가된 산화 스트

레스 등이다 (44-46).

신경생물학적 기전과 더불어 정신적 및 행동적인 요인들도 역시 많은 환자들에서 증상 발현에 역할을 한다. 예를 들면, 정신적인 고통이 만성 전신 통증 발생의 위험 요소라는 점은 명확하다. 하지만, 만성 전신 통증이 발생한 많은 사람들이 발병 이전에 높은 수준의 고통은 없었던 것으로 알려져 있다 (47,48). 여러 종류의 만성 통증 환자들 대부분에서 우울증, 불안, 다른 정신과적인 질환들이 동반된다. 이런 정신과적인 증상들이 있다면 반드시 찾아 치료해야 한다. 섬유근통 및 유사한 만성 통증들에서 일부 결과들은 실제 통증을 악화시키거나 지속시킬 수 있어, 훨씬 더 문제가 될 수 있다. 비활동적이 되거나 때론 고립되어 버리는 사람들, 또는 부적응 인지가 생기는 사람들이 여기에 포함된다. 부적응 인지란 조절의 위치가 외부에 있거나(자신의 통증에 대해 아무것도 할 수 없다고 느끼는 것) 파멸적인(통증에 대해 매우 부정적이고 비관적인 시각) 경우들이다 (49). 이런식으로 통증에 대한 정신적 및 행동적인 영향들이 초기의 신경생물학적인 요소들과 상호작용하여 증상들을 악화시키고 시간이 지나면서 더욱 기능악화가 초래될 수 있다. 이런 압통과 정신적 및 인지적 양상에 따라 섬유근통 증후군 환자들을 소집단으로 분류하려는 시도들이 있다(그림 4) (50).

여기서 언급하지 않은 것들을 포함하여 섬유근통 증후군에 대한 객관적인 biomarker들이 최근의 이슈다 (51). Biomarker의 개발이 시급한 과제로 대두되

고 있는 요즘 이 분야의 연구 선진국들에선 매우 활발한 연구들이 진행되고 있다.

#### 4. 치료

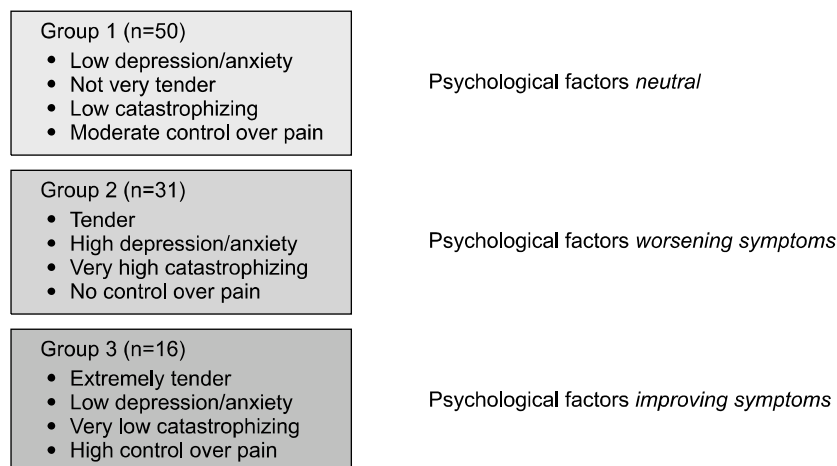
섬유근통에 대한 이해가 발전함에 따라 만성 통증 환자들에 대한 치료적 선택들이 더 많아지게 되었다. 연구자들은 새로운 약물들과 비약물적인 요법들의 사용을 조사하고 있다. 임상에 근거한 증거들을 보면 교육, 일부 약물, 운동, 인지치료 등을 강조하는 다면적 프로그램이 추천된다 (52).

##### 1) 진단과 교육

섬유근통으로 지칭되는 것이 부정적 영향을 줄 수도 있다는 일부 가정에도 불구하고, White 등의 연구에 의하면 환자들에서 섬유근통으로 지칭된 후 건강 만족과 증상들에서 의미있는 호전을 나타냈다 (53). 그렇지만, 일부 환자들에선(즉, 젊은 사람들이나 명백히 불안해하는 사람들) 지칭하지 않는 것이 여전히 선호될 수 있다. 이상적으로는 확진과 함께 환자 교육 및 무작위, 대조군 연구에서 효과적이라 밝혀진 치료들을 병행해야 한다 (52).

