

<Brief report>

메타분석을 활용한 단극성 우울증과 양극성 우울증의 인지기능 비교: 언어적 기억력과 전두엽관리기능을 중심으로*

최 선

분당서울대학교병원

최 승 원[†]

대전대학교

본 연구에서는 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자가 우울 삽화에 있을 때, 언어적 기억력과 전두엽 관리 기능의 손상에서 차이를 보이는지를 알아보기 위해 메타분석을 실시하였다. 국외 학술 데이터베이스를 검색하여 포함 조건을 충족시키는 7편의 논문을 선정하였으며, 언어적 기억력은 단어목록 기억검사의 회상 단어수를 종속변수로, 전두엽관리기능은 언어적 유창성을 측정하는 단어 유창성 검사의 단어수와, 개념형성 및 전환 능력을 측정하는 위스콘신 카드분류검사의 완성 범주수를 종속변수로 하였다. 단극성 우울증과 양극성 우울증 집단의 수행 차에 대한 각 연구의 효과크기를 산출하여 전체 효과크기를 분석한 결과, 언어적 기억력에서는 두 집단의 차이가 유의하지 않은 것으로 나타났다. 언어적 유창성에서는 단극성 우울증 집단이 양극성 우울증 집단에 비해 수행이 양호하였다. 그리고 개념형성 및 전환능력과 같은 고차적인 인지능력에서는 두 집단 간 수행 차이가 가장 크게 나타났으나 동질성이 충족되지 않아 아직 결론을 내리기는 이른 것으로 나타났다. 마지막으로 이와 같은 연구 결과의 임상적 함의와 본 연구의 제한점에 대해 논의하였다.

주요어 : 단극성 우울증, 양극성 우울증, 언어적 기억력, 전두엽 관리기능, 메타분석

* 이 논문은 2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임.
[NRF-2009-352-H00005].

† 교신저자(Corresponding Author) : 최승원 / 대전대학교 산업광고심리학과 / 대전광역시 동구 용운동 96-3
Fax : 042-283-8808 / E-mail : karatt@dju.kr

정신장애의 연구에 행동유전학적 방법론이 도입되면서 연구의 대상에도 변화의 조류가 감지되고 있다. 증상이나 징후와 같이 외적으로 드러나는 표현형(phenotype) 뿐 아니라, 그 기저에 존재하는 유전형이나 유전형과 표현형 사이를 중재하는 내적 표현형(endophenotype)에 대한 관심의 증대가 한 예라 할 수 있다 (Gottesman & Gould, 2003). 이런 조류는 정신장애의 진단 분류학에도 큰 영향을 미칠 것으로 보이는데, 현상학적 기술에 머물러 있던 진단기준을 유전자나 신경 회로상의 이상과 같은 보다 신경학적 수준에서 정의하는 변화가 나타날 것으로 기대된다(고진경, 김병수, 김창운, 주연호, 2008). Stoddart, Craddock 와 Jones(2007)은 이미 신경 인지 기능상의 결함을 측정하는 신경심리평가가 새로운 진단분류를 위한 내적 표현형 후보로서 유용한 가치가 있다고 주장한 바 있다.

현재까지 기분장애 환자들의 진단기준에 반영되어 있는 신경인지기능 문제는 DSM-IV (American Psychiatric Association: APA, 1994)의 우울삽화의 진단기준 중 하나인 주의 집중력의 결함이다. 이 문제는 삽화기 뿐 아니라와 관해기에도 유지되는 것으로 알려져 있으며 (Trichard et al., 1995; Krabbendam et al., 2000; Savitz, Solms, & Ramesar, 2005; Robinson & Ferrier, 2006), 이런 현상은 양극성 장애 환자들에게서도 관찰되고 있다. Robinson과 Ferrier (2006)는 안정기(euthymic) 양극성 장애 환자들이 보이는 인지결함에 대한 메타분석에서 전두엽 관리기능과 언어적 기억력의 인지적 결함이 지속된다는 것을 발견하였으며, 이를 바탕으로 관리기능과 기억력의 결함이 양극성 장애의 내적 표현형(endophenotype)일 가능성이 있다고 제안한 바 있다.

내적표현형이 주목되는 이유 중 하나는 양극성 장애 진단의 어려움에서 비롯된다. 양극성 장애는 그 시작이 우울삽화인 경우가 많기 때문에(Goldberg, Harrow, & Whiteside, 2001), 첫 번째 우울증 삽화로 치료 기관에 내원한 환자들은 단극성 우울증과 양극성 우울증 두 가지 가능성을 모두 고려해야한다. 하지만 현 DSM-IV 진단 체계에서는 경조증이나 조증 삽화의 과거력 없이 초발 우울증으로 내원한 환자가 양극성 우울증으로 진단되기는 매우 힘들다. 이는 DSM 진단 기준과 일치하지는 않더라도, 기분 기복과 이로 인한 기능 손상을 가지는 환자들을 양극성 장애의 스펙트럼 개념으로 보아야 한다는 주장(Akiskal et al., 2000)과는 상당한 거리가 있다.

