

양극성 I형 장애 환자와 발병하지 않은 일차 친족에서 인지조절의 비교

경북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실

윤혜림 · 우선진 · 이상원 · 진보현 · 우정민 · 원승희

Comparison of Cognitive Controls in Patients with Bipolar I Disorder and Their Unaffected First-Degree Relatives

Hyerim Yun, MD, Seonjin Woo, MD, Sang-Won Lee, MD,
Bo-Hyun Jin, MD, Jungmin Woo, MD, Seunghee Won, MD

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

Objectives This study intended to identify the deficits of cognitive control among patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives, and identify the possibility of cognitive control as an endophenotype of bipolar disorder.

Methods The study included three groups: euthymic states patients with bipolar I disorder ($n = 55$), unaffected first-degree relatives of probands with bipolar I disorder ($n = 30$), and a healthy control group ($n = 51$), that was matched on age, sex, and years of education. The AX version of the continuous performance test (CPT) was used to examine cognitive control. Error rate, correct response times of each subsets (AX, BX, AY, BY), and d' as an indication of accuracy sensitivity index were calculated. Psychopathology, intelligence, and psychomotor speed were also assessed.

Results Patients with bipolar I disorder showed significantly worse error rates in the AX ($p = 0.01$) and BX ($p = 0.02$) subsets and d' ($p = 0.05$) than the others. They also showed more delayed correct response times than the healthy control group and first-degree relatives in all subsets ($p < 0.01$). But first-degree relatives showed neither high error rates nor delayed correct response times than healthy control group.

Conclusions These findings suggest that cognitive control is impaired in bipolar I disorder but less likely to be an endophenotype of bipolar I disorder.

Key Words Bipolar disorder · Cognitive control · AX-CPT · First-degree relatives · Endophenotype.

Received: October 11, 2017 / Revised: November 13, 2017 / Accepted: December 26, 2017

Address for correspondence: Seunghee Won, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: +82-53-200-5747, Fax: +82-53-426-5361, E-mail: wonsh864@knu.ac.kr

서론

양극성장애는 특징적으로 조증이나 우울증과 같은 기분 삽화가 반복되는 만성적인 기분조절의 장애로서, 기분의 변화뿐만 아니라 신경인지의 결함은 오래전부터 관찰되었고 임상에서도 흔히 경험할 수 있는 증상이다.¹⁾ 기분 증상이 관해된 상태에서도 일부 신경인지에 결함이 관찰되었고, 신경인지의 결함은 삽화의 재발 또는 입원 횟수와 관련 있다는 초기의 선행연구²⁾가 알려지면서 양극성장애에서 신경인지의 결함이 주목받게 되었으며 광범위한 연구가 진행되었다.¹⁾ 그동안의

연구 결과를 요약하면 신경인지의 결함이 모든 연령대의 양극성장애 환자에서 관찰되고, 신경인지의 전 영역에 걸쳐 있으며, 급성기뿐만 아니라 관해기에서도 나타나고, 발병하지 않은 일차 친족에서 관찰된다는 것이다.¹⁾ 신경인지 기능이 임상적으로 중요한 이유 중의 하나는 신경인지의 저하가 양극성장애 환자들의 치료 반응, 예후, 전반적인 기능, 삶의 질에 직접적으로 영향을 주므로 장기적인 예후를 예측하는 데 주요 인자로 작용하기 때문이다.¹⁾³⁾⁴⁾

신경인지의 결함이 최근 들어 관심의 집중을 받고 있는 또 다른 중요한 이유는 양극성장애의 내적표현형(endopheno-

type)으로서 그 가능성에 기인한다.⁵⁻⁷⁾ 양극성장애는 쌍생아 발병 일치율이 이란성에 비해 일란성이 3배 이상 높고, 병에 이환되지 않은 환자의 일차 친족에서의 발병률이 일반 인구의 10~20배 정도 더 높아 유전적 경향이 큰 질환이다.¹⁾ 신경인지의 결함은 우울증이나 조증과 달리 상태 의존적(state dependent)이지 않고, 환자뿐만 아니라 유전 정보를 공유하고 있는 고위험군에서도 꾸준히 관찰되므로, 양극성장애의 내적표현형으로 가장 가능성이 높은 증상군으로 여겨지고 있다. 메타 분석 연구들⁵⁻⁷⁾을 살펴보면 반응억제(response inhibition), 인지유연성(cognitive flexibility), 실행기능(executive function), 언어기억(verbal memory), 지속적 주의력(sustained attention)이 양극성장애의 내적표현형 후보로 가능성이 높은 신경인지 영역에 해당된다. 한국인을 대상으로 시행한 저자들의 이전 연구⁸⁾에서는 양극성장애의 내적표현형 후보로 작업기억(working memory)과 언어기억을 제안한 바 있다.

