

정신병적 증상 동반 여부에 따른 1형 양극성장애 환자의 정동기질 특성

연세대학교 의과대학 정신과학교실¹, 의학행동과학연구소², 한림대학교 의과대학 정신과학교실³

김우정¹ · 김경란^{1,2} · 유 빈^{1,2} · 국소담¹ · 하라연^{1,2}

이경수³ · 이 은^{1,2} · 석정호^{1,2} · 전덕인³ · 조현상^{1,2}

Affective Temperaments in Bipolar I Disorder Patients with or without Psychotic Symptoms

Woo-Jung Kim, MD¹, Kyung-Ran Kim, MD, PhD^{1,2}, Vin Ryu, MD^{1,2}, So-Dahm Kook, MD¹,

Ra-Yeon Ha, MD^{1,2}, Kyung-Soo Lee, MD³, Eun Lee, MD, PhD^{1,2},

Jeong-Ho Seok, MD, PhD^{1,2}, Duk-In Jon, MD, PhD³ and Hyun-Sang Cho, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, ²The Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : It has been known that in bipolar I disorder, there are some clinical and neurobiological differences between patients with or without a history of psychotic symptoms. This study aimed to investigate the differences of affective temperaments measured by the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) between bipolar I disorder patients with and without psychotic symptoms. **Methods** : 52 bipolar patients with bipolar I disorder and 32 normal controls were enrolled in this study. Except for irritable temperaments which was tested by Kruskal-Wallis test, one-way ANOVA were used to compare each subscale of TEMPS-A among psychotic bipolar patients (N=23), nonpsychotic bipolar patients (N=29), and normal controls. Then post-hoc analyses were done. **Results** : When compared among the 3 groups, cyclothymic temperament scores were significantly higher in nonpsychotic patients than normal controls. And irritable temperament scores in nonpsychotic patient group were significantly higher than the other groups. There were no significant differences in depressive, hyperthymic, and anxious temperament scores among the 3 groups. **Conclusion** : We found that bipolar I disorder patients without psychotic symptoms have some different affective temperaments compared with psychotic bipolar patients and normal controls. These results suggest that even a same diagnostic group, bipolar I disorder, may have differences in their temperaments across the subgroups. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2010;8:113-119)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Psychotic symptoms · Affective temperaments · TEMPS-A.

서 론

양극성장애는 증상이나 치료반응, 경과 및 예후 등의 임상양상이 다양하여, 그 아형이나 세부진단 등에 따라 생물학적으로 동질적이지 않은 질환군일 가능성이 대두되고 있다. 특히, 1형 양극성장애 환자의 약 반수에서 유의한 기간

동안 정신병적 증상이 나타나는데,¹⁾ 정신병적 증상이 동반된 1형 양극성장애 환자(이하 정신병적 환자군)의 경우 정신병적 증상이 동반되지 않은 1형 양극성장애 환자(이하 비정신병적 환자군)의 경우보다 기분증상의 심각도가 높고, 입원횟수가 많은 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 몇몇 연구들에서는 정신병적 환자군에서 비정신병적 환자군보다 발병연령이 낮고 자살시도가 흔하다는 보고가 있으나^{2,4,5)} 이후의 연구에서는 그렇지 않다는 결과도 있어,^{6,7)} 양극성장애 내에서 정신병적 증상 동반 여부에 따른 차별적 특성에 대해 분명한 결론에 도달하지 못하고 있다. 하지만, 안정기(euthymic status)에도 정신병적 환자군에서 비정신병적 환

투고일자 : 2010년 8월 11일 / 심사일자 : 2010년 8월 23일

게재확정일자 : 2010년 8월 25일

교신저자 : 조현상, 464-100 경기도 광주시 탄벌동 696-6

연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소

전화 : (031) 760-9403 · 전송 : (031) 761-7582

E-mail : chs0225@yuhs.ac

자군 및 정상 대조군과 비교하여 작업기억(working memory)과 실행기능(executive functioning), 언어성 기억(verbal memory)이 손상되어 있으며,⁸⁻¹⁰⁾ P50 청각유발전위(auditory evoked potential) 억제가 감소되어 나타나고,¹¹⁾ 해마 용적이 작고 뇌실이 확장되어 있다는 보고¹²⁾ 등을 통해 볼 때, 1형 양극성장애에서 정신병적 증상 유무에 따라 신경생물학적 차이가 존재할 가능성이 시사된다.

