

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2020;59(3):277-284  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

# 기분조절제로 인한 인지기능 부작용이 동반된 양극성 기분장애 환자의 임상적인 특징: 아시아의 정신작용약물 처방 경향 연구(REAP-BD Survey) 중 국내 자료 활용

중앙보훈병원 정신건강의학과,<sup>1</sup> 한양대학교 구리병원 정신건강의학과,<sup>2</sup>  
싱가포르 국립대학교병원 약제부,<sup>3</sup> 타이베이 시립연합병원 정신건강의학과,<sup>4</sup>  
세이난 가쿠인대학 인문과학부 사회복지학과,<sup>5</sup> 인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과<sup>6</sup>  
신희현<sup>1</sup> · 최진희<sup>1</sup> · 소형석<sup>1</sup> · 최하연<sup>1</sup> · 박용천<sup>2</sup> · Chay Hoon Tan<sup>3</sup>  
Shih-ku Lin<sup>4</sup> · Naotaka Shinfuku<sup>5</sup> · 박선철<sup>6</sup> · 김기원<sup>1</sup>

## Clinical Characteristics of Bipolar Disorder Patients with Mood Stabilizer-Induced Cognitive Side Effects findings from the REAP-BD Survey in Korea

Hihyun Shin, MD<sup>1</sup>, Jin Hee Choi, MD<sup>1</sup>, Hyungseok So, MD<sup>1</sup>, Hayun Choi, MD<sup>1</sup>,  
Yong Chon Park, MD, PhD<sup>2</sup>, Chay Hoon Tan, MD, PhD<sup>3</sup>, Shih-ku Lin, MD<sup>4</sup>,  
Naotaka Shinfuku, MD, PhD<sup>5</sup>, Seon-Cheol Park, MD, PhD<sup>6</sup>, and Kiwon Kim, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Veteran Health Service Medical Center, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, National University Hospital, Singapore, Singapore

<sup>4</sup>Psychiatric Center, Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>5</sup>Department of Social Welfare, School of Human Sciences, SeinanGakuin University, Fukuoka, Japan

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

**Objectives** This study aimed to identify differences between bipolar disorder patients who experienced cognitive side effects and those who did not experience cognitive side effects due to prescription of mood stabilizers.

**Methods** This study analyzed 350 Korean adults who were diagnosed with bipolar disorder and prescribed mood-stabilizing drugs. The patients were divided into two groups—patients who experienced cognitive side effects and those who did not experience cognitive side effects. We also compared the demographic and clinical characteristics between both groups.

**Results** The number of patients with an untreated illness longer than 1 year was higher in the group of patients who experienced cognitive side effects compared to the group of patients who did not experience cognitive side effects. Further, the number of patients with manic symptoms at onset was higher in the group of patients who experienced cognitive side effects compared to the group of patients who did not experience cognitive side effects. In addition, the proportion of patients in remission was higher in the group of patients who experienced cognitive side effects compared to the group of patients who experienced no cognitive side effects. However, there was no significant difference regarding the type of mood stabilizer used between the groups. On the other hand, more people experienced cognitive side effects as the valproic acid dosage increased.

**Conclusion** Our findings suggest that there are clinical and demographic differences between people who experienced cognitive side effects and those who did not experience cognitive side effects due to prescription of mood stabilizers.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(3):277-284

**KEY WORDS** Bipolar disorder · Mood stabilizer · Cognitive side effect.

Received June 14, 2020  
Revised August 20, 2020  
Accepted August 20, 2020

Address for correspondence

Kiwon Kim, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Veteran Health Service Medical Center,  
53 Jinwhangdo-ro 61-gil, Gangdon-gu,  
Seoul 05368, Korea  
Tel +82-2-2225-1330  
Fax +82-2-2225-3947  
E-mail kkewni@gmail.com

## 서 론

양극성 기분장애 환자들은 일반인구와 비교하여 고혈압, 당뇨, 심장질환, 인지기능저하와 같은 합병증을 많이 경험하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 양극성 기분장애는 만성 질환으로 장기적인 관리와 치료가 필요한 질환이다.<sup>2)</sup> 기분조절제를 사용하는 환자들은 장기적인 치료를 받으면서 여러 부작용을 경험한다. 기분조절제의 부작용은 양극성 기분장애 환자들에서 복약 순응도를 떨어뜨리는 중요한 원인으로 작용한다. 양극성 기분장애 환자들에서 약물 비순응도의 비율은 10~60%로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 양극성 기분장애 환자의 치료에서 약물치료의 부작용은 환자의 기능, 건강, 삶의 질에 영향을 미치며 이는 복약 순응도에 직접적으로 관여한다.<sup>2)</sup>

최근 여러 논문에서 양극성 기분장애를 진단 받은 환자들의 인지기능 저하에 대한 연구가 주목을 많이 받았다.<sup>4)</sup> 양극성 기분장애 환자들은 정보 처리 능력, 기억력, 주의 집중 능력에서 저하를 보이는 것으로 나타났다.<sup>5)</sup> 하지만 인지기능 저하가 질병의 증상으로 인한 것인지, 질병 자체의 진행으로 인한 것인지 혹은 약물 치료로 인한 부작용으로 인한 것인지 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