##### 2) 약물치료

대부분 섬유근통 임상연구들은 일부 항우울제에 관한 것이다. 가장 오래된 계열인 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants)를 연구한 것들이 가장 많다. 최근의 몇몇 연구들은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 및 비전형적인 항우울제(이중 재흡수 억제제 및 monoamine 산화효소(oxidase) 억제제를 포함하는 계



**Fig. 4.** Subgroups of fibromyalgia patients based on grouping by psychological, cognitive and neurobiological (the degree of hyperalgesia) factors (50).

열)를 사용했다.

가장 빈번히 연구된 약물치료는 저용량의 삼환계 계통 약물이다. 대부분의 삼환계 항우울제는 세로토닌 또는 노르에피네프린의 재흡수를 직접 막음으로써 농도를 상승시킨다. 섬유근통의 통증, 수면 장애, 피로 등의 증상들을 치료하기 위해 삼환계 항우울제(특히 아미트립틸린( amitriptyline) 및 사이클로벤자프린(cyclobenzaprine))을 사용하는 것은 몇 개의 무작위, 대조군 연구에서 밝혀졌다 (54,55). 아미트립틸린은 20년 가까이 치료의 시금석처럼 여겨지고 있지만, 하루 용량 25 mg에서 단기간(6~8주) 효과를 보이는 증거들 이외 치료 8주 후나 고용량에서의 효과에 대한 증거들은 없다 (56). 삼환계 항우울제의 인내성(tolerability)은 매우 적은 용량(예를 들면, 5 mg)으로 시작하고, 취침전 몇 시간전에 투약하고, 천천히 용량을 올려감으로써 향상될 수 있다.

부작용면에서 유리해서 좀 더 뒤에 나온 항우울제(예를 들면, 세로토닌 재흡수 억제제)들이 빈번하게 사용된다. 플루오세틴(fluoxetine), 시탈로프람(citalopram), 파록세틴(paroxetine) 등이 각각 무작위, 위약-대조군 연구들에서 평가되었다 (52,57-59). 전체적으로 섬유근통에서의 결과들은 다른 상황들에서의 경험과 유사하다. 더 나중에 나온 “매우 선택적인” 세로토닌 재흡수 억제제들(예를 들면, 시탈로프람)은 이전의 세로토닌 재흡수 억제제(고용량에서 어느정도 노르아드레날린성 활성도를 나타냄)보다 덜 효과적인 것 같다.

삼환계 항우울제나 세로토닌 재흡수 억제제의 균형적인 재흡수 차단과 효과적인 진통 효과 때문에 통증 분야의 많은 사람들이 이중 수용체 차단제(serotonin-norepinephrine and norepinephrine serotonin reuptake inhibitors (SNRI and NSRI))가 순수한 세로토닌 재흡수 억제제보다 더 이로우 수 있다고 생각한다. 이런 약물들은 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 면에선 일부 삼환계 항우울제와 약리학적으로 유사하지만, 일반적으로 다른 수용체 계통에 유의한 활성이 없다는 점에서는 삼환계 항우울제와 다르다. 이런 선택력 때문에 부작용이 적고 순응도가 향상된다 (54). 처음 사용된 이중 수용체 차단제인 벤라팍신(venlafaxine)은 신경병성 통증의 치료에 효과적이라는 자료가 있으며 (60), 역시 편두통

과 긴장성 두통의 예방에 효과적이라는 자료도 있다 (61). 한 개방표지(open-label) 연구에서 벤라팍신이 섬유근통의 다양한 증상들을 치료하는데 유용하다고 제시되었으나, 더 최근의 무작위, 위약-대조군 연구에선 입증되지 않았다 (52). 이 두 연구들에서 의미 있는 한가지 차이는 약물의 용량이었다. 자료에 의하면 벤라팍신은 저용량에서(<150 mg) 주로 세로토닌 재흡수 차단제인 반면, 고용량에서만 명백하게 노르에피네프린 재흡수 차단 효과가 있다 (62).