한편, Kraepelin, Kretschmer, Tiling, Leonhard, Akiskal 등에 의해 양극성장애 환자에게 발병 이전부터 고유한 기질(temperament) 특성이 있고, 그것이 양극성장애의 임상양상을 결정짓는 요인일 수 있다는 개념이 발전되어 왔다.¹³⁾ Akiskal은 전향적 연구¹⁴⁾를 포함한 여러 공동작업을 통해, 기분장애에서의 정동적 기질 특성(affective temperament, 이하 정동기질)에 중점을 두는 자가보고식 척도인 Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire(이하 TEMPS-A)를 개발하여 그 타당성을 입증하였다.¹⁵⁾ 최근 TEMPS-A를 통해 정량적으로 평가된 정동기질을 분자유전학적 관련성을 통해 입증하고자 하는 다양한 연구¹⁶⁾가 이뤄지고 있는 가운데, 그동안에는 양극성장애 환자와 병에 이환되지 않은 친족 간의 공통적 정동기질을 찾거나,¹⁷⁻²⁰⁾ 양극성장애와 정상인¹⁷⁻¹⁹⁾ 또는 단극성우울장애¹⁹⁻²²⁾ 간의 정동기질 차이를 증명하고자 하는 연구가 주로 시도되어 왔다. 그러나, 양극성장애 내에서 중요한 임상적 감별점이 될 수 있는 정신병적 증상 동반 여부에 따른 정동기질을 비교한 연구는 찾아볼 수 없었고, 정신병적 증상에 따른 기질 특성을 비교한 국내 연구²³⁾의 경우는 Cloninger에 의해 제시된 Temperament and Character Inventory(TCI)²⁴⁾를 이용하여 정신병적 환자군에서 비정신병적 환자군 및 정상 대조군보다 위험 회피(harm avoidance) 경향이 높다고 밝힌 바 있다.

따라서, 본 연구는 정신병적 증상 동반 여부에 따른 양극성장애의 특징적인 정동기질을 알아보는 것이 양극성장애의 핵심적 임상양상을 밝히는 데에 도움이 될 것이라는 전제 하에, 1형 양극성장애 환자를 정신병적 증상 유무에 따라 구분하고 이들의 정동기질을 정상인과 비교하여, 양극성장애 환자에서 정신병적 증상 동반 여부에 따른 정동기질의 차이가 존재할 것이라는 가설을 증명하고자 시행되었다.

방 법

대 상

환자군은 2008년 9월부터 2009년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원과 세브란스병원 정신과에서 치료중인 입원 및 외래 환자 중 DSM-IV-TR²⁵⁾ 기준

에 의하여 1형 양극성장애로 진단받은 환자 52명을 대상으로 하였다. 해당 환자들 중 가장 최근의 삽화는 조증 삽화인 경우가 48명, 우울 삽화가 3명, 혼재성 삽화는 1명이었다. 진단은 정신과 전문의에 의해 내려졌으며, 본 연구에 참여한 다른 정신과 의사에 의해 의무기록지 검토로 진단을 재확인하였다. 본 연구는 세브란스정신건강병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았고, 설문지 작성에 협조가 가능한 정도로 증상이 안정된 환자들에게 연구 참여에 대한 동의를 받고 설문을 시행하였다. 정신병적 증상의 동반 여부는 환자 면담 및 병록지 검토를 통해 판단하였고, 가장 최근의 삽화 및 과거력상 DSM-IV-TR 기준에 근거한 환청 또는 망상이 존재하는 경우 정신병적 환자군(23명, 가장 최근의 조증 삽화 21명, 우울 삽화 2명)으로 분류하였고, 같은 기준으로 환청 또는 망상이 존재한 적이 없는 경우 비정신병적 환자군(29명, 가장 최근의 조증 삽화 27명, 우울 삽화 1명, 혼재성 삽화 1명)으로 나누었다. 대조군 32명은 세브란스정신건강병원과 세브란스병원의 직원 및 그 가족 중 정신과적 현증이나 과거력, 가족력을 가진 사람을 제외하여 구성하였다.

