

양극성 장애 환자에서 불안이 질병 경과에 미치는 영향 : 전향적 추적관찰에 대한 중간분석

국립정신건강센터 성인정신과,¹ 기분장애클리닉,² 임상심리과,³ 입원심사제도운영과⁴
김수정¹ · 김소정² · 송혜현¹ · 이원혜³ · 전명욱¹ · 남윤영¹ · 박동연^{2,4}

Anxiety Hastened Depressive Recurrence in Bipolar Disorder : An Interim Analysis of Prospective Follow-Up Study

Soojeong Kim, MD,¹ So Jeong Kim, MA,² Hye Hyun Song, MD,¹ Wonhye Lee, PhD,³
Myong-Wuk Chon, MD,¹ Yoon Young Nam, MD¹, Dong Yeon Park, MD^{2,4}

¹Department of Psychiatry, ²Mood Disorders Clinic, ³Clinical Psychology, ⁴Admission Management & Policy Development, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

Objectives Despite growing attention to anxiety in bipolar disorder (BD), little research has assessed anxiety symptoms in the course of BD. The current prospective follow-up study examines the influence of subjectively and objectively measured anxiety symptoms on the course of BD.

Methods A total of 49 patients with BD were followed-up prospectively for average of one year at an average of four months interval. The Korean version of the Beck Anxiety Inventory (K-BAI), the Hamilton Anxiety Rating Scale, heart rate variability (HRV) were used to measure anxiety subjectively, objectively and physiologically. Participants were divided into high and low anxiety groups based on their K-BAI scores. Kaplan-Meier survival analysis was performed to compare the recurrence of mood episode, suicide attempt, emergency room visit, and psychiatric hospitalization between two groups. Mediators were investigated with Cox proportional hazards models.

Results Compared to the low anxiety group, the high anxiety group reported significantly higher impulsiveness ($p = 0.016$) and lower high frequency component on HRV ($p = 0.007$) after controlling for severity of BD. Regarding survival analysis, the high anxiety group showed hastened depressive episode recurrence ($p = 0.048$) and suicidal ideation was the mediator of the hazard ratio (HR) 1.089 ($p = 0.029$) in the Cox model. Moreover, the high anxiety group showed a tendency of accelerated suicide attempt ($p = 0.12$) and impulsivity was the risk factor of suicide attempt (HR = 1.089, $p = 0.036$).

Conclusions This interim analysis of prospective study suggests that high anxiety level in BD may anticipate unfavorable course. Further studies are needed to understand the multifactorial mechanism of anxious bipolar patients.

Key Words Anxiety · Bipolar disorder · Prospective follow-up study · Heart rate variability · Depressive episode recurrence.

Received: January 29, 2021 / Revised: February 24, 2021 / Accepted: March 4, 2021

Address for correspondence: Dong Yeon Park, MD

Department of Admission Management & Policy Development, National Center for Mental Health, 127 Yongmasan-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea

Tel: +82-2-2204-0113, Fax: +82-2-2204-0395, E-mail: dongyeonp@gmail.com

서 론

양극성 장애의 유병률은 1~2% 내외로 비교적 흔한 질병이며, 재발률이 높은 만성적인 질병으로 알려져 있다. 20~30대

에 주로 발병하여 사회 직업적 기능 저하를 야기할 수 있으므로, 사회경제적 부담이 큰 질환이다. 또한, 양극성 장애에서 불안장애 또는 약물 관련 장애¹⁾와 같은 공존 질환이 흔히 보고되며, 삶의 질 저하, 높은 자살률과 사망률 등의 불량한 예

후를 보인다.

최근 연구들에서, 양극성 장애에 동반된 불안장애가 질병의 경과를 악화시킨다는 결과들이 일관되게 보고되었다. 2015년 메타분석에 의하면, 양극성 장애 환자에서 불안장애의 평생 공존 유병률은 45%였다.²⁾ 불안장애가 공존하는 양극성 장애 환자는 조기 발병하며,³⁾ 증상이 심하고, 우울삽화로부터 관해 되기까지 시간이 오래 걸리며,⁴⁾ 재발이 잦았다.⁵⁾ 또한 치료 저항성이 높았고,⁶⁾ 불안장애가 없는 양극성 장애 환자군에 비하여 자살시도의 가능성이 2배 이상 높았으며,¹⁾ 2형 양극성 장애에서는 불안장애가 없는 경우에 비하여 인지기능이 저하되었다.⁷⁾

또한, 불안을 동반한 양극성 장애 환자를 대상으로 충동성⁸⁾이나 삶의 질¹⁹⁾ 등과의 연관성을 탐색하는 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 양극성 장애 환자에서 불안장애 이력이 있거나 불안 증상이 동반되는 경우 충동성이 대조군에 비해 높게 나타났다.¹⁰⁾ 특히, 불안한 양극성 장애 환자에서 주의 충동성이 증가하게 되고,⁸⁾ 행동 결과를 고려하는 능력의 결핍 (lack of future orientation)¹¹⁾ 및 삶의 황폐화가 초래되었다. 양극성 장애와 불안장애가 공존하는 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 유의하게 삶의 질이 낮았으며, 이는 기분상태(bipolar state)와 관계가 없었다.¹⁾ 정상적인 기분상태(euthymic period)에서도 사회적, 정서적 기능을 포함한 삶의 질이 낮았으며, 1형에 비해 상대적으로 기능저하가 적은 2형에서도 삶의 질 저하가 두드러졌다.⁹⁾ 이는 양극성 장애의 경과에서 삽화기가 아닐지라도 불안을 통해 삶의 질 측면을 모니터링 할 필요가 있음을 시사한다.

지금까지 동반된 불안장애가 양극성 장애의 질병 경과를 악화시킨다는 연구는 많은 반면,¹¹⁾²¹³⁾ 불안장애의 공존 여부 (lifetime)가 아닌 현재 환자가 겪고 있는 불안증상(current)이 질병의 경과에 미치는 영향을 조사한 연구는 거의 없었다. 더구나, 불안증상을 정량적으로 평가하여, 불안 정도에 따른 양극성 장애의 경과를 관찰한 연구는 아직까지 없었다. 또한 기분장애나 불안장애 환자에서 정상인에 비해 심박변이도 (heart rate variability, HRV)가 손상되어 있다는 보고는 많은 반면,¹⁴⁻¹⁷⁾ 불안증상을 동반한 양극성 장애 환자에서의 HRV 변화에 대한 연구 결과는 드문 상황이다. 또한, 임상적으로 양극성 장애에서 불안을 동반하는 경우, 불안증의 치료를 위해 항우울제를 사용하게 되면 조증 혹은 경조증 삽화를 유발할 수 있기 때문에 적극적인 치료에 어려움이 있다. 불안증을 동반한 양극성 장애 환자에게 적절한 치료적 개입을 하기 위해서는, 임상경과 및 매개인자에 대하여 더 적극적인 연구가 필요한 실정이다.