두개의 새로운 이중 수용체 차단제인 밀나시프란(milnacipran) 및 둘로세틴(duloxetine)은 최근의 다기관 연구들을 통해 많은 결과 변수들에서 효과적인 것으로 밝혀졌다 (63-69). 밀나시프란을 15주에서 27주까지 평가한 연구에서 하루 100 mg 및 200 mg 모두 통증과 다른 증상들이 의미있게 개선되었고, 안전성도 확인되었다. 흔히 관찰된 유해경험은 구역, 두통, 변비 등의 순이었다 (63-66). 최장 6개월까지 연구된 둘로세틴도 하루 60 mg 및 120 mg 모두 효과가 있고 안전했다. 이 효과는 주요 우울증의 유무와는 관계가 없었다. 흔히 관찰된 유해경험으로 구역, 구강 건조, 변비 및 졸립 등이 보고되었다 (67-69). 두 약물들의 연구에서 치료 효과가 감정에 대한 약물의 영향과는 무관했으므로, 섬유근통에서 이 계통 약물들의 진통 및 다른 긍정적인 효과가 단순히 이 약물들의 항우울 효과때문은 아닌 것 같다.

항전간제도 대상포진후 신경통 및 동통성 당뇨병성 신경증을 포함하는 다양한 만성 통증 상황들의 치료에 널리 사용된다 (70). 프리가발린(pregabalin)은 감마아미노부티르산( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 유사체로 신경병성 통증의 치료에 대해 승인되어 있다. 최근의 무작위, 이중맹검, 위약-대조군 연구들에서 위약에 비해 통증, 수면장애, 피곤 등에서 효과가 있었으며, 효과의 지속성을 연구한 논문에서는 반응군에서 적어도 6개월까지 효과가 지속됨을 보고하였다. 흔한 유해경험으로는 어지럼증과 졸립 등이 있었다 (71-74). 이 약물은 최근 미국 및 우리나라 식약청에서 섬유근통 증후군 치료제로 승인이 난 상태다. 가바펜틴(gabapentin)은 약리학적으로 프리가발린과 유사하며, 대상포진후 신경통에 적응증이 되고 다양한 통증 상황들에서 대증요법 및 두통 예방요법에 사용될 수 있다 (70,75). 최근 연구에서 가바펜틴은 하루

1,200~2,400 mg의 용량에서 섬유근통과 관련된 통증 및 다른 증상들이 호전되었으며 안전했다 (76). 다른 항전간제인 클로나제팜(clonazepam)은 턱관절 질환 및 연관 턱통증의 치료에 효과가 있고, 하지 불안 증후군(restless leg syndrome) 치료에도 유용하다 (70,77).

Monoamine 산화효소 억제제는 섬유근통에서 널리 연구되지는 않았지만, 만성 통증 증후군(예를 들면, 만성 긴장성 두통)에서 효과가 있는 것 같다 (54,75,78). 이 약은 신경세포로부터 방출된 후 monoamine의 와해(breakdown)를 차단함으로써 그 수치를 증가시킨다. 비전형적인 우울증(상대적으로 만성 통증 상황에서 흔한 우울증의 아형)에서도 삼환계 항우울제보다 더 효과적이다 (79).

진정제는 섬유근통 환자들에서 많이 사용된다. 졸피뎀(zolpidem)이나 조피클론(zopiclone)과 같은 일부

비벤조디아제핀(non-benzodiazepine) 진정제가 섬유근통에서 효과적인지 본 연구들이 많이 있다. 이 약물들은 통증에는 도움이 되지 않는 반면, 수면이나 피로 등에는 효과적인 것으로 알려졌다 (80). 반면에, GABA의 대사체인 감마-수산화부티레이트( $\gamma$ -hydroxybutyrate)는 ‘나트륨(sodium) oxybate’로 알려져 있으며 섬유근통의 증상들을 향상시키는 것으로 밝혀졌다 (81). 하지만, 약물남용의 잠재성 때문에 면밀한 감시가 필요한 물질이다.

