

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(4):276-286 Print ISSN 1015-4817 Online ISSN 2289-0963 www.jknpa.org

일주기리듬의 조절이상이 양극성장애의 핵심 발병 기전일까?

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실 및 의과학과, 고려대학교 시간생물학연구소

이 현 정

Is the Circadian Rhythm Dysregulation a Core Pathogenetic Mechanism of Bipolar Disorder?

Heon-Jeong Lee, MD, PhD

Department of Psychiatry and Biomedical Sciences, Korea University College of Medicine, Korea University Chronobiology Institute, Seoul, Korea

Received October 30, 2018 Revised November 6, 2018 Accepted November 7, 2018

Address for correspondence Heon-Jeong Lee, MD, PhD Department of Psychiatry and Biomedical Sciences, Korea University College of Medicine, Korea University Chronobiology Institute, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea Tel +82-2-920-6721 Fax +82-2-929-7679 E-mail leehjeong@korea.ac.kr

Circadian rhythm is a periodic and continuous change in physiological, behavioral, and mental characteristics that occurs in most organisms on the Earth, because the Earth rotates in a 24-hour cycle. The circadian system regulates daily rhythms of physiology and behavior, such as the sleep/wake cycle, body temperature, hormonal secretion, and mood. The influence of circadian rhythm is very powerful, but limited research has addressed its effects. However, many recent studies have shown that circadian dysregulation may play an important role in the pathogenesis of bipolar disorder. This review study examined current and noteworthy studies, including the authors' own works, and proposes a possible clinical application of bipolar disorder based on evidence that circadian rhythm dysregulation in bipolar disorder may be a key pathogenetic mechanism. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(4):276-286

KEY WORDS Bipolar disorder · Circadian rhythm · Pathogenetic mechanism.

서 론

다음 몇 가지 의문점은 양극성장애를 임상 현장에서 진단하고 치료하는 데 있어서 자주 관찰되는 현상이지만, 기존의 의학적 상식으로는 그 기전을 설명하기 힘든 것들이다.

“과도한 스트레스가 우울증을 일으키는 것은 당연할 수 있지만, 스트레스가 조증을 유발하는 생물학적인 기전은 무엇일까?”, “우울증 환자가 갑자기 조증으로 전환(manic switching) 되는 현상이 어떤 기전에서 가능할까?”, “조증과 우울증 특성이 한 기분삽화 동안에 동시에 존재하는 혼재성 양상(mixed feature)은 어떻게 가능할까?”, “조증과 자살은 왜 봄에 많이 발생할까?”, “항우울제에 의한 뇌 시냅스의 신경전달물질의 증가는 수시간 내에 일어나지만, 치료 효과는 왜 지연되어 나타날까?” 저자는 이러한 현상들이 발생하는 까닭을 잘 설명할 수 있는 생물학적인 기전이 일주기리듬(circadian rhythm)이라고 생각한다.

양극성정서장애와 일주기리듬과의 연관성은 오래전부터 추정되어왔다. 정신의학 태동기에 Kraepelin은 그의 저서에서

정신질환과 수면장애의 연관성을 언급하였으며,¹⁾ 정신건강 의학과 의사라면 누구나 임상적으로 수면각성주기의 교란이 주요 정신질환 특히 기분장애의 증상과 밀접한 연관성이 있음을 경험적으로도 알게 된다. 수면 욕구의 감소가 조증삽화에서 흔히 관찰되며, 불면증이나 과면증이 우울삽화에서 흔하게 나타난다.²⁾ 양극성장애 환자들이 정상 기분상태에서도 수면 이상이 잘 관찰된다는 연구도 있다.³⁾ 그러나 수면각성주기의 교란을 보인다는 사실만으로 양극성장애에서 일주기리듬의 이상이 있다고 결론을 내리기에는 무리가 있다. 수면각성주기의 교란은 일주기리듬 이상의 일부 현상일 뿐, 일주기리듬은 훨씬 더 큰 생물학적 현상이기 때문이다.

일주기는 circadian이라는 단어를 번역한 것으로, circa는 라틴어로 ‘대략(about)’을 dian은 ‘하루(day)’를 의미한다. 그러므로 일주기는 ‘대략 하루’를 의미하며, 약 24시간의 주기를 갖는 리듬을 의미한다. 일주기리듬은 지구가 24시간 주기로 자전함에 따라 낮 밤의 주기를 갖는 것에서 기인한 현상이다. 수십억 년 전 지구에서 처음 생명체가 등장하던 때에도 지구는 하루의 주기로 자전을 하고 있었고, 매일 낮 밤의

변동이 있어왔기 때문에, 지구상의 모든 생명체는 생리적 현상과 행동에 있어 일주기리듬을 가지고 있다. 이러한 일주기리듬은 지구상의 생명체들에서 유전자 수준에서 작동하고 있으며, 이러한 일주기리듬 유전자의 작동을 초파리에서 밝혀낸 Hall, Rosbash와 Young 등의 연구자들에게 2017년 노벨생리의학상이 수여된 것은 의학 및 과학계가 마침내 일주기리듬의 큰 영향력에 주목하게된 결과라고 하겠다.⁴⁾ 인간에서도 각종 생리적 기능 및 활동에 있어서 일주기리듬이 뚜렷한데, 예를 들면 수면각성주기, 체온, 호르몬 분비, 활동, 인지기능과 기분 변동 등에 있어서 일주기리듬을 갖는다.⁵⁾ 특히 최근에 기분장애에서 일주기리듬 조절이상이 많이 보고되고 있으며, 특히 양극성장애에서 많은 연구들이 있다.^{2,6-10)}

저자는 본 중설을 통해 저자 자신의 연구를 포함하여 최근의 주목할 만한 연구들을 검토하여 양극성장애에서 일주기리듬의 변동이 핵심병리기전일 가능성을 몇 가지 증거를 토대로 제안을 하고 현재까지의 임상적인 적용 현황과 향후 전망을 살펴보고자 한다.

일주기리듬과 기전

일주기리듬은 지구가 24시간의 주기로 자전하기 때문에 지구상의 대부분의 생물에서 나타나는 주기적이며 지속적인 생리적, 행동적, 정신적 특성의 변동이다. 지구상에서 진화되어온 생명체는 24시간 주기의 낮 밤의 변화에 적응하는 자연선택에 의하여 일주기시계를 진화시켜 왔다.¹¹⁾ 이 리듬은 타고난 것이며 내적으로 발현되며,¹²⁾ 주행성(diurnal) 동물의 경우에는 외적인 zeitgeber가 없을 경우에는 24시간보다 다소 긴 주기를 갖는다. 하지만 우리가 24시간 주기에 맞춰서 사는 것은 매일 아침마다 환경에서 주어지는 빛에 의하여 매일

리듬의 주기가 약간씩 앞으로 당겨지며 24시간의 주기에 맞춰지게 되는 것이다.

