

양극성 장애 환자와 이환되지 않은 형제자매에서 나타나는 계절성과 수면-각성 일주기 특성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실¹, 서울대학교 의과대학 정신과학교실²
 김지선¹ · 최정미¹ · 백지현¹ · 최지선¹ · 권준수² · 이동수¹ · 홍경수¹

Seasonality and Sleep-Wake Cycle Characteristics in Patients with Bipolar Disorder and Their Unaffected Siblings

Ji Sun Kim, MD¹, Jungmi Choi, MD¹, Ji Hyun Baek, MD¹, Ji Sun Choi, RN-BSN¹,
 Jun Soo Kwon, MD, PhD², Dongsoo Lee, MD, PhD¹ and Kyung Sue Hong, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Introduction : Abnormalities in biological rhythm have been received attentions as an endophenotype in bipolar disorder. In previous study, authors have reported that seasonality was prominently observed in bipolar patients. This study aimed to investigate whether seasonality and sleep-wake cycle characteristics were more frequently observed in unaffected siblings of bipolar patients. **Method :** Subjects were 102 clinically stable patients with BD, 30 of their unaffected siblings and 201 healthy controls. Seasonality was measured using the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Circadian preference and sleep irregularity were assessed using the Composite Scale of Morningness and the Sleep Timing Questionnaire, respectively. **Results :** The patient group showed higher global seasonality scores on the SPAQ compared to both sibling and control groups. There was no difference between sibling and control groups. The circadian-preference did not significantly differ among three subject groups. Compared to the control group, both patient and sibling groups showed significantly higher irregularity in goodnight time during weekdays. **Conclusion :** Seasonality and irregularity in sleep-wake cycle could be regarded as lifetime traits related to BD. Irregularity in weekday sleep cycle was also prominent in the unaffected siblings of the patients for which further investigation as a behavioral phenotype related to the vulnerability to BD is warranted. (*J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:70-77*)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Seasonality · Circadian preference · Sleep-wake cycle · Unaffected relatives.

서 론

양극성 장애는 59~87%의 비교적 높은 유전율(heritability)을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 그러나 아직 유전적 기초를 밝히는 연구에서는 일관된 결과가 보고되지 않고 있는데 이는, 환자별로, 혹은 한 환자에서도 시기에 따라 다양한 증

세를 보이는 등 표현형(phenotype) 자체가 복잡하며 유전적으로도 이질성을 가진 질환이기 때문인 것으로 추정된다.²⁾ 이에, 여러 연구자들은 유전학적으로 타당한 세부 표현형이나 내적 표현형(endophenotype)을 탐색하게 되었다.³⁾ 내적 표현형은 질환의 특정 소인 유전자(susceptibility gene)와 보다 직접적으로 연관되는 임상적 혹은 생물학적 특성으로,⁴⁾ 병에 이환되지 않았으나 환자와 유전적 소인을 공유할 가능성이 높은 친족에서 일반인구에서 보다 높은 비율로 관찰되는 특징이 있다.^{4,5)}

양극성 장애는 병의 경과 자체가 우울증 및 조증 삽화의 주기성을 보이며, 생체 리듬과 관련된 이상이 주요 증상으로 나타나고 있어⁶⁾ 생체 주기와 관련된 특질들을 유망한 내적 표현형으로 고려해 볼 수 있을 것이다. 생체 주기와 관련된 행동학적 특성 혹은 이상으로, 계절에 따라 기분이나 행동이

투고일자 : 2011년 4월 18일 / 심사일자 : 2011년 5월 4일
 게재확정일자 : 2011년 5월 17일

This study was supported by the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A090096-0911-0000100) and the IN-SUNG Foundation for Medical Research.
 교신저자 : 홍경수, 135-710 서울 강남구 일원동 삼성의료원 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실
 전화 : (02) 3410-3584 · 전송 : (02) 3410-0050
 E-mail : hongks@skku.edu

변화하는 것을 ‘계절성’이라고 한다.⁷⁾ 계절성은 우울증이나 양극성 장애와 관련이 깊은 것으로 알려져 있으나,⁸⁾ 정상인에서도 관찰되고 있으며, 그 정도가 일반 인구에서 대략적으로 정규분포를 이루고 있다고 보고되고 있다.⁹⁾ 계절성은 계절에 따른 일조량, 기온 등의 환경 변화에 반응해서 나타나는 것이지만,⁹⁾ 쌍생아 연구에 의하면 계절성의 발현에 유전적인 요인이 중요한 역할을 하는 것으로 보이며,¹⁰⁾ 중추신경계 세로토닌 신경 전달계, 멜라토닌 변화 등이 발생 기전에 관여할 것으로 추정되고 있다.¹¹⁾ 즉, 계절성은 계절이라는 환경적 변화에 대한 뇌의 반응 양상으로서 유전적 토대를 지니는 생물학적 특질(trait)이라고 볼 수 있을 것이다. 저자들은 이전 연구에서 양극성 장애 환자에서 발병이나 병의 경과와 무관한 생애에 걸친 특질로서의 계절성을 조사하여 정상 대조군에 비해 계절성이 유의미하게 높게 나타남을 보고한 바 있다.¹²⁾

