

## 기분안정기의 I 형 양극성 장애에서 신경인지기능\*

조현상<sup>1)</sup> · 이상민<sup>1)</sup> · 소형석<sup>1)</sup> · 송진관<sup>1)</sup> · 김지혜<sup>1)</sup> · 정혜정<sup>1)</sup> · 이충현<sup>1)</sup> · 안석균<sup>1)</sup>†

### Neurocognitive Function in the Euthymic Bipolar I Disorders\*

Hyun-Sang Cho, M.D.,<sup>1)</sup> Sang Min Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Hyung Suk Soh, M.D.,<sup>1)</sup>  
Jin Kwan Song, M.D.,<sup>1)</sup> Ji-Hye Kim, M.A.,<sup>1)</sup> Hae-Jung Jung, M.A.,<sup>1)</sup>  
Choong-Heon Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Suk Kyoan An, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>†

#### 국문초록

##### 연구목적 :

기분안정기의 I 형 양극성 장애 환자에서 인지기능이 완전히 회복된다는 이전의 가설은 신경학적 변화를 제시하는 연구들에 의해 도전을 받아왔으며 최근에는 신경심리학적 이상이 병적 삽화기간 이후에도 계속될 수 있음을 제시하는 연구결과들이 나오고 있다. 본 연구의 목적은 양극성 장애 환자의 신경인지기능의 저하 여부와 인지장애의 특성은 무엇인지를, 그리고 인지기능 이상과 임상적 인자 사이의 관련여부를 확인하는 것이었다.

##### 대상 및 방법 :

환자군은 양극성 장애로 외래치료를 시행 중이며 3개월 이상 기분안정기에 있는 19명을 대상으로 하였다. 검사 시행 전에 기분안정기는 Hamilton Depression Scale 7점 미만, Young Mania Rating Scale 6점 미만으로 정의하였고, 관찰 가능한 추체외로 증상이 있는 환자들은 객관적 척도에 의하여 제외되었다. 정상 대조군은 나이와 교육수준을 짝지어 선정하여 신경인지기능 검사를 시행하였다. 인지영역에 따라 아래 검사들을 시행하였다 : Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, Wechsler Memory Scale-Revised 중 일부 소검사, Wisconsin Card Sorting Test, Vienna Test System 중 Signal Detection /Decision Reaction Timer/Psychomotor Performances.

##### 결 과 :

양극성 장애 환자군은 언어성 지능, 동작성 지능, 전체 지능, 정신운동 기능 또는 협응에서 정상대조군과 비교하여 유의하게 낮은 결과를 보였다. 인지기능 장애와 질환의 경과 변수 사이에는 항정신병약물에 대한 노출 기간 외 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

접수일자 : 2001년 12월 6일

심사완료 : 2002년 6월 11일

\*본 논문은 2000학년도 연세대학교 학술연구비(과제번호 2000-1-0200)의 지원으로 이뤄진 것임.

\*본 논문의 요지는 2001년도 Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium(CINP) Regional Meeting at Hiroshima에서 발표되었음.

<sup>1)</sup>연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원

Severance Psychiatric Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul

†Corresponding author

## 결 론 :

본 연구의 결과는 안정기 양극성 장애 환자에서 일반적 능력인 지능과 시각운동 기능과 같은 신경 인지기능의 장애가 존재한다는 것을 시사한다.

**중심 단어 :** 양극성 장애 · 신경인지기능.

## 서 론

Kraepelin이 재발과 관해의 임상경과에 근거하여 정신 분열병과 조울병을 구분하면서 조울정신병은 일생동안 중단 없이 질환이 계속되더라도 심각한 치매로는 진행되지 않는다는 견해를 밝힌 이래<sup>1)</sup> 양극성 기분장애 환자는 인지적 이상 없이 임상적 관해를 이루는 것으로 생각되어 왔다. 양극성 장애의 신경인지 기능 저하가 보고되었으나<sup>2)3)</sup> 이는 조증 삽화나 우울 삽화 중에 국한되어 존재하는 것으로 간주되었다.

그러나 양극성 장애 환자에서 뇌실 확대, 소뇌 및 측두엽 위축 등의 뇌 구조 비정상 소견<sup>4)</sup>과 신경병리상 전전두엽에서의 이상 소견이 알려지고 있다.<sup>5)</sup> 이는 병적 삽화의 관해 이후인 증상이 없는 기분안정기(euthymic phase)에도 지속적인 신경인지기능 장애가 잔류할 가능성이 강력히 시사한다고 할 수 있다.

지속적인 인지결핍은 양극성 환자의 32%까지 보인다고 알려지고 있다.<sup>6)7)</sup> 기분안정기에 있다고 할 수 있는 임상적으로 회복된 상태<sup>8)</sup>나 관해된 환자<sup>9)</sup>에서 신경인지기능 저하가 계속된다고 보고되었다. 그리고 저하 영역으로는 전반적인 인지기능<sup>10)</sup> 뿐만 아니라, 실행기능,<sup>11)</sup> 기억력, 특히 명목기억<sup>12)</sup>에서 정상인과 비교하여 저하가 보인다고 하였다. 그러나 위스콘신카드분류검사에 의한 실행기능과 시공간 기능검사 수행이 기분안정기의 양극성장애 환자와 정상인 사이에 유의한 차이가 없다는 보고도 있었다.<sup>13)14)</sup>

양극성 장애의 인지기능 저하와 관련된 요인으로는 반복되는 삽화 수 및 입원 횟수,<sup>10)15)</sup> 고연령,<sup>16)</sup> 알코올의 존 동반 유무<sup>17)</sup> 등이 있고, 약물은 lithium의 경우 기억력 저하 유무에 대해서는 논란이 있으나 일부 시각운동 장애를 일으키며,<sup>18)19)</sup> valproate는 기억 및 인지 부작용이 별로 없다고 알려져 있다.<sup>20)</sup> 이러한 요소들 외에도 안정기의 양극성장애에서 자주 동반되고 간과되기 쉬운

