



안 재 영

가톨릭대학교 의과대학 신경과교실

Diagnosis and Treatment of Fibromyalgia

Jae Young An

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Fibromyalgia is characterized by chronic widespread pain and is often accompanied by one or more concomitant symptoms including fatigue, sleep disturbances, cognitive dysfunction, and mood disorder. Fibromyalgia is widely accepted as a true syndrome with pathogenesis centered in the nervous system and abnormalities shown in pain regulating mechanisms at various levels of the central and peripheral nervous systems. Fibromyalgia was recognized with the publication of the American College of Rheumatology classification criteria in 1990, which were remodeled in 2010. New diagnostic criteria do not require the presence of tender points. Ideal treatment is a multimodal approach combining nonpharmacologic and pharmacologic treatments, with the understanding that fibromyalgia symptoms fluctuate over time and seldom completely disappear.

Key Words: Fibromyalgia; Pathogenesis; Diagnostic criteria; Treatment

서 론

역학연구에 따르면 전체 인구의 10% 정도에서 만성통증을 호소하고 있으며,¹ 섬유근육통 환자는 1990년 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology, ACR)의 분류기준을 적용한 역학연구에서는 2% 정도로 비교적 흔한 질환이다.² 이 질환은 선진국에서 더 흔한 질환이 아니라, 후진국이나, 도시 농촌간, 도시 내에서도 빈부에 따른 지역별 유병율은 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{2,4} 섬유근육통은 1904년 Gowers에 의해 전신적인 통증을 근육과 주위 결합조직의 염증에 의한 것으로 “섬유조직염(fibrositis)”이란 용어로 기술되면서 의학적으로 처음 알려지게 되었다.⁵ 하지만 이후 여러 연구에서 염증 변화는 없는 것으로 확인되었다.⁶ 1947년 Boland는 섬유근육통을 불안과 우울증이

연관된 심인성 질환으로 생각하고 psychogenic rheumatism이란 용어를 사용하였다.⁷ 하지만 섬유근육통이 일부 우울증 환자에서 발생할 수 있어도 대부분 정신적으로 건강한 환자에서 발생하며, 만성전신통증에 동반되어 불안, 우울과 같은 정신 증상이 발생한다는 사실과 정신 증상이 없는 섬유근육통 환자들이 더 많다는 사실을 고려해볼 때 정신 질환과 구별되는 하나의 독립된 질환으로 보고, 섬유근육통이 신체형 장애의 증상과 서로 중복될 수도 있다고 보는 것이 적절하겠다.⁸

섬유근육통에 대해 하나의 통일된 분류기준을 제안하여 연구에 많은 기여를 한 1990년 ACR의 분류기준이 제시된 지 20년만인 2010년 5월 개정됨으로써 진료와 연구에 새로운 국면을 맞이하고 있다.^{9,10}

본 종설에서는 섬유근육통의 병태생리, 임상증상 및 진단과 치료에 대해 기술하고자 한다.

Jae Young An

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93-6 Ji-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea

TEL: +82-31-249-8316 FAX: +82-31-243-0306

E-mail: nrjyan@gmail.com

본 론

1. 병태생리

섬유근육통의 증상과 병태생리는 과민대장 증후군, 간질성

방광염/방광통증 증후군(interstitial cystitis/painful bladder syndrome), 만성 골반통(chronic pelvic pain)과 악관절 장애(temporomandibular joint disorders)와 같은 중추성 통증 또는 기능성 신체 장애뿐 아니라 우울증과 불안장애와 같은 정신질환과도 공통점이 있다.^{11,12}

