

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2016;55(1):25-32
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

제1형 양극성 장애 환자에서 조증 삽화의 증상 심각도, 혈청 요산 농도 및 정량화 뇌파 소견의 관계

중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실

김영인 · 김선미 · 홍지선 · 송진욱 · 한덕현 · 민경준 · 이영식

The Correlation between Clinical Symptoms, Serum Uric Acid Level and EEG in Patient with Bipolar I Disorder

Young In Kim, MD, Sun Mi Kim, MD, PhD, Ji Sun Hong, MD, Jinuk Song, MD, Doug Hyun Han, MD, PhD, Kyung Joon Min, MD, PhD, and Young Sik Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives High uric acid level is related to increased locomotor activities and refractory mood swings. The purpose of this study is to examine the correlation between clinical symptoms of mania, serum uric acid level, and quantitative electroencephalography (QEEG) findings.

Methods Twenty-four patients with bipolar disorder and 24 healthy control subjects agreed to participate in the study. When they were hospitalized, the degree of clinical symptoms, uric acid level in blood, and brain QEEG were measured.

Results The bipolar disorder group showed higher scores on the Young Mania Rating Scale (YMRS ; $z=6.02$, $p<0.05$). Patients in their manic episodes showed higher plasma uric acid levels (4.9 ± 1.3 mg/dL) than healthy control subjects (4.2 ± 0.9 mg/dL ; $z=2.14$, $p<0.05$). Uric acid levels showed correlation with severity of manic symptoms as assessed using the YMRS in all participants ($p=0.28$, $p<0.05$). The bipolar disorder group showed decreased relative delta and alpha activity in the fronto-temporo-occipital region compared to the control group ($p<0.05$). Relative beta in Fp1 (frontopolar), Cz (central mid-line), and Pz (parietal mid-line) and relative gamma in Fp1 were increased in the bipolar disorder group, relative to the control group ($p<0.05$). The relative beta ($p=0.47$, $p<0.05$) and gamma ($p=0.41$, $p<0.05$) in Fp1 electrodes showed positive correlation with the YMRS scores.

Conclusion Adenosinergic transmission dysfunction may lead to occurrence of manic symptoms, considering that a key role of central nervous system adenosinergic receptors is to inhibit the release of various neurotransmitters and limit neuronal excitability. In addition, QEEG appeared to indicate excitatory neuro-modulation in manic patients.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(1):25-32

KEY WORDS Uric acid · Bipolar disorder · Mania · Quantitative electroencephalography.

Received July 9, 2015
Revised October 6, 2015
Accepted October 15, 2015

Address for correspondence
Sun Mi Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Chung-Ang University
College of Medicine,
102 Heukseok-ro, Dongjak-gu,
Seoul 06973, Korea
Tel +82-2-6299-1519
Fax +82-2-6298-1508
E-mail sunmikim706@gmail.com

서 론

양극성 1형 장애는 1회 이상의 조증 삽화를 경험한 경우에 진단 가능하며 조증 삽화는 고양된 기분, 과민한 기분, 목표 지향적 행동과 에너지의 증가를 주요 증상으로 보이는 기분 상태이다. 양극성 1형 장애 환자들은 대다수가 일생 동안 다수의 조증 삽화와 주요우울 삽화를 경험하며 그로 인해 사회적, 직업적 기능의 손상을 입고 임상적으로 심각한 고통과 장애를 겪는다.¹⁾ 양극성 1형 장애를 비롯한 기분 장애는 유전적 요인, 생물학적 요인, 심리사회적 요인 등이 복

합적으로 작용하여 발병을 유발하는 것으로 알려져 있으나 아직까지 근본적인 병태생리학적 기전은 분명하게 밝혀지지 않았다.²⁾

퓨린(purine)은 화학식 $C_5H_4N_4$ 로 이루어진 헤테로 고리계 열의 유기화합물이며 생체 내에서 중요한 퓨린 계열의 염기로 아데닌(adenine)과 구아닌(guanine)이 있다. 위 두 가지 염기는 DNA와 RNA를 이루는 뉴클레오타이드(nucleotide, 핵산의 구성 단위)의 구성 물질이며 adenosine triphosphate (이하 ATP) 에너지 대사의 기본 물질이기도 하다. 이전 연구에서 아데노신의 활성 저하를 주축으로 한 퓨린계의 기능

이상이 조증 삽화와 관련된 여러 신경전달경로에 변화를 초래한다는 보고가 있었다.^{3,4)} 아데노신(adenosine)은 아데닌의 체내 형태로서 ATP 아데노신-1 수용체, 아데노신-2A 수용체에 주로 작용하는 신경전달물질이다. 동물 실험에서 아데노신 수용체 작용제는 항연축, 항경련, 항공격성 효과가 있다는 것이 보고되었다.⁵⁾ 아데노신은 시냅스(synapse)에서 글루타메이트(glutamate), 도파민(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine)의 방출을 감소시키는 억제성 신경전달물질로 작용할 것으로 추정된다.⁶⁾ 반대로, 아데노신 수용체 길항제인 카페인(cafeine)과 테오필린(theophylline)은 신경 흥분성 작용을 보이며, 특히 카페인은 조증 증상의 악화, 계절성 양극성 장애의 증상 악화에 기여하는 작용이 밝혀진 바 있다.⁷⁾ 요산은 퓨린의 최종 대사 산물이며, 혈청 요산 농도는 체내의 퓨린계 기능을 간접적으로 나타내는 표지자이다.⁸⁾ 과거 연구에 따르면 높은 혈청 요산 농도는 운동활동성의 증가 및 난치성 기분 변화와 연관성이 있는 것으로 보인다.⁹⁾ 최근 연구에서 혈청 요산을 낮추는 역할을 하는 약제인 알로푸리놀(allopurinol)을 양극성 장애 조증 삽화의 치료에 있어 리튬(lithium)과의 병합하여 사용한 군에서, 리튬 단독 치료를 한 군에 비하여 유의하게 큰 증상 호전 효과를 보였다는 이중 맹검 무작위 대조군 연구 결과도 있었다.⁹⁾ 또한 혈청 요산 농도의 감소량이 조증의 임상 증상의 호전 정도와 연관성이 있었다.¹⁰⁾ 또 다른 연구에서는 조증 삽화에서 보이는 퓨린계 대사의 항진과 요산의 과다 배출이 조증 삽화의 관해와 연관성이 있다는 결과가 보고되었다.¹¹⁾