기분조절제가 정신과적 질환이 있는 환자들에게 처방이 증가하고 있지만 기분조절제가 인지기능 저하에 미치는 영향에 대해서는 다양한 견해가 있다.<sup>6)</sup> 기분조절제가 정신병적 증상과 기분 증상을 치료함으로써 인지기능을 개선하는 긍정적 역할이 있다는 보고도 있다.<sup>7)</sup> 반면 기분조절제 복용에 따른 부작용으로 주의 집중력 저하와 기억력 저하를 경험하면서 인지기능 저하를 호소한다는 보고도 있다.<sup>8)</sup> Lithium, Valproic acid, Lamotrigine의 투약은 기억력 저하와 관련성이 있다.<sup>9-11)</sup> 기분조절제의 혈중 농도는 인지기능 저하와 유의미한 상관관계가 있다는 보고가 있다.<sup>12)</sup> 양극성 기분장애 환자 중 기분조절제를 복용하는 환자들의 현재 삽화가 인지기능 저하와 연관성이 있다는 보고도 있으며<sup>13)</sup> 이러한 인지기능 저하가 나이가 어린 환자에서 더 많이 관찰된다는 보고도 있다.<sup>14)</sup> 또한 기분 증상의 심각도와 인지기능 저하 사이에 유의미한 상관관계가 있다는 연구 결과도 있다.<sup>14)</sup> 기분조절제를 복용하는 환자들 중 인지기능 저하가 있는 환자들의 특징을 파악할 수 있다면 환자와 보호자에게 부작용의 가능성에 대한 적절한 설명 후 적은 용량부터 시작하여 복용 시작 후 갑작스럽게 시작되는 부작용을 대비할 수 있게 함으로써, 약물 순응도를 개선하는 효과를 기대할 수 있다.<sup>15)</sup>

본 연구에서는 기분조절제를 복용하면서 인지기능 저하를 호소한 군과 인지기능 저하를 호소하지 않은 군을 비교하여 기분조절제를 복용한 이후 인지기능 저하를 호소한 환

자들의 특징을 확인해보았다.

## 방 법

### 대상

이전의 연구에서 기술된 바와 같이,<sup>16,17)</sup> 중앙보훈병원, 국립부곡병원, 조선대학교병원, 한양대학교 구리병원, 인제대학교 해운대백병원, 제주대학교병원에서 2018년 9월부터 12월까지 국제질병분류 제10판, 정신 및 행태장애(International Classification of Disease and related Health Problems 10th revision, 이하 ICD-10) 기준<sup>18)</sup>에 따라 양극성 기분장애(ICD code 31.0X부터 31.9X까지)로 진단받고 입원 및 외래 치료를 받은 환자 350명을 대상으로 하였다. 대상자 중 인지기능 저하에 대한 정보가 기재되지 않은 환자(3명), 기본정보가 불충분한 환자(2명), 기분조절제를 복용하고 있지 않은 환자(22명)가 연구 대상자에서 제외되어 323명의 의무기록 자료를 분석에 사용하였다. 이 연구는 중앙보훈병원의 임상윤리심의위원회 승인을 받았다(IRB No. 201807002-003).

### 임상정보 및 정신작용약물의 분류

외래 및 입원 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 나이, 성별, 고용 상태, 발병 기간(6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상 5년 미만, 5년 이상 10년 미만, 10년 이상 20년 미만, 20년 이상), 발병 후 치료받지 않은 기간(6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상 5년 미만, 5년 이상), 첫 삽화(우울증 삽화, 조증 삽화), 현재 상태(우울증, 조증, 혼합 삽화, 관해 상태), 현재 삽화의 기간(1개월 미만, 1개월 이상 3개월 미만, 3개월 이상 6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상), 평생 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 계절성 동반 유무, 평생 계절성 동반 유무, 체질량 지수, 일반혈액검사(백혈구, 헤모글로빈, 혈소판, 총 콜레스테롤, 중성지방), 기분조절제(carbamazepine, lithium, oxcarbazepine/eslicarbazepine, valproic acid/valproate/divalproex), 항정신병약물 사용 유무, 항우울제 사용 유무, 항불안제 사용 유무, 수면제 사용 유무, 항파킨슨제 사용 유무에 대한 자료를 수집하였다.

인지기능 저하의 경우 기분조절제를 복용하는 환자들 중 인지기능 저하를 주관적으로 호소하는 경우를 기준으로 '주관적 인지기능 저하 호소 군'과 '주관적 인지기능 저하 비 호소 군'으로 분류하였다.

급속순환성동반의 경우 1년에 4번 이상의 조울증삽화를 경험한 사람으로 정의하였다. 계절성 동반의 경우 봄에서 여름 사이에 조증 삽화가 나타나고 초겨울에 우울 삽화가 나

타나는 경우로 정의하였다.<sup>19)</sup> 항정신병약물은 세계보건기구의약품 통계 방법을 위한 협력센터(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)의 해부학적 및 치료학적 의약품 분류 지표(Anatomical and Therapeutic Chemical Classification Index, 이하 ATC 분류 지표)<sup>20)</sup>에 따라서 정의하였다. 다만, ATC 분류 지표는 다소 구식의 이론적 근거를 토대로 정의되어 lithium을 항정신병약물로 분류하였으나, 그 임상적 효능과 적용에 근거하여 본 연구에서는 lithium을 기분조절제로 분류하였다.

