

공황장애에 대한 약물치료와 인지-행동치료의 통합

계명대학교 의과대학 정신과학교실 및 의과학연구소, 울산 동강병원 정신과*

김정범 · 김희철 · 권학수*

An Integration of Medications and Cognitive -Behavior Therapy for Panic Disorder

Jung Bum Kim, M.D., Hee Cheol Kim, M.D. and Hak Soo Kwon, M.D.*

*Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine and
Institute for Medical Science, Taegu,
Ulsan Dongkang Hospital, Ulsan, Korea*

= Abstract =

Currently, the effects of combining medications with cognitive-behavior therapy(CBT) for patients of panic disorder with or without agoraphobia are not clear, even though such combinations are frequently used in clinical practice. The rationale, advantages and disadvantages, outcome data, methods of integrated treatment approaches, and conclusions were presented. Data from review articles and meta-analysis of the treatment of panic disorder, and studies combining antipanic drugs and CBT are reviewed, and their application to clinical practice is discussed. The existing data support the value of integrated approaches in the short term. The strongest support for combined treatment is for the addition of CBT to pharmacotherapy for patients with agoraphobia and for those whose benzodiazepines treatment is being discontinued. Conclusionally, combined treatment may be advantageous for some patients, but much more research is needed regarding optimal integration of cognitive-behavioral and pharmacological approaches to panic disorder.

Key Words: Panic disorder, Medications, CBT, Integration,

서 론

현재 공황장애의 생물학적 치료와 인지-행동치료 (cognitive-behavior therapy, CBT)에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔으므로,

이들 치료적 접근의 단기적, 장기적 전귀와 각 치료와 관련된 다른 많은 임상적 문제들이 상당히 밝혀졌다. 이에 반해 약물치료와 정신치료 병합의 효능에 관한 유용한 자료는 적고 (Zintrin *et al.*, 1980, 1983; Marks *et al.*, 1983; Mavissakalian & Michelson, 1986a,

1986b), 특히 공황발작에 명확히 초점을 둔 새로운 형태의 CBT를 사용한 연구들은 아주 소수이다 (Cottraux, 1995; de Beurs *et al.*, 1995; Oehrberg *et al.*, 1995; Sharp *et al.*, 1996; Oei *et al.*, 1997). 또 아직 병합치료와 약물이나 인지-행동치료 단독과의 상대적 효과에 대해 명확히 밝혀지지 않아 병합치료 사용에 대한 논란이 많다 (Spiegel & Bruce, 1997).

그러나 현재 약물치료와 심리적 치료의 현저한 진전을 고려한다면 이들의 병합이 타당할 것 같다 (Telch & Lucas, 1994). 또 이 병합치료는 일부 환자에서 유용하고 (Shear, 1991) 임상 실제에서 대부분의 환자들이 병합치료를 받고 있고 (Taylor *et al.*, 1989) CBT를 위해 의뢰된 대부분의 환자들이 이미 약물을 복용하고 있었다 (Evans *et al.*, 1991). 오늘날 불안장애의 치료적 접근은 개개의 환자마다 약물치료와 CBT 중 어떤 치료가 가장 효과적인지, 또 최대한의 급성 효능과 반응의 장기적 영속성을 얻기 위해 병합치료를 언제 그리고 어떻게 하느냐에 의문을 가지고 그것을 연구하는 과정에 있다.

이런 점을 감안할 때 임상가나 인지-행동치료자들은 병합치료와 관련된 생물학적, 심리적 문제들을 균형있게 이해하고 병합치료와 관련된 임상적 문제에 대한 적절한 지식을 가지는 것이 필요하겠다.

이에 본 연구에서는 병합치료와 관련된 여러 연구문헌들을 검토하여 통합접근의 근거, 장점·단점, 전귀 자료, 이행을 강화하는 방법, 잠정적 결론이 제시된다. 치료를 합리적으로 통합하기 위해서는 각 치료의 장점과 제한점을 충분히 이해하는 것이 필요하므로 (Spiegel & Bruce, 1997) 먼저 공황장애에 대한 단독치료로서의 약물치료와 인지-행동치료의 일부 두드러진 특징을 간략히 요약한다.