1) 스트레스

섬유근육통은 다양한 스트레스에 의해 유발될 수 있으나 연관 관계는 단순하지 않다. 일부 인구집단 연구에서는 상당한 정신적인 스트레스를 받은 사람이 그 다음 해에 만성 전신통증이 발생할 확률은 대략 2배라고 하지만,^{13,14} 새로이 진단된 섬유근육통 환자의 상당 수는 이전에 스트레스와 관련된 증상을 가지고 있지 않다는 점을 볼 때 정신적인 스트레스는 상대적인 위험은 높지만 절대적인 위험도는 낮다고 볼 수 있다. 정신적인 스트레스 외에도 생물학적 스트레스도 섬유근육통 발생과 연관성이 있다. 특정 감염(Lyme disease, Epstein-Barr virus, parvovirus or Q fever)에 걸린 환자의 5-10%에서 만성전신통증이 발생하고, 수술적 치료, 군복무 중 당한 부상과 교통사고에서 입은 신체 손상에 의해 섬유근육통이나 만성국소통증이 발생한다는 보고들이 있다.¹⁵⁻¹⁸ 스트레스와 섬유근육통 발생 관계로 인해 많은 스트레스 시스템에 관한 연구가 이루어졌고, 연구마다 결과는 다르지만 일반적으로 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)과 교감신경계의 이상이 보고되고 있다.^{19,20}

2) 중추 통증 전달 기전 및 중추 신경전달물질

현재 가장 확립된 원인으로 받아들여지고 있는 것은 중추 감작(central sensitization)과 비정상적인 감각처리과정에 의해 통증 역치가 저하되어 나타나는 것으로 생각하고 있다. 실제 섬유근육통 환자는 거의 모든 종류의 통증에 대해 과민 반응을 보이고, 청각과 시각적인 자극에 있어서도 더 민감한 반응을 보이고 있어 통증 처리 과정의 특정 문제가 아니라 감각 처리 과정에서 전반적인 문제가 있을 것으로도 생각되고 있다.²¹⁻²³

광범위 유해 억제조절(diffuse noxious inhibitory control, DNIC) 효과로 정상인에서 심한 통증 자극을 주게 되면 자극 부위에서 떨어진 신체 부위에서도 통증 역치가 증가하게 되는데, DNIC 효과는 섬유근육통 환자와 다른 만성 통증 질환에서 약화되어 있다.²⁴ DNIC는 뇌간에서 척수로 이어지는 하행통증 조절 경로(descending pain inhibitory pathway)를 통해서 일어나며, 이 시스템은 앞 띠다발 피질(anterior

cingulate cortex), 편도(amygdala), 전두극 피질(frontopolar cortex)과 같은 다양한 전뇌(forebrain) 구조물에 영향을 받는다.²⁵ 섬유근육통 환자에서 기능적 MRI를 이용한 연구에서도 통증 처리와 부위에서 증가된 신경활성을 보이고 있어,^{26,27} 섬유근육통 환자는 전뇌에서 구조적, 형태학적 변화가 일어나고 있다는 것을 시사하고 있다.

섬유근육통 환자의 뇌척수액에서 통증 전달을 촉진시키는 신경전달물질인 substance P, 글루탄산염, 신경성장인자(nerve growth factor)가 증가되어 있고, 통증을 억제하는 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민은 감소되어 있었다.²⁸⁻³⁰ 역설적으로 내인성 아편유사물질인 엔케팔린이 섬유근육통 환자에서 증가되어 있다.³¹ 이것은 섬유근육통 환자의 대뇌 측좌핵(nucleus accumbens)과 띠이랑(cingulate gyrus)에서의 뮤-아편유사제(μ opioid) 수용체의 가용성이 감소되어 있는 PET 연구 결과와 연관성이 있으며,³² 아편유사제 수용체의 기준 점유율이 증가되어 있다는 것을 반영하고 있다. 증가된 엔케팔린은 섬유근육통 환자에서 통증을 조절하기 위한 과정의 결과로 추정되며, 섬유근육통 환자에서 마약성 진통제의 효과가 적은 원인 중 하나로 생각된다.

