

## 불안증상을 보이는 환아에서 항우울제 투여로 유발된 조증삽화

### ANTIDEPRESSANT INDUCED-MANIC EPISODE IN ADOLESCENTS WITH PRECEDING ANXIETY SYMPTOMS

정동선\* · 김정현\* · 하규섭\*†

Dong-Seon Chung, M.D.,\* Jeong-Hyun Kim, M.D.,\* Kyoo-Seob Ha, M.D., Ph.D.\*†

소아, 청소년기에 발생하는 양극성장애는 주의력결핍/과잉행동장애, 행동장애 뿐만 아니라 불안장애도 중복진단 비율이 높다. 불안장애 중 강박장애, 사회공포증, 공황장애, 분리불안장애가 많이 공존한다고 보고 되었지만 불안장애와 양극성장애 발생사이의 시간적 관련성에 관한 전향적이면서 믿음직한 연구는 드물다. 본 저자는 양극성장애에 선행한 불안증상에 대해 항우울제를 투여하였을 때 발생한 조증삽화 2예를 보고하고자 한다. 기분변화의 과거력이나 양극성장애의 가족력이 없어도 선행된 불안증상에 대해 항우울제를 사용할 때는 조증삽화의 가능성을 염두에 두고 조심스럽게 처방해야 될 필요성이 있으며 향후 소아, 청소년 양극성장애와 불안장애 사이의 시간적 연관성과 약물학적 치료 지침에 대해 포괄적이며 전향적인 연구가 필요할 것이다.

**중심 단어** : 양극성장애 · 불안장애 · 조증.

### 서 론

소아, 청소년 시기에 발생하는 양극성장애에 관한 관심은 지난 20년 동안 점차 증가하여 왔으며 1980년 이래 성인 양극성장애에 적용하는 진단기준을 소아, 청소년에서도 동일하게 적용해 오고 있다<sup>1)</sup>. 소아, 청소년기 양극성장애에 관한 역학적 자료는 아직 많지 않으며 결과도 일치하지 않는다. 미국 청소년을 대상으로 한 지역사회 연구에서는 중증 양극성장애의 평생 유병율은 0.99%였으며, 또 다른 연구에서는 삽화의 지속시간과 심각도의 적용범위에 따라 0.6~13.3%로 보고하고 있다<sup>2)3)</sup>.

일반적으로 소아, 청소년기에 발생하는 양극성장애는 중복질환의 비율이 높으며, 특히 외향화장애, 불안장애, 알코올 및 약물남용, 식이와 충동조절 장애 등이 흔히 동반되는 것으로 알려져 있다<sup>4-6)</sup>. 이중 불안장애는 소아, 청소년에서 가장 흔하게 발생하는 정신과 질환 중 하나로 알려져 있다<sup>7)</sup>.

14~18세 사이의 1709명을 대상으로 한 지역사회 연구에서 DSM-IV 진단기준에 의거한 양극성장애나 역치하 양극성증후군(subthreshold bipolar symptomatology) 환자 115명중 37명이 특정 불안장애 진단기준을 동시에 만족한다고 하였다<sup>2)</sup>. Akiskal<sup>8)</sup>은 6~18세 사이의 양극성장애 환자 가족 44명에 대한 연구에서 나중에 공식적으로 진단되지 않는다고 하더라도 18.2%에서 초기에 불안장애 진단을 받는다고 하였으며, Johnson 등<sup>9)</sup>도 불안장애가 있는 청소년에서 성인기 초기에 양극성장애로 발전할 가능성이 높다고 보고하였다. 또한 Rao 등<sup>10)</sup>은 우울증 청소년과 정상대조군을 비교한 연구에서 불안장애를 동반한 우울증 청소년의 50%에서 양극성장애로 발전하였지만 불안장애가 없는 정상대조군에서는 양극성장애가 발생하지 않았다고 보고하였다. 소아, 청소년기 양극성장애와 중복된 불안장애는 강박장애(44.2%)가 가장 흔하며, 사회공포증(39.5%), 공황장애(25.6%), 분리불안장애(16.3%), 범 불안장애의 순이었다<sup>11)</sup>.

공황장애와 관련해서도 많은 보고가 이루어져-왔는데 성

\*분당서울대학교병원 신경정신과 Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam

†교신저자 : 하규섭, 463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300 분당서울대학교병원 신경정신과

전화 : (031) 787-2130 · 전송 : (031) 787-2204 · E-mail : kyoooha@plaza.snu.ac.kr

인 공황장애 환자 중 13~23%는 양극성 장애를 공유하며, 성인 양극성장애 환자 중 36~80%는 공황장애를 동반한다<sup>12-15)</sup>. 또한 140명의 광장공포증을 동반한 공황장애가 있는 환자 중 19명(13.5%)이 조증, 혹은 경조증 삽화 과거력이 있고, 26명의 조증환자 중 6명(23.1%)과 양극성장애 우울삽화가 있는 15명의 환자 중 12명(80%)은 삽화 중 공황장애가 관찰되었다<sup>16)</sup>. 소아, 청소년에서 공황장애와 우울증과 관련된 연구는 많이 있었지만 양극성장애와의 관련성에 관한 연구는 아직 드물다.

