

섬유근통증후군

을지대학교 의과대학 을지대학병원 신경과

오건세 장상현

Fibromyalgia Syndrome

Gun-Sei Oh, MD, Sang-Hyun Jang, MD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Fibromyalgia is a chronic pain syndrome of unknown etiology that is characterized by diffuse musculoskeletal pain, fatigue, sleep disturbance, memory disturbance, and exaggerated tenderness over particular paired locations. Fibromyalgia is found in 2% to 4% of the general population and more common in women, with symptoms usually appearing between 20 and 55 years of age. The diagnostic criteria for fibromyalgia syndrome established in 1990 by the American College of Rheumatology (ACR), includes widespread pain for at least 3 months and point tenderness upon the application of a 4 kg weight at 11 or more of the 18 characteristic tender points. The 2010 ACR preliminary diagnostic criteria have been developed, which are strongly correlated with the 1990 ACR criteria and provide an alternative approach to diagnosis. Patients with fibromyalgia syndrome have lower pain thresholds and experience an altered temporal summation to pain stimuli. The sensitization of pain perception occurs in the dorsal horn of patients with fibromyalgia. However, it is unknown whether sensitization is due to increased pain fiber facilitation, or decreased inhibition. Pregabalin is approved by the United States Food and Drug Administration for the management of fibromyalgia patients. Tricyclic antidepressants, cardiovascular exercise, cognitive behavioral therapy and patient education are also effective in reducing the pain experienced by fibromyalgia patients. This article provides an overview of fibromyalgia syndrome, which is currently thought to be partly responsible for chronic diffuse pain.

J Korean Neurol Assoc 31(1):1-7, 2013

Key Words: Diagnosis, Fibromyalgia syndrome, Treatment

서 론

섬유근통증후군은 만성근골격계통증의 흔한 원인으로 근육과 힘줄과 인대에 영향을 미치는 연조직 통증질환 중 하나이다. 이 질환의 원인은 아직 잘 모르지만 연조직에 뚜렷한 염증은 없는 것으로 알려져 있다.

두통이나 과민성대장증후군과 같은 다른 기능성 질환처럼 아직 섬유근통증후군에 대해서도 논란이 많다.^{1,2} 이 질환을 앓고 있는 환자의 대부분이 신체검사, 검사실검사, 방사선검사에서 뚜렷한 이상이 없다. 따라서 이 질환은 기질적 질환이 아니라

심리 또는 정신신체 질환으로 여기기도 한다. 현재 병태생리학적 기전은 중추신경의 통증처리과정 변화에 초점이 맞추어져 있다.

섬유근통증후군은 19세기 중엽 프랑스와 영국에서 섬유염이라는 용어로 처음 사용되었다. 여성에서 흔하며 나이가 들수록 발생률이 증가한다. 20-50세 여성에서 유병률은 2% 정도이지만 70대에서는 8%로 증가한다.^{3,4}

임상특징은 전신 근골격계통증과 피로, 인지 또는 정동장애가 나타나며 신체검사서 특정위치에 압통점을 발견할 수 있고 검사실검사는 다른 동반질환이 없는 경우 정상이다.

본 론

1. 임상양상

환자는 흔히 온몸이 아프다고 하며 감기를 자주 앓는다고 한

Received September 1, 2011 Revised December 6, 2011
Accepted December 6, 2011

* Gun-Sei Oh, MD
Department of Neurology, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, #95 Dunsanse-ro, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea
Tel: +82-42-611-3429 Fax: +82-42-611-3429
E-mail: gsoh@eulji.ac.kr

다. 이 외에 두통, 손발저림, 수면장애, 설사, 변비, 빈뇨, 식욕부진, 구갈, 어지럼, 시야흐림, 비특이적인 가슴통증, 구역, 구토, 같은 다양한 신체증상을 호소한다. 조금만 무리를 하여도 쉽게 피로를 느끼며, 통증이 악화된다. 아침에 손발이 뻣뻣한 느낌이 있으며 자고 일어나도 상쾌한 느낌이 없어 잠을 자지 않은 것 같다고 한다. 대부분 환자에게 인지 및 정동장애가 동반된다. 전형적인 경우에는 집중력장애로 빠른 사고전환에 어려움을 느낀다.⁵ 우울증과 불안증이 약 30-50%에서 동반되며 편두통이나 긴장형두통이 약 50-80%에서 동반된다.^{1-3,6}