양극성 장애를 스펙트럼의 개념으로 보아야 한다는 주장은 반복된 연구를 통해 설득력을 얻어 가고 있다. 이를 옹호하는 대표적 주장 중 하나인 Ghaemi, Boiman과 Goodwin(2000)은 추적연구 결과를 통해 우울증으로 진단된 환자의 40%가 추후 양극성 장애로 확인된다는 결과를 보고하였으며, 다른 연구팀에서는 진단 변경과정이 적절한 치료를 발병 시기로부터 평균 8년 정도 지연시킨다는 문제를 제기 하였다(Lish, Dime-Meenan, Whybrow, Price & Hirschfeld, 1994). 결국, 초기 기분 상태의 유사성에도 불구하고 두 기분장애의 장기적 경과나 치료방식이 상이한 이상 초기 우울 삽화의 감별진단은 매우 중요하다.

최근 감별진단에 활용할 수 있는 두 장애간의 임상적 차이들이 일부 밝혀지고 있다. 비전형적인 우울 증상, 빈번한 산후 우울증 삽화, 가족력, 조기 발병, 재발성 우울삽화, 항우울제에 의해 유발되는 조증/경조증 삽화의 가능성, 혼재성 삽화의 빈번한 출현 등이 양극

성 장애와 관련되는 것으로 보고된다(Kaye, 2005; Benazzi, 2006).

임상양상의 차이가 있다는 것은 그 기저의 내적 표현형에도 차이가 있을 가능성이 높음을 시사한다. 신경 인지기능에 대한 연구는 이런 이유에서 두 장애의 근본적 차이를 이해하는데 도움을 줄 것으로 기대된다. 단극성 우울증과 양극성 우울증의 신경인지기능 연구는 주로 정상집단과의 차이를 비교하는 연구가 주종을 이루어 왔다. 단극성 우울증 환자의 경우, 정상군과 비교해 기억력(Burt, Zembler & Niederehe, 1995), 지속적 주의력(Cornblatt, Lenzenweger & Erlenmeyer-Kimling, 1989), 작업 기억 및 복잡한 문제 해결능력과 같은 전두엽 관리기능 등 다양한 영역에서 인지기능 상의 결함을 보인다는 연구가 이루어져 있다(Cassens, 1990; Merriam, 1999; Sweeney, 1998). 양극성 환자의 경우에도 정상 집단에 비해, 전두엽 관리기능과 언어적 기억력에서 가장 두드러진 결함을 보이며, 외에도 주의력, 반응 억제 능력도 결함을 보인다고 보고되었다(Robinson et al, 2006; Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008).

단극성 우울증과 양극성 우울증을 비교한 연구들에서는 양극성 장애 환자의 인지기능이 단극성 우울증 환자에 비해 더 저조하다는 연구 결과가 있으나(Savard, Rey, & Post, 1980; Wolfe, Granholm, Butters, Saunders, & Janowsky, 1987), 연구마다 일관된 결과가 보고되는 것은 아니다(Kessing, 1998). 특히 양극성 장애의 경우 우울, 경조증, 조증 삽화, 관해 상태와 같이 다양한 모습이 존재하기 때문에 연구 대상의 선정이나 표집 방식에 따라 결과가 분명하지 않거나 다르게 나타날 수 있다. 때문에 정확한 연구를 위해서는 양극성 환자가 우울증

삽화에 있을 때의 인지기능을 단극성 우울증 환자가 우울증 삽화에 있을 때의 신경심리검사 수행 결과를 직접적으로 비교한 정보를 얻는 것이 필요하다(Dixon, Kravariti, Frith, Murray, & McGuire, 2004).

본 연구는 단극성 우울장애와 양극성 우울장애 사이의 인지기능 수행 차이가 여러 연구에서 일관되게 나타나는지를 확인하기 위해 기존 연구 결과들을 메타분석 하였다. 종속변인으로는 기분장애의 대표적 내적 표현형으로 지목되고 있는 반응 억제, 문제 해결, 유창성, 계획 능력과 같은 전두엽 기능(Powell & Miklowitz, 1994)과 많은 기분장애 환자들이 자발적으로 장애를 호소하는(Austin et al., 1999) 언어적 학습 및 기억력을 선정하였다. 분석을 통해 두 장애 인지기능에 어떤 차이가 나타나는지를 개관하는 것이 본 연구의 목적이다.

방 법

연구선정

단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자들의 인지기능 차이를 메타분석하기 위하여 1980년 이후 최근까지 이루어진 연구를 개관하였다. 학술연구 정보 서비스(RISS)를 통해 검색했을 때, 관련 국내 연구는 찾을 수 없었다. 이에 국외에서 발행된 연구논문을 대상으로 검색하였으며, 자료 수집을 위해 Pubmed, Web of science, Psycinfo, Scopus 4개의 데이터베이스를 검색하였다. 체계적인 검색을 위해 검색어를 사전에 설정하였으며 이는 다음과 같다: (bipolar or manic) and (neuropsych* or cognit*)

and (depressi*).