요약하자면, 퓨린계 염기인 아데닌과 구아닌은 에너지 대사 및 신경전달 조절에 중요한 역할을 하며, 퓨린계 염기의 최종 분해 산물이 요산이다. 따라서 혈중 요산 농도 상승은 퓨린 대사의 회전을 증가 및 아데닌의 체내 형태인 아데노신의 신경전달 감소를 반영한다고 볼 수 있다. 아데노신은 억제성 신경전달물질로서 다른 흥분성 신경전달물질의 유리 및 세포 과활성을 제한하는 역할을 하므로, 아데노신성 신경전달의 감소는 병적인 흥분 상태를 특징으로 하는 조증의 발생과 연관이 있을 것으로 여겨진다. 따라서 요산 농도 상승이 조증의 발생 및 심각도 증가와 연관이 있을 것으로 가정할 수 있는 것이다.

양극성 장애의 신경생리학적 표지자에 대한 연구 또한 활발히 진행되고 있으며, 정량화 뇌파 연구 결과도 그 일환으로 꾸준히 발표되고 있다. 조증 환자와 우울증 환자의 뇌파를 비교한 연구 결과, 조증 환자군에서 우측 전전두엽과 전측두엽 부위 세타파의 상대력 감소를 보였고, 양측 전전두엽과 두정엽의 베타파의 상대력 증가를 보였다.¹²⁾ Clementz 등¹³⁾은 양극성 장애 환자군이 정상군과 비교하였을 때 델타파와

세타파의 상대력 증가를 보이고, 알파파의 상대력 감소를 보인다고 보고했다. 약을 복용하지 않은 조증 환자와 정상 대조군과의 정량적 뇌파 비교에서 환자군이 좌측 전측두엽 부위에서 뇌파의 진폭이 감소한 결과를 보이고 환자군이 약물 치료를 받은 후에 진폭이 상승하였다는 연구 결과도 있었다.¹⁴⁾ 위와 같이 조증 환자들을 대상으로 파워 스펙트럼 분석을 비롯한 정량적 뇌파 분석을 실시한 연구들을 종합해 보면, 뇌의 기능 이상을 시사하는 소견들이 계속해서 관찰되고는 있지만 명확하고 일관성 있는 결과를 보여주지는 못하고 있다.

본 연구에서는 양극성 1형 장애, 현재 조증 삽화로 진단받은 환자군과 정상 대조군의 혈청 요산 농도의 차이를 비교하고 조증의 임상 증상 척도와 혈청 요산 농도 간의 양적 관계를 분석하고자 하였다. 또한, 양극성 1형 장애 환자군의 정량화 뇌파 소견을 정상 대조군과 비교함으로써 뇌의 기능 이상 부위를 알아보고 뇌의 활성화 정도를 비교해 보고자 하였다.

방 법

대 상

본 연구는 2013년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 2년 동안 중앙대학교병원 정신건강의학과에서 입원 치료를 받은 환자군 24명을 대상으로 실험하였다. 환자군은 Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, text revision 진단 기준에 의해 양극성 1형 장애, 현재 조증 삽화로 진단된 만 19세 이상 65세 이하의 성인 환자를 대상으로 모집하였다. 단, 2013년 5월 Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition이 출판되어 출판 이후 입원 환자들은 5판의 진단 기준을 따랐다. 환자에 대한 면담과 진단은 정신과 전문의에 의해 이루어졌다. 69명의 환자 중 양극성 1형 장애 이외의 정신건강의학과 공존질환이 있는 환자 11명과 설문검사 및 뇌파검사에 동의하지 않은 환자 29명과 입원 6개월 이내에 정신건강의학과 약물을 복용한 이력이 있는 환자 5명, 총 45명을 제외하였다. 정상 대조군은 만 19세 이상 65세 이하 성인 중, 정신건강의학과 질환, 간질 및 두부 외상의 과거력이 없으면서 주요한 내과적 질환을 진단받은 바 없는 자로 제한하였으며, 지역사회광고를 통해 모집하였다. 본 연구는 실험 연구로 중앙대학교병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 연구에 참여하는 대상자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 충분히 설명한 후 서면으로 참여의 동의를 얻었다.