생체 주기와 관련해서 수면-각성 일주기 리듬의 이상 역시 양극성 장애의 병태 생리에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.¹³⁾ 수면-각성 주기 이상은 조증의 전구기에 흔히 나타나며,¹⁴⁾ 수면 박탈이 양극성 장애 환자에서 경조증 혹은 조증 증상을 유발하거나 우울증상의 호전을 가져온다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 이러한 특성은 양극성 장애 환자의 안정기에서도 지속되어 낮 동안 활동 수준이 떨어지고 밤 동안 불면을 호소하는 등 수면 관련한 기능들에서 심각한 수준의 어려움을 겪는다는 연구도 있다.¹⁶⁾ 또한, 인간의 일주기 시계(circadian clock)가 유전적 조절을 받는다는 보고도 있었고,¹⁷⁾ 질병에 이환되지 않은 쌍생아 연구에서 일주기와 관련된 행동학적 특성이 유전된다는 증거를 제시한 바도 있다.¹⁸⁾ 기분 장애와 관련되어 가장 많이 연구된 일주기 리듬 특성은 ‘일주기 선호도(circadian preference)’인데, 수면-각성과 관련된 행동을 평가하여 사회적 통념에 비해 활동 시기가 앞당겨져 있는 경우를 ‘아침형’, 그 반대로 오히려 뒤로 밀려져 있는 경우를 ‘저녁형’으로 구분한다.¹⁹⁾ 이러한 아침형-저녁형의 개인별 특성은 사회적인 생활 리듬의 영향도 받으나,²⁰⁾ 유전적 요인의 영향을 받는 고유한 생물학적 특질로 알려져 있다.^{17,18)} 우울증 환자, 주의력 결핍 과잉행동 장애환자 등에게서 저녁형이 더 많이 관찰되는 것으로 보고되고 있으며,²¹⁾ 충동성 및 새로움 추구(novelty seeking), 낮은 자기 제어(self-control) 등 양극성 장애에서 흔히 나타나는 행동학적 특성과도 저녁형이 연관이 깊은 것으로 알려져 있다.²²⁾ 또한, 생체 일주기 리듬과 사회적 리듬의 탈동기화(desynchronization)는 우울감을 유발하는 것으로 알려져 있어,²³⁾ 저녁형의 일주기 선호는 양극성 장애와 연관이 깊은 생물학적 특질일 가능성이 시사된다. 일주기 이상과 양극성 장애의 병태 생리 사이의 연관성은 생물학적 치료와의 관계에서도 연구된 바 있다.²⁴⁾ 대표적인 항조증 약물 중 하나인 리튬은 glycogen synthase kinase 3(GSK-3)

억제제로 일주기 위상을 조정하는 역할을 하는 것으로 알려져 있고,²⁵⁾ GSK-3β가 인체의 일주기 시계(circadian clock)에 대한 리듬의 활성화에 목표가 되는 물질이라는 연구 결과도 있다.^{25,26)}

이상의 연구 결과들을 통해 볼 때, 계절성과 수면-각성 일주기 이상은 양극성 장애와 밀접하게 관련되어 있고, 병의 발병이나 상태와 무관하게 나타나는 생애에 걸친 생물학적 특질로서, 양극성 장애의 소인을 반영하는 유력한 내적 표현형으로 고려될 수 있겠다. 저자들은 이전 연구에서 양극성 장애 환자에서 생애에 걸친 특질로서 높은 계절성을 발견하였으며,¹²⁾ 본 연구를 통해 이들의 이환되지 않은 형제자매에서 계절성을 조사해 보고자 하였다. 본 연구는 또한, 수면-각성 일주기 특성, 즉, 일주기 선호도와 기상/취침 시각의 불규칙성이 환자, 이환되지 않은 형제자매 및 정상인 집단에서 어떤 차이를 보이는지를 비교해보고자 하였다. 이를 통해, 양극성 장애에서 주기성과 연관된 내적 표현형을 찾고자 하였다.

방 법

연구대상

2008년 8월부터 2010년 3월까지 삼성서울병원 정신과에서 입원 및 외래 통원 치료를 받은 18세 이상 60세 이하의 환자 중 정신과 의사에 의해 DSM-IV 진단 기준의 양극성 장애로 진단받은 환자와 그 형제자매를 대상으로 하였다. 형제자매군은 정신과 의사와의 면담을 통해 양극성 장애 및 다른 정신과 질환력이 없는 것을 확인한 경우에 한하여 모집하였다. 연구에 참여한 환자들은 총 102명, 형제자매군은 총 30명이었다. 정상군으로는 지역사회로부터 정신과적 병력 및 4촌 이내에 가족력이 없는 건강한 성인 중에서 환자군과 성별과 연령을 짝지는 대조군 201명을 모집하였다. 환자군과 형제자매군, 정상군 모두에서 정신지체가 있는 경우, 심한 내과적 질환이 있는 경우, 물질 남용이 의심되는 경우는 대상자에서 제외하였다. 본 연구는 삼성서울병원의 윤리위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)에서 승인을 받았고, 모든 참여자에게 연구에 대한 설명을 제공하고 서면 동의를 받았다.