2. 진단

섬유근통증후군의 진단기준은 크게 2가지가 있다. 하나는 1990년 발표된 미국류마티스협회(American College of Rheumatology: ACR)의 분류기준이고 나머지 하나는 2010년 발표된 예비진단 기준이다.^{7,8} 섬유근통증후군을 진단하기 위한 ACR 분류기준이 대부분의 임상 또는 치료연구에서 사용되어 왔으나 임상에서 사용하기에는 어려움이 있다. 반면 예비진단기준은 1990년 ACR분류기준과 좋은 상관성을 보이고 진료실에서도 쉽게 사용될 수 있다.

섬유근통증후군의 진단은 일차적으로 전신통증에 근거를

두고 있다. 환자는 만성근육통과 관절통을 호소하나 신체검사나 검사실검사에서 관절과 근육에 염증의 증거는 없으나 신체검사에서 특정 연조직 부위에 다발 압통점이 특징적으로 존재한다.⁹ 18군데 특정 해부학적 위치를 4 kg의 압력으로 압박하였을 때 11군데 이상에서 압통이 있으면 진단할 수 있다(Fig.). 그러나 11군데 미만에서 압통점이 있는 경우에도 섬유근통증후군에 합당한 병력이 있고 다른 중요 원인을 배제하면 진단할 수 있다. 압통점은 통증인식이 항진된 것을 의미하므로 섬유근통증후군의 진단을 위해 필요한 압통점의 정확한 숫자는 다소 가변적일 수 있다. 섬유근통증후군의 ACR분류기준은 많은 환자를 대상으로 한 연구에서 유용성이 증명되었으며 임상연구와 역학연구에서 일차적으로 사용되어야만 한다.

그러나 대부분의 의사가 압통점을 검사하는 방법에 익숙하지 않으므로 일부 연구자는 섬유근통증후군 진단기준에서 압통점 검사를 사용하지 않고 증상에 의해서만 진단하는 것을 선호하고 있다.^{8,10} 따라서 압통점검사를 배제한 ACR 예비진단기준은 비전문가가 섬유근통증후군을 정확하게 진단하는 데 도움이 될 수 있다.¹¹ 2010년 발표된 ACR의 예비진단기준은 압통점검사 없이 섬유근통증후군의 특징적인 증상의 심각도를 척도화하여 진단하도록 고안되었다. 이 진단기준은 1990년 ACR 분류기준

