

주요우울장애 환자에서 기분장애 질문지를 이용한 양극성 스펙트럼장애 선별에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실

김원우 · 권영준 · 심세훈 · 정희연 · 권완준 · 이화영

The Association Study between Mood Disorder Questionnaire and Bipolar Spectrum Disorder in Major Depressive Disorder

Won-Woo Kim, MD, Young-Jun Kwon, MD, PhD, Se-Hoon Shim, MD, PhD,
Hee-Yeun Jeong, MD, PhD, Wan-Jun Kwon and Hwa-Young Lee MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital,
Cheonan, Korea

Objectives This study was performed to evaluate the frequency of bipolar spectrum disorder (BSD) among patients who have been diagnosed with major depressive disorder. In addition, authors assessed the practical usefulness of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) to investigate the frequency of bipolar spectrum disorder in major depressive disorder.

Methods The participants were 70 depressive patients who have never been diagnosed with bipolar disorders. The subjects were interviewed for diagnosis using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision criteria and the Mini-International Neuropsychiatric Interview to exclude bipolar disorders from the subjects. BSD criteria (as defined by Ghae-mi, et al. 2002), and Korean version of the Mood Disorder Questionnaire (K-MDQ) was used to investigate their bipolarity. Data were collected including family history of affective disorder, number of previous depressive episode, age of onset, history of suicide attempt, comorbid psychiatric illness, and drug and alcohol use.

Results Among 70 subjects, 25 patients (35.7%) were classified as having bipolar spectrum disorder on BSD criteria, while other 45 patients (64.3%) as unipolar depression. Among the 25 patients who meet the BSD criteria, 24 patients (34.3%) scored more than 7 and only 1 patient (1.4%) scored less than 6 on K-MDQ. Among the 45 patients who don't meet BSD criteria, 40 patients (57.1%) scored less than 6 and only 5 patients (7.1%) scored more than 7 on K-MDQ. Early age of onset, recurrent depressive episode, brief depressive episode, bipolar family history, history of suicide attempt, antidepressant induced hypomania, hyperthymic temperament, atypical depressive symptom, psychotic depressive symptom, and antidepressant "wear off" were found to be highly related with MDQ positive subjects and BSD subjects among the depressive subjects.

Conclusion The result of this study demonstrates the high frequency of BSD in depressive patients who have never been diagnosed with bipolar disorders. Some BSD criteria can be used to differentiate BSD subjects from the subjects with major depressive disorder. Also these results indicate that K-MDQ is useful for screening of bipolar spectrum disorder.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:291-299

KEY WORDS Bipolar spectrum disorder · Mood Disorder Questionnaire · MDQ.

Received July 12, 2012
Revised August 2, 2012
Accepted August 6, 2012

Address for correspondence

Hwa-Young Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine,
Soonchunhyang University,
Cheonan Hospital,
31 Suncheonhyang 6-gil,
Dongnam-gu, Cheonan 330-930,
Korea
Tel +82-41-570-2982
Fax +82-41-592-3804
E-mail leehy@schmc.ac.kr

서 론

양극성 장애는 다양하고 복잡한 경과와 증상을 보여 초기에 정확한 진단을 내리기가 쉽지 않고 진단을 확정하기까지 많은 시간이 소요된다.¹⁾ 양극성 장애의 경우 조증, 우울증, 혼재성 삽화 및 급속 순환형 등 다양한 증상들이 나타날 수 있기 때문이다. 이에 따라 진단에 어려움이 있는 경우도 많은데, 'Na-

tional Depressive and Manic Depressive Association(이하 DMDA)'에 등록된 환자들을 대상으로 조사한 결과, 양극성 장애에 속하는 환자들의 60%가 조증이나 경조증 시기보다는 우울증 시기에 치료를 받으며, 이러한 우울증 시기에 방문한 경우 의사들은 기분의 변화나 조증 시기에 대한 병력 수집을 소홀히 하여 결국 양극성 장애에 대한 진단을 놓치게 되는 경우가 많다고 하였다.²⁾ 그리고 주요우울장애로 진단된 환자의