측정도구

각 환자군 및 대조군의 정동기질을 한국어로 번역된 TEMPS-A를 통해 평가하였다. 이는 우울성(depressive), 순환성(cyclothymic), 다혈질성(hyperthymic), 과민성(irritable), 불안성(anxious)이라는 5개의 하위 척도로 구성되어 있고, 전체 110문항(남성의 경우, 109문항)이며 '예/아니오' 식으로 답하는 자가평가 도구이다.¹⁵⁾ '예'는 1점, '아니오'는 0점으로 채점하여 각 하위 척도의 점수가 높을수록 해당 정동기질을 강하게 지닌 것으로 간주된다. 그 외 환자군에서 별도로, 각 환자군별 증상 평가 및 대조를 위해 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(이하 MADRS), Brief Psychiatric Rating Scale(이하 BPRS)과 같은 임상척도를 평가하였다.

통계분석

세 집단 간의 사회인구학적 특징은 일원분산분석과 카이제곱 검정으로 분석하였고, 두 환자군 간의 임상적 특징은 독립표본 t-검정으로 분석하였다. 각 집단 간의 TEMPS-A 하위 척도는 각각 일원분산분석으로 비교하였는데, 과민성 기질 점수의 경우 등분산 가정을 만족하지 않아 비모수통계인 Kruskal-Wallis 검정을 별도로 실시하였다. 사후 검정은 Bonferroni 방법에 따라 시행하되, 비모수통계를 사용하여 검정한 과민성 기질 점수의 경우, 역시 비모수

적 방법인 Dunn 술식을 사용하여 다중비교를 시행하였다. 통계분석은 SPSS 17.0 version(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)과 Excel 2003(Microsoft, Redmond, WA, USA)을 사용하였고 통계적 유의성은 $p < 0.05$ (Dunn 술식의 경우, $p < 0.017$)로 하였다.

결 과

사회인구학적 특징 및 임상적 특징

각 집단의 사회인구학적 특징과 임상적 특징은 표 1과 같다. 양극성장애 환자군 내에서 정신병적 증상 동반 여부에 따른 YMRS, MADRS, BPRS 등의 임상척도 및 발병 연령과 같은 임상적 특징의 차이는 보이지 않았다.

TEMPS-A 하위척도 점수(각 정동기질) 비교

비정신병적 환자군, 정신병적 환자군, 정상 대조군, 이 세 집단 간 TEMPS-A 하위척도 점수를 각각 일원분산 분석으로 비교하여 그 결과를 표 2에 기술하였다. 순환성(cyclothymic) 기질 점수에서 세 집단 간의 유의한 차이가 있었고($F=3.845$, $df=2$, $p=0.025$), 사후 검정 결과, 비정

신병적 환자군이 정상 대조군보다 유의하게 높은 점수를 보였다($p=0.021$). 또한, 과민성(irritable) 기질 점수에서 세 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타나($\chi^2=11.118$, $df=2$, $p=0.004$) 시행한 사후 검정 결과상, 비정신병적 환자군의 해당 기질 점수가 정신병적 환자군과 정상 대조군보다 각각 유의하게 높게 나타났다(비정신병적 환자군 대 정신병적 환자군, $p=0.005$; 비정신병적 환자군 대 정상 대조군, $p=0.004$). 그러나, 우울성(depressive), 다혈질성(hyperthymic), 불안성(anxious) 기질 점수에서는 세 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

부가적으로, 전체 1형 양극성장애 환자군과 정상 대조군으로 나누어 두 집단 간의 비교를 시행하였을 때, 순환성과 과민성 기질에서만 양극성장애 환자군에서 대조군보다 유의하게 높은 점수가 나타났다(순환성 기질, $p=0.015$; 과민성 기질, $p=0.013$).