우울의 정도가 인지검사의 수행에 상당한 영향을 미친다고 알려져 있다.<sup>21)</sup>

사실 양극성 장애에서 신경인지기능장애의 특성과 그 정도에 대한 연구는 아직 불충분해 그 정체는 아직까지 불분명하다. 특히 기분안정기에 있는 환자를 대상으로 한 잘 설계된 연구는 많지 않으며 그 연구수행도 쉽지는 않다. 이에 본 연구자들은 기분안정기에 있는 것으로 확인된 I형 양극성 장애 환자와 정상인들의 다양한 신경인지기능 검사를 시행하여 1) I형 양극성 기분장애에서 인지기능의 저하가 있는지, 또한 저하가 있다면 어떤 영역에서 저하를 보이는지 알아보고, 2) 인지기능이 임상경과와 관련된 어떤 변인들과 관련되는지 알아보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구대상

환자군은 연세대학교 의과대학부속 세브란스정신건강병원에서 외래 치료를 받는 환자 중 DSM-IV 진단 기준에 의한 I형 양극성장애 환자로 연구자와 충분한 의사소통을 할 수 있으며 연구 목적과 과정에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 대조군으로는 세브란스 정신건강병원의 다양한 직종의 직원을 대상으로 환자군의 연령, 학력, 성별 분포와 유사하게 짝지어 선정하였다. 포함기준으로는 1) 18세에서 60세 사이, 2) 신경인지검사 시행 전 연속 3개월 간 주치의가 임상적으로 기분안정 상태에 있다고 판단한 환자, 3) 환자군, 대조군 모두 신경인지검사 시행 직전 17-item Hamilton Depression Scale(이하 HDS)<sup>22)</sup> 7점 미만이면서 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS)<sup>23)</sup> 6점 미만인 경우, 4) 항정신병약물을 복용 중인 경우 추체외로계 부작용에 의한 검사 수행 저하를 통제하기 위해 Simpson-Angus Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects<sup>24)</sup>의 각 항목이 1점 이하인 것으로 하였다. 특히 포함기준 3번의 정상기분인 안정상태 정의는 최초의 잘 정의된 연구인 van Gorp

등<sup>17)</sup>의 기준을 인용하였다. 그 외 두부외상 경력, 경련장애, 알코올 사용장애를 포함한 물질 사용장애 등의 과거력이 있거나 최근 전기경련치료를 받은 경우는 제외하였다. 또한, 고혈압, 당뇨, 신장질환 등 임상적으로 유의한 신체질환이 있는 환자는 제외하였다. 정상 대조군은 정신질환의 기왕력이나 가족력이 없고 두부외상, 경련이나 기타 신경학적 질환이 없으며 알코올 의존증을 포함한 물질장애의 과거력이 없고 고혈압, 당뇨 등의 동반질환이 없는 건강한 자로 구성하였다.

주치의에 의해 3개월 간 연속적으로 임상적으로 기분안정기로 평가된 환자를 대상으로 사회인구학적 평가, 정신과 및 신체 병력 및 치료력, 그리고 조증 및 우울장애에 대한 척도 평가 및 추체외로계 증상의 평가를 위한 약 40분 간의 면담을 시행하여 연구 기준에 부합한 경우 포함시켰다. 면담 후 기분안정제의 혈중 농도 측정을 위한 채혈이 바로 이루어졌으며 채혈 직후 곧 신경인지 검사를 시행하였다. 가족력, 초발 연령 및 총 유행기간, 조증 삽화의 횟수, 우울증 삽화의 횟수, 총 기분삽화의 횟수, 삽화의 각 기간, 총 입원 횟수, 현재 기분안정제명 및 일일 용량, 현재 복용중인 항정신병약물명 및 일일 용량, 항정신병약물 노출기간, 기타 복용중인 항정신성 약물, 진단명의 재확인 등에 대한 정보를 면담과 의무기록 검토를 통해 수집하였다. 정신과적 유행상태에서 건강한 상태로의 전환기에 전반적 기능을 평가하는 측정도구로 지난 일주일 중의 환자의 기능을 평가하도록 되어 있는 Global Assessment Scale(이하 GAS)로 기능 정도를 점수화하였다.<sup>25)</sup>

환자군과 대조군 사이에 나이, 성별, 교육정도에는 유의미한 차이가 없었다. HDS로 측정된 우울점수의 경우 환자군과 대조군이 각각  $3.0 \pm 1.9$ ,  $1.8 \pm 2.0$ 이었으며 YMRS에 의한 조증 점수는  $1.1 \pm 1.7$ 점과  $0.3 \pm 1.0$ 점으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. GAS는  $79.3 \pm 7.2$ ,  $87.1 \pm 5.6$ 으로 환자군이 정상 대조군에 비하여 유의미하게 낮은 점수를 보였다( $t = -3.71$ ,  $p < 0.01$ ). 환자군의 발병 연령, 유행기간, 삽화의 횟수와 기간 등의 임상적 특성 및 경과에 관한 데이터는 표 1에 제시되어 있다. 기분안정제는 lithium을 복용하고 있는 환자가 12명, valproate를 복용하고 있는 환자가 7명이었다. 인지검사 시행 직전에 실시한 혈중 농도는 lithium  $0.49 \pm 0.2$  mEq/l로 1명( $0.11$  mEq/l)을 제외하고  $0.37 \sim 0.89$  mEq/l 범위에 있었다. valproate 농도는  $88.5 \pm 22$   $\mu$ g/ml로 1명

