

피로의 생물학적 측면

이 문 수 * · 조 속 행 *†

Biological Aspects of Fatigue

Moon-Soo Lee, M.D.,* Sook-Haeng Joe, M.D., Ph.D.*†

국문초록

정신과에 내원하는 환자들 중에서 피로를 호소하는 환자들의 비율이 높으며, 만성적인 피로감을 호소하는 환자들에서 다른 우울증과 같은 정신과질환이 공존하는 경우도 많다. 환자들은 많은 피로움을 호소하나, 기저의 임상상태의 종류와 심각도에 대해서는 비특이적이므로 실제로는 임상가에 의해서 무시되는 경우가 많으며, 그 중요성이 과소평가되는 경우가 많아서, 적절한 처치를 받지 못하고 삶의 질에도 많은 영향을 받게 된다. 피로는 말초와 중추신경계 둘 다에서 영향을 받는 다차원적인 현상으로 이해하여야 한다. 환자가 호소하는 피로증상에 대해서 좀 더 적극적으로 조절하기 위한 여러 약물학적 및 비약물학적 접근법들이 시도되고 있다.

중심 단어 : 말초성 피로 · 중추성 피로 · 유산소 운동능력 · 세로토닌 · 카테콜라민.

서 론

피로(fatigue)는 실제 임상에서 경험을 많이 하게 되는 증상이다. Tylee와 Gandhi 등에 따르면 정신과에서 보는 우울증에서 기분 증상만큼이나 빈번하게 피로가 문제가 된다고 하였으며, 우울증 환자의 76%가 피로를 호소한다고 하였다.¹⁾ 이처럼 정신과에 내원하는 환자들 중에서 피로를 호소하는 환자들의 비율이 높으며, 환자들은 많은 피로움을 호소하나 실제로는 임상가에 의해서 무시되는 경우가 많으며, 그 중요성이 과소평가되는 경우가 많아서 적절한 처치를 받지 못하고 삶의 질에도 많은 영향을 받게 된다. 따라서, 임상가들의 입장에서 피로에 관심을 둘 필요성이 부각되고 있다. 다양한 생리적 및 병리적인 상태가 피로와 관련되어 있다.²⁾ 피로가 발생할 수 있는 임상 상황은 아주 다양하나, 환자에 의하여 보고되는 피로 자체는 기저의 임상 상태에 특이적이지 않다. 따라서, 피로를 호소하는 환

자들을 접근할 때에 임상가는 많은 어려움을 느끼게 된다. 본고에서는 이처럼 흔히 호소되는 증상인 피로에의 효과적인 접근을 위하여 생물학적인 측면에서의 피로에 대하여 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 피로의 정의

우선 피로의 정의에 대해서 알아야 할 필요가 있다. 피로라는 것은 격심한 활동에서 오는 일종의 신체적 및 정신적인 소진, 지침으로 정의할 수 있을 것이다.²⁾ 임상적으로는 피로는 자발적인 활동을 시작하거나 지속하는데 있어서의 어려움으로 정의할 수 있다.³⁾ 피로의 지각은 주관적이고 생리적, 심리적, 인지적 변화에 관련된 많은 인자들의 영향을 받으며, 이러한 측면들을 통합하여 하나의 전체적인 피로도 지각이 되는 것이다. 이러한 주관적인 특성 때문에 실제 피로에 대해서 구체적인 조작적 정의(operational definition)를 제시하는 것에는 많은 제한점이 따르게 된다. 그러나 실제 연구에서는 피로도의 정도를 측정할 필요가 생기게 되므로 정량화된 측정을 위하여 일정한 고강도의 간헐적인 운동(high intensity intermittent exercise)

*고려대학교 의과대학 구로병원 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Guro Hospital, Seoul, Korea

†Corresponding author

을 시켜 보고 그 수행정도를 통해 피로를 객관화하여 측정하는 방법을 사용하고 있다.

피로의 발생 자체는 생리적이며 일정한 휴식 등을 통하여 회복이 되는 경우에 생리적인 것으로 볼 수 있으나 이러한 피로의 지각이 확대되어서 할 수 있는 운동능력의 저하가 오게 되고, 회복이 지연이 된다면 이 때에는 병적 피로 현상으로 이해할 수 있으며, 임상에서의 관심의 대상이 되게 된다. 이러한 피로 증상의 조절을 위하여서는 피로가 발생하는 기전에 대한 이해가 필요하다. 피로의 원인이라는 것은 말초와 중추신경계 둘 다에서 영향을 받는 다차원적인 현상으로 이해하여야 한다.⁴⁾ 피로가 발생하는 기전에 말초성 피로(peripheral fatigue)와 중추성 피로(central fatigue)로 나누어 구분하는 접근법이 일반적으로 많이 쓰이고 있다. 말초성 피로란 근육 및 신경근육이음부(neuromuscular junction)에서 기인하는 장애에서 오는 근육의 피로를 일컫는다면, 중추성 피로는 중추신경계에서 지각되는 주관적인 피로감을 말한다고 할 수 있다.³⁾ 본고에서는 일단 편의를 위하여 이 두 가지 구분에 따라서 설명을 해나가고자 한다.