연령과 성별을 고려한 TEMPS-A 하위척도 점수 비교

본 연구에서 각 군 간의 연령이 통계적으로 유의하지는 않으나 차이가 나는 경향을 보이고(표 1), 연령이 TEMPS-A 항목 일부에 영향을 준다는 보고²⁶⁾가 있어, 통계적으로 공

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study subjects

	Non-psychotic bipolar patients (N=29)	Psychotic bipolar patients (N=23)	Normal controls (N=32)	F/t/ χ^2	p
	Mean $\pm$ SD				
Age (years)	36.76 $\pm$ 9.53	34.30 $\pm$ 7.77	39.62 $\pm$ 8.54	2.55	0.084
Education (years)	14.69 $\pm$ 3.87	14.17 $\pm$ 2.55	15.50 $\pm$ 2.54	1.32	0.273
Age at onset (years)	27.97 $\pm$ 6.61	26.00 $\pm$ 5.67	—	1.13	0.262
YMRS	6.76 $\pm$ 6.12	5.17 $\pm$ 4.31	—	1.05	0.298
MADRS	3.76 $\pm$ 3.01	5.17 $\pm$ 6.00	—	-1.11	0.273
BPRS	25.28 $\pm$ 6.51	25.61 $\pm$ 5.94	—	-0.19	0.850
	N				
Gender (male/female)	16/13	7/16	10/22	4.69	0.096
Marital status (married/single)	16/13	10/13	22/10	3.56	0.169
Job (employed/unemployed)	20/9	12/11	23/ 9	2.54	0.281
SES (I/II/III/IV/V)	2/11/8/5/3	1/5/11/5/1	1/12/15/2/2	6.79	0.560

SD : Standard Deviation, YMRS : Young Mania Rating Scale, MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, SES : Socio-Economic Status by Hollingshead system

Table 2. Comparisons of Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) scores in non-psychotic bipolar patients, psychotic bipolar patients, and normal controls

ANOVA	Non-psychotic bipolar patients (1) (N=29)	Psychotic bipolar patients (2) (N=23)	Normal controls (3) (N=32)	p	Post-hoc analysis*
	Mean $\pm$ SD				
Depressive	9.17 $\pm$ 4.26	9.35 $\pm$ 3.66	8.34 $\pm$ 3.46	0.565	N-S
Cyclothymic	8.17 $\pm$ 5.70	6.48 $\pm$ 5.14	4.62 $\pm$ 4.14	0.025	1>3
Hyperthymic	10.52 $\pm$ 5.43	11.70 $\pm$ 4.37	9.25 $\pm$ 4.24	0.168	N-S
Irritable	5.10 $\pm$ 4.25	2.13 $\pm$ 2.82	2.09 $\pm$ 2.18	0.001	1>2, 1>3
Anxious	8.21 $\pm$ 6.63	6.35 $\pm$ 6.60	5.66 $\pm$ 4.94	0.247	N-S

* : Compared by Bonferroni test. SD : Standard deviation, N-S : Non-significant

분산분석에 대한 가정을 만족하지 않는 과민성 기질을 제외하고, 각 기질 점수에 대해 연령을 공변인으로 하여 집단 간의 공분산분석을 시행하였는데, 순환성 기질 점수에서만 비정신병적 환자군에서 정상 대조군보다 유의하게 해당 점수가 높은 결과를 나타냈다($p=0.038$). 또한, 비정신병적 환자군이 정신병적 환자군 및 정상 대조군에 비해 남성의 비율이 높은 경향이 있어(표 1, 비정신병적 환자군, 55.2%; 정신병적 환자군, 30.4%; 정상 대조군, 31.2%) 성별을 공변인으로 하여 비교하였을 때도 동일한 결과가 나타났다(순환성 기질, 비정신병적 환자군 대 정상 대조군, $p=0.034$).

고 찰

본 연구에서는 1형 양극성장애 환자에서 정신병적 증상 동반 여부에 따른 정동기질의 차이가 존재할 것이라는 가설을 증명하기 위해, 비정신병적 환자군, 정신병적 환자군 및 정상 대조군 간의 TEMPS-A 하위척도 점수를 비교하였다. 그 결과, 양극성장애 환자가 정상인에 비해 순환성(cyclothymic) 및 과민성(irritable) 기질이 더 강하고, 특히 정신병적 증상이 동반되지 않은 환자들에서 두 기질 성향이 유의하게 두드러지는 것으로 나타났다.

