

## 양극성 장애 환자의 기분 전환 현상 연구를 위한 다단계 모형의 적용

김양진<sup>1)</sup> 강시현<sup>2)</sup> 김창윤<sup>3)</sup>

### 요약

양극성 장애 (bipolar disorder)는 조증 삽화 (manic episode)와 우울증 삽화 (depression episode)를 반복적으로 경험하는 기분장애이다. 양극성 장애환자에게 우울증은 조증보다 심각한 결과를 가져오며, 치료의 효과를 측정하기도 어렵다고 알려져 있다. 본 연구의 목적은 우울증 (depression) 상태에 있는 환자들을 대상으로 항우울제를 사용하여 정상 (normal) 상태로 전환했을 때, 약물의 장기 사용으로 일어날 수 있는 조증 (mania)과 같은 부작용을 통제하고자 한다. 이를 위해 정상 상태에서 조증으로 전환하는데 소요되는 시간의 분포를 추정한다. 본 연구에서는 세가지 방법, 모수적, 비모수적 그리고 준모수적 방법을 차례대로 적용하였다. 특히 기분 전환의 흐름을 파악하기 위해 3 단계 모형을 사용하였다. 예를 들어, Illness-Death 모형하에서 기분 전환의 발생시점에 대한 분포를 추정하기 위해 계수 과정에 의해 기분 전환에 대한 과정을 모형화하였다.

주요용어: 양극성 장애, 항우울제, Illness-Death 모형, 전이 확률, 계수 과정.

### 1. 서론

양극성 장애는 조증 삽화와 우울증 삽화를 반복적으로 경험하는 기분장애이다. 우울증 삽화는 조증 삽화보다 지속기간이 더 길며, 성인 인생의 1/3을 우울한 상태로 보내는 것으로 알려져 있으며 이는 조증이나 경조증보다 3-5배 긴 기간이다 (Judd 등, 2002). 또한 우울증 삽화는 조증 삽화보다 직업과 사회생활 및 가족관계에서 더 심한 갈등과 문제를 초래하며 약물의 치료율도 낮다. 일반인에 비하여 자살 위험률이 20배 높은 것으로 알려져 있는데, 자살의 70%가 우울증 삽화에서 일어난다 (Tondo 등, 2003; Baldessarini 등, 2003). 이러한 심각한 결과에도 불구하고 우울증 치료를 위해 사용되는 항우울제의 효과는 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다. 항우울제를 오래 복용할 경우 경조증 또는 조증으로 기분 전환 가능성은 많게는 70%까지 발생한다고 보고되고 있다 (Goldberg와 Truman, 2003). 다른 한편으로는 항우울제를 10주 이내로 짧게 사용하는 것은 우울증상 치료에 효과적이며

1) (136-701) 서울시 성북구 안암동 5-1, 고려대학교 통계연구소, 연구조교수

E-mail: yjinkim@korea.ac.kr

2) (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실, 외래강사

E-mail: drshe@hanmail.net

3) (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과, 교수

E-mail: cykim@amc.seoul.kr

기분 전환은 흔한 부작용이 아니라고 주장하고 있다 (Gijnsman 등, 2004). 항우울제 사용에 대한 명백한 합의점을 찾지 못한 가운데 실제 임상에서는 양극성 장애 환자에서 항우울제를 사용하고 있으나 투여 기간에 대해서는 근거를 찾기 어려우며 논란이 있는 실정이다.

본 연구의 목적은 적절한 항우울제 투여기간을 제시하기 위해 기분전환의 발생시점 분포를 추정하고자 한다. 이를 위해 항우울제가 처방된 양극성 장애환자를 대상으로 항우울제 처방 6개월 동안의 치료 경과 및 기분 전환발생 여부와 발생 시간에 대한 자료를 이용하여 기분 전환 발생시점의 분포와 임상요인과의 관계를 조사하고자 한다. 이러한 목적을 위해 본 연구에서는 모수적, 비모수적 그리고 준모수적 방법을 차례대로 적용시킨다. 2절에서는 자료의 수집을 간략히 요약하고 기분전환시점에 대한 모수적 방법을 적용한다. 3절에서는 전이확률 (transition probability)을 추정하기 위해 Illness-Death 모형을 가정하며 계수과정을 이용한 비모수적 방법이 적용된다. 다음으로 여러 임상요인들을 예측변수로 하고, 이들의 전이확률에 대한 영향을 측정하기 위해 준모수적 방법이 사용된다. 마지막 4절에서는 연관된 과제를 제시한다.