성인 강박장애 환자에서 선택적 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor : 이하 SSRI)를 사용하였을 때 조증이나 경조증이 유발되었다는 증례보고는 수 차례 있었으며<sup>17-19)</sup>, 소아, 청소년에서도 강박장애 환자를 대상으로 fluoxetine으로 치료하였을 때 30%에서 조증이나 경조증이 발생하였다는 보고가 있다<sup>20)</sup>.

양극성장애와 불안장애 증상발생의 시간적인 관련성에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어져 있지 않다. 특정공포가 조증삽화에 선행한다는 연구결과는 있으나 부모와 환자의 기억에 기초한 후향적인 보고였다는 제한점이 있다<sup>21)</sup>. 다른 불안장애와 양극성장애의 발생시기에 관해서는 믿음만한 전향적 연구가 거의 없는 상태이다.

저자들은 강박장애와 공황장애 등 불안장애를 치료하기 위하여 SSRI를 사용한 환자에서 발생한 조증 증례를 보고하고자 한다. 저자들은 이 증례보고를 통하여 소아, 청소년에서 양극성장애와 불안장애 발생의 시기적인 연관성에 관심을 증대시키고 약물치료 지침에 기초를 제공하고자 한다.

## 증 례

### 1. 증 례 1

#### 1) 주소 및 현병력

12세된 남아 환이는 손톱과 발톱을 심하게 물어뜯는 증상을 주소로 본원 외래를 방문하여 입원하였다. 손톱과 발톱을 물어뜯는 행동은 4세경부터 있었으나 내원 2~3개월 전부터는 손발에서 피가 날 정도로 심하게 물어뜯었고 본인은 피가 나도 아픈 것을 못 느끼고 부모가 이를 제지하여도 안 보는데서 반복적으로 물어뜯었다. 손톱을 물어뜯지 않으면 입술을 물어뜯어서 피가 날 정도이고 심지어는 동생의 발톱을 물어뜯기도 하였다. 내원 2~3개월 전부터는 자주 불안감을 호소하였고 학교 후 집에 와서 어머니가 없으면 엄마의 위치를 확인하면서 전화연결을 시도하였다. 전화연결이 안되면 불안하여 수십 번씩 전화를 걸기도 하고 엄마가 집에 들어오

는 시간을 반복적으로 확인을 하고 집에서 어머니와 잘 떨어지지 않으려고 하였다. 내원 6개월 전부터 시험을 보면 잘 받을 때는 100점을 받다가도 성적이 떨어지면 70점을 받기도 하는 등 성적의 기복이 심하였다.

#### 2) 발달력

발달력 상 시험관 아기로 출생하였으며 임신 40주에 정상 질식분만을 하였다. 신체발달과 언어발달은 정상이었다. 영유아기부터 낮 가림이 심하여 낮선 사람하고는 잘 어울리지 못하였다. 4세경부터 산만한 증상을 보여 유치원에서 학습시 집중을 못하고 부산하여 주변의 지적을 자주 받았다. 초등학교에 입학할 하여서도 산만한 것은 여전하였으며 또래 관계에 있어서도 엉뚱한 얘기를 자주하여 잘 어울리지 못하고 따돌림을 받기도 하였으나 성적은 우수하여 반장을 하기도 하였다.

#### 3) 가족력

환아 부는 44세로 사업을 하고 있으며 급하고 다혈질적인 성격으로 기분의 변화도 심한 편이다. 환아의 문제행동에 대해 주로 엄마에게 책임을 돌려 부부사이에 갈등이 있다.

환아 모는 43세로 주부이며 내성적이고 소심한 성격의 소유자이다. 환아의 문제행동으로 인해 마음고생을 많이 하고 적절한 대처방식을 찾지 못해 양육에 대해 많이 힘들어 하고 있다.

