

초발 주요우울장애 환자의 우울 삽화 및 관해 상태에서 신경인지기능 결함 비교*

허 지원** · 김 용 구**†

Comparison of Neuropsychological Deficits between Depressed Episode and Remission in First-onset Patients with Major Depressive Disorder*

Ji-Won Hur, M.A.,** Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study was to investigate 1) the neuropsychological deficits with major depressive disorder(MDD) in depressed state and 2) the changes of neuropsychological dysfunctions during depressed episodes and remitted periods in the MDD group.

Methods : 12 patients with MDD and 70 normal controls who were diagnosed and classified by DSM-IV and SCID-IV interview participated in this study. The psychopathology was measured using the Hamilton rating scale for depression(HAM-D) and Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS). The memory function, executive function, and sustained attention were measured by a trained psychologist using the Korean version of Memory Assessment Scale(K-MAS), Wisconsin Card Sorting Test(WCST), and Vigilance(VIG) and Cognitrone (COG) in Vienna Test System. After 6 weeks of treatment, we retested the cognitive tests in order to measure the cognitive functions in remitted states.

Results : Patients with MDD achieved significantly lower score in sentence immediately recall, verbal memory score and total memory score of the K-MAS, total errors of the WCST, response time of Vigilance and response time at "Yes" response of Cognitrone than normal controls at baseline. After 6 weeks of medication, the psychiatric symptoms in the patient group were attenuated, and most of the neuropsychological functions including attention, memory, and frontal/executive function were improved except for response time of Cognitrone.

Conclusions : This study provides evidence for distinct neuropsychological deficits in patients with MDD on their depressed states and remitted periods. The impairment on response time remains after remission, and this would be a trait marker of major depressive disorder.

KEY WORDS : Major depressive disorder · Remission · Medication · Neuropsychological function · Attention · Memory · Executive function.

*이 논문은 2005년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2005-041-E00235).

**고려대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 안산시 단원구 고잔동 516

전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144, E-mail) yongku@korea.ac.kr

서 론

주요우울장애 환자들이 우울 삽화 기간 동안 신경심리학적 기능의 결함을 경험하고 있다는 연구들이 다수 발표되었다.¹⁾²⁾ 주의력, 각성, 기억, 언어적 학습 및 비언어적 학습, 단순 반응속도 뿐 아니라 인지적 유연성, 문제해결력, 계획 기능에서도 신경심리학적 결함이 주요우울장애 환자에서 발견되고 있으며¹⁻⁷⁾ DSM IV(SCID-I)의 주요 우울장애 진단기준에도 정신운동지체를 고려하고 있다.

또한 해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D), 몽고메리 아스버그 우울 척도(Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS)와 같은 우울증상 측정도구들의 문항 중에도 피검자의 집중력, 기억력을 묻는 질문이 포함되어 있다.⁸⁻¹¹⁾

그러나 우울삽화 동안 나타나는 인지적 결함에 대해서는 다수의 연구가 유사한 결과를 보여주고 있는 반면, 주요우울장애 환자들의 관해 상태에서의 신경심리학적 손상의 지속 여부에 대해서는 많은 이견들이 있으며,⁵⁾¹²⁾ 특히 국내에서는 관해기의 우울 환자를 대상으로 한 연구가 매우 미흡한 실정이다.

적절한 의학적 치료 후에도 인지적 결함이 지속된다면 이는 관련 질환으로 인한 뇌의 기질적 변화가 완전회복이 되지 않았다는 점과 관련이 있을 것이며, Elderkin-Thompson¹³⁾에 따르면 실제로 삽화 기간뿐 아니라 관해 기간까지 주요 우울 장애 환자의 전두-선조 신경 경로에서 이상이 관찰된다고 한다. Brody 등¹⁴⁾은 우울증에 있어 전두선조 신경 경로의 이상과 질환 간 관계를 제기하면서 배외측 전전두 피질과 배내측 전전두 피질, 전측 대상 피질, 기저핵, 해마의 용적이 감소하고 특히 삽화 기간에는 이러한 영역의 대사 활동이 줄어든다고 하였다. 또한 복외측 전전두 피질, 안와 전전두 피질 및 편도체 영역의 활동이 증가하며 편도체에서 발생한 이상 입력 신호가 전측 대상 피질과 배외측 전전두 피질로 투사된다. 그런데 일부 연구들에서 이러한 편도체 영역 및 일부 피질 간 병리적인 투사 관계가 관해 상태에서도 지속된다는 결과를 제시한 바 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 결국, 우울 및 불안과의 연관성이 입증되어 온 편도체 영역의 경우 주의 및 집행기능을 관장하기 때문에 주요 우울 장애 환자의 인지 기능이 우울 삽화가 관해된 이후에도 지속적으로 손상되어 있을 가능성에 힘을 실어주고 있다. 특히 의사결정,

계획, 장 전환(set shifting) 등의 집행기능의 약화로 인해, 개념형성, 문제해결 등에 곤란을 겪을 수 있고 기본적인 인지기능의 손상으로 환자의 사회적 기능과 예후에 큰 영향을 미칠 수 있기에 이에 대한 연구가 지속되고 있다.²⁾¹⁷⁾