## 2. 자료 수집과 예비 분석

### 2.1. 자료 수집

2002년 3월부터 2005년 5월 서울 중앙 아산병원 정신과 외래를 방문한 환자중에서 F30 조증 삽화 또는 양극성 장애가 있으면서 상기간동안 항우울제 처방이 시작된 환자들을 대상으로 하였다. 이중에서 항우울제 처방시작후 6개월 동안 추적 진료가 지속된 환자를 대상으로 항우울제 처방 시작 후 6개월 간의 양극성 장애 치료 경과를 후향적으로 조사하였다. 양극성 장애 관련 상명코드와 항우울제 처방코드를 동시에 갖고 있는 환자는 210명이었으며 이들의 의무기록 및 투약력을 조사하여 항우울제가 최소 2주 이상 지속적으로 처방되었으며 항우울제 처방 후 6개월간 외래 치료가 지속된 환자 78명을 최종 분석대상으로 선정하였다. 그들의 발병연령, 유병기간, rapid cycling 유무 (12개월 동안 4번 이상의 기분 전환 유무), 제 1기 양극성 장애 여부 그리고 성별이 예측변수로 사용되어질 것이다. 연구 대상은 32명의 남자 환자와 46명의 여자 환자로 구성되어 있으며, 평균 연령은 41.9세, 우울삽화 발생시 평균 나이는 39세이었다. 모든 환자의 초기 증상은 우울증 상태 (D)이며, 연구 도중에 정상 (N), 경조증 (HM) 또는 조증 (M)로 변환된다. 여기서 경조증과 조증은 비

표 2.1: 기분 전환의 유형별 분류와 항우울제 사용 기간의 평균과 표준 편차

그룹	기분전환 유형	관측된 환자수	기분 전환 발생시점까지 소요되는 시간
I	D → D	8	
II	D → N	39	66.18(39.44)
III	D → N → HM(M)	16	39.80(28.00), 40.33(24.37)
IV	D → HM(M)	15	53.80(40.72)



그림 2.1: 전향적 3단계 모형

스한 증상이라고 간주하여 같은 상태로 정의한다. 따라서 이 연구에 참여한 환자들은 기본 전환에 따라 표 2.1의 4개의 그룹으로 분류된다.

여기서 그룹 II와 그룹 III에 속한 환자들에 대해 우울증 상태에서 정상 상태까지 걸리는 시간의 평균 (표준편차)은 각각 66.18(39.44)과 39.80(28.00)이며, 그들의 차이에 대한  $t$ -검정을 실행했을 때,  $t = 2.36$ 이며 유의확률은  $\hat{\alpha} = 0.022$ 이었다.

2.2. 모수적 방법

이 연구의 주 목적은 항우울제의 적절한 투약기간을 제안함으로써 경조증 또는 조증과 같은 부작용을 예방하고자 한다. 따라서 일단 환자가 정상 (N)상태에 이른 후 경조증 (HM)이나 조증 (M)까지 걸리는 시간이 관심 변수가 될 것이다. 이를 위해 정상 (N)에서 경조증 (HM) 혹은 조증 (M)으로 전환할때까지 걸리는 시간을 소요시간이라고 정의하고 이 소요시간의 분포를 구하고자 한다. 먼저 기본전환의 과정을 모형화하기 위해 그림 2.1의 전향적 3단계 모형 (progressive three state model)을 사용한다.