#### 4) 심리검사

아동용 웨슬러 지능평가(Korean version of Wechsler Intelligence Scale for Children : 이하 KEDI-WISC)<sup>22)</sup>로 측정된 지능평가에서는 전체지능이 108로 정상범위에 있었으며, 하위검사 상에서도 유의미한 차이는 없었다. ADHD Diagnostic System(이하 ADS)<sup>23)</sup>으로 평가한 주의력검사에서 시간점수는 부주의(T-점수=60), 충동성(T-점수=51), 반응시간(T-점수=63), 반응시간 표준편차(T-점수=69)로 기준점인 T-점수가 부주의, 반응시간, 반응시간 표준편차 항목에서 60점을 넘어 유의미하게 저하되어 있었으며, 청각점수도 부주의(T-점수=47), 충동성(T-점수=45), 반응시간(T-점수=65), 반응시간 표준편차(T-점수=60)를 보여 반응시간과 반응시간 표준편차 항목에서 T-점수가 60점을 넘어 유의미하게 저하되어 있었다. 따라서 환이는 운동반응속도 및 정보처리속도가 저하되어 있으며, 주의집중력이 저하된 것으로 평가되었다.

#### 5) 경 과(Fig. 1)

입원시 실시한 혈액, 요, 갑상선, 전해질, 간 기능, 뇌파검사, 뇌 자기공명검사 소견은 정상이었다. 입원시 정신상태 검사

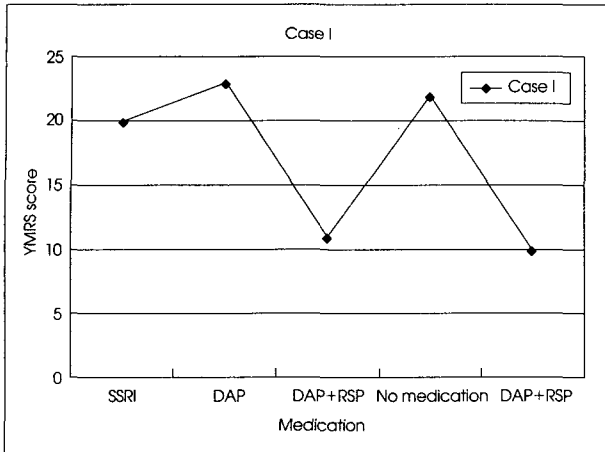


Fig. 1. YMRS score variations with medication in case I. SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, DAP : divalproic acid, RSP : risperidone.

상 주관적으로는 약간의 불안감 외에는 사고, 기분, 행동상에 특별한 문제는 없었고 인지기능도 정상이었다. 입원 생활 중 비교적 차분하게 병동생활을 하였으며 손톱을 물어뜯는 행동은 몇 차례 관찰되었으나 심한 양상은 아니었다. 입원 중 관찰된 경한 불안증상에 대해 기타 불안장애로 진단하여 보호자에게 약물복용을 권유하였으나 보호자가 동의하지 않았다. 입원 13일째 퇴원하여 외래 통원가료를 하면서 손톱과 발톱을 물어뜯는 행동이 반복 되고 엄마와 떨어지지 않으려고 하고 어머니가 없으면 불안해하는 증상이 있어 sertraline 50mg을 투여하기 시작하였다. 약물투여 14일째에는 손톱과 발톱을 물어뜯는 것은 여전히 불안증상으로 인하여 학습능력이 떨어지는 것으로 판단하여 sertraline을 100mg으로 증량하였다. 약물투여 30일째, 평소보다 더 산만해지고 행동이 증가하였으며 말수가 많이 늘어났다. 소설의 주인공과 자신을 비교하여 자신을 천재이며 왕이라고 표현하고 기분이 들뜨면서 모든 소설이 자신을 비유한 것 같다고 이야기를 하였다. 한번 밖에 나가면 들어오지 않으려고 하고 엄마를 무시리라고 비유를 하면서 무시하는 말투를 보이기도 하였다. 반에서 10등 안에 들던 성적이 최하위로 떨어졌는데도 전혀 심각하게 받아들이거나 걱정하지 않고 항상 웃는 모습을 보였다. 환아가 보여주는 증상이 항우울제로 인한 조증으로 판단되어 sertraline 투여를 중단하고 valproic acid 250mg을 투여하였다. Valproic acid 투여 7일째에도 여전히 자신이 잘났다고 하고 천재라고 하면서 기분이 고양되고 부산하고 산만한 것은 여전히 valproic acid 500mg으로 증량하고, risperidone 0.5mg을 병용투여하기 시작하였다. Valproic acid 투여 15일 후부터 고양된 기분이 가라앉고 부산하던 행동도 감소하였으며 과대사고도 줄어든 양상을 보였다. 증상 호전

후 보호자는 약물복용을 장기간하면 좋지 않을 것 같다고 하면서 약물복용을 임의로 중단하였다. 중단 7일 후부터 환아는 다시 기분고양과 함께 말이 많고 엄마를 무시하면서 함부로 대하는 태도를 보여 valproic acid 500mg과 risperidone 0.5mg을 재투여하였다.