검색의 신뢰도와 정확도를 위해, 각 데이터베이스의 검색은 심리학 석사 1인과 심리학 박사 1인이 독립적으로 수행하여 그 결과를 비교검토하며 진행하였다. 4개의 데이터베이스에서 (bipolar) and (neuropsych*) and (depressi*)의 검색어 조건에서 10편, (bipolar) and (cognit*) and (depressi*)의 조건에서 40편, (manic) and (neuropsych*) and (depressi*)에서 10편, (manic) and (cognit*) and (depressi*)에서 15편의 연구가 검색되었다. 이 중, 중복된 연구와 영어논문이 아니거나, 본문 열람이 불가능한 논문을 제외하고 32편의 연구가 선정되었고, 본 연구를 위한 포함 조건을 만족시키는 7편의 연구가 최종 선정되었다. 포함 조건은 다음과 같다. 첫째, 우울 삽화 중에 있는 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자를 대상으로 하며, 둘째, DSM-IV의 주요우울장애 혹은 양극성 장애 진단기준을 충족하고, 셋째, 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자의 인지기능 측정치가 수록되어 있어야 한다. 선정된 7편의 연구에 대한 정보가 표 1에 제시되어 있다.

분석 변인

언어적 기억력을 분석하기 위해 대표적인 단어 목록 기억검사 CVLT-II(California Verbal Learning Test Second Edition; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000), 혹은 RAVLT(Rey Auditory Verbal Learning Test; Rey, 1964)를 사용한 연구들을 수집하였다. 메타 분석을 위한 종속변수로는 가장 대표적인 기억력 지수 중 하나인 지연회상 시 회상 단어수를 사용하였다.

전두엽관리기능의 경우, 언어적 유창성과 개념형성 능력을 분석 대상으로 하였다. 언어 유창성은 ‘F’, ‘A’, ‘S’ 철자로 시작되는 단어를 산출하는 FAS(Borkowski & Benton, 1967)나 동물 이름대기(Animal Fluency Task; Spreen & Benton, 1977) 과제를 통해 측정, 산출된 단어 수를 종속변수로 사용하였다. 개념형성 및 전환능력 등의 전두엽관리기능의 분석을 위해서는 위스콘신 카드분류검사(Wisconsin Card Sorting Test; Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtis, 1993) 완성범주를 종속변수로 사용하였다.

표 1. 최종 선정 연구

연구	저 자	연 도	사례수(명) (UP/BP)
1	Wolfe, Granholm, Butters, Saunders, & Janowsky	1987	20/12
2	Sweeney, Kmiec, & Kupfer	2000	58/21
3	Borkowska & Rybakowski	2001	30/15
4	Neu, Kiesslinger, Schlattmann, & Reischies	2001	27/24
5	Fossati et al.	2004	28/18
6	Taylor Tavares et al.	2007	22/17
7	Hill et al.	2009	21/22

(*UP=Unipolar Depression, BP=Bipolar Depression)

데이터 분석

모든 인지기능 수치는 메타분석을 위해 공통 단위인 효과크기(Effect Size, Cohen's *d*; Cohen, 1992)로 변환시켰다. 두 집단의 사례수, 검사 수치의 평균 및 표준편차가 제시된 경우 통합표준편차(공식 2)를 이용해 효과크기를 산출하였다(공식 1).

$$ES = \frac{\overline{X_e} - \overline{X_c}}{S_{pooled}} \quad \text{\{공식1\}}$$

($\overline{X_e}$: 실험집단의 평균, $\overline{X_c}$: 통제집단의 평균)

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad \text{\{공식2\}}$$

(n_1 : 실험집단의 사례수, n_2 : 통제집단의 사례수, s_1 : 실험집단의 표준편차, s_2 : 통제집단의 표준편차)

두 집단의 사례 수, 집단 간 차이검정에 대한 *t*-값이 제시된 경우 공식 3을 적용하여 효과크기를 산출하였다.

$$ES = t \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}} \quad \text{\{공식3\}}$$

양수의 효과크기는 단극성 우울증환자의 수행이 양극성 우울증 환자의 수행보다 더 나음을 의미한다. 효과크기에 대해 Cohen(1992)은 $ES \leq .20$ 은 작은 효과크기, $ES = .50$ 은 중간 효과크기, $ES \geq .80$ 은 큰 효과크기로 규정하였다. 계산된 효과크기는 ESCI(Exploratory Software for Confidence Interval)를 사용하여 각 효과크기에

대한 신뢰구간과 통합효과크기(pooled effect size)를 산출하였다. 그리고 각 효과크기들에 대한 모집단 동질성의 확인하기 위해 공식4에 따라 전체 연구들의 동질성 Q-검정을 실시하였다(Colditz, Burdick, & Mosteller, 1995)

$$Q = \sum(w \times ES^2) - \frac{[\sum(w \times ES)]^2}{\sum w}$$

\{공식4\} (*w*: 역변량 가중치)

Q-검정에서 전체 연구들의 동질성이 충족되지 않을 경우, 이에 대한 해결책으로 연구마다 모수가 임의로 변한다고 가정하는 랜덤효과 모형을 적용하여(Hedges, 1982), 표본오차와 연구간 분산을 함께 고려해 평균 효과크기에 대한 신뢰구간을 다시 계산하였다.