( $128$   $\mu$ g/ml)을 제외하고  $62 \sim 99$   $\mu$ g/ml에 걸쳐 있었다. 항정신병약물을 복용하고 있는 사람은 6명으로 각각 chlorpromazine(2명), thioridazine(1명), sulpiride(1명), perphenazine(2명)을 복용하고 있었으며 chlorpromazine 등가용량으로  $36.2 \pm 67.1$  mg(범위 : 25~200mg)을 복용하고 있었다. 이 6명의 추체외로계 부작용 척도 점수는 4명이 0점, 2명이 1점이었다. 또한 3명의 환자가 benzodiazepine을 lorazepam 등가용량<sup>30)</sup>으로  $0.5 \sim 5.5$  mg을 복용 중이었으며 1명의 환자는 propranolol을 20mg 복용하고 있었다(표 1).

## 2. 연구방법

### 1) 신경인지기능검사

Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale(이하 K-WAIS), 전산화 위스콘신카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test ; 이하 WCST), Wechsler Memory Scale-Revised(이하 WMS-R)의 도형기억(figural memory)과 Verbal-paired associates, 그리고 전산화된 신경인지 기능검사 도구인 Vienna Test System 중에서 Decision Reaction Timer, Signal Detection, Motor Performance Series의 일부 소검사 등이 사용되었다. 최소한 1년 이상 검사를 수행해 온 숙련된 임상 심리사의 지도, 감독 하에 실시하였으며, 모든 검사는 환자에 따라 2시간에서 3시간 30분이 소요되었다.

#### ① Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale<sup>26)</sup>

한국판 표준화 검사로 기본지식문제(information), 숫자와우기(digit span), 어휘문제(vocabulary), 산수문제(arithmetic), 이해문제(comprehension), 공통성(similarities)의 언어성검사와 빠진곳찾기(picture completion), 차례맞추기(picture arrangement), 토막짜기(block design), 모양맞추기(object assembly), 바꿔쓰기(digit symbol)의 동작성 검사로 구성되어 있다. 본 연구에서는 연령이 보정된 전체지능과 언어성 및 동작성지능의 점수가 산출되었다.

#### ② Wechsler Memory Scale-Revised<sup>27)</sup>

언어기억, 시각기억, 일반기억, 주의/집중, 지연회상 등으로 구성되어 있으며 본 연구에서는 도형기억, 언어연합기억의 소검사의 즉각적 회상 능력만을 평가하여 시각적 기억능력 및 언어적 기억능력을 보고자 하였다.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of subjects

Variables	Bipolar group (N=19)	Control group (N=19)
Age (years)	35.4 ± 9.4	35.7 ± 9.1
Sex, No. of Male/Female	7/12	8/11
Education (years)	12.2 ± 3.8	12.2 ± 4.1
Hamilton depression scale	3.0 ± 1.9	1.8 ± 2.0
Young mania rating scale	1.1 ± 1.7	0.3 ± 1.0
Global assessment scale*	79.3 ± 7.2	87.1 ± 5.6
Age of onset (years)	27.8 ± 8.9	
Duration of illness (years)	8.4 ± 5.3	
No. of episodes		
Manic episode	3.9 ± 2.9	
Depressive episode	1.1 ± 1.8	
Total episode	5.0 ± 4.0	
Duration of episodes (month)		
Manic episode	9.5 ± 8.1	
Depressive episode	2.5 ± 5.4	
Total episode	12.0 ± 12.3	
No. of hospitalization	3.3 ± 2.8	
Serum level of mood stabilizers		
Lithium level (mEq/L) (N=12)	0.49 ± 0.2	
Valproate level (μg/ml) (N=7)	88.5 ± 22.0	
Duration of mood stabilizers use (months)	46.1 ± 37.6	
Dose of antipsychotics (mg) (N=6)*	36.2 ± 67.1	
Duration of antipsychotics use (months)	20.9 ± 26.1	

All values except gender are mean standard deviation

\* p<.05 in t-test, \*\* : Dose equivalent of Chlorpromazine

### ③ 위스콘신카드분류검사<sup>28)</sup>

Computer Version-2로 개발된 Wisconsin Card Sorting Test(이하 WCST)를 사용하였다. 모니터 상에서 제시되는 4개의 자극카드와 64개의 동일한 두 세트 로 되어있는 128개의 반응카드로 구성되어 있으며 4개의 자극카드는 색깔, 모양, 개수의 3가지 특성을 반영한다. 4개의 자극카드와 한 개의 반응카드는 피험자 앞의 컴퓨터 모니터 화면에 제시되고 피험자는 반응카드의 어느 한 특성(색깔, 모양, 개수)과 일치되는 자극 카드를 선택하게 된다. 이때 피험자는 분류의 원칙에 대한 정보를 제시받지 않고 분류 후 반응에 대해 단지 “정답” 혹은 “오답”의 피드백만을 받아 분류 원칙을 알아내야 한다. 그리고 분류 원칙에 따라 10개의 반응을 정확하게 맞추면 사전설명 없이 분류 원칙이 바뀌게 된다. 그러면 피험자는 바뀌어진 분류 원칙을 다시 알아내고 새로운 원칙에 따라 다시 카드를 분류해야 한다. 실행기능을 반

영하는 대표적인 검사로 전두엽 기능을 평가하는 도구로 많이 활용된다. 본 연구에서는 전체오류, 보속오류, 완성된 범주수가 측정되었다.

