

양극성장애에서의 공존 불안

김경원^{1,2} · 문은수^{1,2}

¹부산대학교병원 정신건강의학과 및 의생명연구소, ²부산대학교 의과대학 정신건강의학교실

Comorbid Anxiety in Bipolar Disorder

Kyungwon Kim^{1,2} and Eunsoo Moon^{1,2}

¹Department of Psychiatry and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan,

²Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

ABSTRACT

This review article summarizes the main research findings on the presence of anxiety disorders in individuals with bipolar disorder. It examines the prevalence of comorbid anxiety disorders in bipolar disorder, which is generally high. Moreover, it explores the variations in comorbid anxiety across different subtypes of bipolar disorder. The article also investigates the clinical features, treatment, and prognosis associated with comorbid anxiety in bipolar disorder. It reveals that bipolar patients with comorbid anxiety exhibit complex clinical features, worse treatment outcomes, and a poorer prognosis. Given the significant impact of comorbid anxiety on clinical features, treatment outcomes, and prognosis, it is crucial to address this issue when treating individuals with bipolar disorder. Therefore, further research on the treatment of co-occurring anxiety in bipolar disorder patients is warranted. (Anxiety and Mood 2024;20(1):1-7)

KEYWORDS : Anxiety; Bipolar disorder; Comorbidity; Treatment outcome; Prognosis.

서 론

양극성장애는 조증삽화, 경조증삽화 및 주요우울삽화와 같은 기분증상을 보이는 질환이다. 그러나 임상 실제 환자에서는 기분증상 외에도 불안장애, 충동조절장애, 물질사용장애 등과 같은 다양한 공존질환을 보일 수 있다. 미국 일반인 구집단 9,282명을 대상으로 한 국립공존질환설문조사 연구에 따르면, 양극성장애 환자의 92.3%에서 하나 이상의 공존질환을 가지며, 3개 이상의 공존질환을 보이는 비율은 70.1%이었다.¹ 또한 61,392명의 일반인구집단을 대상으로 한 세계정신건강설문조사 연구에서도 양극성장애 환자의 76.5%에서 하나 이상의 공존질환을 보였고, 43.9%에서 3개 이상의 공존

질환이 있다고 보고하였다.² 이처럼 양극성장애 환자에서는 공존질환의 비율이 아주 높다고 볼 수 있다.

본 종설에서는 양극성장애 환자들이 가질 수 있는 다양한 공존질환 중에서 불안장애에 대한 내용들을 정리해 보고자 한다. 첫번째는 양극성장애에서의 불안장애의 공존율에 대한 연구결과들을 살펴보고, 양극성장애의 임상아형에 따라 불안장애의 공존율의 차이를 조사해보고자 한다. 두번째는 공존 불안과 기분증상과의 관련성에 대한 연구들을 찾아보고자 한다. 세번째는 공존 불안과 관련된 양극성장애의 임상적인 특성과 함께 공존 불안이 양극성장애의 치료경과과 예후에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 한다. 이 종설에서는 양극성장애와 공존불안의 관련성을 포괄적으로 이해할 수 있도록 하기 위해 공존불안의 범위를 확장하여 The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)에서는 불안장애로부터 분리된 강박장애와 외상후 스트레스장애에 대한 부분들도 포함시키고자 하였다.

Received : November 27, 2023 / Revised : January 10, 2024

Accepted : January 10, 2024

Address for correspondence

Eunsoo Moon, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

Tel : +82-51-240-7303, Fax : +82-51-248-3648

E-mail : esmun@hanmail.net

본 종설의 내용은 2023년도 대한불안학회 추계학술대회에 구연 발표되었음.

본 연구는 2023년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

본 론

양극성장애에서 불안장애 공존율

양극성장애 환자에서 불안장애의 공존율은 여러 연구들에서 조사된 바 있다. 관련된 연구들 중에서 주요 연구결과들을 살펴보면, 양극성장애 환자의 30.2%–74.9%에서 하나 이상의 불안장애를 보였다(Figure 1, Table 1).¹⁻⁴ 불안장애 진단별 공존율을 살펴보면, 공황장애는 7.7%–25.5%, 범불안장애는 20.5%–29.6%, 사회공포증은 8.9%–37.8%, 특정공포증은 12.9%–35.5%로 각각 보고되었다. 한편, 강박증의 공존율은 12.5%–13.6%이었고 외상후스트레스장애의 공존율은 18.9%에서 24.2%이었다. 국내 연구결과에 의하면, 양극성장애 환자에서 공황장애 공존율은 12.7%, 사회공포증은 8.9%, 특정공포증은 12.9%로 각각 보고되었고, 강박증의 공존율은 13.2%이었다.⁴