인지조절(cognitive control)이란 내적 조건과 외부 자극이 상충하는 경우 선택한 의도에 부합하도록 행동을 조절해 주는 신경인지기능을 말하는 것으로 선택적 주의력(selective attention), 지속적 주의력, 작업기억, 실행기능 등 여러 신경인지 영역이 복합적으로 작용한다.⁹⁾ 인지조절은 익숙하고 빠르며 완고한 상향자극처리 과정(bottom up processing)에 대항하여 의도한 대로 행동을 조절하는 하향자극처리 과정(top down processing)으로써 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)이 주로 기능을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다.^{10,11)} 인지조절의 결함은 신경 해부학적으로 parvalbumin 양성 가바세포(parvalbumin-positive γ -aminobutyric acid cell) 및 N-methyl-D-aspartate receptor 글루타메이트 세포 결함과 관련 있으며,¹²⁾ 신경생리학적으로 감마 뇌파의 감소와도 관련 있다고 한다.¹³⁾ 'AX-연속수행검사(AX-continuous performance test, 이하 AX-CPT)'를 이용한 인지조절 연구^{14,15)}에서 양극성장애 환자들이 건강 대조군보다 유의한 인지조절 결함을 보여 준다고 알려져 있다.

인지조절은 여러 신경인지 영역이 복합적으로 작용하는 신경인지로서 다른 신경인지기능이나 영역보다 뇌해부학, 뇌생리학, 뇌영상학적으로 근거가 뚜렷하여 인지조절이 내적표현형의 가능성이 있다면 양극성장애의 연구에 아주 유용할 것으로 생각된다. 하지만 양극성장애의 내적표현형 후보로서 인지조절의 결함을 확인한 연구는 그리 많지 않은데, 인지조절검사에 사용된 평가 도구에 따라 상이한 결과를 보이고 있다. 스트룹 검사(stroop test)를 이용한 Kravariti 등¹⁶⁾의 연구에서는 일차 친족에서 인지조절에 결함이 없는 것으로 보고된 반면에, 반응간섭 과제(Ericksen flanker task)를 이용한 연구에서는^{17,18)} 양극성장애 환자의 자녀에서 인지조절에

결함이 관찰되었다.

이에 본 연구는 인지조절의 결함을 가장 잘 평가한다고 알려진 AX-CPT 검사를 이용하여 양극성 1형 장애 환자와 발병하지 않은 그들의 일차 친족을 대상으로 인지조절 결함의 정도와 내적표현형으로서 가능성을 확인해 보고자 시행되었다.

방 법

대 상

본 연구는 2011년 7월부터 2017년 7월까지 경북대학교병원 정신건강의학과에 내원한 외래 환자 중, 18세부터 50세 이하의 양극성 1형 장애 환자와 발병하지 않은 그들의 일차 친족, 그리고 원내광고를 통해 자발적으로 참여한 건강 대조군을 대상으로 하였다. 양극성 1형 장애 환자군은 정신과 전문의 2인이 병력을 검토하여 정신 질환의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, 이하 DSM-IV)¹⁹⁾을 근거로 진단이 일치된 경우였다. 이들은 3개월 이상의 관해 기간을 가진 환자로서 임상적으로 정상의 기분 상태(euthymic) 환자들을 대상으로 하였다. 또한 검사를 시작하기 전 평가에서 간편정신평가척도(Brief Psychiatric Rating Scale, 이하 BPRS) 30점 이하,²⁰⁾ 한국형 영조증증상평가척도(Young Mania Rating Scale-Korean version, 이하 YMRS-K) 6점 이하,²¹⁾ 한국형 몽고메리-아스버그 우울증상평가(Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, 이하 K-MADRS) 8점 이하²²⁾가 확인된 경우에만 연구에 참여하였다. 환자의 일차 친족군은 혈연관계에 있는 가족들 중 1명 이상이 양극성 1형 장애로 확진된 경우로서, 검사 시점까지 정신과 치료력이 없는 경우에만 참가하였다. 건강 대조군은 혈연관계 중 심각한 기분장애 및 정신병의 병력이 없으며, 마찬가지로 검사 시점까지 정신과적 치료력이 없는 경우에만 연구에 참가할 수 있었다. 일차 친족군과 건강 대조군 모두 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상면담도구(Korean Version of Structured Clinical Interview Schedule for DMS-IV Axis I Disorder, SCID-1)²³⁾에서 정신병적 장애 및 기분장애가 확인되지 않은 경우였다. 또한 BPRS, YMRS-K, K-MADRS를 평가하여 인지조절에 영향을 줄 수 있을 정도의 정신병적 증상이나 기분 증상이 없어야 연구에 참가할 수 있었다. 환자군을 비롯한 모든 연구 대상자는 뇌 손상이나 뇌 질환의 기왕력이 있는 경우, 경련과 같은 신경학적 질환이 있는 경우, 정신지체, 알코올 혹은 약물 남용의 과거력이 있는 경우는 제외되었다.