진정제로 분류되는 몇가지 다른 약물들이 개방표지 연구에서 섬유근통의 대증요법으로 효과가 있다고 밝혀졌다. 보조식품인 멜라토닌(melatonin)은 수면을 향상시키고 압통점을 줄여 준다 (54). 프라미펙솔(pramipexol)은 도파민(dopamine) 길항제로 파킨슨씨병의 치료제로 사용되고 있고, periodic leg movement

**Table 1.** Pharmacologic treatments of fibromyalgia

| Agent   | Mechanism   | Dosage/Adverse effects   |
|---|---|--|
| Gabapentin                                    | Alpha-2-delta ligand; affects calcium flux and release of excitatory amino acids and neuropeptides  | Should be used in divided doses three times daily for optimal effect; most will require 1,200~2,400 mg/day, but start with lower dose and increase to minimize adverse effects; dizziness and somnolence may limit tolerability                                  |
| Pregabalin                                    | Alpha-2-delta ligand; affects calcium flux and release of excitatory amino acids and neuropeptides  | Approved by US FDA at 300 and 450 mg/day taken in divided doses twice daily, but start with lower dose and increase to minimize adverse effects; dizziness and somnolence may limit tolerability   |
| Amitryptiline and related tricyclic compounds | Norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors with additional anticholinergic, antiadrenergic, antihistaminergic, and quinidine-like effects | Pleiotropic actions increase side effects; should be avoided in the elderly and those with heart problems  |
| Fluoxetine                                    | Serotonin reuptake inhibitor  | Have more important effects on mood than on pain, but higher doses may improve analgesic effects; more serotonin-selective agents have not been effective for relief of pain   |
| Duloxetine                                    | Balanced norepinephrine and serotonin reuptake inhibition   | Approved for treatment of neuropathic pain; no evidence that twice daily dosing provides significant improvement in efficacy; starting with lower dose and increasing to 60 or 90 mg daily is recommended; GI effects may limit tolerability; can cause insomnia |
| Milnacipran                                   | Balanced norepinephrine and serotonin reuptake inhibition   | Likely requires divided dosing and most will require 200 mg/day; GI side effects may limit tolerability  |
| Tramadol with or without acetaminophen        | Mu-opioid receptor agonist, norepinephrine and serotonin reuptake inhibition  | May be associated with withdrawal with discontinuation and with abuse and dependence; adverse effects include nausea, constipation, dizziness and somnolence   |



disorder에도 효과적인 것으로 알려져 있다 (55). 최근 연구에 의하면 이 약물은 섬유근통의 통증과 수면을 개선시킨다고 알려져 있다 (82).

티자니딘(tizanidine)은 중추에 작용하는 알파2-아드레날린성 길항제이다. 다발성 경화증과 뇌졸중 발작과 연관된 근육강직의 치료제로 미식약청의 허가를 받았다. 문헌에 의하면, 이 약물은 만성 매일 두통과 요통 같은 일부 만성 통증 상황에서 유용한 보조 치료제다 (55). 한 연구에선 섬유근통 환자들의 삶의 질과 통증, 수면 등에서 의미있는 개선이 있었다 (83). 특히 이 약물의 치료후 섬유근통 환자들의 뇌척수액에서 substance P의 수치가 감소한 것은 흥미롭다.

섬유근통에서 아편제의 사용에 관한 적절한 무작위, 대조군 연구는 없으나, 이 분야의 많은 이들의 경험에 의하면 이 약물이 그다지 효과적인 것 같지는 않다. 최근의 기능적 뇌영상법을 이용한 연구에서 이런 경험들에 대한 이유를 아편제의 결합 부위의 가용성이 감소되어 있기 때문으로 설명하고 있다 (84). 트라마돌(tramadol)은 일부 아편제 활성(weak  $\mu$  agonist activity)과 이중 수용체 차단제 성질이 결합된 약물이다 (55). 이 약물은 섬유근통의 치료에 단독제로 혹은 아세트아미노펜과의 결합형으로 효과적이다 (52).