### 통계 분석

통계 분석은 R statistical software, version 3.5.1(R Development Core Team; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)를 사용하였다. 인지기능 저하를 호소한 대상군과 인지기능 저하를 호소하지 않은 대상군의 나이, 체질량 지수, 일반혈액검사(백혈구, 헤모글로빈, 혈소판, 총 콜레스테롤, 중성지방)의 평균을 t 검정을 통해 비교하였다. 두 군의 성별, 고용 상태, 발병 후 치료받지 않은 기간(6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상 5년 미만, 5년 이상), 첫 삽화(우울증 삽화, 조증 삽화), 현재 상태(우울증, 조증, 혼합 삽화, 관해 상태), 현재 삽화의 기간(1개월 미만, 1개월 이상 3개월 미만, 3개월 이상 6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상), 평생 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 계절성 동반 유무, 평생 계절성 동반 유무, 기분조절제(carbamazepine, lithium, oxcarbazepine/eslicarbazepine, valproic acid/valproate/divalproex), 항정신병약물 사용 유무, 항우울제 사용 유무, 항불안제 사용 유무, 수면제 사용 유무, 항파킨슨제 사용 유무, 기분조절제 단독 복용한 경우와 두 가지 이상의 기분조절제 병용한 경우의 차이를 피어슨카이제곱검정(Pearson's chi-square test)을 통해 비교하였다. 각 기분조절제 약물 투여 용량은 낮은 용량부터 서열화한 후 사분위수 기준으로 그룹화하여 분석을 수행하였다. 기분조절제의 용량이 인지기능 저하에 영향을 확인하기 위하여 각 기분조절제의 용량이 달라짐에 따라 '주관적 인지저하 호소'를 하는 환자 비율의 경향성을 피어슨카이제곱검정(Pearson's chi-square test)을 통해 비교하였다.

두 군의 발병 기간(6개월 미만, 6개월 이상 12개월 미만, 1년 이상 5년 미만, 5년 이상 10년 미만, 10년 이상 20년 미만, 20년 이상), 평생 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 급속순환성 동반 경험 유무, 1년 내 계절성 동반 유무, 평생 계절성 동반 유무에 따른 차이를 피셔정확검정(Fisher's exact test)를 통해 비교하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 정의하였다.

## 결 과

양 군간 인구 사회학적, 임상적 특성은 표 1에 제시되어 있다. 대상자는 총 323명으로, 기분조절제를 복용한 이후 '주관적 인지저하 호소 군' 98명과 '주관적 인지저하 비 호소 군' 225명이 포함되었다. 유의수준( $p < 0.05$ )을 기준으로 나이, 성별에는 유의한 차이가 없었다. 고용상태의 경우 기분조절제를 복용한 이후 '주관적 인지저하 호소 군'의 경우 1%만이 고용되어 있었고 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 경우 24.4%가 고용되어 있었다.

치료받지 않은 기간의 경우 두 군 사이에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 치료받지 않은 기간이 6개월 미만, 6개월 이상에서 12개월 미만인 경우 '주관적 인지저하 호소 군'에서 각각 12.1%, 14.3%로 관찰되었고, '주관적 인지저하 비호소 군'에서 각각 58.6%, 20.4%로 관찰되어, '주관적 인지저하 비 호소 군'에서 치료받지 않은 기간이 12개월 미만인 비율이 더 높은 것으로 나타났다. 반면 치료받지 않은 기간이 1년 이상 5년 미만, 5년 이상인 경우의 비율은 기분조절제 복용한 이후 '주관적 인지저하 호소 군'에서 각각 59.3%, 14.3%, '주관적 인지저하 비 호소 군'에서 8.6%, 12.3%로 '주관적 인지저하 호소 군'에서 치료받지 않은 기간이 1년 이상인 비율이 더 높은 것으로 나타났다.

기분조절제를 복용한 이후 '주관적 인지저하 호소 군'에서 '주관적 인지저하 비 호소 군'보다 첫 삽화로 우울삽화를 겪은 것이 20.8%대 36.6%으로 낮은 것을 알 수 있었다.

현재 삽화에서 관해 상태의 비율이 '주관적 인지저하 호소 군'이 79.6%로 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 61.0%와 비교하여 높은 것으로 나타났다. 현재 삽화를 분류한 것에서는 두 군간의 우울 삽화, 조증 삽화, 혼합성 삽화의 비율에서 유의한 차이가 없었다.

양 군간 체질량 지수, 혈액검사 수치 및 복용하고 있는 약물의 차이를 표 2에 제시하였다. 혈소판 수치는 기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 비 호소 군'에서 기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 호소 군'보다 높은 수치를 나타냈다. 기분조절제의 종류에 따른 차이는 두 군간 유의미한 차이를 보이지 않았다. 항정신병약물, 항우울제, 수면제 사용의 경우 두 군간 유의한 차이가 없었다. 항불안제 사용의 경우 '주관적 인지저하 호소 군'에서 더 많이 사용하는 것으로 나타났으며 항파킨슨제의 경우 '주관적 인지저하 비 호소 군'에서 더 많이 사용하는 것으로 나타났다.

두 군 사이에 기분조절제 단독 투약과 병용 투약에 따른 차이를 표 3에 제시하였다. 단독 투약과 병용 투약에 따른 차이는 두 군간 유의미한 차이를 보이지 않았다.