50% 정도가 실제로는 양극성 장애라는 보고가 있으며,^{1,3,4)} DM-DA 1994년 조사에 따르면 48%의 환자들은 정확한 진단을 받기 전에 3명 이상의 의사들에게 진료를 받았고, 10%의 환자는 심지어 7명 이상의 의사들에게 진료를 받았다고 하였다. 또한 34%의 환자들은 10년이 넘어서야 양극성 장애로 제대로 진단받게 된다고 보고된 바 있다.⁵⁾ 이렇게 양극성 장애에 대한 진단에 어려움을 겪는 이유는 현재의 진단 체계인 정신장애 진단 및 통계편람 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision, 이하 DSM-IV-TR)에서 향후 조증이나 경조증을 보일 '잠재적' 양극성 장애 환자라도 과거 및 현재 병력에서 우울증 삽화만이 확인된다면 주요 우울장애의 진단과 함께 항우울제 치료를 받게 되는 현실 때문이다. 그리고 현 병력까지는 단극성 우울증 삽화만 발견되어 4일 미만의 짧은 경조증이나 기질적 특성이 확인되지 않는 잠재적 양극성 환자들은 단극성 우울증으로 진단되는 것이다. 이럴 경우 잘못된 항우울제 사용으로 인해 항우울제-유발성 경조증 혹은 흔재성 삽화, 삽화 극성의 변화, 급속 순환형으로의 전환, 정동의 불안정성 등을 야기 시킬 수 있다.⁶⁻⁸⁾ Akiskal 등^{9,10)}은 이러한 양극성 장애의 다양한 증상군에 대한 임상적인 관찰과 역학조사 등을 통하여 경조증 등의 역시 이하 증상들(subthreshold symptoms)과 순환성(cyclothymic) 및 기분과잉 성격(hyperthymic temperaments) 등으로 표현되는 다양한 양극성 범주를 밝혀내어 양극성 스펙트럼장애(bipolar spectrum disorder)에 대한 개념의 확대에 기여했다. 또한 주요우울증 삽화의 이른 발병, 비전형적 우울증상, 우울증상의 급성 발병, 양극성 장애의 가족력, 약물 유도성 경조증, 정신병적 우울증, 재발성 우울 삽화, 단기 우울 삽화, 산후 우울증 등을 우울증에서 양극성 장애를 의심할 수 있는 예견인자라고 제시하였다.^{9,11-13)} Ghaemi 등¹⁴⁾은 임상적 자료와 유전적인 연구 결과들을 바탕으로 이러한 양극성 스펙트럼장애를 진단할 수 있는 진단 기준을 제안하였는데, 우울증 에피소드를 보이는 환자가 자연발생적인 조증이나 경조증이 밝혀지지 않은 경우에 적용될 수 있어서 잠재적인 양극성 환자들의 진단에 유용하게 활용될 수 있다.

정확한 진단을 위해서는 Structured Clinical Interview for DSM-IV처럼 임상전문가에 의한 구조화된 면담이 필요하지만, 많은 시간과 비용이 소요되며, 전문적인 지식과 훈련이 요구되기 때문에 임상 현장에서 많은 대상자를 빠른 시간 동안에 진단하는 데에는 어려움이 있다. 따라서 이러한 제한점을 극복하고 상대적으로 적은 비용으로 조기 진단을 할 수 있는 방안으로는 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)가 검증된 선별검사 도구를 이용하는 방법이 있을 것이다. 이러한 목적으로 양극성 장애 환자의 선별검사 도구로 개발된 Mood Dis-

order Questionnaire(이하 MDQ)는 이미 한국뿐만 아니라 여러 나라에서 표준화되어 외래 환자 및 일반인을 대상으로 시행되고 있다.¹⁵⁻²²⁾ MDQ는 정신과 환자를 대상으로 실시한 검사에서 민감도 0.73, 특이도 0.90을 보였으며, 일반 인구를 대상으로 한 검사에서는 민감도 0.28, 특이도 0.97을 보여 선별검사로서의 타당도가 입증되었다.^{15,16)}

이에 저자들은 양극성 장애를 진단받은 적이 없는 주요우울장애 환자에서 Ghaemi 등¹⁴⁾이 제안한 양극성 스펙트럼장애 진단기준을 적용하여 양극성 스펙트럼장애 빈도를 알아보고, 이러한 환자들의 양극성 스펙트럼장애 경향성을 시사하는 임상양상들에 대해 조사하고자 하였다. 또한 MDQ와 양극성 스펙트럼장애 진단기준을 이용한 선별결과들의 연관성을 조사하여 실제 임상 현장에서 선별도구로서의 유용성 여부를 확인해 보고자 하였다.

방 법

대 상

2011년 9월부터 2012년 6월까지 순천향대학교 천안병원 정신건강의학과를 방문한 환자 중 DSM-IV-TR과 The Mini-International Neuropsychiatric Interview(이하 MINI)에 근거하여 정신건강의학과 의사로부터 주요우울장애로 진단을 받은 만 18세에서 75세 사이의 환자를 대상으로 시행하였다. 주요우울장애 이외의 조현병, 양극성 장애, 정신지체 등의 주요 정신과적 질환의 과거력 또는 현재력이 있는 환자와, 연구에 지장을 초래할 수 있는 심각한 전신적 질환이나 기질적 뇌질환이 있는 환자는 제외하였다. 본 연구는 순천향대학교 천안병원 임상시험심사위원회(Institutional review board, 이하 IRB)의 승인을 받아 대상 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 사전에 충분히 설명하고 동의를 구한 후 연구를 진행하였다.

방법 및 평가 척도

자료 수집을 위한 면담은 정신건강의학과 의사가 시행하였다. 연령, 성별, 교육 수준, 직업, 결혼상태, 동거상태, 사회 경제적 상태 등 사회인구학적 특성과 우울증 발병 나이, 현재까지의 유병기간, 과거 총 에피소드 횟수, 입원 횟수, 자살 시도 과거력 유무, 양극성 장애 가족력 및 정신과적 질환의 가족력 유무, 공존 질환, 알코올 남용, 물질 남용 등의 임상적 특징을 환자의 면담과 병록기록지를 참조하여 조사하였다.