기존의 정동기질 관련 연구들이 비록 정신병적 증상의 유무에 따른 분류를 하지 않았고 대조군의 성격도 각각 다르지만, 그 가운데에서도 다음 연구들의 결과는 이번 연구의 결과와 같은 맥락에서 이해될 수 있을 것으로 여겨진다. Savitz 등은 양극성장애 환자와 그들의 친족 296명을 대상으로, 기분장애 환자와 정신질환에 이환되지 않은 건강한 친족 간의 기질과 성격을 비교하는 가족기반 연구(family-based study)를 시행한 바, 그 결과로 1형 양극성장애와 건강한 친족 간에 다혈질성 기질의 차이는 관찰되지 않으면서, 순환성 기질과 과민성 기질 성향이 1형 양극성장애에서 더 높은 것으로 보고하였다.²⁰⁾ 또한, 1형 양극성장애의 전구증상을 알아보고자 시행한 독일의 한 후향적 연구²⁷⁾에서는 다른 정동기질과 달리 순환성 및 과민성 기질만이, 양극성장애 발병의 주요한 위험인자라 할 수 있는 병전의 감정 기복(mood swing)^{14,28)}과 유의한 상관관계를 보인 것으로 나타났다. 또 다른 연구²⁹⁾에 따르면, 우울성 및 불안성 기질의 경우는 다혈질성 기질과 각기 음의 상관관계를 보이는 동시에 두 기질 간에 서로 밀접한 연관성을 보이는 반면, 순환성 기질과 과민성 기질은 다혈질성 기질과의 상관관계를 보이지 않으면서 두 기질 사이에서의 밀접한 연관성이 나타났다. 우리나라 대학생을 대상으로 시행한 한 연구³⁰⁾에서는 남성의 경우 도파민 D4 수용체 다형성(polymorphism)과 순환성 및 과민성 기질 간의 유의한

연관성이 보고된 바 있어, 순환성 기질에 대해 살펴본 다른 유전학적 연구³¹⁾와 함께, 본 연구가 다른 정동기질보다 순환성 기질과 과민성 기질이 1형 양극성장애의 중간표현형(endophenotype)일 수 있음을 지지하는 증거라 할 수 있겠다.

기질은 Kraepelin에 의해 조울병(manic-depressive illness)에서 기분증상이 약화된 형태로 환자 개인이 지니고 있는 성향의 개념으로 제기되었고, Akiskal 등은 정동기질이 기분장애 초기의 불현성(subclinical) 표현형이면서 동시에 기분삽화 간의 관해기에도 지속되는 것이라 하였다.^{13,21,32)} 정동기질 중에서도, 본 연구에서 각 그룹 간의 차이가 없는 것으로 나타난, 다혈질성 기질은 우울장애에서 양극성을 의심할 수 있는 임상적 예측인자 중 한가지로 받아들여져 왔다.³³⁾ 여기에 순환성 기질과 과민성 기질이 공통적으로 강한 다혈질적 요소(hyperthymic component)를 갖고 있다^{15,16)}는 점을 고려했을 때, 다혈질성 기질과 순환성 및 과민성 기질을 비교한 결과가 다르게 나타난 본 연구 결과에 대해 추가적 설명이 필요할 것이다. 최근 Perugi 등³⁴⁾은 연관분석(correlation analyses)을 통해, 정동기질을 크게, 우울성, 순환성, 과민성, 불안성을 포괄하는 순환성 민감(cyclothymic-sensitive) 기질과 다혈질성 기질의, 두 근본적 기질 성향으로 구분할 수 있다고 제시하였다. 순환성 민감 기질은 감정의 불안정성(instability)을, 다혈질성 기질은 감정의 강렬함(intensity)을 특징으로 하는데, 순환성 민감 기질은 다혈질성 기질보다 여성에서 유병률이 높고, 조증 삽화에 비해 우울 삽화나 경조증 삽화의 횟수가 많으며, 자살 시도 횟수가 많고, 공황 장애나 사회 공포증 및 식이 장애 같은 1축 공존진단의 평생 유병률이 높은 것으로 보고되었다. 또한, 정상 여성에서 정동기질과 세로토닌 수송체 유전자 다형성(serotonin transporter gene polymorphism)의 관계를 알아본 연구³⁵⁾에서, 다혈질성 기질을 제외한 나머지 4개의 정동기질과 5HTTLPR 다형성 간의 강한 연관성이 있다는 보고도 이루어진 바 있다. 본 연구에서는 다혈질성 기질이 1형 양극성장애 환자군에서 순환성 기질과 양의 상관관계($r=0.292$, $p=0.035$)를, 정상 대조군에서는 우울성 기질과 음의 상관관계($r=-0.351$, $p=0.049$)를 일부 나타내었으나, 이외의 다른 경우, 즉, 각 그룹(전체 양극성장애 환자군, 정신병적 환자군, 비정신병적 환자군, 정상 대조군) 내에서 우울성, 순환성, 과민성, 불안성 기질 간의 상관관계가 더욱 높게 나타났다. 뿐만 아니라, 남성의 비율이 가장 높았던 비정신병적 환자군 내에서 오히려 다혈질성 기질이 우울성, 순환성, 과민성, 불안성 기질과 연관성을 보이지 않는 동시에, 다혈질성 기질을 제외한 정동기질끼리의 상관관계는 모든 경우에 있어 유의