2. 각 피로 발생의 생리학적 기전

1) 말초성 피로

운동의 원동력은 근의 수축력이다. 근을 수축시키기 위해서는 화학적 에너지가 필요하며, 이 에너지는 adenosine tri-phosphate(ATP)가 분해될 때 발생한다. 그러나 체내에 있는 ATP의 저장량은 많지 않으므로 운동을 시작하면 바로 고갈되어 버리는 관계로 운동을 지속하기 위해서는 ATP를 꾸준히 재합성하여야 하며 이때에, 에너지를 만드는 과정에서 산소가 필요한가에 따라서, 우리의 근육 운동은 유산소 운동과 무산소 운동으로 나뉜다. 유산소 운동은 운동할 때에 필요한 에너지를 만들기 위해 산소를 필요로 하는 대신에 피로를 유발하는 물질인 젖산이 체내에 축적이 되지 않는다. 반면에 무산소 운동은 산소 사용 없이 바로 에너지를 만들 수 있으나 대신에 피로물질인 젖산이 체내에 축적이 되므로 계속될 수 있는 시간에 한계가 있다. 따라서 유산소 운동을 할 수 있는 능력이 제한되어 일상적인 활동만으로 바로 유산소 운동에 무산소 운동까지 추가로 필요하게 된다면, 피로물질인 젖산이 빨리 축적되고 쉽게 피로를 느낄 수 있을 것임을 예상할 수 있다. 그러나 기존에 젖산이 단지 부적절한 산소 공급의 결과로 생성되는 부산물로만 인식되었던 반면에 최근의 운동생리학에서는 젖산이 갖고 있는 잔류 환원 능력(residual reductive capacity)은 에너지를 생성되는 곳에서 다른 곳으로 이동시키는 데에 사용되며, 젖산은 생리학적 필요성에 따라 생성된 필수적인 산물⁵⁾로 이해되고 있으며 따라서 고강도의 무산소

운동에서도 피로가 발생하는 기전에 단지 유산증(lactic acidosis)만이 원인이 되지는 않는 것으로 생각된다.⁵⁾

이러한 유산소 운동능력을 평가하는 척도로서는 산소 용량(aerobic capacity, VO_2)이 있다. Fick의 방정식에 따르면 VO_2 는 심박출량(cardiac output)과 동정맥혈 산소농도차(arteriovenous oxygen difference)의 곱으로 계산된다.²⁾ 최대산소용량(maximal aerobic capacity, VO_{2max})이란 운동 중 자신의 몸이 공기 중에서 얼마나 많은 산소를 끌어다 써서 유산소 운동을 할 수 있느냐를 말한다. VO_{2max} 가 작으면 끌어 쓸 수 있는 산소의 양이 작고 따라서 같은 운동량에도 좀 더 빠르게 무산소 운동까지 필요로 하게 된다. 평상시에 일상생활의 강도가 최대 유산소 운동능력에 달하는 사람은 거의 없다. 있게 된다면 이 사람은 일상적인 활동이 바로 자신의 최대 유산소 운동능력이므로 조금만 움직여도 바로 무산소 운동까지 필요로 하면서 곧 피로해져 버릴 것이다. 대부분의 사람들에서는 일상생활의 강도가 최대 유산소 운동 능력의 50% 정도에 맞추어져 있다고 한다.⁶⁾ 이처럼 산소를 사용하여 운동할 수 있는 능력이 근육운동에서 느끼게 되는 피로와 밀접한 관련이 있으므로, 최대 유산소 운동능력과 산소를 흡입하여 말초조직으로 운반하는 일을 하는 혈색소 농도 사이에는 밀접한 관계가 있으며 혈색소 농도가 떨어지는 빈혈의 경우에는 최대 유산소 운동능력이 떨어지고 피로도 빨리 오게 될 것임을 예상할 수 있다.

조기 운동성 근육 피로증(premature exertional muscle fatigability), 운동 유발성 근경련(exercise-induced cramps), 근육통(myalgia)은 대사성 근육병증에 보이는 세 징후들이다.³⁾ 이러한 증상들은 휴식기에는 보이지 않다가 운동에 의하여 유발되는데 대부분의 대사성 근육병증은 탄수화물과 지질 대사에 의하여 유발되며, 산화적인 근쇠약과 피로증상을 보인다. 환자들은 발작 사이에는 임상적으로 정상인 것처럼 보이게 된다.

운동시 피로(exertional fatigue), 근육피로증(muscle fatigability), 운동 능력 저하(exercise intolerance) 등은 미토콘드리아의 DNA에서의 돌연변이에 기인하는 신경학적 질환의 증상으로도 나타날 수도 있다. 따라서, 근육의 강도, 크레아틴키나제 측정 및 근전도 검사 결과까지도 정상임에도 불구하고 근육의 약화와 피로감, 운동의 어려움(exercise intolerance)을 계속 호소할 경우에는 근육 생검을 통한 미토콘드리아성 근육병증 진단이 가능한 경우도 있다. 그러나 많은 경우에는 이러한 증상호소들이 비특이적으로 보이기 때문에 뚜렷한 근육의 약화를 보이면서 진행하기 이전에는 진단이 지연되는 경우가 많다고 한다.³⁾