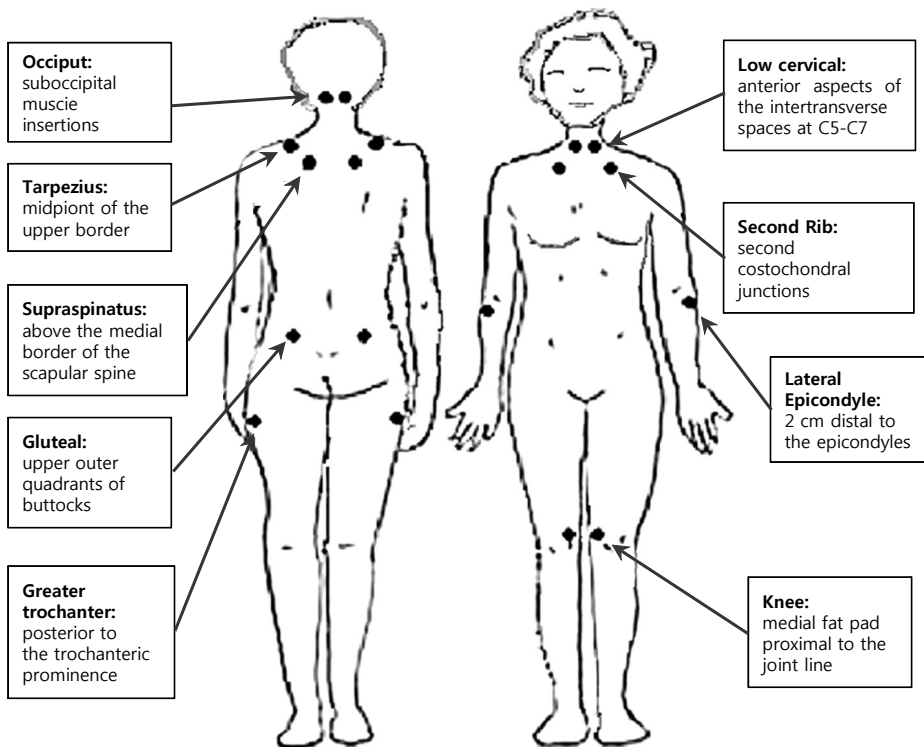


Figure. Tender points in fibromyalgia. Locations of 9 bilateral tender point sites to be palpated for testing the American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia (text book of neurology. 2nd ed. 2012).

Table. Fibromyalgia 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 might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, 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).

에는 포함되어 있지 않은 인지문제와 신체증상의 중요성을 인식하여 평가에 포함시키고 있다. 이 예비진단기준은 1990년 ACR 분류기준과 좋은 상관성을 보였다. 따라서 이 새로운 진단기준은 압통점검사에 익숙하지 않은 비전문가나 복잡한 환자에게 유용하게 사용할 수 있다. 또한 모집단을 대상으로 한 만성전신통증 연구에서도 유용하게 사용할 수 있을 것이다. 이 예비진단기준은 최소한 3개월 동안 통증과 신체증상이 지속되고 이러한 통증을 설명할 만한 다른 질환이 없는 경우 전신통증지표(wide pain index)와 증상심각도척도(symptom severity scale)를 조합하여 진단하도록 되어 있다. 전신통증지표는 신체를 19 군데로 구분하여 통증부위를 수치로 계산하는 것이고, 증상심각도척도점수(symptom severity scale score)는 피로(fatigue)정도, 상쾌하지 않은 각성(waking unrefreshed)정도, 인지증상

(cognitive symptom)정도, 그리고 일반적인 신체증상의 수를 수치로 추정된 값이다. 증상심각도척도점수의 총합은 0점부터 12점까지 있다(Table).

전체인구 중 약 10%에서 만성 전신통증이 있으며 이들 중 대부분은 통증을 설명할 만한 특별한 질병이나 구조적인 이상을 갖고 있지 않다.¹² 이들 중 많은 수가 섬유근통증후군 진단에 합당한 증상과 징후를 갖고 있는 것으로 알려져 있다.¹³

3. 병태생리학

섬유근통증후군의 발병기전은 통증처리과정의 변화가 원인으로 알려져 있으므로 정상 통증경로를 간략하게 설명하겠다. 통각정보가 일차구심신경을 경유하여 척수후각에 존재하는 이

차구심신경세포에 폭주된다.^{14,15} 이들 이차구심신경세포로부터 통증상행경로가 시작되는 데 이 중 척수시상로를 통하여 시상
의 배측기저복합체(ventrobasal complex of thalamus)를 경유하
여 체성감각피질(somatosensory cortex)의 일차몸감각부위(SI)
와 이차몸감각부위(SII)에 중지하는 경로는 주로 국소화와 감각
-식별(sensory-discriminative)기능을 처리하고, 또 다른 경로인
척수망상체로는 앞피다발피질(anterior cingulate cortex) 편도
(amygdala)에 동기-정동(motivational-affective)정보를 전달한
다.¹⁶⁻¹⁹