결 과

단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자의 단어목록 기억검사의 수행을 비교한 3편의 연구에 대한 각각의 효과크기와 95% 신뢰구간, 종합 효과크기 및 95% 신뢰구간이 표 2에 제시되어 있다. 전체 효과크기 0.086, 95% 신뢰구간 -0.17~0.34로 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자의 단어 목록 기억 검사의 수행 차이는 유의하지 않았다.

단어 유창성 검사에서 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자의 수행을 비교한 4편의 연구결과를 메타 분석한 결과가 표 3에 제시되어 있다. 종합 효과크기는 0.294, 95% 신뢰구간이 0.07~0.52로 단극성 우울증 환자가 양극성 우울증 환자에 비해 수행이 양호하였다.

표 2. 단어목록 기억 검사 수행차이에 대한 메타분석

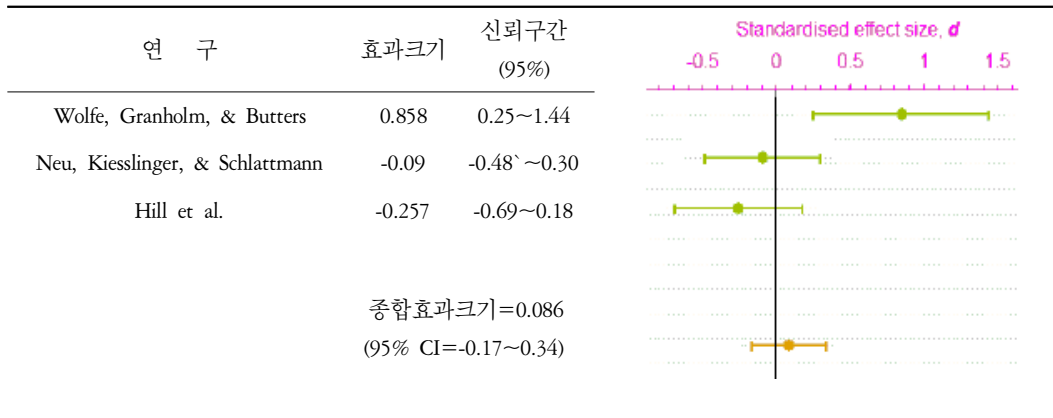


표 3. 단어 유창성 검사 수행차이에 대한 메타분석

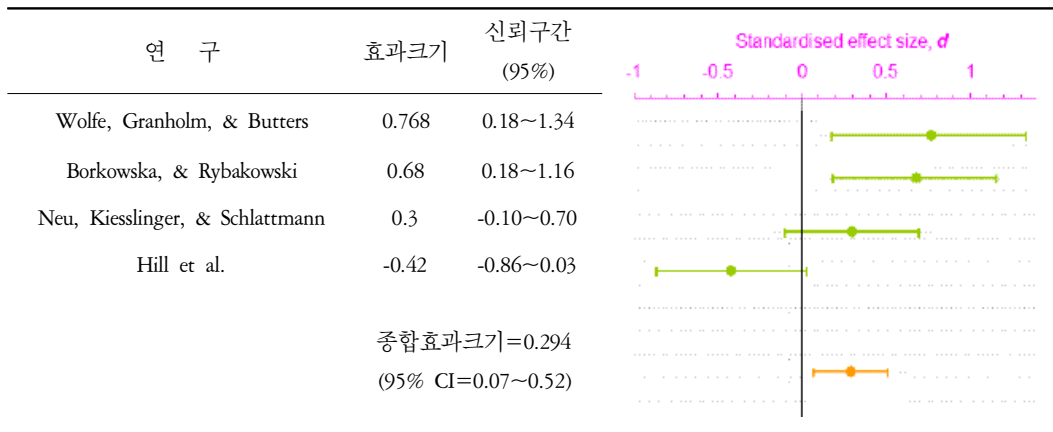
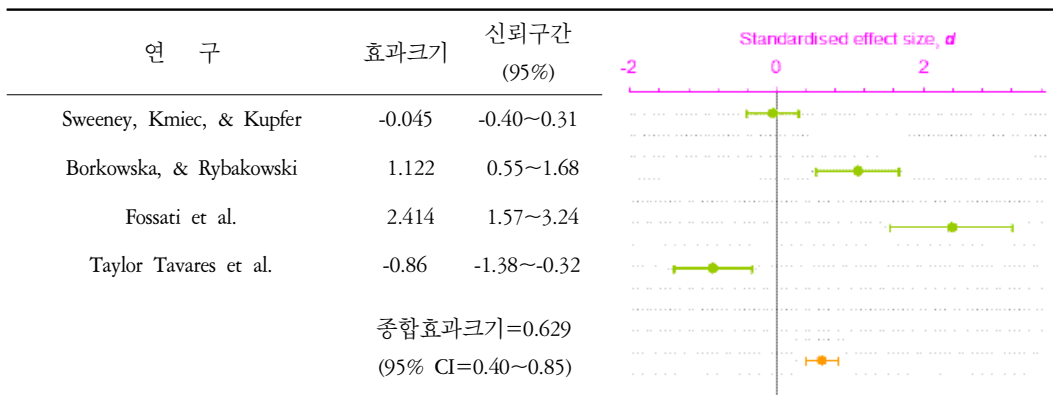