방 법

환자군 24명과 대조군 24명, 총 48명의 참여자를 대상으로 설문검사, 혈액검사, 뇌파검사를 실시하였다. 설문검사에서는 Young 조증 평가 척도(Young Mania Rating Scale, 이하 YMRS), Hamilton 우울 평가 척도(Hamilton Rating Scale for Depression, 이하 HAM-D), Beck 우울 평가 척도(Beck Depression Inventory, 이하 BDI), Beck 불안 평가 척도(Beck Anxiety Inventory, 이하 BAI)를 실시하여 임상 증상을 평가하였다. 혈액검사를 통해 혈중 요산 농도를 측정하였으며, 21채널 디지털 뇌파 시스템을 이용해 정량화 뇌파검사를 실시하였다. 설문검사와 뇌파검사는 입원 당일 시행되었고, 혈액검사는 입원 2일째 공복 상태에서 아침 식전에 입원실에서 병실 담당 간호사에 의해 시행되었다.

뇌파검사

뇌파는 중앙대학교병원 뇌파실에 설치된 21채널 뇌파 측정 시스템(CMXL-P230, Grass-Telefactor, West Warwick, RI, USA)을 이용하여 측정하였다. 참여자들은 조용한 방에서 편안한 의자에 기대앉은 상태로 검사를 진행하였다. 각성 상태를 유지하도록 한 채 눈을 감은 상태에서 5분, 눈을 뜬 상태에서 5분 동안 뇌파를 측정하였다. 눈을 뜬 경우 시선을 고정하도록 제한하지는 않았으나, 안구의 움직임을 최소화하도록 지시하였다. 국제 10-20 기준에 따라 19개의 전극을 직접 두피에 부착하였고, 모든 전극은 귀를 reference 전극으로 하였다. Fp1/Fp2, F3/F4, F7/F8, Fz, C3/C4, Cz, T3/

T4, T5/T6, P3/P4, Pz, O1/O2의 전극에서 뇌파를 측정하였다(그림 1).¹⁵⁾ 수직안구전도(vertical electrooculogram)는 우안의 아래 지점에서, 수평안구전도(horizontal electrooculogram)는 우안의 외안각에서 측정되었다. 모든 전극의 임피던스는 5 k Ω 이하였다. 표본추출 속도(sampling rate)는 256 Hz, 12-bit A/D 변환기, 통과 주파수(bandpass)는 0.3~70 Hz로 설정하였다. 모든 검사는 같은 뇌파검사 기술자에 의해 수행되었다.

정량화 뇌파를 측정하기 위하여, 획득된 데이터에서 숙련된 뇌파 분석 전문가가 잡파 없는 60 에폭(epoch)을 추출하였고, 각 에폭당 약 2초간의 데이터가 포함되므로 한 환자당 약 120초 기간 동안의 뇌파 결과가 분석을 위해 선택되었다.

정량적 분석에는 Complexity 2.0(Laxtha, Inc., Daejeon, Korea)이 이용되었다. 분석을 위하여 fast fourier 변환을 시행하고 파워 스펙트럼 분석(power spectrum analysis)을 실시하였다. 뇌파 분석을 위하여 델타파(delta wave) 0.5~4 Hz, 세타파(theta wave) 4~8 Hz, 시그마파(sigma wave) 12~16 Hz, 베타파(beta wave) 16~32 Hz, 감마파(gamma wave) 32~48 Hz의 주파수 영역을 사용하였다. 뇌파의 절대파워(magnitude) 값의 제공근이 microvolt(μ V)로 계산되었으며, 각 뇌파의 상대력(relative power)은 특정 부위의 전기적 힘을 전체 영역에서의 전기적 힘으로 나눈 값으로 정의하였다.

평가 도구

Young 조증 평가 척도(Young Mania Rating Scale, YMRS)

YMRS는 조증 증상의 심각도를 평가하기 위해 개발된 11개 항목의 임상가 평정 척도이다. 기분 과민성, 발화 속도, 사고 증상, 공격적 행동의 4개 항목은 0~8점으로, 고양된 기분, 증가된 활동, 성적 흥미, 수면, 언어 증상, 전반적 상태, 병식의 7개 항목은 0~4점으로 평가한다. 점수가 높을수록 조증 증상이 심하다는 것을 의미한다.¹⁶⁾

Hamilton 우울 평가 척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)

HAM-D는 Hamilton^{17,18)}에 의해 1960년 개발되어 1980년에 개정되었다. 우울 증상을 평가하기 위해 개발된 17개 항목의 임상가 평정 척도이다. 우울, 자살 사고, 죄책감, 활동력, 초조, 정신운동 지체, 불안 등의 9개 항목은 0~4점으로 평가하고, 불면증, 신체 증상, 성적인 증상, 체중감소, 병식 등의 8개 항목은 0~2점으로 평가한다. 본 연구에서는 Yi 등¹⁹⁾이 표준화한 HAM-D를 사용하였다.

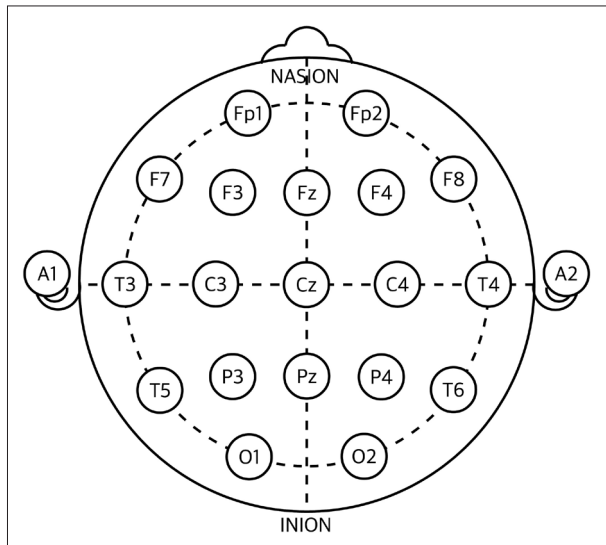


Fig. 1. The placement of electroencephalography electrodes : the international 10-20 system. Standardized location and nomenclature of the electrodes (adapted from wikipedia, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:21_electrodes_of_International_10-20_system_for_EEG.svg).