3) 유전학적 증거

섬유근육통의 가족적 소인은 알려진 현상이다. 섬유근육통 환자의 일촌 관계 가족에서는 섬유근육통의 발생 위험이 8배나 높은 것으로 보고 되고 있고 다른 종류의 만성 통증이나 정신질환 유병율도 높은 것으로 보고 되고 있다.³³ 쌍둥이 연구에 따르면 유전적 요소가 섬유근육통의 발생 위험도에서 50% 정도는 영향을 끼치는 것으로 보고 있다.³⁴ 이러한 유전적 요소는 catecholamine O-methyl-transferase (COMT), GTP cyclohydroxylase, 다양한 나트륨 통로, 칼륨 통로를 부호화하는 유전자들의 다형태(polymorphism)가 보고되고 있다.³⁵⁻³⁸

2. 임상증상

1) 만성전신통증

만성통증은 침범부위에 따라 만성국소통증(chronic regional pain)과 만성전신통증(chronic widespread pain)으로 분류되는 데 만성전신통증은 신체의 좌, 우측 부위와 허리를 기준으로 상하 부위에서 3개월 이상 지속되는 통증을 말한다.⁸ 통증은 흔히 옮겨 다니기도 하며, 통증의 강도는 기복(wax and wane)이 있다. 이상 감각 또는 감각 이상이 동반될 수

있으며, 무감각, 저림, 작열감과 같은 신경통증 같은 양상을 보이기도 한다.³⁹ 그 외에도 섬유근육통 환자는 만성 두통, 인후통, 내장통증을 호소하기도 하며, 밝은 빛이나 소리, 냄새에도 과민 반응을 보이기도 한다.⁴⁰

2) 피로감/수면장애/인지기능장애

피로감은 통증과 함께 가장 흔한 증상 중 하나로 보고되어 있고, 수면 장애도 섬유 근육통 환자의 76-96%에서 나타나고 있다.^{10,41} 잠을 자도 잔 것 같지 않고 항상 피곤하거나 상쾌하지 않고, 잠에서 일찍 깬다고 호소한다. 전체 섬유근육통환자의 70-90%에서 인지기능장애를 보인다. 작업기억, 언어⁴² 유창성, 삽화적 기억에서 두드러진 저하가 발견된다.⁴³ 이런 증상 등은 적절한 섬유근육통 치료로 통증이 호전됨에 따라 같이 호전되는 경우가 많다.⁴⁰

3. 진단

섬유근육통은 비교적 흔한 질환임에도 진단에까지 평균 5년이 걸리고 전체환자의 25%만이 진단되고 있어 진단 그 자체만으로도 환자에게 긍정적인 효과를 가져올 수 있다.⁴⁴ "섬유근육통"이라는 용어는 1976년 Hench에 의해 만성 통

증이 있고 다양한 검사에서 이상 소견이 없을 때 섬유근육통으로 진단할 수 있다고 하였다.⁴⁵ 이 것은 일종의 배제 기준으로 용인(rule in) 기준으로서 최초는 1977년 Smythe와 Moldofsky의 진단 기준이다. 만성 통증, 수면장애, 조조강직, 피로와 같은 증상이 있으면서 14군데 압통점 가운데 12군데 이상에서 압통을 호소할 때 진단할 수 있다.⁴⁶ 여기에서 언급된 14군데 압통점은 1990년 ACR의 분류기준에 있는 18군데의 압통점과 거의 일치하고 수면 장애를 섬유근육통 환자의 주요 증상으로 인식해서 진단기준에 포함시켰다는 점에 의미가 있다. Smythe는 1979년에 진단 기준을 수정하여 3개월 이상 지속되는 통증을 만성 통증으로 정의하였고, ESR, SGOT, RF, ANA, 근육 효소검사와 영치영당이 관절 X-ray 검사가 정상이어야 하는 기준을 추가하였다.⁴⁷ 하지만 이것은 개발자의 경험에 의지하여 만들어진 진단기준으로 이후 1981년 Yunus 등이 섬유근육통 환자들과 대조군을 비교한 진단기준이 발표되었다. 50명의 섬유근육통 환자와 나이, 성별이 일치한 50명의 정상 대조군을 비교하여 통증, 피로, 수면장애, 압통점의 빈도가 환자군에서 유의하게 높고, 주관적인 부종, 감각이상, 과민대장증후군, 긴장형 두통, 편두통도 환자군에서 높은 빈도를 보인다고 하였다.⁴⁸

Table 1. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia*

1. History of chronic widespread pain

Definition. Pain is considered widespread when all of the following are present: pain in the left side of the body, pain in the right side of the body, pain above the waist, and pain below the waist. In addition, axial skeletal pain (cervical spine or anterior chest or thoracic spine or low back) must be present. In this definition, shoulder and buttock pain is considered as pain for each involved side. "Low back" pain is considered lower segment pain.