본 연구는 주요 우울 장애 환자의 우울 삽화 상태와 관해 상태에서의 인지기능을 비교해보고자 한다. 주요 우울 장애 환자의 신경심리학적 기능을 평가하는 연구에서 빈번하게 제기되었던 제한점은 질환의 심각도 및 발병 횟수, 치료적 조치가 인지 기능 결함에 큰 영향을 미침에도 불구하고 이러한 변수가 적절히 통제되지 않았다는 점이다.⁷⁾¹⁸⁾ 이환 시기가 길수록 기억과 집행기능 등에서 기능이 악화될 소지가 더욱 높아지기 때문에 연구 대상의 선정에 주의를 기울여야 하지만, 현실적인 문제로 인하여 선정 기준이 완화되는 것이 연구의 제한점으로 제시되기도 한다.¹⁹⁾ 더욱이 투약이 인지기능에 영향을 미치는지에 대해서 정확한 합의가 도출되지 않은 시점에서, 정상인과 기능을 비교해야 하는 경우 약물 투여에 대한 사전 통제가 이루어져야 하는 것이 선결조건이라 하겠다.¹²⁾

이에 본 연구에서는 약물치료를 한 번도 받지 않은 초발의 주요 우울 장애 환자를 대상으로 신경심리 기능 검사를 실시하고자 하였으며 약물의 영향을 배제한 상태에서의 인지기능 수준을 살피고 정상군의 기능과 비교할 것이다. 또한 주요 우울 장애 환자군의 경우 약물 치료를 전혀 받지 않은 우울 삽화 상태와 약물 치료 후 관해 상태에서의 인지기능이 변화된 영역을 탐색하도록 하겠다. 이를 토대로 주요 우울 장애 환자의 예후에 대한 예측 인자가 될 수 있는 특유의 인지기능이 존재하는지 살펴보고자 한다.

연구 방법

1. 연구대상

본 연구는 2004년부터 2007년 사이에 ○○병원 정신과로 입원한 주요 우울 장애 환자들을 대상으로 했다. 주요우울장애 진단은 DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담(SCID-I)⁸⁾에 기초해 이루어졌으며, 임상교수 회의에서 합의를 얻는 것으로 진단은 재검토 되었다. 본 연구에서는 신경심리 검사 수행에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 배제하기 위해 기질성 정신장애나 신경과

적 장애, 정신지체, 경련성 뇌질환이나 뇌손상 병력, 약물 중독의 병력이 있는 환자는 대상에 포함시키지 않았다. 아울러, 교정시력 0.5 이상으로 청력 및 운동 기능에 이상이 없으며, 정신과적 약물을 투여 받은 경험이 없는 초발의 환자들을 선택했다. 추적조사를 통해 양극성 장애로 진단된 환자들은 제외하였다.

연령 및 학력이 인지기능에 미치는 영향을 배제하기 위해 연령은 18세 이상 49세 이하로 제한하였으며, 학력은 12년 이상의 정규교육(고등학교 졸업 이상)을 받은 경우로 제한하였다. 검사 도중 피로감 혹은 집중력 곤란을 호소하거나 검사 거부 의사를 밝힌 2예에 대해서는 검사를 중단시켰다. 이에 최종적으로 고등학교 졸업 이상의 학력을 가진 초발의 주요 우울 장애 환자 12명의 결과를 수집할 수 있었으며 환자군은 남성 2명(age 36.00±5.66), 여성 10명(age 34.90±11.35)으로 구성되었다.

또한 환자의 인지기능과 정상군의 기능 간 차이를 살피기 위해 환자군과 성별, 연령, 학력 면에서 유사한 성격을 가진 정상군을 선별하였다. 지역 신문의 광고란으로 모집한 후 환자군과 마찬가지로 SCID-I를 통해 정상군을 선별하였고 신체적 질환을 가지고 있는 자와 직계가족을 포함하여 정상군이 가지고 있는 정보 내에서 정신과적 가족력 및 자살력이 있는 자를 모두 배제하였다. 정상군은 남성 24명(age 32.42±7.87), 여자 46명(age 35.43±6.02), 총 70명으로 구성되었다. 연구에 참여한 환자들로부터 연구에 대한 동의를 받았으며 이들에 대한 인구통계학적 변인 및 특성에 대해서는 표 1에 제시하였다.

또한 약물투여 후 주요 우울증 환자의 인지기능 변화를 살피기 위해 피검자가 입원초기에 수행하였던 모든 검사를 6주 후에 재실시하는 방법으로 추적 평가를 하였다. 치료 6주 후에도 주요 우울증 환자 전원에게 항우울제가 사용되고 있었으며 그 외 다른 약물들이 함께 처방된 것으로 확인되었다.

항우울제의 경우 Effexor XR(4명, 평균 178.13mg), Paxil(4명, 평균 34.38mg), Remeron(2명, 평균 15mg), Trittico(1명, 평균 25mg), Wellbutrin(1명, 평균 150mg), Seroxat (2명, 평균 40mg)이 처방되었다. 사용되고 있었다. 이 중 정신증적 증상을 보이는 환자 3명은 각각 Solian 400mg, Clozapin 200mg, Zyprexa 15mg을 투여받고 있었다.