즉, 모든 환자들은 조증을 경험하기 전에 정상 상태를 경유하게 된다고 가정한다. 좀 더 명확히 하기 위해  $T_1$ 은 정상 (N)상태로 전이된 시간,  $T_2$ 는 경조증 혹은 조증 (HM,M)으로 전이된 시간일때, 소요시간은  $G = T_2 - T_1$ 이 된다. 소요시간의 분포를 추정하기 위해 그룹 III과 그룹 IV의 자료를 이용할 수 있다. 여기서 그룹 IV는  $T_1$ 이 알려져 있지 않으므로 정확한 소요시간을 알수 없다. 하지만  $0 < T_1 < T_2$ 이므로,  $T_1$ 은 좌중도 절단 (left censoring) 자료로 간주할 수 있다. 좌중도 절단과 다른 유형의 중도절단자료의 이해를 돕기 위해 표 2.2를 참고하기 바란다 (Klein과 Moeschberger, 1997).

소요시간의 분포를 추정하기 위해 여러 가지 모수 모형들이 고려될 수 있으며, 표 2.3은 각 모형들의 로그 우도값을 보여준다. 여기서 모든 값이 음수이므로 그 절대값이 작을 수록 적절한 모형임을 안다. 따라서 소요시간은 감마분포를 따르며,

표 2.2: 관심있는 변수가  $T$  일 때,  $(L < T < U)$ 의 관계하에서

	정확	우중도절단	좌중도절단	구간절단
$(L, U)$	$L = T = U < \infty$	$c_R < T < \infty$	$0 < T \leq c_L$	$L < U$
$T$ :known		$L = c_R$	$U = c_L$	

표 2.3: 사용된 분포와 로그우도값

분포	로그우도값
지수	-25.176
와이블	-23.856
감마	-22.431
로그정규	-24.144

$$f(g; \eta, \lambda) = \frac{g^{\eta-1} e^{-\lambda g} \lambda^\eta}{\Gamma(\eta)},$$

평균은  $\hat{\eta}/\hat{\lambda} = 1.87/0.03 = 62.06$  이다. 위 결과를 사용할 때, 평균적으로 62일, 정상상태로 전환 후 2개월이 경과한 후 경조증 혹은 조증상태로 전환됨을 알 수 있다.

### 3. 전이 확률의 추정

#### 3.1. 비모수적 방법

이 절에서는 상태들간의 전이 모형을 추정하기 위해 전이 확률을 사용한다. 이를 위해 비균일 마르코프 과정 (nonhomogeneous Markov process) 하에서 그림 3.1의 Illness-Death 모형을 적용한다.

Illness-Death 모형에서  $X(t)$ 는 환자의 시간에 따라 변화하는 기분전환을 표현하는 확률 과정이다. 여기서 각 시점  $t$ 에서,  $X(t) = 0$ 은 환자가 우울상태에 있음을,  $X(t) = 1$ 은 정상상태 그리고  $X(t) = 2$ 는 경조증 혹은 조증상태에 있음을 의미한다. 유한개의 상태 공간하에서, 즉,  $\{0, 1, \dots, K\}$ , 전이 확률  $P_{hj}(s, t)$ 는 다음과 같이 정의된다.

$$P_{hj}(s, t) = P\{X(t) = j | X(s) = h\}, \quad 0 \leq h, j \leq K.$$

또한 계수과정모형을 적용하여  $N(t) = (N_{hj}(t), h \neq j)$ 는 다음과 같이 정의된다.

$$N_{hj}(t) = [0, t] \text{ 동안 상태 } h \text{ 에서 상태 } j \text{ 로 직접 전이된 모든 관측 수.}$$

$N_{hj}(t)$ 의 강도 함수는  $\lambda_{hj}(t) = \alpha_{hj}(t)Y_h(t)$ 이며, 여기서  $Y_h(t) = I(X(t-) = h)$ 로 정의된다 (Andersen 등, 1993).  $Y_h(t)$ 는 예측가능한 과정이며,  $\alpha_{hj}(t)$ 는 위험함수의 일반화 형태로 현 상태에서 다른 상태로 전이 할 강도를 측정한다. 예를 들어, 우울상태에서 정상상태로 전이 강도는

$$\alpha_{01}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[X(t + \Delta t) = 1 | X(t) = 0]}{\Delta t}$$

