

관해기 I형 양극성장애 환자와 발병하지 않은 일차 친족에서 신경인지의 결함

경북대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 울산대학교병원 정신건강의학과²

김도훈¹ · 김지우¹ · 조수현² · 원승희¹

Neurocognitive Deficits in Patients with Remitted Bipolar I Disorder and Unaffected First-Degree Relatives

Do Hoon Kim, MD¹, Jiwoo Kim, MD¹,
Soohyun Joe, MD, PhD² and Seunghee Won, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

²Department of Psychiatry, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Objectives Neurocognitive dysfunction may provide a marker of underlying neuropathology and disease vulnerability in bipolar disorder. The aim of this study was to identify the differences and the profiles of cognitive deficits in euthymic bipolar patients and first-degree relatives of bipolar probands.

Methods Twenty four unaffected first-degree relatives of probands with bipolar I disorder (BD) were included in the study as an equal number of remitted BD patients and healthy controls who were matched on age, sex, years of education, and general intelligence. Cognitive assessments were performed using the Digit Span Test, Continuous Performance Test, Rey Auditory & verbal Learning Test, Complex Figure Test, Verbal Fluency Test, Wisconsin Card Sorting Test, and Finger Tapping Test. The effect of subsyndromal symptomatology was controlled.

Results Patients showed significantly worse performance than healthy control subjects in several measures of attention, working memory, verbal learning and memory, visual memory (delayed recall), and verbal fluency (category). Relatives showed significant impairment in working memory. No differences were observed in sustained attention, cognitive flexibility, and psychomotor performance.

Conclusion Findings of our study suggest that the deficit in working memory could be a potential endophenotypic marker of genetic vulnerability to BD. Verbal learning and memory impairment appears to be more related to the fully developed BD.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:318-326

KEY WORDS Bipolar disorder · Neurocognitive function · Remission · First-degree relatives · Endophenotype.

Received July 8, 2013
Revised August 6, 2013
Accepted August 20, 2013

Address for correspondence

Seunghee Won, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Kyungpook National University Hospital,
130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu
700-721, Korea
Tel +82-53-200-5747
Fax +82-53-426-5361
E-mail wonsh864@knu.ac.kr

서 론

양극성장애는 특징적으로 조증이나 우울증의 병적인 기분 상태가 반복되는 만성적인 기분조절의 장애로서, 기분의 변화뿐만 아니라 인지기능의 저하도 임상에서 주된 관심의 대상이 되고 있다.¹⁾ 양극성장애에 대한 초기의 관점은 기분 증상이 완전히 관해되는 시기가 있고, 인지기능의 저하는 기분 삽화가 발생하는 시점에 국한되어 나타나는 것으로 간주되었다.²⁾ 그러나 기분증상이 관해진 상태에서도 일부 신경 인지기능에 결함이 관찰되고 인지기능의 결함은 삽화의 재발 또는 입원 횟수와 연관이 있다는 초기의 선행연구³⁾가 알려지면서 양극성장애에서 인지기능의 결함이 주목을 받게

되었으며 광범위한 연구가 진행되어 왔다. 현재까지 발표된 연구들을 종합하면 일부 영역을 제외한 인지기능의 전 영역에서 결함이 관찰되고, 삽화기에는 관해기에 비해 좀 더 심각한 수준의 결함을 보일 뿐 결함의 유형은 모든 시기가 유사하다고 알려져 있다.^{1,4)} 관해기 양극성장애 환자를 대상으로 한 최근의 메타분석들⁵⁻⁷⁾에 의하면 실행기능(executive function), 언어기억(verbal memory), 정보처리 속도(processing speed), 집중력(attention)의 영역에 좀 더 흔한 결함이 보고되었는데, 연구에 참여하는 환자의 임상적 특성, 표본 크기, 측정 방법이 연구마다 차이가 있어 인지기능 결함의 영역과 정도는 연구에 따라 상이한 편이다. 인지기능이 임상적으로 중요한 이유 중의 하나는 인지기능의 저하가 양

극성장애 환자들의 치료 반응, 예후, 전반적인 기능, 삶의 질에 직접적으로 영향을 주므로 장기적인 예후를 예측하는 데 주요 인자로 작용하기 때문이다.^{1,4,8)}

인지기능의 저하가 최근 들어 집중적 관심을 받고 있는 또 다른 중요한 이유는 양극성장애의 내재형질 표지자(endophenotype marker)로서의 가능성에 기인한다.^{6,7,9,10)} 양극성장애는 쌍생아 발병 일치율이 이란성에 비해 일란성이 3배 이상 높고, 병에 이환되지 않은 환자의 일차 친족에서의 발병률이 일반 인구보다 10~20배 정도 더 높아 유전적 경향이 큰 질환이다.¹⁾ 이러한 양극성장애의 높은 유전성과 가족력에도 불구하고 다양한 임상양상과 유전적 복잡성이 양극성장애의 유전연구를 어렵게 하고 있다. 만약 어떤 중요한 생물학적 형질(내재형질)이 양극성장애의 표현형(phenotype)과 유전자형(genotype) 사이를 매개하고 병태생리와 연관한다면 이러한 어려움을 쉽게 극복할 수 있을 것이다.¹⁾ 이러한 이유로 양극성장애의 내재형질 표지자를 찾으려는 광범위한 노력들이 진행되어 왔다. 인지결함은 우울증이나 조증과 달리 상태 의존적(state dependent)이지 않고, 환자뿐만 아니라 유전적인 정보를 공유하고 있는 고위험군에서도 꾸준히 관찰되므로, 양극성장애의 내재형질로 가장 가능성이 높은 후보 증상군으로 여겨지고 있다. 발병하지 않은 양극성장애 환자의 친족을 대상으로 한 연구 역시 대상자와 연구 방법에 따라 다양한 결과를 보여주고 있지만 최근에 발표된 메타분석^{6,7,9)}을 살펴보면, 여러 인지기능의 영역 중에서 반응억제(response inhibition), 언어기억(verbal memory), 작업기억(working memory), 언어학습(verbal learning)의 저하를 주목할 필요가 있다. 가장 최근에 Glahn 등¹⁰⁾은 대규모 가계연구를 통하여 정보처리속도, 작업기억, 명시기억(declarative memory)이 양극성장애의 강력한 내재형질 후보임을 주장하였다.