**Table 1.** Clinical characteristics in patients with bipolar disorder with and without cognitive side effects under prescription of mood stabilize

	Total sample	Cognitive side effect		Statistical coefficients	Adjusted p-value	F statistics, odds ratio
	n=323	Present (n=98)	Absent (n=225)			
Age, mean (SD) years*	43.6 (15.5)	43.8 (14.1)	43.5 (16.1)	t=-0.194	0.409	0.683
Female, n (%)*	194 (60.1)	64 (65.3)	130 (57.8)	$\chi^2=1.613$	0.996	1
Employed, n (%)*	56 (17.3)	1 (1.0)	55 (24.4)	$\chi^2=26.136$	0.036	0.891
Outpatient, n (%)*	175 (54.2)	8 (8.2)	167 (74.2)	$\chi^2=119.998$		
Duration of bipolar disorder, n (%)†						
<6 months	21 (7.0)	2 (2.1)	19 (9.2)		<0.001	0.826
6-12 months	6 (2.0)	1 (1.1)	5 (2.4)		0.231	0.973
1-5 years	46 (15.2)	16 (16.8)	30 (14.5)		0.725	0.98
5-10 years	70 (23.2)	19 (20.0)	51 (24.6)		0.606	1.036
10-20 years	80 (26.5)	21 (22.1)	59 (28.5)		0.669	1.031
>20 years	79 (26.2)	36 (37.9)	43 (20.8)		0.015	1.189
Duration of untreated illness, n (%)‡				$\chi^2=87.220$		
<6 months	106 (41.9)	11 (12.1)	95 (58.6)		<0.001	0.641
6-12 months	46 (18.2)	13 (14.3)	33 (20.4)		0.42	1.057
1-5 years	68 (26.9)	54 (59.3)	14 (8.6)		<0.001	1.51
>5 years	33 (13.0)	13 (14.3)	20 (12.3)		0.71	0.978
Polarity at onset, n (%)§						
Depressive episode	68 (30.0)	20 (20.8)	48 (36.6)	$\chi^2=6.598$	0.009	0.826
Manic episode	159 (70.0)	76 (79.2)	83 (63.4)	$\chi^2=6.598$	0.009	1.211
Current episode, n (%)¶						
Depressive episode	32 (9.9)	5 (5.1)	27 (13.5)	$\chi^2=3.639$	0.621	0.978
Manic episode	51 (15.8)	14 (14.3)	37 (18.5)	$\chi^2=0.239$	<0.001	0.777
Mixed episode	15 (4.6)	1 (1.0)	14 (7.0)		0.07	0.943
Remission	200 (61.9)	78 (79.6)	122 (61.0)	$\chi^2=18.634$	<0.001	1.471
Duration of current episode, n (%)				$\chi^2=36.509$		
<1 month	75 (25.7)	43 (44.8)	32 (16.3)		0.639	1.031
1-3 months	98 (33.6)	32 (33.3)	66 (33.7)		0.437	0.942
3-6 months	35 (12.0)	9 (9.4)	26 (13.3)		0.454	0.961
6-12 months	17 (5.8)	5 (5.2)	12 (6.1)		0.368	1.035
>1 year	67 (22.9)	7 (7.3)	60 (30.6)		0.567	1.036
Rapid cycling in last 1 year, n (%)*	6 (1.9)	0 (0.0)	6 (2.7)		0.004	0.943
Rapid cycling in lifetime, n (%)*	11 (3.4)	0 (0.0)	11 (0.9)		0.001	0.914
Seasonality in last 1 year, n (%)*	11 (3.4)	1 (1.0)	10 (4.4)		0.052	0.947
Seasonality in lifetime, n (%)*	11 (3.4)	1 (1.0)	10 (4.4)		0.141	0.96

\*: n=323, †: n=302, ‡: n=253, §: n=227, ||: n=292

기분조절제의 용량과 주관적 인지저하 호소 여부 관련성에 대해 표 4에 제시하였다. 기분조절제 중 Valproic acid의 경우 복용량이 많은 그룹에서 주관적 인지 저하 호소의 비율이 높은 것을 볼 수 있었다.

## 고 찰

본 연구에서는 기분조절제를 복용하면서 인지기능 저하를 호소하는 사람들의 특징을 알아보았다.

기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 호소 군'에서 기분

조절제 복용 후 '주관적 인지저하 비 호소 군'보다 질병의 이환 기간이 긴 환자가 더 많았다. 이는 양극성 기분장애 환자들에서 질병의 이환 기간과 인지기능이 상관관계가 있다는 다른 논문의 결과와 일치한다.<sup>21)</sup> 또한 기분조절제를 장기간 사용한 환자와 건강한 성인 대조군을 비교한 다른 연구에서도 기분조절제의 장기간 사용이 인지기능 저하와 상관관계가 있다는 결과가 있다.<sup>22)</sup>

기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 호소 군'에서는 치료 받지 않은 질병의 기간이 1년 이상인 경우가 73.6%에 이를 정도로 높게 보고하는 경향이 있었다. 반면에 기분조절제

**Table 2.** Physical characteristics and prescription information of patients with bipolar disorder with and without cognitive side effects under prescription of mood stabilizer