평 가

계절성의 평가에는 ‘계절성 양상 평가 설문지(Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, 이하 SPAQ)¹⁹⁾를 사용하였으며, 수면-각성 일주기 특성 중 일주기 선호도의 평가에는 ‘아침형 조합 척도(Composite Scale of Morningness, 이하 CSM)²⁷⁾ 수면 시간의 규칙성 평가에는 ‘수면 시간의 설문지(Sleep Timing Questionnaire, 이하 STQ)²⁸⁾를 사용하였다. 모든 설문지는 생애 전반에 걸쳐 유지되어 오는 특성에

기초하여 후향적으로 작성하도록 하였다. 특히, 환자군에서는 질병상태와 상관없이 발병 전부터 유지되어 오는 특성에 근거해서 작성하도록 자세히 설명하였다. 환자군은 모두가 기분조절제 또는 항정신병약물로 치료를 받고 있는 상태였고, 설문 작성시 'Clinical Global Impression-Severity(이하 CGI-S)²⁹⁾ 척도상 '경증(mildly ill)' 이하로 안정적인 상태를 정신과 의사가 확인하였다.

Rosenthal 등이 개발한 SPAQ는 계절성 연구에 많이 이용되고 있는 대표적인 측정도구로 높은 타당도와 신뢰도를 가지고 있는 것으로 입증되어 있으며,³⁰⁾ 국내 연구에서도 고등학생과 의과대학생들을 대상으로 계절성 평가목적으로 사용된 바 있다.³¹⁾ 또한 저자들의 과거 연구에서는 환자군, 정상군을 대상으로 생애 전반에 걸쳐 유지되어 오는 특성으로서의 계절성 평가에 사용한 바 있다.¹²⁾ SPAQ는 6개 항목(수면시간, 사회적 활동, 기분 상태, 몸무게, 식욕/입맛, 활력 정도)에 대해 각각 5점 척도(0=변화 없음, 1=조금 변함, 2=어느 정도 변함, 3=많이 변함, 4=매우 많이 변함)로 점수를 매기고, 이들을 합산하여 총 계절성 점수(global seasonality score, 이하 GSS)를 산출하게 되어있다. 또한, 계절성 변동으로 인해 일상생활에 지장이 초래되는 정도를 6점 척도(0=아니요, 1=조금, 2=어느 정도, 3=상당히, 4=심하게, 5=매우 심하게)로 평가한다. 본 연구에서는 또한, Kasper 등이 제시한 기준에 따라 GSS가 11점 이상이고, 일상생활의 지장 정도가 중등도 이상(2점 이상)인 경우를 '계절성 정동 장애(Seasonal Affective Disorder, 이하 SAD)'로 정의하였다.³²⁾

SPAQ는 저자들이 한국어로 번역하여 사용하였으며, 타당도와 신뢰도에 대한 사전평가(20명, 검사-재검사 평균 간격 60주)에서 적절한 수준의 내적 일치도와 검사-재검사 신뢰도를 얻었다. 즉, SPAQ의 6개 항목의 Cronbachalpha계수는 0.93이었고, 검사, 재검사 점수간 그룹 내 상관관계수(intra-class correlation)도 통계적으로 유의미하였다.¹²⁾

Smith 등²⁷⁾이 개발한 CSM은 아침형, 저녁형 등의 일주기특성을 평가하는 척도로, 시간이 경과해도 매우 안정된 점수를 보이며 교대근무에도 영향을 받지 않아 개인의 고유한 일주기 리듬을 측정하는데 좋은 척도로 인정되고 있다.^{33,34)} CSM은 전체 13문항으로 구성되어 있어, 대상자는 최저 13점에서 최고 55점까지의 점수를 얻을 수 있으며 점수가 낮을수록 저녁형, 높을수록 아침형에 가까운 것을 의미한다. 본 연구에서는 윤진상 등에 의해 표준화된 한국어판(Korean Translation of Composite Scale)을 이용하였다.³⁴⁾

Monk 등²⁸⁾이 개발한 STQ는 일주일의 수면 일지와 동일한 정보를 얻기 위한 설문지로, 주중/주말의 습관적인 기상 시각(Good Morning Time)과 취침 시각(Good Night Time)에 대해 평가하는 설문지이다. STQ는 일상적인 기상/취침 시

각을 평가하고, 이의 불규칙성을 주중/주말을 나눠서 11점 척도로 평가하게 되어 있다(일상적인 기상/취침 시각의 불규칙한 정도 ; 1점 : 0~15분, 2점 : 16~30분, ... 11점 : 4시간 이상). 즉, 점수가 높을 수록 일상적인 수면/기상 시간이 불규칙하다는 것을 의미한다.