### ④ Vienna Test System(Schuhfried, Mödling, Austria)<sup>29)</sup>

전산화된 신경인지검사 도구집인 Vienna Test System 중에서 Decision-Reaction Timer, Signal Detection, Motor Performance Series의 소검사인 Aiming과 Pursuit Rotor를 실시하였다. Decision-Reaction Timer는 자극에 대한 반응의 결정시간과 운동시간을 측정하는 검사로서 각성 유지와 집중력을 평가하는데 사용된다. 검사 도구판의 상단중심부에 제시되는 숫자에 따라, 그 아래에 반원 모양으로 배열된 숫자 버튼을 가능한 한 빨리 찾아서 누르고 오는 검사이다. 검사판에 나타나는 숫자를 보고 반응을 하기까지 걸리는 시간을 결정시간으로, 손을 떼고 정확하게 단추를 누르기까지 걸리는 시간이

운동시간으로 정의되며 이들의 합이 반응시간으로 정의되어 각각 측정되었다. Signal Detection(신호탐지력검사)은 지속적이고도 선택적인 주의력을 평가할 수 있는 검사이다. 컴퓨터 모니터에 흰 점들이 나타나서 사각형의 네 꼭지점을 이루는 순간에 버튼을 누르는 형식으로, 정반응수와 오반응수가 측정되었다. Motor Performance Series는 정신운동 속도나 미세운동 능력과 시각-근육의 협응능력을 측정하는 7개의 소검사로 구성되는데, 본 연구에서는 Aiming, Line Tracking, Pursuit Rotor가 실시되었다. Aiming은 도구판에 일렬로 박힌 22개의 작은 원의 중심을, 오른쪽에서 왼쪽의 방향으로 정확하게 하나씩 펜으로 찍어야 하며 이에 소요된 시간과 정반응수 및 오류수가 측정되었다. Line Tracking은 펜을 쥐고서 검사대 위에 파인 직선이나 곡선을 따라 움직이는 동안 선의 가장자리나 밑바닥에 닿지 않도록 하면서 가능한 한 빨리 움직이도록 하는데 이때 오류 수와 오류 시간을 측정한다. Pursuit Rotor는 투명한 유리판 밑으로 비춰지며, 원모양의 라인을 따라 회전하는 초록빛 불판을 센서가 달려 있는 펜으로 따라가는 검사로서 전체 오류 수와 오류 시간을 측정한다.

## 2) 통계 분석

통계프로그램은 SPSS 10.0.1 for Windows를 사용하였다. 두 군 사이의 사회인구학적 변인 및 척도 점수 비교는 그 특성에 따라  $\chi^2$  검정 혹은 independent t 검증을 이용하였다. 두 군간의 신경인지 검사의 측정변수의 비교는 independent t 검정으로 하였다. 지능의 차이가 신경인지 검사의 집단수행에 영향을 미칠 수가 있으나 본 연구에서 환자군과 정상대조군의 지능을 통제하지 못했으므로 전체지능을 공변량으로 공분산분석을 시행하였다. 마지막으로 양 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는 인지검사 점수와 양극성장애의 임상변수 사이의 관계를 피어슨 상관관계로 알아보았다.

# 결 과

## 1. 신경인지 검사(표 2)

### 1) K-WAIS

환자군과 대조군의 지능 점수를 비교해 보았을 때 각각 언어성지능  $99.5 \pm 7.8$ 과  $106.3 \pm 11.3$ ( $t = -2.12$ ,  $p = 0.041$ ), 동작성지능  $91.8 \pm 9.0$ 과  $102.5 \pm 12.7$ ( $t = -2.96$ ,

$p = 0.005$ ), 전체 지능  $96.1 \pm 7.8$ 과  $105.0 \pm 11.3$ ( $t = -2.77$ ,  $p = 0.009$ )로 나타나 세 지능 점수 모두 양극성장애 환자군이 정상 대조군에 비해 유의하게 통계적으로 낮았다. 11개 소검사 항목에서는 평균값이 양극성장애군이 대조군에 비해 그 점수들이 낮았으나 바꿔쓰기( $p < .05$ ) 항목을 제외하고는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

### 2) 위스콘신 카드분류검사

전체 오류의 수, 보속오류 비율(%), 완성범주 수로 볼 때 환자군이 대조군에 비해 불량한 수행을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

### 3) 기억력 검사

WMS-R의 일부 소검사 항목에 의한 기억능력은 데이터 소실로 환자군 19명 중 16명만이 최종 분석되었다. 시각기억력인 도형기억은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 언어연합 기억검사는 쉬운 난이도 항목에서는 환자군이 대조군에 비해 낮은 점수 경향을 보였지만( $t = -1.978$ ,  $p = 0.064$ ), 어려운 난이도 항목과 전체 항목에서는 양 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 4) 주의력 및 경계력 검사

Decision-Reaction Timer 검사의 변인인 결정시간, 운동시간, 반응시간에서 환자군과 정상 대조군 사이에 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다. Signal Detection 검사 역시 네 가지 변인인 정반응수, 지연반응수, 간과한(놓친) 수, 오반응수 모두에서 양군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다.

### 5) 정신운동 검사

Aiming과 Line Tracking 검사에서 각 검사의 변인들은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. Pursuit Rotor 검사에서는 오류 수가 정상 대조군이 환자군에 비해 오히려 통계적으로 유의하게 더 많았고( $t = -3.550$ ,  $p = 0.016$ ), 반면 오류 시간은 정상 대조군이 환자군에 비해 유의하게 더 적었다( $t = 3.446$ ,  $p = 0.001$ ).