Table 1. Demographic data for Major depressive disorder group and Normal control group (mean ±SD)

	MDD group (N=12)	NC group (N=70)	t(χ ²)	p
Age (years)	35.08±10.41	34.40±6.81	.047	.963
Sex				
Male	2	24	(1.469)	.322
Female	10	46		
Education (years)	12.17±.58	12.44±.99	.939	.351
Age of onset (same as age)	35.08±10.41			
Medication				
Mood stabilizers	2			
Antipsychotics	1			
Antidepressants	11			
Other	5			

Age of onset is same as "Age" in that we included only patients with first onset in MDD group. All patients were under medications at 6 weeks follow-up. Some patients received a combination of the medication listed above. MDD : Major Depressive Disorder, NC : Normal control

2. 연구도구 및 절차

1) 임상적 증상 평가 도구

(1) Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

Hamilton에 의해 개발된 대표적인 면담자 평정 척도로 초기에는 주요 우울 장애로 진단된 환자의 우울 심각도를 평가하고자 21문항으로 개발되었다.¹¹⁾ 이후 치료 효과를 평가하거나 우울 증상을 정량화하여 변화를 확인하기 위해 널리 사용되었으며 현재에 이르러서는 내적 일관성을 저하시키는 일부 문항을 삭제한 17문항의 수정본을 주로 이용하고 있다.⁹⁾ 0~2점 혹은 0~4점으로 평가하며 16점 이상일 경우 임상적으로 유의한 우울증으로 판단할 수 있다. 본 연구에서는 더욱 엄격한 기준을 위해 6주 간의 치료 이후 HAM-D가 10점 이하인 환자를 대상으로 하였다.²⁰⁾

(2) Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

정신병리의 주요 차원을 신속히 평가할 수 있는 척도로, 정신분열병 환자를 비롯한 우울증 그리고 양극성 장애와 같은 정신병적 증상을 보이는 환자들을 대상으로 실시하는 도구이다.²¹⁾ 총 18개의 문항으로 구성되어 있으며, <사고 장애>, <칠퇴/지연>, <불안/우울>, <적대/의

십>, <동요/흥분>의 5가지 하위 척도로 구성되어 있다. 환자와의 면담 및 행동관찰을 토대로 18가지 증상의 정도를 7점 척도에서 평정한다.

2) 신경심리검사도구

신경인지기능검사는 비엔나 검사 시스템(PC/S Vienna Test System Version IX)과 Korean version of Memory Assessment Scale, Wisconsin Card Sorting Test을 사용하였다. 검사항목은 지속적인 주의력을 평가하는 소검사와 시간 압력 하에서 주의 집중하여 변별과제를 수행해야 하는 과제를 통해 선택적 주의력을 평가하는 소검사 두 종류를 선정하여 피검자의 주의력에 대해 평가하고자 하였다.

(1) Vigilance test

비엔나 검사 총집(Vienna test system, Schufried Corporation, Austria)에 속해있는 소검사로, 지속적인 주의력을 평가하는 검사도구이다. 25분 정도의 긴 시간 동안 단순 과제를 수행하도록 함으로써 피검자의 주의력, 경계심을 살펴보고자 하는 검사이다. 피검자는 화면을 주의 깊게 보다가 한 칸씩 움직이고 있던 하얀 점이 두 칸을 움직일 때 반응키를 눌러야 한다. 정반응수를 주요 평가치로 사용한다.²²⁾

(2) Cognitron test

비엔나 검사 총집에 속해있는 소검사로, 주의력/지각력/인지적 유연성/형태 지각/단기 기억 및 스트레스 인내력을 측정하는 복합과제이다. 화면 상단에 제시된 4개의 도형과 하단에 제시된 1개의 도형을 비교, 분석하여 보기 중 아래의 그림과 같은 것이 있는지에 대해 Yes와 No로 반응해야 한다. 반응의 정확성과 반응 시간이 자동적으로 측정되며 15~20분 정도 소요된다.²²⁾

(3) Korean version of Memory Assessment Scale(K-MAS)

K-MAS는 정상집단과 임상집단에서 기억력을 평가하기 위해 개발된 개인 실시용 배터리 검사로 기억의 세 가지 영역인 i) 주의, 집중, 단기기억 ii) 학습과 즉각기억 iii) 지연기억 영역을 평가한다. 각각의 영역들에 대해 언어적 과제와 비언어적 과제를 이용하여 언어 및 시공간 기억을 측정한다. K-MAS는 총 12개의 하위 검사로 구성되어 있지만 실제로는 7개의 기억과제에 기초를 두고 있다. 하위검사 중 5개는 기억과제의 첫 번째 실시

에서 학습된 정보를 알고 있는지 반복적으로 평가하는 것이다.