인지기능의 결함은 양극성장애 환자들의 일상생활 기능 수준 및 장기적인 예후와 밀접한 연관이 있고, 내재형질로서의 가능성이 높아 질병의 조기 발견과 치료를 위해 반드시 필요한 연구 분야이다. 이러한 연구의 필요성에도 불구하고, 국내에서는 주로 양극성장애 환자만을 대상으로 한 연구^{11,12)}와 양극성장애와 조현병^{13,14)} 환자 또는 양극성장애와 우울증¹⁵⁾ 환자들의 신경인지기능을 비교한 소수의 연구들이 있을 뿐, 양극성장애 환자와 일차 친족을 직접 비교한 연구는 아직 보고된 바가 없다.

이에 본 연구에서는 국내에서 표준화되어 흔히 쓰이고 있는 신경인지기능 검사들을 사용하여 관해기에 있는 양극성장애 환자 및 일차 친족에서 인지기능의 결함 여부와 양상을 알아봄으로써 인지기능저하가 양극성장애의 내재형질로서의

가능성을 확인하고, 질병의 조기진단 및 치료적 개입에 도움을 주기 위한 기초 자료를 마련하고자 한다.

방 법

대 상

본 연구는 2011년 7월부터 2013년 3월까지 대구에 소재한 경북대학교병원 정신건강의학과에 내원한 외래 환자를 대상으로, 18세 이상부터 50세 이하의 I형 양극성장애 환자와 발병하지 않은 일차 친족, 그리고 광고를 통해 자발적으로 참여한 건강 대조군을 대상으로 하였다. 양극성장애의 진단은 정신과 전문의의 정신과적 면담 후 정신장애진단 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 이하 DSM-IV)에 부합한 경우로 하였다. 대상 환자는 관해 기간 3개월 이상으로, 한국형 영 조증 증상 평가 척도(Young Mania Rating Scale-Korean version, 이하 YMRS-K)¹⁶⁾ 6점 이하와 한국형 몽고메리-아스버그 우울 증상 평가 척도(Korean version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, 이하 K-MADRS)¹⁷⁾ 8점 이하가 확인된 경우에만 참가하였으며, 일차 친족군과 건강 대조군도 환자군과 동일한 방식으로 기본상태를 평가하여, 인지기능에 영향을 줄 수 있는 수준의 기분증상이 없는 경우에만 연구에 참여하였다. 뇌손상이나 뇌질환의 기왕력이 있는 경우, 지능이 80 이하인 경우, 심각한 내과적 질환이 있는 경우, 지난 1년 이내에 알코올 혹은 약물 남용의 진단을 받은 경우는 제외하였다. 일차 친족군은 혈연 관계에 있는 가족 내 1명 이상이 I형 양극성장애로 확진된 경우로, 검사시점까지 정신과 치료 병력이 없는 경우에만 연구 참가기준에 해당되었으며, 그 결과 최종 대상자는 24명(환자의 부모 2명, 자녀 13명, 형제자매 9명)이었다. 건강 대조군은 검사시점까지 정신과 치료병력이 없고, 사춘기 내 혈연관계 중 심각한 기분장애 및 정신병의 병력이 없는 경우에 연구참여가 가능했다. 일차 친족과 건강 대조군 모두 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담(Korean Version of Structured Clinical Interview Schedule for DSM-IV Axis I Disorder, 이하 SCID-I)¹⁸⁾을 이용한 면담에서 기분장애 및 정신병적 장애가 확인되지 않은 경우에만 포함되었다. 연령, 성비, 교육연한, 지적수준을 일차 친족군에 균형을 이루도록 대상자를 표집하여, 환자군과 건강 대조군 각각 24명이 모집되었다. 본 연구는 경북대학교병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받았으며, 검사시에 모든 대상자들에게 연구의 목적과 과정 등을 설명하였고, 이에 대한 서면 동의를 획득한 이후에 연구가 진행되었다.

측정도구

인지기능의 평가

한국판 웨슬러 성인용 지능검사 단축형(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, K-WAIS)

본 연구에서는 피험자들의 지능수준을 추정하기 위하여 웨슬러 성인용 지능검사를 한국의 실정에 맞게 표준화한 Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale(이하 K-WAIS)의 11개 소검사 중 어휘력(vocabulary) 소검사와 토막짜기(block design) 소검사를 통해 환자의 전체 지능을 추정하였다.¹⁹⁾ 어휘력 소검사는 언어성 지능을 평가하는 것으로, 언어성 지능은 기본 삽화와 상관없이 일정하고 정상인과 유의한 차이를 보이지 않아, 병전 지능을 추측하는 데 좋은 지표가 된다.¹⁾ 토막짜기 소검사는 시각적 조직화 및 공간분석 능력, 시각-운동 통합능력, 시간적 압력하에서의 문제 해결 방식 등을 평가한다.

연속수행검사(Continuous Performance Test, CPT)

Nuechterlein과 Asarnow¹⁹⁾가 개발한 Degraded Stimulus Continuous Performance Test Program for IBM-compatible Microcomputers version 8.12를 사용하였다. 시각적·청각적 주의력 유지(sustained attention) 정도를 측정하기 위한 검사이다. 누락오류(omission error)와 오경보 오류(commis-sion error)를 분석에 사용하였다.