## 2. 공분산 분석에 의한 결과

전체지능의 유의한 차이가 있고 이로 인해 각 인지영역의 수행에 영향을 미칠 수 있어 전체지능을 공변량으로 하여 공분산 분석을 시행한 결과 Pursuit Rotor 검

**Table 2.** Comparison of neuropsychological tests for bipolar group and control group

Neuropsychological measures	Bipolar group <sup>†</sup> (N=19)	Control group (N=19)
K-WAIS		
Verbal IQ*	99.5 ± 7.8	106.3 ± 11.3
Performance IQ**	91.8 ± 9.0	102.5 ± 12.7
Full scale IQ**	96.1 ± 7.8	105.0 ± 11.3
Wisconsin Card Sorting Test		
Total errors (N)	41.11 ± 27.78	33.95 ± 18.88
Perseverative error (%)	20.21 ± 17.58	14.58 ± 7.09
Categories completed (N)	4.16 ± 2.32	4.95 ± 1.47
WMS-R		
Figural memory	6.8 ± 1.0	6.8 ± 1.2
Verbal paired associate		
Easy	19.4 ± 6.0	22.5 ± 2.0
Difficult	14.0 ± 5.0	15.7 ± 5.4
Total	33.4 ± 10.2	38.2 ± 6.2
Decision Reaction Timer		
Decision time (sec)	0.81 ± 0.11	0.82 ± 0.10
Motor time (sec)	0.28 ± 0.08	0.26 ± 0.07
Reaction time (sec)	1.10 ± 0.08	1.08 ± 0.09
Signal detection		
Right detection (N)	42.7 ± 9.4	47.1 ± 6.8
Delayed detection (N)	1.0 ± 0.9	0.6 ± 0.9
Missed detection (N)	16.3 ± 9.6	12.3 ± 6.4
Wrong detection (N)	2.4 ± 2.6	1.9 ± 2.6
Psychomotor Performances		
Aiming		
Missing number	1.1 ± 1.6	0.4 ± 0.7
Length of misses (sec)	3.8 ± 16.3	0.16 ± 0.5
Line Tracking		
Missing number	16.2 ± 11.6	18.1 ± 13.8
Length of misses (sec)	4.6 ± 6.6	8.2 ± 12.9
Pursuit Rotor		
Missing number*	27.3 ± 16.9	39.2 ± 11.3
Length of misses (sec)*	23.7 ± 7.9	15.4 ± 6.7

K-WAIS, Korean Wechsler Adult Intelligence Scale ; WMS-R : Weschler Memory Scale-Revised

† : 16 of 19 patients was analysed in WMS-R

\* p<.05 and \*\* : p<.01 in independent t-test

사의 오류 횟수( $F=5.264, p=0.028$ )와 오류 시간( $F=6.019, p=0.019$ )를 제외한 제반 검사 변인에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

### 3. 양극성 장애군 내에서 임상 변수와 신경인지 검사 점수의 관계(표 3)

두 군의 비교에서 통계적인 유의한 차이를 보이는 언

어성지능, 동작성지능, 전체지능, 그리고 Pursuit Rotor의 오류 수 및 시간과 임상변인인 발병연령, 입원횟수, 조증 및 우울 삽화수, 우울 삽화수, 각 조증 및 우울 삽화의 기간, GAS 점수 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 혈중 lithium 농도, 기분안정제에 노출된 시간과 상기 인지검사 사이에 어떠한 유의한 상관 관계도 관찰되지 않았다. Valproate 농도는 언어성지능, 전

**Table 3.** Correlation between neuropsychological tests and clinical variables of bipolar group

Neuropsychological measures	K-WAIS			Pursuit Rotor	
	Verbal IQ	Performance IQ	Full Scale IQ	Missing number	Length of misses(sec)
Global Assessment Scale	-0.195	0.072	-0.079	0.252	-0.326
Age of onset (years)	-0.054	-0.073	-0.075	-0.098	0.017
Duration of illness (years)	0.220	0.227	0.260	0.015	0.076
No. of episodes					
Manic episode	0.292	0.161	0.262	0.209	-0.091
Depressive episode	0.226	-0.382	-0.059	-0.025	-0.127
Total episode	-0.322	-0.057	0.167	0.144	-0.125
Duration of episodes (month)					
Manic episode	0.383	0.091	0.280	0.180	-0.121
Depressive episode	0.153	-0.384	-0.104	0.089	-0.231
Total episode	0.319	-0.110	0.138	0.157	-0.181
No. of Hospitalization	0.119	0.047	0.148	0.041	0.048
Serum level of mood stabilizers					
Lithium level (mEq/L) (N=12)	0.376	-0.303	0.068	-0.556	0.241
Valproate level ( $\mu$ g/ml) (N=6) †	0.704	0.501	0.610	0.045	0.160
Duration of mood stabilizers use (months)	0.270	0.191	0.258	-0.210	0.162
Duration of antipsychotics use (months)	-0.438	-0.519*	-0.504*	0.061	0.039

† : 6 of 7 patients was analysed with 1 outlier excluded  
 \* :  $p < .05$  in Pearson correlation test

체지능과 유의한 상관관계가 있었으나 산포도를 살펴본 결과 1명의 이상점에 의한 것으로 판단되었고, 이를 제외한 후에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 그러나 발병 후 항정신병약물에 노출된 전체시간과 동작성지능 및 전체지능 사이에는 각각 유의한 상관관계가 있었다( $r = -0.519, p = 0.027$ ;  $r = -0.504, p = 0.033$ ).

## 고 찰

본 연구결과에 따르면 기분안정기의 I형 양극성장애는 정상인과 비교하여 지능과 시각-운동협응 기능이 떨어져 있는 것으로 나타났다. 그러나 실행기능, 주의력 및 각성유지 능력, 기억력, 일부 정신운동기능에는 차이가 없었다. 이 인지기능의 저하는 항정신병약물 노출기간을 제외하고 임상경과와 관련된 변인들과는 유의한 상관관계가 없었다.