통계분석

양극성 장애 환자군과 형제자매군, 정상군에서 연령, 성별, 교육수준, 결혼, 직업 유무 등의 인구학적 변수를 비교하였으며, GSS의 평균값, SAD의 빈도, CSM의 평균값, 주중 및 주말의 기상시간 및 취침시간의 불규칙한 정도의 평균값을 구하여 비교하였다. 세 군 간 연속 변수 비교 시 분포의 정규성 가정을 만족하는 경우에는 분산분석(analysis of variance, 이하 ANOVA)을 사용하였고, 만족하지 않는 경우에는 통계값 변환을 통해 정규성 만족을 확인한 후 ANOVA를 사용하였다. 세 군간 비교에서 유의미한 차이가 관찰되는 경우 사후 검증을 통해 군간의 차이를 확인하였으며, p 값은 Bonferroni method 로 보정하였다. 범주형 변수의 비교에는 Chi-square 검증을 사용하였다. 변수들 간의 상관성을 알아보기 위해 Pearson의 상관분석을 적용하였다. 모든 통계는 Predictive Analytics Software(이하 PASW) 17.0 윈도우용 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였으며, 통계적 유의수준은 p 값 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

연구대상의 인구학적 특징

연구에 참여한 양극성 장애 환자 102명과 이환되지 않은 형제자매 30명, 정상군 201명의 사회 인구학적 특징을 표 1에 기술하였다. 대상자들의 평균 연령은 환자군에서 32.9±9.62세, 형제자매군에서 35.97±9.74세, 정상군에서 31.96±9.15세였으며 성별 및 연령, 결혼 상태, 교육 정도에서 세 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 직업 유무에서는 차이를 보였는데, 정상군이 환자군에 비해 직업을 가지고 있는 경우가 유의하게 더 많았다.

계절성 비교

환자군과 형제자매군, 정상 대조군 간 계절성 비교 결과를 표 2에 제시하였다. 우선, 전반적 계절성을 나타내는 GSS값이 비정규분포를 가지는 것으로 나타나 GSS 값을 로그변환하여 정규분포하는 것을 확인한 후 ANOVA로 비교하였는데, 환자군(7.81점)이 형제자매군(3.83점)과 정상군(4.79점)보다 통계적으로 유의미하게 높은 평균값을 보였다(p<0.001). 그러나 형제자매군과 정상군 간에는 유의미한 차이가 관찰

되지 않았다. 또한, SAD 비율 비교에서도 환자군(20.6%)이 형제자매군(0%)과 정상군(2.5%)에 비해 유의미하게 높았으나, 형제자매군과 정상군 간에서는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.

수면-각성 일주기 특성 비교

환자군과 형제자매군, 정상 대조군 간 수면-각성 일주기 특성 비교 결과를 표 3에 제시하였다. 연령, 성별, 직업 유무를 공변량으로 하여 analysis of covariance(ANCOVA)로 비교한 결과, CSM 평균값은 환자군, 형제자매군, 정상군에서 통

Table 1. Sociodemographic characteristics of the subjects

Variables	Bipolar disorder patients (n=102)	Unaffected siblings (n=30)	Control subjects (n=201)	Statistics	Statistics
Age, mean years (SD)	32.9 (9.62)	35.97 (9.74)	31.96 (9.15)	F=2.48*	0.09
Gender, n (%)				$\chi^2=0.17^\dagger$	0.92
Male	36 (35.3)	10 (33.3)	74 (36.8)		
Female	66 (64.7)	20 (66.7)	127 (63.2)		
Education, n (%)				$\chi^2=5.20^\dagger$	0.07
Less than college graduate	41 (40.2)	9 (30.0)	55 (27.4)		
College graduate or more	61 (59.8)	21 (70.0)	146 (72.6)		
Occupation, present [‡] , n (%)	81 (79.4)	27 (90.0)	197 (98.0)	FE=30.35 [§]	<0.001
Marital status [¶] , n (%)				$\chi^2=2.91^\dagger$	0.23
Married	40 (39.2)	17 (56.7)	85 (42.3)		
Unmarried	62 (60.8)	13 (43.3)	116 (57.7)		

* : Analysis of variance (ANOVA) was used, † : Chi-square test was used, ‡ : Housewife and student were regarded as occupation present, § : Fisher's exact test was used, || : patients vs. siblings p=0.84, patients vs. controls p<0.001, siblings vs. controls P=0.15, p-value is corrected by Bonferroni method, ¶ : separated were regarded as married, divorced were regarded as unmarried

Table 2. The severity of seasonality and the rate of seasonal affective disorder in patients with bipolar disorder, unaffected siblings and normal controls

Seasonality	Bipolar disorder patients (n=102)	Unaffected siblings (n=30)	Control subjects (n=201)	Statistics	p-value	Pair-wise test, p-value*		
						Patients vs. Siblings	Patients vs. Controls	Siblings vs. Controls
Global seasonality score [‡] , mean (SD)	7.81 (5.21)	3.83 (2.69)	4.79 (3.82)	F=16.94	<0.001 [†]	<0.001	<0.001	0.41
Seasonal affective disorder [§] , n (%)	21 (20.6)	0 (0.0)	5 (2.5)	FE=29.14	<0.001	0.012	<0.003	3.00

* : post-hoc test using LSD was used, p-value was corrected by Bonferroni method, † : Sum of six individual item scores of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, ‡ : Analysis of variance (ANOVA) was used, § : defined as GSS ≥ 11 with at least "moderate" difficulty, || : Fisher's exact test was used