## 2. 증 례 2

### 1) 주소 및 현병력

14세된 남아 환아는 내원 10일전부터 발생한 불안감, 숨막힘, 어지러움, 구토, 호흡곤란, 빈맥, 가슴 답답함, 죽음에 대한 걱정 등을 주소로 응급실을 방문하였다. 환아는 내원 3개월 전부터 짜증과 부모에게 반항하는 태도를 보였으나 두드러진 기분과 행동변화는 객관적으로 관찰되지 않았다. 응급실에서 시행한 혈액검사, 소변검사, 전해질검사, 심전도에서 정상소견을 보였다. 환아가 보인 불안과 신체증상은 응급실에서 곧 호전되어 공황장애 진단 하에 외래진료 예약을 한 후 응급실에서 퇴원하였다. 응급실 방문 3일후 다시 불안, 초조, 호흡곤란, 어지러움, 숨막힘의 증상이 발생하여 외래를 통하여 신경정신과 개방병동에 입원하였다.

### 2) 발달력

발달력 상 환아는 임신 32주에 유산의 가능성이 높아 제왕절개를 하였으며, 출생 시 몸무게가 1.75kg의 저체중으로 인해 4주간 보육기에서 치료를 하였다. 영유아기 때 신체발달과 언어발달은 정상이었다. 초등학교 1학년에 입학하면서 주의산만, 주의력결핍으로 인해 수업시간에 떠돌고 장난이 심하여 늘 선생님에게 지적을 받았고 자신의 물건을 잘 잃어버리고 과제물 정리를 못하였으며 위험한 행동을 서슴지 않아서 잦은 부상을 당하였다.

### 3) 가족력

환아 모는 46세로 전업주부로서 젊어서 나이트클럽에 자주 다니고 노는 것을 아주 좋아하였으며 신발이나 핸드백 등 명품 쇼핑을 즐겨서 수백만원 이상 빚을 지기도 하였다. 주관적으로도 기분의 변화가 있고 환아를 양육할 때도 일관성이 없는 양육을 하여 죄책감을 가지고는 있으나 정신과 치료력은 없었다.

환아 이종시촌은 45세로 현재 미국에서 대학교수로 재직 중이며 고 3때 스트레스를 받아서 정신병원에 한 달간 입원하였다. 그러나 정확한 병명이나 증상은 잘 알려지지 않았다.

### 4) 심리검사

입원 당시 KEDI-WISC<sup>22)</sup>로 측정된 지능평가에서 전체

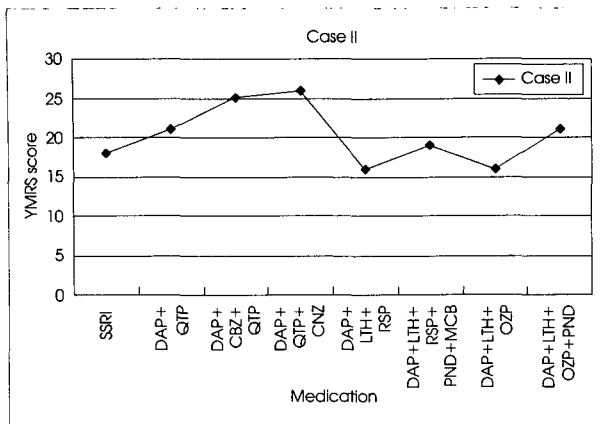


Fig. 2. YMRS score variations with medication in case II. SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitor, DAP : divalpric acid, CBZ : carbamazepine, LTH : lithium, RSP : risperidone, QTP : quetiapine, OZP : olanzapine, MCB : moclobemide, PND : methylphenidate, CNZ : clonazepam.

지능 103이었으며, ADS<sup>23)</sup> 검사에서 시각점수는 부주의(64), 충동성(68), 반응시간(56), 반응시간 표준편차(210), 청각 점수는 부주의(54), 충동성(55), 반응시간(53), 반응시간 표준편차(56)를 보여 시각자극에서 주의집중력에 문제가 있는 것으로 평가되었다. 또한 기초학습기능평가에서 셈하기, 읽기 II에서 저조한 수행을 보였다.