양극성 스펙트럼장애 진단기준(Bipolar spectrum disorder criteria)

Appendix A에 첨부된 양극성 스펙트럼장애 진단기준¹⁴⁾에

근거하여 면담 후 진단을 내렸다. 1차 친족에서의 양극성 장애의 가족력, 항우울제-유발성 조증 또는 경조증, 기분과잉(hyperthymic)성격²³⁾(우울하지 않은 기저 상태에서), 재발성 주요우울증 삽화(3회 이상), 단기 주요우울증 삽화(평균<3개월), 비전형적 우울증상, 정신병적 주요우울증 삽화, 주요우울증 삽화의 이른 발병(<25세), 산후 우울증, 항우울제의 효과 감소(급성기에는 효과가 있으나 재발 예방 효과 없음), 세 가지 이상의 항우울제 치료에 대한 반응 부족 등의 유무에 대해 조사하였다. 기분 과잉 성격²³⁾은 Appendix B에 첨부된 내용을 참조하여 조사하였다.

한국판 기분 장애 질문지(Korean version of Mood Disorder Questionnaire, 이하 K-MDQ)

Mood Disorder Questionnaire는 양극성 장애를 선별하기 위해 Hirschfeld 등¹⁵⁾에 의해 고안된 자기보고식 설문지로 원저자들은 기준 1의 13개의 문항 중 7개 이상에서 '예'라고 대답하고, 기준 2에서 이들 증상들이 동일한 시기에 나타나며, 기준 3에서 이들 증상으로 인해 중등도 이상의 기능장애가 초래되었을 경우, 즉 3가지 기준이 모두 만족되는 경우에 양극성 스펙트럼장애가 있다고 판단하였다. K-MDQ는 Jon 등²⁴⁾이 표준화하였고, 원안과는 다르게 기준 2, 기준 3을 제외하고 기준 1의 총점만으로 절단값 7점 이상을 양극성 장애로 평가하였다. 본 연구는 대상환자를 K-MDQ 기준에 따라 기준 1의 절단값 7점 이상을 K-MDQ 양성군, 7점 이하를 K-MDQ 음성군으로 정의하였다.

자료 정리 및 분석

본 연구에서 수집된 자료는 SPSS version 14.0 for Window를 이용하여 통계 처리하였다. 통계분석은 각 변수의 특성에 따라 독립표본 t 검정과 카이제곱 검정 혹은 피셔의 정확 검정을 이용하였다. 또한 양극성 스펙트럼장애의 임상양상들과 K-MDQ와의 관련성을 조사하기 위해 다중선형회귀분석을 이용하였다. 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

양극성 스펙트럼장애와 K-MDQ의 비교

전체 연구 대상 70명 중 25명(35.7%)이 Ghaemi 등¹⁴⁾이 제안한 양극성 스펙트럼장애 진단기준에 따라서 양극성 스펙트럼장애군으로 분류되었고 그 중 K-MDQ 양성군은 24명(34.3%)이었으며, 양극성 스펙트럼장애로 분류되지 않은 환자 중 K-MDQ 양성군은 5명(7.1%)으로, 연구 대상들 중 전체 K-MDQ 양성군은 29명(41.4%)였다. 양극성 스펙트럼장애군과 K-MDQ

양성군 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 나타났다(p=0.000)(표 1) 본 연구에서 K-MDQ의 양극성 스펙트럼장애에 대한 민감도는 0.96이었고, 특이도는 0.89였다.

사회 인구학적 특성

대상자들의 평균 연령은 양극성 스펙트럼장애로 분류된 군에서 42.20±18.9세, 양극성 스펙트럼장애로 분류되지 않은 군에서 48.49±18.0세로 유의한 차이는 없었다(p=0.173). 대상자들의 성별은 남자 34명, 여자 36명이었으며, 양극성 스펙트럼장애로 분류된 군과 그 이외의 군은 성별에서도 유의한 차이는 없었다(p=0.624). 또한 직업, 결혼 상태, 동거 상태, 사회경제적 상태, 학력에 있어서도 연구 대상군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2).

양극성 스펙트럼장애를 시사하는 임상양상들

양극성 스펙트럼장애 진단기준에서 제시한 임상양상들(C1-C2, D1-D9)과 양극성 스펙트럼장애로 분류된 군 및 K-MDQ 양성군과의 연관성을 알아본 결과, 1차 친족에서의 양극성 장애의 가족력, 항우울제-유발성 조증 또는 경조증, 기분과잉성격, 재발성 주요우울증 삽화, 단기 주요우울증 삽화, 비전형적 우울증상, 정신병적 주요우울증 삽화, 주요우울증 삽화의 이른 발병, 항우울제의 효과 감소 등의 항목에서 양극성 스펙트럼장애로 분류된 군과 K-MDQ 양성군에서 공통적으로 유의한 상관관계를 나타내었다. 하지만 산후 우울증과 세 가지 이상의 항우울제 치료에 대한 반응 부족 등의 두 가지 항목에서는 공통적으로 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