Table 1. General demographic and clinical characteristics of the study population

Characteristic	Bipolar disorder (n=24)	Healthy controls (n=24)	Statistics
General demographic characteristics			
Age	30.9±7.4	29.9±5.7	p=0.63
Gender (male/female)	12/12	12/12	$\chi^2=0.00$, p=1.00
Total duration of illness (years)	3.64±3.3	-	-
Duration of the current episode (weeks)	7.5±6.6	-	-
The number of mood episodes*	2.0±1.1	-	-
The number of admissions	1.0±0.2	-	-
Clinical characteristics			
Uric acid levels (mg/dL)	4.9±1.3	4.2±0.9	p<0.05
YMRS	34.3±9.1	2.2±1.3	p<0.001
HAM-D	8.2±5.5	5.1±3.8	p<0.05
BDI	11.7±10.5	10.9±6.4	p=0.57
BAI	18.5±15.1	9.0±7.0	p<0.05

* : Mood episodes include manic, hypomanic, depressive episodes. YMRS : Young Mania Rating Scale, HAM-D : Hamilton Rating Scale for Depression, BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory

Beck 우울 평가 척도(Beck Depression Inventory, BDI)

BDI는 Beck 등²⁰⁾에 의해 1961년에 개발되어 1978년에 개정되었다. 본 연구에서는 Hahn 등²¹⁾이 한국판으로 변안한 것을 사용하였다. 총 21문항으로 구성되어 있는 자가보고식 검사로, 지난 2주일간 경험했던 우울과 관련된 구체적인 증상들을 각 항목당 0~3점까지 평가한다. 각 문항 점수를 모두 합산하여 총점을 구하며, 점수가 높을수록 주관적으로 경험하는 우울 증상의 정도가 심한 것을 의미한다.

Beck 불안 평가 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI)

BAI는 Beck 등²²⁾에 의해 1988년 개발된 총 21문항으로 구성된 척도로, 불안 증상을 측정하는 자가평가 척도이다. 본 연구에서는 Yook과 Kim²³⁾이 한국판으로 변안한 것을 사용하였다. 총 21문항으로 구성되어 있는 자가보고식 검사로, 불안과 관련된 구체적인 증상들을 각 항목당 0~3점까지 평가한다. 각 문항 점수를 모두 합산하여 총점을 구하며, 점수가 높을수록 주관적으로 경험하는 불안 증상의 정도가 심한 것을 의미한다.

통계분석

통계분석은 Stata/SE 12.1 통계분석 패키지(StataCorp LP, College Station, TX, USA)를 이용하였다. 표본 크기가 작고 모집단의 정규분포가 가정되지 않아 Mann-Whitney-U test와 chi-square test를 사용하여 환자군과 대조군 간의 인구학적 정보, 설문검사, 혈청 요산 농도 및 정량화 뇌파검사 결과를 비교 분석하였다. 전체 참여자와 환자군에서 혈청 요산 농도와 YMRS 점수 간의 연관성을 Spearman 상관분석(Spearman's correlation)을 이용해 분석하였다. 각 통계 검

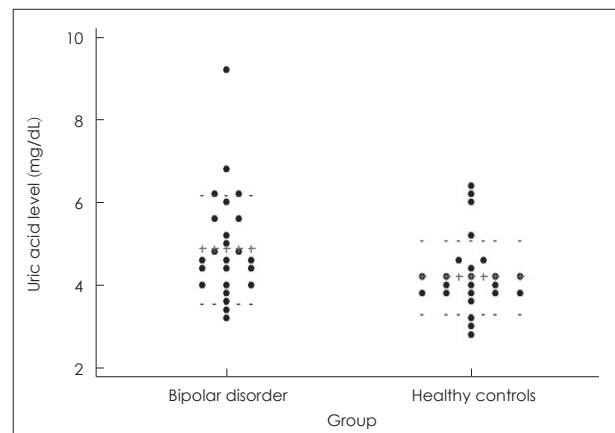


Fig. 2. The distribution of plasma uric acid levels in the patients with bipolar disorder and healthy controls.

증의 유의 수준은 $p<0.05$ (two-tailed)로 하였다.

결 과

사회 인구학적 특성

연구 대상자는 총 48명으로 환자군 24명과 대조군 24명으로 구성되어 있으며 두 군 모두 남자 12명, 여자 12명이었다. 설문 결과 환자군의 YMRS(환자군 vs. 대조군, 34.3±9.1 vs. 2.2±1.3 ; $p<0.001$)(표 1), HAM-D(8.2±5.5 vs. 5.1±3.8, $p<0.05$), BAI(18.5±15.1 vs. 9.0±7.0 ; $p<0.05$) 점수가 대조군에 비하여 높게 나타났으며, BDI(11.7±10.5 vs. 10.9±6.4 ; $p=0.57$) 점수는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 환자군은 대조군에 비해 혈청 요산의 농도가 유의하게 높았다(4.9±1.3 vs. 4.2±0.9 ; $p<0.05$). 환자군과 대조군 각각의 혈청 요산 농도의 분포는 그림 2와 같다.