Table 3. Comparison of the characteristics of sleep-wake cycle among patients with bipolar disorder, unaffected siblings and normal controls

Characteristics of sleep-wake cycle, mean (SD)	Bipolar disorder patients (n=102)	Unaffected siblings (n=30)	Control subjects (n=201)	Statistics	p-value	Pair-wise test, p-value*		
						Patients vs. Siblings	Patients vs. Controls	Siblings vs. Controls
Composite scale of morningness [†]	32.32 (8.13)	36.23 (6.97)	33.92 (6.92)	F=2.55 [‡]	0.079			
Irregularity of weekday good night time [§]	5.22 (3.12)	5.83 (2.88)	4.29 (2.38)	F=7.72 [‡]	0.001	0.152	0.005	0.001
Irregularity of weekday good morning time	4.28 (3.01)	3.43 (2.71)	2.96 (2.03)	F=8.03 [‡]	<0.001	0.207	<0.001	0.217
Irregularity of weekend good night time	6.01 (2.98)	6.27 (2.52)	5.68 (2.78)	F=1.40 [‡]	0.249			
Irregularity of weekend good morning time	5.06 (3.24)	5.83 (3.11)	5.78 (2.73)	F=2.82 [‡]	0.061			

* : post-hoc test using LSD was used, p-value was corrected by Bonferroni method, † : Composite Scale of Morningness, higher numbers indicative of more morning type,²⁷⁾ ‡ : Analysis of variance (ANOVA) was used, § : good night time, time when one goes to sleep, || : good morning time, time when one wakes up in the morning

계적으로 유의미한 차이를 나타내지 않았다. STQ를 통해 평가한 일주일간의 기상/취침 시각에서는, 환자군($p=0.005$)과 형제자매군($p=0.001$)이 대조군에 비해 주중 취침시각이 더 많이 불규칙한 것으로 보고하였으며, 또한 환자군($p<0.001$)이 대조군에 비해 주중 기상시각의 불규칙성이 높은 것으로 보고하였다($p<0.001$). 주말의 경우는 기상 및 취침 시각의 불규칙성에 있어서 세 군간 차이를 보이지 않았다.

유의미한 차이를 보인 변수들간의 상관성 분석

환자군 또는 형제자매군에서 정상 대조군에 비해서 유의미한 차이를 보인 변수들 간의 상호 연관성을 비교하기 위해 연령, 성별, 직업 유무를 공변량으로 하여 상관분석을 실시한 결과, 주중 취침시각의 불규칙성과 주중 기상시각의 불규칙성 간의 유의미한 상관관계가 환자군($r=0.6863$, $p<0.001$), 형제자매군($r=0.611$, $p<0.001$) 및 대조군($r=0.450$, $p<0.001$)에서 모두 관찰되었다.

고 찰

본 연구는 양극성 장애에서 주기성과 연관된 내적 표현형을 찾기 위해 생애 전반에 걸쳐 나타나는 특질로서의 계절성 및 수면-각성 일주기 특성이 양극성 장애 환자와 이환되지 않은 형제자매 및 정상인 집단에서 어떤 차이를 보이는지를 비교해 보고자 하였다.

본 연구에서, 환자군의 계절성 점수(GSS 평균값)는 형제자매군과 정상군에 비해 유의하게 높았으나, 형제-자매군과 정상군 사이에는 유의미한 차이를 보이지 않았다. Kasper의 기준에 근거한 SAD에 해당하는 비율을 비교하였을 때도, 형제자매군과 정상군 간에서는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 이전 연구로, Hakkarainen 등³⁵은 양극성 장애 환자와 그들의 이환되지 않은 쌍생아 형제-자매에게서 GSS 값을 비교하였는데, 형제, 자매 군에서 환자군에 비해 유의하게 낮은 계절성 값을 보고하였다. 그러나, 이들의 연구에서는 형제, 자매군의 값이 정상 대조군에 비해 어느 정도인지는 알 수 없었다. 환자군에서 계절성이 높다는 사실과, 계절성이 일반적으로 유전적 경향을 띤다는 연구 결과들^{10,36}을 고려할 때, 환자의 이환되지 않은 형제-자매에서의 계절성 평가는 후속 연구를 통해 더 이루어져야 할 것이다.