비스테로이드성 소염제나 아세트아미노펜도 많이 사용된다. 섬유근통의 치료에서 진통제로 효과적인지 연구들에서 확실히 밝혀져 있지 않지만, 비스테로이드성 소염제와 다른 약물들을 같이 사용할 시 진통 효과가 개선된다는 제한적인 증거는 있다 (80). 이런 현상은 동반된 말초성 통증(즉, 류마티스관절염이나 골관절염과 같은 조직의 손상이나 염증)때문일 수 있다. 이런 동반된 말초성 통증 발생인자가 중추성 통증을 악화할 수 있다.

무작위 위약-대조군 임상 시험에서 효과에 대해 광범위한 자료들이 있는 약물에 대해 표 1에 요약했다.

### 3) 병합 약물치료

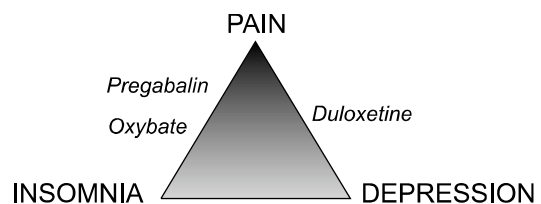
어느 정도 효과가 있는 약물을 병합해서 치료하는 것에 대한 자료는 거의 없는 실정이다 (85). 그럼에도 많은 경우 삼환제나 이중 수용체 차단제 및 프리가발린 등을 병합해서 사용할 수 있다 (86). 병합 요법에 관한 연구들 (87-89) 중에서 유일하게 한 연구만이 두 약물의 병합시 단독 요법보다 더 효과적

라고 보고하고 있다 (89). 플루오세틴 20 mg/day 및 아미트립틸린 25 mg/day를 병합시 각각의 단독요법보다 더 효과적이라고 한다 (89). 최근 많은 신약들이 나왔으나 이 약물들의 병합요법에 관한 자료는 전무하다. 그러나 경험이 많은 대가들은 필요한 환자의 경우 약물들 각각의 장점을 잘 활용해서 병합 치료할 것을 제안한다 (85,86). 예를 들면, 통증과 불면 치료를 위해 ‘프리가발린’ 및 통증과 우울증 치료를 위해 ‘duloxetine’을 병합하는 것 등이다(그림 5) (85).

섬유근통의 동물 모델로서 가능성을 보이고 있는 산성 식염수 모델은 최근 개척이 되고 있는 분야다 (90-94). 최근 저자는 이 모델을 이용해서 밀나시프란과 트라마돌의 병합 요법의 가능성에 대해 제시했다 (94). 밀나시프란 단독 요법보다는 트라마돌과 병합 요법시 압력 통증 자극에 대한 역치가 높아졌으며, 단독 요법에서보다 밀나시프란의 용량을 줄여서 사용할 수 있었다. 따라서 병합 요법은 각 약물들의 용량을 줄여 유해반응을 감소시킬 수 있음을 제안했다 (94). 최근 나온 효과적인 약물들의 병합 요법에 대한 동물 모델을 이용한 연구는 사람의 연구에 대한 근거가 될 수 있다고 생각한다.

### 4) 비약물적 요법

가장 잘 연구된 비약물적인 요법은 인지행동치료와 운동이다. 이 둘 모두 섬유근통 및 다른 많은 질환들에서 효과적임이 밝혀져 있다 (52,95,96). 이 두 치료 모두 1년 이상 지속적인 호전이 있으며 환자가



**Fig. 5.** Strategic polypharmacy for a fibromyalgia patient with three prominent domains (pain, insomnia and depression). The combined use of either pregabalin or oxybate along with duloxetine could be considered because their mechanisms of action and elimination are quite different. Since there is very little research data and experience with such a regimen, it must be tailored to the individual patient and the patient must be carefully monitored (85).

치료에 잘 순응할시 매우 효과적이다.