양극성장애의 진단아형 별로 불안장애의 공존율을 구분해서 분석한 미국공존질환설문조사연구결과에 따르면(Table 1), 양극성I형장애 환자에서 공황장애는 29.1%, 범불안장애는 38.7%, 사회공포증은 51.6%, 특정공포증은 47.1%, 강박증은 25.2%, 외상후스트레스장애는 30.9%이었다.¹ 반면에 양극성II형장애 환자에서 조사한 결과에 의하면, 공황장애는 27.2%, 범불안장애는 37.0%, 사회공포증은 54.6%, 특정공포증은 51.1%, 강박증은 20.8%, 외상후스트레스장애는 34.3%이었다.¹ 역치하양극성장애에서 불안장애 공존율을 분석하였을 때, 공황장애는 13.1%, 범불안장애는 22.3%, 사회공포증은 24.1%,

특정공포증은 23.3%, 강박증은 4.3%, 외상후스트레스장애는 16.5%이었다.¹ 하나 이상의 불안장애를 가진 경우는 양극성I형장애에서 86.7%로 조사되었고, 양극성II형장애에서 89.2%이었으며, 역치하양극성장애에서는 63.1%이었다.¹ 양극성I형장애와 양극성II형장애의 불안장애 공존율은 전반적으로 유사하였고, 역치하양극성장애의 불안장애 공존율은 양극성I형장애와 양극성II형장애에 비해 낮았다. 한편, 세계정신건강설문조사연구에 따르면, 양극성I형장애 환자에서 공황장애 공존율은 17.5%, 범불안장애 26.3%, 사회공포증 35.4%, 특정공포증 39.4%, 강박증 17.7%, 외상후스트레스장애 26.3%이었다.² 양극성II형장애 환자에서 공황장애 공존율은 16.8%, 범불안장애는 25.0%, 사회공포증은 36.3%, 특정공포증은 41.3%, 강박증은 11.8%, 외상후스트레스장애는 25%로 각각 조사되었다.² 역치하양극성장애 환자에서 공황장애 공존율은 6.5%, 범불안장애는 13.4%, 사회공포증은 18.3%, 특정공포증은 22.4%, 강박증은 10.1%, 외상후스트레스장애는 13.4%의 공존율을 보였다.² 하나 이상의 불안장애를 가진 경우는 양극성I형장애에서 76.5%이었고, 양극성II형장애에서 74.6%이었으며, 역치하양극성장애에서는 52.9%이었다. 이 연구결과도 미국공존질환설문조사연구와 유사하게 양극성I형장애와 양극성II형장애의 불안장애 공존율은 서로 비슷하였고, 역치하양극성장애 환자에서 불안장애 공존율이 가장 낮았다.² 국내 연구에서는 양극성I형장애 환자에서 공황장애 공존율이 7.7%, 사회공포증은 4.5%, 특정공포증은 9.9%, 강박증은 10.4%이었고, 하나 이상의 불안장애를 가진 경우는 22.5%이었다.⁴ 양극성II형장애에서는 공황