아울러, 양극성 장애와 같은 기분장애는 기분 삽화의 만

성적 재발이라는 특징적 경과를 보이므로, 질병의 경과를 분석하는 방법으로 장기 추적 관찰 연구가 가장 적합한 것으로 알려져 있다. 이는 질병경과의 매개인자, 위험요인 등을 탐색하기에 유용하고, 후향적 연구나 환자-대조군 연구에 비해 높은 검증력을 가진다.¹⁸⁾ 그러나 시간과 비용이 많이 들고 추적 중단 비율이 높은 고난이도의 연구방법이기에, 현재까지 대부분의 관련 연구는 후향적 또는 횡단면적 연구 방법론을 사용하였다. 특히 국내에서는 불안이 양극성 장애의 질병경과에 미치는 영향에 대해서 이루어진 전향적 관찰 연구는 거의 없었다.

이에 본 연구에서는 양극성 장애 환자의 불안증상을 정량적으로 평가하고, 전향적 추적 관찰을 통해 불안증상이 양극성 장애의 경과에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 일차적으로 양극성 장애에서 동반된 불안과 유의한 관계를 가지는 인자를 찾고자 충동성, 자살사고, 삶의 질 등과의 연관성을 탐색하였다. 최종적으로는, 전향적 추적 관찰을 통해 불안증상이 기분 삽화 재발, 자살 시도, 응급실 내원, 정신과적 입원에 미치는 영향을 분석하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 2016년 6월~2020년 2월까지 국립정신건강센터에 내원한 외래 또는 입원 환자들 중 정신 장애 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fifth edition, DSM-5)¹⁹⁾ 의해 양극성 장애를 진단받은 성인 환자 49명을 대상으로 하였다. 참여한 모든 환자를 대상으로 간이 국제 신경정신학적 면담(Korean version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0)을 이용한 구조화된 인터뷰가 진행되었다.²⁰⁾ 2명 이상의 정신과 의사에 의해 진단이 이루어졌고, 필요시 토론을 거쳐 최종 진단을 도출하였다. 환자군은 만 18세 이상 50세 미만의 양극성장애 1, 2형 환자였으며, 정신지체나 기질성 뇌손상의 증거가 있는 경우, 정신 상태에 영향을 주는 신체질환이 있는 경우(교정가능한 감상선질환은 제외함), 한글을 읽고 이해함에 어려움이 있는 경우는 제외하였다. 본 연구는 국립정신건강센터 임상윤리심의위원회(IRB)의 승인을 거쳤으며(NCMH IRB 116271-2018-04), 모든 참여자에게 연구에 대한 설명을 제공하고 서면 동의를 받았다.

자료 수집과 평가 도구

사회 인구학적 특성으로 연령, 성별, 학력을 수집하였고, 임상적 특성으로 진단, 발병 연령, 유병기간, 기분삽화의 수, 정

신과적 입원력, 정신과 질환 가족력, 항정신병 약물 종류 및 병용 개수, 기분조절제 종류 및 병용 개수, 기타 약물 사용 여부 등을 연구 참여 시점에서 확인하였다. 양극성 장애의 현재 증상 심각도는 양극성 장애-질병 심각도(Clinical Global Impression-Bipolar Illness-Overall Severity, CGI²¹)로 평가하였다. 일차적으로 양극성 장애에서 동반된 불안증과 유의한 관계를 갖는 인자를 찾고자 충동성, 자살사고, 삶의 질을 포함한 임상변수들을 조사하였다. 각각 표준화된 자가보고 척도인 한국판 바렛 충동성 척도(Korean Barret Impulsiveness Scale-11-Revised, K-BIS²²), 백 자살사고 척도(Scale for Suicide Ideation-Beck, SSI²³), 한국판 세계보건기구 삶의 질 척도(Korean version of WHO Quality of Life Scale abbreviated version, WHOQOL-BREF, K-QOL²⁴)를 사용하여 평가하였다.

공존 불안증에 대한 다양한 측면을 반영하고자, 불안증에 대한 정량적 평가는 주관적 임상 척도인 한국판 백 불안 척도(Korean version of Beck Anxiety Inventory, K-BAI²⁵), 객관적 임상 척도인 해밀턴 불안 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA²⁶), 그리고 생리학적인 요소를 반영하는 HRV 측정을 통해 이루어졌다. HAMA와 HRV는 연구참여 시점에서 총 참여 대상군 49명 중 검사가 가능한 25명에게만 측정되었다. 연구 대상자의 HRV 측정은 SA-3000P(Medicore Inc., Seoul, Korea)를 이용하였으며, 조용한 방에서 편안한 자세를 취하게 한 후 안정 상태에서 총 5분간 단기 심박변이도를 측정하였다. HRV를 주파수 영역으로 분석하였을 때, 고주파(high frequency, HF)는 주로 부교감신경의 활성도를, 저주파(low frequency, LF)는 주로 교감신경의 활성도를, 저주파/고주파 비(LF/HF ratio)는 자율신경계의 전체적인 균형 정도를 반영한다고 알려져 있다. 양극성 장애의 기분증상이 심할수록 HF는 감소, LF/HF ratio는 증가했으며,¹⁴⁾¹⁶⁾ 우울을 동반한 범불안 장애(generalized anxiety disorder)에서 HF는 감소, LF/HF ratio는 증가했다는 보고²⁷⁾가 있어 본 연구에서는 HRV 지표 중 HF, LF, LF/HF ratio 값을 분석하였다.

전향적 추적관찰

본 연구는 전향적 장기추적 연구의 중간분석이며, 중간분석 시점은 2020년 1월이다. 각 환자의 추적관찰 기간은 연구 참여일과 추적관찰 종료 시점을 이용하여 개월수로 계산하였다. 대상군의 평균 추적관찰 기간은 12.5 ± 10.2 개월, 추적관찰 기간 중 평가회수는 평균 2.9 ± 1.9 회였다. 평균 4개월 간격으로 주기적 추적조사를 시행하였으며, 관찰 기간 동안 기분 삽화 재발, 자살 시도, 응급실 내원, 정신과적 입원의 네

가지 사건이 발생하였는지 확인하였다. 추적관찰 종료 시점에 대해서는, 사건이 발생한 환자는 첫 번째 사건 발생 시점으로, 사건이 발생하지 않은 채 추적이 유지된 환자는 중간분석 시점으로, 이어나 연구참여 중단 등으로 추적 관찰이 중단된 환자는 중단 시점으로 설정했다. 기분 삽화의 재발은, 지표 삽화의 부분 관해[CGI, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS), Young Mania Rating Scale(YMRS) 50% 이상 호전] 이후 최소 8주 동안 관해 상태가 유지된 이후에 발생한 기분삽화로 정의하였으며²⁸⁾ 증상 악화로 인해 입원이 필요했던 경우도 재발로 간주하였다.