	Total sample	Cognitive side effect		Statistical coefficients	Adjusted p-value	F statistics, odds ratio
	n=323	Present (n=98)	Absent (n=225)			
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> *	24.4 (4.1)	24.8 (4.4)	24.3 (4.0)	t=-1.045	0.217	1.528
CBC and blood chemistries						
White blood cell, × 10 <sup>3</sup> /uL†	6.6 (2.3)	6.2 (2.1)	6.9 (2.4)	t=2.175	0.42	0.654
Hemoglobin, g/d†	13.2 (1.7)	13.0 (1.5)	13.4 (1.8)	t=1.594	0.895	0.018
Platelet, mean (SD) × 10 <sup>3</sup> /u†	240.5 (59.4)	230.2 (53.4)	249.6 (63.1)	t=2.293	0.024	5.185
Total cholesterol, mg/dL‡	181.6 (38.3)	179.8 (33.1)	183.4 (42.9)	t=0.590	0.763	0.091
Triglyceride, mg/dL§	137.9 (107.1)	124.1 (69.8)	156.0 (140.7)	t=1.496	0.827	0.048
Mood stabilizer, n (%)*						
Carbamazepine	12 (3.7)	6 (6.1)	6 (2.7)		0.095	1.05
Lithium	113 (35.0)	33 (33.7)	80 (35.6)	χ <sup>2</sup> =0.106	0.928	0.993
Oxcarbazepine/eslicarbazepine	7 (2.2)	1 (1.0)	6 (2.7)		0.642	0.99
Valproic acid/ valproate/divalproex	215 (66.6)	66 (67.3)	149 (66.2)	χ <sup>2</sup> =0.039	0.701	0.973
Antipsychotic, n (%)*	293 (90.7)	94 (95.9)	199 (88.4)	χ <sup>2</sup> =4.526	0.489	1.031
Antidepressant, n (%)*	51 (15.8)	13 (13.3)	38 (16.9)	χ <sup>2</sup> =0.674	0.483	1.04
Anxiolytic, n (%)*	153 (47.4)	59 (60.2)	94 (41.8)	χ <sup>2</sup> =9.297	0.141	1.117
Hypnotic, n (%)*	27 (8.4)	12 (12.2)	15 (6.7)	χ <sup>2</sup> =2.773	0.112	1.07
Anti-parkinson drug, n (%)*	43 (13.3)	7 (7.1)	36 (16.0)	χ <sup>2</sup> =4.641	0.022	0.888

\*: n=323, †: n=190302, ‡: n=161, §: n=120. CBC: Complete blood count

**Table 3.** Comparison between mood stabilizer monotherapy and combination therapy among patients with bipolar disorder with and without cognitive side effects under prescription of mood stabilizer

	Total sample	Cognitive side effect		Statistical coefficients	Adjusted p-value	F statistics, odds ratio
	n=323	Present (n=98)	Absent (n=225)			
Mood stabilizer monotherapy	229 (92.6)	90 (91.8)	209 (92.9)	χ <sup>2</sup> =0.110	0.929	0.996
Mood stabilizer combination therapy	24 (7.4)	8 (8.2)	16 (7.1)			
Lithium monotherapy	100 (31.7)	29 (30.5)	71 (32.3)		0.958	1.004
Valproic acid/divalproex monotherapy	202 (64.1)	62 (65.3)	140 (63.6)		0.935	0.994
Carbamazepine,oxcarbazepine/ eslicarbazepine monotherapy	8 (2.5)	3 (3.1)	5 (2.2)		0.865	1.036
Lithium, valproic acid/ divalproex combination therapy	13 (4.1)	4 (4.2)	9 (4.1)		0.942	1.002

**Table 4.** Comparison of patients who experience cognitive side effects among bipolar patients who are taking different dosage of mood stabilizers

Lithium, mg	<600	600 ≤ <900	900 ≤ <1250	1250 ≤	Adjusted p-value
Cognitive side effects present	0 (0)	12 (42.9)	9 (20.0)	12 (41.4)	0.171
Valproic acid/divalproex, mg	<600	600 ≤ <1000	1000 ≤ <1125	1125 ≤	Adjusted p-value
Cognitive side effects present	11 (25)	11 (22)	21 (31.3)	23 (45.6)	0.030

를 복용 후 ‘주관적 인지저하 비 호소 군’에서는 치료받지 않은 질병의 기간이 1년 미만인 경우를 79%로 높게 보고하는 경향이 있었다. 기분조절제 복용 자체와 인지기능 저하 간의 인과관계를 보는 것이 이 연구의 목적이 아니었으므로 인과관계로 해석하는 데는 제한이 있을 수 있다. 그러나 이환 기간이 길수록 기분조절제 복용 후 인지기능 저하 호소가 많은 것은 기분조절제 복용과 별개로 질병이 인지기능에 미치

는 부정적 영향일 수 있다는 점에서 이전 보고들과 일치한다. 또 치료받지 않은 기간이 길어지면 기분삼화 반복과 급성기 증상 기간이 길어질 수 있어, 염증 반응 관련 지표, 활성 산소 관련 지표들이 증가하여 뇌 용적 감소를 일으키고, 이는 인지기능 저하와 연관될 수 있다는 이전 연구 결과도 본 연구 결과를 뒷받침해 줄 수 있다.<sup>23)</sup>