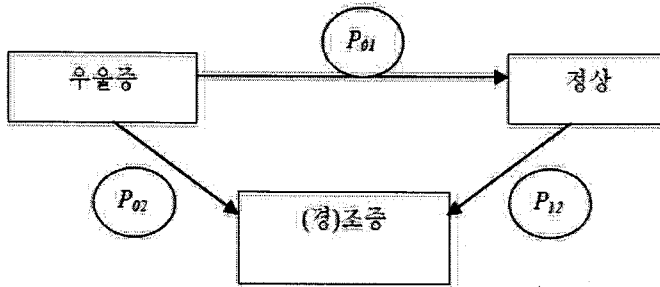


그림 3.1: Illness-Death 모형

이며, 전이확률과 전이강도간의 관계는 곱적분 (product integral)을 이용하여

$$P(s, t) = \prod_{(s, t]} (I + \Delta A(u)), \tag{3.1}$$

로 표현된다 (Anderson 등, 1993). 식 (3.1)에서  $A = \{A_{hj}\}$ ,  $A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(s) ds$ 이고  $\alpha_{hh} = -\sum_{j \neq h} \alpha_{hj}$ 의 관계가 성립한다. 이때, 다음의 Nelson-Aalen 추정량을 이용하여 누적 전이강도를 다음의 식을 통해 구하게 되며,

$$\hat{A}_{hj}(t) = \int_0^t J_h(s)(Y_h(s))^{-1} dN_{hj}(s), \quad h \neq j. \tag{3.2}$$

여기서  $J_h(t) = I(Y_h(t) > 0)$ 이고,  $\hat{A}_{hh} = -\sum_{j \neq h} \hat{A}_{hj}$ 이다. 따라서 식 (3.2)를 이용하여 추정된 전이확률은

$$\hat{P}(s, t) = \prod_{(s, t]} (I + \Delta \hat{A}(u)) \tag{3.3}$$

이고, (3.3)를 Aalen-Johansen 추정량이라고 한다 (Aalen과 Johansen, 1978).

본 양극성장애 연구에서 전이확률행렬은  $P(0, t) = (P_{hj}(0, t), 0 \leq h \leq j \leq 2)$ 은 다음의 식을 통해 추정된다.

$$\hat{P}(0, t) = \prod_{i=1}^m (I + \Delta \hat{A}(T_i)).$$

여기서

$$I + \Delta \hat{A}(T_i) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{\Delta N_0(T_i)}{Y_0(T_i)} & \frac{\Delta N_{01}(T_i)}{Y_0(T_i)} & \frac{\Delta N_{02}(T_i)}{Y_0(T_i)} \\ 0 & 1 - \frac{\Delta N_{12}(T_i)}{Y_1(T_i)} & \frac{\Delta N_{12}(T_i)}{Y_1(T_i)} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