다른 임상양상으로 우울증의 발병 연령에서 양극성 스펙트럼장애군은 28.4±17.1세, 그렇지 않은 군은 40.2±17.6세로

Table 1. The frequencies of bipolar spectrum disorder criteria and Mood Disorder Questionnaire responders among depressive patients

	BSD (+)	BSD (-)	Total	p-value
MDQ (+)*	24 (34.3%)	5 (7.1%)	29 (41.4%)	0.000
MDQ (-)*	1 (1.4%)	40 (57.1%)	41 (58.6%)	
Total	25 (35.7%)	45 (64.3%)	70 (100%)	

* : A positive screen is defined as endorsement of any 7 of the 13 questions excluding items 2 and 3. BSD : Bipolar spectrum disorder, MDQ : Mood Disorder Questionnaire

Table 2. Sociodemographic characteristics of the subjects

	BSD (+) n=25	BSD (-) n=45	p-value
Age (year, mean±SD)	42.20±18.9	48.49±18.0	0.173
Sex (M : F)	11 : 14	23 : 22	0.624
Education (years of full-time education)	10.76±4.6	10.02±3.9	0.478

BSD : Bipolar Spectrum Disorder, SD : Standard deviation, M : male, F : Female

양극성 스펙트럼장애군이 통계적으로 유의하게 낮았으며(p=0.008), 자살시도의 과거력에 있어서 양극성스펙트럼장애 군에서는 10명(14.3%), 그렇지 않은 군에서는 5명(7.1%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.007). 하지만 총 유병기간, 우울증 에피소드시 입원의 과거력, 우울증의 가족력, 알코올 및 약물 의존/남용에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

Korean version of Mood Disorder Questionnaire 양성군에서도 양극성 스펙트럼장애군과 마찬가지로 우울증의 발병연령(30.7±17.8세 vs. 40.0±17.8세, p=0.04)과 자살기도의 과거력(15.7% vs 5.7%, p=0.007)에서 유의한 결과를 나타냈으며 총 유병기간, 우울증 에피소드시 입원의 과거력, 우울증의 가족력, 알코올 및 약물 의존/남용에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(표 3).

Korean version of Mood Disorder Questionnaire를 시행한 결과와 양극성 스펙트럼장애에서 제시된 임상양상들과의 관련성을 알아보기 위해 양극성 스펙트럼장애의 진단기준에 제시된 임상양상 11개(C1-C2, D1-D9)의 변인들에 대한 다중선형회귀분석을 시행한 결과, 통계적으로 유의한 관계를 갖는 변인은 양극성 장애의 가족력(β=0.172, t=2.232, p=0.03), 항우울제-유발성 조증/경조증(β=0.326, t=4.463, p=0.000), 기분과잉 성격(β=0.160, t=2.138, p=0.037), 재발성 주요우울증 삽화(β=0.279, t=3.050, p=0.003), 비전형적 우울증상(β=0.401, t=4.912, p=0.000) 등의 5가지 변인이었으며 adjusted R square는 0.705

였다. 자살시도의 과거력을 추가 변인으로 투입하여 회귀분석을 시행한 결과에서는 양극성 장애의 가족력(β=0.161, t=2.056, p=0.044), 항우울제-유발성 조증/경조증(β=0.353, t=4.541, p=0.000), 기분과잉 성격(β=0.165, t=2.130, p=0.038), 재발성 주요우울증 삽화(β=0.272, t=2.946, p=0.005), 비전형적 우울증상(β=0.386, t=4.421, p=0.000)은 동일하게 통계적으로 유의한 결과를 보였으나, 자살시도의 과거력(β=-0.057, t=-0.856, p=0.395)은 K-MDQ의 결과와 통계적으로 유의한 상관관계를 갖지 않았으며 adjusted R square는 0.702였다.

고 찰

본 연구에서는 임상적으로 양극성 장애를 진단받은 적이 없었던 주요 우울장애 환자들에서 양극성 스펙트럼장애의 진단 기준에 따른 진단율이 35.7%로 상당히 높은 결과를 보여주고 있다. 프랑스에서 우울증 환자들을 대상으로 시행된 다기관 임상연구인 Clinical Epidemiology of Depression(이하 EPID-EP) 연구에서 주요우울증 환자 중 1형과 2형 양극성 장애 비율을 제외한 양극성 스펙트럼장애 비율은 43.7%로, 본 연구에서 나타난 양극성 스펙트럼장애의 진단율이 EPIDEP 연구보다는 약간 적은 수치를 보였다.²⁵⁾ 반면에 Akiskal과 Mallya²⁶⁾가 102명의 기분장애 환자들을 대상으로 실시한 연구 결과에서는 1형과 2형 양극성 장애 비율을 제외한 양극성 스펙트럼장애

Table 3. Comparisons of clinical features between bipolar spectrum disorder criteria positive/negative subjects and Mood Disorder Questionnaire positive/negative subjects