첫 삼화로 우울삼화를 경험한 군에서 ‘주관적 인지저하 비

호소 군'이 '주관적 인지저하 호소 군'보다 많은 것으로 나타났다. 첫 삽화로 조증삽화를 경험한 군에서 '주관적 인지저하 호소 군'이 '주관적 인지저하 비 호소 군'보다 많은 것으로 나타났다( $\chi^2=6.598, p=0.009$ ). 인지기능 저하는 첫 삽화의 종류와 상관없이 있다는 다른 논문의 결과가 있다.<sup>24</sup> 이 논문의 연구 결과에서 조증 삽화의 경우 '주관적 인지저하 호소 군'과 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 차이가 크지 않았다. 또한 첫 삽화가 우울 삽화인 경우 환자가 약물 치료를 조기에 받는 비율이 높다는 결과가 있어 치료 시작이 빨라지면서 오히려 인지저하가 적어지므로 이와 같은 결과가 나왔을 수 있다.<sup>25</sup>

현재 삽화가 관해상태인 경우 '주관적 인지저하 호소 군'이 '주관적 인지저하 비 호소 군'보다 많은 비율을 차지하는 것으로 나타났다. 환자의 상태가 관해 상태가 됨에 따라 인지상태에 대한 주관적 평가가 엄격해 질 수 있고 이에 따라 기분조절제를 복용하고 인지저하를 경험한다고 보고했을 수 있다. 또한 관해 상태에서 약물에 대한 부정적 인식이 증가하고 이로 인해 복용 순응도가 떨어진다는 보고가 있는데 이에 따라 환자들이 약물 부작용으로 인한 인지 저하를 더 많이 호소할 수 있을 것이다.<sup>26</sup> 현재 삽화가 조증 상태인 경우에는 '주관적 인지저하 비 호소군'이 '주관적 인지저하 호소 군'보다 더 많은 비율을 차지하는 것으로 나타났다. 이 결과는 조증 상태일 때 인지기능 저하가 있다는 다른 논문과 결과를 달리한다.<sup>27</sup> 다른 연구에서는 조증 상태일 때 언어 기억, 집행 능력, 추론 능력이 떨어진다는 결과가 있기도 하다. 하지만 이 연구에서 현재 삽화가 조증 삽화인 경우에 '주관적 인지저하 호소 군'과 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 비율은 차이가 미미했으며 조증 상태인 환자의 경우 자존감이 높고 기분이 들 때 있는 상태로 환자가 스스로 인지기능 저하를 보고하지 않았을 가능성을 배제할 수 없다.

삽화 기간이 길수록 기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 비 호소 군'이 기분조절제 복용 후 '주관적 인지저하 호소 군'보다 많은 것으로 나타났다. 삽화 기간이 1개월 미만인 경우 '주관적 인지저하 호소 군'의 비율이 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 비율보다 높았지만 1개월 이상인 경우에는 '주관적 인지저하 비 호소 군'의 비율이 더 높았다. 증상이 나타나고 시간이 지난 후의 시점과 비교하여 증상이 나타나기 시작한 초기에 환자가 인지기능변화를 더 크게 느꼈을 가능성이 있다. 증상이 나타나기 시작한 초기에 환자가 느끼는 인지기능변화를 더 크게 느꼈을 가능성이 있다.

급속순환형의 경우 '주관적 인지저하 비 호소 군'이 '주관적 인지저하 호소 군'보다 더 많은 것으로 나타났다. 이는 급속순환형 환자들에서 아닌 환자들에 비해 인지기능 저하가

더 많이 보고된다는 다른 논문의 결과와 결과를 달리 한다.<sup>7</sup> 하지만 이 연구에서 323명의 연구 대상자 중 급속순환형 환자는 11명(4.9%)밖에 되지 않아 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 더 많은 표본이 필요할 것으로 생각 된다.

혈소판 수치의 경우 '주관적 인지저하 비 호소 군'이 '주관적 인지저하 호소 군'보다 더 높은 것으로 나타났다(Platelet, mean (SD)  $\times 10^3/u$ , Cognitive side effect Present: 230.2, absent: 249.6). 이는 양극성 장애 환자들에서 혈소판 수치가 정상인에 비해서 높고 혈소판의 활성화는 인지기능 저하와 연관성이 있어 양극성 장애 환자들에서 인지기능 저하가 많이 관찰된다는 다른 논문과 결과가 일치한다.<sup>28,29</sup>

항파킨스제를 복용하는 환자는 총 13.3%였으며 이 중 '주관적 인지저하 비 호소 군'이 '주관적 인지저하 호소 군'보다 많은 것으로 나타났다. 이는 항콜린성 약물이 인지기능 저하에 관여한다는 다른 논문과 결과가 다르지만<sup>30</sup> procyclidine을 복용하고 있었던 10명과 ropinirole을 복용한 4명 외, 다른 약물 복용과 구체적 용량에 대한 정보가 부족한 점이 영향을 끼쳤을 수 있다.

항정신병약물, 항우울제, 항불안제, 수면제의 복용 유무는 인지기능 저하와 유의미하다는 결과가 나오지 않았다. 이는 항정신병약물,<sup>31</sup> 항우울제,<sup>32</sup> 항불안제<sup>33</sup>가 인지기능 저하를 방지한다는 다른 논문과 결과를 다르게 한다. 이 연구는 양극성 기분장애 환자들을 대상으로 한 연구로 대상군은 항정신병약물, 항우울제, 항불안제를 단독으로 사용하지 않았으며 그로 인해 단독으로 사용하는 환자군보다 적은 용량을 사용하여 인지기능에 대한 효과를 보지 못했을 가능성이 있다.