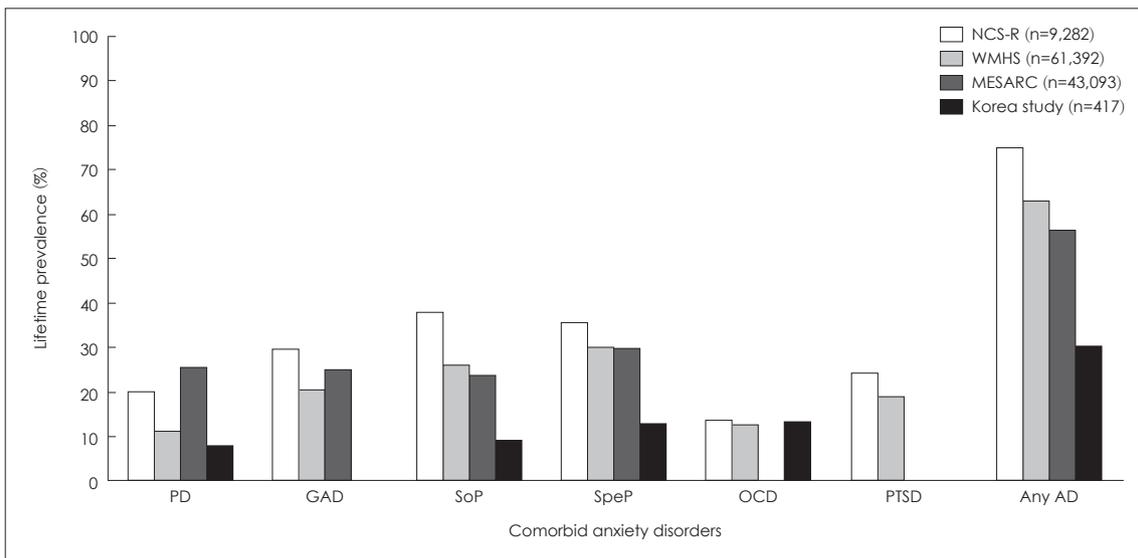


Figure 1. Lifetime prevalence of comorbid anxiety disorders in bipolar disorder. PD, panic disorder; GAD, generalized anxiety disorder; SoP, social phobia; SpeP, specific phobia; OCD, obsessive-compulsive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; Any AD, any anxiety disorders; NCS-R, National Comorbidity Survey Replication; WMHS, World Mental Health Survey; NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions.

Table 1. Lifetime prevalence of comorbid anxiety disorders according to subtypes of bipolar disorder

Study	Subtype of BP	Comorbid anxiety disorder						
		PD	GAD	SoP	SpeP	OCD	PTSD	Any AD
NCS-R (Merikangas et al., 2007) ¹	BP-I	29.1	38.7	51.6	47.1	25.2	30.9	86.7
	BP-II	27.2	37.0	54.6	51.1	20.8	34.3	89.2
	subBP	13.1	22.3	24.1	23.3	4.3	16.5	63.1
	Total BP	20.1	29.6	37.8	35.5	13.6	24.2	74.9
WMHS (Merikangas et al., 2011) ²	BP-I	17.5	26.9	35.4	39.4	17.7	26.3	76.5
	BP-II	16.8	25.0	36.3	41.3	11.8	25.0	74.6
	subBP	6.5	13.4	18.3	22.4	10.1	13.4	52.9
	Total BP	11.1	20.5	25.9	30.1	12.5	18.9	62.9
NESARC (Grant et al., 2005) ³	BP-I	25.5	25.0	23.7	29.7	-	-	56.3
Korea study (Baek et al., 2014) ⁴	BP-I	7.7	-	4.5	9.9	10.4	-	22.5
	BP-II	18.5	-	13.8	16.4	16.4	-	39.0
	Total BP	12.7	-	8.9	12.9	13.2	-	30.2

BP, bipolar disorder; BP-I, bipolar I disorder; BP-II, bipolar II disorder; subBP, subthreshold bipolar disorder; PD, panic disorder; GAD, generalized anxiety disorder; SoP, social phobia; SpeP, specific phobia; OCD, obsessive compulsive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; Any AD, any anxiety disorder; NCS-R, National Comorbidity Survey Replication; WMHS, World Mental Health Survey; NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions

장애는 18.5%, 사회공포증은 13.8%, 특정공포증은 16.4%, 강박증은 16.4%이었고, 하나 이상의 불안장애를 가진 경우는 39%이었다.⁴ 국내연구결과는 외국연구결과들과 다소 다르게 양극성I형장애 환자 보다 양극성II형장애 환자에서 불안장애의 공존율이 높았다. 일부 연구들은 양극성II형장애에서 불안장애의 공존율이 높다는 보고하고 있어 진단아형 간의 공존율의 차이에 대해서는 향후 연구결과들을 지켜볼 필요가 있다.⁵⁻⁷ 또한 외국연구결과들에 비해 국내연구에서 불안공존율이 다소 낮은 측면은 사회문화적 차이로 해석되기도 한다.^{4,8} 서구사회에 비해 한국을 비롯한 아시아사회는 불안증상을 잘 표현하지 않고, 진단의 기준이 엄격할 가능성이 있다.⁷

한편, 양극성장애와 주요우울장애를 서로 비교하였을 때 일부 불안장애의 공존율이 다르다는 보고가 있다. 이 연구에서 191명의 양극성장애와 269명의 주요우울장애 환자에서 불안장애의 공존율을 비교하였을 때, 공황장애와 범불안장애와 사회공포증의 공존율은 양극성장애와 주요우울장애 간에 서로 유의한 차이가 없었다.³ 하지만, 특정공포증과 강박증의 공존율은 양극성장애에 비해 주요우울장애에서 유의하게 더 높았고, 외상후스트레스장애의 공존율은 주요우울장애에 비해 양극성장애에서 유의하게 높았다.