통계 분석

본 연구에서는 K-BAI 16점 이상 측정된, 즉 현재 중등도 이상의 불안증²⁹⁾을 보이는 군을 불안이 높은 군, K-BAI 16점 미만을 보이는 군을 불안이 낮은 군으로 설정하였다. 불안도가 높은 군과 낮은 군 사이의 인구통계학적, 임상적 인자를 비교 분석하기 위하여, 종속변수가 범주변수인 경우 카이제곱검정과 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 사용하였으며, 종속변수가 연속변수인 경우 독립 T 검정을 이용하여 통계적 유의성을 평가하였다. 표본수가 15명 이하인 경우 모집단을 대표한다고 가정하기 어려워, 비모수적 통계 방법인 맨-휘트니 검정(Mann-Whitney U test)을 사용하였다. 임상적 척도(K-BIS, SSI, K-QOL, K-BAI, HAMA, LF/HF ratio) 사이의 관계를 조사하기 위하여 부분 상관분석을 수행하였으며, 현재 질병의 정도에 따른 교란 효과를 최소화하고자 공분산분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)를 수행하여 CGI를 통제하였다.

불안도에 따른 기분삽화 재발, 자살 시도, 응급실 내원, 정신과적 입원 발생 여부를 조사하고자 전향적 추적관찰 후 생존분석을 시행하였다. 일차적으로, 시간의 경과에 따라 고불안군과 저불안군간에 4가지 사건의 발생 여부를 비교 분석하였다. 카플란 메이어(Kaplan-Meier) 생존분석을 시행하였으며, 각 그룹별 생존곡선의 동질성은 로그 순위 검정(log-rank test)을 이용하여 확인하였다. Kaplan-Meier 분석에서 유의미하거나 경향성을 보이는 경우, 불안도와 임상적 경과 간 매개 인자를 탐색하고자 콕스의 비례위험 모형(Cox's proportional hazards model) 분석을 수행하여 CGI를 통제한 위험비(hazard ratio, HR)를 구했다. 모든 통계적 분석은 Windows용 IBM SPSS(Version 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)와 R Version 1.2.5019(R Development Core Team, Vienna, Austria)의 survival package와 survminer package를 사용하였고, 유의 수준은 양쪽 방향으로 $p < 0.05$ 를 적용하였다.

결 과

대상군의 사회 인구학적 및 임상적 특징

연구에 참여한 대상군 49명의 평균 나이는 27.7 ± 7.9세였고, 여성의 비율은 83.7%이었다. 이들의 평균 교육 연수는 13.8 ± 2.1년이었으며, 양극성 장애 1형 환자의 비율은 40.8% 이었고, 발병 연령의 평균은 20.5 ± 7.0년, 평균 유병기간은 7.2 ± 5.7년이였다. 연구 참여 전까지의 평균 기분 삽화 횟수는 5.7 ± 5.6회, 정신과적 입원 경험이 있는 비율은 평균 32.7%, 정신과 질환 가족력이 있는 비율은 51.0%였다.

K-BAI ≥ 16인 군(고불안군) 23명과, K-BAI < 16인 군(저불안군) 26명 간의 사회인구학적, 임상적 특징을 비교 분석한 결과는 표 1에 제시되어 있다. 평균 나이, 여성의 비율, 평균

교육연수 및 양극성 장애 1형 환자의 비율, 발병 연령, 유병 기간, 평균 기분 삽화 횟수, 정신과적 입원경험 여부, 정신과 질환 가족력 여부에 있어서 고불안군과 저불안군 간의 유의미한 차이는 보이지 않았다. 동시에 처방되는 약물을 살펴보면, 대상군 전체의 평균 처방약물 개수는 2.3 ± 1.2개였으며, 2개 이상일 확률이 98%였다. 항정신병약물을 처방받는 비율은 75.5%, 기분조절제를 처방받는 비율은 63.3%였다. 두 군에서 약물 처방에 있어 유의미한 차이는 없었다.

대상군 49명의 평균 CGI 점수는 3.2 ± 1.1점, K-BAI 점수는 16.5 ± 12.2점이였다. K-BIS 점수는 72.2 ± 11.2점, SSI 점수는 14.7 ± 9.4점, K-QOL 점수는 70.9 ± 14.7점이였다. CGI(고불안군 4.1 ± 1.0점 ; 저불안군 2.6 ± 1.0점, t = 4.6, p < 0.001), K-BIS(고불안군 76.5 ± 11.5점 ; 저불안군 68.3

Table 1. Demographics and illness characteristics of a total of 49 bipolar patients with high anxiety (K-BAI ≥ 16) versus low anxiety (K-BAI < 16)

N (% , stratified)	Total	High anxiety group	Low anxiety group
	49 (100)	23 (46.9)	26 (53.0)
Demographics			
Age (years)	27.7 ± 7.9	25.8 ± 7.2	29.3 ± 8.3
Female	83.7	91.3	76.9
Education (years)	13.8 ± 2.1	13.6 ± 2.0	14.0 ± 2.1
Clinical characteristics			
Bipolar I disorder	40.8	26.1	53.8
Onset age (years)	20.5 ± 7.0	19.8 ± 6.9	20.5 ± 5.7
Illness duration (years)	7.2 ± 5.7	6.0 ± 4.5	8.8 ± 7.2
Number of mood episodes	5.7 ± 5.6	4.2 ± 2.2	6.9 ± 8.1
Psychiatric hospitalization (lifetime)	32.7	21.7	42.3
Psychiatric family history (lifetime)	51.0	39.1	61.5
Current psychotropic use			
Number of psychotropics	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	2.4 ± 1.2
Complex pharmacotherapy	98.0	100	96.2
Antipsychotics	75.5	78.3	73.1
Mood stabilizers	63.3	52.2	73.1
Clinical scales			
CGI (current)	3.2 ± 1.1	4.1 ± 1.0 [†]	2.6 ± 1.0
K-BAI	16.5 ± 12.2	27.5 ± 8.5 [†]	6.9 ± 4.1
K-BIS	72.2 ± 11.2	76.5 ± 11.5 [†]	68.3 ± 9.7
SSI	14.7 ± 9.4	18.3 ± 9.1 [*]	11.5 ± 8.5
K-QOL	70.9 ± 14.7	65.5 ± 12.9 [*]	75.6 ± 14.7
N (% , stratified)	25 (100)	8 (32)	17 (68)
Objectively measured anxiety			
HAMA	7.9 ± 6.2	11.5 ± 8.5	6.2 ± 4.3
LF	4.9 ± 1.5	4.1 ± 1.8	5.3 ± 1.2
HF	4.9 ± 1.3	3.8 ± 1.3 [†]	5.4 ± 1.0
LF/HF ratio	2.4 ± 4.6	4.0 ± 7.5	1.6 ± 2.3