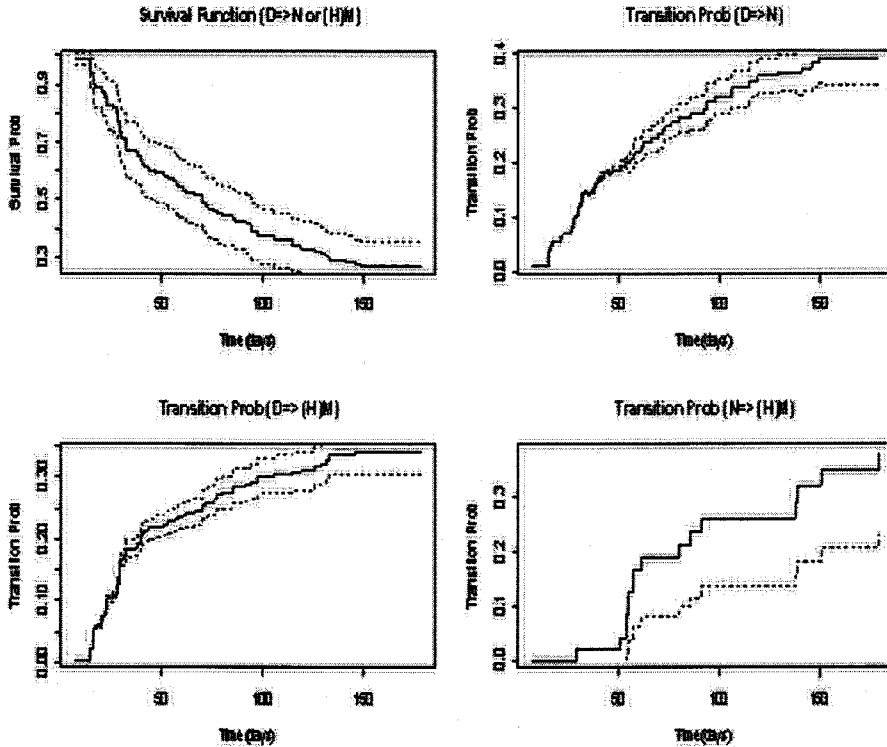


그림 3.2: 추정된 전이확률

이고,  $0 < T_1 < T_2 < \dots < T_m < t$ 은 실제 전이가 관측된 시점들이며,  $N_0(t) = N_{01}(t) + N_{02}(t)$ 이다. 그림 3.2는 추정된 전이확률 ( $\hat{P}_{00}, \hat{P}_{01}, \hat{P}_{02}, \hat{P}_{12}$ )과 신뢰구간에 관한 것이다. 상단 왼쪽 그림은  $D \rightarrow N$  또는  $(H)M$ 으로 전환될 확률이며, 여기서 정상 또는 경조증을 사건으로 간주할 때 이 그림을 생존 함수로 간주할 수 있다. 상단 오른쪽 그림은  $D \rightarrow N$ 으로 전환될 확률이며 전 시간에 걸쳐 그 기울기가 크게 다르지 않음을 알 수 있다. 즉 모수 분포 중 지수 분포와 같은 성격을 가졌다고 이해할 수 있다. 반면에 하단 왼쪽은  $D \rightarrow (H)M$ 로 전환될 확률이며, 여기서 전이 확률은 초기 50일까지 급격히 증가하다가 그 이후로 완만해짐을 알 수 있다. 하단 오른쪽 그림은  $N \rightarrow (H)M$ 의 전이확률의 추정에 관한 것으로, S형태의 분포를 가지며, 60일 근처에 갑작스런 확률의 증가를 가진다. 이와 같은 현상은 2.2절의 모수적 방법을 적용하여 얻은 결론과 비슷하다. 그림 3.3은  $N \rightarrow (H)M$ 의 생존함수와 평활된 (smoothed) 전이강도를 보여준다.

### 3.2. 준모수적 방법

전이강도에 대한 예측요인의 효과를 추정하기 위해 다음의 승법 모형이 적용된다.

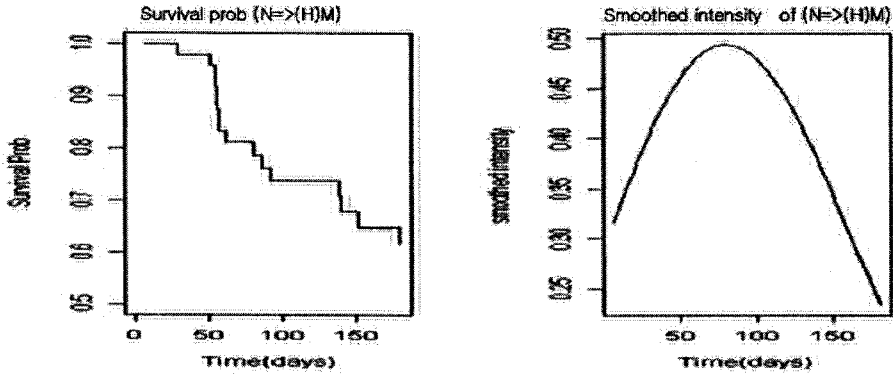


그림 3.3:  $N \rightarrow (H)M$  생존함수와 평활된 전이강도

$$\alpha_{hj,i}(t) = \alpha_{hj}(t) \exp(\beta'_{hj} z_i), \quad 0 \leq h < j \leq 2, \quad (3.4)$$