K-MAS는 3개의 요약점수와 전체기억 점수를 측정한다. 단기기억 요약점수는 전반적인 단기기억의 측정치를 보여주는데, 언어기억 범위 하위검사와 시각기억범위 하위검사의 점수에 근거한 것이다. 언어기억 요약점수는 언어적 기억력의 측정치를 제공하는데, 단어회상 하위검사와 문장 즉각 회상 하위검사 점수에 근거한 것이다. 시각기억 요약점수는 비언어적 기억력의 측정치를 보여주는데, 시각재생 하위검사와 시각 즉각 재인 하위검사 점수로부터 얻은 것이다. 전체기억 점수는 전반적인 기억력의 측정치로 언어기억과 시각기억 점수를 합산한 것이다.²³⁾

(4) WCST(Wisconsin Card Sorting Test)

실행기능을 측정하는 대표적인 검사 중 하나로, 정상인을 대상으로 사고의 융통성과 추상적 논리를 측정하기 위해 개발되었다. 본 연구에서는 Heaton에 의해 개발된 WCST Computer Version-2(Psychological Assessment Resources, U.S.A)를 사용했다.²⁴⁾ 이 검사는 각각 4가지의 모양, 색깔, 개수의 조합에 따라 구성된 128개의 카드를 이용하여 피검자가 모양, 색깔, 개수의 조건 중 한 가지 분류범주를 스스로 발견하도록 해나가는 검사이다. 분류원칙에 따라 연속적으로 10개의 원칙을 정확하게 맞추면 사전 설명 없이 분류원칙이 바뀌게 된다. 피검자들은 변화된 분류규칙을 알아내고 새로운 원칙에 따라 다시 카드를 분류해야 하며, 따라서 WCST를 성공적으로 수행하려면 분류개념을 파악해야 하며 그 획득된 개념을 안정적으로 유지해야 하고 분류 원칙이 바뀌었을 때 개념을 전환시키는 능력이 필요하다. 집행기능요인은 보속 오류, 보속 반응 수, 전체 오류 수, 개념화 수준의 반응, 완성된 범주 수로 요약되며 비집행기능요인은 비보속 오류, 정반응 수, 장(set)유지 실패, 범주 완성까지의 시도 수로 볼 수 있다.¹⁾

3) 연구절차

정신과 폐쇄병동에 입원한 환자 중 초발의 주요 우울장애 환자를 대상으로 입원직후 1~2일 내에 HAM-D와 BPRS 그리고 신경심리검사 배터리를 모두 시행하였다. 이후 6주간의 약물 치료 후 HAM-D와 BPRS와 신경심리검사를 재실시하였다. 통계분석은 SPSS 12.0을 사용했으며 Student's t test와 χ^2 test를 통해 집단 간

변인을 비교하였고 약물 치료 이후 인지기능 변화를 확인하기 위해 paired t-test와 repeated measure ANOVA를 사용하여 검증하였다.

연구 결과

1. 정상군(NC ; N=70)과 주요 우울 장애 환자군(MDD ; N=12)의 인지기능 변화 비교

우울 삽화가 처음 발생한 당시 주요 우울 장애 환자의

인지기능과 정상군의 기능을 함께 살펴본 결과, K-MAS의 문장 즉각 회상(NC 6.60±2.01, MDD 4.58±2.35 ; t=3.13, p=.002), 언어 기억 점수(NC 100.00±13.86, MDD 83.67±17.01 ; t=3.65, p<.001), 전체 기억 점수(NC 101.57±11.70, MDD 86.83±17.68 ; t=3.72, p<.001), WCST의 전체 오류(NC 40.17±19.41, MDD 25.43±15.90 ; t=-2.87, p=.005), Vigilance의 반응 시간(NC 0.53±.10sec, MDD 0.64±.14sec ; t=-3.27, p=.002) Cognitrone에서 상단에 제시된 도형이 보기에

Table 2. Comparison of cognitive functions between Bipolar disorder group and Normal control subjects at baseline