Data are presented as mean ± standard deviation or n (%). * : p < 0.05, † : p < 0.01. SD : Standard deviation, CGI : Clinical Global Impression-Bipolar Illness-Overall Severity, K-BAI : Korean version of Beck Anxiety Inventory, K-BIS : Korean Barret Impulsiveness Scale-11-Revised, SSI : Scale for Suicide Ideation-Beck, K-QOL : Korean version of WHO Quality of Life Scale abbreviated version, HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale, LF : Low frequency, HF : High frequency

± 9.7점, $t = 2.7$, $p = 0.010$), SSI(고불안군 18.3 ± 9.1점 ; 저불안군 11.5 ± 8.5점, $t = 2.7$, $p = 0.011$) 점수에서 고불안군이 저불안군에 비해 유의미하게 높은 값을 보였다. K-QOL(고불안군 65.5 ± 12.9점 ; 저불안군 75.6 ± 14.7점, $t = -2.5$, $p = 0.014$) 점수에서는 고불안군이 저불안군에 비해 유의미하게 낮은 값을 보였다. 앞서 기술했듯이 두 군 간에 질병의 심각도를 나타내는 CGI 점수에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 이러한 집단간 CGI 차이가 임상 척도들에 미치는 영향을 보정하기 위해 ANCOVA를 실시한 결과, K-BIS 항목($F = 6.2$, $p = 0.016$)에서 유의성이 지속되었고, SSI 항목($F = 1.1$, $p = 0.297$)과 K-QOL 항목($F = 2.2$, $p = 0.145$)에서는 유의성이 사라졌다.

고불안군과 저불안군의 객관적, 생리학적 불안도 비교

HAMA 및 HRV 측정이 가능한 25명 중 고불안군은 8명, 저불안군은 17명이었다. 대상군 25명의 평균 CGI 점수는 3.1 ± 1.2점, HAMA 점수는 7.9 ± 6.2점으로, 두 군에서 유의미한 차이는 없었다. HRV 측정값의 세부 점수를 각각 비교하면, LF값(고불안군 4.1 ± 1.8점 ; 저불안군 5.3 ± 1.2점, $Z = -1.6$, $p = 0.110$), LF/HF ratio값(고불안군 4.0 ± 7.5점 ; 저불안군 1.6 ± 2.3점, $Z = -0.8$, $p = 0.440$)에서는 두 군의 유의미한 차이가 없었다. 반면 HF값(고불안군 3.8 ± 1.3점 ; 저불안군 5.4 ± 1.0점, $Z = -2.6$, $p = 0.007$)은 저불안군에 비해 고불안군에서 유의하게 낮은 값을 보였다.

불안과 충동성, 자살사고, 삶의 질 간의 상관관계

양극성 장애에서 동반된 불안과 다른 임상적 척도와와의 관계를 상관분석한 결과는 표 2와 같다. 주관적 불안도를 측정하는 K-BAI와 객관적 불안도를 측정하는 HAMA는 서로 유의한 양의 상관관계를 보였다($r = 0.439$, $p = 0.032$). 또한 HAMA와 삶의 질을 평가하는 K-QOL 사이에 유의한 음의 상관관계가 있었다($r = -0.488$, $p = 0.015$). 이는 임상가에 의해 불안 수준이 높게 평가될수록 양극성 장애 환자가 보고하는

삶의 질은 더 낮은 수준임을 의미한다. 반면 생리학적 불안도를 측정하는 HRV(LF, HF, LF/HF ratio)는 충동성, 자살사고 및 삶의 질 등과 유의한 수준의 상관성이 확인되지 않았다. 그 외, K-BIS와 SSI 사이에 유의한 양의 상관관계가 있었다($r = 0.444$, $p = 0.03$). 이는 양극성 장애에서 충동성이 높을수록 자살사고가 증가함을 의미한다. 상기 모든 상관분석 값들은 증상 심각도 CGI의 영향력을 통계적으로 보정한 결과들이다.

불안에 따른 전향적 추적관찰 결과

불안을 동반한 양극성 장애 환자를 대상으로, Kaplan-Meier 생존 곡선을 이용하여 기분 삽화 재발, 자살시도, 응급실 내원, 정신과적 입원 사건 발생을 전향적 추적관찰 하였다. 시간의 경과에 따라 고불안군과 저불안군간에 4가지 사건의 발생을 비교 분석하였다. 추적기간 동안 조증 삽화 발생률은 28.5%(14/49명), 우울증 삽화 발생률은 20.4%(10/49명), 자살 시도 발생률은 8.1%(4/49명), 응급실 내원 발생률은 16.3%(8/49명), 정신과적 입원 발생률은 14.2%(7/49명)이었다.

첫째, 고불안군은 저불안군에 비하여, 우울증 삽화 재발이 유의하게 빠르게 나타났다($p = 0.048$)(그림 1). Cox의 비례위험모형을 이용하여 우울증 삽화 재발의 매개요인을 확인해 보고자 하였다. 그 결과, 불안도(K-BAI)의 통계적 유의성은 사라졌다. 불안도 외에 다른 임상적 인자들(K-BIS, SSI, K-QOL, HAMA, HRV)을 매개인자로 각각 투입하여 상대위험도를 구해본 결과, 자살사고(SSI)만이 우울증 삽화의 재발을 유의하게 예측하는 것으로 나타났다[$p = 0.029$, HR = 1.089, 95% confidence interval(CI) = 1.009~1.177]. 우울삽화의 재발을 유의하게 예측하는 인자로 확인된 자살사고(SSI)가 심할수록 우울증 삽화 재발의 상대위험도가 1.089배 높은 경향을 보이는 것이, Cox의 비례위험모형에서 확인되었다.

둘째, 자살시도 발생에 있어 고불안군과 저불안군 간의 차이를 분석한 결과, 고불안군에서 자살시도 발생이 빠른 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.12$)(그

Table 2. Partial correlation analysis between K-BIS, SSI, K-QOL, K-BAI, HAMA, and LF/HF ratio scores in bipolar disorder groups (adjusted for CGI)

	K-BIS	SSI	K-QOL	K-BAI	HAMA	LF/HF ratio
K-BIS	1					
SSI	0.444*	1				
K-QOL	-0.348	-0.344	1			
K-BAI	0.318	0.257	-0.365	1		
HAMA	0.115	0.374	-0.488*	0.439*	1	
LF/HF ratio	0.078	-0.072	-0.076	0.201	0.348	1

* : $p < 0.05$. K-BIS : Korean Barret Impulsiveness Scale-11-Revised, SSI : Scale for Suicide Ideation-Beck, K-QOL : Korean version of WHO Quality of Life Scale abbreviated version, K-BAI : Korean version of Beck Anxiety Inventory, HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale, LF/HF ratio : Low frequency/high frequency ratio, CGI : Clinical Global Impression-Bipolar Illness-Overall Severity

림 2). Cox의 비례위험모형을 이용하여 자살시도 발생의 위험요인을 확인한 결과, 불안의 효과는 통계적으로 유의하지 않았다. 또, 불안도 외에 다른 임상적 인자들인 K-BIS, SSI, K-QOL, HAMA, HRV를 각각 투입하여 분석한 결과, 충동성(K-BIS)만이 자살시도를 유의하게 예측하는 것으로 나타났다($p = 0.036$, HR = 1.089, 95% CI = 1.006~1.180). 충동

성이 높을수록 자살시도 발생의 상대위험도가 1.089배 높은 경향을 보였다. 반면, 응급실 내원, 입원 발생에 있어 시간 경과에 따른 고불안군과 저불안군간의 유의한 차이는 없었다.