조증 증상 척도와 혈청 요산 농도의 상관관계

모든 대상을 포함하여 분석 시 YMRS로 평가된 조증 증상의 정도와 혈청 요산의 농도는 양적 상관관계의 경향성을 보였으나, 통계적으로 유의한 정도는 아니었다($r=0.275$, $p=0.06$)(그림 3A). 환자군에서 혈청 요산의 농도와 YMRS 점수 사이에서 의미 있는 관련성은 보이지 않았다($r=0.104$, $p=0.63$)(그림 3B).

정량화 뇌파의 각 구간별 상대력과 조증 증상 척도의 상관관계

환자군에서 대조군에 비하여 F4, P4, O1, T6 및 O2 전극에서 델타파의 상대력이 더 낮은 것으로 나타났으며, T6와 O2 전극에서 알파파의 상대력이 더 낮은 것으로 나타났다($p<0.05$)(표 2). 환자군에서 대조군에 비하여 Fp1, C3, C4, Pz 전극에서의 베타파의 상대력과 Fp1에서의 감마파의 상대력이

더 높은 것으로 나타났다($p<0.05$)(표 2). 환자군에서 Fp1 전극에서 측정되는 베타파의 상대력($r=0.467$, $p<0.05$)(그림 4A)과 감마파의 상대력($r=0.412$, $p<0.05$)(그림 4B)은 YMRS 점수와 양의 상관관계를 보였다.

고 찰

본 연구의 핵심적인 결과는 다음과 같다. 첫째, 양극성 장애 환자군에서 혈청 요산 농도의 증가가 있었고, 모든 참여자를 대상으로 분석하였을 때 요산의 농도가 높을수록 조증 임상 증상이 심한 경향성이 추정되었다. 둘째, 환자군의 뇌파에서 우측 전두-측두-후두부에 걸쳐 델타파와 알파파의 상대력이 감소하고 좌측 전전두부에서 베타파와 감마파의 상대력이 증가해 있었다. 특히 좌측 전전두부에서 베타파와 감마파의 상대력과 조증 증상 심각도 사이에 양적 상관성이

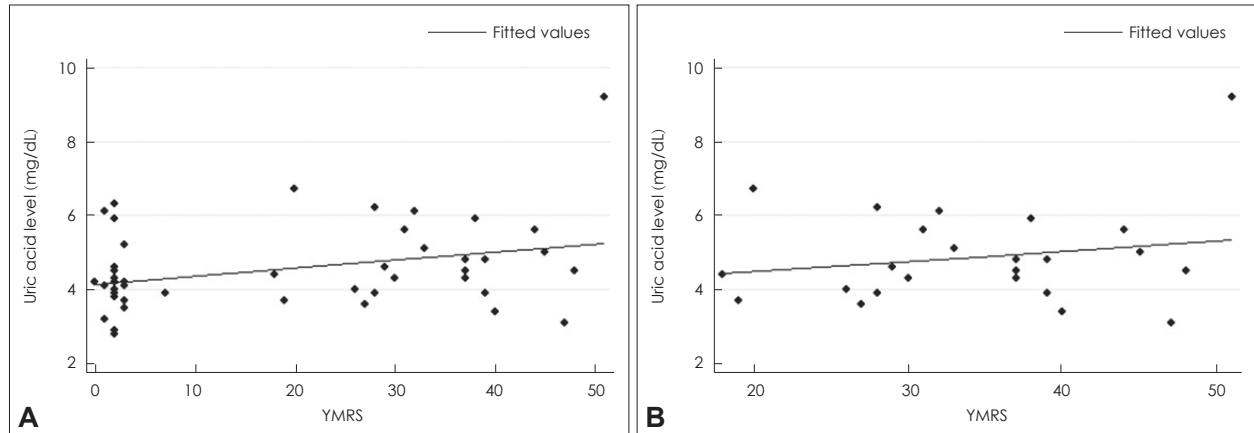


Fig. 3. The relationship between uric acid levels and YMRS scores tested with Spearman's correlations (A) in total participants and (B) in patients with bipolar disorder. A : $r=0.275$, $p=0.06$. B : $r=0.104$, $p=0.63$. YMRS : Young Mania Rating Scale.

Table 2. The relative power of different frequency bands that showed statistically significant differences in between patients with current manic episode and healthy controls

Band	Lead	Bipolar disorder	Healthy controls	Statistics
Delta	F4	0.322±0.371	0.768±0.149	$p<0.001$
Delta	P4	0.344±0.247	0.510±0.128	$p<0.05$
Delta	O1	0.437±0.188	0.565±0.193	$p<0.05$
Delta	T6	0.418±0.170	0.518±0.111	$p<0.05$
Delta	O2	0.365±0.165	0.554±0.176	$p<0.001$
Alpha	T6	0.203±0.101	0.320±0.183	$p<0.05$
Alpha	O2	0.197±0.128	0.356±0.184	$p<0.05$
Beta	Fp1	0.020±0.019	0.011±0.005	$p<0.05$
Beta	C3	0.065±0.032	0.046±0.018	$p<0.05$
Beta	C4	0.063±0.029	0.049±0.017	$p<0.05$
Beta	Cz	0.100±0.055	0.059±0.026	$p<0.001$
Beta	Pz	0.099±0.045	0.068±0.025	$p<0.01$
Gamma	Fp1	0.008±0.005	0.005±0.003	$p<0.05$