### 5) 경 과(Fig. 2)

입원 당시 시행한 혈액, 요, 감상선, 전해질, 간 기능, 뇌파, 뇌 자기공명검사 등에서 정상소견을 보였다. 공황장애, 주의력결핍/과잉행동장애, 학습장애 진단 하에 paroxetine 20mg을 투여하였다. 약물투여 후 공황장애 증상은 호전이 되어 입원 7일 만에 퇴원하였다. 퇴원 3일후부터 불안, 초조감, 호흡곤란, 어지러움, 숨 막힘을 비롯한 공황장애 증상과 사소한 일에 신경질과 화를 내는 등의 불안정한 행동을 보여 재 입원을 하였다. 재 입원 1일째 기존에 사용하고 있던 paroxetine 투여를 중단하고 sertraline 50mg으로 변경하여 투여하였다. 입원 4일째부터 환이는 병동에서 성인 환자들에게 사소하게 시비와 싸움을 걸었고 난폭하고 불안정한 행동을 하였으며 여자환자에게는 좋아한다면서 구애를 하는 등의 성적행동이 증가하였다. 약물로 인해 유발된 조증삽화 진단 하에 sertraline 투여를 중단하고 valproic acid 500mg, quetiapine 12.5mg으로 교체하였다. 입원 10일째 환이는 자신이 좋아하는 여자가 다른 남자환자와 친하게 지내는 것을 보고 질투를 하면서 벽을 주먹으로 치며 난폭한 행동을 보였고 사소한 일에 화를 내면서 잦은 흥분을 보여 carbamazepine 400mg을 추가로 투여하였다. 입원 12일째 valproic acid 500mg, carbamazepine 400mg, quetiapine

25mg으로 증량 투여하였으나 남들이 자신을 무시한다고 하는 관계사고, 잦은 흥분과 함께 주먹으로 벽을 치면서 다른 사람에게 욕설을 하는 등의 난폭한 언행을 보여 개방병동에서는 행동 조절이 어렵다는 판단 하에 안전병동이 있는 계열 병원으로 전원하였다. 계열병원 안정병동에 입원하여서도 지속적으로 퇴원, 외박, 전화를 요구하면서 요구가 거절당하면 흥분과 난폭한 행동을 반복하였고 주치의에게도 면담도중 “퇴원이 안 되면 죽어버리겠다” “문을 부수고 탈출을 하겠다” 등의 협박도 하였다. 전원 1일째 valproic acid 750mg, quetiapine 25mg, clonazepam 1.5mg을 투여하였으나 난폭한 행동과 불안정한 정동은 호전되지 않았다. 전원 12일째에는 약물을 Lithium 900mg, valproic acid 750mg, risperidone 2mg으로 조절하였다. 전반적으로 불안정한 정동과 흥분, 난폭한 행동은 감소하였으나 병동에서 학습 시 집중력결여를 지속적으로 호소하여 methylphenidate 15mg을 투여하였고 간헐적으로 나타난 공황증상으로 인해 moclobemide 150mg을 투여하였다. 전원 41일째 공격성과 난폭한 행동은 조절이 되었으나 간헐적인 흥분은 남아있는 상태에서 퇴원하였다. 개인병원에서 외래 통원가료를 하면서 통원가료 10일째 충동조절에 문제가 지속되고 조증삽화로 진행이 염려되어 moclobemide를 중단하였다. 통원가료 14일째 행동조절 문제, 불안정한 정동, 고양된 기분으로 인해 olanzapine 2.5mg이 추가되었다. 통원가료 21일째 지속적인 신체증상과 책상을 주먹으로 치는 등의 난폭한 행동을 보여 methylphenidate 투여를 중단 하였다. 이후 통원가료 130일까지 불안정한 기분, 잦은 흥분, 신체증상, 공황발작과 유사한 불안증상은 남아있었으나 비교적 난폭한 행동이나 조증삽화없이 valproic acid 600mg, lithium 900mg, olanzapine 10mg, alprazolam 1.25mg, benzotropine 3mg으로 조절하던 중 개학을 앞두고 학습 시 집중력 저하를 호소하여 methylphenidate 10mg을 추가하였다. 통원가료 190일째 잦은 신경질과 난폭한 행동으로 인해 다시 methylphenidate 투여를 중단하였다. 통원가료 210일째 공격성, 난폭한 행동, 부모에게 반항적인 태도 등으로 인해 본원 개방병동으로 재 입원하였다.

## 고 찰

증례 1에서는 발달력 상 주의력결핍/과잉행동장애가 의심이 되며 과거에 분리불안이 없었던 환아가 내원 2~3개월 전부터 모와 떨어져 있을 시 불안감을 표현하는 분리불안과 함께 기존에 보여 왔던 손톱 물어뜯는 증상이 심해지는 전반적인 불안감을 호소하였다. 입원당시 환이는 불안증상과

학업수행의 저하 외에는 다른 문제는 보이지 않았다. 약물로 인한 조증삽화 전 보여준 불안증상에 관해 별개의 불안장애로 진단하는데는 무리가 따르고 향후 경과관찰이 필요하겠지만 분명한 것은 조증삽화 이전에 불안증상이 선행된 것으로 판단된다. 환아가 보인 불안증상과 조증삽화와의 관련성에 관해 세 가지로 설명할 수 있겠다. 첫째는 환아가 보인 불안증상을 조증삽화와는 구별되는 또 하나의 독립된 장애로 구분하는 것이다. 두 번째는 불안증상이 별개의 질환이 아니라 양극성장애의 우울삽화에 동반하여 나타난 것으로 보는 것이다. 세 번째는 불안증상이 소아, 청소년기에 발생하는 양극성장애에서 특징적으로 나타나는 전구적인 증상으로 보는 것이다.