양극성 장애 환자에서 객관적(HAMA), 생리학적 불안도(HRV)가 장기적으로 질병의 경과에 미치는 영향에 대해서 생존분석을 한 결과, 4가지 사건의 발생에 있어 유의성은 나타나지 않았다.

고찰

본 연구에서는 전향적 추적 관찰을 통해, 불안증상이 양극성 장애의 경과에 미치는 영향에 대해 알아보았다. 양극성 장애에서 불안도가 높은 경우 우울증 삽화 재발이 유의하게 빠르게 나타났으며, 자살사고는 우울증 삽화의 재발을 매개하는 인자로 확인되었다. 불안도가 높은 경우 자살시도 발생이 빠른 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 충동성은 양극성 장애에서 자살시도 발생을 매개하는 인자로 나타났다.

추적 관찰에 앞서 불안을 동반한 양극성 장애 환자의 임상 인자를 조사한 결과, 불안이 낮은 군에 비해 높은 군에서 질병 심각도, 충동성, 자살위험도가 높고, 삶의 질이 낮게 나타났다. 질병 심각도의 영향을 보정한 후에도, 불안도가 높은 양극성 장애 환자군에서 충동성이 여전히 유의하게 높았고 ($F = 6.2$, $p = 0.016$), 유의성은 사라졌지만 낮은 삶의 질이 시사되었다($F = 2.2$, $p = 0.145$). 양극성 장애의 심각도와 관계없이 불안이 높을수록 충동성이 높다는 본 연구의 결과는, 최근 활발히 진행되고 있는 연구들과 일맥상통한다. 215명의 안정된(euthymic) 양극성 장애 환자들에서 충동성이 심할수록 정신과적 입원 및 자해 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다.³⁰⁾ 특히, 불안을 동반한 양극성 장애 환자를 대상으로 한 연구결과,⁸⁾ 하고자 하는 일에 초점을 맞추는 정도를 평가하는 주의 충동성과, 심사숙고하거나 계획하는 정도를 평가하는 무계획 충동성이 증가한 것으로 나타났다. 결과적으로 행동의 결과를 고려하는 능력이 결핍되어(lack of future orientation)¹¹⁾ 삶이 황폐화되는 임상경과를 보인다. 본 연구는, 양극성 장애의 다양한 임상적 증상 및 특징들을 정량화하여 평가하였을 뿐 아니라, 임상적 증상에 영향을 미치는 질병의 심각도를 보정함으로써 개별 임상적 인자와 불안증상과의 관련성을 보다 정확히 분석하였다는 강점을 가지고 있다. 이러한 결과는 기분증상이 조절됨에도 불구하고 높은 불안 및 충동성을 보이는 양극성 환자를 치료하는 데 있어 임상적 관심이 필요함을 시사한다.

본 연구에서 불안의 생리학적 지표인 HRV를 살펴보았을

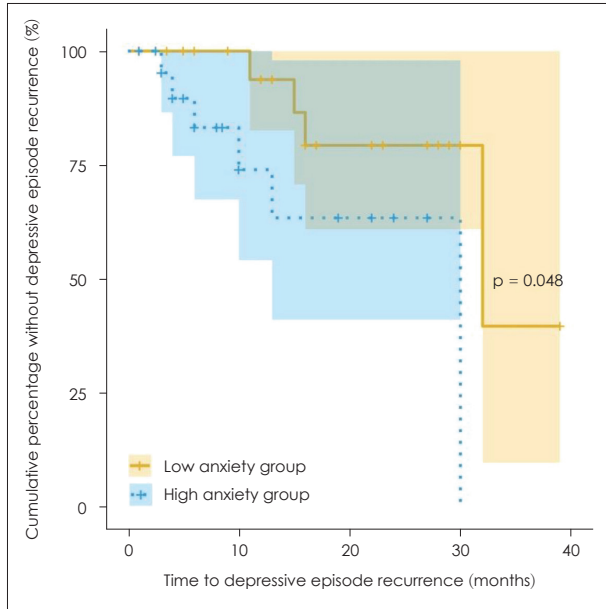


Fig. 1. Kaplan-meier curve showing depressive episode recurrence in 49 bipolar patients according to two patient groups, high anxiety (K-BAI ≥ 16) versus low anxiety (K-BAI < 16). p-value (log-rank). K-BAI : Korean version of Beck Anxiety Inventory.

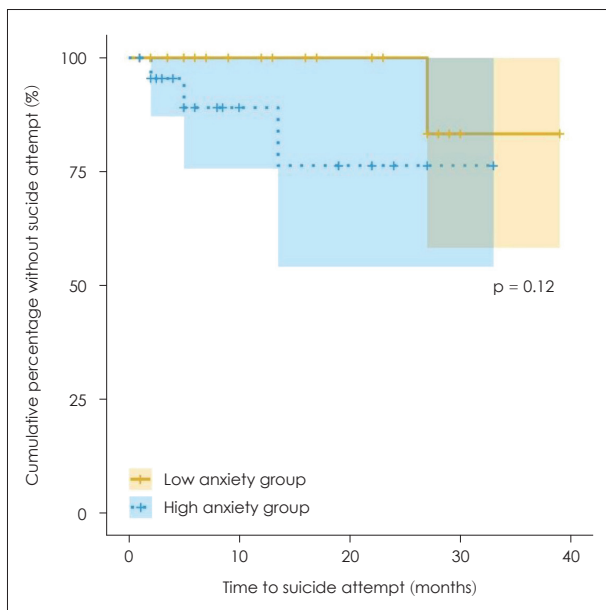


Fig. 2. Kaplan-meier curve showing suicide attempt in 49 bipolar patients according to two patient groups, high anxiety (K-BAI ≥ 16) versus low anxiety (K-BAI < 16). p-value (log-rank). K-BAI : Korean version of Beck Anxiety Inventory.

때, 양극성 장애 환자의 주관적 불안도가 높을수록 HF값이 유의하게 낮게 나타났다. 불안장애와 주요 우울증 대상의 많은 연구들에서 HF값의 감소가 비교적 일관되게 보고되었다.²⁷⁾³¹⁾ 그러나, 양극성 장애 환자를 대상으로 한 HRV 연구는 그 수가 많지 않을 뿐만 아니라, 연구 결과들이 일관되지 않은 편이다.³²⁾³³⁾ 더구나, 양극성 장애 환자의 불안도에 따른 HRV에 관한 선행연구가 드문 상황에서, 본 연구의 생리학적 자료들이 양극성 장애에 대한 가치있는 임상적, 학문적인 자료가 될 것이다.