확률 0.01 이하의 강한 양의 상관관계를 나타내었다. 이처럼 본 연구의 결과상, 성별의 분포와 상관없이 다혈질성 기질과 다른 정동기질 간의 연관성이 다르게 표현되었다는 사실은, 우울성, 순환성, 과민성, 불안성 기질과 다혈질성 기질 간의 차별적 양상에 대한 선행연구의 재현이자 부연적인 설명임과 동시에, 추후 본 연구와 연관된 유전학적 연구 등 후속연구의 필요성을 시사한다.

이에 덧붙여, 순환성 기질은 조증과 우울증이라는 기분, 사고, 활동의 양 극단 사이에서 변동을 자주 그리고 지속적으로 보이는 정신 상태로 정의되고,²⁶⁾ 이를 근거로 순환성 기질이 양극성장애의 중간표현형이라는 전제 하에, 앞서 언급한 유전학적 연구³¹⁾를 포함한 여러 연구들이 진행되어 왔다. 뿐만 아니라, 순환성 기질은 다른 정동기질과 차별되어 양극성스펙트럼장애(bipolar spectrum disorder) 전체를 아우르는 근원적인 기질 특성의 가능성이 있다고 한다.^{26,34)} 게다가 양극성장애의 경과와 임상적 발현에 영향을 미치고,^{31,34)} 항우울제에 의해 유발된 (경)조증에 대한 취약성과 관련된다³⁶⁾는 등의 연구 결과를 통해 순환성 기질의 임상적 중요성을 알 수 있다. 그렇다면, 정신병적 증상이 동반되지 않은 1형 양극성장애에서 순환성 기질이 두드러진 것으로 나타난 본 연구 결과와, 순환성 기질을 가진 단극성우울장애 환자가 1형이 아닌 2형 양극성장애로 전환될 가능성이 높다는 연구¹⁴⁾를 종합해 볼 때, 최소한 1형 양극성장애 중 정신병적 증상이 없는 환자들과 단극성우울장애나 2형 양극성장애 환자와의 공통기질이 있는지 더 조사해 볼 필요성이 있을 것으로 생각된다. 정리하자면, 같은 진단이 내려진 양극성장애 환자라 할지라도 특정 정동기질의 발현에 따라 그 임상적 특징이 달라질 수 있다고 유추해 볼 수 있겠고, 나아가 정동기질을 파악함으로써 양극성장애 환자의 경과 및 예후를 예측하여 이를 치료적 측면에서도 활용할 수 있을 것으로 보인다.

서론에서도 기술했듯이, 양극성장애에서 정신병적 양상의 유무에 따른 임상적 분류가 신경생물학적 기전을 반영하는 것으로 알려져 있다. Shulze 등의 연구³⁷⁾에서는 기존에 정신분열병과 양극성장애에서 공통적으로 연관이 있다고 알려진 G72/G30 유전자 좌(loci)의 단일염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, 이하 SNP)이 양극성장애 환자 중 특정한 정신병적 증상, 즉 피해망상을 가진 경우 연관성을 나타낸다고 밝혔다. 그러나, Williams 등³⁸⁾은 같은 부위의 변이(variation)가 정신분열병 및 양극성장애라는 진단적 구분을 떠나 기분장애의 삽화에 대해 영향을 주는 것이라고 보았다. 이처럼 해당 유전자형과 특정 표현형의 연관성을 찾고자 하는 연구들이 계속되면서, 가장 최근에 이를 재현하고자 한 연구³⁹⁾에서는 정신병적 증상 동반에 따