	BSD (+) n=25	BSD (-) n=45	p-value	MDQ (+) n=29	MDQ (-) n=41	p-value
Bipolar spectrum disorder criteria						
C1 Bipolar family history	5 (7.1%)	0 (0%)	0.004	5 (7.1%)	0 (0%)	0.010
C2 Antidepressant induced hypomania	10 (14.3%)	0 (0%)	0.000	10 (14.3%)	0 (0%)	0.000
D1 Hyperthymic personality	14 (20.0%)	10 (14.3%)	0.008	17 (24.3%)	7 (10.0%)	0.001
D2 Recurrent depressive episodes (>3)	23 (32.9%)	15 (21.4%)	0.000	26 (37.1%)	12 (17.1%)	0.000
D3 Brief depressive episode (<3 months)	24 (34.3%)	20 (28.6%)	0.000	26 (37.1%)	18 (25.7%)	0.000
D4 Atypical depressive symptoms	20 (28.6%)	11 (15.7%)	0.000	24 (34.3%)	7 (10.0%)	0.000
D5 Psychotic depressive symptoms	10 (14.3%)	6 (8.6%)	0.017	11 (15.7%)	5 (7.1%)	0.019
D6 Early age of onset (<age 25)	15 (21.4%)	13 (18.6%)	0.021	16 (22.9%)	12 (17.1%)	0.047
D7 Postpartum depression	4 (5.7%)	2 (2.9%)	0.177	4 (5.7%)	2 (2.9%)	0.224
D8 Antidepressant "wear-off"	12 (17.1%)	5 (7.1%)	0.001	13 (18.6%)	4 (5.7%)	0.001
D9 Lack of response to ≥3 antidepressant treatment trials	4 (5.7%)	5 (7.1%)	0.712	4 (5.7%)	5 (7.1%)	1.000
Other clinical features						
Duration of illness	13.8±12.8	8.2±12.3	0.077	13.9±13.0	7.6±12.0	0.061
Age of onset	28.4±17.1	40.2±17.6	0.008	30.7±17.8	40.0±17.8	0.040
History of Admission	3 (4.3%)	9 (12.9%)	0.517	4 (5.7%)	8 (11.4%)	0.749
History of Suicidal attempt	10 (14.3%)	5 (7.1%)	0.007	11 (15.7%)	4 (5.7%)	0.007
Family history of Depression	10 (14.3%)	9 (12.9%)	0.095	11 (15.7%)	8 (11.4%)	0.107
Alcohol abuse/dependence	2 (2.9%)	5 (7.1%)	1.000	3 (4.3%)	4 (5.7%)	1.000

BSD : Bipolar Spectrum Disorder, MDQ : Mood Disorder Questionnaire

에 환자의 비율은 14%로, 본 연구에서의 결과는 이보다 높은 수치를 보였다.

Angst 등¹⁾은 주요우울증 환자에서 양극성 장애의 발병률이 약 25%에서 50%가 된다는 연구 결과를 보고 하였으며, 2형 양극성 장애의 DSM-IV 진단기준 중 경조증(hypomanic episode)의 최소 기간인 4일을 1~3일로 완화시킨 Zurich 기준을 적용한 결과 일반 성인에서의 2형 양극성 장애 유병률은 10.9%였고, 연성 양극성 스펙트럼장애(soft bipolar spectrum)²⁷⁾의 유병률은 23.7%로 나타났다고 보고하였다.²⁸⁾

이와 같이 DSM-IV 진단기준보다 짧은 기간 동안 나타나는 경조증이나 기질적 특성이 확인되지 않는 잠재적 양극성 환자들을 유용하게 구별해 낼 수 있는 임상적 단서들에 대한 연구들이 진행되어 왔으며, 1차 친족에서의 양극성 장애의 가족력, 항우울제-유발성 조증 또는 경조증, 기분과잉성격, 재발성 주요우울증 삽화, 단기 주요우울증 삽화, 비전형적 우울 증상, 정신병적 주요우울증 삽화, 주요우울증 삽화의 이른 발병, 항우울제의 효과 감소 등의 소견들은 본 연구에서도 양극성 스펙트럼장애와 유의한 연관성을 보였다.

양극성 스펙트럼장애 진단기준에서 양극성 장애의 가족력과 항우울제-유발성 경조증 또는 조증을 양극성 장애를 예견하는 가장 큰 요인으로 제안하였는데, 실제 전향적 추적 연구를 통해 이 두 가지 특성은 양극성 장애의 예측에 있어 각각 98%와 100%의 특이도를 보였다고 알려졌다.²⁹⁾ 본 연구에서도 양극성 장애의 가족력이 있다고 응답한 5명이 모두 양극성 스펙트럼장애의 진단기준을 충족하였으며, 항우울제유발 경조증 또는 조증에 응답한 10명 역시 모두 양극성 스펙트럼장애 진단기준을 충족하였다. 493명의 주요우울증 환자를 대상으로 한 연구에서 항우울제-유발성 경조증의 과거력이 있는 환자들은 양극성 장애의 가족력이 없는 환자보다 양극성 장애 가족력이 있는 환자에서 더 빈번하게 발생하였으며, 이는 항우울제-유발성 경조증 환자에서도 양극성 장애의 유전적 소인이 시사되는 결과임을 보고하였다.³⁰⁾

본 연구에서는 산후 우울증, 세 가지 이상의 항우울제 치료에 대한 반응 부족 등의 항목에서 양극성 스펙트럼장애와 유의한 상관관계를 나타내지 못하였다. 이전의 연구 결과들^{9,11-14,31)}과 비슷하지 않은 결과가 도출된 것은 연구 대상자가 충분하지 않은 것이 주된 원인으로 고려되었다.