양극성 장애에서 동반된 불안과 충동성, 자살사고 및 삶의 질 등과 같은 임상적 척도와의 관계를 상관분석을 통해 살펴 보았을 때, 객관적 불안 수준이 높게 평가될수록 양극성 장애 환자의 삶의 질은 더 낮아지는 것으로 나타났다. 불안장애가 공존할 경우 양극성 장애 환자의 삶의 질이 유의하게 낮았으며, 자살시도, 잦은 재발, 알코올 남용 등 정신적 영역의 불량한 예후를 보인다는 보고가 있다.³⁴⁾ 기존 연구⁹⁾들은 대부분 불안장애의 공존여부를 기준으로 한 반면, 본 연구는 불안장애의 공존여부(lifetime)와 관계없이, 객관적으로 측정된 불안도가(current) 높은 경우 삶의 질이 낮음을 확인하였다는 것이 차별점이다. 반면 생리학적 불안도를 측정하는 HRV는 임상적 척도들과 유의한 수준의 상관이 확인되지 않았다. 그 외, 양극성 장애에서 충동성이 높을수록 자살위험도가 증가함을 보여, 이는 기존의 연구 결과들과 일치하였다.³⁰⁾

전향적 추적관찰을 통해, 불안증상이 양극성 장애 경과에 미치는 영향에 대해 Kaplan-Meier 생존분석을 한 결과, 불안도가 높은 양극성 장애 환자는 불안도가 낮은 군에 비해 우울증 삽화의 재발이 유의하게($p = 0.048$) 빠른 것으로 나타났다. 이는 불안장애가 있거나 현재 불안증상을 보이는 양극성 장애 환자에서, 우울 삽화의 재발이 앞당겨지고 회복이 느리다는 최근 논문의 결과와 일치한다.⁵⁾ 단, 선행연구에서는 동반된 불안증상을 정량적으로 평가하지 않았고, 주관적 및 객관적 불안도 구분되지 않는 제한점이 있었는데, 본 연구에서는 이를 보완하였다. 그리고, 양극성 우울 삽화 경과에서, 잔여 우울증상보다 잔여 불안증상이 우울삽화 재발을 더 잘 예측한다는 최근 다른 연구³⁵⁾는 본 연구 결과와 맥락을 같이 하며, 양극성 장애의 우울삽화 재발을 막기 위해 불안증상 치료에도 관심을 기울여야 함을 시사한다. 아울러, Cox의 비례위험모형을 이용한 추가 생존분석을 통해, 자살사고는 우울증 삽화 재발의 상대위험도를 1.089배 높이는 매개인자로 확인되었다($p = 0.029$). 우울증 관련 연구에서, 다른 우울 증상들에 비하여 자살사고는 다음 삽화시에도 유의하게 반복된다고 하며, 한번 자살사고가 발생하면 사고 및 인지 처리 과정에 관여하여 다음 삽화에도 자살사고가 쉽게 재현된다고

한다.³⁶⁾ 본 연구 결과를 이에 적용한다면, 불안도가 높은 양극성 장애 환자에서 자살위험도가 매개인자가 되어, 기분삽화로부터 회복된 이후에도 스트레스 사건을 마주했을 때 인지왜곡을 통해 우울삽화가 재발할 가능성이 클 것으로 생각된다.

또한, 불안증이 양극성 장애 환자의 자살시도에 미치는 영향에 대해 Kaplan-Meier 생존분석을 수행한 결과, 불안도가 높은 군은 낮은 군에 비하여 자살시도가 많고 빠른 경향성을 보였다($p = 0.12$). 이는 불안장애를 진단받은 적이 있는 경우 과거에 자살을 시도했을 확률이 2배 이상이며, 현재 불안장애가 있을 경우 자살사고가 2배 이상 심하여 향후 자살행동의 가능성이 더 높다는 기존 연구³⁷⁾와 일치한다. 본 연구에서 평균 12개월의 추적기간 동안 자살 시도 발생률은 8.1% (4/49명)로, 추적기간이 더 길다면 혹은 대상군의 수가 더 모 집된다면 보다 유의한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 자살시도를 한 4명 중 불안도가 높은 3명은 모두 13개월 이내 자살시도를 하였고, 이것은 임상적으로 퇴원 후 1년 이상 양극성 장애 환자의 자살위험성을 유심히 관찰해야 함을 의미할 수 있다. 또한 충동성은 불안한 양극성 장애 환자에서 자살시도의 상대위험도를 1.089배 높이는 매개인자로 나타났다($p = 0.036$). 이러한 결과는 충동조절장애가 있는 경우 자살사고를 실행에 옮길 위험비가 4.8배라는 기존의 보고³⁸⁾와 일치한다.

양극성 장애 환자에서 객관적, 생리학적 불안도가 장기적으로 질병의 경과에 미치는 영향에 대해서는, 뚜렷한 유의성이 관찰되지 않았다. 다만, 본 연구에서 양극성 장애 환자의 높은 불안은 HF 감소와 유의한 연관성($p = 0.007$)을 보이는 것으로 나타났으므로, HF의 변화와 상호 연관된 지표인 LF/HF ratio, LF의 변화 역시 추적기간을 더 길게 하거나 대상군 수를 확대한 후속연구에서 양극성 장애의 경과와 관련지어 관찰할 필요가 있겠다.

기존 연구들에서 HRV 측정을 통해 양극성 장애 환자의 자율신경계의 조절이상성이 있음은 공통적으로 확인되었으나,¹⁴⁻¹⁶⁾³⁹⁾ 이질적인 연구 대상, 연구 방법, 현 기분 증상, 측정 시간 등의 연구조건이 달라 세부적인 지표에서는 통일된 결과를 보이고 있지 않다. 본 연구 역시 HRV를 측정된 대상군의 수가 25명으로 적고, 참여자들의 기분 상태(mood state)가 동질적이지 않아 불안과 HRV 사이의 유의성이 측정되지 않았을 가능성이 있다. 한편, 본 연구자들은 2020년 선행 연구에서⁴⁰⁾ 양극성 장애 환자에서 불안도가 높을수록 좌측 중간전두뇌이랑(Lt. middle frontal gyrus)의 회색질 부피가 감소하였음을 보고하였다. 이로 미루어 볼 때 양극성 장애의 불안은 HRV에 반영되는 자율신경계 변화뿐만 아니라, 감정조절과 관련된 편도체 및 변연구조물과 밀접하게 연관된 전전두

업 부위의 변화⁴¹⁾ 또한 일으키므로, HRV만으로 양극성 장애 환자의 불안요소를 측정하는 것에 한계가 있을 수 있다.