후각에서 통각 처리과정은 말초뿐만 아니라, 중추로부터 오
는 하행경로에 의해서도 조절을 받는다.²⁰ 수도관주위회백질
은 팔결핵(parabrachial nucleus) 뿐만 아니라, 연수에 위치한
큰술기핵(nucleus raphe magnus, NRM)과도 연결되어 있다.²¹
큰술기핵의 기능은 입쪽배안쪽연수(rostral ventromedial me-
dulla; RVM) 내에 있는 주위 구조물에 의해 지배를 받는다.
입쪽배안쪽연수(RVM)는 큰술기핵(NRM)과 거대세포망상핵
(nucleus reticularis gigantocellularis)의 배쪽에 있는 주위 망상
체(reticular formation)가 포함된 부위이다. 입쪽배안쪽연수부
위로부터 나온 정보가 등가쪽섬유단(dorsal lateral funiculus)
을 경유하여 후각으로 전달된다.²² 입쪽배안쪽연수는 억제경
로와 촉진경로를 갖고 있어 등뿔통각처리 과정에서 통증을 억
제하기도 하고 촉진시키기도 한다. 입쪽배안쪽섬유는 on세포,
off세포, neutral 세포로 구성되어 있다. On세포는 유해자극의
전달을 촉진시키는 역할을 하며, 아편유사작용제(opioid ago-
nist)는 이 세포의 활성도를 억제하는 것으로 알려져 있다. Off
세포는 유해자극의 전달을 억제하는 역할을 하며, 아편유사
작용제가 이 세포의 활성도를 항진시킨다.²³ 통증조절망은 통
각전달경로로부터 직접 또는 간접입력을 받는다. 통증조절망
은 시상하부와 편도, 앞피다발피질, 앞섬(anterior insula)을 포
함한 변연앞뇌(limbic forebrain)와 긴밀한 고리를 형성하여 공
포, 주의력, 기대(expectancy)와 같은 고급요소가 통증처리에
영향을 미칠 수 있도록 한다.²⁴

섬유근통 환자는 정상인에 비해 통증역치가 감소되어 있
다. 그러나 말초조직에서는 뚜렷한 이상이 없으나, 기능자
기공명뇌영상에서는 섬유근통증후군환자와 정상인사이에
차이가 있는 것으로 보고되었다.²⁵ 섬유근통증후군 환자에
서 통증이 비정상적으로 증가하는 것은 이상시간가중
(abnormal temporal summation) 즉 wind-up과 연관이 있다는
보고가 있다.²⁶

통증자극 시 정상인에서는 뇌로부터 시작되는 하행억제경로
가 척수 반응을 억제하는 것으로 알려져 있으나 섬유근통환자
에서는 이러한 하행억제경로가 제대로 작동하지 않는 보고가

있다.^{27,28} 또한 통증을 촉진시키는 하행경로가 섬유근통과 같은
만성통증증후군에서 어떠한 역할을 할 수도 있다.²⁹

교세포(glial cell)는 통증신호를 항진시키며 교세포의 활성화
를 억제시키면 통증 악화를 막을 수 있다.^{30,31} 그러나 섬유근육
통의 발병기전에서 교세포의 역할에 대해서는 아직 더 연구가
필요하다.

따라서 섬유근통의 발병기전은 현재까지는 중추통증전달기
전에 이상으로 생각된다.

4. 검사

섬유근통증후군은 검사실검사나 영상검사에서 이상이 발견
되는 경우는 거의 없다. 따라서 검사는 섬유근통을 유발하는
다른 질환을 감별하기 위하여 한다. 잠재 염증질환을 감별하기
위하여 전혈구계산(complete blood count), 적혈구침강속도
(erythrocyte sedimentation rate), C 반응단백질(C-reactive protein)
을 우선 확인한다. 항핵항체(antineuclear antibody), 류마티스인
자(rheumatoid factor)와 같은 혈청검사는 병력과 신체검사에서
염증질환이나 전신류마티스질환이 의심되는 경우에만 한다.
감상선질환이나 염증근육질환이 의심되는 환자에서 감상선기
능검사와 크레아틴키나제(creatin kinase)검사가 각각 필요하다.
바이러스검사나 비타민 D 수치검사가 도움이 된다는 증거는
없다.

섬유근통이 있는 모든 환자는 자세한 병력을 조사하여 일차
수면장애나 정동장애가 동반되어 있는지 확인하여야 한다. 또한
수면무호흡과 수면중 주기사지운동장애가 있는지 알아보고 의
심되면 수면다원검사가 필요하다. 섬유근통 환자 중 최소 1/3에
서 처음 진단 당시에 정동장애가 있으므로 우울증과 불안증 증
상에 대한 문진이 꼭 필요하다.