2. Pain in 11 of 18 tender point sites on digital palpation

Definition. Pain, on digital palpation, must be present in at least 11 of the following 18 sites:

Occiput: Bilateral, at the suboccipital muscle insertions.

Low cervical: bilateral, at the anterior aspects of the intertransverse spaces at C5-C7.

Trapezius: bilateral, at the midpoint of the upper border.

Supraspinatus: bilateral, at origins, above the scapula spine near the medial border.

Second rib: bilateral, at the second costochondral junctions, just lateral to the junctions on upper surfaces.

Lateral epicondyle: bilateral, 2 cm distal to the epicondyles.

Gluteal: bilateral, in upper outer quadrants of buttocks in anterior fold of muscle.

Greater trochanter: bilateral, posterior to the trochanteric prominence.

Knee: bilateral, at the medial fat pad proximal to the joint line.

Digital palpation should be performed with an approximate force of 4 kg.

For a tender point to be considered "positive" the subject must state that the palpation was painful. "Tender is not to be considered "painful."

*For classification purposes, patients are considered to have fibromyalgia if both criteria are satisfied. Widespread pain must have been present for at least 3 months. The presence of a second clinical disorder does not exclude the diagnosis of fibromyalgia (Arthritis Rheum 1995;38:19-28).

1990년 ACR 분류 기준이 나오기 전까지 가장 널리 사용된 진단기준이었다.⁴⁸

섬유근육통은 ACR에서 1990년 새로운 분류기준(Table 1)을 제시하면서 섬유근육통의 역학, 병태생리, 치료 전반에 걸친 연구가 비약적인 발전을 하게 되었다. 이 분류기준은 293명의 섬유근육통 환자와 나이, 성별이 일치하면서 다양

한 류마티스 질환을 가진 265명의 대조군을 대상으로 개발된 것으로 3개월 이상 지속되는 만성전신통증이 있으면서 18군데의 압통점 중 11곳 이상에서 압통을 호소할 때 진단할 수 있으며, 88.4%의 민감도와 81.1%의 특이도를 보였다.¹⁰ 하지만 이 분류 기준은 진단 기준이 아니라는 것과 만성전신 통증이 있는 환자 중 심한 상태의 환자를 섬유근육

Table 2. The 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria

Criteria

A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met:

1. Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3-6 and SS scale score ≥ 9 .
2. Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.
3. The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.

Ascertainment

1. WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain?
Score will be between 0 and 19.

Shoulder girdle, left; Hip (buttock, trochanter), left; Jaw, left; Upper back

Shoulder girdle, right; Hip (buttock, trochanter), right; Jaw, right; Lower back

Upper arm, left; Upper leg, left; Chest; Neck

Upper arm, right; Upper leg, right; Abdomen

Lower arm, left; Lower leg, left

Lower arm, right; Lower leg, right

2. SS scale score:

Fatigue

Waking unrefreshed

Cognitive symptoms

For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:

0=no problem

1=slight or mild problems, generally mild or intermittent

2=moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level

3=severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has:*

0=no symptoms

1=few symptoms

2=a moderate number of symptoms

3=a great deal of symptoms

The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.

*Somatic symptoms that may be considered include muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problems, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms (Arthritis Care & Research 2010; 62:600-610).