위와 같은 기준에 맞추어 최종적으로 본 연구에서는 55명의 환자군과 30명의 일차 친족군, 51명의 건강 대조군이 연

구에 참여하게 되었다. 본 연구는 경북대학교병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인(과제번호 : KNUH-10-1111)을 받았으며, 연구에 참여한 모든 대상자들에게 연구의 목적과 과정 등을 설명하였고, 이에 대한 서면 동의를 획득한 이후에 연구가 진행되었다.

평가 도구

임상 증상 평가

환자군의 현재 질병 관해 상태와 정신 증상의 유무, 일차 친족군과 건강 대조군의 정신 증상 및 기분 증상 정도를 평가하기 위해 BPRS, YMRS-K, K-MADRS로 평가를 진행하였다.

지능 및 운동 실행능력 평가

인지조절검사에 영향을 줄 수 있는 피험자의 지적 수준과 운동 실행능력을 평가하기 위해 다음과 같은 검사를 실시하였다.

한국판 웨슬러 성인용 지능검사(Korean-Wechsler Adults Intelligence Scale, 이하 K-WAIS) 단축형²⁴⁾

한국의 실정에 맞게 표준화한 웨슬러 성인용 지능검사(K-WAIS)의 11개 소검사 중 어휘력, 토막짜기, 바퀴쓰기 소검사를 시행하여 환자의 전체 지능을 추정하였다.²⁴⁾ 어휘력 소검사는 일반지능을 나타내는 중요한 지표로서 학습능력과 일반개념의 정도를, 토막짜기 소검사는 지각 구성능력과 공간적 표상능력, 시각-운동 협응능력을, 바퀴쓰기 소검사는 단기 기억능력 및 민첩성, 시각-운동 협응능력을 측정한다.

수지력 검사(Finger Tapping Test, 이하 FTT)

Halstead-Reitan neuropsychological test battery²⁵⁾의 일부분으로서 손가락의 운동능력과 운동 집중력, 운동 실행능력을 알아보는 검사로 전적으로 운동속도를 측정하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 대측성 전전두엽 장애가 있는 경우 운동속도의 지연을 관찰할 수 있다. 우세 손(dominant hand)의 검지손가락을 이용하여 10초 동안 최대한 빨리 책상을 두드리는 수행을 연속 5회 실시하고 비우세 손(non-dominant hand)에서도 같은 방법으로 실시한 뒤, 각각 손에서 실시한 검사 결과의 평균을 낸다.

인지조절의 평가

AX-CPT

본 연구를 위해 고안된 연속수행검사의 AX 판은 지속적 주의력, 선택적 주의력, 작업기억, 실행기능의 활용을 필요로 하기 때문에 인지조절의 평가에 유용하다.²⁶⁾²⁷⁾ 피험자는 컴퓨터 모니터상에 하나씩 연이어 제시되는 선행글자(cue)와 탐색글자(probe)의 조합을 표적신호(target signal)와 비표적신호(non-target signal)로 구분하여 가능한 빨리 컴퓨터 자판에 있는 응답 버튼을 눌러 반응한다. 선행글자로는 영어 알파벳 A와 B(A 이외의 모든 알파벳으로 제시되는 글자)가 제시되고, 탐색글자로는 X와 Y(X 이외의 모든 알파벳으로 제시되는 글자)가 제시된다. 대상자는 연속적으로 나타나는 선행글자와 탐색글자의 조합 중 선행글자가 A이고 탐색글자가 X인 경우에만 표적신호로 인지하여 '네' 버튼을 누르고, AX 조합을 제외한 모든 조합(AY, BX, BY)으로 제시되는 경우에는 비표적신호로 인지하여 '아니오' 버튼을 눌러야 한다.