섬유근통증후군 환자에서 자율신경계장애가 알려져 있으나
혈압과 심박확인 이외에 다른 적당한 선별검사가 없다. 자율신
경계장애가 의심되는 환자는 틸트테이블검사(Tilt-table test)와
같은 객관적인 검사가 필요하다.

5. 감별진단

섬유근통증후군의 비특이적인 증상은 많은 다른 질환에
서 비슷하게 나타날 수 있으므로 자세한 병력과 신체검사,
선별된 검사실검사가 꼭 필요하다. 주요 감별질환은 다음과
같다. 류마티스관절염, 전신홍반루푸스와 같은 염증류마티
스질환.³² 골관절염, 허리척추협착증과 같은 비염증 근골격
질환: 과민성대장증후군, 만성피로증후군, 측두하악기능장

에, 여성외음부통(vulvodynia), 과민방광같은 기능신체증후군(functional somatic syndrome):^{33,34} 근막통증증후군과 같은 국소통증증후군.³⁵

6. 치료

섬유근통증후군은 만성통증질환으로 치료에 어려움이 있다. 환자와 가족에게 이 질환에 대한 병인, 진단, 치료가 불확실하다는 것을 교육시키고 만성적인 경과를 거치지만 진행하지 않는다는 것을 주지시키는 것이 중요하다.⁷

우울증, 하지불안증후군, 수면무호흡, 국소근골격계질환(윤활낭염, 건염)이 존재하면 같이 치료해야 한다.

섬유근통증후군 치료에서 가장 효과적인 치료약은 항우울제이다.⁹ 미국에서 FDA에 의해 승인된 약물은 항우울제인 duloxetine, milnacipran과 항뇌전증약인 pregabalin이다.

약물치료는 일반적으로 저용량으로 시작하여 점차 증량시킨다. 밤중에 tricyclic antidepressant (TCA)를 저용량(25-50 mg)으로 시작하거나 cyclobenzaprine 10 mg으로 시작하고 필요하다면 낮에는 단순 진통제를 사용한다.³⁶⁻³⁹ 그러나 TCA는 부작용 때문에 특히 노인에서 사용에 제한이 있으므로 수면문제가 많은 섬유근통 환자는 취침 시 저용량 pregabalin (25-30 mg)으로 시작하여 300-450 mg/day까지 증량한다.^{40,41} Pregabalin은 우울증에는 효과가 없다.⁴² 피로감을 많이 호소하는 환자와 우울증이 동반된 경우에는 아침에 duloxetine이나 milnacipran로 시작하여 전자는 60-120 mg/day까지 후자는 100-200 mg/day까지 점차 증량시킨다.^{42,43} 일부 환자에서는 다제요법(polypharmacy)에 더 효과적이므로 아침에 저용량 선택세로토닌/노르에피네프린재흡수억제제(SNRI)와 취침 시 저용량 pregabalin를 사용한다. 따라서 치료는 개인의 증상에 따라 달라져야 한다. NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug)는 일차선택약제로 추천되지 않지만 tramadol은 중추신경계 작용약물과 같이 사용하면 효과가 있을 수 있다.⁴⁴

빨리걷기, 자전거타기, 수영, 수중유산소운동과 같은 저충격유산소운동(low-impact aerobic activity)이 효과가 있으며 한 번에 최소한 30분 이상, 일주일에 3번 이상 운동해야 한다.⁴⁵⁻⁴⁷ 인지행동요법과 유산소운동을 같이 하면 더 효과적이다.^{48,49}

결론

만성근육통과 관절통을 앓고 있는 환자 중 신체검사나 검사실검사서 뚜렷한 염증이 없는 경우 섬유근통증후군 가능성을

염두에 두어야 한다.

신체검사서 특정 연조직부위에 다발 압통점을 찾는 것이 중요하지만, 임상에서 압통점의 숫자가 섬유근통증후군 진단에 꼭 필요한 것은 아니다.