증례 2에서는 증례 1과 마찬가지로 발달력상 주의력결핍/과잉행동장애가 있는 환자에게 공황발작이 조증삽화가 나타나기 전에 선행하여 발생하였으며, 비록 항우울제로 인해 조증삽화가 유발되었지만 항우울제를 중단하고 기분조절제를 투여한 후에도 양극성장애의 경과를 보였다. 또한 양극성장애 경과 중에도 공황발작과 유사한 불안증상을 보였기에 공황발작이 일시적으로 발생한 증상이 아니라 두 질환은 공존하는 것으로 보인다. 환아가 내원 3개월 전에 보여준 공격성과 짜증을 동반한 행동변화를 역치하 양극성증후군(Sub-threshold bipolar symptomatology)으로 볼 수는 있겠으나 공식적인 진단기준에 의거한 기본장애로 보기에는 어려움이 있다. 두 증례 모두 약물로 유발된 조증삽화시기에 공식적인 양극성장애로 진단을 하는데는 무리가 따를 수 있겠다. 항우울제로 유발된 조증과 전형적인 양극성장애와의 차이에 관한 문헌을 고찰해 보면 성별, 인종, 결혼여부와 같은 인구학적인 자료에서 차이는 없지만 임상적으로 항우울제로 유발된 조증은 증상이 경미하고 관해기와 경과가 짧으며 우울삽화의 재발율이 높은 것으로 나타났다<sup>24)25)</sup>. 또한 Mundo 등<sup>26)</sup>은 항우울제로 유발된 조증에서 serotonin transporter gene에서 short variant of the promotor polymorphism과 관련이 있다고 보고 하였다. 증례 1에서는 증상이 심각하지 않고 경과가 짧은 것으로 보아 단순히 일과성의 항우울제로 인한 조증삽화의 가능성이 있지만 항우울제를 중단하고 기분조절제로 조절하는 과정에서 기분조절제 투여를 보호자 임의로 중단하였을 때 조증증상의 악화를 보고하였기에 양극성삽화의 경과를 밟을 가능성도 있다. 증례 2에서는 증상의 심각도가 높고 삽화기간이 길며 동반된 주의력결핍을 목표로 정신활성제를 투여하였을 때 조증증상의 악화를 보이는 것과 동시에 기분조절제를 투여하여도 불안정한 정동이 부분적으로 지속되었기에 항우울제나 정신활성제에 의한 일시적인 조증삽화로 판단하기 보다는 양극성장애의 경과를

밟을 가능성이 높은 것으로 보인다. 항우울제로 유발된경조증이나 조증 환자에 대해 정확히 기술한 추적관찰 연구는 거의 없지만 Akiskal 등<sup>27)</sup>은 거의 모든 환자들이 자발적인 순환성 경과를 밟으면서 양극성장애로 발전하며, 따라서 약물로 인해 유발된 경조증이나 조증은 양극성장애를 예견할 수 있는 지표라고 주장하였다. 두 증례도 또한 발생 당시의 조증삽화의 경과나 심각도에서는 차이가 있지만 전형적인 양극성장애로 발전할 가능성은 높다고 할 수 있다

Gabriel 등<sup>11)</sup>은 양극성장애와 중복 진단되는 불안장애의 시기적인 관련성에 대한 연구에서 분리불안(6.12세), 사회공포증(6.62세), 범불안장애(8.62세), 강박장애(9.63세), 공황장애(10.27세) 순으로 양극성장애(12.27세)에 비해 불안장애가 선행하는 것으로 보고하였으나 부모와 아동의 회상에 의한 후향적인 평가를 기초로 하였다는 제한점이 있어 일반화시켜 받아들이기에는 무리가 따른다.

한편 특정 공포증은 양극성장애보다 선행하여 발생하고 조증삽화 동안 완전 관해되는 것으로 보고 된 바 있다<sup>21)</sup>.

성인에서 양극성장애와 공황장애와의 관련성에 대한 연구는 많이 이루어져왔는데, 공황장애 환자는 다른 정신과 질환 보다 양극성장애가 발생할 위험이 3~4배 높은 것으로 알려졌다<sup>1)2)13)28)29)</sup>. 또한 공황장애는 의미 있게 높은 비율로 단순 조증삽화나 혼재성삽화 동안에 발생할 수 있으며 삽화 중에도 40%에서 증상이 지속된다고 한다<sup>16)21)</sup>.