2) 중추성 피로

지속적인 탈진(exhaustion)의 지각은 중추성 피로의 특징

이다. 또한 중추성 피로는 단순히 신체적인 탈진을 지각하는 것을 의미하는 것이 아니라 정신적 피로(mental fatigue)의 요소도 갖고 있다.³⁾ 중추성 피로의 정도는 기저 질환의 종류나 그 심각도와는 관련이 없다고 한다. 가장 전형적인 중추성 피로를 보이는 질환으로는 다발성 경화증이 있다. 중추성 피로를 호소하는 환자들에서 MRI를 찍는 것이 권장되고 있으나 이는 다른 구조적, 말이집탈락 병변(demyelinating lesion)들을 배제하기 위한 것으로, 특정한 MRI 변화가 관련되지는 않고 있다.³⁾ 1987년에 장시간 지속되는 운동을 하는 동안에 중추신경계의 모노아민 특히 serotonin의 뇌내 활성이 증가하고 결과적으로 피로를 가져온다고 제시하는 이론에서 발달하기 시작하였다.⁷⁾ serotonin의 합성은 전구체인 tryptophan의 말초에서의 가용성에 영향을 받는다. 생리적인 상태에서는 serotonin 합성의 속도조절효소인 tryptophan hydroxylase가 포화되지 않기 때문에 중추신경계로 운반되는 tryptophan의 양이 증가하면 이는 바로 serotonin의 뇌내 활성 증가로 이어지게 된다. 그런데, 휴식기(resting condition) 동안에 대부분의 tryptophan이 유리지방산(free fatty acid, FFA)과 공유되는 전달체(transporter)인 알부민에 결합된 채 혈액 속에서 존재한다. 운동을 하면서 FFA가 증가를 하면, 알부민에도 결합을 하면서 tryptophan이 떨어져 나와서 유리 tryptophan이 증가하게 된다. 이 유리tryptophan이 혈액장벽(blood brain barrier, BBB)을 통해서 뇌로 들어가서 serotonin의 뇌내 활성이 증가된다는 것이다.⁷⁾ Tryptophan이 BBB를 통과할 때의 전달자를 공유하기 때문에 경쟁관계에 있는 측쇄아미노산(branched chain amino acid, BCAA)을 투여한다면, 결과적으로 tryptophan의 BBB 통과를 억제하여, serotonin의 뇌내 활성도를 낮춤으로써 중추성 피로를 낮출 수 있을 것으로 생각하고 BCAA를 투여한 연구들이 있으며, 일부 연구들에서는 실제로 효과가 보고되기도 하였다.^{8,9)} 그러나 다른 잘 통제된 연구들에서는 운동에 대한 긍정적인 효과가 적었다.¹⁰⁾ 이에 대하여서는 운동에 의하여 유발된 고암모니아혈증으로 설명을 하기도 한다.^{11, 12)} 혈중 암모니아 농도는 장기간의 고강도 운동 동안에 증가하게 되고, 또한 BCAA 투여에 의하여서도 더더욱 증폭된다. 암모니아는 쉽게 BBB를 통과하게 되며, 중추신경계로 들어가서 과도하게 축적이 되면 뇌기능에 영향을 주게 된다. 고암모니아혈증이 대뇌 혈류, 에너지 대사, 별아교세포(astrocyte)의 기능, 시냅스 전달 및 다양한 신경전달물질계의 조절에 영향을 준다는 사실이 보고된 바 있다.¹³⁾ 또한 중추성 피로의 실험적 증거를 찾기 위한 다른 연구에서는 설치류에서 serotonin 효현제를 투여하였더니 운동 능력이 용량-의존적인 감소를 보였었다고 한다.¹⁴⁾ 그러나 인

체에서의 SSRI 투여에 대해서는 상반된 연구보고들¹⁵⁾이 있어서 SSRI 투여가 고강도의 간헐적 운동 수행능력(high-intensity intermittent exercise performance)이나 근육의 강도에 영향을 미친다고 결론을 내리기에 어려움이 있다.

대조적으로 dopamine, epinephrine, norepinephrine 들을 포함하는 catecholamine의 경우에는 대조적으로 운동 수행 능력에 긍정적인 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. catecholamine의 전구체인 tyrosine을 투여한 연구에서는, 12시간을 넘는 지속적인 군사작전에서 tyrosine의 추가를 통해서 스트레스와 관련된 기분 및 수행능력의 저하를 감소시켰다고 보고된 바 있다.¹⁶⁾ dopamine과 norepinephrine에 구조적 유사물인 amphetamine의 경우에는 dopamine 분비를 자극하고, dopamine의 재흡수 및 대사를 억제하고, 또 tryptophan hydroxylase 활성도를 억제해서 serotonin 생성을 억제하여 결과적으로 performance를 향상시킨다고 한다. amphetamine의 투여를 통한 수행 능력의 향상에 대한 연구보고가 제시되었고,¹⁷⁾ 주의력 결핍 과잉행동 장애의 치료제로 사용되면서 뇌내 dopamine 활성을 증가시키는 methylphenidate 및 pemoline의 경우에도 암환자들에서 피로를 감소시킨다고 보고되고 있다.²⁾ 또한 피로도를 감소시키는 방법으로 유산소 운동 훈련이 강조되고 있는데, 유산소 운동 훈련이 피로도를 감소시키는 작용기전에도 줄무늬체(striatum)에서 dopamine 수용체의 숫자 증가¹⁸⁾ 및 dopamine 농도 증가¹⁹⁾가 관련되는 것으로 알려지고 있다.