본원에서 실시한 AX-CPT 검사는 1세트에 40회의 알파벳 조합이 나타난다. 1세트는 AX 조합 70%, AY 조합 10%, BX 조합 10%, BY 조합 10%로 구성되며, 1세트 내에서 나타나는 조합의 순서는 무작위적이다. 피험자는 검사에 앞서 충분히 설명을 듣고 시험검사(test trial) 1세트를 수행하여 검사를 충분히 이해하였는지를 확인한 뒤, 본 검사를 실시하였다. 본 검사는 총 4세트를 실시하도록 되어 있으며, 세트 사이에 휴식 시간을 가져 피험자가 충분히 쉬고 다음 세트 검사를 수행할 수 있도록 하였다. 선행글자의 제시 시간은 1000 ms이고, 2000 ms의 시간차이(cue delay)를 둔 뒤, 500 ms 동안 탐색글자를 제시하였고, 1800 ms(probe delay) 동안 반응버튼을 누른다. 검사 시행 후 정확도와 반응 시간을 측정하였다. 정확도는 조합별 평균 오답률(error rate)과 정확성 민감도(sensitivity)를 측정하여 평가하였다. 정확성 민감도의 지표는 d' 값(d' context)을 계산하였는데, 이는 비표적신호로부터 표적신호를 구분해 내는 능력을 반영한다. d' 는 AX 정답률의 표준화된 점수와 BX 오답률의 표준화된 점수의 차이 $[z(\text{AX correct}) - z(\text{BX error})]$ 로 계산할 수 있으며,²⁶⁾ 그 값이 클수록 정확성 민감도가 높은 것으로 볼 수 있다. 반응속도는 올바르게 반응한 수행에 한해 조합별 평균 정반응 시간(correct response time)으로 측정하였다.²⁸⁾

모든 검사와 평가는 연구 목적과 방법을 충분히 이해하고 검사에 익숙한 정신건강의학과 전공의와 임상심리학자가 담당하였는데, 평가자가 바뀔 경우 책임 연구자가 평가 교육을 실시하고 사전 검사를 통해 평가 일치도를 확인하였다.

통계 분석

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 인구학적 특성 중 성별은 카이제곱 검정(χ^2 -test)을 사용하였고, 그 외 변수들의 비교는 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance)을 실시하였다. AX-CPT 결과는 연령, YMRS-K, K-MADRS를 공변량으로 하여 공분산분석(analysis of covariance)을 실시하였고, 분석 결과 유의한 차이가 있는 경우에는 least significance difference 사후검정(post hoc)을 시행하여 각 군 간의 차이를 확인하였다.

결 과

인구학적 및 임상 특성

세 군의 인구학적 및 임상 특성을 표 1에 요약하였다. 피험

자의 평균연령($F = 0.02, p = 0.97$), 교육 연한($F = 0.58, p = 0.56$), 성별($t = 3.85, p = 0.15$)은 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 환자군은 일차 친족군과 건강 대조군에 비해 YMRS-K($F = 1.89, p = 0.01$)가 유의하게 높았으나, 임상적으로 의미 있는 절단점에는 미치지 않는 정상 범위에 있었다. 단축형 K-WAIS에서 추정 총점은 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였고($F = 5.26, p = 0.01$), 운동 실행능력을 측정하는 FTT에서는 양쪽 손 모두에서 세 군 간 차이를 보이지 않았다.

AX-CPT 조합별 오답률, 대상군별 d' 값

AX-CPT 조합별 평균 오답률과 대상군별 d' 값은 연령, YMRS-K, K-MADRS를 공변량으로 하여 공분산분석과 사후검정을 시행하였고, 그 결과를 표 2에 제시하였다. AX 조합과($F = 4.45, p = 0.01$) BX 조합($F = 4.14, p = 0.02$)에서 환자군이 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 오답률을 보였다.