숫자 폭 검사(Digit Span Test, DST)

숫자 폭 검사는 바로 따라하기(forward) 7문항과, 거꾸로 따라하기(backward) 7문항으로 구성되어 있다. 즉각적인 숫자 회상능력의 폭을 측정하는 검사로서, 바로 따라하기는 주의력의 효율성에 민감하고, 거꾸로 따라하기는 주의력보다는 작업기억을 보다 잘 측정한다. 본 연구에서는 K-WAIS에 포함된 숫자 폭 검사를 사용하였다.¹⁹⁾

레이 청각 언어성 학습 검사(Korean-Rey Auditory & Verbal Learning Test, K-AVLT)

언어성 기억과 학습 정도를 평가하는 검사이다. 본 연구에서는 원 도구를 Kim²¹⁾이 변형한 한국판 청각 언어성 학습검사(Korean Version Auditory Verbal Learning Test)를 사용하였다. 15개의 단어 목록 학습을 5회 시행하여 가능한 많은 수의 단어를 회상하도록 한다. 학습시행(learning trial)은 첫 번째 시행부터 다섯 번째 시행까지 대답한 단어 수를 모두 합한 단어 수이고, 즉시회상(immediate recall)은 첫 번째 시행

에서 기억해내는 단어 수이며, 지연회상(delayed recall)은 20분이 지난 후 이전에 불러주었던 단어들 중에서 기억해내는 단어 수이다.

위스콘신 카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)²²⁾

실행기능(executive function) 중 사고의 유연성 및 인지적 유연성(cognitive flexibility)을 평가하는 데 활용되는 검사로서 세 가지 범주의 특성에 따라 카드를 분류하는 과제이다. 본 연구에서는 완성한 범주(completed category)의 수와 보속오류(perseverative error)의 수가 분석에 사용되었다.

언어 유창성 검사(Verbal Fluency Test, VFT)²³⁾

특정 범주에 속하는 단어들이나 특정 글자로 시작하는 단어들을 제한시간 내에 자발적으로 얼마나 많이 생성해낼 수 있는지를 평가하는 언어 산출능력 검사로서 범주(category)와 철자(lexical) 유창성 검사로 나누어 실시된다. 1분 동안 말한 단어의 개수를 채점한다.

복합도형검사(Korean-Complex Figure Test, K-CFT)

Korean-Complex Figure Test(이하 K-CFT)는 기존의 검사를 Kim²¹⁾이 국내 실정에 맞게 번안하여 표준화한 시각기억 검사로 지각, 운동, 비언어적 기억력, 문제해결을 위한 전략 수립과 이에 관련된 실행능력을 평가한다. 모사(copy)단계, 즉시회상 단계, 지연회상 단계로 실시되며, 18개 항목별로 채점하여 연령 규준에 맞추어 환산점수를 산출한다.

수지력 검사(Finger Tapping Test, FTT)

Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery²²⁾의 일 부분으로서 비교적 순수하게 운동 속도를 측정할 수 있고, 대측성의 전전두엽에 장애가 있는 경우에 발생할 수 있는 운동의 느려짐을 측정할 수 있는 방법이다. 참가자는 검지손가락을 이용하여 10초 동안 최대한 빨리 두드리도록 하고, 이를 연속적으로 5회에 걸쳐서 실시를 하며, 다른 쪽 손에서도 같은 방법으로 실시를 한다. 각각 손에서 실시한 검사 결과들의 평균을 낸다.

정신과적 증상 평가를 위한 임상척도

환자들의 경우 관해기 상태를 확인하고, 일차 친족군과 건강 대조군에서도 기분장애와 관련된 증상을 평가하기 위하여 조증의 정도(YMRS-K 점수)와 우울증의 정도(K-MADRS 점수)를 측정하였다. 일차 친족군과 건강 대조군에서는 기분 장애 및 정신병적 장애의 진단적 평가를 위하여 SCID-I을

실시하였다.

통계 분석

모든 통계학적 분석은 SPSS 18.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 인구학적 특성으로 성별은 카이제곱 검정(χ^2 -test)을 시행하였고, 연령, 교육기간, 조증과 우울증 증상은 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance)으로 비교하였다. 신경심리 검사의 비교는 인구학적 및 임상적 변수에서 유의한 차이가

있는 경우, 이를 공변량으로 공분산 분석(analysis of covariance)을 실시하였고, 분석 결과 유의한 차이가 있는 경우에는 Tukey 사후검정(post hoc)을 시행하여 세 군 간 차이를 확인하였다.

결 과

인구학적 및 임상적 특성

세 군의 인구학적 및 임상적 특성을 표 1에 제시하였다. 평균연령은 환자군이 30.6 ± 7.3 세, 일차 친족군은 33.2 ± 7.9

Table 1. Demographic data and clinical characteristics of bipolar I disorder patients (BD), unaffected first-degree relatives (FR) and healthy controls without family history (HC)