일주기 선호도를 나타내는 CSM 값은 환자군과 형제자매군, 정상 대조군 간에 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. Ahn 등³⁷도 이와 유사하게, 환자군과 대조군간에 CSM 값은 유의미한 차이가 나타나지 않았다고 보고하였다. 이와 대조적으로, Giglio 등²²은 환자군에서 대조군에 비해 유의미하게 저녁형이 많다고 보고하였다. 저자들의 연구에서 환자군을 양

극성 장애 I형(51명)과 II형(51명)으로 나누어 분석한 결과, 양극성 장애 II형 환자군에서 대조군에 비해 유의미하게 더 높은 저녁형 선호도를 나타냈고($p=0.006$), I형 환자군과 대조군은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.795$)(상세 결과 제시않음). 이를 통해 저녁형 선호도(evening type preference)는 양극성 장애 II형 환자군에 더 두드러진 특성임을 알 수 있다. 따라서 양극성 장애 I형 대상으로 한 Ahn 등³⁷의 연구에서 환자군과 대조군에서 CSM의 유의미한 차이가 관찰되지 않았을 가능성이 있으며, 상대적으로 Giglio 등²²의 연구에서는 환자군에 양극성 장애 II형 환자군이 상당수 포함되어 환자군과 대조군간의 차이가 나타났을 가능성이 있겠다. 한편, 실제로 저자들의 이전연구에서 여자 환자들만을 대상으로 하여 계절성과 월경전 증상(premenstrual symptoms)을 알아보았을 때 양극성 장애 II형 환자군이 I형 환자군에 비해 대조군과 더 뚜렷한 차이를 나타낸 것을 보고한 바 있다.³⁸ 계절성과 월경전 증상과 마찬가지로 생체 주기의 특질 중 하나인 수면-각성 일주기 특성 역시 I형 환자군보다는 II형 환자군에서 더 뚜렷하게 나타나는 특질일 가능성이 있겠다.

한편, 본 연구에서 양극성 장애 환자들의 평균 CSM 값은 32.3점이었는데, 이는 같은 도구를 사용한 Lee 등³⁹의 연구 결과(31.1점), Ahn 등³⁷의 연구 결과(30.5점)와 유사하거나, 다소 높은 결과이다. 정상 대조군의 경우는, 본 연구의 평균 CSM 값이 33.92점으로, 이전 연구들에서 보고된 정상군 평균치인 32.6~34.2점과 유사하였다.^{37,39} 정상군에서 CSM 값은 해당 피험자들의 나이, 성별, 직업 등 집단의 특성에 따라 상당한 차이를 보일 수 있을 것으로 알려져 있어, 유전적 경향성이 있으나 사회적인 생활 리듬의 영향도 많이 받는 변수로 생각되는데,²⁰ 저자들은 각 군간의 CSM 값을 비교할 때 직업 변수를 추가적으로 보정하여 이러한 오차를 줄이려 노력하였다.

기존의 양극성 장애 환자를 대상으로 한 수면-각성 일주기 특성에 관련된 연구들은 수면 시간(length) 또는 취침 시각 자체를 평가하거나, 일주기 선호도를 조사한 경우가 대부분이었는데^{35,40} 본 연구에서는 추가적으로 STQ를 이용하여 일주일간의 기상/취침 시각의 규칙성을 평가하였다. STQ를 통해 평가한 일주일간의 취침 시각은 환자군과 형제자매군이 정상군에 비해 주중 취침시각이 더 불규칙한 것으로 나타났으며, 환자군은 정상군에 비해 주중 기상시각도 더 불규칙한 것으로 나타났다. 일반적으로 주중에는 사회 생활을 위해 사회적 생활 리듬에 기상/취침 시각을 맞추는 필요성이 있다는 점을 고려할 때 주중 기상/취침 시각의 불규칙성은 환자의 사회적 기능에 중대한 영향을 미칠 수 있는, 임상적으로 중요한 인자일 것으로 생각된다. 한편, 취침시각이 기상시각에 비해 덜 제한을 받기 때문에 주중 취침 시각이 기상 시각보다 개인의 고유한 특질을 더욱 잘 반영할 수 있겠다. 본 연구

결과와 유사하게, Ankers와 Jones⁴¹⁾는 경조성 성격 척도(hypomanic personality scale)로 평가된 경조증 고위험군에서 취침 시각이 대조군에 비해 좀 더 불규칙하다고 보고한 바 있으며 Meyer와 Maier⁴²⁾도 양극성 장애 고위험군에서 불규칙한 수면패턴을 보인다고 보고하였다. '불안정성 가설(instability hypothesis)'에 의하면, 일주기 리듬의 불안정성은 양극성 장애의 핵심 병리로서, 이러한 장애는 질환의 발병과 경과에 중심적인 역할을 한다고 한다.⁴³⁾ 본 연구에서 나타난 이환되지 않은 형제-자매군의 주중 취침 시각의 불규칙성은 양극성 장애의 유전적 취약성과 관련된 내적표현형으로 고려될 수 있으며, 불안정성 가설을 지지한다고 볼 수 있다. 추후 양극성 장애의 수면-각성 일주기 이상에 관한 연구에서 일주기 선호도 이외에 기상/취침시각의 불규칙성에 대한 평가가 보다 광범위하게 적용될 필요가 있을 것이다.

환자군 혹은 형제 자매군에서 정상군과 차이를 보인 변인들 간의 상관관계를 분석한 결과, 주중 취침시각과 주중 기상시각의 불규칙성 간에 유의미한 정적 상관관계가 관찰되었다. 또한 GSS값과 주중 기상시각의 불규칙성 간에도 상관관계가 관찰되었다. 수면-각성 일주기 특성과 계절성과의 연관관계에 관한 과거 연구들은 일관된 결과를 보고하고 있지는 않아, Murray 등⁴⁴⁾은 계절에 따른 기분 변화와 저녁형 간의 유의미한 상관관계를 보고하였으나 정상군에서 계절성과 일주기 선호도 간의 상관관계를 조사한 Natale 등의 연구⁴⁵⁾에서는 상관관계가 관찰되지 않았다. 한편 일주기 시계 관련 유전자 다형성(circadian clock-related polymorphism)이 계절성 정동장애와 연관되어 있다는 연구결과도 보고된 바 있다.