본 연구에서 피험자의 병전 지능을 통제하지는 못했으나 간접적으로 K-WAIS의 소검사 중 어휘나 기본지식, 그리고 토막짜기 점수가 각각 양 군 사이에 통계적 차이가 없어 정확하지는 않으나 병전 지능의 차는 없을 것

로 판단되었다. 그러나 언어성지능, 동작성지능, 전체지능이 차이가 났고 특히 동작성과 전체지능의 차가 두드러졌다. Lezak<sup>31)</sup>에 따르면 IQ 점수가 그 자체가 신경심리검사척도로서 사용되지는 않으나 학업 성취, 즉 향후 학습이나 기능 발휘의 훌륭한 예측인자가 된다고 하는 바, 이는 I형 양극성장애 환자들의 불량한 예후를 시사한다고 할 수도 있겠다. 그러나, 환자군의 언어성지능, 동작성지능 및 전체지능이 대조군과 통계적으로 유의한 차이는 있었으나 그 자체 점수가 평균수준으로 해당인지기능의 손상으로 결론짓는 것은 다소 무리가 있어 보인다.

본 연구에서는 비록 정신운동기능 3개 소검사 가운데 1개에서 나타났지만, Pursuit Rotor 검사에서 양극성 장애군이 정상인에 비해 오류 횟수는 적으나 오류시간은 많은 것으로 나타났다. 오류시간이 많은 것은 자신의 실수에 대한 평가나 모니터링 능력의 저하, 주의집중력의 저하, 혹은 실수를 인식하더라도 시각-운동 협응능력 혹은 정신운동 속도의 저하에 의한 것일 수 있다. 그러나, 오류횟수가 대조군에 비해 적은 것은 저자들의 예측에 반하는 것으로 그 의미에 대해서는 추가적인 평가가 필

요할 것으로 생각된다. 본 연구 결과에서는 위스콘신카드 분류훈련에 의한 실행기능 혹은 추상력, 그리고 Signal detection이나 Decision-Reaction Timer에 의한 주의력과 각성 유지 능력은 차이가 없는 것으로 나타나 정신운동 협응 혹은 속도 자체의 이상으로 나타났을 가능성이 높다고 추정할 수 있다. 한편으로 이 정신운동 기능에 대해 19명의 환자군 중 6명이 소량이기에는 하나 항정신병약물 투여자로 항정신병약물에 의해 그 수행이 저하된다는 보고<sup>32)</sup>를 감안하여, 이 6명을 제외한 채 재분석을 실시하였지만 그 차이는 여전히 통계적으로 유의한 수준( $p < .05$ )을 보였다. 또한 K-WAIS의 바퀴쓰기 항목에서 유의한 저하를 보이고 이 항목이 시운동속도와 주의력을 반영한다고 볼 때 정신운동속도 저하를 뒷받침해 준다고 할 수 있을 것이다. 이 결과들은 정신운동기능의 장애가 I형 양극성장애의 특발(trait) 인자일 가능성을 시사해준다고 할 수 있다. 다른 연구 결과에 따르면 운동성 속도, 협응, 연속의 수행 저하가 보인다는 보고도 있으나<sup>33)</sup> 운동성 기능의 저하는 없다는 결과<sup>17)</sup>도 있었다.

본 연구 결과에서는 실행기능, 기억력, 주의력 영역에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 항정신병약물 투여자를 제외한 분석 결과나 지능을 통제할 결과에서도 마찬가지였다. 실행기능을 평가하는 WCST를 포함한 다양한 인지평가도구를 이용한 연구들이 있었다. 알코올 의존의 기왕력이 없는 양극성장애 환자들은 WCST 수행 정도가 정상인과 차이가 없다는 연구<sup>12)</sup>가 있었으며 질환 불일치를 보이는 일관성 쌍생아간 비교와 정상인과의 비교 모두에서 WCST 수행 정도의 차이가 없다는 연구 결과<sup>34)</sup>도 있었다. 게다가 잘 관해된 양극성 환자가 전두엽기능을 반영하는 4가지 실행기능검사에서 반응잠복기간의 저하는 보이지만 그 정확성은 보존된다며 전두엽 기능의 회복 가능성을 주장하는 보고도 있었다.<sup>35)</sup> 이 주장들은 본 연구 결과를 지지해 준다고 할 수 있다. 한편으로는 다른 잘 통제된 외국 연구들<sup>11)33)</sup>과 한 국내 연구<sup>36)</sup>는 실행기능이 정상인에 비해 유의하게 떨어진다고 보고하였다. 그러나 전두엽 구조 및 기능의 이상에 대한 결과들이 보고되고 있어<sup>4)37)</sup> 본 연구결과를 명확히 받아들이기는 힘들고, 본 연구의 실행기능을 반영하는 검사로 WCST만을 이용했기 때문에 불충분한 것으로 판단된다.

기억능력의 경우 일관되게 시각 기억이 아닌 언어 기억,<sup>11)17)33)</sup> 특히 과정(procedural) 기억이 아닌 명목(de-

clarative) 기억<sup>12)</sup>에 저하를 보인다는 보고가 있었다. 이는 고코티졸혈중이 해마세포에 독성 작용을 한다는 동물 연구의 결과<sup>38)</sup>에 비추어 양극성 장애에서 병적 삽화시의 해마 손상이 임상적 회복 후에도 지속된다는 추정을 가능케 한다. 본 연구의 시각 기억력의 저하가 관찰되지 않는다는 결과는 다른 연구 결과와 유사하였다. 그러나, 언어 기억력의 저하가 관찰되지 않는다는 결과는 다른 연구들과 차이가 있었는데, 이는 본 연구에서 실시한 기억영역의 검사가 WMS-R의 부분 소검사로 너무 단순해서 나타났을 가능성도 배제할 수 없다. 좀 더 포괄적인 검사 종류를 통한 연구가 필요한 것으로 보인다.