Variable	Group			Statistics		
	BD (n=24)	FR (n=24)	HC (n=24)	F	p	Post-hoc*
Sex, female (%)	15 (62.5)	14 (58.3)	13 (54.2)	0.165	0.848†	
Age, year	30.6 ± 7.3	33.2 ± 7.9	31.0 ± 8.0	0.787	0.459	
Education, year	13.9 ± 1.4	13.9 ± 2.3	14.8 ± 1.5	1.876	0.161	
YMRS-K	1.25 ± 1.8	0.29 ± 0.6	0.25 ± 0.5	5.640	0.005	BD>FR, HC
K-MADRS	2.79 ± 2.5	1.33 ± 2.9	1.79 ± 2.5	2.366	0.101	
Age of onset, year	23.6 ± 5.0					
Duration of illness, year	7.0 ± 5.6					
Duration of mood stabilizer use, year	5.4 ± 4.9					
Duration of current remission, month	11.3 ± 9.4					
Number of episode						
Manic episode	2.4 ± 1.3					
Depressive episode	3.0 ± 2.0					
Mixed episode	1.6 ± 1.1					
Total episode	5.6 ± 1.9					
Number of admission	2.4 ± 1.9					
Type of mood stabilizers, number (%)						
None	3 (12.6)					
Lamotrigine	2 (8.3)					
AAP‡	3 (12.6)					
AAP+Lithium	2 (8.3)					
AAP+Valproate	7 (29.1)					
AAP+Lamotrigine	5 (20.8)					
Others	2 (8.3)					
Type of atypical antipsychotics, number (%)						
Risperidone	3 (16.7)					
Olanzapine	4 (22.2)					
Aripiprazole	7 (38.8)					
Quetiapine	3 (16.7)					
Ziprasidone	1 (5.6)					
Dosage of mood stabilizers, number (Avg, mg)						
AAP	$18 (228.1 \pm 170.6)^{\S}$					
Valproate	9 (950±325)					
Lamotrigine	8 (143.7±71.6)					
Lithium	2 (900±0.0)					

ANOVA was used. Data are mean±SD. *: By Tukey test, †: By chi square test, ‡: By atypical antipsychotics, §: Dosage equivalents of chlorpromazine. YMRS-K: Young Mania Rating Scale-Korean version, K-MADRS: Korean version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

세, 건강 대조군은 31.0 ± 8.0 세였다. 세 군 사이에 연령, 성비, 교육수준에 유의미한 차이는 없었다. 조증의 정도를 평가하는 YMRS-K 평균 수치는 환자군(1.25 ± 1.8)이 일차 친족군(0.29 ± 0.6)과 건강 대조군(0.25 ± 0.5)에 비해 유의하게 높았으나($p=0.005$), 모든 환자는 관해기의 기준인 6점 이하에 해당되었다. 우울증 정도를 평가한 K-MADRS 평균 수치는 세 군 간에 차이가 없었다.

환자군의 임상특성과 복용약물의 종류 및 평균 용량을 표 1에 정리하였다. 총 24명 중 3명은 자의에 의한 약물 중단상태에서 검사가 시행되었고, 18명이 비정형 항정신병약물을 복용하고 있었으며(아리피프라졸 7명, 올란자핀 4명, 쿠엔티아핀 3명, 리스페리돈 3명, 지프라시돈 1명), 9명은 발프로에이트, 8명은 라모트리진, 2명은 리튬을 복용하고 있었다. 가장 많은 약물 복용형태는 비정형 항정신병약물과 발프로에이트를

병합한 경우였다.

신경심리검사 결과

아증후군적 조증 변수(YMRS-K)를 공변량으로 한 공분산 분석 및 사후검정의 결과를 표 2에 제시하였다. K-WAIS 단축형에서 추정 총점, 어휘력 소검사, 토막짜기 소검사 결과 모두 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. DST에서는 바로 따라하기 항목의 원점수에서 환자군이 건강 대조군에 비해 유의한 저하를 보인 반면($F=5.666$, $p=0.018$), 자릿수에는 유의한 차이를 보이지 않았고, 거꾸로 따라하기의 경우 환자군과 일차 가족군이 건강 대조군에 비해 원점수($F=5.196$, $p=0.011$), 자릿수($F=4.731$, $p=0.015$) 모두에서 유의하게 저하된 결과를 보였다. K-AVLT에서 환자군은 건강 대조군에 비해 학습($F=4.708$, $p=0.048$), 즉시회상($F=5.483$, $p=0.013$),

Table 2. Group differences in neuropsychological tests of bipolar I disorder patients (BD), unaffected first-degree relatives (FR) and healthy controls without family history (HC)

Variable	BD (n=24)	FR (n=24)	HC (n=24)	F	p	Post-hoc*
Total IQ (estimate)	108.2±10.2	109.3±10.6	115.4±12.3	2.867	0.076	
Vocabulary	12.0±1.9	11.8±1.6	13.1±2.2	3.074	0.073	
Block design	11.1±2.0	11.3±2.4	12.0±1.9	1.199	0.476	
Digit span test (forward)	9.0±2.5	9.7±2.7	11.2±2.3	4.729	0.018	HC>BD
Total span	7.2±1.3	7.4±1.4	7.9±1.2	1.747	0.255	
Digit span test (backward)	7.3±2.4	6.8±3.0	9.2±2.9	4.919	0.011	HC>BD, FR
Total span	5.2±1.5	4.8±1.6	6.2±1.7	4.321	0.015	HC>BD, FR
K-AVLT						
Learning (trial1-5)	46.8±10.2	51.3±7.2	54.1±7.2	4.708	0.048	HC>BD
Delayed recall	9.1±2.7	10.5±2.3	11.6±2.8	5.483	0.013	HC>BD
Delayed recognition	9.2±1.9	10.7±2.3	10.5±2.3	3.055	0.029	HC>BD
K-CFT						
Copy	12.3±2.9	12.5±2.6	13.2±2.4	0.790	0.321	
Immediate recall	9.7±3.8	9.8±3.8	11.5±3.0	1.965	0.082	
Delayed recall	9.2±4.3	10.0±3.5	11.8±2.9	3.294	0.021	HC>BD
Verbal fluency						
Categorical	36.1±7.6	38.2±9.2	43.7±11.0	4.062	0.030	HC>BD
Lexical	39.4±11.1	34.1±11.2	41.4±12.3	2.542	0.072	
Visual CPT						
Omission error	64.9±18.0	64.5±15.1	66.0±16.3	0.053	0.904	
Commission error	64.0±16.9	71.0±9.4	63.2±18.2	1.869	0.132	
Auditory CPT						
Omission error	52.5±14.7	53.2±14.3	55.5±15.4	0.283	0.862	
Commission error	47.7±16.2	54.9±13.5	53.3±13.8	1.064	0.436	
WCST						
Categories completed	5.7±1.0	5.8±0.6	5.8±0.6	0.363	0.578	
Perseverative error	56.0±9.0	57.2±8.6	58.9±8.2	0.651	0.771	
Finger tapping						
Dominant hand	63.8±12.8	65.6±12.2	66.2±10.7	0.256	0.947	
Non-dominant hand	63.6±14.0	64.4±11.0	66.7±12.6	0.349	0.829	