	NC (N=70)		MDD at Dep. state (N=12)		MDD at Remit. state (N=12)		Comparison between groups	
	M±SD		M±SD		M±SD		NC vs MDD (Dep.)	MDD (Dep.) vs MDD (Remit.)
Vigilance								
No. correct	95.07±11.73		82.36±28.67		96.90±4.31		t=1.45, p=.176	t=-1.67, p=.130
Mean time (Sec.)	.53±.10		.64±.14		.53±.04		t=-3.27, p=.002 [†]	t=2.30, p=.047*
Cognitrone								
No. correct yes	74.00±3.59		67.41±22.57		76.30±1.95		t=.97, p=.357	t=-1.29, p=.230
No. correct no	110.31±7.84		102.64±31.72		114.60±3.86		t=.80, p=.443	t=-1.26, p=.241
Yes mean time (sec.)	2.18±.40		2.92±.95		2.44±.52		t=-2.56, p=.027*	t=1.56, p=.154
No mean time (sec.)	2.41±.46		2.89±1.16		2.64±.52		t=-1.35, p=.205	t=.92, p=.381
MAS								
List learning	58.33±8.48		48.58±15.32		63.75±5.55		t=2.15, p=.052	t=-3.21, p=.008 [†]
Prose memory	6.60±2.01		4.58±2.35		6.67±1.67		t=3.13, p=.002 [†]	t=-3.42, p=.006 [†]
Names-faces	17.26±2.58		14.09±5.20		17.67±2.31		t=2.06, p=.061	t=-2.08, p=.062
Delayed n-f recall	9.27±1.15		7.62±2.87		9.75±.62		t=1.97, p=.074	t=-2.54, p=.028*
Visual recognition	18.31±1.20		24.25±24.23		18.83±.94		t=-.85, p=.414	T=.78, p=.454
Short-term memory	94.51±15.82		88.58±17.20		107.58±15.38		t=1.19, p=.240	t=-3.10, p=.010*
Verbal memory	100.00±13.86		83.67±17.01		107.00±12.88		t=3.65, p=.000 [†]	t=-3.86, p=.003 [†]
Visual memory	103.64±11.37		94.92±17.62		105.75±9.16		t=1.66, p=.122	t=-2.43, p=.033*
Total memory	101.57±11.70		86.83±17.68		100.67±30.59		t=3.72, p=.000	t=-1.54, p=.151
WCST executive function factor score								
Perseverative error	11.91±7.66		16.50±10.22		12.58±7.81		t=-1.82, p=.072	t=1.59, p=.141
Perseverative response	13.09±9.50		40.17±19.41		13.58±8.99		t=-1.76, p=.082	t=1.59, p=.140
Total error	40.17±19.41		25.43±15.90		27.75±18.22		t=-2.87, p=.005 [†]	t=2.58, p=.021
Conceptual level response	65.69±8.78		60.36±24.24		64.50±7.76		t=.75, p=.466	t=-.60, p=.564
WCST nonexecutive function factor score								
Categories completed	5.61±1.15		4.39±1.92		5.42±.90		t=2.14, p=.053	t=-2.09, p=.061
Nonperseverative error	13.51±10.33		19.82±12.51		15.17±11.18		t=-1.89, p=.062	t=2.14, p=.056
Total correct	71.41±7.55		74.08±13.26		72.83±8.22		t=-.68, p=.510	t=.29, p=.774
Failure to maintain set	.59±.77		1.42±1.78		.50±.80		t=-1.59, p=.138	t=1.69, p=.119
Trial to complete 1 st category	16.60±15.39		35.02±37.23		19.42±11.80		t=-1.69, p=.118	t=1.62, p=.133

* : Significant at p<.05, † : Significant at p<.01, ‡ : Significant at p<.001. NC : Normal Controls, MDD : Patients with Major Depressive Disorder, Dep. state : Depressed state, Remit. State : Remitted state, MAS : Memory Assessment Scale, WCST : Wisconsin Card Sorting Test, n-f : names-faces

있을 때 'Yes'라고 답하기까지의 반응시간에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(NC $2.18 \pm .40$, MDD $2.92 \pm .95$; $t = -2.56$, $p = .027$). WCST의 비집행기능 변인에서는 특별한 차이가 발견되지 않았다(표 2).

2. 주요 우울 장애 환자군의 우울 삽화(Dep.) 및 관해 기간(Remit.) 인지기능 변화 비교

정신과적 척도는 우울 삽화 시기와 관해 시기 간 유의한 차이를 보였다. 주요 우울 장애 환자들의 투약 전 상태에서 HAM-D 점수는 $27.38 (\pm 7.23)$, 최저 19점~최고 39점, BPRS 점수는 $16.50 (\pm 9.56)$, 최저 8점~최고 34점였으며, 치료 6주 후의 HAM-D 점수는 $3.88 (\pm 4.02)$, 최저 0점~최고 10점, BPRS 점수는 $1.63 (\pm 1.77)$, 최저 0점~최고 5점)로 각 척도의 점수가 모두 유의하게 저하되어 관해 상태에 이른 것으로 나타났다(각 $t = 6.27$, $p < .001$; $t = 4.13$, $p = .004$).

약물치료에 따른 6주 후의 인지기능 변화는 다음과 같다. K-MAS에서 단기기억(Dep. 88.58 ± 17.20 , Remit. 107.58 ± 15.38 ; $t = -3.09$, $p = .010$)과 언어기억(Dep. 83.67 ± 17.01 , Remit. 107.00 ± 12.88 ; $t = -3.86$, $p = .003$), 시각기억(Dep. 94.92 ± 17.62 , Remit. 105.75 ± 9.16 ; $t = -2.43$, $p = .033$)에서 유의미한 향상을 나타내었으며, 구체적으로는 단어학습(Dep. 48.58 ± 15.32 , Remit. 63.75 ± 5.55 ; $t = -3.21$, $p = .008$), 문장즉각회상(Dep. 4.58 ± 2.35 , Remit. 6.67 ± 1.67 ; $t = -3.42$, $p = .006$), 얼굴지연회상 소검사(Dep. 7.62 ± 2.87 , Remit. $9.75 \pm .62$; $t = -2.54$, $p = .028$)에서 유의미한 향상을 보였고 Vigilance의 반응시간도 다소 단축되었다(Dep. $0.64 \pm .14$ sec, Remit. $0.53 \pm .04$ sec; $t = -2.30$, $p = .047$). 집행기능을 평가하기 위해 실시한 WCST에서는 전체 오류가 유의하게 줄어든 것으로 나타났다(각각 $t = 2.68$, $p = .021$). 그 밖에 Cognitrone 중 yes라고 반응해야 하는 문항에서의 반응시간은 관해기에도 기능 향상이 나타나지 않아 우울삽화기간 중 이미 정상군과 차이가 나 있던 상태에서 더 이상 유의한 진전이 없었던 것으로 보인다(표 2).