른 구분을 하지 않은 전체 1형 양극성장애의 경우에는 유의한 결과가 나오지 않았으나, 비정신병적 환자군만을 대상으로 분석했을 때 4가지 G72/G30 SNP와의 연관성이 발견되었다. 이와 같은 결과들을 통해 알 수 있는 분명한 사실은, 양극성장애를 정신병적 증상의 동반 여부에 따라 분류하는 것이 신경생물학적으로든 임상적으로든 충분히 의미가 있다는 것이다. 다시 말해, 양극성장애 환자군과 대조군 간의 정동기질을 비교했던 서로 다른 결과를 보이는 기존 연구들을 해석하는 데에 있어, 정신병적 증상의 유무를 고려할 필요가 있다는 점을 시사한다. 더불어, 일차친족 중 양극성장애의 가족력을 가진 경우가 정신병적 환자군보다 비정신병적 환자군에서 더 많았다는 최근의 보고⁴⁰⁾까지 감안한다면, 비록 논란의 여지는 있겠으나, 정신병적 증상의 현증 및 과거력이 없는 양극성장애가 양극성장애 고유의 특질을 더 잘 대변하고, 나아가 Kraepelin이 주장한 애초의 ‘조울병’의 개념에 가깝다고도 추정해 볼 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 현재까지의 상태로 정신병적 증상의 유무를 판단하고 이것을 정동기질의 차이를 알아보는 기준으로 삼았는데, 비정신병적 환자군에서도 본 연구 시점 이후에 정신병적 증상이 발병할 가능성이 있는 환자들이 있을 수 있다. 이는 횡단적으로 조사한 정동기질이 해당질환에 대한 선행요인이 되는지 또는 이차적 변화인지를 설명할 수 없다는 한계와 함께, 향후 전향적 연구의 필요성을 제기한다. 둘째, 정상기분을 충분한 기간 동안 유지한 안정기 양극성장애 환자들만을 연구대상으로 시행하지 못했다. 최근 TEMPS-A를 통해 측정된 정동기질의 6년간의 안정성(stability)을 본 연구⁴¹⁾가 있었는데, 해당 연구는 정상인구를 대상으로 한 것으로, 환자군 내에서는 평가시기에 따라 TEMPS-A의 결과가 달라질 가능성에 대해 완전히 배제할 수 없다. 따라서 개인 내(intra-individual) 종적 연구가 반드시 필요하다고 할 수 있겠다. 셋째, 정신병적 환자군을 더 자세히 분류하지 못했다. 즉, 정신병적 환자군 내에서도 정신병적 증상이 기분과 조화된 경우(mood-congruent)와 기분과 조화되지 않은 경우(mood-incongruent)에 따라 다른 기질을 가질 수 있으므로,⁴²⁾ 이에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 보인다. 마지막으로, 국내에서 아직 표준화가 안 된 TEMPS-A를 사용했고, 연구대상자의 수가 충분하지 못했다는 점이 한계로 지적될 수 있을 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 1형 양극성장애 내에서 정신병적 증상 동반 여부에 따른 정동기질의 특성에 대해 알아보고자 하였고, 비정신병적 환자군과 정신병적 환자군 간에 드러난 정동기질의 차이를 통해 두 그룹에서의 신경생물학적 감별점이 존재할 가능성이 있다는 가설

을 제시했다는 점에 그 의의가 있다.

결론

본 연구에서는 1형 양극성장애 환자를 정신병적 증상 유무에 따라 구분하여 이들의 정동기질을 정상인과 비교한 결과, 비정신병적 환자군에서 정신병적 환자군 및 정상 대조군과 특정 정동기질의 차별성을 보인다는 점을 발견하였다. 이러한 결과는 현재의 DSM-IV-TR 기준에 따라 1형 양극성장애라는 같은 진단을 받은 환자일지라도 정신병적 증상의 동반 여부에 따라 정동기질 등의 임상양상이 다를 수 있다는 점을 시사한다. 한편, 향후 정동기질에 관한 연구를 진행하는 데에 있어, 연령, 성별뿐만 아니라 양극성장애의 아형이나 세부진단과 같은, 각 임상양상 별로 세분화하여 비교할 필요성을 제기하고 있다.