그 이외에도 다양한 물질들이 중추성 피로의 기전에 관여하는 것으로 알려지고 있다. adenosine의 경우에는 dopamine과 norepinephrine을 포함하는 많은 흥분성 신경전달물질의 억제제로 작용한다. Caffeine의 경우에는 강력한 adenosine의 길항제로 BBB에 대한 투과성이 좋은 것으로 알려지고 있어 투여 시 중추신경계 내에서 adenosine의 작용을 길항한다. 설치류의 뇌에서는 caffeine의 투여 이후에 운동 능력에서 두드러진 호전을 보였다고 보고되었다.²⁰⁾ 이처럼 현재는 단지 하나의 신경전달물질만이 이러한 중추성 피로 현상과 관련된 것으로는 생각되지 않으며 serotonin 이외에도 dopamine과 norepinephrine 등의 여러 복합적인 신경전달물질의 작용에 의한 것으로 이해될 수 있다.

신경내분비축의 평가는 중추신경계에서 특정 신경전달 물질의 기능을 평가하는 가장 안전하고도 효과적인 방법들 중의 하나이다. Chaudhuri 등은 피로를 가져오는 질환들에서의 신경내분비 반응들에 기초한 중추성 피로에 대한 생물학적 모델(Fig. 1)을 제시하고 있다.³⁾ 즉 만성 피로는 취약한 개인에서 환경적인 스트레스 인자들이 주로 시상하부-뇌하수체-부신계와 모노아민계를 통하여 신경내분비계에서의 변화를 가져오는 것으로 생각된다.

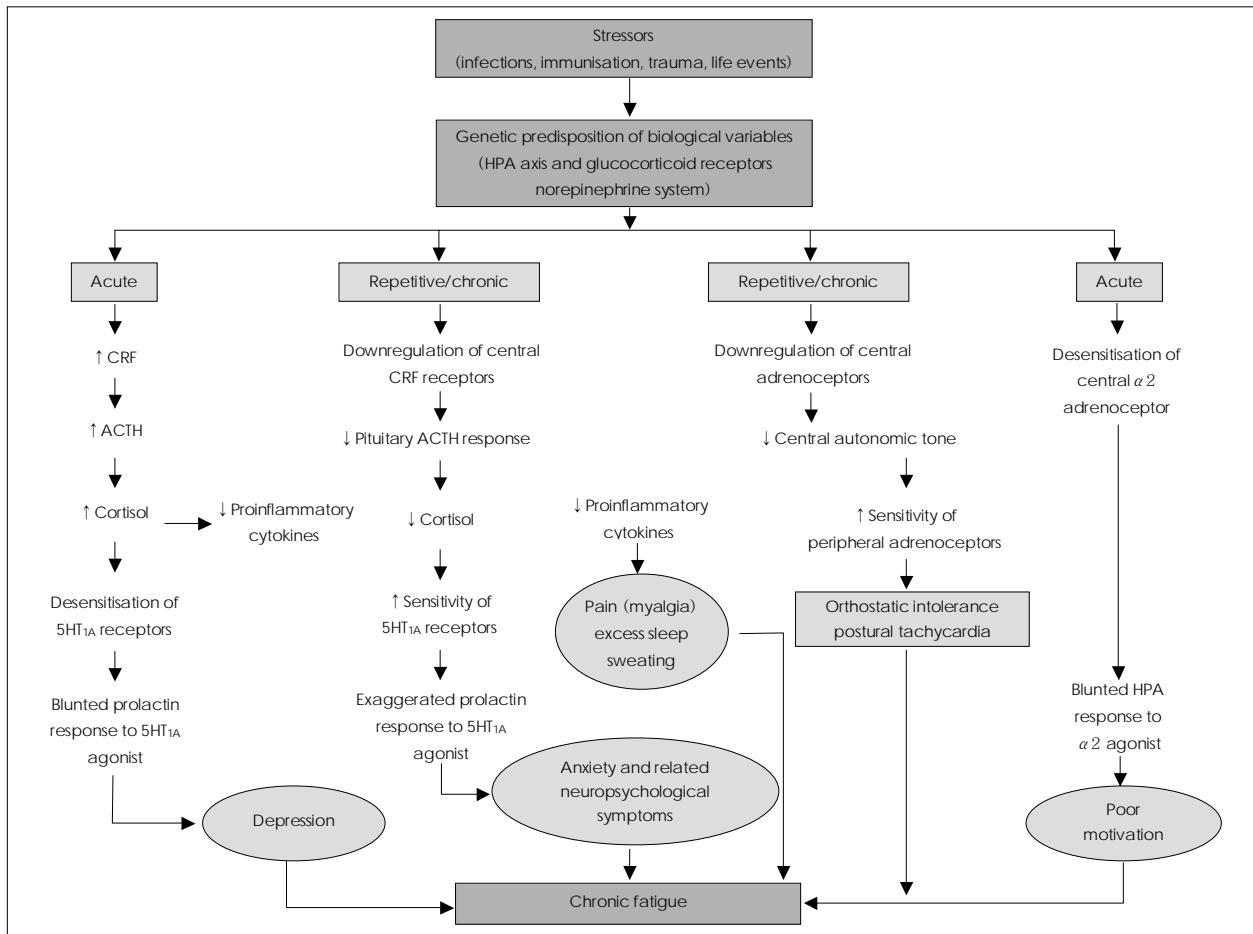


Fig. 1. Biological model of chronic fatigue based on neuroendocrine functions. Adapted from Chaudhuri and Behan³⁾. In susceptible individuals, environmental stressors induce changes in the neuroendocrine axis mainly through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the norepinephrine system. ACTH : adrenocorticotrophic hormone, CRF : corticotrophin releasing factor, 5HT : 5-hydro-xytryptamine (serotonin), HPA : hypothalamic-pituitary-adrenal.