F : Frontal lobe, P : Parietal lobe, O : Occipital lobe, T : Temporal lobe, Fp : Frontopolar area, C : Central, Cz : Central mid line, Pz : Parietal mid line

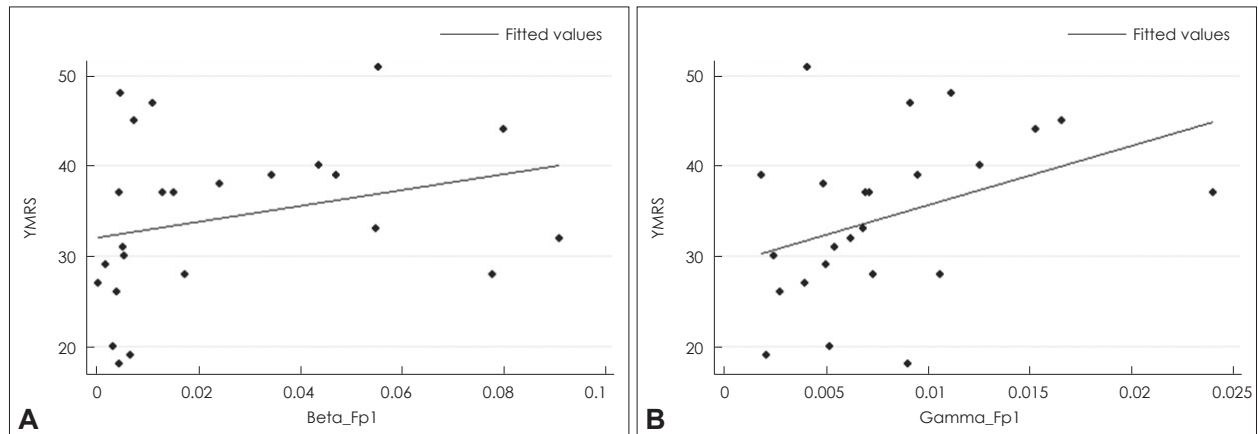


Fig. 4. The relationship between (A) relative power of beta band and (B) relative power of gamma band in left frontal region (Fp1) and YMRS scores tested with Spearman's correlations in patients with bipolar disorder. A : $r=0.467$, $p<0.05$. B : $r=0.412$, $p<0.05$. YMRS : Young Mania Rating Scale.

있는 것으로 나타났다.

혈청 요산 농도의 증가는 퓨린계의 회전을 증가와 아데노신 전달의 감소를 나타내는 표지자이다. 중추신경계 내의 아데노신계는 다양한 신경전달물질의 분비를 억제하고 신경의 흥분을 억제하는 역할을 하며, 그 기능의 장애는 조증 증상의 발생으로 이어질 수 있다.^{4,6)} 본 연구에서는 조증 환자를 대상으로 정상 대조군과의 비교 관찰을 통해 퓨린계 대사의 중요한 표지자인 혈청 요산 농도가 유의하게 차이가 있음을 확인하였다. 이는 퓨린계 시스템의 기능 이상이 양극성 장애 발생에 중요한 역할을 한다는 가설을 제시한 기존 연구 결과와 일치하는 결과라 할 수 있다. Albert 등²⁴⁾은 양극성 장애 환자의 모든 삽화 기간과 무증상 기간 동안 기타 정신질환 환자에 비해 혈청 요산 농도가 높다고 보고하였다. 반대로 De Berardis 등²⁵⁾은 조증 삽화일 때만 혈청 요산 농도가 높고 우울증 삽화와 정상 기분 상태일 때는 관련성이 없다고 보고하였다. 혈청 요산 농도가 양극성 장애에서 성향표지자(trait marker)인가 상태표지자(state marker)인가에 대한 문제는 아직 논란으로 남아 있다. 앞으로의 추가적인 연구를 통해 혈청 요산 농도와 양극성 장애에서 기분 삽화, 임상 증상, 치료 반응 등에 대한 연관성 연구가 이어지게 된다면 양극성 장애의 병태생리에 대한 견식이 보다 확장될 수 있을 것이다. 또한 기존의 연구에서 혈청 요산 농도의 상승이 기분 고양, 과민성 기질 증상과 연관성이 있다고 보고되었는데,²⁶⁾ 본 연구에서도 역시 이러한 이전 연구의 결과와 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 다만, 혈청 요산 농도와 조증 임상 증상의 비교를 보면, 실험 참여 전체군을 대상으로 한 분석 결과에서는 요산의 농도가 높을수록 조증 임상 증상이 심한 경향성을 보였으나, 조증 환자군만을 대상으로 했을 때는 이러한 경향성이 관찰되지 않았다. 이는 환자군의 적은 숫자로

인해 유의한 결과를 얻지 못하였을 가능성이 있다. 또한 광범위한 조증의 증상 중 특정 증상, 예를 들어 기분 고양, 과다 행동, 충동성 등의 증상을 각각 혈청 요산 농도와 비교하는 연구를 좀 더 자세히 시행해 볼 필요가 있을 것으로 보인다.