표 4. WCST 수행 차이에 대한 메타분석



개념형성 및 전환 능력을 측정하기 위한 WCST에서 단극성 우울증 환자와 양극성 우울증 환자의 수행을 비교한 4편의 연구 결과를 메타분석 한 결과가 표 4에 제시되어 있다. 첫 번째 연구에서는 차이가 없는 것으로, 두, 세 번째 연구에서는 단극성 우울증의 수행이 나은 것으로 나타났다. 하지만 네 번째 연구에서는 양극성 우울증의 수행이 유의하게 나은 것으로 확인되었다. 네 가지 상이한 효과크기를 종합하였을 때, 전체 효과크기 0.629, 95% 신뢰구간 0.40~0.85로 단극성 우울증 환자가 양극성 우울증 환자에 비해 수행이 나은 것으로 확인되었다.

마지막으로, 각 변인에 대한 효과크기가 동일한 모집단에서 추출된 것인지를 확인하기 위한 동질성 검증을 시행한 결과에 대한 Q 값이 표 5에 제시되어 있다. 단어목록 기억검사, 단어 유창성 검사는 유의 수준 0.05 수준에서 Q 값이 유의하지 않아, 동질적인 것으로

나타났다. 하지만 WCST의 경우, 유의 수준 0.05 수준에서 Q 값이 유의하여, 각 연구들로부터 산출된 효과크기의 값들이 동일 모집단에서 추출된 것이 아니라는 추정을 해 볼 필요가 있는 것으로 나타났다. 이에 대한 해결책으로 랜덤효과 모형을 적용하여 랜덤효과 변동값을 통해 WCST에 대한 효과크기의 신뢰구간을 재계산한 결과 신뢰구간의 범위가 -0.41 ~1.66으로 나타나 양극성 우울증환자와 단극성 우울증 환자의 수행 차이가 유의하지 않은 것으로 나타났다. 기존의 모수효과 모형에 따른 종합 효과크기의 신뢰구간과 랜덤효과 모형에 따라 교정된 종합효과의 신뢰구간이 표 6에 제시되어 있다.

논 의

본 연구에서는 양극성 우울증 환자와 단극성 우울증 환자에서 나타나는 신경인지기능의 차이 및 양상을 알아보기 위해, 언어적 기억력과 전두엽 관리기능과 관련된 신경심리검사의 수행을 비교한 연구 결과들을 수집하여 메타 분석을 실시하였다. 분석 결과, 우울 삽화 상태에서 측정된 단극성 우울증과 양극성 우울증 환자의 언어적 기억력에서는 유의한 차이가 발견되지 않았다. 하지만 단어 유창성에

표 5. 동질성 검정

	Q test
단어목록기억검사	5.74
단어 유창성 검사	0.04
WCST	59.03*

*p<.05

표 6. WCST에서 모형에 따른 종합 효과크기의 신뢰구간

모 형	신뢰구간 (95%)
모수효과모형	0.40~0.85
랜덤효과모형	-0.41~1.66



서 측정된 언어적 유창성에서는 양극성 우울증 환자가 단극성 우울증 환자에 비해 수행이 저조한 것으로 확인되었다. WCST의 경우 효과크기의 평균이 크게 나타났음에도 불구하고 개별연구들의 동질성이 확보되지 않아 두 집단의 차이에 대한 결론을 내리기는 어려운 것으로 확인되었다. 결과를 종합해 보면, 두 집단의 인지기능 차이는 언어 유창성과 같은 전두엽 관리기능에서 두드러지는 것을 알 수 있다.

언어적 유창성의 수행이 양극성 장애 환자의 우울 삽화에 수행에 저하를 보인다는 점은 기존 연구(Buchanan et al., 2005)를 통해 보고된 바 있다. Murphy, Burke와 McRgue(2000)는 양극성장애도 정신분열증과 마찬가지로 병의 시작 시점부터 인지적 문제가 존재하고, 전두엽관리기능에서 가장 두드러진 문제를 보인다고 하였다. 이는 양극성 장애의 전두엽 관리기능상의 결함이 단극성과 양극성 우울증을 구분하는 중요한 특징일 가능성을 시사한다.

본 연구결과에서 나타난 단극성 우울증과 양극성 우울증의 전두엽 관리기능 차이의 의미를 정확히 해석하기 위해서는 이 현상이 병 자체의 특성을 반영하는지 혹은 병과 관련된 다른 변인에 의한 것인지를 판단하는 것이 필요하다. 일부 연구자들은 신경인지기능 검사에서 양극성 우울증 환자의 수행이 더 저조한 것은 환자의 병력, 우울 증상의 심각도에 의한 것이며, 이러한 요인들을 통제했을 때는 두 장애 사이의 인지기능의 차이가 유의하지 않을 것이라고 주장한다(Sweeney, Kmicz, & Kupfer, 2000; Neu, Kiesslinger, Schlattmann, & Reischies, 2001). 실제 본 메타분석에 포함된 연구들에서도 유병기간이나 삽화의 수가 많은 환자들에게서 더 심한 인지기능 손상이 나타

나는 경향성을 발견할 수 있다.