고 찰

본 연구는 우울 삽화로 정신과 폐쇄 병동에 입원한 초발의 주요 우울 장애 환자를 대상으로 정상인과 신경심

리학적 기능을 비교해보고 또한 6주 간의 약물치료로 주요 우울 장애 환자의 증상이 관해 상태에 도달한 이후, 다시 한번 환자군의 신경심리학적 영역을 평가하여 약물 치료 이전과 이후를 비교해보았다. 우울 삽화가 관해된 이후에도 일부 인지기능의 결함이 지속된다면 이는 우울 증을 경험하는 경향성과 관련이 있는 특성을 반증하는 것이라 할 수 있다.⁴⁾ 즉, "상태"가 아닌 "특성인자"가 될 수 있는 주요 우울증 환자 특유의 인지기능에 대해 탐색하고자 하였다. 본 연구의 주요한 결과는 다음과 같다.

첫째, 주요 우울 장애 환자와 연령 및 성별을 고려한 정상군의 주의력, 기억력, 집행기능을 비교한 결과, 문장 즉각 회상, 언어 기억 점수, 전체 기억 점수 등 일부 기억 영역에서 유의한 차이를 보였다. 이에 실제 일상생활에서 우울 환자가 인지기능 상 문제로 곤란을 겪을 가능성이 시사되는 바이다. 우울 환자를 대상으로 진행된 뇌 영상학적 연구들은 주요 우울증 환자의 전전두엽과 해마 및 기저핵의 기능 이상을 발견해오고 있는데⁵⁾ 특히 본 연구에서 결함을 보였던 문장 즉각 회상과 관련이 있는 작업기억은 배외측 전전두 영역과 매우 밀접한 관계가 있으며, 이 부위는 특히 주요우울장애의 발병과 관련이 있다.²⁵⁾²⁶⁾

또한 정상군과 비교한 결과 집행기능을 평가하는 WCST의 주요한 변인인 전체 오류에서 유의한 차이를 보인 반면, WCST의 비집행기능 변인인 비보속 오류, 전체 정반응, 장(set)의 유지 실패, 완성된 범주 수에서는 집단 간 차이가 발견되지 않았는데, 이는 WCST를 이용한 Klimes-Dougan 등¹⁾의 연구와 일치하는 결과이다. 다시 말해 전두-피질하 회로망과 관련하여 집행기능의 저하를 설명하고자 하는 기존 연구를 고려한다면 초발의 우울 환자에게도 관련 뇌 영역의 기능 손상이 있음을 시사하는 것이라 하겠다.²⁷⁾ 특히 집행기능은 언어학습을 매개하는 역할을 하고¹³⁾²⁸⁾ 재발에 대한 취약성²⁸⁾ 및 치료에 대한 저항²⁹⁾과도 관계가 있어 환자의 예후와도 매우 밀접한 관련이 있으며 임상에서는 환자의 이러한 집행기능 이상에 민감해져야 한다. 그 밖에 Vigilance의 반응시간, Cognitrone에서 상단에 제시된 도형이 보기에 있을 때 'Yes'라고 답하는 반응시간에서도 정상군과의 차이를 보였는데, 해당 검사는 주의력과 관계가 깊은 만큼 전측 대상 피질의 기능 저하를 의심해볼 만한 지표가 된다.³⁰⁾ 또한 이러한 반응속도의 저하는 정신운동속도와 관련이 있는 바, 우측 전전두엽 영역의 기능 저하를

시사하는 것이라 하겠으며 이는 기존의 연구와 유사한 결과로 보인다.^{31) 32)}

둘째, 약물치료 이후 관해 상태가 된 주요 우울증 환자의 경우, 기저선에서 정상군의 기능과 차이를 보였던 인지기능 영역이 어떠한 변화를 보였는지를 살펴보았다. K-MAS에서는 단어학습, 문장즉각회상, 얼굴지연회상 소검사를 포함한 단기기억과 언어기억, 시각기억, Vigilance의 반응시간에서 유의미한 향상을 나타내었고 WCST의 전체 오류도 유의하게 줄어든 것으로 나타났다. 우울 삽화 기간 중에 보였던 기능결함이 완화된 것은 다음과 같은 설명이 가능할 것으로 보인다. 우울 환자에게서 나타나는 선언적 기억의 결함은 세로토닌성 봉선핵의 활동이 감소하여 대뇌, 특히 해마의 기능에 영향을 미치는 기작과 관련이 있기 때문에 관련 약물의 투여는 이러한 역기능적 양상에 긍정적인 영향을 미치는 것이다. 즉, 우울 환자가 보이는 낮은 수준의 세로토닌은 기억 기능에 영향을 미치며, 세로토닌 수준을 상승시켜 주는 항우울제는 우울 환자의 기억을 향상시키는 역할을 이차적으로 하게 된다.²⁵⁾ Fossati 등³³⁾도 '약물치료를 받고 있는' 우울군을 대상으로 기억기능을 살펴본 결과 결함의 증거를 찾지 못했다. 또한 당시의 연구에서 다소 젊은 나이의 환자를 대상으로 평가했다는 점에서 49세 이하의 청장년층을 대상으로 한 본 연구의 연구방법이 유사한 바, 기억 기능 결함의 가역성에 연령이 한 역할을 담당했을 가능성이 있겠다. 한편, 19세부터 82세까지의 우울 환자 중 절단점을 45세로 설정하여 저연령군과 고연령군을 분류한 Fossati의 다른 연구⁶⁾에 따르면 고연령군과 마찬가지로 저연령군에서도 집행기능감퇴가 나타났다는 결과가 도출된 바 있다. 이는 일견 본 연구의 결과에 배치되는 것으로 볼 수 있겠지만 해당 저연령군 환자들의 유병기간이 7.1년에 달하고 입원경험이 1.5회라는 점을 고려할 때 초발인 우울환자들과 비교하는 것에는 무리가 있을 것으로 사료된다. 즉, 유병기간과 입원횟수가 인지기능 검사 수행에 매우 큰 영향을 미친다는 점에서 초발의 우울 환자가 보이는 인지적 결함은 가역적인 상태로 볼 수 있겠다.^{7) 34)}