알파파와 세타파는 수면이나 명상 중에 증가하는 안정 상태의 뇌파이며 수면 박탈 등의 이상 상태에서 감소한다. 반대로 베타파는 촉진성 뇌파로 안정 상태보다 수면 박탈 자극 이후 증가하며 뇌의 과활성, 흥분 상태에서 증가하게 된다.²⁷⁾ 감마파는 베타파와 마찬가지로 촉진성 뇌파로 증가 시 기본적인 인지기능, 집중, 동작기억 등의 뇌활성을 저해하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 본 연구에서 환자군의 정량화 뇌파 분석 결과, 좌측 전전두부의 베타파와 감마파의 상대력 증가와 우측 전두-측두-후두부의 알파파와 델타파의 상대력 감소가 나타났다. 좌반구의 활성화는 접근동기(approach motivation), 긍정적인 정서 및 기억과 관련이 있다고 알려져 있으며, 반대로 우반구의 활성화는 회피동기(avoidance motivation), 위축 및 부정적 정서와 관련이 있다고 알려져 있다.^{29,30)} 그리고 베타파와 감마파는 촉진성 뇌파에 해당하고 델타파와 알파파는 억제성 뇌파에 해당한다.³¹⁾ 본 연구에서 조증 환자군에게 나타난 좌측 전전두부의 베타파와 감마파의 상대력 증가와 우측 전두-측두-후두부의 알파파와 델타파의 상대력 감소의 소견은 두뇌의 전반적인 흥분성 신경 조절 상태를 시사한다. 아직까지는 양극성 장애 조증 삽화의 뇌파에 대한 명확하고 일관된 양상은 정확히 규명된 바가 없지만, 알파파의 감소가 관찰된다는 연구 결과는 과거에도 꾸준히 제기되어 왔으며, 이는 두뇌의 전반적인 과활성화를 의미한다고 해석할 수 있다.³²⁾ 또한, 본 연구에서 뇌파와 임상 증상을 비교한 결과 좌측 전전두부의 베타파와 감마파의 상대력 크기가 조증 임상 증상 척도와 양의 상관관계를 보였는

데, 이러한 결과를 통하여 좌측 전전두부의 과활성화가 좌뇌의 기분상승 효과와 연관이 있을 것으로 추정해볼 수 있다. 양극성 장애에서 보이는 기분 증상과 충동 조절 문제가 전두엽 부위의 기능 이상과 연관이 있다는 것은 지속적으로 보고되어 왔다.³³⁾ Strakowski 등³³⁾이 발표한 양극성 장애 환자와 정상 대조군의 뇌영상 연구들에 대한 종설에서 양극성 장애 환자군에게 구조적 뇌영상 검사인 전산화단층촬영과 자기공명영상에서는 전두엽의 구조적 이상이 나타나고 기능적 뇌영상 검사인 자기공명분광분석에서는 전두엽과 기저핵의 대사 이상이 나타난다는 연구 결과가 있었다.³⁴⁾ 정상 대조군과 비교한 양극성 장애 조증 환자군에서의 뇌파 변화 소견은 양극성 장애에서의 뇌활성화, 뇌연결성의 이상을 간접적으로 보여주는 신경생리학적인 결과라고 할 수 있다. 본 연구에서 전두엽 부위의 베타파와 감마파의 상대력이 임상 증상과의 유의한 양적 관계를 보였으며, 이는 전두엽 뇌파 소견이 조증 삽화 시의 임상 증상을 반영하는 지표로서 중요한 의미를 가질 가능성을 시사한다.

이 연구의 첫 번째 제한점으로는 환자군의 양극성 장애의 유병 기간 및 약물 복용력에 대한 통제가 이루어지지 않았다는 점이다. 본 연구에서는 현재 시점에서 조증 삽화를 진단 받은 경우 과거 삽화의 내용과 횟수에 관계 없이 실험에 참여하였는데 유병 기간이 길고 과거 삽화 경험이 많을 경우 질병에 의한 장기적인 뇌 기능의 변화로 뇌파의 이상 소견을 야기할 수 있으며, 기분조절제 및 항정신병 약물 등에 장기간 동안 노출된 경력이 있을 경우 뇌파 소견 및 혈청 요산 농도의 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상된다. 약물에 대한 영향을 최소화하기 위해 연구 참여 6개월 이내에 약물 복용력이 있는 환자는 제외함으로써 단기간 동안의 약물 복용에 대한 통제는 이루어졌으나 그 이전 과거력 및 복용력에 대한 고려가 충분히 이루어지지 못하였다. 향후 약물 투약 경험 없는 조증 삽화를 처음 겪는 환자군을 대상으로 한 연구가 이루어질 필요가 있다. 두 번째 제한점으로는 작은 표본의 크기를 들 수 있다. 혈청 요산 농도와 조증 임상 증상의 비교에서, 전체 참여자(48명)를 대상으로는 통계적으로 유의하지는 않았지만 어느 정도의 경향성이 도출되었으나 환자군만을 대상으로 했을 때는 이러한 경향성을 보이지 않았다. 이는 두 군으로 각각 나누었을 때 더 작아진 표본 크기(각 군에 24명씩)에 기인했을 가능성이 있다. 세 번째는 환자에 대한 평가가 자기보고 평가만으로 구성되어 있다는 점이다. 대부분의 양극성 장애 조증 삽화의 환자의 경우 병식의 부재, 치료에 대한 비순응 등을 보이는 경우가 많고 연구 참여를 위한 설문 조사에 거부하여 탈락된 환자가 많았다. 설문 조사에 동의한 환자들을 대상으로 연구 결과가 얻어졌기 때문

에 상대적으로 증상이 심하지 않은 환자들이 많이 포함되었을 가능성이 있다.