본 연구는 양극성 장애 환자들에게서 발병 전부터 나타나는 생애 전반에 걸친 특질로서의 계절성 및 수면-각성의 일주기 특성을 조사하였고, 양극성 장애의 주기성과 연관된 내적표현형을 찾고자 환자들의 이환되지 않은 형제자매군에서도 이러한 양상을 조사하였다. 또한 선행 연구들과 달리 수면-각성 일주기 이상 평가에 일주기 선호도 뿐만 아니라 기상/취침시각의 불규칙한 정도를 평가하여 수면-각성 일주기 특성과 관련된 새로운 인자를 제시하였다.

본 연구결과를 해석하고 향후 연구의 기반으로 삼기 위해서는 다음과 같은 제한점을 고려해야 할 것이다. 첫째, 계절성 및 수면-각성 일주기 특성의 측정이 대상군의 주관적 보고에 의해 이루어져 객관적인 측정이 이루어지지 못했다는 점을 들 수 있다. 아직까지 계절성 및 수면-각성 일주기에 대한 연구는 SPAQ 및 CSM, STQ와 같은 자기보고식 질문지를 통한 주관적 보고에 의존하여 이루어지고 있는 실정으로 객관성을 높이기 위해서는 다른 도구의 개발이 필요할 것으로 보인다. 둘째, 설문지가 후향적으로 작성되었기 때문에 기억상의 왜곡으로 인한 회상 편견(recall bias)이 작용했을 가능성

이 있다. 그러나 발병과는 독립적으로 존재하는 생애 전반에 걸친 특질로서의 계절성 및 수면-각성 주기 특성들을 평가하기 위해서는 후향적인 평가가 불가피하였다. 셋째, 대상군의 피험자수, 특히 형제자매군의 피험자 수가 제한적이어서 검증력이 상대적으로 약해 환자군과 형제자매군, 혹은 형제자매군과 정상군 사이에 실재하는 차이가 본 연구 결과 상 유의미하게 나타나지 않았을 가능성이 있다. 넷째, 설문 작성 시 환자의 상태를 CGI-S 경증 이하로 제한하기는 하였으나 모두가 관해(remission) 상태는 아니었기 때문에 환자들의 증상이 자기보고식 평가에 영향을 주었을 수 있다. 다섯째, 형제 자매군의 GSS값과 CSM 값이 정상군과 유의미한 차이를 보이지 않은 것은, 형제 자매군이 설문 검사에 방어적인 태도를 보였기 때문일 가능성이 있다. 추후 양극성 장애의 형제 자매군에 대한 연구에서는 피험자의 검사 태도의 영향성을 최소화할 수 있는 객관적이고 신뢰로운 검사를 적용할 필요성이 있겠다. 마지막으로 수면-각성 주기의 경우 사회적 리듬(social rhythm)의 영향을 많이 받는 변수로 피험자의 환경적 차이가 변수에 미치는 영향을 배제하지 못한 것이 연구의 제한점이라 하겠다.

향후 양극성 장애와 관련해서 계절성, 수면-각성 주기를 포함한 더 광범위한 생체 리듬의 주기성에 관한 후속 연구들이 필요할 것이며, 이러한 연구들은 주기성의 생물학적 기전을 밝히고, 그 기전이 양극성 장애 발병 및 유전적 취약성과 어떻게 연관되는지를 탐구하는 데에 중요한 토대를 마련해 줄 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 양극성 장애 환자군과 이환되지 않은 형제자매군, 정상군에서 생애 전반에 걸친 계절성과 수면-각성 일주기 특성을 SPAQ, CSM 및 STQ를 이용하여 평가해보고자 했다. 그 결과, 양극성 장애 환자에서 전반적인 계절성이 형제자매군 및 정상군보다 유의미하게 높았으나, 형제-자매군과 정상군간에는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 일주기 선호도에서도 세 군 간의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 환자군과 형제-자매군이 정상군에 비해 주중 취침시각이 더 많이 불규칙한 것으로 나타났다. 계절성과 주중 기상 및 취침 시각의 불규칙성은 상호 연관성을 보였다. 계절성 및 수면-각성 일주기 이상은 양극성 장애와 관련된 생물학적, 행동적 특질로 간주될 수 있을 것이며, 이환되지 않은 형제자매군에서도 정상군과 차이가 나타난 주중 취침시각의 불규칙성은 추후 양극성 장애와 관련된 유전적 취약성 연구에 중요한 표현형으로 고려될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 계절성 · 일주기 선호도 · 수면-각성 주기 · 이환되지 않은 형제자매군.