Table 1. Demographic and clinical features of the subject

Variables	BP-P ¹ (n = 55)	BP-R ² (n = 30)	HC ³ (n = 51)	F or t	p	Post hoc*
Sex (male/female)	21/34	13/17	29/22	3.85	0.15	
Age (year)	31.13 ± 8.11	31.40 ± 7.56	31.41 ± 7.33	0.02	0.97	
Education (year)	14.26 ± 2.25	14.33 ± 1.97	14.65 ± 1.48	0.58	0.56	
Onset age (year)	24.41 ± 6.59					
Duration of disease(year)	6.76 ± 5.42					
Number of admission	2.26 ± 2.15					
AAP equivalent [†]	219.87 ± 303.52					
Psychopathology						
YMRS-K	0.98 ± 1.52	0.33 ± 0.66	0.37 ± 0.85	4.89	0.01	1 > 2,3
K-MADRS	2.16 ± 2.54	1.37 ± 1.97	1.37 ± 2.20	1.94	0.15	
Neurocognition						
IQ	106.93 ± 17.87	109.67 ± 13.34	116.08 ± 11.33	5.26	0.01	3 > 1
FTT dominant	61.86 ± 12.34	66.37 ± 9.99	63.51 ± 10.42	1.59	0.21	
Non-dominant	63.27 ± 12.47	66.80 ± 8.85	64.78 ± 11.99	0.91	0.41	

Values are presented as mean ± standard deviation. Analysis of variance (ANOVA). * : LSD's post hoc comparison were used, † : dosage equivalents of chlorpromazine. BP-P : patients with bipolar I disorder, BP-R: unaffected first-degree relatives of BP-P, HC : healthy controls, AAP : Atypical antipsychotics, YMRS-K : Korean version of Young mania rating scale, K-MADRS : Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, FTT : Finger Tapping Test, LSD : least significance difference

Table 2. Error rates of AX-CPT for the subjects

Variables	BP-P ¹ (n = 55)	BP-R ² (n = 30)	HC ³ (n = 51)	F	p	Post hoc*
AX	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.02	4.45	0.01	1 > 2,3
BX	0.16 ± 0.24	0.08 ± 0.18	0.06 ± 0.07	4.14	0.02	1 > 3
AY	0.09 ± 0.16	0.04 ± 0.05	0.06 ± 0.12	1.35	0.26	
BY	0.01 ± 0.03	0.00 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.77	0.46	
d'	3.91 ± 1.64	4.63 ± 1.38	4.51 ± 1.28	2.95	0.05	1 < 2,3

Values are presented as mean ± standard deviation. Analysis of covariance controlling age, Korean version of Young mania rating scale (YMRS-K), Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (K-MADRS) was used. * : by LSD test. CPT : continuous performance task, BP-P : patients with bipolar I disorder, BP-R : unaffected first-degree relatives of BP-P, HC : healthy controls, AX : a trial type in which A precedes X, BX : a trial type in which B (any non-A cue) precedes X, AY : a trial type in which A precedes Y (any non-X probe), BY : a trial type in which B precedes Y, d' : a sensitivity of defects, LSD : least significance difference

AY 조합($F = 1.35, p = 0.26$)과 BY 조합($F = 0.77, p = 0.46$)에서는 세 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 환자군에서 일차 친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 낮은 d' 값을 보였다($F = 2.95, p = 0.05$).

AX-CPT 조합별 평균 정반응 시간

AX-CPT 조합별 평균 정반응 시간 또한 연령, YMRS-K, K-MADRS를 공변량으로 하여 공분산분석과 사후검정을 시행하였고, 그 결과를 표 3에 제시하였다. 모든 조합에서 환자군이 건강 대조군과 일차 친족군에 비해 유의하게 연장된 정반응 시간을 보였다.

고 찰

본 연구는 양극성 1형 장애에서 인지조절의 결함 정도와 양상을 분석하고 내적표현형의 가능성을 확인하기 위해 양극성 1형 장애 환자와 그들의 발병하지 않은 일차 친족, 그리고 건강 대조군을 대상으로 시행되었다.