포유류에서는 빛 자극이 눈의 망막에 들어오게 되면 빛에 대한 감수성을 가진 망막신경절세포(retinal ganglion cells)의 축색돌기가 빛 자극을 시교차상핵(suprachiasmatic nuclei, 이하 SCN)으로 전달되게 된다. SCN은 시신경교차부(optic chiasm) 위의 앞쪽 시상하부(anterior hypothalamus)에 위치하며, 이 SCN이 포유류의 일주기리듬의 master pacemaker이다.¹³⁾ 실제 동물실험에서 SCN을 손상시킨 경우 일주기리듬이 깨지게 되며, 여기에 다시 SCN의 세포를 이식하는 경우에 정상적인 리듬으로 회복이 된다.^{14,15)}

SCN은 내분비계와 신경계 경로를 통하여 온몸의 일주기리듬을 조절하는데, SCN으로부터 신호가 시상하부 신경핵들과 뇌의 여러 부위에 전달되어 수면각성주기, 체온조절, 호르몬 분비 등에 있어 다양한 일주기리듬들이 조절하게 된다.^{16,17)} SCN의 개별 신경세포들 하나하나씩은 각각 일주기 진동자(oscillator)로 독립적으로 자기 자신의 리듬을 조절할 수 있으며, 이들이 같이 합쳐져서 신체의 일주기리듬을 일정하게 하는 master pacemaker 역할을 하게 된다.¹⁸⁾ 코티솔과 같은 hypothalamic-pituitary-adrenal axis 호르몬, hypothalamic-pituitary-thyroid axis 호르몬, melatonin 등의 많은 호르몬들과 도파민, 에피네프린, 세로토닌과 같은 다양한 신경전달물질들 역시 일주기리듬의 조절하에 놓여있다.^{19,20)} 이런 SCN의 조절하에 있는 호르몬들과 신경전달물질들은 신체의 말초 기관들의 일주기리듬을 중추의 리듬과 맞춰서 동기화(entrain)하는데 기여한다.²¹⁾ 이런 과정에 의해 타고난 내적인 일주기리듬이 지구의 낮 밤의 변동에 동기화되는 것이다. 그리하여 우리 신체의 거의 모든 생리적인 기능과 행동 양상이 일주기리듬에 따르게 된다(그림 1).

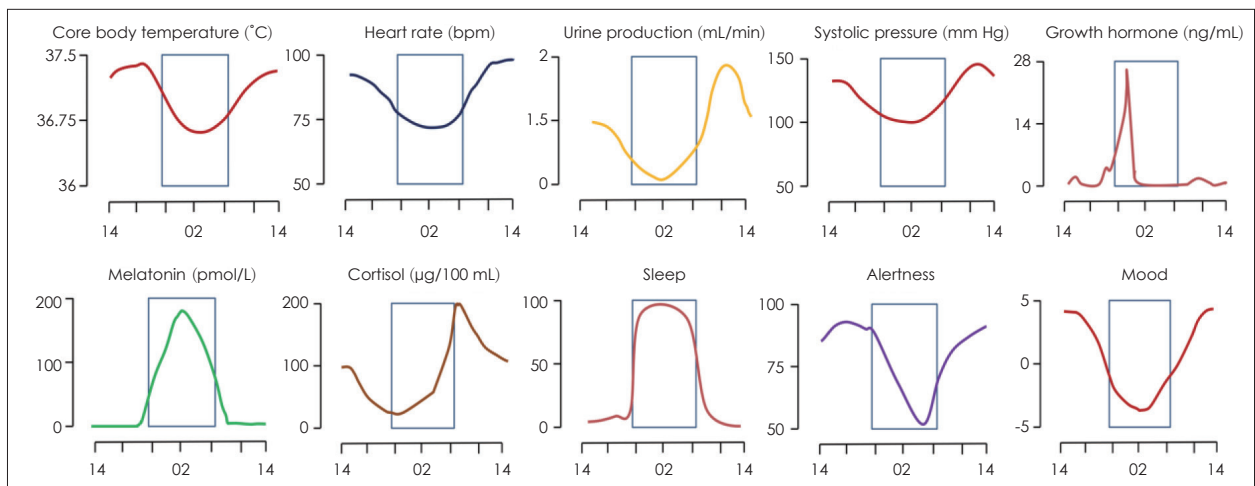


Fig. 1. Normal circadian rhythm of various physiology and behaviors in human.

만약 어떤 생명체의 내적 일주기리듬이 환경의 낮 밤의 변동에 조화롭게 리듬을 맞추지 못하는 상황이 벌어지면 어떤 현상이 벌어질까? 그런 경우가 일상에서 가능할까? 가능하다면 어떤 이유로 그런 문제가 발생하는 걸까? 이런 현상을 이해하려면 위상반응곡선(phase response curve, 이하 PRC)을 이해하여야 한다.

위상반응곡선(Phase Response Curve)

위상반응곡선(PRC)은 빛 노출 자극의 시점과 일주기리듬 위상 이동 사이의 관계를 설명하는 곡선이다. 이 곡선은 취침-기상시간, 호르몬 분비, 기분 변동, 각성도 변동 등의 일주기리듬의 변동 양상이 빛 노출 시점에 따라 앞당겨지거나 뒤로 밀려 이동하는 현상을 보여준다. 일주기리듬의 이동을 일으키는 가장 강력한 외적 요인이 빛이기 때문에 일반적으로 PRC는 빛에 대한 일주기리듬의 위상 이동 반응을 의미하지만(그림 2), melatonin 호르몬 체계를 인위적으로 복용하였을 때도 일주기리듬 위상의 이동이 일어날 수 있기 때문에 melatonin에 의한 PRC 또한 그릴 수 있다(그림 3). PRC가 중요한 이유는 이 곡선이 낮 밤의 길이가 달라지는

계절적 변화 속에서 일주기리듬이 어떻게 자연적으로 조절되는지를 보여주며, 불규칙한 빛 노출과 생활 패턴의 교란에 의하여 어떻게 생물학적 일주기리듬의 변동이 발생하지는지를 설명해 주기 때문이다. 또한 인위적으로 일주기리듬을 앞당겨지게 하거나 뒤로 밀리게 하기 위해서 빛 노출 또는 melatonin 복용을 언제 해야 하는지를 보여준다.²²⁾

우리는 아침에 강한 빛을 보면 일주기리듬을 앞당겨진다는 것과 심야에 강한 빛을 보면 일주기리듬이 뒤로 밀린다는 것은 경험적으로도 알고 있다. 그러나 얼마나 앞으로 당겨지고 또는 뒤로 밀리는지는 잘 알지 못한다. 이를 실험에 의하여 그려낸 것이 PRC이다. 그림 2는 5000~10000 Lux의 백색광을 6~7시간 동안 한차례 쪼이는 실험에 기반하여 일주기리듬의 위상이동(phase shift)을 도식화한 것이다.²³⁾ 빛 노출에 의한 일주기리듬 위상이동 정도는 빛 노출 시점에 달려있다. 물론, 빛이 얼마나 밝은지, 노출 기간, 빛의 색깔, 그리고 개인의 평소 리듬 상태와 같은 개인 특성에 따라 그 결과는 다르게 나타날 수 있다. 그림 2에서 보이듯이 심부체온 최저점(core body temperature minimum)을 전후로 일주기리듬이 밀려지고 당겨지는 현상이 교차하는 교차점이 나타난다. 이러한 교차점은 정상적으로는 잠에서 깨어나기 2~3