그리고, 불안 증상은 순수 조증에 비해 혼재성 조증에서 두드러지며,⁴²⁾ 우울증에서도 조증이 혼재하는 정도와 상관관계를 보인다.⁴³⁾ 혼재성 삽화의 불안이 과각성(hyperarousal)을 반영하는 것이라는 주장⁴⁴⁾은 추후 양극성 장애의 불안 메커니즘에 관한 특이적인 연구가 지속되어야 함을 시사한다. 본 연구에서는 양극성 장애 환자의 불안을 생리학적으로 측정하여 기전을 이해하고자 하였고, 추후 다각적인 방법으로 불안을 이해하고자 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 장점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 양극성 장애 환자의 경과를 전향적으로 추적 관찰한 연구이다. 양극성 장애와 같은 기분장애는 기분 삽화의 만성적 재발이라는 특징적 경과를 보이므로, 전향적 추적 관찰이 적합한 연구방법으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고, 시간과 비용이 많이 들고 추적 중단 비율이 높은 고난이도의 연구방법이므로, 현재까지 다수 연구는 후향적 또는 횡단면적 연구 방법론을 사용하였다. 이에, 본 연구는 불안이 양극성 장애의 질병경과에 미치는 영향에 대해서 이루어진 국내에서의 첫번째 전향적 관찰 연구라 할 수 있겠다. 둘째, 양극성 장애 환자의 경과를 평균 4개월이라는 비교적 짧은 간격으로 규칙성을 가지고 평가한 연구이다. 양극성 장애는 2년 6개월의 경과 기간 동안 평균 3.6회 재발할 정도로 주기성이 높은 질환으로 평균 삽화간격은 약 0.71년이라는 국내 보고가 있다.⁴⁵⁾ 주기성이 특징인 질환의 경과를 볼 때, 추적 간격이 너무 길지 않아야 임상적 특징을 충분히 관찰할 수 있다. 추적 간격이 6개월, 18개월, 5년 등으로 간격이 긴 편⁴⁶⁾인 기존 연구에 비해, 본 연구는 평균 12.5개월의 기간동안 평균 약 3회 방문 평가를 실시하여 질병의 특성을 충분히 반영한 장점을 가진다. 셋째, 본 연구는 양극성 장애에서 불안 요소를 주관적, 객관적, 생리학적 요소로 다각적으로 접근한 첫 연구이다. 기존의 연구들은 양극성 장애에서 동반된 불안요소에 대해 불안장애 이력이나 진단을 동반하는지 여부에 대해 주로 평가하였고, 현재의 불안증상에 대한 조사를 한 연구는 많지 않았다. 또한 이전 관련 연구들은, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision(DSM-IV-TR)에 의해 진단된 불안장애가 공존하는 양극성 환자들을 대상으로 하였기 때문에 강박장애, 외상후 스트레스 장애와 같이 DSM-5 상에서는 더 이상 불안장애가 아닌 질환들이 포함되어 있다. 그리고, 보호자나 환자의 정보에 의거해 불안장애 이력을 얻는 경우, 자료의 정확성이 낮아질 수 있는 단점이 있다. 이에 본 연구는, 공인된 척도를 사용하여 현재 환자가 겪고 있는 불안증에 대해 종합적으로 정량적 평가를 한 첫 연구라는데

의의가 있겠다.

본 연구의 의의에도 불구하고 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 특정 정신건강의학과 전문병원에서 모집한 환자군으로 연구 결과를 양극성 환자 전체로 일반화하기에는 대표성 측면에서 부족한 점이 있다. 같은 맥락에서 대부분(86%) 외래 통원 치료 환자들로서 환자들이 증상 및 약물의 변화가 비교적 심하지 않은 환자들이라는 것 또한 제한점으로 생각된다. 또한 여성(83.7%)의 비율이 높았는데, 본 연구는 2형 양극성 장애 환자의 참여비율이 더 높았으며, 그 중에서도 여성에서 더 많은 것으로 보고된 혼재성 우울양상이 동반된 경조증 및 급속순환형을 보이는 환자들이 많아 성별의 치우침이 있었다. 둘째, 본 연구에서는 환자군의 기본 상태가 동질적이지 않았다. 기존연구들¹¹³⁾에 따르면 양극성 장애의 경과와 기본 상태와 상관없이 불안장애 또는 불안증상 여부에 따라 불량한 예후를 보였으며, 본 연구에서는 통계적 보정을 거쳐 증상 심각도의 영향을 최소화하고자 하였다. 셋째, HRV, HAMA를 측정할 집단은 25명으로 그 수가 적은 편이어서 대상군을 기본 삽화에 따라 나누어 비교해볼 수 없었다. 그러나 2018년 임상고찰 논문³²⁾에 따르면 최근 15년간 양극성 장애 환자를 대상으로 수행된 HRV 측정연구들은 대부분 20~30명대의 대상군으로 수행되었다. 본 연구가 중간분석연구인 점을 감안하면 후속연구 설계시 시사점을 줄 수 있는 환자수로 볼 수 있다. 넷째, HRV에 영향을 미칠 수 있는 흡연, 음주, 커피, 운동, 심혈관계 질환 등의 교란변수를 통제하지 않았다. 그러나 2명의 고혈압 병력이 있는 환자 외 고혈압, 고지혈증 또는 심근경색증이 있는 피험자는 없었다. 환자군의 평균 연령은 27세로 50세 미만에서만 모집하였기 때문에 통상적으로 낮은 HF를 보이는 노인을 포함하지 않아 심혈관계 질환 및 연령에서는 비교적 이질성이 낮은 군으로 볼 수 있겠다. 후속연구에서는 정신의학 분야에서의 HRV 연구를 표준화하기 위해 Quintana 등⁴⁷⁾이 제시한 Guideline for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability 체크리스트를 참고한다면 해외연구와의 비교가 용이하고 해석의 정확도를 향상시킬 수 있겠다.

이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구 결과는 양극성 장애 환자의 경과를 예측하는데 있어 의미있는 임상적 자료가 될 것이며, 관련 후속 연구를 계획하거나 진행할 때 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 국내에서 최초로 양극성 장애의 경과에 불안이 미치는 영향을 전향적으로 평가하였으며, 불안 증상을 주관적, 객관적, 생리학적 요소로 다각적으로 접근한 연구라는데 그 의의가 있다고 하겠다. 본 연구 결과 양극성 장애 환자들은 증상의 심각도와 관계없이 불안도가 높을수록 충동성이

증가함을 알 수 있었다. 또한 불안도가 높을수록, HF가 낮아 부교감신경계의 활성이 저하되어 있음을 알 수 있었다. 충동성과 자살사고는 유의한 양의 상관관계가 있었으며, 객관적 불안도와 삶의 질은 유의한 음의 상관관계가 있었다. 불안도가 높은 경우 우울증 삽화 재발이 유의하게 빠르게 나타났으며, 자살사고는 우울증 삽화의 재발을 유의하게 예측하는 매개인자로 나타났다. 불안도가 높은 경우 자살시도 발생이 빠른 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 충동성은 자살시도 발생을 유의하게 예측하는 매개인자로 나타났다. 불안은 다양한 측면으로 양극성 장애의 경과에 부정적 영향을 미치나, 그 기전은 불명확한 상태이다. 양극성 장애의 경과에 대한 이해와 환자의 치료를 위해, 앞으로도 전향적 추적 관찰하는 연장연구나 후속연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어: 불안·양극성 장애·전향적 추적연구·심박변이도·우울삽화 재발