통으로 분류하였다는 것, 나머지 만성전신통증 환자에 대해서는 어떻게 접근을 해야 하는지 구체적인 지침이 없다는 점에서 문제가 제기되고 있었다. 특히 압통점 검사는 근육 자체에 문제가 있어 섬유근육통이 발생하는 것처럼 비쳐질 수 있다는 점에서 압통점 검사의 필요성에 대해서 의문이 제기되어 왔다. 현실적으로 일차진료에서 거의 시행되지 않고 더욱이 일차진료 의사들이 압통점 검사하는 방법을 잘 모른다는 데에 문제점이 있다. 그리고 1990년 진단 기준에서는 수면장애, 피로, 인지문제와 신체증상의 중요성이 빠져있다. 이런 문제점들을 개선시키기 위해 2010년 새로운 진단기준을 발표하였다(Table 2).⁴⁹ 새로운 진단 기준은 최소한 3개월 동안 통증과 신체증상이 지속되고 이러한 통증을 설명할 만한 다른 질환이 없는 경우 전신통증지수(widespread pain index, WPI)와 증상중증도척도(symptom severity scale)를 통해 진단이 이루어져 압통점 검사 없이 설문만으로도 진단이 가능하게 되고 다양한 임상 증상들을 진단기준에 포함시키게 됨에 따라 상당수의 만성전신통증 환자들을 섬유근육통으로 진단할 수 있게 되었다. WPI는 신체를 19 군데로 구분하여 통증부위를 수치로 계산하는 것이고, 증상중증도척도 점수는 피로, 상쾌하지 않은 각성(waking unrefreshed), 인지증상, 그리고 일반적인 신체증상의 정도를 3점 척도로 평가해서 WPI와 증상중증도의 최대점수는 각각 19점과 12점이다. WPI는 직접 면담을 통해 표시하는 것이 가장 바람직하며, 여의치 않을 경우 환자에게 체크리스트 또는 그림을 통해 표시하도록 하고 증상중증도척도는 설문지가 아니라 직접 면담을 한 후 평가한다. 섬유근육통으로 진단하기 위해서는 WPI가 7점 이상이면서 증상중증도가 5점 이상이거나 WPI가 3-6점 사이인 경우에는 증상중증도가 9점 이상이어야 한다. 이 새로운 기준은 개발자가 강조한대로 1990년 분류기준을 대체하기 위한 것이 아니라 일차진료 의사들이 쉽게 섬유근육통을 진단할 수 있게 위해 만든 것이어서 몇 가지 문제점들을 가지고 있다.⁸ 첫째, 여전히 통증 역치를 객관적으로 평가할 수 있는 압통점 검사의 필요성을 제기하는 의견이 있고,⁵⁰ 환자의 증상에 초점을 맞추었기 때문에 질환의 상태(state)보다는 특성(trait)을 충분히 반영했다고 보기 어렵다. 둘째로 이전 1990년 기준의 소요시간이 1분 이내에 비해 최소 5분에서 10분 이상 걸린다는 점이다. 셋째, 전신성홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 특히 근막통증 증후군과의 감별이 어렵다. 더욱이 이전 1990년 기준과 달리 일정 점수 이상의 WPI와 증상중증도가 있으면서 다른 질환이 없어야 섬유근육통을 진단할 수 있는데 다

른 류마티스 질환과 동반되어 있으면서 치료에 있어 원발성과 차이가 없는 이차성 섬유근육통을 진단할 수 없는 경우가 생겨 동반질환이 있는 경우 진단을 어렵게 하는 단점이 있다. 넷째, 2010년 진단기준으로 많게는 9.1%의 유병율을 나타내는 것으로 보고되어 이전 분류기준에 비해 4배 이상의 증가를 보인다. 이것은 진단기준에 따라 다른 환자 군이 정의되고 여기에 따른 임상증상, 치료, 예후에 대한 결과가 달라질 가능성이 높다.