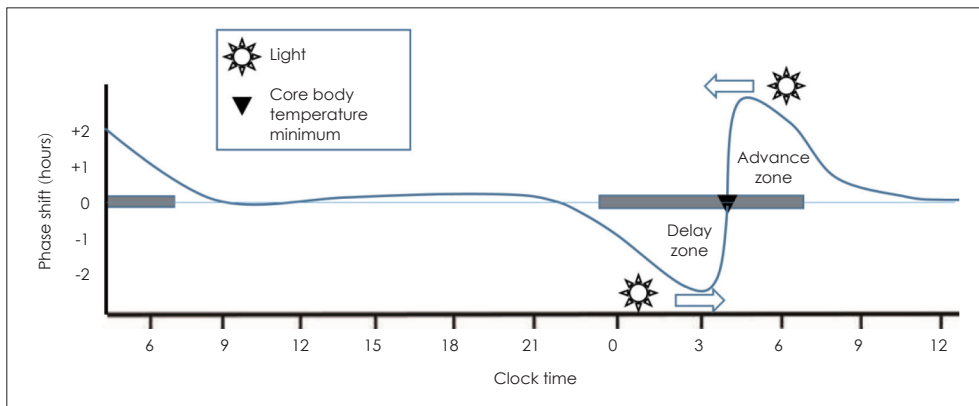


Fig. 2. Phase response curve to light.

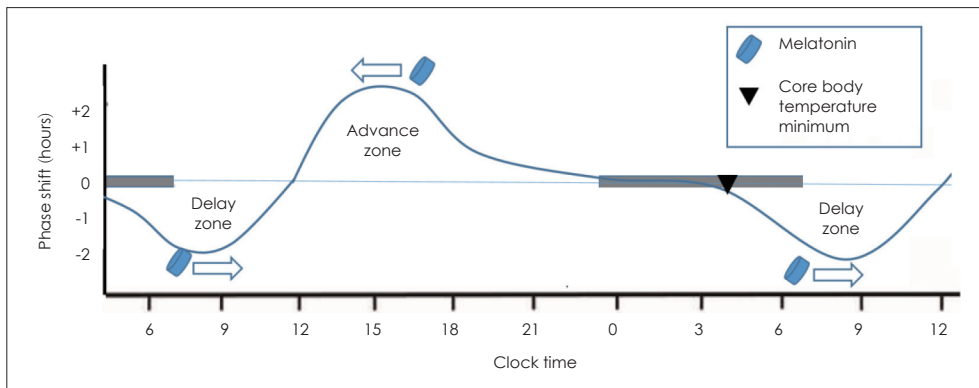


Fig. 3. Phase response curve to melatonin.

시간 전인 새벽 4시경에 발생하지만, 계절과 개인의 일주기 리듬 패턴에 따라서 달라진다.

실제 24시간보다 긴 오히려 25시간에 가까운 주기를 갖는 인간의 일주기리듬이 아침에 빛 노출이 PRC의 advance zone에 후반부에 놓이게 되기 때문에 매일 수십 분씩 일주기리듬이 앞당겨지게 되는 것이다. 주말 동안 늦잠을 자고 빛 노출이 없으면 일주기리듬은 1시간 이상 뒤로 밀릴 수 있으며 월요일이 되면 오히려 더 기상하기 힘들고 기운이 없고 우울한 이른바 “월요일병”을 호소하게 되는 것이다. 또한 겨울 내내 충분한 야외활동을 하지 않고 늦잠을 자게 되면, 일주기 생체리듬이 많이 뒤로 밀리게 되기 때문에 아침에 일찍 해가 뜨기 시작하는 봄에 리듬이 안 맞아서 몸과 마음의 컨디션을 정상화하는데 어려움을 느끼는 이른바 “춘곤증”이 나타날 수 있다.

Melatonin은 빛과 다른 방향으로 일주기리듬의 이동을 일으킬 수 있다. Melatonin은 일반 수면제와는 달리 일주기리듬을 이동시킬 수 있는데, 그러므로 이를 시차 적응을 위한 목적으로도 사용할 수 있다. 그림 3에서 보이듯이 아침 시간에 melatonin을 복용하게 되면 일주기리듬을 뒤로 밀린다. 반대로 오후 시간에 melatonin을 복용한 경우에는 일주기리듬을 앞으로 당겨지게 된다.

많은 현대인들이 낮 시간 동안 주로 실내에서 지내기 때문에 24시간의 리듬을 유지하기에 빛 노출이 충분하지 못한 경우가 흔하다. 게다가 늦잠을 자게 되면 아침 빛에 의하여 리듬을 앞당겨지는 과정을 갖지 못하여 결과적으로 일주기리듬이 뒤로 밀려질 수 있다. 또한 현대인들은 야간에는 과도한 인공의 빛을 많이 쬐이고 있다. 특히 심야시간에 너무 강한 빛을 쬐이게 되면 일주기리듬이 뒤로 많이 밀려지게 된다(그림 2).

게다가 태블릿 PC나 스마트폰의 등장은 야간에 바로 눈앞에 강한 빛을 쬐이게 되는 상황을 만들고 있다. 심야에 개인 스마트기기를 장기간 사용하면 일주기리듬이 뒤로 밀리는 상황은 더 쉽게 발생할 수 있다. 현대인이 정상적인 24시간을

맞춰서 사는 것이 점점 더 어려워지는 상황이라고 하겠다.

양극성장애에서 일주기리듬의 변동

현상학적 증거

앞서 언급한 바와 같이 양극성장애에서 있어 수면의 이상은 임상사로서 쉽게 경험하며, 여러 연구에서 확인된 바와 같다. 수면다원검사 연구에서는 조증삽화에서는 REM 수면 잠복기의 감소가 보고되었다.^{24,25)} 그러나 양극성장애 우울삽화에서는 수면다원검사 연구 결과는 일정하지 않다. 양극성장애 환자가 정상 기분상태에 있을 때도 수면의 이상이 흔히 나타나는데, 불면증²⁶⁻²⁸⁾ 뿐만 아니라 일주기리듬 수면각장애(circadian rhythm sleep-wake disorder, 이하 CRSD)가 흔히 동반되는데, CRSD 중 뒤쳐진 수면위상형(delayed sleep phase type)이 흔하다.²⁹⁾ 이는 일주기리듬의 이상이 양극성장애의 병리와 연관됨을 시사하는 소견이라고 하겠다.^{30,31)}

그림 4는 양극성장애 또는 주요기분장애에서 정상적인 기분상태의 일주기리듬이 6시간 정도 밀려있는 것을 가정하여 그려본 것이다. 이 경우 발생하는 증상은 임상적으로 우울삽화에 해당하는 현상들이 발생할 것이다. 오전 시간에 우울증상이 심하고 오후에 나아진다는 것은 이른바 우울증의 일중변동(diurnal variation)이 나타나는 기전을 보여주는 셈이다.