여기서  $z$ 는 관심있는 예측요인들에 관한 것이며,  $\beta_{hj}$ 는 ( $h \rightarrow j$ )의 기본 전환과 연관된 해당되는 회귀계수이다. 따라서 본 연구에서는 세가지 회귀 모형이 필요하며 이를 위해 사용되는 자료는 다음과 같다. 여기서  $T_1$ 은 우울상태에서 정상상태까지 걸리는 시간,  $T_2$ 는 우울상태에서 경조증 혹은 조증상태까지 걸리는 시간을 의미한다. 위 (3.4)의 모수 추정을 위해 사용될 생존시간,  $T$ 과 지시함수는 다음과 같이 정의된다

(i)  $\alpha_{01}$ :  $D \rightarrow N$ ,  $\delta_{01} = I(\text{그룹 II 와 III})$

$$T = \begin{cases} T_1, & \text{if 그룹 II 와 III,} \\ \min(T_2, c), & \text{그외 그룹.} \end{cases}$$

(ii)  $\alpha_{02}$ :  $D \rightarrow HM$ ,  $\delta_{02} = I(\text{그룹 IV})$

$$T = \begin{cases} T_2, & \text{if 그룹 IV,} \\ \min(T_1, c), & \text{그외 그룹.} \end{cases}$$

(iii)  $\alpha_{12}$ :  $N \rightarrow HM$ ,  $\delta_{12} = I(\text{그룹 II 와 III})$

$$T = \begin{cases} T_2, & \text{if 그룹 III,} \\ \min(T_1, c), & \text{if 그룹 II.} \end{cases}$$

여기서  $c$ 는 중도 절단시간이며 관심있는 확률과정과 독립이라고 가정된다. 특히 우리의 경우에서  $c$ 는 연구 종료 시점이다.  $\alpha_{12}$ 의 모수 추정시 사용되는 자료는 좌절단된 (left-truncated) 자료로 이해되어야 한다. 즉, 정상 상태를 경험한 사람 (그룹 II, III)만이 위험집

표 3.1: 전이 확률에 대한 회귀계수의 추정

z	D → N		N → H(M)		D → H(M)	
	$\beta_{01}(se)$	p-값	$\beta_{12}(se)$	p-값	$\beta_{02}(se)$	p-값
성별 (여자=1)	0.381(0.294)	0.194	1.586(0.737)	0.031	0.431(0.534)	0.418
발병연령	-0.004(0.011)	0.713	-0.045(0.027)	0.102	-0.024(0.023)	0.307
유병기간	-0.018(0.019)	0.340	-0.125(0.067)	0.064	-0.019(0.034)	0.588
DX (BP1=1)	0.168(0.292)	0.563	0.210(0.706)	0.761	0.134(0.524)	0.797
recycling (유=1)	0.4682(0.414)	0.268	1.786(1.129)	0.113	2.007(0.600)	0.000

단에 포함될 수 있으며 전체  $n$ 명의 환자에 대해 다음의 로그우도함수의 스코어함수를 이용하여  $\beta_{12}$ 를 추정한다.

$$\sum_{i=1}^n \delta_{12i} \left[ z_i - \frac{\sum_{j \in R_i} z_j \exp(\beta_{12} z_j)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta_{12} z_j)} \right].$$

여기서 일반적으로 다음과 같이 정의되는 위험함수,  $R_i = (t_i \leq T_{2j})$  대신에  $R_i = (T_{1j} \leq t_i \leq T_{2j})$ 가 사용된다. 표 3.1은 각 전이에 대한 예측변수의 효과에 대한 추정 결과이며 이를 근거로 다음의 결론을 얻을 수 있다.

- D → N : 전이 확률에 유의하게 영향을 주는 변수를 발견하지 못하였다.
- N → HM : 성별과 유병기간이 유의한 변수이며, 여기서 여자일수록, 유병기간이 짧을수록 정상상태에서 경조증으로 전이될 확률이 높다.
- D → HM : recycling이 유의한 변수이며, 여기서 recycling을 가진 사람일수록 우울증에서 바로 경조증으로 전이될 확률이 높다.

(BP1=1)은 제 1기 양극성장애를 의미한다.