척수회백질염후성 피로(postpoliomyelitis fatigue), 에디슨병, 운동신경세포병(motor neuron disease) 등의 많은 질환에서는 말초성 피로와 중추성 피로가 동시에 나타나기도 한다.^{3,21)} 특발성 만성 피로의 쌍생아 연구에서 중추성 피로의 유전성에 대하여 연구된 바가 있으며, 일란성 쌍둥이에서 일치율이 50%에 달했다고 하여서, 유전적 환경적 인자들이 둘 다 중요함을 알 수 있다.²²⁾ 유전적인 기전들은 스트레스 및 다른 감염이나 면역과 같은 환경적 유발인자의 존재 하에 만성적인 피로가 발생에 대한 취약성을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

3. 피로를 보이는 생리적인 조건들

1) 준최대 활동(Submaximal activity)

운동의 강도가 점차 강해져서, 젖산의 축적이 일어나게 되면 결과적으로 근육의 피로가 오게 된다. 이러한 젖산의 축적이 일어나는 운동의 강도를 무산소한계(anaerobic threshold, AT) 또는 젖산역치(lactate threshold)라고 하는데 활동 없이 주로 앉아 일을 하는 사람들에서 대략 VO_{2max}

의 60% 정도로 간주된다. 따라서, VO_{2max} 가 감소되는 암환자들의 경우에는 일상생활 활동이 이미 AT를 넘어서는 강도에 해당하기 때문에, 쉽게 피로를 느끼게 된다.

2) Glycogen 고갈

체내에서 탄수화물은 혈액 속에서 포도당 형태로 있거나 근육이나 간에서 glycogen으로 저장된다. 근육 수축을 위해, 화학적 에너지인 adenosine tri-phosphate(ATP)가 필요한 경우 무산소대사로 글리코젠분해(glycogenolysis)를 통해서 또는, 유산소 대사로 삼카르복실산 회로(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)를 통해서 ATP가 생성된다. glycogen 분해는 운동을 위한 궁극적인 에너지원으로 사용된다고 한다. 결과적으로 골격근에서의 glycogen의 고갈은 준최대 활동 동안에 발생하게 되는 피로와 관련된다. 탄수화물의 함량이 높은 식사는 더 높은 근육 내 glycogen 농도를 가져오게 되고, 결과적으로 다른 고지방이나 고단백 식이에 비하여 소진에 이르는 시간을 좀 더 늘릴 수 있다고 한다.²³⁾ 그러나, 다른 에너지원인 glucose 및 지방산이 존

재하는 상황에서도 glycogen의 고갈이 탈진을 불러오기 때문에, glycogen의 고갈이 단순히 에너지원의 고갈로 인한 피로를 불러온다고 단순화하기는 어려우며, 이에는 다른 기전들이 가설로 제시되고 있다.^{2,5)}

3) 탈 수

체중의 2% 정도의 탈수는 뚜렷한 운동지속능력의 저하를 가져온다.²⁴⁾ 탈수로 인한 혈류의 감소와 뒤이은 산소 운반량의 저하, 혈류 감소에 이은 열배출의 감소와 결과적인 체온 상승은 모두 피로를 유발할 수 있는 인자에 해당된다. 탈수에서 오는 피로는 근육의 대사 변화 자체와는 관련이 없으며 고체온에서 기인하는 것으로 보고되고 있다.²⁵⁾

4) 영양 부족

만성적인 질병이나 고령화가 되면 식욕이 저하되며 이로 인한 특정 영양소의 섭취 저하도 피로의 원인이 될 수 있다. 노인 여성의 경우에 비타민 D의 감소가 낙상 위험 증가와 관련이 있어서 비타민 D를 추가한 것이 칼슘만 처방을 받은 군에 비하여 낙상의 위험성을 49%까지 낮추었다는 연구 보고²⁶⁾도 있다. 다른 연구²⁷⁾에서는 낙상 비율에 차이는 없었지만 근육 기능에는 긍정적인 영향이 있었다고 보고하고 있으며, 특히 만성질환을 갖는 노인환자들에서는 비타민 D와 관련된 평가 및 적절한 처방이 필요하다. 또한 주로 입원환자 또는 암, AIDS, 결핵, 흡수불량증, 신장과 간질환, 식욕감퇴증 등과 같은 질병의 2차 증상으로 존재하는 단백질 에너지 영양실조증(protein energy malnutrition, PEM)도 근육 수축능력을 떨어뜨린다고 보고되고 있으며,²⁸⁾ 장기간 지속되면 근육의 크기를 줄이고 강도를 낮추어서 쉽게 피로를 느끼게 만든다.