그러나 본 분석에 활용된 Borkowska와 Rybakowski(2001)의 연구의 경우 두 집단 간 유병기간에 뚜렷한 차이가 없음에도 양극성 우울증의 전두엽 관리기능의 손상이 더 두드러진 것으로 확인되고 있다. 저자들은 이 결과를 해석하면서 단극성 우울증은 병의 진행과 함께 인지기능이 점차적으로 손상되지만, 양극성 장애는 초발 우울삽화시기부터 인지기능의 결함이 존재하기 때문이라고 주장하였다. 양극성 장애와 그들의 일차 친척들의 인지기능을 조사한 한 연구(Emre, Murat, & Christos, 2009)가 발병하지 않은 일차 친척들에게서도 인지기능 손상을 확인한 점을 고려하면 Borkowska와 Rybakowski(2001)의 주장은 상당한 설득력을 갖는다. 양극성 장애가 단극성 장애에 비해 유전적 영향을 강하게 받는다는 고전적 연구결과(Perris, 1966; Winokur, & Clayton, 1967)들을 고려해 볼 때, 인지기능 손상은 양극성 우울증의 유전적 특성에서 발현된 차이일 가능성을 생각해 볼 수 있다.

본 연구결과와 기존 결과들을 종합해 보면, 양극성 우울증은 단극성과 달리 이미 발병 당시 혹은 그 이전부터 인지기능의 손상이 발생되는 것으로 보인다. 또한 인지기능의 손상은 삽화의 진행에 따라 더욱 심각해지는 것으로 판단된다. 하지만 병의 진행에 따른 인지기능 문제를 논의하는데 있어서 반드시 고려해야 하는 내용이 바로 정신과 약물의 효과이다. 일반적으로 양극성 장애는 단극성 장애에 비해 발병연령이 이르고(Gheami, Boiman, & Goodwin, 2000), 빠른 순환주기나 잦은 재발로 인해 같은 기간 내에 경험하는 삽화의 수도 많다(Gheami, Ko, & Goodwin, 2001). 양극성 장애의 이른 발병연령이나 복잡한 병의 경과

동일 연령대의 단극성 우울증 환자에 비해 정신과 약물에 노출되는 기간을 길게 만든다. 정신과 치료제가 인지기능에 미치는 부정적 영향(Blanchard & Neale, 1992)을 고려하면 환자들의 인지손상은 장기간의 약물노출의 결과일 수 있다.

하지만 양극성 장애 환자들의 인지문제는 단지 그간의 치료제 복용량이 아닌, 양극성 장애 치료제만의 특수한 효과일 가능성도 배제할 수 없다. 대표적인 항우울제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs)의 경우 인지기능에 미치는 영향이 없거나 오히려 우울증 환자들의 인지기능을 증진시킨다는 보고(Zobel et al., 2004)가 있는 반면, 대표적 양극성 장애 치료제인 기분조절제 Lithium이나 항경련제 topiramate, valproate, carbamazepine 등은 인지기능에 부정적 영향을 미친다는 보고가 꾸준히 계속되기 때문이다(Gualtieri & Johnson, 2006; Fountoulakis et al., 2008).

인지기능에 미치는 약물의 효과를 연구하는 데는 많은 방법론적 어려움이 따른다. 하지만 인지기능은 환자들의 삶의 질과 직결되는 문제이기 때문에 이 분야의 심리학자들이 반드시 관심을 가져야 할 분야이기도 하다. 보다 많은 연구자들이 참여하여 병의 경과나 약물 효과 등 다양한 독립변인들의 효과를 동시에 고려하는 대집단, 종단 추적 후속연구의 필요성이 제기되는 이유가 이 때문이다.

마지막으로 본 결과에서 주목할 사실은 WCST를 사용한 연구결과들의 동질성이 확보되지 않았다는 점이다. 이 부분에 대한 답을 얻기 위해서는 양극성 장애의 하위유형들의 동질성을 고려해보아야 한다. 최근 양극성 장애의 하위 유형인 양극성 장애-I와 양극성 장