4. 검사

섬유근육통증후군 진단에 많은 검사실검사나 영상검사가 필요하지 않다. 검사는 섬유근육통을 유발하는 다른 질환을 감별하기 위해 전혈구계산(complete blood count), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate), C 반응단백질(C-reactive protein)을 우선 확인한다. 갑상선질환이나 염증근육질환이 의심되는 환자에서 갑상선기능검사와 크레아틴키나제(creatin kinase)검사가 각각 필요하며 비타민 D 수치검사는 일부 환자에서는 도움이 될 수도 있다. 하지만 자가항체와 같은 혈청검사는 병력과 신체검사상에서 자가면역 질환이 의심될 경우에 시행한다. 항핵항체(antineuclear antibody)나 류마티스인자(rheumatoid factor)와 같은 경우 정상인에서도 양성을 보일 수 있기 때문이다.⁵¹ 섬유근육통이 있는 모든 환자는 자세한 병력을 통해 일차수면장애나 정동장애가 동반되어 있는지 확인할 필요가 있다. 섬유근육통 환자 중 최소 1/3에서 진단 당시에 정동장애가 있으므로 우울증과 불안증 증상에 대한 문진이 꼭 필요하다. 또한 수면무호흡과 수면중 주기사지운동장애가 있는지 알아보고 의심되면 수면다원검사를 고려할 수 있다. 섬유근육통증후군 환자에서 자율신경계장애가 알려져 있으나 혈압과 심박 확인 이외에 다른 적당한 선별검사가 없으며 자율신경계장애가 의심되는 환자는 틸테이블검사(Tilt-table test)와 같은 객관적인 검사가 필요하다.

5. 치료

섬유근육통 치료는 증상을 완화시키는 것이 주 목적으로 약물치료와 비약물치료로 나뉘고, 특히 환자 스스로 적극적으로 치료에 협조적이지 않다면 단순한 약물치료만으로는 의미 있는 증상 개선이 어렵다. 먼저 환자에게 섬유근육통에 대한 이해를 시키는 교육이 중요하다. 다른 류마티스 질환과 달리 관절이 변형되거나 진행하지 않는다는 사실을 지지시키고 잘못된 소문이나 인터넷의 내용을 따라 잘못된 치

료를 하지 않도록 해야 한다. 특히 정신적인 요인이 섬유근육통의 발생과 관련이 있을 수 있고 우울과 불안이 동반될 수 있지만 정신질환은 아니라는 사실을 알려줄 필요가 있다.⁸

6. 약물적 치료

섬유근육통에서 통증을 억제하는 신경전달물질인 세로토닌과 노르에피네프린이 감소되어 있고, 통증전달물질인 substance P가 뇌척수액에서 증가되어 있어,²⁸⁻³⁰ 약물치료도 이런 발병기전에 맞춰 약제를 사용한다.

세로토닌과 노르에피네프린의 농도를 증가시키는 약제들은 항우울제로 사용하고 있는 약물로 삼환계 약물(tricyclic agents), 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)가 있다. SSRI로는 fluoxetine, citalopram, paroxetine 등이 있고 이들 약제 가운데 가장 효과적인 것은 fluoxetine이다.⁵² 효과에서 SSRI 제제들 사이에 차이가 나는 이유로는 세로토닌이 시냅스 후 신경말단에서는 통증을 억제 시키지만 시냅스 전 신경말단에서는 오히려 통증을 유발시키기 때문에 SSRI 가운데 노르에피네프린에 전혀 영향을 미치지 않는 citalopram보다는 어느 정도 노르에피네프린을 증가시켜주는 fluoxetine이 더 효과적이라고 할 수 있다. SSRI는 저녁에 복용을 하는 경우 불면증을 일으킬 수 있기 때문에 가급적 오전에 복용을 해야 한다.

SSRI에 효과가 충분치 않는 경우에는 duloxetine, milnacipran, venlafaxine과 같은 SNRI로 교체할 수 있다. SNRI 가운데 duloxetine, milnacipran이 환자-대조군 연구에서 섬유근육통 증상이 의미 있게 호전되어 각각 2008년, 2009년에 FDA 승인을 받았다. 이런 항우울제 약물들은 항우울증 작용을 통한 간접적인 효과가 아니라 통증전달 경로에 직접 작용하여 통증이 조절되었다는 연구결과를 보이고 있다.^{53,54}

SSRI, SNRI 약제 이외 아편유사작용제인 tramadol도 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 효과를 가지고 있어 이중맹검 교차시험과 무작위 대조시험에서도 통증완화 효과가 보고되었고,⁵⁵ acetaminophen과 tramadol을 병합한 제제도 위약에 비해 섬유근육통의 여러 증상들을 의미 있게 개선시켰다.⁵⁶ tramadol은 삼환계 항우울제, SSRI, SNRI 등에 조절되지 않는 통증이 있는 경우 이들 약제에 추가해서 사용해볼 수 있다.