한편, Cognitrone 중 yes라고 반응해야 하는 문항에서의 반응시간은 우울 삽화 기간에서 정상군에 비해 유의하게 느려져 있었으며 이후 관해 기간에서도 유의한 향상을 보이지 않았다. 우울삽화가 발생한 후 정상군과 차이를 보이던 다양한 인지기능 척도들이 6주 간의 입원

및 약물 치료 기간을 지나며 유의한 향상을 보였음에도 불구하고 일부 반응속도는 변화를 보이지 않았고, Vigilance의 반응시간이 향상되기는 하였으나 효과크기가 다소 작은 편으로(Cohen's $d=.370$) 실질적인 기능변화로 보기 어려운 것이 사실이다. 이를 토대로 볼 때 반응속도는 주요 우울 장애 환자에 있어서 특성인자로 작용할 수 있는 인지적 변인으로 추정된다. 주요 우울증 환자에게 있어 우반구의 역기능적인 양상은 널리 알려져 있는 사실이다.^{35) 36)} 최근의 연구에 따르면, 부적 정서와 관련된 이러한 우반구의 기능이상이 있을 때 주의/경계 과제에서 전반적으로 반응속도가 지체되면서 수행 저하가 나타난다는 결과가 도출된 바 있으며³²⁾ 이를 고려할 때 정신운동지체, 운동계획 및 속도 변인이 우울증 탐색에 중요한 단서로 작용할 가능성이 있다고 하겠다. 더욱이 우울 환자에게서 기능 결함을 보이는 우반구의 배외측 전전두 피질은 대상의 구조를 살피고 분석하는 영역을 담당하는 만큼,³⁾ 해당 검사와 같이 빠른 시간 내에 시지각적 기민성 및 판단력을 필요로 하는 과제에서 우울 환자의 수행이 저하될 가능성은 더욱 설득력을 얻는다.

본 연구의 강점은 다음과 같다. 첫째, 기존의 연구에서는 한 연구 내에서도 환자의 평가 시점이 각기 달랐으며 유병기간과 입원횟수, 정신증적 증상 등이 통제되지 않은 상태에서 다양한 심각도를 가지고 있는 환자를 한 군으로 통합하여 인지기능을 살펴보았는데, 본 연구에서는 초발의 환자 집단을 대상으로 입원 직후의 우울 삽화 기간과 약물치료에 따른 관해 기간에 신경심리학적 기능 변화를 살펴보았다는 데에 첫 번째 의의가 있다. 초발인 경우 정신과적 약물의 영향을 배제할 수 있다는 점에서 주요 우울증 환자의 인지기능을 순수하게 평가할 수 있다는 이점을 가진다. 또한 6주 후의 follow-up을 통해 관해 상태에서 우울 환자가 어떠한 인지적 특성을 보이는지를 살펴 주요 우울 장애 환자의 인지적 영역에서의 상태 변인과 특성 변인을 살펴보고자 했던 것이 큰 의의라 하겠다.

중단적인 피검자 내 설계를 사용하여 단일 피검자 집단에서 인지기능 변화를 탐색함과 동시에 초발의 주요 우울증 환자와 정상군 간 차이를 횡단적으로 확인한 것이 이 논문의 또 다른 강점이다. 대부분의 연구들이 횡단적인 피험자간 설계를 사용하고 있으며, 상기한 바와 같이 우울 증상이 관해된 환자들에 대한 평가가 충분히 이루어지지 못한 현 시점에서 본 연구는 추후 주요 우울증

환자의 인지적 기능을 연구함에 있어 하나의 지표가 될 수 있을 것으로 보인다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구에 포함된 환자군의 교육 연한이 12년 이상이며 연령은 50세 미만이었다는 점을 고려할 때, 주요 우울 장애 환자군 중 어느 정도 기능 수준이 유지되고 있는 환자들만을 대상으로 하여 결과의 편차가 제한적일 수 있다. 또한 환자군의 성별 구성이 해당 질환의 성별 유병율과 차이를 보여 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 정상 통제군에 비해 환자군의 수에 적어 결과의 해석에 다소 제한이 있으며 임상적 척도의 점수 변화와 인지기능 변화 간 상관을 살피는 데에 실패한 것이 또 하나의 제한점으로, 추후 연구를 통해 이와 같은 관계를 입증하는 노력이 필요할 것으로 사료된다. 마지막으로, 현실적인 문제로 정상통제군을 대상으로 follow-up을 실시하는 데 실패하여 정상군과 우울 환자군 간 추적 비교를 하지 못하였던 것이 본 연구의 제한점으로 보인다.