기분증상과 공존불안의 관련성

공존 불안은 양극성장애의 기분삽화와 관련이 높았다.⁹ 전반적인 불안지수가 증가할수록 우울삽화를 보인 시간이 점점 증가하였고, 반면에 (경)조증삽화는 증가하지 않았다.⁹ 한편, (경)조증 유무에 따른 불안 공존율을 비교하였을 때, 광장공포

증을 동반한 공황장애에서는 (경)조증이 있을 때 불안 공존율은 42.9%이었고, (경)조증이 없을 때 불안 공존율은 57.1%를 보여 (경)조증이 있을 때 불안 공존율이 다소 낮았다.¹⁰ 그러나 사회공포증의 경우에는 (경)조증과 관련성이 있었다.¹⁰ (경)조증이 있을 때 불안 공존율은 5.3%, (경)조증이 없을 때 불안 공존율은 94.7%로 큰 차이를 보였다.¹⁰ 강박증의 경우에는 (경)조증이 있을 때 불안 공존율이 47.8%이었고, (경)조증이 없을 때 불안 공존율은 52.2%를 보여 (경)조증의 유무에 따른 차이를 보이지 않았다.¹⁰

양극성장애 발병시기에 따른 불안 공존율의 차이를 비교해 보았을 때, 광장공포증을 동반한 공황장애에서는 양극성장애 발병 전에 공황장애가 있었던 경우가 33.3%이었고, 동반발생한 경우는 28.6%, 양극성장애 발병 이후에 발생한 경우는 38.1%로 발병시기에 따른 차이가 거의 없었다.¹⁰ 사회공포증의 경우, 양극성장애 발병 이전에 사회공포증이 있었던 경우가 94.7%이었고, 동반발생한 경우는 0%, 양극성장애 발병 이후에 발생한 경우는 5.3%로 큰 차이를 보였다.¹⁰ 강박증의 경우에는 양극성장애 발병 이전에 발생한 경우가 52.2%, 동반발생한 경우가 4.3%, 양극성장애 발병 이후에 발생한 경우가 43.5%로 차이를 보였는데, 특히 동반발생한 경우가 가장 낮았다.¹⁰ 이처럼 공존 불안이 우울증상이나 조증증상과 관련되어 드러나는 경우가 있다.

한편, 양극성장애에서의 공존 불안은 기분증상이 관해된 시기에도 확인되었다. 양극성장애의 기분증상이 관해된 정상 기분 상태일 때 불안장애의 공존율은 34.7%이었다.¹¹ 불안장애 진단 별로 조사결과를 살펴보면, 공황장애의 공존율은 5.2%,

광장공포증은 6.8%, 범불안장애는 11.6%, 사회공포증은 9.7%, 특정공포증은 9.7%, 강박증은 7.1%, 외상후스트레스장애는 2.9%이었다.¹¹ 일반인구 집단과 비교한 메타분석에서도 양극성장애에 관해기의 불안장애의 발병위험률(Risk Ratio=4.60)이 일반인구집단에 비해 유의하게 높았다.¹¹ 이러한 결과를 고려할 때, 양극성장애에서는 기분증상과 독립적으로 불안장애가 발병할 위험성이 높다고 볼 수 있겠다.

양극성장애와 불안장애의 높은 공존율을 설명하기 위한 다양한 가설들이 있지만, 크게 분류하여 세 가지로 요약해보면 다음과 같다.¹² 첫번째 가설로는 이 두 가지 질환은 병태생리학적으로는 별개인 두개의 질환이며 우연히 공존하였다고 보는 것이다. 두번째 가설로는 두 질환은 별개의 질환이지만 병태생리학적으로 깊은 관련성을 가진다고 보는 것이다. 세번째로는 이 두 질환이 서로 다른 표현형을 보이지만, 근본적으로는 동일한 병태생리를 가진다는 것이다. 하지만, 첫 번째 가설은 양극성장애에서 불안장애의 공존율이 일반인구집단에 비해 일관되게 높은 것으로 보고되는 점을 고려할 때 가능성이 낮다고 볼 수 있다. 양극성장애와 불안장애와 관련된 뇌신경영역이 서로 중복되고, 신경생물학적 연구결과들 중에서 유사한 결과들이 있지만, 서로 다른 측면들에 대한 연구들도 분명히 있는 점을 볼 때 세 번째 가능성도 높지는 않다. 현재까지의 연구결과로 볼 때, 두 번째 가설의 가능성이 가장 높지만, 최종적인 결론을 내리기 위해서는 보다 많은 연구결과들이 축적될 필요가 있겠다. 최근에는 양극성장애와 공존불안의 관련성을 신경염증가설을 토대로 설명하려는 시도도 있다.¹³