Substance P와 같은 통증전달물질들을 억제시켜 통증을

개선시키는 약제로 2007년 FDA 승인을 받은 pregabalin이 있다. Pregabalin은 $\alpha 2-\delta$ ligand로 칼슘 전압작동통로(voltage-gated calcium channel)의 보조 단백질 $\alpha 2-\delta$ 에 결합하여 신경말단에서 칼슘의 유입을 차단해서 substance P와 글루탐산염 같은 통증을 유발하는 신경전달물질의 분비가 억제되고 이러한 기전에 의해 진통, 항경련작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 다기관 무작위 대조시험에서 pregabalin이 위약에 비해 통증을 유의하게 감소시키고 피로, 수면 등을 현저하게 개선시키는 것으로 나타났다.^{57,58}

섬유근육통 환자에서 통증 이외의 다른 증상들을 개선시키기 위해 여러 가지 약제들을 추가적으로 사용해 볼 수 있다. 심한 피로를 호소하는 경우에는 modafinil과 methylphenidate가 도움이 될 수 있고 불면증에서는 zolpidem과 zopiclone이, 뻣뻣함에는 cyclobenzaprine과 tizanidine, 두근거림, 기립성 저혈압과 같은 자율신경 기능장애가 있는 경우에는 저용량의 베타 차단제가 효과적일 수 있다. 하지만 글루코코르티코이드와 아편성 진통제의 사용은 결코 바람직하지 않다.

7. 비약물치료

효과가 가장 입증된 비약물치료는 교육, 인지행동치료, 운동이다. 이 세가지 모두 섬유근육통 치료 효과에서 있어서 level 1A 근거수준을 가진다.⁴⁰ 경우에 따라 비약물치료의 효과는 약물치료 보다 더 효과적일 수 있다. 운동은 수중 운동과 육상 운동 모두 효과적이고 저강도 또는 중등도의 강도로 일주일에 2-3회 최소 4주 이상 지속해야 효과가 있다. 이것은 운동을 중단하게 되면 통증 감소 효과는 바로 사라지기 때문이다. 운동이 섬유근육통의 치료에 도움이 된다고 해서 환자의 상태를 고려하지 않고 처음부터 운동을 하도록 하는 것은 오히려 해가 될 수 있기 때문에 환자의 상태를 고려하여 통증이 심한 경우에는 약물 치료로 증상을 어느 정도 호전시킨 후에 시작할 수 있도록 한다. 인지행동치료는 조작 조건화와 관찰 학습을 통해 행동을 바꾸게 하는 기법으로 우울감과 자기 효능감을 의미 있게 개선시킨다.⁵⁹ 하지만 통증, 피로, 수면, 삶의 질과 같은 섬유근육통의 주된 증상들은 개선시키지 못하기 때문에 주된 치료 방법으로 활용하기에는 한계가 있다.

보완의학적 치료 방법 가운데 메타 분석이 가능할 정도로 충분히 연구가 이루어진 것들로는 침술, 지압요법, 동종요법, 수치료, 마사지가 있다.⁶⁰ 이 가운데 지압요법은 메타 분석에서 효과가 없는 것으로 되어 있고 나머지 침술, 동종요법, 수치료, 마사지는 효과가 미미하고 잘 짜인 무작위 대

조곤 연구가 많지 않아 적극적으로 권장하기에는 어려움이 있다.