개인이 아침형인지 저녁형인지를 나타내는 시간형(chronotype)에 관한 연구 결과도 이와 비슷하다. 저녁형과 우울증상의 연관성이 보고되었으며,¹⁷⁾ 저자의 연구에서 극단적인 저녁형인 뒤쳐진 수면위상형 CRSD에서 계절성 우울증이 흔히 동반되는 것을 보고하였다.³²⁾ 많은 연구에서 양극성장애 환자들이 정상 기분상태에 있을 때도 저녁형 특성을 보인다는 것을 보고했으며,³³⁻³⁷⁾ 대규모 장기 추적연구에서 양극성장애가 타 정신질환이나 정상대조군에 비하여 수면시간의 변동과 저녁형 양상이 현저히 높다는 것도 보고되었다.³⁸⁾ 이러한 일주기리듬과 관련된 현상학적인 연구 결과들은 일주기리듬의 이상 특히 지연(delay)이 양극성장애의 특성 지표(trait marker)일 가능성을 보여준다고 하겠다.

호르몬의 변화

Melatonin은 송과체에서 분비되는 호르몬으로 밤에 분비가 증가하고 낮에 억제되는 전형적인 일주기변동을 보이며, SCN으로부터 조절신호가 신경절을 거쳐 송과체에서의 melatonin 분비를 조절한다.³⁹⁾ 몇몇 연구들이 양극성장애에서 melatonin 분비 이상으로 보고하였다.⁴⁰⁻⁴⁵⁾ 기분상태에 따라서 melatonin의 분비 일주기리듬의 변동을 보고하였는데, 조증에서는 melatonin의 분비의 위상(phase)이 앞당겨져 있었으

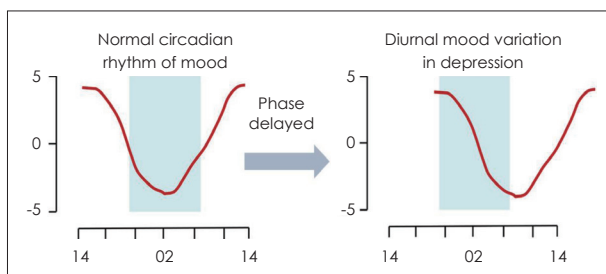


Fig. 4. Delay of a normal phase of mood circadian rhythm may induce a depressive period before noon, representing so called diurnal mood variation in depression.

며, 분비량도 증가하는 것으로 보고되었고,^{40,41)} 반대로 우울 삽화에서는 melatonin의 분비의 위상이 지연되었으며, 분비량도 감소하는 것으로 보고되었다.⁴²⁻⁴⁴⁾ 그러나 다른 연구에서는 양극성장애의 조증삽화, 우울증삽화와 정상 기분 모두에서 혈중 melatonin 농도가 정상인에서 보다 저하되었으며 기분삽화 여부에 따라서 melatonin 농도에 있어서 차이가 없다는 보고도 있다.⁴⁵⁾ 이는 melatonin이 인공적인 빛에 의하여도 쉽게 억제되는 특성이 있는 호르몬이기 때문에 채취하는 과정의 표준화의 문제일 수도 있다.

본 저자는 입원한 26명의 양극성장애 환자에서 31회의 기분삽화를 입원 초부터 회복되어 가는 과정에 따라 2주 간격으로 샘플을 모아 퇴원 직전까지 타액 내 코티솔 농도의 일주기 변동을 연구한 바 있다. 그 결과 조증에서는 약 10시간 가량의 일주기리듬의 앞당겨짐이 있었고, 혼재성삽화에서는 평균 7시간 정도 일주기리듬의 지연이, 우울증삽화에서는 4~5시간 정도의 코티솔의 일주기리듬 지연이 나타났으며, 일주기리듬 변동은 치료에 의해 정상 기분상태로 회복되어감에 따라 아침 시간에 최고치를 보이는 정상적인 리듬으로 회복되었다.⁴⁶⁾ 이 연구에 대하여는 다음에 좀 더 자세히 설명할 것이다.

유전 연구

몇몇 유전연구들이 시간유전자와 양극성장애와의 연관성을 보고하였다. *CLOCK 3111C/T* 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP)이 기분장애의 재발과 연관 있다는 연구가 있으며,⁴⁷⁾ 다른 생체시계 관련 유전자들과의 연관성을 보고한 연구들도 있다. 즉, *NR1D1*, *PER1*, *ARNTL*, *PER3*, *CRY2*, *TIMELESS* 등 여러 생체시계 유전자들이 양극성장애와 연관성이 보고되었다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 생체시계와 연관 있는 glycogen synthase kinase 3 beta(이하 *GSK3-β*) 유전자와 양극성장애의 연관성에 대한 여러 연구들도 있는데,⁵¹⁻⁵³⁾ *GSK3-β*는 생체시계 유전자들의 인산화에 관여하여 일주기리듬에 영향을 미친다고 알려져 있다. 특히 *GSK3-β*는 양극성장애의 대표적인 치료 약물인 lithium의 작용 기전과 연관성이 보고되었다.⁵⁴⁾ 하지만, *GSK3-β* 유전자 다형성이 양극성장애와 관련성이 재현되지 않기도 한다.⁵⁵⁾

전장유전체연관분석(genome-wide association studies, 이하 GWAS) 연구에서 여러 유전자좌가 양극성장애와 연관성이 보고된다.⁵⁶⁻⁵⁹⁾ GWAS에서는 일반적으로 100만 개 이상의 SNP를 테스트하므로 다중 비교(multiple comparison)의 문제가 심각하므로 때문에 일반적인 통계의 유의성인 0.05 이하보다 훨씬 낮은 수준의 5×10^{-8} 이하의 p-value를 요구한다. 양극성장애 GWAS에서도 최근 연구 대상군의 크기를

늘리면서 30여 개의 새로운 후보 유전자좌(genetic locus)가 발견되었으며 추가적인 연구들이 활발하다. 하지만 획기적인 높은 연관성을 보이는 유전자좌는 아직 발견하지 못하였으며, 이는 최근에 조현병 GWAS 연구들이 매우 유의한 결과를 보이고 있다는 점과 비교할 때 실망스러운 일이다.^{60,61)} 조현병 GWAS 연구는 지속적으로 샘플 수를 늘려 감에 따라서 혁혁한 성과를 내고 있다. 이는 질환들에 대한 GWAS 연구들의 전반을 통틀어서도 매우 돋보이는 연구성과이다. 즉, 조현병의 GWAS에서 p-value가 6×10^{-19} 의 매우 유의한 결과를 보고한 유전자좌가 있는데, 염색체 6p의 주조직적합복합체(major histocompatibility complex, 이하 MHC) 관련 영역으로 이는 면역 반응과 연관된 유전자좌이다. 이후 후속 연구에서 MHC 부위 중 보체 compliment factor 4(이하 C4)와 조현병의 연관성이 보고되었다.⁶²⁾ 이는 C4가 정상적인 시냅스가치치기(synapse pruning)에 중요한 역할을 하는 점을 고려하면 조현병의 발생이 청소년기에서 비정상적으로 과도한 시냅스가치치기에 의한 것일 가능성을 시사하는 매우 흥미로운 연구 결과이다.

하지만 양극성장애의 GWAS 결과는 양극성장애의 유전성(heritability)이 80%로 조현병 못지않게 높은 수준으로 추정됨을 감안하면, 두 질환의 높은 유전성이 나타나는 기저 기전에는 상당한 차이가 있을 가능성을 생각해볼 수 있다. 즉, 만약 생체시계의 이상이 양극성장애의 원인이라고 하더라도 양극성장애에서는 일주기리듬 자체가 없어지는 것이 아니라 위상 변동(phase shifting)이 과도하게 나타나는 것이라고 하면, 일주기리듬 조절유전자의 기능이상보다는 이를 조절하는 다양한 요인들의 영향력이 축적되어 환경적 요인과 상호작용하여 위상 변동이 과해지는 것일 가능성이 있다.