REFERENCES

- 1) Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146:17-23.
- 2) DePaulo JR, Jr. Genetics of bipolar disorder: where do we stand? *Am J Psychiatry* 2004;161:595-597.
- 3) Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
- 4) Gottesman, II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15-30.
- 5) Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
- 6) Wehr TA, Sack D, Rosenthal N, Duncan W, Gillin JC. Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Fed Proc* 1983;42:2809-2814.
- 7) Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:823-833.
- 8) Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, et al. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *J Psychiatr Res* 1991;25:75-87.
- 9) Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:72-80.
- 10) Jang KL, Lam RW, Livesley WJ, Vernon PA. Gender differences in the heritability of seasonal mood change. *Psychiatry Res* 1997;70:145-154.
- 11) Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, et al. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:175-177.
- 12) Choi J, Baek JH, Kim JS, Choi JS, Noh J, Nam HJ, et al. Seasonal Changes in Mood and Behavior and Associated Factors of Seasonality in Korean Bipolar Disorder Patients and Normal Controls. *Korean J of Biological Psychiatry* 2010;Vol.17:153-160.
- 13) Hasler G. Evaluating endophenotypes for psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:91-92.
- 14) Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *Am J Psychiatry* 1987;144:1602-1603.
- 15) Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999;86:267-270.
- 16) Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:176-186.
- 17) Linkowski P, Van Onderbergen A, Kerkhofs M, Bosson D, Mendlewicz J, Van Cauter E. Twin study of the 24-h cortisol profile: evidence for genetic control of the human circadian clock. *Am J Physiol* 1993;264:E173-181.
- 18) Dauvilliers Y, Maret S, Tafti M. Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Med Rev* 2005;9:91-100.
- 19) Chung MH, Chang FM, Yang CC, Kuo TB, Hsu N. Sleep quality and morningness-eveningness of shift nurses. *J Clin Nurs* 2009;18:279-284.
- 20) Johnson LC, Spinweber CL. Effect of a short-acting benzodiazepine on brain electrical activity during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;52:89-97.
- 21) Desan PH, Oren DA, Malison R, Price LH, Rosenbaum J, Smoller J, et al. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *Am J Med Genet* 2000;96:418-421.
- 22) Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczynski F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath*;14:153-155.
- 23) Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, Spielman AJ, Zimmerman JC, Dement W, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:737-746.
- 24) Klemfuss H. Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol Ther* 1992;56:53-78.
- 25) Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:32-38.
- 26) Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8455-8459.
- 27) Smith CS, Reilly C, Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J Appl Psychol* 1989;74:728-738.
- 28) Monk TH, Buysse DJ, Kennedy KS, Pods JM, DeGrazia JM, Miewald JM. Measuring sleep habits without using a diary: the sleep timing questionnaire. *Sleep* 2003;26:208-212.
- 29) Guy W. Clinical global impressions. *Nationl Institut of Mental Health, Rockville* 1976:217-221.
- 30) Mersch PP, Vastenburger NC, Meesters Y, Bouhuys AL, Beersma DG, van den Hoofdakker RH, et al. The reliability and validity of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire: a comparison between patient groups. *J Affect Disord* 2004;80:209-219.
- 31) Lee M, YS J, SD H, YH K, SH K, SH J. Seasonal variations in mood and behavior in Korean high school students. *Sleep Med Psychophysiol* 2005;12:111-116.
- 32) Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:837-844.
- 33) Greenwood KM. Long-term stability and psychometric properties of the Composite Scale of Morningness. *Ergonomics* 1994;37:377-383.
- 34) Yoon J, Shin S, Kook S, Lee H. A Preliminary study on the Korean translation of Composite Scale to Measure Morningness - Eveningness. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36:122-133.
- 35) Hakkarainen R, Johansson C, Kiesepa T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2003;3:6.
- 36) Madden PA, Heath AC, Rosenthal NE, Martin NG. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:47-55.
- 37) Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord* 2008;10:271-275.
- 38) Choi J, Baek JH, Noh J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Association of seasonality and premenstrual symptoms in Bipolar I and Bipolar II disorders. *J Affect Disord*;129:313-316.
- 39) Lee KY, Song JY, Kim SH, Kim SC, Joo EJ, Ahn YM, et al. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;34:1196-1201.
- 40) Perlman CA, Johnson SL, Mellman TA. The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord* 2006;8:271-274.
- 41) Ankers D, Jones SH. Objective assessment of circadian activity and sleep patterns in individuals at behavioural risk of hypomania. *J Clin Psychol* 2009;65:1071-1086.
- 42) Meyer TD, Maier S. Is there evidence for social rhythm instability

- in people at risk for affective disorders? *Psychiatry Res* 2006;141:103-114.
- 43) Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press;1990. p. xxi, 938 p.
- 44) Murray G, Allen NB, Trinder J. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord* 2003;76:15-22.
- 45) Natale V, Adan A, Scapellato P. Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res* 2005;136:51-60.
- 46) Johansson C, Willeit M, Levitan R, Partonen T, Smedh C, Del Favero J, et al. The serotonin transporter promoter repeat length polymorphism, seasonal affective disorder and seasonality. *Psychol Med* 2003;33:785-792.