5) 고령화

근육의 강도와 크기가 감소하면서 피로에 취약하게 된다. VO_{2max} 는 나이가 들어가면서 저하되기 시작하여 10년에 10%씩 감소²⁹⁾하고, 근육의 강도도 10년에 12~14%씩 감소³⁰⁾한다. 이에 따라서 일상생활 운동이 최대 유산소 운동 능력에서 차지하는 비율도 점차 상대적으로 증가하게 되며, 가능한 반복운동 횟수가 줄게 되고 근수축 속도도 느려지게 된다. 이 경우에도 규칙적인 운동 훈련은 안전하면서도 효과적이라고 하여 전 연령대에 걸쳐 운동 처방은 피로에 대한 표준적인 처치법으로 권장되고 있다.²⁾

4. 피로를 증상으로 보이는 다양한 임상질환들

1) 다발성 경화증

다발성 경화증의 경우 가장 흔하고 문제가 되는 증상이 피로이다.³¹⁾ 이는 흥분-수축결합(excitation-contraction coupling) 단계에서 근육의 활성화에 문제가 생겨 발생³²⁾

하며, 근육을 활성화시키지 못하고 또한 근섬유의 크기도 감소하여 결과적으로 근육의 강도가 감소한다. 이 환자들은 흔히 정신적 피로를 기억, 학습, 주의력, 그리고 정보처리의 인지 영역에서 정신적인 피로를 보이며, 약 65%에서 신경인지기능검사의 이상을 보인다고 한다.³³⁾

2) 만성 심부전

수축하려는 근육으로의 혈류 분포가 감소하고 동시에 골격근 자체 내의 대사 이상에 기인하여 근육의 피로도가 높아진다.³⁴⁾ 근육의 부피와 강도도 감소시킨다고 한다. 근섬유의 분포도 재배치되어서 피로에 취약한 IIb 근섬유 구성비가 상대적으로 높아지고 I형 근섬유의 비율은 낮아진다.³⁵⁾ 유산소 운동 훈련은 근육 강도를 높이고, 준최대 운동 동안의 호흡곤란의 지각 정도를 감소시키는 효과가 있다.³⁶⁾

3) 만성 신부전

단백질 변성이 증가하면서 합성이 감소하므로 근육의 크기가 감소한다. 병태생리 상 혈액색소의 혈중 농도가 감소하게 되며 근 섬유당 모세혈관의 수가 줄고 근육의 모세혈관에서 미토콘드리아로 산소의 전달이 감소하면서 필요한 산소를 충분히 사용할 수 없게 되어 요독성 근육병증(uremic myopathy)이 온다.³⁷⁾

4) 만성피로증후군(Chronic Fatigue Syndrome, CFS)

근육통 뇌척수염(myalgia encephalomyelitis)나 만성피로/면역기능부전증후군(chronic fatigue and immune dysfunction syndrome, CFIDS) 등으로 불리는 질병으로 지속적이고 설명되지 않는 피로감으로 인해 일상생활에 심각한 장애를 받는다. 일반적으로 사용되는 진단기준은 미국 질병통제센터의 주도로 1994년에 CFIDS의 국제 전문가 그룹에 의해서 제정³⁸⁾이 되어서 사용되고 있으나 실제 임상에서의 진단은 주로 감별진단을 통하여 이루어지게 된다.³⁹⁾ CFS의 병태생리는 아직 뚜렷하게 구분이 되어 밝혀진 것이 아니며 따라서 질병(disease)이라기 보다는 질환(illness)로 보는 것이 타당하다 할 것이다.⁴⁰⁾ 이는 정신과에서 기존의 진단기준에 따라서 환자들이 보이는 증상에 준거하여 진단을 내리는 방식에 유사하다고 할 수 있다. CFS의 병태생리에 대해서는 유발인자(precipitating factor), 선행 인자(predisposing factor), 유지/악화 인자(perpetuating factor), 및 예후 인자(prognostic factor) 4가지가 상호 작용을 하는 4P 모델로 설명을 근래에는 하고 있다.⁴¹⁾ 일반 인구에서 CFS의 유병률은 상당히 낮은 편이나 의료 전달체계의 최종단계로 감에 따라 1개월 이상의 지속적인 피로를 호소하는 인구군 중에서 실제 CFS의 진단을 받게 되는 비율은 급격하게 증가하게 된다.⁴⁰⁾ CFS에서 감별진단이 필요한 대표적인 질환으로는 섬유근육통(fibromyalgia)과 우울증

이 있다. 섬유근육통에서는 통증을 주된 증상으로 하며 충분한 수면을 취함에도 불구하고 피로가 회복되지 않는 반면에 CFS에서는 충분한 수면 자체를 취하기가 쉽지 않다는 차이점을 가진다.³⁹⁾ 동시에 섬유근육통과 CFS를 병존하는 것으로 진단하는 것도 1994년의 진단기준에서는 허용하고 있다. 그 반면에 우울증의 경우에는 서로 다른 구분되는 질환으로 정의하면서 배제 기준에 우울장애를 포함시켜서, 함께 진단 내리는 것을 허용하지 않고 있다. 그러나 CFS와 정신과 질환이 공존할 가능성이 있어서 이에 대해서는 이론의 여지가 있다. CFS에서의 정신과 질환의 유병률을 정확하게 평가하기에는 CFS를 어떻게 정의하는가의 문제, CFS 증상들과 우울증과 같은 정신과적 증상들 사이의 겹침의 문제 등의 어려움이 있다.⁴¹⁾ 따라서, 이 두 질환간의 명확한 구분 및 상호배제는 어렵다고 생각된다. 이러한 방법론적인 제한점에도 불구하고, 여러 연구를 비교한 바에 의하면 CFS와 정신과 질환, 가장 흔히는 우울증 사이에는 연관이 있다고 결론이 내려지고 있다.⁴²⁾