ANCOVA (Young Mania Rating Scale-Korean Version as covariates) was used. Data are mean±SD. *: By Tukey test. K-AVLT : Korean-Auditory Verbal Learning Test, K-CFT : Korean-Complex Figure Test, CPT : Continuous Performance Test, WCST : Wisconsin Card Sorting Test

지연회상($F=3.055$, $p=0.029$) 모두가 유의하게 저하된 결과를 보여 주었다. K-CFT에서는 모사와 즉시회상에서 세 군 간 유의한 차이가 나타나지 않았던 반면, 지연회상은 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 저하된 결과($F=3.294$, $p=0.021$)를 보였다. VFT에서는 범주 유창성은 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 저하된 결과($F=4.062$, $p=0.030$)를 보였지만, 철자 유창성은 세 군 간 차이가 없었다. CPT, WCST, FTT는 세 군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았다.

고 찰

본 연구는 한국인 양극성장애의 내재형질 후보로 인지기능의 저하와 그 유형을 알아보기 위하여 관해기의 양극성장애 환자군, 발병하지 않은 일차 친족군, 정신병의 가족력이 없는 건강 대조군을 대상으로 신경인지기능 검사를 시행하였다.

인지기능 연구의 설계에서 가장 중요한 요소 중 하나는 인지기능에 영향을 줄 수 있는 변인을 최대한 통제하는 것이다. 이를 위하여 본 연구는 대상자 모집이 어려운 일차 친족군을 기준으로 연령, 성비, 교육연한, 지적 수준에 균형을 맞추어 환자군과 건강 대조군을 표집하였다. 본 연구에서는 추정된 전체지능이 세 군 모두에서 차이가 없었는데, 이는 선행 연구와의 큰 차이점 중에 하나이다. 또한 병전지능 추정에 좋은 지표가 된다고 알려져 있는¹⁾ 어휘력 소검사가 세 군 간 유의한 차이가 없었기 때문에 본 연구에서 보인 그룹 간의 개별 인지기능의 차이는 인구사회학적인 요인보다는 질병 자체의 특성에 보다 연관되어 있음을 시사한다.

임상 증상 평가에서 YMRS-K 점수는 환자군이 다른 두 군에 비해 유의하게 높은 점수를 보이기는 하였으나, 관해 기준의 범위에 속하는 수치였다. 양극성장애의 관해 상태에 대한 기준은 각 연구마다 조금씩 다르지만, Robinson 등⁵⁾이 시행한 메타분석에서 제시한 관해 기준과 본 연구와 다르지 않으므로, 본 연구에서 제시한 관해 기준은 선행 연구들과 별 차이가 없다고 할 수 있다. 하지만 아중후군 정도의 조증 증상이라도 인지기능에 영향을 미칠 수 있으므로, 신경인지기능의 결과 분석에서는 YMRS-K 점수를 공변량으로 하여 공분산 분석을 시행하였다. K-MADRS 점수는 세 군 간 차이가 없었고, 환자군의 점수가 관해 기준에 해당되어 양극성장애 환자들에서 흔하게 관찰되는 우울증상이 잘 통제되었다고 볼 수 있다. 본 연구에서 환자군의 평균나이는 30.67 ± 7.3 세, 평균 발병연령은 23.6 ± 5.0 세, 평균 유병기간은 7.0 ± 5.0 년이며, 평균 총 삽화 횟수는 5.62 ± 1.9 회로 국내외에서 시행된 선행연구들^{3,4,9,11,12,14,15)}에 비해 대상자의 연령이 젊고, 질병의 만성화가 덜 진행된 환자들이 연구에 참여한 것을 알

수 있다.