환경적 요인

양극성장애의 기전이 일주기리듬과 연관성이 있다고 하더라도, 일주기리듬은 환경적 요인, 특히 빛과 활동, 식사 시간 등의 zeitgeber에 의하여 리듬이 맞춰지기(entrain) 때문에 이를 고려해야 한다.⁶³⁾ 사회적 요인도 일주기리듬의 변동에 영향을 미치기 때문에 social zeitgeber theory가 제시되었다.⁶⁴⁾ 이는 social zeitgeber의 규칙성이 일주기리듬의 안정에 중요하며 결과적으로 일주기리듬의 안정이 기분증상의 호전을 가져온다는 이론이다. 기분장애에서 social zeitgeber의 교란이 일주기리듬의 변동을 유발하고 기분삽화의 발생을 가져온다는 보고가 있다.⁶⁵⁾ 그러나 social zeitgeber 역시 규칙적인 낮 밤의 변화속에서 햇빛이라는 가장 강력한 zeitgeber의 영향 하에 있다는 점도 중요하다.

일주기리듬의 어긋남 (Circadian Misalignment)

일주기리듬의 어긋남(circadian misalignment)과 양극성장애의 연관성에 대한 증거들이 축적되고 있다. 양극성장애에서 일주기리듬의 변동과 기분삽화의 관련성에 대하여 주목할 만한 연구들이 있는데, 양극성장애의 기분변동에 앞서 수면각성주기 이상이 선행한다는 보고가 있다.⁶⁶⁾ 수면각성주기의 불규칙성이 조증/우울증 증상을 악화시키는 것은 경험적으로도 쉽게 이해되는 부분이다. 기분삽화에서 일주기리듬의 어긋남을 생물학적 지표로 확인한 연구가 있다. 본 저자는 앞서 언급한 바와 같이 입원 치료를 받는 양극성장애 환자에서 입원 초부터 퇴원 직전까지 2주 간격으로 매 48시간 동안의 4시간 간격으로 타액의 코티솔 농도와 구강상피세포에서의 생체시계 유전자의 발현 양상을 추적하였다. 동시에 활동기록기를 손목에 착용하여 치료 기간 내 활동과 수면각성리듬의 변동을 추적 관찰하였다. 그 결과 입원 치료의 특성상 활동기록기에서 치료 기간 동안의 큰 리듬의 변동을 보여주지는 못하였지만, 타액 내 코티솔과 구강상피세포의 일주기리듬은 입원 초기 급성기 상태에서 정상패턴에서 벗어나 있었다. 즉, 조증삽화에서는 일주기리듬이 약 10시간 정도 앞당겨져 있었고, 혼재성 삽화에서는 일주기리듬이 7시간가량 뒤로 밀려져 있었으며, 우울삽화에서도 혼재성 삽화보다는 덜하지만 일주기리듬이 4~5시간 정도 밀려 있음이 관찰되었다. 그리고 이러한 일주기리듬의 위상이동은 퇴원 직전에는 모두 정상화되었다.⁴⁶⁾ 이는 매우 흥미로운 결과로 기분삽화의 원인이 일주기리듬의 위상 이동에 따른 것임을 시사하는 소견이다.

이러한 연구 결과를 토대로 본 저자는 그림 5에서 일주기리듬의 어긋남이 기분삽화의 중요 기전일 가능성을 제시하였다. 기분삽화는 과도한 기분상태가 장시간 지속이 되는 것이기 때문에, 심한 리듬의 위상 이동이 장시간 지속되는 삽화 양상을 만든다고 할 것이다. 이는 상당히 시차가 있는 지역으로 원거리 비행 후에 시차 적응에 최소 1~2주 이상이 걸리듯이, 기분삽화에서 회복하는 데 시간이 걸리는 이유를 잘 설명해준다.

항우울제에 의한 뇌의 시냅스 신경전달물질의 증가는 이미 약물 복용 후 수 시간 내에 일어나지만, 항우울효과는 보통 2주는 있어야 분명해진다. 이런 지연된 치료 반응의 원인이 일주기리듬의 정상화 시키는데 시간을 요하는 것 때문일 수 있다. 최근에 매우 빠른 즉각적인 항우울효과로 인하여 주목 받는 세 가지 치료 방법, 즉 수면박탈(sleep deprivation), 전기충격요법(electroconvulsive therapy), 케타민(ketamine)의 즉각적인 치료 효과의 공통 기전이 일주기리듬의 빠른 정상

화일 가능성이 제기된다.⁶⁷⁻⁶⁹⁾

또한 그림 5는 혼재성삽화(양상)의 병리에 대한 설명으로도 유용하다. 혼재성삽화는 우울증삽화보다는 일주기리듬이 더 많이 밀리고 조증삽화보다는 리듬이 덜 밀린 상황이며, 이는 임상적으로 혼재성양상의 삽화로 보기에는 불안정한 이유훈을 잘 보여준다. 또한 이 그림에서 조증의 경우에 일주기리듬이 많이 앞당겨진 것으로 보이지만 과연 앞당겨진 것일까 하는 의문이 있다. 저자는 앞당겨진 것으로 보이는 것이 실제로는 과도하게 밀려져서 나타난 현상이라고 해석한다. 일주기리듬이 뒤로 밀리는 현상은 비교적 쉽게 일어날 수 있지만, 앞으로 당겨지는 현상은 인위적으로도 쉽게 일으키기 힘들기 때문이다. 게다가 임상적으로도 대부분의 조증 발생에 있어 우울증이 선행된다는 점도 이런 해석을 지지한다.

또한 그림 5에서 보이는 일주기리듬 위상이동에 따른 기분삽화의 발생 및 변화를 이해하고, 여기에 더하여 앞서 살펴본 빛에 의한 위상반응곡선(PRC)를 적용하면, 왜 봄에 조증과 자살이 많이 발생하는지와 조증전환이 왜 일어날 수 있는지 이해하게 된다. 즉, 겨울 동안 우울증삽화로 일주기리듬이 많이 밀려져 있는 상태(심부체온최저점이 일출시간 이후로 많이 밀려진 상태)인 봄이 찾아오게 되면, 어느 날 갑자기 아침 일찍 강한 빛에 노출될 때 빛이 PRC의 delay zone에 걸리게 되어 일주기리듬 심한 지연이 갑자기 발생할 수 있게 된다. 기분의 심한 변동이 일어날 수 있고, 그 결과 자살과 조증 전환과 같은 일들이 생길 수 있다.⁷⁰⁾