대체의학 부분도 환자들이나 의료진들이 시도하고 있다. 다른 질환들과 마찬가지로, 일반적인 사용을 권할 만한 대조군 연구가 거의 없다. 압통유발점 주사, 카이로프랙틱, 침술 등이 흔히 이용되나 치료성 공에 관한 보고는 다양하다. 침술에 대한 2개의 잘 된 무작위, 대조군 연구에선 두군간에 차이가 없었다 (52,97). 일반적 치료비교군은 연구에 포함되지 않았다. 대체의학적 요법이 질병에 대한 조절감을 환자들에게 준다는 일부 증거가 있다. 이런 조절감이 임상적 호전과 병행된다면, 이 치료의 사용에 대한 결정은 의사와 환자 자신에게 달렸다.

## 결론

섬유근통과 같은 만성 통증 및 피로 증후군은 제법 많은 사람들에게 나타나는 중복 증후군의 한 부분이다. 자료에 의하면, 이 질환들의 발생에 가족적 성향이 있으며 신체적, 감정적, 환경적 스트레스로 인해 증상이 시작될 수 있다. 일단 질환이 발생되면 대부분의 증상들은 중추신경계 기전에 의해 조정된다. 치료적 전략은 다른 만성 질환들과 마찬가지로 공감하는 의료진과 환자들의 협력을 근거로 해야 한다. 그런 협력속에 다양한 치료를 시도해야 하며, 가

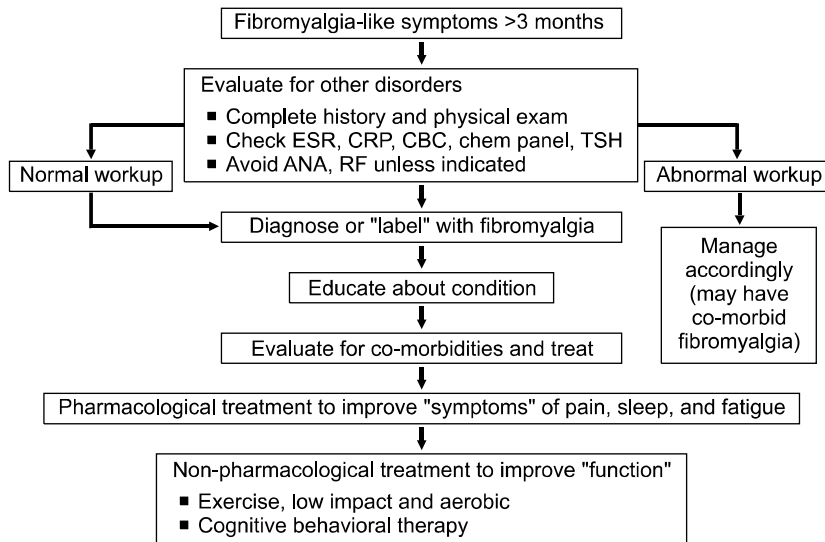


Fig. 6. Algorithm for the diagnosis and treatment of fibromyalgia (13).

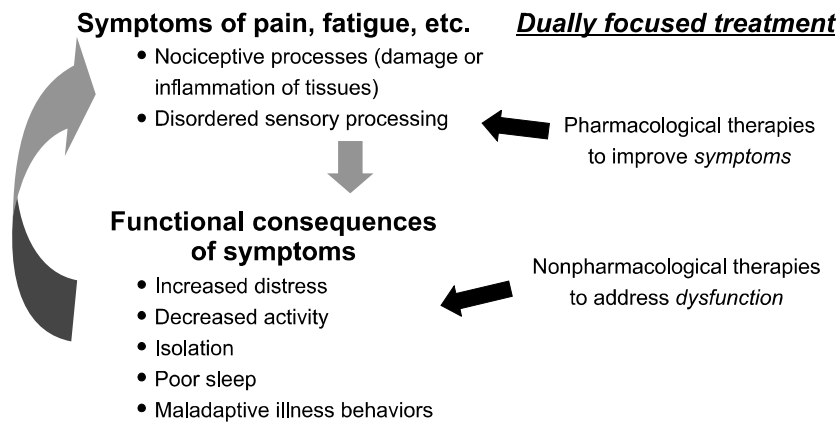


Fig. 7. An example of dually focused treatment (4).