5) HIV 감염/후천면역결핍증후군

HIV 감염자가 겪는 아주 흔한 증상이다. 근육 소모가 두드러진 문제가 되며, 근육의 부피에서의 감소는 일상적인 활동에 대해서 소모해야 하는 최대 수의적 수축력(maximal voluntary contraction)에서의 비율을 높여서 피로를 더 빨리 느끼게 하고 운동 지속시간이 짧아지게 한다. 또한, 감소된 산소용량으로 인하여 임상에서의 운동능력 검사에서 수행능력이 더 떨어지게 된다.⁴³⁾ 상대적으로 빈혈이 같이 있는 경우 훨씬 더 빈번하게 피로감을 호소한다고 한다.

6) 만성폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease)

호흡기계에 문제가 있는 경우 운동을 하는 사지 자체에서 느끼는 피로보다는 횡격막과 갈비사이근(intercostal muscle)의 피로가 더 문제가 되어서 운동을 중단하게 된다.⁴⁴⁾ 따라서 공기의 흐름에 폐쇄가 있는 것이 주된 문제점인 이 질환 환자들의 삶의 질에는 근육의 강도의 증가보다는 적절한 산소의 운반과 사용이 더 중요한 문제가 된다.

7) 암

암환자들에서는 거의 모두가 경험하는 문제로, 항암치료나 방사선 치료를 받는 환자들의 80~99%에서 피로를 경험한다고 보고되고 있다.²⁾ 암과 관련된 피로 증상이 있을 때 흔히 수면부족이 원인인 것으로 오인되는 경우가 많은데 이 경우에 휴식을 권하게 되면 오히려 탈조건화(deconditioning)가 와서 암 관련 피로 증상을 더 악화시킬 수도 있으므로 주의를 요한다. 암환자들은 그들의 질병이 치료되고 관해가 된 다음에도 피로 증상을 계속 호소하는 체로 남아있게 되는 데 이는 암 질환 경과 동안의 대사 변화 및

생리적 적응과정에서 오는 탈조건화, 악액질(cachexia) 현상에 기인하는 것으로 생각된다.⁴⁵⁾ 암환자에서 오는 근육의 위축은 음식 섭취의 감소만으로는 설명되지 않으며 cytokine 및 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)의 혈중 농도 증가와 관련되는 것으로 생각된다.⁴⁶⁾ 또한 빈혈도 암환자들에서 피로가 올 수 있는 원인의 하나가 된다.

8) 정신과 질환-우울증

피로와 가장 밀접하게 관련되는 정신과 질환들 중의 하나로 우울증이 있다. 피로는 우울증 환자군에서 일반 인구군과 비교하여 훨씬 빈번하게 보고된다. 유럽 6개국에서 1,884명의 우울증으로 의사를 찾은 환자들을 대상으로 한 대규모의 역학 연구에서, 73%의 환자들이 그들의 증상들 중의 하나로 피로감을 보고하였다고 한다.⁴⁷⁾ 다른 연구에 따르면 피로의 극단적인 형태라고 할 수 있는 사지의 무거움(leaden paralysis)을 주요 우울증환자들의 21.8%에서, 비정형 주요우울증 환자들의 60.8%에서 보고하였다.⁴⁸⁾ 우울증을 가지고 있지는 않으나 반복적으로 달리 설명되지 않는 피로를 보고하는 환자들에서 우울증이 나중에 발생할 확률은 피로를 보고하지 않는 환자들에 비하여 더 높아진다고 하며, 따라서 피로 증상의 존재는 뒤이은 주요 우울 삽화의 발생을 예측할 수 있게 해 주는 임상적으로 중요한 예측인자가 된다.⁴⁹⁾

결론

피로는 매우 흔하게 호소되는 증상이나 동시에 기저의 임상상태의 종류와 심각도에 대해서는 비특이적인 특징을 가지므로 임상가의 입장에서는 관심을 덜 가지고, 그 중요성을 간과하기 쉽다. 그러나 최근에는 말초성 피로, 중추성 피로의 발생 기전에 대하여 점차 연구가 이루어지면서 내재한 병태생리를 밝히려는 노력이 이어지고 있으며, 환자가 호소하는 피로증상에 대해서 좀 더 적극적으로 조절하기 위한 여러 방법들이 시도되고 있다. 이러한 피로의 생물학적 기전에 대한 이해를 통한, 적절한 운동요법의 처방과 시상하부-뇌하수체-부신계와 모노아민계를 통하여 신경내분비계에서의 변화를 유도하는 약물학적 접근법이 향후 피로 증상의 호전에 기여할 것으로 기대된다.

REFERENCES

- (1) Tylec A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:167-176.
- (2) Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:S29-46.