본 연구에 사용된 AX-CPT는 한 세트에 40회의 알파벳 조합이 제시되도록 구성되어 있는데, 한 세트에는 AX 조합이 70%이고 나머지 BX, AY, BY 조합이 각각 10%의 비율로 구성되어 있다. 그중 AX 조합의 제시 빈도가 70%로 가장 높게 제시되는 것은 대상자로 하여금 두 가지의 편향성(bias)을 만들어 내도록 한다. 첫 번째로 표적신호인 AX 조합의 빈도를 높여 선행글자 A가 제시되면 뒤이어 탐색글자로 X가 나타날 것을 기대하는 편향을 증가시키도록 한다. 이 경우 실제로 제시되는 탐색글자에 주의를 기울이지 않고 반응을 제어(inhibitory)하지 못한다면 오경보(false alarm)를 일으킬 수 있다. 두 번째 편향성은 탐색글자로 X가 제시되었을 때 표적 반응을 일으키도록 하는 것이다. 앞서 선행글자로 제시된 것에 지속적(sustained)으로 주의를 기울이지 않는다면 오경보를 일으킬 수 있다. AX 조합은 전체 시행 중 70%를 차지하는 것으로 반복적인 노출로 인해 인지조절이 건강한 경우 비교적 낮은 오답률을 보이게 된다.²⁹⁾ 본 연구에서는 양극성장애

환자군이 일차 친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 AX 조합의 오답률을 보이고 있어 환자군이 인지조절에 결함이 있음을 시사한다.

일반적으로 인지조절의 결함 여부는 비표적 신호 중 BX 조합과 AY 조합의 오답률로 보다 명확해진다. BX 조합은 선행글자로 제시된 B에 대한 지속적 주의력을 요구하며, 표적 글자 X에 대한 표적 반응의 편향성을 제어할 수 있는 능력을 복합적으로 요구한다. 따라서 BX의 오경보가 증가한다는 것은 B 신호 제시의 표상(representation)이 약하여 이전 정보에 대한 기억을 지속하지 못한다는 것으로 생각할 수 있어 인지조절에 결함이 있는 경우에 높은 오답률을 보이게 된다. 따라서 BX 조합의 오답률은 인지조절의 결함을 가장 잘 반영하는 조합이다. 본 연구에서는 환자군에서 일차 친족군과 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 BX 조합의 오답률을 보여주었는데, 이는 AX-CPT 과제를 이용한 기존의 연구¹⁴⁾¹⁵⁾와 일치하는 소견으로 양극성장애 환자에서 인지조절에 결함이 있음을 나타낸다.

AY 조합에서는 70%의 비율로 나타나는 AX 조합으로 인해 선행글자 A가 제시되면 뒤이어 표적글자 X가 나타날 것이라고 기대하게 됨으로써 오답을 하게 되는 편향성을 만든다. AY의 오답률이 증가한다는 것은 선행글자 A에 대한 표상이 강하고 학습에 의해 뒤이은 X를 기대하게 하는 편향이 크다는 것을 의미한다. 따라서 표상 유지와 경험 학습을 통한 예측이 잘 보존되어 있을수록 오답률이 증가하게 되고, 인지조절에 결함이 있어 표상의 유지나 예측이 어렵다면 AY 조합의 오답률은 변화가 없거나 오히려 감소하기도 한다.²⁸⁾ 본 연구에서는 AY 조합의 오답률이 군별로 차이가 없었는데, 이는 기존의 연구¹⁴⁾¹⁵⁾와 동일한 결과를 보여주었다. 이 또한 양극성장애 환자에서 인지조절에 결함이 있음을 간접적으로 시사하는 소견이다.

비표적신호 중 BY 조합은 인지조절에 영향을 받지 않는 수행으로 검사의 신뢰도를 제공하며,²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾ 본 연구에서도 BY 조합의 오답률은 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않아 본 연구의 전반적 신뢰도를 입증해 주었다.