결론

본 연구에서는 조증 환자를 대상으로 정상 대조군과의 비교 관찰을 통해 퓨린계 대사의 중요한 표지자인 혈청 요산 농도가 유의하게 차이가 있음을 확인하였다. 혈청 요산 농도의 증가는 퓨린계의 회전을 증가와 아데노신 전달의 감소를 나타내는 표지자로, 중추신경계 내의 아데노신계는 다양한 신경전달물질의 분비를 억제하고 신경의 흥분을 억제하는 역할을 하기 때문에 그 기능의 장애는 조증 증상의 발생으로 이어질 수 있다. 본 연구에서 시행한 정량화 뇌파 분석 결과, 전두엽 부위의 베타파와 감마파의 상대력이 임상 증상과의 유의한 양적 관계를 보였으며, 이는 전두엽 뇌파 소견이 조증 삽화 시의 임상 증상을 반영하는 지표로서 중요한 의미를 가질 가능성을 시사한다.

앞서 기술한 본 연구의 제한점에도 불구하고, 본 연구는 혈청 요산 농도와 조증, 혹은 조증과 뇌파 소견을 각각 조사한 기존 연구들과 달리, 동일한 표본을 대상으로 혈청 요산 농도, 조증 증상의 심각도 및 뇌파의 상대력을 동시에 측정하고 그 상관성을 분석하였다는 데 그 의의가 있다. 앞으로 본 연구의 제한점을 보완한 추가 연구를 통해 양극성 장애에서의 퓨린계 대사의 영향, 관련된 뇌신경학적 소견에 대한 보다 철저한 규명이 필요하다고 생각된다.

중심 단어 : 요산 · 양극성 장애 · 조증 · 정량화 뇌파.

Acknowledgments

본 연구는 한국콘텐츠진흥원의 2014년도 선정 문화기술연구개발지원사업의 지원에 의해 이루어졌음(R2014040055).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
- 2) Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. Bull World Health Organ 2000;78:515-517.
- 3) Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. Med Hypotheses 2002; 58:297-304.
- 4) Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO, et al. Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010;34:819-821.
- 5) Simonato M, Varani K, Muzzolini A, Bianchi C, Beani L, Borea PA. Adenosine A1 receptors in the rat brain in the kindling model of epi-

- lepsy. *Eur J Pharmacol* 1994;265:121-124.
- 6) Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2005;63:191-270.
- 7) Waldeck B. Effect of caffeine on locomotor activity and central catecholamine mechanisms: a study with special reference to drug interaction. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1975;36(Suppl 4):1-23.
- 8) Holmes EW, Kelley WN, Wyngaarden JB. Control of purine biosynthesis in normal and pathologic states. *Bull Rheum Dis* 1975-1976; 26:848-853.
- 9) Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Therapeutic efficacy of allopurinol in mania associated with hyperuricemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:621-622.
- 10) Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1237-1245.
- 11) Anumonye A, Reading HW, Knight F, Ashcroft GW. Uric-acid metabolism in manic-depressive illness and during lithium therapy. *Lancet* 1968;1:1290-1293.
- 12) Painold A, Faber PL, Milz P, Reininghaus EZ, Holl AK, Letmaier M, et al. Brain electrical source imaging in manic and depressive episodes of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:690-702.
- 13) Clementz BA, Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. *Psychophysiology* 1994;31:486-494.
- 14) Small JG, Milstein V, Malloy FW, Klapper MH, Golay SJ, Medlock CE. Topographic EEG studies of mania. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:59-66.
- 15) American Electroencephalographic Society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:200-202.
- 16) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
- 17) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 18) Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980;41 (12 Pt 2):21-24.
- 19) Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale(K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44: 456-465.
- 20) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- 21) Hahn HM, Yum TH, Shin YW, Kim KH, Yoon DJ, Chung KJ. A standardization study of Beck Depression Inventory in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1986;25:487-502.
- 22) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
- 23) Yook SP, Kim JS. A clinical study on the Korean version of Beck Anxiety Inventory: comparative study of patient and non-patient. *Korean J Clin Psychol* 1997;16:185-197.
- 24) Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Bogetto F, Maina G. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *J Affect Disord* 2015;173:170-175.
- 25) De Berardis D, Conti CM, Campanella D, Carano A, Di Giuseppe B, Valchera A, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:195-200.
- 26) Kesebir S, Tatlıdil Yaylacı E, Süner O, Gültekin BK. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament. *J Affect Disord* 2014; 165:131-134.
- 27) Gast H, Schindler K, Rummel C, Herrmann US, Roth C, Hess CW, et al. EEG correlation and power during maintenance of wakefulness test after sleep-deprivation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2025-2031.
- 28) Mitra S, Nizamie SH, Goyal N, Tikka SK. Evaluation of resting state gamma power as a response marker in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:630-639.
- 29) Davidson RJ. Affective style and affective disorders: perspectives from affective neuroscience. *Cognit Emot* 1998;12:307-330.
- 30) Henriques JB, Davidson RJ. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 1991;100:535-545.
- 31) Hammond DC. Neurofeedback with anxiety and affective disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005;14:105-123, vii.
- 32) Degabriele R, Lagopoulos J. A review of EEG and ERP studies in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2009;21:58-66.
- 33) Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 1):148-164.
- 34) Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:376-383.