- (3) Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363:978-988.
- (4) Nybo L, Secher NH. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Prog Neurobiol* 2004;72:223-261.
- (5) Shulman RG. Glycogen turnover forms lactate during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:157-162.
- (6) Evans WJ, Winsmann FR, Pandolf KB, Goldman RF. Self-paced hard work comparing men and women. *Ergonomics* 1980;23:613-621.
- (7) Newsholme EA, Ackworth I, Blomstrand E. Amino acids, brain neurotransmitters and a function link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: G.Benzi., ed. *Advances in myochemistry*. London: John Libbey Eurotext; 1987. p.127-133.
- (8) Hassmen P, Blomstrand E, Ekblom B, Newsholme EA. Branched-chain amino acid supplementation during 30-km competitive run: mood and cognitive performance. *Nutrition* 1994; 10:405-410.
- (9) Blomstrand E, Hassmen P, Ek S, Ekblom B, Newsholme EA. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta Physiol Scand* 1997;159:41-49.
- (10) Watson P, Shirreffs SM, Maughan RJ. The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. *Eur J Appl Physiol* 2004; 93:306-314.
- (11) Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29: 45-57.
- (12) Blomstrand E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J Nutr* 2006;136:544S-547S.
- (13) Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002;67:259-279.
- (14) Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. *Acta Physiol Scand* 1992;145:75-76.
- (15) Parise G, Bosman MJ, Boecker DR, Barry MJ, Tarnopolsky MA. Selective serotonin reuptake inhibitors: Their effect on high-intensity exercise performance. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:867-871.
- (16) Owasoyo JO, Neri DF, Lamberth JG. Tyrosine and its potential use as a countermeasure to performance decrement in military sustained operations. *Aviat Space Environ Med* 1992; 63:364-369.
- (17) Chandler JV, Blair SN. The effect of amphetamines on selected physiological components related to athletic success. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12:65-69.
- (18) Gilliam PE, Spirduso WW, Martin TP, Walters TJ, Wilcox RE, Farrar RP. The effects of exercise training on [3H]-spiperone binding in rat striatum. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 20:863-867.
- (19) Meeusen R, Thorre K, Chaouloff F, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, Michotte Y. Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Res* 1996;740:245-252.
- (20) Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284: R399-404.
- (21) Jakobi JM, Killinger DW, Wolfe BM, Mahon JL, Rice CL. Quadriceps muscle function and fatigue in women with Addison's disease. *Muscle Nerve* 2001;24:1040-1049.
- (22) Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmalings K, Sullivan P, Neale M, Goldberg J. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* 2001;63:936-943
- (23) Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 1967;71:140-150.
- (24) Armstrong LE, Costill DL, Fink WJ. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive running performance. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:456-461.
- (25) Gonzalez-Alonso J, Calbet JA, Nielsen B. Metabolic and thermodynamic responses to dehydration-induced reductions in muscle blood flow in exercising humans. *J Physiol* 1999;520 Pt 2:577-589.
- (26) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begeow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.
- (27) Bischoff HA, Stahelin HB, Urseheler N, Ehram R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-58.
- (28) Vaz M, Thangam S, Prabhu A, Shetty PS. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr* 1996;76:9-15.
- (29) Dehn MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *J Appl Physiol* 1972;33: 805-807.
- (30) Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, Fiatarone Singh MA. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B209-217.
- (31) Latash M, Kalugina E, Nicholas J, Orpett C, Stefoski D, Davis F. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996;1:236-241.
- (32) Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW. Post-exercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994;17:835-841.
- (33) Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:445-455.
- (34) Minotti JR, Pillay P, Chang L, Wells L, Massie BM. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1992;86:903-908.
- (35) Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:971-980.

- (36) Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602-1608.
- (37) Moore GE, Parsons DB, Stray-Gundersen J, Painter PL, Brinker KR, Mitchell JH. Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:277-287.
- (38) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959.
- (39) Ju JH, Park SH. Chronic fatigue syndrome. *The Korean Journal of Medicine* 2006;70:353-357.
- (40) Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines--2002. *Med J Aust* 2002;176 Suppl:S23-56.
- (41) Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-355.
- (42) Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and its syndromes. Oxford: Oxford University Press;1998.
- (43) Esposito JG, Thomas SG, Kingdon L, Ezzat S. Anabolic growth hormone action improves submaximal measures of physical performance in patients with HIV-associated wasting. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E494-503.
- (44) Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:118-123.
- (45) Servaes P, Verhagen S, Schreuder HW, Veth RP, Bleijenberg G. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1113-1122.
- (46) Tisdale MJ. Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 2003;1:159-168.
- (47) Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:139-151.
- (48) Posternak MA, Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:70-76.
- (49) Baldwin DS, Papakostas GI. Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 6:9-15.

— ABSTRACT — *Korean J Psychosomatic Medicine* 15(2) : 65-72, 2007 —

Biological Aspects of Fatigue

Moon-Soo Lee, M.D., Sook-Haeng Joe, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Guro Hospital, Seoul, Korea

Fatigue is a significant problem in health care. The relationship between chronic fatigue and psychiatric disorders has generated significant interest in recent years. Increased rates of psychiatric disorder among individuals with chronic fatigue have been reported. Fatigue may be defined as physical and/or mental weariness resulting from exertion. The cause of fatigue is complex, influenced by events occurring in both the periphery and the central nervous system. Because fatigue may result from a number of causes, it should be treated comprehensively. The treatment is largely symptomatic and rehabilitative.

KEY WORDS : Central fatigue · Peripheral fatigue · Aerobic capacity · Serotonin · Catecholamine.