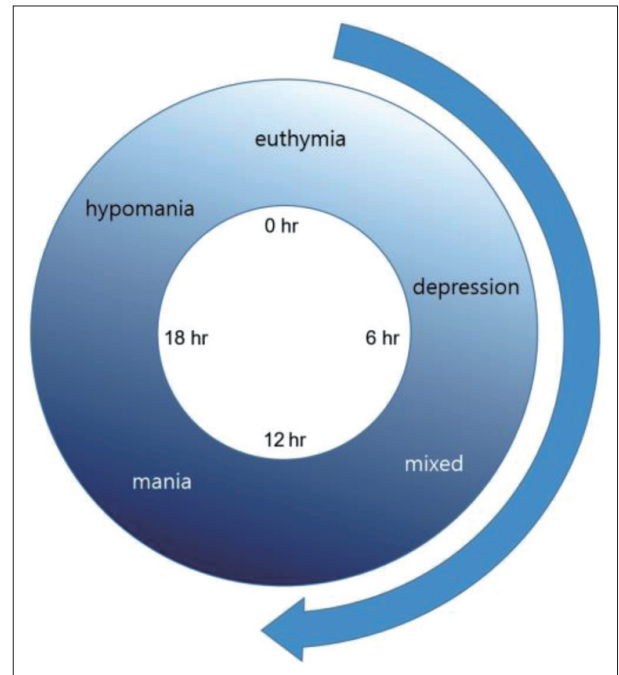


Fig. 5. The circadian misalignment hypothesis for the depressive, mixed, manic, and hypomanic episodes.

그러나 기분삽화에서 관찰되는 일주기리듬 어긋남이 기분 삽화의 원인인지 또는 결과인지는 여전히 불분명하다. 본 저자는 일주기리듬의 위상 변동이 기분장애의 상태지표(state marker)인지 특성지표(trait marker)인지를 살펴보기 위하여 젊은 정상인을 모집하여 야간에 일주기리듬을 밀리게 할 수 있는 1000 Lux의 강한 빛 환경을 만들어 일주기리듬 지연 유발 실험을 시행하였다. 또한 기분장애 취약성을 평가하기 위하여 한국어판 Korean version Mood Disorder Questionnaire (이하 K-MDQ)⁷¹⁾를 시행하였다. 그 결과 생체시계 유전자의 변동은 K-MDQ가 높은 군, 낮은 군 모두에서 유전자 발현 리듬이 4시간 정도 지연되었다. 하지만, 타액 내 코티솔 농도의 일주기리듬은 K-MDQ 점수가 높은 군에서만 위상 지연이 발생하였다.⁷²⁾ 이러한 결과는 일주기리듬의 위상 이동이 잘 생기는 특성이 기분삽화의 발생 취약성을 나타낼 가능성을 보여준 것으로, 본 저자는 일주기리듬의 심한 어긋남이 기분 장애의 중요한 병리적 기전일 것이고 제안한다.

양극성장애와 주요우울장애

일주기리듬의 어긋남은 양극성장애에서만 나타나는 현상은 아니다. 주요우울장애에서도 일주기리듬의 이동과 어긋남이 보고되고 있다. 몇몇 연구들이 양극성장애와 주요우울장애의 일주기리듬 변동 양상에 있어 차이를 보고하는데, 양극성장애에서 주요우울장애에서보다 수면각성주기의 지연이 잘 일어난다.⁷³⁾ 양극성장애와 주요우울장애 환자의 정상 기분에서 melatonin의 일주기리듬을 살펴보았을 때, 양극성장애 환자에서 melatonin의 분비리듬이 좀 더 뒤로 밀려져 있음이 보고되었다.^{42,44)} 이는 단극성우울증에서보다 양극성장애에서 일주기리듬의 위상이동이 더 뚜렷함을 보여주는 것이다. 임상에서 양극성우울증을 시사하는 소견으로 이른 발병, 양극성장애의 가족력, 잦은 기분삽화의 발생 등이 제시되지만 실제 임상상황에서 구별이 쉽지 않다.⁷⁴⁾ 한 연구에서 Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry(BRIAN)라는 척도⁷⁵⁾를 이용하여 측정된 생물학적 리듬의 변동이 단극성우울증보다는 양극성장애에서 크다고 보고하였다.⁷⁶⁾ 또한 양극성장애에는 기분의 안정기에도 주요우울장애에서 보다 생물학적 리듬의 변동을 더 보고하며, 생물학적리듬 변동이 양극성장애와 주요우울장애를 구별할 수 있는 특성 지표일 가능성을 보여준다.⁷⁷⁾

양극성장애의 예후와 일주기리듬

양극성장애의 장기적 예후와 일주기리듬 변동의 연관성을

살펴본 연구들이 있다. 일주기리듬의 급격한 변동이 첫 기분 삽화의 원인이 될 수 있다는 연구가 있다. 즉 양극성장애 고위험군에서 3년간의 장기 전향적 추적 연구에서 social zeitgeber의 교란이 첫 기분삽화의 발생을 예측한다고 보고하였다.⁷⁸⁾ Social zeitgeber의 불규칙성으로 우울 및 조증, 경조증삽화의 발생을 예측할 수 있으며, 수면각성주기의 변동이 기분삽화를 촉발하는 위험인자라는 것이 알려져 있다.^{67,79,80)} 이러한 결과는 일주기리듬의 변동을 모니터링하면 양극성장애의 기분삽화 재발을 예측할 수 있으며, 양극성장애에서 기분삽화의 예방을 위하여 일주기리듬을 잘 지키는 것이 중요하다는 사실을 보여준다고 하겠다.

일주기리듬의 치료적 적용

양극성장애의 치료에 있어서 일주기리듬을 개선시키는 방법들이 효과가 있음이 알려져 있다. 광치료(light therapy)와 어둠치료(dark therapy), 청색광 차단 안경(blue light blocking glasses) 등이 그 예이다. 이들이 치료 효과가 일주기리듬과 양극성장애의 병태생리가 밀접한 연관이 있음을 보여주는 증거일 수 있다. 기분장애에서 대표적인 치료 약물인 lithium의 경우에 아직 그 작용기전이 불확실하긴 하지만, 일주기리듬 조절이 그 주요 기전일 가능성이 보고되고 있다.⁸¹⁻⁸³⁾ Lithium이 GSK-3 β 를 억제하는 것으로 알려져 있는데 이는 lithium이 일주기리듬 조절을 할 가능성을 보여주는 것이다.

Melatonin은 일주기리듬을 조절하는 데 중요한 역할을 하며 양극성장애에서 일주기리듬 어긋남을 조절할 수 있는 중요한 치료제로 고려된다. 실제 melatonin이 수면장애뿐만 아니라 기분증상의 치료에 효과적이라는 보고도 있다.⁸⁴⁾ Melatonin MT1/MT2 수용체효현제인 agomelatine은 일주기리듬을 앞당기는 효과를 가진다고 알려져 있으며,⁸⁵⁾ 몇몇 개방 연구에서는 agomelatine이 기분 증상의 호전을 보고하였으나,^{86,87)} 최근의 무작위배정 이중맹검연구는 agomelatine의 부가요법이 위약에 비교하여 양극성우울증에서 효과적임을 보여주지는 못하였다.⁸⁸⁾ 다른 무작위배정 이중맹검연구에서 melatonin MT1/MT2 수용체 효현제인 ramelteon의 24주간의 부가요법이 양극성장애에서 우울증상 재발을 방지하는 효과가 있다고 보고하였다.⁸⁹⁾