Acknowledgments

본 논문은 2020년도 국립정신건강센터 임상연구사업(과제번호 2020-12)의 지원을 받아 수행된 연구임.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Dong Yeon Park. Data curation: Soojeong Kim, So Jeong Kim. Formal analysis: Soojeong Kim, So Jeong Kim, Wonhye Lee. Investigation: Soojeong Kim, Hye Hyun Song. Methodology: Soojeong Kim, So Jeong Kim, Wonhye Lee. Project administration: Dong Yeon Park. Resources: Hye Hyun Song, Myong-Wuk Chon, Dong Yeon Park. Software: So Jeong Kim. Supervision: Myong-Wuk Chon, Yoon Young Nam, Dong Yeon Park. Writing—original draft: Soojeong Kim, Dong Yeon Park. Writing—review & editing: Dong Yeon Park.

ORCID iDs

Soojeong Kim <https://orcid.org/0000-0002-4705-1599>
 So Jeong Kim <https://orcid.org/0000-0003-4970-4116>
 Hye Hyun Song <https://orcid.org/0000-0003-3021-0634>
 Wonhye Lee <https://orcid.org/0000-0001-5464-3069>
 Myong-Wuk Chon <https://orcid.org/0000-0002-1800-1517>
 Yoon Young Nam <https://orcid.org/0000-0002-9056-2212>
 Dong Yeon Park <https://orcid.org/0000-0002-6972-722X>

REFERENCES

- 1) Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161:2222-2229.
- 2) Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:710-717.
- 3) Zutshi A, Reddy YC, Thennarasu K, Chandrashekar CR. Comorbidity of anxiety disorders in patients with remitted bipolar disorder.

- 4) Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006;189:20-25.
- 5) Shah S, Kim JP, Park DY, Kim H, Yuen LD, Do D, et al. Lifetime anxiety disorder and current anxiety symptoms associated with hastened depressive recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2017;219:165-171.
- 6) Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003;64:331-335.
- 7) Wu HI, Chang YH, Lai CC, Wu JY, Chen SL, Chu CH, et al. The effect of comorbid anxiety disorder on neuropsychological function in bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1841-1845.
- 8) Taylor CT, Hirshfeld-Becker DR, Ostacher MJ, Chow CW, LeBeau RT, Pollack MH, et al. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22:868-876.
- 9) Albert U, Rosso G, Maina G, Bogetto F. Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Affect Disord* 2008;105:297-303.
- 10) Bellani M, Hatch JP, Nicoletti MA, Ertola AE, Zunta-Soares G, Swann AC, et al. Does anxiety increase impulsivity in patients with bipolar disorder or major depressive disorder? *J Psychiatr Res* 2012;46:616-621.
- 11) Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, et al. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2007;100:227-231.
- 12) Das A. Anxiety disorders in bipolar I mania: prevalence, effect on illness severity, and treatment implications. *Indian J Psychol Med* 2013;35:53-59.
- 13) Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, Endicott J, Schettler PJ, Judd LL. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1238-1243.
- 14) Chang HA, Chang CC, Kuo TB, Huang SY. Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: differences in heart rate variability. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:351-360.
- 15) Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:138-143.
- 16) Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010;44:168-176.
- 17) Moon E, Lee SH, Kim DH, Hwang B. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:137-143.
- 18) Vandembroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med* 2008;5:e67.
- 19) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub;2013.
- 20) Yoo SW, Kim YS, Noh JS, Oh KS, Kim CH, Namkoong K, et al. Validity of Korean version of the mini-international neuropsychiatric interview. *Anxiety and Mood* 2006;2:50-55.
- 21) Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73:159-171.
- 22) Lee SR, Lee WH, Park JS, Kim SM, Kim JW, Shim JH. The study on reliability and validity of Korean version of the Barratt Impulsiveness Scale-11-Revised in nonclinical adult subjects. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:378-386.

- 23) Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:343-352.
- 24) Min SK, Kim KI, Lee CI, Jung YC, Suh SY, Kim DK. Development of the Korean versions of WHO Quality of Life scale and WHO-QOL-BREF. *Qual Life Res* 2002;11:593-600.
- 25) Lee HK, Lee EH, Hwang ST, Hong SH, Kim JH. Psychometric properties of the beck anxiety inventory in the community-dwelling sample of Korean adults. *Korean J Clin Psychol* 2016;35:822-830.
- 26) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
- 27) Kemp AH, Quintana DS, Felmingham KL, Matthews S, Jelinek HF. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7:e30777.
- 28) Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009;11:453-473.
- 29) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
- 30) Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Ruiz V, Brat M, et al. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:266-276.
- 31) Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Front Psychiatry* 2014;5:80.
- 32) Carr O, de Vos M, Saunders KEA. Heart rate variability in bipolar disorder and borderline personality disorder: a clinical review. *Evid Based Ment Health* 2018;21:23-30.
- 33) Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:511-519.
- 34) Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry* 2007;52:175-181.
- 35) Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD, DeRubeis RJ. Residual anxiety may be associated with depressive relapse during continuation therapy of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2018;227:379-383.
- 36) Williams JMG, Crane C, Barnhofer T, Van der Does AJW, Segal ZV. Recurrence of suicidal ideation across depressive episodes. *J Affect Disord* 2006;91:189-194.
- 37) Simon NM, Zalta AK, Otto MW, Ostacher MJ, Fischmann D, Chow CW, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41:255-264.
- 38) Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol psychiatry* 2010;15:868-876.
- 39) Chang HA, Chang CC, Tzeng NS, Kuo TB, Lu RB, Huang SY. Heart rate variability in unmedicated patients with bipolar disorder in the manic phase. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:674-682.
- 40) Song H, Chon MW, Ryu V, Yu R, Lee DK, Lee H, et al. Cortical volumetric correlates of childhood trauma, anxiety, and impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2020;17:627-635.
- 41) Almeida JR, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashemi L, Kerr N, et al. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res* 2009;171:54-68.
- 42) Cassidy F. Anxiety as a symptom of mixed mania: implications for DSM-5. *Bipolar Disord* 2010;12:437-439.
- 43) Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller GF. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. *World Psychiatry* 2009;8:166-172.
- 44) Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry* 2013;170:31-42.
- 45) Lee DE, Jo SH, Kim CY, Han OS. Course of patients with bipolar disorder after hospitalization: a 2.5-year follow-up. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:703-710.
- 46) Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:652-661.
- 47) Quintana DS, Alvares GA, Heathers JAJ. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry* 2016;6:e803.