Table 3. Correct response times of AX-CPT for the subjects

Variables	BP-P ¹ (n = 55)	BP-R ² (n = 30)	HC ³ (n = 51)	F	p	Post hoc*
AX (ms)	512.62 ± 130.12	445.00 ± 84.34	432.34 ± 77.79	9.46	< 0.01	1 > 2, 3
BX (ms)	546.06 ± 213.72	448.13 ± 155.66	426.54 ± 144.51	5.81	< 0.01	1 > 2, 3
AY (ms)	633.55 ± 137.85	567.98 ± 120.31	535.27 ± 100.43	10.00	< 0.01	1 > 2, 3
BY (ms)	489.39 ± 149.50	427.26 ± 123.38	386.63 ± 118.30	8.56	< 0.01	1 > 2, 3

Values are presented as mean ± standard deviation. Analysis of covariance controlling age, Korean version of Young mania rating scale (YMRS-K), Korean version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (K-MADRS) was used. * : by LSD test. CPT : continuous performance task, BP-P : patients with bipolar I disorder, BP-R : unaffected first-degree relatives of BP-P, HC : healthy controls, AX : a trial type in which A precedes X, BX : a trial type in which B (any non-A cue) precedes X, AY : a trial type in which A precedes Y (any non-X probe), BY : a trial type in which B precedes Y, LSD : least significance difference

인지조절 결함의 정도를 파악하는 지표로 d' 를 사용한다.²⁸⁾ 본 연구에서는 환자군이 일차 친족군과 건강 대조군보다 유의하게 낮은 d' 값을 보여주어 인지조절에 결함이 있음을 나타내었다. 기존의 AX-CPT를 이용한 인지조절 연구¹⁴⁾¹⁵⁾에서도 본 연구에서와 같이 환자군에서 유의하게 낮은 d' 값을 보여주었다.

각 시행에 대한 평균 정반응 시간은 모든 시행에서 양극성 1형 장애 환자군이 일차 친족군과 건강 대조군보다 유의하게 연장되어 있는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 인지조절 과제의 정보처리에 전반적인 능력 저하가 있음을 확인할 수 있었다. 마찬가지로 본 연구의 결과는 기존의 연구¹⁴⁾와 동일한 결과를 확인할 수 있었다.

양극성 1형 장애 환자의 일차 친족군은 건강 대조군에 비해 오답률과 정확성 민감도, 평균 정반응 시간 모두에서 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이는 인지조절이 양극성장애에서의 내적표현형으로서의 가능성이 낮음을 시사한다. AX-CPT를 이용한 선행연구가 없어 비교가 어려우나, 인지조절이 다른 세부 신경인지기능에 비해 내적표현형으로 가능성이 낮은 이유로 첫째, 인지조절은 여러 신경인지 영역이 복합적으로 작용하는 인지기능이어서 세부 신경인지기능들에 비해 민감도가 떨어지는 경우, 둘째, 실제 양극성장애 환자의 발병하지 않은 일차 친족에서 인지조절에 결함이 없을 가능성, 그리고 마지막으로 대상자 수가 적어서 유효하지 않았을 가능성을 들 수 있다. 인지조절의 내적표현형 확인을 위한 기존의 연구들¹⁶⁻¹⁸⁾은 평가 도구에 따라 상이한 결과를 보여주고 있어, 향후 좀 더 많은 대상자와 여러 평가 도구들을 동시에 사용하여 인지조절의 결함이 내적표현형 후보로 가능성이 있는지 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 대상자 수가 충분하지 않아 본 연구의 결과를 일반화시키기에는 한계가 있다. 둘째, 본 연구에 참여한 양극성장애 환자들은 모두 항정신병 약제, 또는 기분조절제를 복용하고 있었고, 일부 환자들은 인지기능의 저하를 유발시키는 약제로 알려져 있는 벤조디아제핀계 약물³¹⁾을 복용하고 있어, 이들 약물이 인지기능에 영향을 미쳤을 가능성도 있다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 인지조절의 결함 정도를 가장 잘 반영하는 것으로 알려진 AX-CPT 검사를 저자가 아는 한 최초로 내적표현형 확인 연구에 사용하였다는 점에서 의의가 크다. 또한 비교적 만성화가 심하지 않은 관해기의 양극성 1형 장애 환자를 대상으로 하였고, 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 연령, 교육 수준, 정신병리, 기분 증상의 유무, 운동능력 등의 변수를 최대한 통제하여 대상군의 동질성을 높이기 위해 노력하였다는 점이 기존의 연구와 구분되는

특징이다.

결론적으로 본 연구는 양극성장애의 인지조절 결함 정도와 내적표현형의 가능성을 확인하기 위하여 양극성 1형 장애 환자와 그들의 발병하지 않은 일차 친족 및 건강 대조군을 대상으로 시도되었다. 인지조절검사로써는 AX-CPT가 시행되었고, 그 외 정신병리평가, 지능검사, 운동실행능력검사가 동시에 시행되었다. 환자군은 건강 대조군에 비해 유의하게 높은 오답률과 연장된 정반응 시간을 보여 인지조절에 결함이 있음을 확인할 수 있었으나, 일차 친족은 건강 대조군과 검사 결과에서 유의한 차이를 보이지 않아, 인지조절이 양극성장애의 내적표현형 후보로 가능성이 낮음을 시사하였다.