소아, 청소년에서 양극성장애와 공황장애에 관한 연구를 보면 소아, 청소년 양극성장애 환아가 주의력결핍/과잉행동장애나 정상대조군에 비해 높은 비율로 공황장애를 동반할 뿐만 아니라 공황장애 이외의 다른 불안장애 보다도 양극성장애와의 공존율이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>30)31)</sup>. 예후에 있어서도 공황장애와 양극성장애가 공존하는 경우에는 치료가 어렵고 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다<sup>12)32)</sup>.

공황장애와 양극성장애가 공존하는 이유에 관하여서 한 질환이 다른 질환의 전구형태로 나타나며 두 질환이 같은 병인론을 공유하거나 한 질환이 다른 질환의 가능성을 높인다는 가설이 있지만 분명히 밝혀지지는 않았다<sup>33)</sup>. MacKinnon 등<sup>34)</sup>은 양극성장애와 공황장애에 관한 유전자 연구에서 공황장애를 동반한 양극성장애가 양극성장애의 높은 가족력을 지닌 한 아형일 수 있다고 제시하였다.

소아, 청소년에서 항우울제를 투여하였을 때 조증으로 발전할 수 있는 위험이 높은 경우는 1) 과수면, 정신운동지연, 기면을 동반한 주요우울증 2) 기분에 부합하는 정신증 3) 양극성장애의 가족력이 있는 경우<sup>35)</sup> 4) 약물로 인해 유발된 조증이나 경조증의 과거력 등<sup>36)37)</sup>을 들 수 있다. 증례 1은 과거력, 가족력에서 상기사항에 해당되는 내용이 없었다. 증례

2에서는 환아 모에서 잦은 기분변화를 의심할 수 있는 과거력은 있었으나 공식적으로 진단 할 만한 수준은 아니었으며, 환아의 이중사춘이 정신과 치료 과거력은 있으나 정보부족으로 인하여 정확한 가족력을 파악하기는 어려웠다.

이론적으로 양극성장애에서 정신활성제의 투여는 조증을 유발시킨다고 받아들여지나<sup>38)39)</sup>, 임상적으로 조증의 과거력이 있는 아동에게 정신활성제를 투여 시 조증으로의 전환 위험성은 높지 않다는 보고도 있다<sup>40-42)</sup>. 하지만 증례 2에서 항우울제와 함께 정신활성제의 투여가 조증의 악화에 영향을 미친 것으로 보인다.

지금까지 강박장애와 같은 불안장애나 주요우울증에서 항우울제를 투여하였을 때 조증삽화를 보인 몇몇 증례보고는 있었으나<sup>20)41)44)</sup>, 기분장애를 의심할만한 증상이 없는 상태에서 공황발작이나 기타 불안증상이 선행되어 약물에 의한 조증삽화 발생을 보고한 경우는 드물었다. 따라서 본 증례와 같이 조증의 가족력이나 과거력이 없는 환아에서 약간의 기분변화와 함께 불안증상이 선행할 시에도 항우울제의 사용은 조증을 유발시킬 수 있으므로 약물사용에 주의할 기울여야 하겠다. 향후 소아, 청소년에서 불안장애와 양극성장애의 시기적 관련성에 대해 포괄적이면서도 전향적인 연구와 함께 약물치료에 대한 올바른 지침이 필요할 것으로 사료된다.