애-II가 다른 유전적, 생물학적 임상적 특성을 가진 개별적인 진단군이 아닌가 하는 논의가 진행되고 있다(Hsiao et al., 2009). 두 하위 유형의 신경심리학적 기능에서도 차이가 있는지를 밝히고자 하는 연구가 이루어지고 있는데, 이들 연구들 중 Summers, Papadopoulou, Bruno, Cipolotti, & Ron, (2006), Harkavy-Friedman, Keilp 와 Grunebaum(2006)의 연구에서는 양극성 장애-I 보다 양극성 장애-II의 인지적 결함이 전반적으로 나타나며 더 심각하다고 하였다. 반면, Torrent, Martinez-Aran과 Daban(2006), Simonsen, Sundet과 Vaskinn(2008)의 연구에서는 양극성 장애-I의 인지적 손상이 더 심각한 것으로 보고 하였다. 이처럼 두 집단 간의 인지기능에 대한 일관되지 않은 결과들이 있는 것으로 볼 때, 양극성 장애-I과 II를 구분하지 않고 같은 집단으로 묶어 분석을 하는 경우, 연구에 따라 비일관된 결과가 도출될 가능성이 높아진다. 본 연구결과에서도 이런 패턴이 관찰되는데 단극성 우울증의 WSCT 수행이 양극성 장애보다도 손상되었다고 보고한 Taylor Tavares 등 (2007)의 연구의 경우 다른 연구들과 달리 양극성 장애-II만을 연구 대상으로 한 연구여서 표본의 특성이 다른 연구와 차이를 보인다. 이렇듯 각기 이질적일 수 있는 양극성 장애 환자들을 함께 분석한 결과 전체적인 효과크기의 동질성이 확보되지 않은 것으로 판단된다. 양극성 장애-I과 II가 다른 집단일 수 있다는 주장이 꾸준히 제기되는 실정이므로 후속 연구들은 이 부분의 차이를 규명하는 데에도 관심을 가져야 할 것이다.

본 연구에서는 양극성 우울증 환자의 인지 기능 손상이 단극성 우울증 환자에 비해 더 심하며, 특히 전두엽 관리기능에서 두드러진 문제를 보이는 것으로 밝혀졌다. 하지만 관련

연구 수의 부족으로 아직 모든 양극성 우울증의 관리기능이 단극성 우울증보다 심하다는 결론을 내리는 것은 무리가 있다. 제한된 자료를 바탕으로 한 본 분석의 가장 큰 성과는 비일관된 결과를 보이는 다양한 연구들의 배후에 존재할 것으로 추정되는 변인들의 역할에 대해 고찰해보는 계기를 마련하였다는 것이다. 보다 신뢰로운 메타분석 결과를 얻기 위해서는 본 연구에서 제기된 여러 변수들의 영향을 충분히 고려한 다수의 연구 자료가 축적되어야 함은 주지된 사실이다. 본 연구가 기분장애의 임상특성을 고려한 경험적 연구들을 촉발시키는 계기가 될 수 있기를 희망한다. 단극성 우울증과 양극성 우울증의 인지기능 차이에 대한 결론은 앞으로 추가될 많은 경험적 자료를 대상으로 한 메타분석을 통해 얻어질 수 있을 것이다.

참고문헌

- 고진경, 김병수, 김창윤, 주연호 (2008). 양극성 장애의 신경인지기능. *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* Vol 47(2), 134-141.
- Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H. & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 59, Suppl 1: S5-30.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(4th ed.)*. Washington, DC: Author.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analysis of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38, 771-785.
- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eysers, K., Milic, M., & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol. Med.* 29, 73-85.
- Benazzi, F. (2006). Symptoms of depression as possible makers of bipolar II disorder. *Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 471-477.
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1992). Medication effects: Conceptual and methodological issues in schizophrenia research. *Clinical Psychology Review*, 12, 345-361.
- Borkowski, J. G., & Benton, A. L., (1967). Word Fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5, 135-140.
- Borkowska, A., & Rybakowski, J. K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar disorders*, 3, 88-94.
- Buchanan, R. W., Davis, M., Goff, D., Green, M, F., Keefe, R. S. E., Leon, A. C., Nuechterlein, K. H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., & Marder, S. R. (2005). *Schizophrenia Bulletin*, 31, 5-19
- Burt, D. B., Zembard, M. J., Niederehe G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull.* 117, 285-305.
- Cohen, J. (1992). *Statistical Power analysis for the*

- behavioral sciences (4nd ed.)*. NY: Academic Press.
- Colditz, G. A., Burdick, E., & Mosteller, F. (1995). Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: A commentary. *American Journal of Epidemiology*, 142(4), 371-382.
- Delis, D. D., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test-Second Edition(CVLT-II) Manual*. The Psychological Corporation, New York, NY.
- Dixon, T., Kravariti, E., Frith, C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2004). Effect symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol. Med*, 34, 811-821.
- Emre, B., Murat, Y., & Christos P. (2009). Cognitive endophenotype of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affective Disord*, 113, 1-20.
- Fossati, P., Harvey, P., Le Bastard, G., Ergis, A., Jouvent, R., & Allilaire, J. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatry Research*, 38, 137-144.
- Fountoulakis, K. N., Vieta, E., Bouras, C., Notaridis, G., Giannakopoulos, P., Kaprinis, G., & Akiskal, H. (2008). A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 11, 269-287.
- Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (2000). Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, 61, 804-8.
- Ghaemi, S. N., Ko, J. Y., & Goodwin, F. K. (2001). The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 7, 287.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Whiteside, J. E. (2001). Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 158, 1265-1270
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of psychiatry* 160, 636-645.
- Gualtieri, C. T., & Johnson, L. G. (2006). Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med. Gen. Med*. 8, 46.
- Harkavy-Friedman, J. M., Keilp, J. G., Grunebaum, M. F. (2006). Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord*, 94, 255-259.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Revised and Expanded. Psychological Assessment Resources, Odessa, Florida.
- Hedges, L. V. (1982). Estimation of effect size from a series of independent experiments. *Psychological Bulletin*, 92, 490-499.
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Harris, M., Rosen, C., Marvin, R. W., DeLeon, O. D., & Sweeney, J. A. (2009). A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar depression, and schizophrenia.