장 효과적인 것들을 유지해야 한다(그림 6) (4,86). 만성화가 불구나 기능이상을 초래하기 전에 의사들이 치료에 개입한다면, 힘든 섬유근통 환자들이 적을 것이라 생각한다. 환자들이 약물치료로 통증, 피로 및 다른 증상들이 개선되면 효과적인 비약물적인 치료들(교육, 유산소 운동, 인지행동 치료)을 적극적으로 시작해야 한다(그림 7) (4,86). 운동도 약임을 명심하고 아주 적은 양으로 시작하여 천천히 맞는 양까지 올려 나가는 것이 중요하다. 처음부터 운동을 강조하여 양이 지나치면 대부분의 환자들이 악화되고 지속적으로 하지 못하게 된다.

최근 만성 통증 분야에 조예가 깊은 한 교수가 Arthritis & Rheumatism에 적은 내용으로 글을 맺고자 한다. 그는 류마티스 분야의 의사들이 관절이나 신장과 같은 말초기관의 구조에 영향을 주는 기전을 이해하는 것도 중요하지만, 통증의 전달에 영향을 주는 기전 및 환자들이 경험하는 통증의 결과를 이해할 필요가 있음을 역설하고 있다 (98). 주로 만성 통증 환자들을 진료하는 우리들이 꼭 마음에 새겼으면 한다.

### 참고문헌

- 1) Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:547-61.
- 2) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum 1990;33:160-72.
- 3) Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. Am J Epidemiol 1998;148:72-7.
- 4) Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 4th ed. p.701-11, New York, Mosby, 2007.
- 5) Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. J Rheumatol 1995;22:151-6.
- 6) Kim SH, Bae GR, Lim HS. Prevalence and risk factors of fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain in two communities in Korea - First report in Korean. J Korean Rheumatism Assoc 2006;13:18-25.
- 7) Kim SH. Prevalence of chronic widespread pain and chronic fatigue syndrome in young Korean adults. J Musculoskelet Pain 2008;16:149-53.
- 8) Kim SH, Lee K, Lim HS. Prevalence of chronic widespread pain and chronic fatigue syndrome in Korean livestock raisers. J Occup Health 2008;50:525-8.
- 9) Makela M, Heliovaara M. Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. Br Med J 1991;303:216-9.
- 10) Leveille SG, Ling S, Hochberg MC, Resnick HE, Bandeen-Roche KJ, Won A, et al. Widespread musculoskeletal pain and the progression of disability in older disabled women. Ann Intern Med 2001;135:1038-46.
- 11) Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I. Widespread musculoskeletal chronic pain associated with smoking: an epidemiological study in a general rural population. Scand J Rehab Med 1998;30:185-91.
- 12) Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. J Rheumatol 2003;30:567-74.
- 13) Dadabhoy D, Clauw DJ. The fibromyalgia syndrome. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, eds. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. p.87-93, New York, Springer, 2007.
- 14) Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis. A comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. Arthritis Rheum 2006;54:169-76.
- 15) Clauw DJ. Fibromyalgia: correcting the misconceptions. J Musculoskel Med 2003;20:467-72.
- 16) Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004;50:944-52.
- 17) Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis Rheum 1999;42:2482-8.
- 18) Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome.

- Rheumatol Int 2003;23:104-7.
- 19) Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:134-53.
- 20) Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1928-39.
- 21) McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005;52:3660-9.
- 22) Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
- 23) Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993;20:1925-31.
- 24) Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
- 25) Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9.
- 26) Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
- 27) Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27:4004-7.
- 28) Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3960-9.
- 29) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-601.
- 30) Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-4.
- 31) Alpar EK, Onuoha G, Killampalli VV, Waters R. Management of chronic pain in whiplash injury. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:807-11.
- 32) Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008;58:903-7.
- 33) Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996;68:375-83.
- 34) Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
- 35) Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Pain* 1991;46:139-43.
- 36) Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
- 37) Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146:726-34.
- 38) Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:27-31.
- 39) Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004;63:245-51.
- 40) Ribel-Madsen S, Gronemann ST, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Collagen structure in skin from fibromyalgia patients. *Int J Tissue React* 2005;27:75-82.
- 41) Kim SH, Jang TJ, Moon IS. Increased expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2D in the skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2006;33:785-8.
- 42) Kim SH, Kim DH, Oh DH, Clauw DJ. Characteristic electron microscopic findings in skin of patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2008;27:407-11.
- 43) Kim SH. Skin biopsy findings: implications for the pathophysiology of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2007;69:141-4.