결론

섬유근육통은 여러 가지 증상으로 이루어진 다증상 증후군의 일종으로 유전적 소인과 통증 조절 기전의 문제로 발생하는 질병으로 여겨지고 있다. 광범위한 검사나 특별한 전문과의 진료 없이도 자세한 병력과 신체검진으로 진단할 수 있다. 그리고 진단 자체와 질병의 경과에 대한 설명만으로도 환자의 삶의 질이 개선되고 불필요한 의료 비용을 감소시킬 수 있다. 섬유근육통 진단에 있어서 1990년 ACR 분류 기준은 역학, 병태생리, 치료 전반에 많은 영향을 끼쳤지만 제한점이 있어 개선하기 위해 새로이 개정된 2010년 진단 기준은 압통점 검사 없이 설문만으로도 진단할 수 있어 만성전신통증을 호소하는 상당수의 환자를 진단할 수 있게 되어 큰 의미가 있다. 하지만 여전히 문제점들을 가지고 있어 추가적인 연구가 필요하겠다. 치료에 있어서 약물치료만으로는 효과가 제한적이기 때문에 동시에 비약물치료에도 환자가 적극적으로 참여할 수 있도록 해야 효과가 지속적이고 극대화할 수 있다.

References

- Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993;20:710-713.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
- Haq SA, Darmawan J, Islam MN, Uddin MZ, Das BB, Rahman F, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2005;32:348-353.
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:786-792.
- Gowers WR. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br Med J* 1904;1:117-121.
- Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009;10:777-791.
- Boland EW. Psychogenic rheumatism; the musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Ann Rheum Dis* 1947;6:195-203.
- Lee S. Diagnosis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Korean J Med* 2013;84:650-658.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-610.
- 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;33:160-172.
- Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy Insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-372.
- Hauser W, Turp JC, Lempa M, Wesselmann U, Derra C. [Functional somatic pain syndromes-nomenclature]. *Schmerz* 2004;18:98-103.
- McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1397-1404.
- Papageorgiou AC, Silman AJ, Macfarlane GJ. Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1071-1074.
- Clauw D. The health consequences of the first Gulf war. *Bmj* 2003;327:1357-1358.
- Clauw DJ, Engel CC, Jr., Aronowitz R, Jones E, Kipen HM, Kroenke K, et al. Unexplained symptoms after terrorism and war: an expert consensus statement. *J Occup Environ Med* 2003;45:1040-1048.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj* 2006;333:575.
- White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry* 1998;173:475-481.
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-1592.
- Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106:534-543.
- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003;102:243-250.

22. Geisser ME, Glass JM, Rajcevska LD, Clauw DJ, Williams DA, Kileny PR, et al. A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls. *J Pain* 2008;9:417-422.
23. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613-623.
24. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189-196.
25. Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006;120:8-15.
26. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-1343.
27. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-378.
28. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-556.
29. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26:1564-1569.
30. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:343-351.
31. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:48.
32. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007;27:10000-10006.
33. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-952.
34. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med* 2009;39:497-505.
35. Amaya F, Wang H, Costigan M, Allchorne AJ, Hatcher JP, Egerton J, et al. The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2006;26:12852-12860.
36. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12:1269-1277.
37. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-1243.
38. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006;52:767-774.
39. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol* 2014;119:513-527.
40. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama* 2014;311:1547-1555.
41. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum* 2008;59:961-967.
42. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2004;10:53-58.
43. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2125-2133.
44. 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;47:260-265.
45. PK H. Twenty-second rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;19:973-1223.
46. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28:928-931.
47. Smythe HA. Nonarticular rheumatism and the fibrositis syndrome. In: Hollander JL, McCarthy DJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979.
48. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-171.
49. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:263-267.
50. Vanderschueren S, Van Wambeke P, Morlion B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1675; author reply 1676-1678.
51. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-1611.
52. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE, Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-197.
53. 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;50:2974-2984.
54. 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:S27-35.
55. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-257.
56. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-545.
57. 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;52:1264-1273.
58. 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.
59. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, Hauser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010;37:1991-2005.
60. Terry R, Perry R, Ernst E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2012;31:55-66.