그 외 양극성 스펙트럼장애와 유의한 연관성이 있는 임상적 양상으로 자살기도의 과거력이 있었으며, 이는 양극성 장애에서의 높은 자살 기도 과거력을 제시한 다른 연구 결과와 비슷한 소견이었다. 우울증 환자 1214명을 대상으로 평생 자살기도율을 알아보기 위해 시행한 메타분석 연구에서 단극성 우울증에서 12%, 1형 양극성 장애에서 17%, 2형 양극성 장애

에서 24%를 보였으며, 이는 양극성 장애에서 단극성 우울증보다 높은 자살기도의 과거력이 있음을 시사하였다.^{32,33)} 또한, Kim 등²⁰⁾이 111명의 우울증 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 자살기도의 과거력이 양극성 장애에서 37.3%, 단극성 우울증에서 19.2%로 양극성 장애에서 자살기도율이 높았음을 보고하였다.

기분장애 질문지(MDQ)는 간결하고 쉽게 이용할 수 있으며 양극성 장애에 대한 민감도와 특이도가 높은 진단적 도구로 Hirschfeld 등¹⁵⁾이 정신질환자를 대상으로 시행한 검사에서 민감도 0.73, 특이도 0.90을 보였다고 보고하였다. Jon 등²⁴⁾이 표준화된 K-MDQ에서는 기준 1의 총점만을 기준으로 하여 절단값을 7로 했을 때 민감도 0.75, 특이도 0.69를 보였고, 기준 2와 3을 함께 충족시킬 경우 민감도가 0.27 이하로 낮게 측정되었다고 보고하여 본 연구에서는 K-MDQ의 기준 1의 총점만을 기준으로 검사하였다. 본 연구에서 K-MDQ의 양극성 스펙트럼장애로 분류된 군에 대한 민감도는 0.96, 특이도는 0.89였으며 다른 연구 결과와 비교하여 비교적 높은 수치를 나타내었다. Kim 등²⁰⁾의 연구에서는 K-MDQ의 기준을 1에서 3까지 모두 포함했을 경우의 민감도는 0.29, 특이도는 0.77이었으며, K-MDQ의 기준 1의 총점만을 사용하여 검사했을 경우 민감도는 0.68, 특이도는 0.63으로 나타났다고 보고하였다. 하지만 전체 양극성 장애 환자뿐만 아니라 2형 양극성 장애(민감도 0.70)와 달리 분류되지 않는 양극성 장애(민감도 0.82)에서도 기준 1만을 사용하여 평가하는 것이 비교적 민감도가 높았다고 보고하였다. 아르헨티나에서 354명의 우울증 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 MDQ의 양극성 스펙트럼장애 환자에 대한 특이도가 0.97이었으며, 민감도는 1형 양극성 장애에서 0.70, 2형 양극성 장애에서 0.52, 달리 분류되지 않은 양극성 장애에서는 0.31이었다고 보고하였다.³⁴⁾

본 연구에서는 특징적으로 양극성 스펙트럼장애에서 보일 수 있는 임상양상과 K-MDQ 선별검사 결과와의 연관성에 대해 조사하였는데, K-MDQ 양성을 예측할 수 있는 임상양상으로는 양극성 장애의 가족력, 항우울제 유발 조증/경조증, 기분과잉성격, 재발성 주요우울증 삽화, 비전형적 우울증상 등이 있었다. 자살시도의 과거력은 K-MDQ의 결과와 연관성을 보이지 않았는데, 자살은 양극성 장애에서 특징적으로 나타나는 임상양상이 아니며, 다른 정신장애에서도 흔히 나타나는 임상양상이기 때문으로 생각된다. Harris와 Barraclough³⁵⁾가 자살과 관련하여 시행한 메타분석 연구에서 44개의 정신질환 중에 36개의 정신질환이 자살에 의한 사망률을 높인다고 보고 하였다. 또한 Tondo와 Baldessarini³⁶⁾는 자살의 원인 중 약 90%는 정신질환과 관련이 있으며 특히 우울장애(65%)와 관련성이 높지만 이는 주요우울장애뿐 아니라 양극성 장애의 우울삽화가

지 포함된 수치이며 물질사용장애(40%), 조현병(8%) 등에서도 자살이 나타난다고 보고하였다. 본 연구의 다중선행회귀분석 결과에서 자살시도의 과거력의 β 값이 위에서 제시한 5가지 임상양상의 β 값보다 낮은 것은 자살시도의 과거력이 다른 임상양상보다 양극성 장애의 예측에 미치는 영향력이 적은 것으로 해석할 수 있다. 따라서 임상 현장에서 주요우울증 삽화를 보이는 환자를 진료할 경우에는 양극성 장애의 가족력, 항우울제 유발 조증/경조증, 기분과잉성격, 재발성 주요우울증 삽화, 비전형적 우울증상 등과 같은 임상양상에 대한 문진을 시행함으로써 K-MDQ의 결과를 예측해볼 수 있을 것이다.