- Schizophrenia Research*, 113, 167-175.
- Hsiao Y-L, Wu Y-S, Wu JY-W, Hsu M-H, Chen H-C, Lee S-Y, Lee I-H, Yeh T-L, Yang Y-K, Ko H-C, & Lu R-B. (2009). Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *J Bipolar Disord* 11, 547-554.
- Kaye, N. S. (2005). Is Your Depressed Patients Bipolar?. *J Am Board Fam Pract.*, 18(4), 271-81.
- Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*. 28, 1027-1038.
- Krabbendam, L., Honig, A., Wiersma, J., Vuurman, E. F., Hofman, P. A., & Derix, M. M. (2000). Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand*, 101, 274-280.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 31, 281-94.
- Murphy, P. T., Burke, T., McTigue, O. (2000). Cognitive functions in first-episode schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 41, 276-277.
- Mitrushina, M., Boon, K., Razani, J., & D'Elia, L. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Neu P., Kiesslinger, U., Schlattmann, P., & Reischies, F. M. (2001). Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Journal of Psychiatry Research*, 103, 237-247.
- Perris, C. (1966). The Separation of bipolar (manic-depressive) from unipolar recurrent depressive psychosis. *Behav Neuropsychiatry* 1, 17-24.
- Powell, K. B., & Miklowitz, D. J. (1994). Frontal lobe dysfunction in the affective disorders. *Clin Psychol Rev*, 14, 525-546.
- Rey, A. (1964). *L'Examen Clinique en Psychologie*. Press Universitaire de France, Paris.
- Robinson, L. J., & Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disord*. 8, 103-116.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105-115.
- Savard, R., Rey, A., & Post, R. (1980). Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness. *J Nerv Ment Dis*, 168(5), 297-304.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders* 7, 216-235.
- Simonsen, C., Sundet, K., & Vaskinn, A. (2008). Neurocognitive profile in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord*, 10, 245-255.
- Spren, O., & Benton, A. L. (1977). Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia

- (NCCEA), Revised Edition, University of Victoria, Neuropsychology Laboratory, Victoria.
- Stoddart, S. D., Craddock, N. J., & Jones, L. A. (2007). Differentiation of executive and attention impairments in affective illness. *Psychological Medicine*, 37, 1613-1623.
- Summers, M., Paradopoulou, K., Bruno, S., Cipolotti, L., & Ron, M. A. (2006). Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med*, 36, 1799-1809.
- Sweeney, J. A., Kmiec J. A., & Kupfer, D. J., (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Society of Biological Psychiatry*, 48, 674-685.
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, 62(8), 15, 917-924.
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., & Daban, C. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, 189, 254-259.
- Trichard, C., Martinot, J. L., Alagille, M., Masure, M. C., Hardy, P., & Gineestet, D. (1995): Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: A longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 25: 79-85.
- Winokur, G. & Clayton, P. J. (1967) *Family history studies. I. Two types of affective disorders separated according to genetic and clinical factors. In:Recent advances in biological psychiatry*. Editor: J. Wortis. Plenum Press, New York.
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1980). Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective disorders*, 13, 83-92.
- Zobel, A. W., Schulze-Rauschenbach, S., von Widdern, O. C., Metten, M., Freymann, N., Grasmäder, K., Pfeiffer, U., Schnell, S., Wagner, M., & Maier, W. (2004). Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J. Psychiatr. Res.* 38, 377-383.
- 원고접수일 : 2009. 11. 3.
수정원고접수일 : 2010. 1. 15.
게재결정일 : 2010. 1. 20.

<Brief report>

**Comparison of Cognitive Function between Unipolar Depression
and Bipolar Depression through Meta-Analysis:
Focus on Verbal Memory and Frontal-executive Function**

Sun Choi

Seoul National University Bundang Hospital

Sung-won Choi

Daejeon University

We performed a meta-analysis of existing research to determine differences in cognitive function between unipolar and bipolar mood disorder patients who had experienced a major depressive episode. We found seven relevant papers through a close review of academic databases. With respect to verbal memory, the number of words recollected from a list of words, which represented a subtest of a list learning test was employed as the dependent variable. Also, with regard to frontal-executive function, the number of generating words in the word fluency test, and the number of categories achieved in the Wisconsin card sorting test, which was designed to measure concept formation and set shifting ability were selected as dependent variables. The pooled effect of verbal memory was not significant and thus, there was no significant difference between the unipolar depression group and the bipolar depression group. In contrast, the pooled effect size related to verbal fluency was significant and thus, the unipolar depression group performed better than the bipolar depression group. The pooled effect size of higher-ranking cognitive abilities, such as the concept formation and conversion ability was significant and exceeded a moderate effect size level ($d > 0.40$). Further, the homogeneity test was also significant. Thus it is difficult to conclude that differences existed between the two groups. The clinical implications of these results and inherent limitations of this research were also discussed.

Key words : Unipolar depression, bipolar depression, verbal memory, frontal executive function, and meta-analysis