- 44) Alvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL, Alegre López J, Martel Soteres C, Viejo Bañuelos JL, Marañón Cabello A. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 1996;101:54-60.
- 45) Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006;11:131-5.
- 46) Kim SH, Moon IS. Hypoxia - a possibility in fibromyalgia syndrome pathogenesis? *J Korean Rheumatism Assoc* 2006;13:218-25.
- 47) White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002;29:588-94.
- 48) McBeth J, Macfarlane GJ, Hunt IM, Silman AJ. Risk factors for persistent chronic widespread pain: a community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:95-101.
- 49) Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-43.
- 50) Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-22.
- 51) Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:211.
- 52) Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
- 53) White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2002;47:260-5.
- 54) Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:165-213.
- 55) Bennett RM. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *J Funct Syn* 2001;1:79-92.
- 56) Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1741-6.
- 57) Capaci K, Hepguler S. Comparison of the effects of amitriptyline and paroxetine in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Pain Clin* 2002;14:223-8.
- 58) Anderberg UM, Marteinsdottir I, Von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000;4:27-35.
- 59) Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized, controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-9.
- 60) Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain: a review. *Minerva Anestesiol* 2002;68:105-14.
- 61) Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000;40:572-80.
- 62) Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:503-9.
- 63) Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind, placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19 Suppl 1:27-35S.
- 64) Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32:1975-85.
- 65) Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther* 2008;30:1988-2004.
- 66) Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:398-409.
- 67) Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.
- 68) Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in

- the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- 69) Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.
  - 70) Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001133.
  - 71) Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
  - 72) Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
  - 73) Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
  - 74) Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
  - 75) Redillas C, Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 2000;40:83-102.
  - 76) Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
  - 77) Hening WA. Restless legs syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:309-19.
  - 78) Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol* 1998;37:1279-86.
  - 79) Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Davidson J, Urban BJ. Chronic pain and depression. II: symptoms of anxiety in chronic low back pain patients and their relationship to subtypes of depression. *Pain* 1985;22:289-94.
  - 80) Lautenschlager J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000; 113 Suppl:32-6S.
  - 81) Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, the Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:299-309.
  - 82) Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2495-505.
  - 83) Russell IJ, Michalek J, Xiao Y. Therapy with a central alpha 2-adrenergic agonist (tizanidine) decreases cerebrospinal fluid substance P, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the clinical symptoms of the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl:614S.
  - 84) Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007;27: 10000-6.
  - 85) Russell IJ. Fibromyalgia syndrome: approach to management. *CNS Spectr* 2008;13 Suppl 5:27-33S.
  - 86) Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl 2:25-9S.
  - 87) Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-7.
  - 88) Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:1852-9.
  - 89) Ozerbil O, Okudan N, Gokbel H, Levendoglu F. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2006;25:495-7.
  - 90) Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve* 2001;24:37-46.
  - 91) Harte SE, Kim SH, Clauw DJ, Morrow TJ. Altered regional cerebral blood flow at rest in an animal model of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2007;56

- Suppl:92S.
- 92) Kim SH, Lee J. Altered pain-associated molecules in the brain of an animal model of fibromyalgia - preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2008;67 Suppl:254S.
- 93) Kim SH, Choi NH, Park IS, Nam KS. Serotonin changes in specific brain regions of fibromyalgia animal model after deep-sea water drinking. *J Korean Rheumatism Assoc* 2008;15:110-7.
- 94) Kim SH, Song J, Mun H, Park KU. Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on the pain threshold in fibromyalgia animal model. *Korean J Intern Med*. In press 2009.
- 95) Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol* 2002;29:1280-6.
- 96) National Institutes of Health. Integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain and insomnia. NIH Technology Assessment Panel on Integration of Behavioral and Relaxation Approaches into the Treatment of Chronic Pain and Insomnia. *JAMA* 1996;276:313-8.
- 97) Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2005;143:10-9.
- 98) Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum* 2009;60:321-4.
-