신경심리검사 중에서 바로 따라하기 DST는 즉각적인 회상능력을 평가하는 것으로 기억보다는 주의력의 효율성에 민감하고, 거꾸로 따라하기 DST는 전두엽의 작업기억을 잘 반영한다. 본 연구에서 환자군의 경우 바로 따라하기와 거꾸로 따라하기 모두 건강 대조군에 비해 저하되었고, 일차 가족군은 거꾸로 따라하기에 유의한 저하 소견을 보였다. 언어기억과 학습은 K-AVLT로 측정되었다. 학습, 즉시회상, 지연회상 모두 환자군이 건강 대조군에 비해 저조한 수행을 보였다. 이러한 결과는 양극성장애 환자들이 기억의 입력, 유지, 인출의 결함으로 인해 새로운 정보를 학습하고 체계적이고 계획성 있는 정보를 탐색하는 데 어려움이 있음을 나타낸다. 언어기억은 환자의 실생활 기능과 밀접한 관련이 있어, 다른 인지기능들보다 더 중요한 일상기능 예측 인자이다. Martínez-Arán 등^{4,8)}은 언어기억과 실행기능이 양극성장애 환자의 전반적인 기능 정도 및 장기적인 예후와 밀접한 연관이 있다고 발표하였는데, 특히 언어기억은 유병기간, 조증 삽화의 횟수, 입원 횟수와 높은 상관성이 있어 질병의 진행 정도를 잘 반영한다고 주장하였다. 뇌영상 연구²⁵⁾에 따르면 좌측 측두엽과 좌측 전두엽이 언어적 과제와 관련된 기억의 입력(encoding) 및 의도적인 기억 인출(intentional memory retrieval)과 밀접하게 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서 작업기억과 언어기억에 결함을 나타내는 양극성장애는 전두엽과 측두엽의 구조적, 기능적 이상과 관련이 있음을 시사한다. K-CFT를 통해 측정된 시각기억의 경우, 즉시회상은 차이가 없었지만 지연회상에서는 환자군이 건강대조군에 비해 유의미하게 저하된 결과를 보였다. 이는 입력된 정보의 유지(retention) 및 인출의 어려움을 반영하는 것으로, 양극성장애에서 기억의 손상은 기억과제의 특성이 언어적이든 시각적이든 상관없이, 입력된 정보의 유지와 인출의 어려움이 주된 이유인 것으로 생각된다. VFT에서 범주 유창성은 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 저하되었는데 반하여 철자 유창성은 차이가 없어, 환자군에서 언어 유창성의 결함 차별이 관찰되었다. VFT는 의미기억에 저장된 정보의 언어적 인출과 회상의 효과적인 조직화, 자기-관찰(self-monitoring), 효율적인 자기-동기화(self-initiation), 억제(inhibition)와 같은 상위 정보처리과정을 필요로 한다. 범주 유창성은 상위 개념으로부터의 의미적 확장과 개념들 사이의 의미적 통합을 요구하는 과제이기 때문에, 범주 유창성의 결함은 철자 유창성보다 의미기억의 손상을 더 잘 반영한다.²³⁾ 범주 유창성과 철자 유창성은 좌측 내측두엽, 두정엽, 전두엽의 활성화와 관련이 있음이 보고되었는데, 범주 유창성 수행은 측두엽 손상에 더 많은 영향을 받으므로, 범주 유창성 과제에서

의 수행 결함은 전두엽의 실행기능 손상에 의한 것이라기보다 측두엽의 의미기억 구조 자체의 손상 가능성을 시사한다.²⁶⁾ 주의력의 유지와 충동성은 CPT로 측정하였다. 시각적 자극과 청각적 자극 모두에서 세 군 간 의미 있는 차이를 발견할 수 없어 관해기 양극성장애 환자에서 이 인지 영역에는 결함이 없음을 알 수 있었다. WCST에 의해 평가되는 전두엽 실행기능은 개념 형성과 전환, 인지적 유연성을 반영하며,²²⁾ 최근 발병한 지 얼마되지 않은 조현병 환자의 경우 가장 손상이 적은 신경인지 영역으로 알려져 있다.²⁷⁾ 본 연구에서는 세 군 간에 차이가 없는 것으로 나타났는데, 환자군의 경우 유병 기간이 비교적 짧아 아직은 실행기능이 유지되고 있는 것¹⁴⁾으로 예상된다.

양극성장애 환자군에 대한 본 연구의 결과를 정리하면, 주의력 · 작업기억 · 언어학습 · 언어기억(즉시회상, 지연회상) · 시각기억(지연회상) · 언어 유창성(범주 유창성) 영역이 건강 대조군에 비해 유의한 저하를 보였지만, 시각기억(모사, 즉시회상) · 주의력 유지 · 실행기능(인지적 유연성) · 정신운동성 기능에는 유의한 차이를 보여주지 않았다. 이를 국내의 선행 연구들과 비교하면 다음과 같다. Robinson 등⁵⁾의 메타분석 결과를 살펴보면 범주 유창성과 언어학습은 큰 효과크기(effect size, $d \geq 0.8$)를 보였고, 언어 즉시회상 · 언어 지연회상 · 인지적 유연성 · 반응억제 · 주의력 유지 · 정신운동성 속도는 중간 효과크기($0.5 \leq d < 0.8$)를 보였으며, 철자 유창성과 주의력은 작은 효과크기($0.2 \leq d < 0.5$)를 보여주었다. Arts 등⁶⁾도 유사한 메타분석 결과를 보고하여 큰 효과크기를 나타내는 인지영역은 작업기억 · 언어 유창성 · 반응억제 · 언어 기억이고, 중간 효과크기는 인지적 유연성 · 정신운동성 속도 · 시각기억 · 주의력 유지라고 보고하였다. 본 연구의 결과는 인지적 유연성과 주의력 유지를 제외한 대부분의 영역에서 외국의 경우와 유사한 인지결함의 유형을 보여주어, 기존 외국의 보고들은 본 연구의 결과를 강력히 지지해준다. 국내의 경우 Cho 등¹¹⁾은 지능과 정신운동기능의 저하를 보고하였고, Hur와 Kim¹²⁾은 주의력 · 정신운동성 속도 · 기억력 · 인지적 유연성의 저하를 보고하였으며, Kim 등¹⁵⁾은 반응억제 · 언어 유창성 · 도안 유창성 · 언어기억의 저하를 보고하였는데, 사용된 검사에 조금씩 차이는 있지만 대체로 본 연구를 지지하는 소견들이다. 본 연구의 결과와는 달리 Woo 등¹³⁾은 언어학습 · 언어 즉시회상 · 언어 지연회상에 유의한 차이가 없음을 보고하였고, Goh 등¹⁴⁾은 작업기억에 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 이는 앞에서 언급한 외국의 메타분석들에서 중간 효과크기 이상의 저하가 나타난 인지영역들로서, 잘 설계된 후속 연구로 이를 검증해 볼 필요가 있겠다. 본 연구에서 흥미로운 사실은 인지적 유연성을 측정하는 WCST를 시행한

세 편의 국내 연구 중에서 두 편^{11,14)}은 본 연구와 동일하게 유의미한 차이가 관찰되지 않았음을 보고하였는데, 이는 중간 효과크기 정도의 결함이 있다고 보고한 외국의 경우와 달리 이에 관한 향후 잘 통제된 추가적인 연구가 반드시 필요하다.