중심 단어 : 양극성장애 · 정신병적 증상 · 정동기질 · TEMPS-A.

REFERENCES

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
- Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord* 2001;67:79-88.
- Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, et al. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J Affect Disord* 2006;91:33-37.
- Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schurhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:510-512.
- Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Simeoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-221.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-881.
- Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. *J Affect Disord* 2004;82:437-442.
- Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 2006;8:117-123.
- Glahn D, Bearden C, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden C, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:910-916.
- Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:233-239.
- Olincy A, Martin L. Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:43-49.
- Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, et al. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2005;57:633-639.
- Kim BS, Kim CY. Temperament of Bipolar Patients and Its Clinical Implications. In: Bahk WM, Jon DI, editors. *Bipolar Disorder*. Seoul: Sigmapress;2009. p.465-467.
- 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.
- Akiskal H, Akiskal K, Haykal R, Manning J, Connor P. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005;85:3-16.
- Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:12-18.
- Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yuncu Z, Alkan M, Akiskal H. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:127-133.
- Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005;85:147-151.
- Evans L, Akiskal HS, Keck PE Jr, McElroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, et al. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord* 2005;85:153-168.
- Savitz J, Merwe L, Ramesar R. Hypomanic, cyclothymic and hostile personality traits in bipolar spectrum illness: A family-based study. *J Psychiatr Res* 2008;42:920-929.
- Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, Sani G, Kotzalidis GD, Rosa AR, et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2009;119:28-33.
- Shin DW, Han HS, Woo JM, Kim W. The Difference of Temperament in Patients with Mood and Anxiety Disorder. *J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders* 2009;7:120-125.
- Park DW, Chun JY, Choi HC, Kim SJ, Cho HS, Seok JH, et al. Temperament and Character in Euthymic Bipolar I Patients with or without Psychotic Features. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:427-431.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association;2000.
- Benazzi F. Cyclothymic Temperament. *Psychopathology* 2009;42:165-169.
- Ozgurdal S, van Haren E, Hauser M, Strohle A, Bauer M, Assion HJ, et al. Early mood swings as symptoms of the bipolar prodrome: preliminary results of a retrospective analysis. *Psychopathology* 2009;42:337-342.
- Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003:15-19.
- Bloink R, Brieger P, Akiskal HS, Marneros A. Factorial structure and internal consistency of the German TEMPS-A scale: validation against the NEO-FFI questionnaire. *J Affect Disord* 2005;85:77-83.
- Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord* 2008;109:157-163.
- Evans LM, Akiskal HS, Greenwood TA, Nievergelt CM, Keck PE, Jr, McElroy SL, et al. Suggestive linkage of a chromosomal locus on 18p11 to cyclothymic temperament in bipolar disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:326-332.
- Di Florio A, Hamshere M, Forty L, Green EK, Grozeva D, Jones I, et al. Affective temperaments across the bipolar-unipolar spectrum: ex-

- amination of the TEMPS-A in 927 patients and controls. *J Affect Disord* 2010;123:42-51.
- 33) Depression and Bipolar Disorder. In: Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.549.
- 34) Perugi G, Toni C, Maremmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madaia A, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: A study on Bipolar I Italian National sample. *J Affect Disord* In press 2010.
- 35) Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal K, Akiskal H. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2006;91:125-131.
- 36) 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.
- 37) Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, et al. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry* 2005;162:2101-2108.
- 38) Williams NM, Green EK, Macgregor S, Dwyer S, Norton N, Williams H, et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:366-373.
- 39) Grigoriu-Serbanescu M, Herms S, Diaconu CC, Jamra RA, Meier S, Bleotu C, et al. Possible association of different G72/G30 SNPs with mood episodes and persecutory delusions in bipolar I Romanian patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:657-663.
- 40) Özyıldırım İ, Çakır S, Yazıcı O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2010;25:47-51.
- 41) Kawamura Y, Akiyama T, Shimada T, Minato T, Umekage T, Noda Y, et al. Six-Year Stability of Affective Temperaments as Measured by TEMPS-A. *Psychopathology* 2010;43:240-247.
- 42) Marneros A, Rottig S, Rottig D, Tschardtke A, Brieger P. Bipolar I disorder with mood-incongruent psychotic symptoms: a comparative longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:131-136.