중심 단어 : 주요 우울 장애 · 관해 · 약물치료 · 신경심리학적 기능 · 주의력 · 기억력 · 집행기능.

참고문헌

1. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological Functioning in Adolescent Children of Mothers with a History of Bipolar or Major Depressive Disorders. *Biological Psychiatry* 2006;60:957-965.
2. Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Psychological Medicine* 1998;28:447-454.
3. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and visuospatial ability among depressed elders in a community setting. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2004;19:597-611.
4. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research* 2004;50:1-11.
5. Roiser JP, Rubinsztein JS, Sahakian BJ. Neuropsychology of mood disorders. *Psychiatry* 2006;5:158-162.
6. Fossati P, Coyette F, Ergis A-M, Allilaire J-F. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders* 2002;68:261-271.
7. Langenecker SA, Caveney AF, Giordani B, Young EA, Nielson KA, Rapport LJ, et al. The sensitivity and psychometric properties of a brief computer-based cognitive screening battery in a depression clinic. *Psychiatry Research* 2007; 152:143-154.
8. Ventura J, Liberman RP, Green MF, Shaner A, Mintz J. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders SCID-I: Clinician Version. *Psychiatry Research* 1997;79:163-173.
9. Müller MJ, Dragicevic A. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) in psychiatric novices. *Journal of Affective Disorders* 2003;77:65-69.
10. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be remittive to change (MADRS). *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-389.
11. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56-62.
12. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Charney DS. Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral declarative verbal memory in depression. *Journal of Affective Disorders* 2007;101:99-111.
13. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007;22:261-270.
14. Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 2001;6:102-112.
15. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 2002;125:1428-1449.
16. Drevets WC. Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biological Psychiatry* 2002;48:813-829.
17. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine* 1996;26:591-604.
18. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A, et al. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58:26-29.
19. Gruber S, Rathgeber K, Braunig P, Gauggel S. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *Journal of Affective Disorders* 2007; 104:61-71.
20. Opdyke KS, Reynolds CF, Frank E, Begley AE, Buysse DJ, Dew MA, et al. Effect of continuation treatment on residual symptoms in late-life depression: how well is "well"? *Depression and Anxiety* 1996;97:312-319.
21. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Report* 1962;10:799-812.
22. Schuhfried G. The PC/S Vienna Test System. Mödling, Austria:1992.

23. Lee HS, Ahn CY, Jung IK. A Preliminary Study on Standardization of K-MAS (Korean version of Memory Assessment Scales) Korean Journal of Clinical Psychology 1999;18:221-241.
24. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JM, Kay GG, Curtis G. Wisconsin Card Sorting Manual: Revised and expanded: Psychological Assessment Resources, Inc;1993.
25. Vakalopoulos C. Neurocognitive deficits in major depression and a new theory of ADHD: A model of impaired antagonism of cholinergic-mediated prepotent behaviours in monoamine depleted individuals. Medical Hypotheses 2007;68:210-221.
26. Rose EJ, Ebmeier KP. Pattern of impaired working memory during major depression. Journal of Affective Disorders 2006;90:149-161.
27. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. Journal of Affective Disorders 2005;89:125-135.
28. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive Dysfunction and Longterm Outcomes of Geriatric Depression. Archives of General Psychiatry 2000;57:285-290.
29. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal Dysfunction and Treatment Response in Geriatric Depression. Archives of General Psychiatry 1999;56:713-718.
30. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. DEPRESSION: Perspectives from Affective Neuroscience. Annual Review of Psychology 2002;53:545-574.
31. Smith MJ, Brébion G, Banquet JP, Cohen L. Retardation of mentation in depressives: Posner's covert orientation of visual attention test. Journal of Affective Disorders 1995;35:107-115.
32. Pardo JV, Pardo PJ, Humes SW, I. Posner M. Neurocognitive dysfunction in antidepressant-free, non-elderly patients with unipolar depression: Alerting and covert orienting of visuospatial attention. Journal of Affective Disorders 2006;92:71-78.
33. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. Psychiatry Research 1999;89:171-187.
34. Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, et al. Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. Psychiatry Research 2006;142:139-150.
35. Lawrie SM, MacHale SM, Cavanagh JTO, O'Carroll RE, Goodwin GM. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. Psychological Medicine 2000; 30:433-442.
36. Miller EN, Fujioka TAT, Chapman LJ, Chapman JP. Hemispheric asymmetries of function in patients with major affective disorders. Journal of Psychiatric Research 1995;29:173-183.