#### 4. 결론

본 논문에서는 다단계 모형을 통해 양극성 장애 환자의 기분 전환에 대한 모형을 추정하였다. 첫번째 모수적 방법에서는, 우울증을 겪고 있는 환자는 정상 상태를 거쳐 경조증을 경험한다는 가정하에서 전향적 3단계 모형이 적용되었다. 계수과정을 이용하여 Illness-Death 모형을 적용함으로써 비모수, 준모수적 방법을 적용하였다. 여기서 우리는 연관된 흥미로운 향후 과제들을 제시함으로써 본 논문을 마무리하고자 한다. 양극성 장애에 관한 연구 결과에 의하면 유전적인 요인은 발생과 전이에 중요한 영향을 미친다고 알려져 있다. 따라서 개인의 변이와 같은 측정할 수 없는 효과는 frailty 효과를 적용하여 표현될 수 있다 (Hougaard, 1999; Kim, 2006). 또다른 흥미로운 연구분야는 중도절단이 반응변수에 대한



정보를 포함하는 현상 (informative censoring)이 의심되거나 관찰되었을 경우에, 다단계 모형에의 적용에 관한 것이다 (Datta와 Satten, 2002). 즉, 중도절단이 관심있는 반응변수와 연관되었을 때, 중도절단에 대한 별도의 분포를 함께 고려함으로써 편의 제거와 효율적인 결과를 얻을 수 있을 것이다.

### 참고문헌

- Aalen, O. O. and Johansen, S. (1978). An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations, *Scandinavian Journal of Statistics*, **5**, 141-150.
- Andersen, P. K., Borgan, O., Gill, R. D. and Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Processes*, Springer-Verlag, New York.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L. and Hennen, J. (2003). Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings, *The Journal of Clinical Psychiatry*, **64**, 44-52.
- Datta, S. and Satten, G. A. (2002). Estimation of integrated transition hazards and stage occupation probabilities for non-Markov systems under dependent censoring, *Biometrics*, **58**, 792-802.
- Gijsman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., Nolen, W. A. and Goodwin, G. M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials, *The American Journal of Psychiatry*, **161**, 1537-1547.
- Goldberg, J. F. and Truman, C. J. (2003). Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies, *Bipolar Disorders*, **5**, 407-420.
- Hougaard, P. (1999). Multi-state models: a review, *Lifetime Data Analysis*, **5**, 239-264.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A. and Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder, *Archives General Psychiatry*, **59**, 530-537.
- Kim, Y.-J. (2006). Regression analysis of doubly censored failure time data with frailty, *Biometrics*, **62**, 458-464.
- Klein, J. P. and Moeschberger, M. L. (1997). *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, Springer-Verlag, New York.
- Tondo, L., Isacson, G. and Baldessarini, R. J. (2003). Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention, *CNS Drugs*, **17**, 491-511.

[ 2007년 1월 접수, 2007년 4월 채택 ]

## The Application of Multi-State Model to the Bipolar Disorder Study

Yang-Jin Kim<sup>1)</sup> Si Hyun Kang<sup>2)</sup> Chang-Yoon Kim<sup>3)</sup>

### ABSTRACT

Bipolar disorder, also known as manic-depressive illness, is a brain disorder that causes unusual shifts in person's mood, energy, and ability to function. Compared with manic episode, the depression episode causes more serious results such as restless, loss of interest or pleasure, or thoughts of death or suicide and the cure rate of depression episode is lower than that of manic episode. Furthermore, a long term use of antidepressants in bipolar patients may result in manic episode. Our interest is to investigate the effect of antidepressant on switch of moods of bipolar patients and to estimate the transition probabilities of switch between moods, depression and (hypo) manic. In this study, three approaches are applied in terms of multi state model. Parametric model is applied using left censoring data and nonparametric model is implemented under illness-death model with counting process. In order to estimate the effect of covariates, a multiplicative model is used. These all methods have similar results.

*Keywords:* Bipolar disorder, antidepressant, multi-state model, Illness-death model, transition probability, counting process.

---

1) Research Assistant Professor, Institute of Statistics, Korea University, Korea  
E-mail: jinkim2korea.ac.kr

2) Lecturer, Department of Psychiatry, University of Ulsan College, Asan Medical Center, Korea  
E-mail: drshe@hanmail.net

3) Professor, Department of Psychiatry, University of Ulsan College, Asan Medical Center, Korea  
E-mail: cykim@amc.seoul.kr