공존 불안이 있는 양극성장애의 임상적 특성

공존 불안은 양극성장애의 임상양상에 양극성장애 환자에서 불안이 공존하는 경우는 임상경과가 심한 경우가 많다(Table 2). 불안장애가 공존하는 양극성장애는 그렇지 않은 경우에 비해 발병시기가 빠르다.¹⁴⁻¹⁸ 또한 공존불안이 있는 양극성장애는 기분삽화의 수가 더 많았다. 우울삽화가 많거나 우울증상이 심한 경우가 제일 많았다.^{9,15,16,19-25} 한편, (경)조증삽화나 (경)조증증상이 많거나 심한 경우도 보고된 바 있고,^{15,21,26} 혼재형삽화 수가 유의하게 많았다는 보고도 있다.^{20,21} 공존 불안이 있는 경우 양극성장애 환자가 자주 보이는 양상으로는 과수면, 수면장애, 대인관계 민감성, 병적 죄책감, 반추, 정신병적 양상, 급속순환형이 보고되었다.^{21,27-30} 또한 충동성이나 적대감도 많았고,^{22,31,32} 자살사고나 자살시도의 위험성도 높았다.^{16,21,22,33-38} 양극성스펙트럼장애 환자에서 공존불안은 기억력이나 실행능력저하에도 영향을 주었다.³⁹ 공존 불안장애를 가진 양극성 장애 환자는 스트레스를 많이 겪고 있고 어린시절 트라우마를 겪은 경험도 많았다.^{22,30,36,40} 공존질환이 있는 경우는 과민성 기분기질이나

Table 2. Clinical features related to comorbid anxiety in bipolar disorder

Variables
Earlier age of onset of BD
Increased number of total mood episodes
Increased number of mixed episodes
Increased number of manic/hypomanic episodes
Increase manic/hypomanic symptom severity
Increased number of depressive episodes
Increase depressive symptom severity
Hypersomnia
Sleep disturbance
Interpersonal sensitivity
Pathological guilty feeling
Increased rumination
Psychotic features
Rapid cycling
Increased impulsivity
Increased hostility
Increased suicidal ideation
Greater risk of a suicide attempt
Neuropsychological impairment: memory impairment, executive dysfunction
More stressors
Childhood trauma or adversity
Irritable temperament
Depressive temperament
Greater risk of alcohol use disorder
Greater risk of substance use disorder

우울성 기분기질과 관련이 높았고,²² 알코올사용장애나 물질사용장애의 공존율도 높았다.^{16,18,20,21,27,33,36,40-42}

공존 불안이 양극성장애 치료경과와 예후에 미치는 영향

공존 불안은 양극성장애의 치료경과에 예후에 영향을 줄 수 있다(Table 3). 양극성장애 환자에서 공존 불안이 있을 때에는 치료반응이 좋지 않다. 입원도 더 자주하고, 입원기간도 더 길다.^{25,26,42} 의료시설을 이용하는 빈도는 많지만,^{20,41} 치료순응도가 낮은 편이다.⁴³ 치료반응도 좋지 않고 임상적인 결과가 좋지 않을 때가 많다.^{19,25,40,44,45} 리튬과 같은 기분조절제에 효과가 있다는 연구도 있고,³⁶ 효과가 부족하다는 연구도 있다.³³ 전반적으로는 기분조절제 외에도 항정신병약물이나 항우울제, 항불안제를 필요로 하는 경우가 많았다.^{21,24,29,46,47} 약물치료 시 부작용에 대한 호소가 많고,⁴⁶ 항불안제 중단 시 불안이 악화되는 경우가 많아 벤조디아제핀에 의존될 위험성이 높다.^{48,49} 불안증상 치료를 위해 항우울제를 사용하는 경우가 많이 있을 수 있다.²⁴ 그러나 양극성장애 환자에서 항우울제 사용 시 여러가

Table 3. Treatment outcome and prognosis related to comorbid anxiety in bipolar disorder

Variables
Treatment outcome
More frequent or longer hospitalization
Increased health care utilization
Nonadherence to treatment
Poorer clinical outcome or treatment response
Lithium non-responsiveness
Taking more medications (mood stabilizers, antipsychotics, antidepressants, or anxiolytics)
More severe medication side effects
Rebound of the anxiety after withdrawal
Increased risk of benzodiazepine dependence
Prognosis
Longer illness duration
Less follow-up time in euthymia
Lower remission or longer time to remission
Higher risk of relapse
Lower functioning
Lower life satisfaction
Lower quality of life

지 문제들이 있을 수 있으므로 사용 시 주의 깊은 관찰이 필요하다.