본 연구에서는 작업기억만이 관해기 환자군과 일차 친족군에서 유의미한 저하를 보여 작업기억이 한국인 양극성장애에서 내재형질 후보로 가능성이 높다고 하겠다. 외국의 경우에도 다양한 결과를 보고하고 있는데, 이는 여러 요인들(양극성장애 자체의 질병 특성, 질병의 진행정도, 일차 친족의 유전 부하정도, 일차 친족의 특성, 검사 도구)의 이질성과 다양성에 기인한 것으로 생각된다. Arts 등⁶⁾은 I형 양극성장애 환자의 일차 친족 연구 12개를 메타분석한 결과, 작은 크기효과($d < 0.5$)이기는 하지만 실행기능과 언어기억이 유의미하게 기능저하를 보이는 영역임을 보고하였다. Bora 등⁷⁾은 17개의 양극성장애(I형, II형 포함) 일차 친족 연구들을 메타분석하여, 반응억제가 가장 가능성 있는 내재형질 후보임을 주장하였다. Martínez-Arán 등⁹⁾은 쌍생아 등 고위험 일차 친족이 포함된 23개의 유효한 양극성장애(I형, II형 포함) 일차 친족 연구를 분석한 결과, 언어학습/기억(54%), 작업기억(33%), 인지적 유연성(25%), 주의력 유지(25%), 선택적 주의력(25%) 등이 유의하게 기능저하가 자주 관찰되는 영역이고, 즉시기억과 언어 유창성은 장애가 관찰되지 않는 인지영역임을 보고하였는데, 이는 본 연구의 결과를 지지하는 소견이다. 가장 최근에 Glahn 등¹⁰⁾은 총 삼차 친족 내에 I형 양극성장애 환자와 최소한 1명 이상의 양극성장애(I형 및 II형 양극성장애, 기타 양극성장애, 조현정동장애)가 있는 45가계의 발병하지 않은 성인 660명을 대상으로 인지기능검사를 실시하고 유전성 분석을 시도한 결과, 정보처리속도, 작업기억, 명시(안면)기억이 양극성장애의 내재형질 후보임을 주장하였다. 이 또한 본 연구를 지지하는 소견이기도 하다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 적은 표본숫자로 인해 전체 양극성장애 환자 및 일차 친족의 인지결함의 특징을 일반화하기에는 어려움이 있다. 둘째, 최대한 다양한 인지영역의 평가를 위해 노력하였음에도 불구하고, 검사 현장에서의 여러 현실적인 이유로 일부 영역은 검사를 시행하지 못하였다. 다른 연구들에서 유의미한 결과들을 보고하고 있는 스트룹 색상-단어 검사(Stroop Color-Word Test), 선잇기 검사(Trail Making Test A & B), 숫자 부호 치환 검사(Digit Symbol Substitution Test)와 같은 검사들을 사용하지 못한 것은 아쉬운 점이다. 셋째, 작업기억은 환자군과 일차 친족군에서 공통적으로 기능의 저하가 발견되었기 때문에 내재형질의 후보로 생각하는 것으로, 작업기억이 내재형질의 표지자로 인정을 받기 위해서는 추가적인 가계연구 및 유전자 연구

가 뒤따라야 할 것이다. 넷째, 환자들이 복용하고 있는 약물이 인지기능에 영향을 미칠 수 있다. 양극성장애 환자는 약물 복용 여부와 상관없이 인지결함을 나타낸다는 연구²⁸⁾가 있기는 하지만, 약물을 복용하지 않은 상태가 약물을 복용하는 상태에 비해 좀 더 나은 인지기능을 보인다고 한다.²⁹⁾ 기분조절제 중에서 가장 많이 연구된 것은 리튬으로서 언어기억의 결함과 정보처리 속도의 지연을 일으킨다고 한다.³⁰⁾ 발프로에이트, 카바마제핀, 비정형 항정신병약물은 리튬에 비해 인지기능에 더 적은 영향을 미치고, 라모트리진은 오히려 긍정적인 영향을 준다는 보고가 있다.³⁰⁾ Torrent 등²⁹⁾은 쿠테아핀이 리스페리돈이나 올란자핀에 비해 언어기억에 영향을 덜 미치는 것으로 보고하였다. 약물의 영향을 통제할 수 없었던 것은 본 연구의 한계점이 될 수 있지만, 현실적으로 약물을 복용하지 않은 환자군을 모집하는 것이 쉽지 않고, 무엇보다 비윤리적이다. 본 연구에 참가한 총 24명의 환자 중에서 3명은 자의로 약물을 중단한 상태였고, 21명이 기분조절제를 복용하고 있었다. 기분조절제 중에서 인지기능에 가장 큰 영향을 준다고 알려진 리튬을 복용하는 환자는 2명뿐이었고, 대다수가 비정형 항정신병약물, 발프로에이트, 라모트리진을 복용하고 있었으며, 용량 또한 높지 않았다. 본 연구는 약물이 인지기능에 미치는 영향을 많이 줄였다는 측면에서 의의가 있으며, 선행연구들과 비교했을 때 나타나는 인지기능의 선별적 차이도 본 연구가 선행연구들에 비해 약물의 영향을 적게 받은 것과도 상관이 있을 것으로 생각된다.