광치료(light therapy) 부가요법이 계절성 우울증의 완화에 효과가 있음은 이미 잘 알려져 있으며,⁹⁰⁾ 치료 불응성 양극성우울증에서 광치료를 수면박탈과 lithium 투약과 병합할 경우에 우울증에 효과적이며 자살위험도 유의하게 감소함을 보고하였다.⁹¹⁾ 또한 무작위배정 이중맹검연구에서도 정오(midday)의 광치료가 양극성우울증 환자에서 우울증상을

호전시킨다는 것이 증명되었는데, 아침 광치료와 달리 조증 전환의 위험성도 보고되지 않았다.⁹²⁾

다소 생소할 수 있는 어둠치료(dark therapy)는 조증환자를 밤 시간에 어두운 방에 머물게 하여 일주기리듬을 계속적으로 뒤로 밀리게 하여 리듬을 정상적 상태로 회복시키는 치료이며, 과거에 몇몇 증례와 소규모 연구에서 그 효과가 보고되었다.⁹³⁻⁹⁵⁾ 최근 변형된 어둠치료(dark therapy)라고 할 수 있는 청색광 차단 안경에 대한 무작위배정 이중맹검 연구를 주목할 만한데, 야간에 청색광 차단 안경을 부가요법으로 적용할 때 조증 치료에 효과적이고 실제 임상 적용도 어렵지 않다고 보고되었다.⁹⁶⁾

불규칙한 생활이 수면각성주기의 혼란을 일으키기 때문에, 앞서 살펴본 바와 같이 social zeitgeber의 안정화가 기분 증상의 호전을 가져오고 재발도 방지할 수 있다. 이런 점에서 과거부터 보고되어온 interpersonal and social rhythm therapy (이하 IPSRT)의 양극성장애에서의 치료 및 예방효과도 주목할 만하다.^{97,98)} 또한 불면증 인지행동치료(cognitive behavior therapy, 이하 CBTI)를 양극성장애에 특화시킨 CBTI for bipolar disorder(이하 CBTI-BP)의 효과에 관한 연구도 있는데, CBTI-BP는 CBTI의 불면증 치료 기법인 수면제한요법, 자극조절요법, 이완요법, 인지치료, 수면위생교육에 더하여, IPSRT, 시간치료(chronotherapy), 동기강화상담(motivational interviewing) 등의 요소를 추가한 것으로 수면과 일주기리듬의 안정화를 모색한다. CBTI-BP가 양극성장애 재발을 줄이고, 수면과 일상생활의 기능을 향상시킨다고 보고되었다.⁹⁹⁾

최근에 저자는 wearable device를 이용하여 일주기리듬과 관련된 객관적인 활동 지표들을 실시간으로 측정하고 분석하여 치료적으로 이용하고자 하는 시도를 하고 있다. 일주기리듬과 연관된 객관적 측정 지표들의 변동과 기분증상의 변화를 기계학습(machine learning) 시켜서, 이를 통하여 양극성장애에서 기분증상의 변동을 예측하고, 기분삽화를 예방하고자 하는 것이다. 이러한 시도가 성공적일지는 좀 더 지켜 봐야 하겠지만, 일주기리듬을 효과적으로 조절하는 기술이 성공적으로 개발되어 하루빨리 양극성장애의 실제 치료에 적용될 수 있기를 기대한다.

결 론

일주기리듬의 조절이상은 양극성장애와 밀접한 연관이 있다. 이전 연구에서 우울삽화에서 일주기리듬이 뒤로 밀리고 조증에서의 일주기리듬의 앞당겨짐이 보고되었지만 조증에서의 일주기리듬의 앞당겨짐도 실제로 일주기리듬의 심한 지연에 의해 보여지는 현상일 것으로 생각된다. 아직은

일주기리듬의 비정상적인 위상이동과 그로 인한 일주기리듬 어긋남이 양극성장애의 원인인지 아니면 기분삽화에 의해 유발된 결과인지 불명확하다. 하지만 이전의 연구 결과로부터 유추하자면, 단순한 상태지표로서 기분삽화에 따른 결과로만 설명할 수는 없으며, 기분삽화가 발생하는데 기여하는 병리 기전일 가능성이 크다. 이러한 점을 고려할 때 일주기리듬의 관리는 양극성장애의 예후 증진에 큰 도움이 되며 이를 위한 효과적인 치료 방법 개발이 필요하겠다.

중심 단어 : 양극성장애 · 일주기리듬 · 발병기전.

Acknowledgments

본 논문은 한국연구재단의 바이오의료기술개발사업 연구비 지원(2017M3A9F1031220) 및 보건산업진흥원 정신건강기술개발사업 단 연구비 지원(HM14C2606)에 의하여 이루어짐.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Kraepelin E. Über Sprachstörungen im Traume. Leipzig: Engelmann; 1906.
- 2) Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165:820-829.
- 3) Ng TH, Chung KF, Ho FY, Yeung WF, Yung KP, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015; 20:46-58.
- 4) Nobelprize.org [homepage on the Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary>.
- 5) Linkowski P. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:191-197.
- 6) Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:459-472.
- 7) Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: a review on bipolar disorder and circadian cycles. *J Affect Disord* 2015;185:219-229.
- 8) Melo MC, Garcia RF, Linhares Neto VB, Sá MB, de Mesquita LM, de Araújo CF, et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2016;83:211-219.
- 9) Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:46-58.
- 10) Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:21.
- 11) Paranjpe DA, Sharma VK. Evolution of temporal order in living organisms. *J Circadian Rhythms* 2005;3:7.
- 12) Wever RA. Characteristics of circadian rhythms in human functions. *J Neural Transm Suppl* 1986;21:323-373.
- 13) Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42:201-206.
- 14) Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990;247: 975-978.
- 15) Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN. A diffusible coupling

- signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature* 1996;382:810-813.
- 16) Son GH, Chung S, Kim K. The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Front Neuroendocrinol* 2011; 32:451-465.
 - 17) Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med* 2005;37:196-205.
 - 18) Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995;14:697-706.
 - 19) Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res* 1999;54:97-130; discussion 130-132.
 - 20) Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107: 20541-20546.
 - 21) Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000;289:2344-2347.
 - 22) Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3325-3331.
 - 23) Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003; 549:945-952.
 - 24) Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburger FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:267-273.
 - 25) Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:378-383.
 - 26) Gershon A, Thompson WK, Eidelman P, McGlinchey EL, Kaplan KA, Harvey AG. Restless pillow, ruffled mind: sleep and affect coupling in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol* 2012;121: 863-873.
 - 27) Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005;162:50-57.
 - 28) Rocha PM, Neves FS, Corrêa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2013;54:1003-1008.
 - 29) Steinan MK, Morken G, Lagerberg TV, Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, et al. Delayed sleep phase: an important circadian subtype of sleep disturbance in bipolar disorders. *J Affect Disord* 2016;191: 156-163.
 - 30) Lee HJ, Son GH, Geum D. Circadian rhythm hypotheses of mixed features, antidepressant treatment resistance, and manic switching in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2013;10:225-232.
 - 31) Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:673-682.
 - 32) Lee HJ, Rex KM, Nievergelt CM, Kelsøe JR, Kripke DF. Delayed sleep phase syndrome is related to seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2011;133:573-579.
 - 33) Boudebesse C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int* 2013;30:1042-1049.
 - 34) Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008;10:271-275.
 - 35) Baek JH, Kim JS, Kim MJ, Ryu S, Lee K, Ha K, et al. Lifetime characteristics of evening-preference and irregular bed-rise time are associated with lifetime seasonal variation of mood and behavior: comparison between individuals with bipolar disorder and healthy controls. *Behav Sleep Med* 2016;14:155-168.
 - 36) Wood J, Birmaher B, Axelson D, Ehmann M, Kalas C, Monk K, et al. Replicable differences in preferred circadian phase between bipolar disorder patients and control individuals. *Psychiatry Res* 2009;166: 201-209.
 - 37) Giglio LM, Magalhães PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* 2010; 14:153-155.
 - 38) Seleem MA, Merranko JA, Goldstein TR, Goldstein BI, Axelson DA, Brent DA, et al. The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17: 392-402.
 - 39) Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
 - 40) Nováková M, Praško J, Látalová K, Sládek M, Sumová A. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord* 2015;17:303-314.
 - 41) Lewy AJ. Circadian misalignment in mood disturbances. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:459-465.
 - 42) Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:572-579.
 - 43) Dallaspesza S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:488-493.
 - 44) Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TK, Hermens DF, et al. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry* 2013;28:412-416.
 - 45) Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996;63:219-222.
 - 46) Moon JH, Cho CH, Son GH, Geum D, Chung S, Kim H, et al. Advanced circadian phase in mania and delayed circadian phase in mixed mania and depression returned to normal after treatment of bipolar disorder. *EBioMedicine* 2016;11:285-295.
 - 47) Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B:23-26.
 - 48) Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadvnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:234-241.
 - 49) Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, Kupfer DJ, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006;5:150-157.
 - 50) Nievergelt CM, Kripke DF, Remick RA, Sadvnick AD, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Examination of the clock gene cryptochrome 1 in bipolar disorder: mutational analysis and absence of evidence for linkage or association. *Psychiatr Genet* 2005;15:45-52.
 - 51) Benedetti F, Bemasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, et al. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2004;355:37-40.
 - 52) Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett* 2004; 368:123-126.
 - 53) Kaladchibachi SA, Doble B, Anthopoulos N, Woodgett JR, Manoukian AS. Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar

- disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *J Circadian Rhythms* 2007;5:3.
- 54) O'Brien WT, Klein PS. Validating GSK3 as an in vivo target of lithium action. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1133-1138.
 - 55) Lee KY, Ahn YM, Joo EJ, Jeong SH, Chang JS, Kim SC, et al. No association of two common SNPs at position -1727 A/T, -50 C/T of GSK-3 beta polymorphisms with schizophrenia and bipolar disorder of Korean population. *Neurosci Lett* 2006;395:175-178.
 - 56) Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genomewide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:197-207.
 - 57) Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40:1056-1058.
 - 58) Stahl E, Forstner A, McQuillin A, Ripke S, Ophoff R, Scott L, et al. Genomewide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *bioRxiv* 2017;173062.
 - 59) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2018;23:639-647.
 - 60) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-427.
 - 61) Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
 - 62) Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-183.
 - 63) Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide SY, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleepwake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014;307:R546-R557.
 - 64) Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:948-952.
 - 65) Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:176-186.
 - 66) Bauer M, Grof P, Rasgon N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:160-167.
 - 67) Kim SH, Park HG, Jeong SH, Kang UG, Ahn YM, Kim YS. Electroconvulsive seizure alters the expression and daily oscillation of circadian genes in the rat frontal cortex. *Psychiatry Investig* 2018;15:717-726.
 - 68) Duncan WC Jr, Slonena E, Hejazi NS, Brutsche N, Yu KC, Park L, et al. Motor-activity markers of circadian timekeeping are related to ketamine's rapid antidepressant properties. *Biol Psychiatry* 2017;82:361-369.
 - 69) Orozco-Solis R, Montellier E, Aguilar-Arnal L, Sato S, Vawter MP, Bunney BG, et al. A circadian genomic signature common to ketamine and sleep deprivation in the anterior cingulate cortex. *Biol Psychiatry* 2017;82:351-360.
 - 70) Cho CH, Lee HJ. Why do mania and suicide occur most often in the spring? *Psychiatry Investig* 2018;15:232-234.
 - 71) Jon DI, 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.
 - 72) Cho CH, Moon JH, Yoon HK, Kang SG, Geum D, Son GH, et al. Molecular circadian rhythm shift due to bright light exposure before bedtime is related to subthreshold bipolarity. *Sci Rep* 2016;6:31846.
 - 73) Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF, Scott EM, et al. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2013;145:260-263.
 - 74) Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, Shirakawa O. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord* 2015;174:535-541.
 - 75) Cho CH, Jung SY, Kapczynski F, Rosa AR, Lee HJ. Validation of the Korean version of the biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry. *Psychiatry Investig* In press 2018.
 - 76) Duarte Faria A, Cardoso Tde A, Campos Mondin T, Souza LD, Magalhaes PV, Patrick Zeni C, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: a community study with drug-naïve young adults. *J Affect Disord* 2015;186:145-148.
 - 77) Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, et al. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J Affect Disord* 2017;220:57-61.
 - 78) Alloy LB, Boland EM, Ng TH, Whitehouse WG, Abramson LY. Low social rhythm regularity predicts first onset of bipolar spectrum disorders among at-risk individuals with reward hypersensitivity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:944-952.
 - 79) Shen GH, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord* 2008;10:520-529.
 - 80) Ng TH, Chung KF, Ng TK, Lee CT, Chan MS. Correlates and prognostic relevance of sleep irregularity in interepisode bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2016;69:155-162.
 - 81) Vahníe CA, McClung CA. Circadian rhythm disturbances in mood disorders: insights into the role of the suprachiasmatic nucleus. *Neural Plast* 2017;2017:1504507.
 - 82) Kripke DF, Mullaney DJ, Atkinson M, Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives. *Biol Psychiatry* 1978;13:335-351.
 - 83) Hirota T, Lewis WG, Liu AC, Lee JW, Schultz PG, Kay SA. A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:20746-20751.
 - 84) Bersani G, Garavini A. Melatonin add-on in manic patients with treatment resistant insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:185-191.
 - 85) Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G. Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:298-304.
 - 86) Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:243-251.
 - 87) Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C; Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord* 2007;9:628-635.
 - 88) Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, Bourin M, de Bodinat C, Laredo J, et al. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabilizer in bipolar I depression: randomised double-blind placebo controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;208:78-86.
 - 89) Norris ER, Burke K, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;144:141-147.
 - 90) Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal

- depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005;10:647-663; quiz 672.
- 91) Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:133-140.
- 92) Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, Diler RS, Dills JJ, Luther J, et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:131-139.
- 93) Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998;43:822-828.
- 94) Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry* 1999;45:1075-1077.
- 95) Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Dotoli D, Bernasconi A, Cigala-Fulgosi M, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005;7:98-101.
- 96) Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, Schoeyen H, Leskauskaite I, Bjørke-Bertheussen J, et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2016;18:221-232.
- 97) Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:996-1004.
- 98) Frank E, Swartz HA, Boland E. Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:325-332.
- 99) Harvey AG, Soehner AM, Kaplan KA, Hein K, Lee J, Kanady J, et al. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2015;83:564-577.