중심 단어: 양극성장애 · 인지조절 · AX-CPT · 일차 친족 · 내적표현형.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Won S, Je YM.** Are there cognitive dysfunctions in bipolar disorder? In: Bahk WM, Jun DI, editors. Bipolar Disorder. Seoul: Sigma Press;2014. p.284-298.
- 2) **Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A.** Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. J Clin Psychiatry 1997;58: 26-29.
- 3) **Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al.** Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2004;161:262-270.
- 4) **Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, et al.** Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord 2004;6:224-232.
- 5) **Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al.** Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2008; 32:1426-1438.
- 6) **Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW Jr, et al.** Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. Arch Gen Psychiatry 2010; 67:168-177.
- 7) **Bora E, Yucel M, Pantelis C.** Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord 2009;113:1-20.
- 8) **Kim D, Kim JW, Koo TH, Yun HR, Won SH.** Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci 2015;13:94-102.
- 9) **Miller EK.** The prefrontal cortex and cognitive control. Nat Rev Neurosci 2000;1:59-65.
- 10) **Buschman TJ, Miller EK.** Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. Science 2007; 315:1860-1862.
- 11) **Casey BJ, Tottenham N, Fossella J.** Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. Dev Psychobiol

- ol 2002;40:237-254.
- 12) **Rotaru DC, Lewis DA, Gonzalez-Burgos G.** The role of glutamatergic inputs onto parvalbumin-positive interneurons: relevance for schizophrenia. *Rev Neurosci* 2012;23:97-109.
 - 13) **Richard AE, Carter CS, Cohen JD, Cho RY.** Persistence, diagnostic specificity and genetic liability for context-processing deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;147:75-80.
 - 14) **Brambilla P, Macdonald AW 3rd, Sassi RB, Johnson MK, Mallinger AG, Carter CS, et al.** Context processing performance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9:230-237.
 - 15) **Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Gray JM, Young AH, Ferriter IN.** Performance monitoring and executive control of attention in euthymic bipolar disorder: employing the CPT-AX paradigm. *Psychiatry Res* 2013;210:457-464.
 - 16) **Kravariti E, Schulze K, Kane F, Kalidindi S, Bramon E, Walshe M, et al.** Stroop-test interference in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194:285-286.
 - 17) **Patino LR, Adler CM, Mills NP, Strakowski SM, Fleck DE, Welge JA, et al.** Conflict monitoring and adaptation in individuals at familial risk for developing bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013;15:264-271.
 - 18) **Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E.** Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:628-635.
 - 19) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;1994.
 - 20) **Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R.** Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry* 2005;187:366-371.
 - 21) **Jung HY, Cho HS, Joo YH, Shin HK, Yi JS, Hwang S, et al.** A validation study of the Korean-version of the Young Mania Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:263-269.
 - 22) **Ahn YM, Lee KY, Yi JS, Kang MH, Kim DH, Kim JL, et al.** A validation study of the Korean-version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:466-476.
 - 23) **Hahn OS, Ahn JH, Song SH, Cho MJ, Kim JK, Bae JN, et al.** Development of Korean version of structured clinical interview schedule for DSM-IV axis I disorder: interrater reliability. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:362-372.
 - 24) **Yeom TH, Park YS, Oh KJ, Lee YH.** Korean Version Wechsler Adult Intelligence Scale. Seoul: Korean Guidance;1992. p.13-28.
 - 25) **Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ.** Reliability of the Finger Tapping Test and a Note on Sex Differences. *Percept Mot Skills* 1979;48:139-142.
 - 26) **Cohen JD, Barch DM, Carter C, Servan-Schreiber D.** Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol* 1999;108:120-133.
 - 27) **Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S.** Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1105-1112.
 - 28) **Braver TS, Barch DM.** A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:809-817.
 - 29) **Ophir E, Nass C, Wagner AD.** Cognitive control in media multitaskers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:15583-15587.
 - 30) **Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD.** Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1997;35:1373-1380.
 - 31) **Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF.** Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:437-454.