공존 불안이 있는 양극성장애 환자는 예후도 좋지 않다. 질병의 유병기간이 길고,^{45,50,51} 추적기간 동안 정상기분 상태가 적었다.^{41,50,52} 관해율이 낮고, 관해되기까지 걸리는 시간이 더 오래 걸리며, 재발의 위험성도 높았다.^{22,25,46,52,53} 또한 기능수준이 낮은 경우가 많았고, 삶의 만족도나 삶의 질이 낮았다.^{15,16,20,27,29,30,33,36,40,45,52,54,55}

양극성장애와 불안장애가 공존 시 치료방향

양극성장애와 불안장애가 공존할 경우 임상적으로 치료과정이 복잡하다. 양극성장애 환자에서 불안장애가 공존한 경우, 다양한 증상들을 조절해야 하다 보니 기분조절제 외에도 벤조디아제핀과 항우울제 및 항정신병약물의 사용이 많아지는 경향이 있다.²⁴ 또한 벤조디아제핀을 사용할 경우, 금단 시 불편감이 크고,⁴⁸ 벤조디아제핀에 의존되는 위험성이 높았다.⁴⁹ 불안증상의 치료를 위해 항우울제를 쓴 경우에 양극성장애의 경과가 악화될 위험성도 있다. 항우울제로 인한 기분불안정성 증가, 급속순환형의 증가, 치료저항성 증가, 자살행동의 증가 등의 문제가 있을 수 있다.^{42,44,56-58} 따라서 벤조디아제핀과 항우울제를 사용할 경우에는 위험성과 이득을 충분히 검토하고 사용 이후 경과를 주의 깊게 관찰해야 한다.

양극성장애와 불안장애가 공존한 경우 적절한 치료방법에

대한 연구는 많지 않다. 양극성장애 I형과 II형 우울증 환자를 대상으로 한 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구에서 quetiapine은 양극성장애 환자의 우울과 불안 증상 모두 효과를 보였다.⁵⁹ 다른 무작위 대조연구에서는 risperidone이 양극성장애 환자에서 동반되는 범불안장애와 공황장애의 불안증상에 대해 위약에 비해 유의한 효과를 보이지 못했다.⁶⁰ 한편, 리튬으로 치료한 양극성장애 환자에서 잔존한 불안증상을 치료하기 위해 olanzapine과 lamotrigine을 추가한 단일맹검 예비 연구에서 두 약제 모두 불안증상을 유의하게 감소시켰다.⁶¹ 한 종설연구에서는 그 동안의 연구결과들과 임상적 경험들을 토대로 약물치료의 우선 순위를 제안한 바 있다.⁶² 이 종설에서는 일차권고약물로 gabapentin과 quetiapine을 제안하였다.⁶² Gabapentin의 경우, 근거수준이 높지는 않지만 임상경험에 의해 gabapentin을 권고하였다고 한다. 이차권고약물로는 valproate, lamotrigine, serotonergic antidepressant, olanzapine, olanzapine-fluoxetine combination이 있다.⁶² 그 외 3차 권고약물로는 lithium, risperidone, aripiprazole, pregabalin, 중간 또는 단기작용 벤조디아제핀이 있다.⁶² 양극성장애의 공존 불안의 치료를 뒷받침할만한 연구는 아직 부족하다. 공존 불안을 가진 양극성장애의 치료권고안을 확립하기 위해서는 약물치료의 위험성과 이득을 확인할 수 있는 잘 설계된 무작위배정임상시험의 연구결과들이 축적될 필요가 있다.

현재까지의 연구결과들을 토대로 치료원칙을 정리하면, 첫째, 양극성장애에서 불안장애가 동반된 경우 예후에 부정적인 영향을 미치는 것을 고려할 때, 권고되어지는 약물을 사용해서 보다 적극적으로 치료할 필요가 있다. 둘째, 벤조디아제핀과 항우울제는 사용을 최소화하고 꼭 필요한 경우에만 사용하되 벤조디아제핀의 의존성을 주의하고 항우울제가 양극성장애의 경과를 악화시킬 가능성을 주의 깊게 관찰해야 한다. 셋째, 공존불안이 없는 양극성장애 환자에 비해 치료경과가 복잡하고 치료가 어려울 수 있음을 미리 고려하여야 한다. 치료 계획을 세울 때에 지속적이고 꾸준한 치료가 필요할 수 있음을 환자에게 충분히 설명할 필요가 있다. 또한 불안수준이 높은 환자이므로 치료과정에 겪게 되는 여러가지 불안한 상황들을 다룰 필요가 있다. 넷째, 약물치료 외에도 다양한 정신치료들을 적극적으로 병행할 필요가 있다. 불안을 경감시키기 위해 시도될 수 있는 정신치료로는 마음챙김기반 인지치료, 인지행동치료, 이완훈련 등이 있다.⁶³⁻⁶⁵

결론

양극성장애에서 불안장애의 공존율은 일반인구 집단에 비해 높다. 진단아형에 따른 공존율은 연구마다 차이가 있다.