주의력 및 각성 영역과 관련해서는 본 연구에서 유의한 수행저하가 관찰되지 않았다. 이는 다른 연구들에서 기분안정기 때에 주의력 저하가 있다는 보고가 없는 바, 비록 본 검사도구와는 다르지만 연속수행검사(continuous performance task),<sup>34)</sup> trail-making test A,<sup>11)17)34)</sup> Stroop test<sup>17)33)</sup>를 비롯한 다양한 주의력 평가도구에서 유의한 저하가 없다는 실제 결과와 일치하는 소견이라 할 수 있다.

마지막으로 임상적 변인들과 양 구간에 유의한 차이가 있는 지능과 Pursuit Rotor 측정변수 사이의 상관관계를 통계적으로 분석하였으나 유의성은 관찰되지 않았다. 이전 연구들에서는 삽화 횟수나 그 기간이 전반적인 인지기능,<sup>10)</sup> 언어성 기억,<sup>17)</sup> WCST에 의한 실행기능<sup>17)33)</sup>의 수행과 상관관계가 있다고 보고되었다. 본 연구에서는 언어성 기억과 실행기능은 양 구간에 차이가 없어 통계적 결과를 제시하지 않았으며 삽화 횟수나 그 기간과 두 인지기능의 변수와의 상관관계를 보았을 때도 유의한 상관관계가 없었다. 따라서 본 연구에서는 삽화의 횟수나 기간과 인지기능 저하의 관계를 확인할 수 없었다.

한편 lithium이 인지기능, 특히 기억력에 대한 영향이 논란이 많고 지각운동 장애를 일으킨다는 보고<sup>18)</sup>가 있었다. 본 연구에서는 지능 및 Pursuit Rotor 변수와 lithium 농도, valproate 농도 및 lithium과 valproate 사용기간과는 유의한 상관관계가 없었다. 이는 본 연구 결과가 기분안정제의 영향이 없음을 보여주고 있다고 할 수 있다.

동작성지능 및 전제지능은 항정신병약물의 사용기간과 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 문헌들에 따르면 항정신병약물이 정신분열병과는 달리 정상인에서 운동협응기능과 주의력을 떨어뜨린다고 알려져 있다.<sup>13)</sup>



또 양극성 장애에서 유지치료로 항정신병약물이 사용되는 비율이 24~95%로 고용량을 사용할 뿐만 아니라<sup>39)</sup> 항정신병약물, 특히 고전적 약물의 장기투여로 삽화 사이의 기간이 단축되고 더 많은 우울삽화를 보여 경과 악화를 유발한다고 알려져 있다.<sup>40)41)</sup> 따라서 항정신병약물의 장기 노출에 의한 직, 간접적인 영향이 전반적인 인지 기능에 영향을 미쳤을 것이라고 생각해 볼 수 있다. 본 논문의 분석결과에서는 우울 삽화를 포함한 삽화 횟수나 기간과는 유의한 관계가 없어 질병 자체의 장기적인 임상경과에 의한 지능 저하이기보다는 항정신병약물이 장기간의 누적되어 생긴 독성 효과의 결과로 일반적인 인지 기능의 저하가 나타났을 가능성이 있다. 이외에도 항정신병약물을 지속적으로 사용하는 경우는 조중의 심각도<sup>42)</sup>와 관련된다는 보고가 있어 비록 삽화수가 적더라도 삽화시의 증상의 심한 정도가 지적 기능의 저하에 영향을 미친다고 추정해 볼 수 있다.

본 연구에는 제한점이 있다. 첫째, 표본수가 두 군 각각 19명으로 그 수가 적어 이중 오류의 증가로 제대로 결과가 나오지 않았을 가능성이 있다. 둘째, 본 연구피험자의 포함기준인 구두로 동의 가능하고 3달 동안 임상적으로 기분안정기에 접어든 환자의 표본은 이질적인 집단군인 양극성 기분장애에 가운데서도 회복 후 병식 부족으로 더 이상 외래추적이 되지 않거나 호전 불량으로 항정신병약물 투여자의 많은 환자들이 제외되어 결과의 일반화는 속단일 수 있다. 셋째, 일반적으로 일정 인지 영역의 장애를 검출하기 위해 영역과 관련되는 다양한 검사들이나 변수를 사용하게 되는데 본 연구에서는 일부 영역에서 검사시간을 줄이고 피험자의 집중력을 높이기 위해 검사집을 간략히 구성한 바, 결과적으로 볼 때는 이 또한 제한점이 되었다. 향후에는 I형 양극성 장애환자의 특발성 신경인지 요인의 검출을 위해서는 경과에 따라 증상이 회복되면서 인지수행이 어떻게 변화하는지에 대한 전향적인 종적 연구를 좀 더 포괄적인 인지기능 검사 집으로 시행하는 것이 필수적일 것이다.