이 연구에서 기분조절제의 종류에 따른 인지기능 저하 여부의 차이는 유의미한 값을 갖지 않는 것으로 나타났다. 양극성 기분장애 환자에서 실행속도, 집행능력, 언어 유창성과 같은 인지능력저하를 발생시킨다는 다른 논문의 결과가 있다.<sup>34</sup> 하지만 기분조절제를 복용하지 않은 환자와 기분조절제를 복용한 환자를 비교한 연구에서 인지기능 저하는 기분조절제와 상관없다는 결과는 위 결과를 뒷받침한다.<sup>35</sup>

또한 기분조절제 단일 투약군과 병용 투약군 사이에 인지 기능여부의 차이는 유의미한 값을 갖지 않는 것으로 나타났다. 하지만 Valproic acid와 lithium을 병용 투약한 환자가 13명으로 수가 적어 의미 있는 결과를 도출하기 위해서는 더 많은 표본이 필요하다.

Valproic acid의 경우 기분조절제의 용량이 증가함에 따라 '주관적 인지저하 호소 군'의 비율이 증가하는 것으로 나타났다. 이는 Valproic acid의 용량이 높을수록 도파민 회로를 억제하는 작용을 하여 환자의 인지기능에 부정적인 영향이 더 많이 나타난다는 다른 논문의 결과와 일치한다.<sup>36</sup>

본 연구는 기분조절제가 인지기능 저하에 미치는 영향을 성별, 연령, BMI, 기분조절제의 종류, 항정신병약물, 항우울제, 항불안제, 수면제, 항파킨슨제 복용 여부에 따라 분석하여 각각의 인지기능 저하에 대한 영향을 분석했다는 의미가 있다.

이 연구에는 몇가지 제한점이 있다. 첫 번째로 REAP-BP 데이터를 활용한 연구로 전형적인 역학조사가 아니기 때문에 일반화 시키는데 한계점이 있다. REAP-BP 연구는 양극성 장애에 대한 아시아의 정신작용약물 처방 경향 연구로 양극성장애와 양극성장애가 아닌 정신질환 환자에 대한 정신작용 약물 처방 경향을 다룬 연구이다. 두 번째로 인지기능 저하 여부에 대한 평가 척도 혹은 기준을 정확히 알 수 없었다. 인지기능 저하 여부는 알 수 있었지만 환자들이 주관적으로 어떠한 기준으로 인지기능 저하를 호소했는지 알 수 없었으며 영역별 인지기능 저하 여부 및 인지기능 저하의 정도 파악에 어려움이 있었다. 세 번째로 환자들이 복용하고 있는 기분조절제 및 항정신병약제의 혈중농도를 파악할 수 없었다. 개개인마다 같은 용량을 복용하더라도 약물의 혈중농도는 차이가 날 수 있으며 각 약물의 혈중 농도는 인지기능 저하에 영향을 미치는 정도를 다르게 할 수 있는 요소로 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있다. 네 번째로 대상자들의 다른 정신과적 질환 동반 여부를 파악할 수 없었다. 다른 정신과적 질환의 동반 여부는 인지기능 저하에 영향을 미칠 수 있는 요소이다. 특히 기분 증상의 경우 인지기능 저하에 영향을 미칠 수 있으며 기분증상의 심각도에 따라 인지기능이 영향을 받을 수 있는데 이 연구에서는 환자들의 기분 증상의 심각도를 고려하지 못했다. 다섯 번째로 대상자들의 교육수준을 고려하지 못했다. 환자의 교육수준은 환자가 느끼는 인지기능 저하에 영향을 미칠 수 있는 요소이다. 또한 환자들이 투약하고 있는 다른 약물들이 인지기능 저하에 미치는 영향을 고려하지 못했다. 기분조절제, 항정신병약물, 항우울제, 수면제, 항파킨슨제를 제외한 다른 약물들도 인지기능에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다.

## 결 론

결과적으로 본 연구를 통해 기분조절제를 복용하면서 인지기능 저하를 호소하는 사람들은 질병의 이환 기간이 길고 치료 받지 않은 질병의 이환 기간이 길다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 첫 삽화가 우울 삽화인 경우 인지기능 저하를 호소하지 않는 군의 비율이 더 높으며 현재 삽화가 조증 삽화인 경우 인지기능 저하를 호소하지 않는 비율이 높은 것도 확인할 수 있었다. 현재 삽화의 기간이 길수록 인지기능

저하를 호소하지 않는 사람의 비율이 높았으며 급속순환형을 동반하는 경우 인지기능 저하를 호소하지 않는 경우가 더 많다는 것을 알 수 있었다. 마지막으로 항파킨슨제를 복용하는 환자들의 경우 인지기능 저하를 호소하지 않는 군이 더 많은 것도 확인할 수 있었다. 추후 연구에서는 객관적인 인지기능 평가 척도를 사용하여 기분안정제 복용 후 인지기능 저하 유무를 보다 정확하게 평가할 수 있는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 기분조절제의 혈중 농도가 인지기능에 미치는 영향에 대한 추가 연구도 기분 장애에 자체로 인한 인지저하와 약물로 인한 인지저하 및 이를 기반으로 한 치료에 있어서 필요할 것이다.

**중심단어:** 양극성 장애 · 기분조절제 · 인지기능 부작용.

## Acknowledgments

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2019RIA2C1090146).