Korean version of Mood Disorder Questionnaire는 환자의 병식과 현재 우울증 상태에 따라 과거증상을 왜곡시킬 수 있기 때문에 진단에 영향을 줄 수 있고, 양극성 스펙트럼장애의 임상양상을 전부 반영하지 못하므로 진단의 정확성과 일관성에 대한 문제가 검사의 제한점으로 여겨지지만, 임상 현장에서 K-MDQ를 활용하여 놓치기 쉬운 양극성 스펙트럼장애 환자를 선별해 보다 빠르고 정확하게 진단을 내릴 수 있을 것이며 환자에게 적절한 치료를 통해 삶의 질의 개선을 가져다 줄 수 있을 것으로 예상된다.²⁴⁾ 주요우울증 1051명 환자를 대상으로 시행한 연구에서 치료저항성 우울증군과 비치료저항성 우울증군의 MDQ 점수를 비교해본 결과, 치료저항성 우울증군의 점수(4.33점)가 비치료저항성 우울증군(2.66점)에 비하여 높았고, MDQ 양성 비율도 치료저항성 우울증군(13.7%)에서 비치료저항성 우울증군(5.6%)보다 높았다고 보고하였다.^{37,38)} Angstman 등³⁹⁾이 395명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 MDQ 음성인 환자가 우울증의 관해율과 치료에 대한 반응성이 높았던 반면에, MDQ 양성인 환자에서는 우울증의 관해율과 치료에 대한 반응성이 적었다고 보고하였다. 이처럼 임상 현장에서 MDQ 시행을 통해서 우울증 환자의 치료반응률을 예상하고 보다 적절한 치료를 환자에게 제공할 수 있을 것이다.

본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 일 대학병원에서 통원 치료 중인 환자를 대상으로 하였고 대상 환자수가 적어 본 연구의 결과를 일반화하기에는 무리가 따를 수 있다. 둘째, 현재의 양극성 스펙트럼장애의 진단기준은 경험에 바탕을 둔 포함기준과 제외기준을 갖춘 진단이기보다는 현재까지 진행되어 온 연구 결과들을 종합하여 가능성 높은 임상양상들을 포함시킨 것이기에 추후 보다 많은 연구와 논의를 통하여 타당한 진단기준과 질병 모형을 구축해 나가야 할 것으로 생각된다. 셋째, 대상 환자들의 연구 당시 우울삽화의 심각도 여부에 따라서 경조증의 과거력 등에 있어 회상 오류가 발생할 가능성이 있으며 이러한 오류가 개입되어 발병 연령에 오차가 생길 가능성을 배제할 수 없다.

하지만 본 연구는 과거에 행해졌던 다른 연구들과는 달리 주요우울장애 환자 중 객관적인 진단적 면담(MINI)을 통해 양극성 장애 환자를 배제한 후 양극성 스펙트럼장애의 유병률을 파악하고자 하였으며, 더불어 K-MDQ와 같이 임상에서 쉽게 사용할 수 있는 선별검사의 타당도를 함께 조사했다는 데에 의의가 있다고 하겠다.

결론

본 연구는 임상에서 양극성 장애를 진단받은 과거력이 없는 주요우울장애 환자들에서의 양극성 스펙트럼장애 빈도를 알아보고, 이러한 환자들의 양극성을 시사하는 임상양상들에 대해 조사하고자 하였다. 또한 K-MDQ와 양극성 스펙트럼장애와의 관련성과 실제 임상 현장에서 선별도구로서의 유용성을 확인해 보고자 하였다. 그 결과, 주요우울장애 환자들 중 약 35.7%의 높은 비율에서 양극성 스펙트럼장애로 분류되었고, 양극성을 시사하는 임상양상들은 양극성 스펙트럼장애로 분류되지 않은 주요우울장애 환자와 유의한 차이를 보임을 알 수 있었다. 또한 K-MDQ의 시행을 통해 양극성 스펙트럼장애를 임상에서 유용하게 선별하여 양극성 스펙트럼장애 환자를 보다 빠르고 정확하게 진단내리는데 도움이 될 것이다. 이러한 양극성 스펙트럼장애 환자들에 대한 임상적인 접근과 치료 결과에 대한 연구가 부족한 실정으로 추후 더욱 많은 연구가 이뤄져야 할 것으로 생각한다.