## References

- 1) Weller RA, Weller EB, Turker SG, Fristad MA. Mania in prepubertal children: has it been underdiagnosed?. *J Affect Disord* 1986;11:151-154
- 2) Lewinshon PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder in community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-463.
- 3) Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affect Disord* 1988;15:219-226.
- 4) Biederman J, Faraone S, Mick E, Lelon E. Psychiatric comorbidity among referred juveniles with major depression: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:579-590.
- 5) Biederman J, Faraone SV, Chu MP, Wozniak J. Further evidence of a bi-directional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:468-476.
- 6) Klein RG, Pine DS, Klein DF. Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children-negative. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1093-1096.
- 7) Costello EJ, Angold A. Epidemiology in anxiety disorders in children and adolescents. In: March JS, ed. *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*. New York, NY: Guilford;1995. p.109-124.
- 8) Akiskal HS, Downs J, Jordan P. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiat* 1985;42:996-1003.
- 9) Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiat* 2000;157:1679-1681.
- 10) Rao U, Ryan ND, Birmaher B. Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1995;34:566-578.
- 11) Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal HS. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: A neglected comorbidity. *Can J Psychiat* 2001;46:797-802.
- 12) Bowen R, South M, Hawkes J. Mood swings in patients with panic disorder. *Can J Psychiat* 1994;39:91-94.
- 13) Grunhans L, Pande AC, Brown MB. Clinical characteristics of patients with concurrent major depressive disorder and panic disorder. *Am J Psychiat* 1994;151:541-546.
- 14) Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the epidemiologic catchment area survey. *Am J Psychiat* 1995;152:280-282.
- 15) Pini S, Cassano GB, Simonini E. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 1997;42:145-153.
- 16) Shoaib AM, Dilsaver SC. Panic disorder in subjects with pure mania and depressive mania. *Anxiety* 1995;1:302-304.
- 17) Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiat* 1986;143:317-322.
- 18) White K, Keck PE, Lipinski J. Serotonin-uptake inhibitors in obsessive compulsive disorder: A case report. *Comp Psychiatry* 1986;27:211-214.
- 19) Rhimer Z, Barsi J, Belso N, Pestality P, Gyorgy S. Antidepressant induced hypomania in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:203-205.
- 20) Go FS, Malley EE, Birmaher B, Rosenberg DR. Manic behaviors associated with fluoxetine in three 12-to-18-year-olds with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:73-80.
- 21) 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.
- 22) 한국교육개발원. KEDI-WISC검사 실시요강; 1987
- 23) 신민섭, 조성준, 전선영, 홍강의. 전산화된 주의력 장애 시스템의 개발 및 표준화 연구. *소아·청소년 정신의학* 2000; 11(1):91-99
- 24) Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M, Goldstein E, Suplit B, Lucier J, Cohen BM, Tohen M, Breier A. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Year Book Psychiatry Appl Ment Health* 1996;(10):457-458.

- 25) Tamada RS, Issler CK, Amaral JAMS, Lafer B. Outcome of antidepressant-induced mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003;(suppl 5): S88.
- 26) Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:539-544.
- 27) Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic comparison within the broad clinical spectrum bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl 1):S5-S30.
- 28) Savino M, Perugi G, Simonini E. Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1999;28:155-163.
- 29) Disalver SC, Chen YW, Swann AC. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure mania. *Psychiatry Res* 1997;73:47-56.
- 30) Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1995;34:454-463.
- 31) Wozniak J, Biederman J, Kiely K. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1995;34:867-876.
- 32) Feske U, Frank E, Mallinger AG. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:956-962.
- 33) Birmaher B, Kennah A, Brent D, Ehmann M, Bridge J, Axelson D. Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youths?. *J Clin Psychiatry* 2002;63:414-419.
- 34) MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ. Bipolar disorder and panic disorder infamilies: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998;155:829-831.
- 35) Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up 6 to 12 year old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1994;33:461-468.
- 36) Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranan M. Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983;5:115-128.
- 37) Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic and psychopharmacologic predictors in a three to four year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:549-555.
- 38) Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986;149:191-201.
- 39) Delbello MP, Soutullo CA, Hendricks W. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord* 2001;3:53-57.
- 40) Geller B, Craney JL, Bolhofner. Two-year prospective follow-up study of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002;159:927-933.
- 41) Biederman J, Mick E, Spencer T. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:185-192.
- 42) Carson GA, Loney J, Salisbury H. Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: a report from a longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:175-184.
- 43) Geller B, Fox LW, Fletcher M. Effect of tricyclic antidepressants on switching to mania and on the onset of bipolarity in depressed 6-to-12 years-olds. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1993;32(1):43-50.
- 44) Strober M. Mixed mania associated with tricyclic antidepressant therapy in prepubertal delusional depression: three cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1988;8:181-185.

**ANTIDEPRESSANT INDUCED-MANIC EPISODE IN ADOLESCENTS  
WITH PRECEDING ANXIETY SYMPTOMS**

**Dong-Seon Chungh, M.D., Jeong-Hyun Kim, M.D., Kyoo-Seob Ha, M.D., Ph.D.**

*Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam*

Childhood and adolescent onset-bipolar disorders have higher rate of comorbidity with anxiety disorders as well as attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. Obsessive compulsive disorder, social phobia, panic disorder, and separational anxiety disorder are common comorbid anxiety disorders with bipolar disorders in child and adolescent. Prospective and reliable data on temporal and causal relationship between the onset of bipolar disorders and the onset of comorbid anxiety disorders are still in debate. The authors report 2 adolescent cases with antidepressant induced-manic episodes with preceding anxiety symptoms. The authors suggest careful prescription of antidepressants for anxiety disorders, even for those who do not have definite past history or family history of bipolar disorders. Further comprehensive and prospective studies are requested for the temporal relationship and pharmacological guideline for comorbid bipolar disorders and anxiety disorder in child and adolescent.

**KEY WORDS :** Bipolar disorder · Anxiety disorder · Adolescent · Antidepressant.