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## Author Contributions

Conceptualization: Kiwon Kim, Seon-Cheol Park. Investigation: Hihyun Shin, Kiwon Kim. Methodology: Hihyun Shin, Kiwon Kim. Project administration: Yong Chon Park, Chay Hoon Tan, Shih-ku Lin, Naotaka Shinfuku, Seon-Cheol Park, Kiwon Kim. Supervision: Kiwon Kim. Writing—original draft: Hihyun Shin. Writing—review & editing: Hihyun Shin, Jin Hee Choi, Hyungseok So, Hayun Choi, Kiwon Kim.

## ORCID iDs

Hihyun Shin	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5578-4859">https://orcid.org/0000-0001-5578-4859</a>
Jin Hee Choi	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8981-3168">https://orcid.org/0000-0002-8981-3168</a>
Hyungseok So	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5470-8707">https://orcid.org/0000-0001-5470-8707</a>
Hayun Choi	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8404-8006">https://orcid.org/0000-0002-8404-8006</a>
Yong Chon Park	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3019-5748">https://orcid.org/0000-0002-3019-5748</a>
Chay Hoon Tan	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6399-0668">https://orcid.org/0000-0002-6399-0668</a>
Shih-ku Lin	<a href="https://orcid.org/0000-0002-5123-0389">https://orcid.org/0000-0002-5123-0389</a>
Naotaka Shinfuku	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7390-9077">https://orcid.org/0000-0002-7390-9077</a>
Seon-Cheol Park	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3691-4624">https://orcid.org/0000-0003-3691-4624</a>
Kiwon Kim	<a href="https://orcid.org/0000-0001-7594-0142">https://orcid.org/0000-0001-7594-0142</a>

## REFERENCES

- 1) Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:25-30.
- 2) Young AH, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;127:3-10.
- 3) Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, et al. Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and suicide risk. *Expert Rev Neurother* 2009;9:985-1004.
- 4) Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychol Med* 2000;30:467-472.
- 5) Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu AG, Gabriela OD. Evaluation of the mood-stabilizers associated neurocognitive effects in bipolar patients.

- Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2011;15:304-308.
- 6) Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;195:50-56.
  - 7) Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:315-331.
  - 8) Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006;8:46.
  - 9) Shaw ED, Mann JJ, Stokes PE, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on associative productivity and idiosyncrasy in bipolar outpatients. *Am J Psychiatry* 1986;143:1166-1169.
  - 10) Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007;9:136-144.
  - 11) Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK, Davis KH, Krishnan AA, et al. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1483-1490.
  - 12) Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007;9:468-477.
  - 13) 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.
  - 14) Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:268-275.
  - 15) Berk M, Berk L. Mood stabilizers and treatment adherence in bipolar disorder: addressing adverse events. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:217-224.
  - 16) Kim K, Yang H, Na E, Lee H, Jang OJ, Yoon HJ, et al. Examining patterns of polypharmacy in bipolar disorder: findings from the REAP-BD, Korea. *Psychiatry Investig* 2019;16:397-402.
  - 17) Park SC, Kim K, Jang OJ, Kim SG, Lee JG, Park JH, et al. Clinical characteristics and psychotropic drug prescription patterns of bipolar disorder patients with a history of suicidal attempts: findings from the REAP-BD, Korea. *Psychiatry Investig* 2019;16:459-463.
  - 18) World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization;1992.
  - 19) Fellingner M, Waldhoer T, König D, Hinterbuchinger B, Pruckner N, Baumgartner J, et al. Seasonality in bipolar disorder: effect of sex and age. *J Affect Disord* 2019;243:322-326.
  - 20) Nahler G. Anatomical therapeutic chemical classification system (ATC). In: Nahler G, editor. Dictionary of pharmaceutical medicine. Vienna: Springer;2009.
  - 21) Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin CDM, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:670-680.
  - 22) López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, García J, Gallo A, Cortez V, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1055-1060.
  - 23) Wollenhaupt-Aguiar B, Pfaffenseller B, Chagas VS, Castro MAA, Passos IC, Kauer-Sant'Anna M, et al. Reduced neurite density in neuronal cell cultures exposed to serum of patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyw051.
  - 24) Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-437.
  - 25) Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-18.
  - 26) Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:349-363.
  - 27) Hukic DS, Frisén L, Backlund L, Lavebratt C, Landén M, Träskman-Bendz L, et al. Cognitive manic symptoms in bipolar disorder associated with polymorphisms in the DAOA and COMT genes. *PLoS One* 2013;8:e67450.
  - 28) Mert DG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2057-2062.
  - 29) Stellos K, Panagiota V, Kögel A, Leyhe T, Gawaz M, Laske C. Predictive value of platelet activation for the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1817-1820.
  - 30) Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225-233.
  - 31) MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, et al. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018;9:622.
  - 32) Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2014;75:864-876.
  - 33) Hindmarch I. Cognition and anxiety: the cognitive effects of anti-anxiety medication. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:89-94.
  - 34) Bauer IE, Ouyang A, Mwangi B, Sanches M, Zunta-Soares GB, Keefe RS, et al. Reduced white matter integrity and verbal fluency impairment in young adults with bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res* 2015;62:115-122.
  - 35) Engelsmann F, Ghadirian AM, Grof P. Lithium treatment and memory assessment: methodology. *Neuropsychobiology* 1992;26:113-119.
  - 36) Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R; CAPSS-027 Study Group. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003;60:1483-1488.