양극성I형과 II형 환자에서 불안장애 공존율이 서로 유사하다는 연구결과도 있고, 양극성II형장애 환자에서 불안공존율이 높다는 보고도 있다. 주요우울장애와 비교했을 때에는 양극성장애에서는 공황장애와 범불안장애와 사회공포증의 공존율은 서로 유사하였고, 특정공포증과 강박증은 주요우울장애에서도 더 높게 보고되었으며, 외상후스트레스장애는 양극성장애에서 더 높게 보고되었다. 불안장애의 공존율은 조증에 비해 우울증상이 공존불안과 관련성이 더욱 높았고, 기분증상이 안정적인 시기일 때에도 불안장애의 발병위험율이 일반인구집단에 비해 여전히 유의하게 높았다. 양극성장애에서 불안장애가 공존할 경우, 양극성장애의 발병연령이 빠르고 기분증상이 더욱 심하다. 또한 치료반응이 좋지 않고, 관해율이 낮고 재발율이 높아 예후가 좋지 않다. 또한 벤조디아제핀에 의존성이나 항우울제 사용으로 인한 위험성이 보고되고 있다. 불안장애가 공존하는 경우 치료가 까다롭지만, 보다 적극적인 약물치료가 필요하며 정신치료도 적극적으로 시행해야 한다. 약물치료 시 주의 깊은 관찰이 요구되며, 장기적인 계획하에 체계적인 약물치료를 시도할 필요가 있다. 양극성장애에서 공존불안이 있는 환자들을 효과적으로 치료하기 위해서는 공존불안의 치료와 관련된 연구들이 활발하게 이루어져서 치료의 근거들이 축적될 필요가 있다.

중심 단어 : 불안; 양극성장애; 공존질환; 치료결과; 예후.

REFERENCES

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-251.
3. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1205-1215.
4. Baek JH, Park DY, Choi J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord* 2011;131:59-67.
5. Rihmer Z, Szadoczky E, Furedi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord* 2001;67:175-179.
6. Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsala HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:584-593.
7. Chang YH, Chen SL, Chen SH, Chu CH, Lee SY, Yang HF, et al. Low anxiety disorder comorbidity rate in bipolar disorders in Han Chinese in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:194-197.
8. Tsai HC, Lu MK, Yang YK, Huang MC, Yeh TL, Chen WJ, et al. Empirically derived subgroups of bipolar I patients with different comor-

9. bidity patterns of anxiety and substance use disorders in Han Chinese population. *J Affect Disord* 2012;136:81-89.
9. 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.
10. Perugi G, Akiskal HS, Toni C, Simonini E, Gemignani A. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:199-206.
11. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, Sellgren CM, Isometsa E, Mitchell PB, et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:1107-1115.
12. Couillard Larocque M, Fortin-Vidag G, Angers M, Garceau L, Gros L, Fournel I, et al. Anxiety in bipolar disorder: a review of publication trends. *J Affect Disord* 2023;320:340-347.
13. Saccaro LF, Schilliger Z, Dayer A, Perroud N, Piguet C. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: a narrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:184-192.
14. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-881.
15. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R, et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005;85:301-315.
16. Lee JH, Dunner DL. The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. *Depress Anxiety* 2008;25:91-97.
17. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2016;18:389-403.
18. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalcinay-Inan M, Ongur D. Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Front Psychiatry* 2018;9:229.
19. Gaudiano BA, Miller IW. Anxiety disorder comorbidity in Bipolar I Disorder: relationship to depression severity and treatment outcome. *Depress Anxiety* 2005;21:71-77.
20. Goldstein BI, Levitt AJ. The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:67-78.
21. Nardi AE, Nascimento I, Freire RC, Veras AB, de-Melo-Neto VL, Valenca AM, et al. Demographic and clinical features of panic disorder comorbid with bipolar I disorder: a 3-year retrospective study. *J Affect Disord* 2008;106:185-189.
22. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancren S, et al. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology* 2009;42:380-386.
23. O'Garro-Moore JK, Adams AM, Abramson LY, Alloy LB. Anxiety comorbidity in bipolar spectrum disorders: the mediational role of perfectionism in prospective depressive symptoms. *J Affect Disord* 2015;174:180-187.
24. Berkol TD, Aytac HM. Comparison of clinical features of bipolar disorder patients with and without psychiatric comorbidity. *Eurasian J Med* 2021;53:203-207.
25. Kim SW, Berk L, Kulkarni J, Dodd S, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2014;166:243-248.
26. Gonzalez-Pinto A, Galan J, Martin-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:351-355.

27. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Gazalle FK, Tramontina J, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry* 2007;52:175-181.
28. Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, et al. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;97:91-99.
29. Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Comorbid anxiety disorders in Canadians with bipolar disorder: clinical characteristics and service use. *Can J Psychiatry* 2013;58:393-401.
30. Inoue T, Kimura T, Inagaki Y, Shirakawa O. Prevalence of comorbid anxiety disorders and their associated factors in patients with bipolar disorder or major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:1695-1704.
31. Besirli A. The relationship between impulsivity and panic disorder-agoraphobia: the role of affective temperament. *Psychiatry Res* 2018; 264:169-174.
32. Corekcioglu S, Cesur E, Devrim Balaban O. Relationship between impulsivity, comorbid anxiety and neurocognitive functions in bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2021;25:62-72.
33. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993;29:49-52.
34. 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.
35. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, Moreno DH, Turecki G, Reis C, et al. International society for bipolar disorders task force on suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:1-16.
36. Cavicchioli FL, Maes M, Roomruangwong C, Bonifacio KL, Barbosa DS, Anderson G, et al. Associations between severity of anxiety and clinical and biological features of major affective disorders. *Psychiatry Res* 2018;260:17-23.
37. Kocabas O, Sevinco L, Memis CO, Dogan B. The association of lifetime suicide attempts with anxiety disorders in patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 2019;25:7-13.
38. Amuk OC, Patel RS. Comorbid anxiety increases suicidal risk in bipolar depression: analysis of 9720 adolescent inpatients. *Behav Sci (Basel)* 2020;10.
39. Huang CC, Chang YH, Wang TY, Lee SY, Chen SL, Chen PS, et al. Effects of mood episodes and comorbid anxiety on neuropsychological impairment in patients with bipolar spectrum disorder. *Brain Behav* 2020;10:e01813.
40. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: an overview of trends in research. *World J Psychiatry* 2019;9:7-29.
41. Sala R, Axelson DA, Castro-Fornieles J, Goldstein TR, Goldstein BI, Ha W, et al. Factors associated with the persistence and onset of new anxiety disorders in youth with bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2012;73:87-94.
42. Vazquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety* 2014;31:196-206.
43. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:296-303.
44. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q* 2008;79:139-150.
45. Stanislaus S, Coello K, Kjaerstad HL, Sletved KSO, Seeberg I, Frost M, et al. Prevalences of comorbid anxiety disorder and daily smartphone-based self-reported anxiety in patients with newly diagnosed bipolar disorder. *Evid Based Ment Health* 2021;24:137-144.
46. Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:956-962.
47. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1785-1792.
48. Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983;7:669-673.
49. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-1401.
50. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1106-1113.
51. Buturak SV, Kocak OM. Effects of comorbid anxiety disorders on the course of bipolar disorder-I. *Nord J Psychiatry* 2015;69:552-556.
52. 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.
53. Hawke LD, Velyvis V, Parikh SV. Bipolar disorder with comorbid anxiety disorders: impact of comorbidity on treatment outcome in cognitive-behavioral therapy and psychoeducation. *Int J Bipolar Disord* 2013;1:15.
54. 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.
55. Watson HJ, Swan A, Nathan PR. Psychiatric diagnosis and quality of life: the additional burden of psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry* 2011;52:265-272.
56. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003;5:407-420.
57. Singh JB, Zarate CA Jr. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006;8:696-709.
58. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Solmi M, Monaco F, et al. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2018;20:195-227.
59. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-609.
60. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE Jr, Janavs J, Rogers J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009;115:376-385.
61. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:609-616.
62. Altinbas K. Treatment of comorbid psychiatric disorders with bipolar disorder. *Noro Psikiyatrs Ars* 2021;58:S41-S46.
63. Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 2011;133: 371-380.
64. Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simplicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2015;35:19-34.
65. Perich T, Mitchell PB, Meade T. Transdiagnostic group cognitive behaviour therapy for anxiety in bipolar disorder-a pilot feasibility and acceptability study. *Pilot Feasibility Stud* 2020;6:170.