## 참고문헌

- 1) Kraepelin E(1921) : Manic-depressive insanity and paranoia Edinburgh, E & S Livingstone
- 2) Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky, D(1987) : Verbal memory deficits associated

- with major affective disorders : a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 13 : 83-92
- 3) Bulbena A, Berrios GE(1993) : Cognitive function in the affective disorders. *Psychopathology* 26 : 6-125
- 4) Soares JC, Mann JJ(1997) : The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 41 : 86-106
- 5) Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE(2000) : Neuropathology of mood disorder. *Biol Psychiatry* 48 : 486-504
- 6) Bratfos O, Haug JO(1968) : The course of manic-depressive psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 44 : 89-112
- 7) Dhingra U, Rabins PV(1991) : Mania in the elderly : a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 39 : 581-583
- 8) Trichard C, Martinot JL, Allagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D(1995) : Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients : a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 25 : 79-85
- 9) Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA(1990) : Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 27 : 1188-1196
- 10) Kessing LV(1998) : Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 28 : 1027-1038
- 11) Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J(1999) : Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 175 : 246-251
- 12) van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Mintz J(1999) : Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 46 : 523-531
- 13) Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperrini P, Stratta P(2000) : Cognitive function in euthymic bipolar patients and healthy controls. *J Psychiatr Res* 34 : 333-339
- 14) Sapin LR, Berettini WH, Nurnberger Jr JI, Rothblat LA(1987) : Medication factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry* 22 : 979-986
- 15) Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A(1997) : Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 58 : 26-29
- 16) Savard RJ, Rey AC, Post RM(1980) : Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders *J Nerv Ment Dis* 168 : 297-304
- 17) van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J,

- Dixon W(1998) : Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence : a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 41-46
- 18) Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY(1980) : Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 137 : 1042-1046
  - 19) Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F(1987) : Lithium and memory : a review. *Can J Psychiatry* 32 : 312-316
  - 20) Trimble MR, Thompson PJ(1984) : Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 25 (Suppl 1) : S60-64
  - 21) Cassens G, Wolfe L, Zola M(1990) : The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2 : 202-213
  - 22) Hamilton M(1960) : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 56-62
  - 23) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA(1978) : A rating scale for mania : reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133 : 429-435
  - 24) Simpson GM, Angus JWS(1970) : A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212 (Suppl) : 11-19
  - 25) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J(1976) : The global assessment scale. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 766-771
  - 26) 임상심리학회(1992) : K-WAIS(Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale). 서울, 한국가이던스
  - 27) Wechsler DA(1987) : Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX, Psychological Corporation
  - 28) Heaton RK(1990) : Wisconsin Card Sorting Test : Computer Version-2 Research Edition Manual
  - 29) Schuhfried G(1993) : The PC/S Vienna Test System : The Universal System for Computer-aided. Diagnostics and Therapy in Psychology and Medicine. Vienna, Dr G Schuhfried Ges MBH
  - 30) Kaplan HI, Sadock BJ(1998) : Synopsis of psychiatry. 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, pp996
  - 31) Lezak MD(1995) : Neuropsychological assessment. 3rd ed, New York, Oxford University Press, pp688-702
  - 32) King DJ(1990) : The effects of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 157 : 799-811
  - 33) Zubieta J-K, Huguelet P, O'Neil L, Giordani BJ(2001) : Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 102 : 9-20
  - 34) Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE(1999) : Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45 : 639-646
  - 35) Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ(2000) : Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 30 : 1025-1036
  - 36) 이황희, 박영남(1996) : 신경심리검사에 나타난 남자 정신분열병 환자와 조증 환자의 전두엽 기능장애. *신경정신의학* 35 : 39-49
  - 37) Soares JC, Mann JJ(1997) : The functional anatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31 : 393-432
  - 38) Sapolsky RM(1985) : A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus : increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci* 5 : 1228-1232
  - 39) Zarate CA(2000) : Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. *J Clin psychiatry* 61 (Suppl 8) : 52-61
  - 40) Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L(1980) : Course of the manic depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 13 : 156-167
  - 41) Ahlfors UG, Baastrup PC, Deneker SJ(1981) : Flupenthixol decanoate in recurrent manic depressive illness : a comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand* 64 : 226-237
  - 42) Keek PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA(1996) : Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 57 : 147-151

## Neurocognitive Function in the Euthymic Bipolar I Disorders

Hyun-Sang Cho, M.D., Sang Min Lee, M.D., Hyung Suk Soh, M.D.,  
Jin Kwan Song, M.D., Ji-Hye Kim, M.A., Hae-Jung Jung, M.A.,  
Choong-Heon Lee, M.D., Suk Kyoan An, M.D., Ph.D.

*Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul*

**Objectives :** The previous assumption that patients with bipolar I disorder make a full recovery of cognitive function in the euthymic phase has been challenged by studies that suggest neuronal changes, and recently persisting neuropsychological dysfunctions beyond episodes of the illness. The aim of the present study was to investigate the impairment of the neurocognitive performance of euthymic bipolar patients, the characteristics of cognitive impairment, and the relationship between cognitive dysfunction and clinical variables of illness in bipolar population.

**Methods :** 19 bipolar out-patients who had been euthymic for more than 3 months by Hamilton Depression Scale score below 7 and Young Mania Rating Scale score below 6 were compared with age- and education- matched 19 healthy subjects on neurocognitive tests. Patients showing observable extrapyramidal symptoms were excluded with the objective rating. The following tests were administered in according to cognitive domain: Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale, subtests among Wechsler Memory Scale-Revised, Wisconsin Card Sorting Test, and Signal Detection/Decision-Reaction Timer/Psychomotor Performances among Vienna Test System.

**Results :** The bipolar group performed significantly lower than the control group on verbal and performance IQ, total IQ, and psychomotor function or coordination. There was no relationship between the cognitive impairment and clinical course of illness, except duration of neuroleptic exposure.

**Conclusions :** Although our findings did not replicate the recently reported results, especially in the domain of executive function and verbal memory, they suggested the presence of neurocognitive difficulties, in the general ability and visuomotor function in stable bipolar patients. Also, we failed to identify the influence of clinical course variables on cognitive area with statistically significant differences.

**KEY WORDS :** Bipolar disorder · Neurocognitive function.