섬유근통증후군에 특이한 진단검사가 아직 없으므로 꼭 필요한 검사만 하여야 한다. 따라서 처음에는 잠재염증을 배제하기 위하여 전혈구계산과 급성기 반응물질(적혈구침강속도, C 반응단백질)을 검사하고, 필요에 따라 다른 검사를 추가해야 한다.

임상적으로 다른 질환의 동반이 의심되는 경우 해당 질환에 대한 검사가 필요하며 특히 수면장애와 정동장애의 동반여부를 꼭 감별해야 한다. 그리고 섬유근통증후군 환자들에서 항상 통증의 근원을 찾으려는 노력을 해야 한다. 특히 염증류마티스질환과 비염증근골격계통증의 동반여부가 치료 방향을 결정하는데 중요하므로 반드시 감별해야 한다.

치료는 증상에 맞추어 개별화되어야 하고 향후 섬유근통증후군의 병인과 치료에 대한 다각적인 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987;257:2782-2787.
2. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned?. *Arch Intern Med* 1999;159:777-785.
3. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 2006;12:124-128.
4. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, Caubère JP, André E, Taïeb C. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009;76:184-187.
5. Glass JM. Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:425-429.
6. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2005;24:595-601.
7. 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.
8. 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* 2010;62:600-610.
9. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-2395.
10. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:169-176.

11. Shleyfer E, Jotkowitz A, Karmon A, Nevzorov R, Cohen H, Buskila D. Accuracy of the diagnosis of fibromyalgia by family physicians: is the pendulum shifting?. *J Rheumatol* 2009;36:170-173.
12. 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.
13. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994;309:696-699.
14. Brodal A. *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1981.
15. Young PA. The anatomy of the spinal cord pain paths: A review. *J Am Paraplegia Soc* 1986;9:28-38.
16. Basbaum AI. Conduction of the effects of noxious stimulation by short fiber multisynaptic systems of the spinal cord in rat. *Exp Neurol* 1973;40:699-716.
17. Bennett GJ, Nishikawa N, Lu GW, Hoffert MJ, Dubner R. The morphology of dorsal column post-synaptic spinomedullary neurons in the cat. *J Comp Neurol* 1984;224:568-574.
18. Basbaum AI. Anatomical substrates of pain and pain modulation and their relationship to analgesic drugs. In: Kuhar M, Pasternak C, eds. *Analgesics: Neurochemical, behavioral and clinical perspective*. New York, NY: Raven Press, 1984.
19. Ralston HR. Synaptic organization of the spinothalamic tract projection to the thalamus with special reference to pain. In: Kruger L, Liebe-kind JC, eds. *Advances in pain Research and Therapy*. Vol. 6. New York, NY: Raven Press, 1984.
20. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-979.
21. Krout KE, Jansen AS, Loewy AD. Periaqueductal gray matter projection to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1998; 401:437-454.
22. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Opiate and stimulus-produced analgesia: Functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73:4685-4688.
23. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308: 361-374.
24. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanism of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. China: Elsevier Churchill Livingstone, 2006;125-142.
25. 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.
26. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001;91:165-175.
27. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Verck CJ Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102:87-95.
28. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997; 70:41-51.
29. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27:729-737.
30. Watkins LR, Martin D, Ulrich P, Tracey KJ, Maier SF. Evidence for the involvement of spinal cord glial in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997;71:225-235.
31. Raghavendra V, Tanga F, DeLeo JA. Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:624-630.
32. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol* 2009;36:58-62.
33. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006;166:1649-1654.
34. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:26.
35. Tunks E, Crook J. Regional soft tissue pains: alias myofascial pain?. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:345-369.
36. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655-659.
37. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-1377.
38. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32-40.
39. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.
40. 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.
41. Hauser W, Bernard K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
42. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajadasz 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;136:432-444.
43. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y; Multinational Coordinator Study Group. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37:851-859.
44. 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.
45. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systemic review. *J Rheumatol* 2008;35:1130-1144.
46. Bircan C, Karasel SA, Akgun B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008;28:527-532.
47. Gusi N, Tomas-Carus P. Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R24.

48. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-721.
49. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evas B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007;167:2192-2200.