저자들이 알고 있는 한, 본 연구는 양극성장애의 일차 친족을 대상으로 한 국내 최초의 인지기능 연구로서, 인지기능에 영향을 미치는 변수들을 최대한 통제하고 대상군의 동질성을 높이기 위해 노력하였으며, 표준화된 다양한 검사들을 실시하여 인지 결함의 특징을 알아보고자 했다는 점에서 의의가 있다.

결론

본 연구는 한국인 양극성장애의 내재형질 후보로 인지기능 저하와 그 유형을 알아보기 위해 관해기의 양극성장애 환자군, 발병하지 않은 일차 친족군, 그리고 정신병의 가족력이 없는 건강 대조군을 대상으로 신경인지기능 검사를 시행하였다. 환자군에서는 주의력 · 작업기억 · 언어학습 · 언어기억(즉시회상, 지연회상) · 시각기억(지연회상) · 언어 유창성(범주 유창성) 영역이 건강 대조군에 비해 유의한 저하를 보였다. 시각기억(모사, 즉시회상) · 주의력 유지 · 실행기능(인지적 유연성) · 정신운동성 기능에는 세 군 간 유의한 차이를 나타내지 않았다. 일차 친족군에서는 작업기억만이 건강 대조군

에 비해 유의한 저하를 보여 환자군과 일차 친족군 모두에서 유의한 저하를 보이는 작업기억이 한국인 양극성장애에서 내재형질의 후보일 가능성이 높다.

중심 단어 : 양극성장애 · 인지기능 · 관해기 · 일차 친족 · 내재형질.

Acknowledgments

이 논문의 요약은 2013년 대한신경정신의학회 춘계학술대회(2013년 4월 12일, 서울)에서 포스터로 발표되었음.

이 논문은 2010학년도 경북대학교 신입교수 정착연구비에 의하여 연구되었음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Won S, Kang BJ. Cognitive deficits in bipolar disorder. In: Bahk WM, Jun DI, editors. Bipolar disorder. Seoul: Sigma Press;2009.
- 2) Papadimitriou GN, Dikeos DG, Soldatos CR. Concept of bipolar disorder: a historical perspective. In: Kasper S, Hirschfeld RM, editors. Handbook of bipolar disorder. London & New York: Taylor & Francis;2005.
- 3) Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Åberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. J Clin Psychiatry 1997;58: 26-29.
- 4) Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004;161:262-270.
- 5) Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2006;93:105-115.
- 6) Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. Psychol Med 2008;38:771-786.
- 7) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord 2009;113:1-20.
- 8) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord 2004;6:224-232.
- 9) Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:1426-1438.
- 10) David CG, Laura A, Marcela B, Elizabeth H, Juan MP, Jack WKJ, et al. Neurocognitive Endophenotypes for Bipolar Disorder Identified in Multiplex Multigenerational Families. Arch Gen Psychiatry 2010;67:168-177.
- 11) Cho HS, Lee SM, Soh HS, Song JW, Kim JH, Jung HJ, et al. Neurocognitive Function in the Euthymic Bipolar I disorder. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:638-648.
- 12) Hur JW, Kim YG. Changes of cognitive function and the relationship with manic symptoms between acute manic and euthymic states in patients with bipolar disorder. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2008;47:325-333.

- 13) Woo JM, Cheong SS, Chung IW, Kim E, Lee D, Hong KS. Contrasts between remitted schizophrenic patients and euthymic bipolar patients on verbal memory and learning. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:679-692.
- 14) Goh J, Kim B, Kim CY, Joo YH. Neurocognitive Functioning in Bipolar Disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2008;47:134-141.
- 15) Kim MK, Lee EJ, Kim HC. Cognitive impairments in patients with depressive disorder and bipolar disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:70-76.
- 16) Jung HY, Cho HS, Joo YH, Shin HK, Yi JS, Hwang S, et al. A validation study of the Korean-version of the Young Mania Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:263-269.
- 17) Ahn YM, Lee KY, Yi JS, Kang MH, Kim DH, Kim JL, et al. A validation study of the Korean-version of the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:466-476.
- 18) Hahn OS, Ahn JH, Song SH, Cho MJ, Kim JK, Bae JN, et al. Development of Korean version of structured clinical interview schedule for DSM-IV axis I disorder: interrater reliability. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:362-372.
- 19) Yeom TH PY, Oh KJ, Lee YH. Korean version wechsler adult intelligence scale. Seoul: Korean Guidance;1992.
- 20) Nuechterlein K, Asarnow R. Degraded Stimulus Continuous Performance Test (DS-CPT) Program for IBM-Compatible Microcomputers, Version 8.12. Los Angeles, CA: Nuechterlein KH and Asarnow RF;1999.
- 21) 김홍근. Kims 전두엽-관리기능 신경심리검사: 해설서. 대구: 도서출판 신경심리;2001.
- 22) Heaton R, Chelune G, Talley JL, Kay G, Curtiss G. Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc;1993.
- 23) Benton AL. Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual: Oxford University Press, USA;1994.
- 24) Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ. Reliability of the Finger Tapping Test and a note on sex differences. *Perceptual and motor skills* 1979;48:139-142.
- 25) Gabrieli JD. Cognitive Neuroscience of human memory. *Ann Rev Psychol* 1998;49:87-115.
- 26) Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychol* 2004;18:284-295.
- 27) Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N, et al. Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:249-255.
- 28) Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, et al. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006;163:286-293.
- 29) Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá- Martínez V, Bonnin C del M, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2011;52:613-622.
- 30) MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003;5(suppl.2):53-61.