중심 단어 : 양극성 스펙트럼 장애 · 기분장애 질문지 · MDQ.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002;1:146-148.
- 2) Hirschfeld RM. Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 14:5-9.
- 3) Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998;50:163-173.
- 4) Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997;43:163-166.
- 5) Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-294.
- 6) Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804-808; quiz 809.
- 7) Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord* 2003;5:456-463.
- 8) Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikaluskas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a con-

- troversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130-1138.
- 9) Akiskal HS. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L, editor. *Psychiatry update The American Psychiatric Association Annual Review*, vol 2. Washington, DC: American psychiatric press;1983. p.271-292.
 - 10) Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:517-534, vii.
 - 11) Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:549-555.
 - 12) Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003;73:113-122.
 - 13) Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:268-274.
 - 14) Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-134.
 - 15) Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-1875.
 - 16) Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, et al. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003;160:178-180.
 - 17) Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-59.
 - 18) Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 15:5-9.
 - 19) Miller CJ, Klugman J, Berv DA, Rosenquist KJ, Ghaemi SN. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;81:167-171.
 - 20) Kim B, Wang HR, Son JI, Kim CY, Joo YH. Bipolarity in depressive patients without histories of diagnosis of bipolar disorder and the use of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity. *Compr Psychiatry* 2008;49:469-475.
 - 21) Wagner KD, Hirschfeld RM, Emslie GJ, Findling RL, Gracious BL, Reed ML. Validation of the Mood Disorder Questionnaire for bipolar disorders in adolescents. *J Clin Psychiatry* 2006;67:827-830.
 - 22) Calabrese JR, Muzina DJ, Kemp DE, Sachs GS, Frye MA, Thompson TR, et al. Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression. *MedGenMed* 2006;8:38.
 - 23) Akiskal HS, Placidi GF, Maremmani I, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, et al. TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord* 1998;51:7-19.
 - 24) Jon ID, Yoon BH, Jung HY, Ha KS, Shin YC, Bahk WM. A validation study of the Korean version Mood Disorder Questionnaire (K-MDQ). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:583-590.
 - 25) Akiskal HS, Akiskal KK, Lancron S, Hantouche EG, Fraud JP, Gury C, et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPI-DEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord* 2006;96:197-205.
 - 26) Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
 - 27) Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
 - 28) Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133-146.
 - 29) Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115-128.
 - 30) Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003;73:65-74.
 - 31) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-123.
 - 32) Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:21-25.
 - 33) Rihmer Z, Pestalicy P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *hiatr Clin North Am* 1999;22:667-673, ix-x.
 - 34) Zaratiegui RM, Vázquez GH, Lorenzo LS, Marinelli M, Aguayo S, Strejilevich SA, et al. Sensitivity and specificity of the mood disorder questionnaire and the bipolar spectrum diagnostic scale in Argentinian patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2011;132:445-449.
 - 35) Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-228.
 - 36) Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 9:97-104.
 - 37) Kiejna A, Pawłowski T, Dudek D, Lojko D, Siwek M, Roczeń R, et al. The utility of Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar diathesis in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2010; 124:270-274.
 - 38) Pawłowski T, Kiejna A, Rybakowski JK, Dudek D, Siwek M, Łojko D, et al. [Bipolarity in treatment-resistance depression-preliminary results from the TRES-DEP study]. *Psychiatr Pol* 2010;44:775-784.
 - 39) Angstman KB, Dejesus RS, Rohrer JE. Correlation between mental health co-morbidity screening scores and clinical response in collaborative care treatment for depression. *Ment Health Fam Med* 2010;7: 129-133.

■ Appendix A ■

Bipolar Spectrum Disorder Criteria (Based on Ghaemi, et al.)

- A. 적어도 1번 이상의 주요우울증 삽화
- B. 자연 발생적인 조증이나 경조증 삽화가 없음
- C. 아래의 한 가지 항목과 기준 D의 두 가지 항목 이상, 또는 아래의 두 가지 항목과 기준 D의 한 가지 항목 이상
 - 1) 1차 친족에서의 양극성 장애의 가족력
 - 2) 항우울제-유발성 조증 또는 경조증
- D. C 항목을 만족하지 않는다면, 다음 9가지 중 6항목 이상
 - 1) 기분과잉(hyperthymic) 성격(우울하지 않은 기저 상태에서)
 - 2) 재발성 주요우울증 삽화(3회 이상)
 - 3) 단기 주요우울증 삽화(평균 < 3개월)
 - 4) 비전형적 우울 증상
 - 5) 정신병적 주요우울증 삽화
 - 6) 주요우울증 삽화의 이른 발병(<25세)
 - 7) 산후 우울증
 - 8) 항우울제의 효과 감소(급성기에는 효과가 있으나 재발 예방 효과 없음)
 - 9) 세 가지 이상의 항우울제 치료에 대한 반응 부족

■ Appendix B ■

Hyperthymic Temperament (Based on Akiskal, et al.)

Four or more of the following attributes, which are not episode-bound and constitute part of the habitual long-term functioning of the individual :

- 1) Cheerful, over-optimistic or exuberant
- 2) Extroverted and people-seeking
- 3) Over-talkative, eloquent and jocular
- 4) Uninhibited, stimulus-seeking and sexually driven
- 5) Vigorous, full of plans, improvident
- 6) Overconfident, self-assured and boastful