본 론

1) 단독치료

1. 약물치료

공황장애의 원인과 병태생리는 생물학적, 인지-행동적, 일반적 신경증 (general neurosis) 이론으로 설명한다 (Shear, 1997). 이들 중 생물학적 모형에 따르면 공황장애는 특이하고 유전적으로 태고난 신경화학적 기능이상을 반영하여 (Klein, 1980; Klein *et al.*, 1985) 조절기능의 이상이 근본적으로 존재하는 한 공황발작은 일어날 것으로 본다 (Rosenbaum *et al.*, 1996). 따라서 약물학적 치료의 목표는 비적응적이고 과잉반응하는 두려움과 경보기전에 두고, 주된 목적은 공황발작을 억제하고 공존 정신과적 상태를 겨냥하며 관해나 회복을 얻는 것이다 (Rosenbaum *et al.*, 1996). 약물치료는 처음에 삼환계 항우울제 (tricyclic antidepressants; TCA)와 monoamine oxidase (MAO) 억제제 (Sheehan 1980), 뒤이어 벤조다이아제핀 (benzodiazepines; BZD) (Ballenger *et al.*, 1988; Cross-National Collaborative Panic Study, 1992), 선택적으로 세로토닌 재흡수를 억제하는 약물들 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs) (Hoehn-Saric *et al.*, 1993), clonidine (Libethrson *et al.*, 1986)과 valproic acid (Keck *et al.*, 1993) 등의 약물들이 사용되어 왔다.

약물치료의 효능에 있어 단기적으로는 공황제거율이 약 50~70% (Ballenger *et al.*, 1988; Tesar *et al.*, 1991; Roy-Byrne & Cowley, 1994 & 1995)로 CBT와 유사하나 (Otto *et al.*, 1994) 장기적으로는 CBT와 아주 다른 양상을 보인다. 많은 환자들에서 지속적인 약물복용이 필요하고 약물을 계속 복용하여도 잔류 증상들이 남아 있어 (Pollack & Otto, 1994; Roy-Byrne & Cowley, 1994 & 1995), 이 증상들은 스트레스 하에 증후군 악화에

대한 취약성을 야기시킨다 (Shear, 1991). 약물치료에 관한 어떤 종적 연구 (Pollack *et al*, 1993)에서 BZD 치료 시작 후 1.5~6년에 평가할 때 환자들의 약 40%는 공황발작을 계속해서 경험하고, 50~80%에서 증상이 계속해서 남아 있었다. 약물치료의 다른 문제점으로는 바람직하지 않은 부작용, 의존의 위험성, 약물중단시 현저한 재발률이다 (Wolfe & Maser, 1994).

2. 인지-행동치료

인지-행동적 접근에서는 공포가 습득되고 감소되는 것을 인지-학습 이론에 근거를 두고 (Craske, 1996) CBT의 목표는 공황장애의 발생과 유지에 중요한 역할을 하는 파국적 인지와 불안 감각에 대한 두려움 (Goldstein & Chambless, 1978; Clark, 1986; Barlow, 1988; McNally, 1990)을 교정하고 제거하는 것이다. 현재의 CBT는 정보적 개입, 신체적 관리 기술, 인지적 재구조화, 내적감응 노출, 실제 노출 (외적감응 노출) 등의 다섯 가지 요소들을 포함한다 (Barlow *et al*, 1989; Beck *et al*, 1992; Clark *et al*, 1994).

정보적 개입으로 공황 증상의 본질, 불안과 공황의 유도에 있어 증상에 대한 두려움과 파국적 해석의 역할, 이런 두려움의 유지에 있어 회피의 역할에 관한 정보가 제공되며, 신체관리 기술은 호흡 재훈련과 근육이완 훈련을 포함한다 (Otto & Whittal, 1995). 인지적 재구조화는 해가 없는 내적 감각들을 급박하게 파국적인 것으로 잘못 해석하는 경향에 초점을 둔다 (Clark, 1986; Sokol *et al*, 1989). CBT의 중심적 요소인 내적감응 노출은 신체 감각에 대한 두려운 반응을 없애기 위해 공황 동안 경험되는 신체감각과 유사한 감각을 유발시켜 이에 반복적으로 노출하는 것이다, 실제 노출은 회피하는 상황에 실제로 노출시키는 것이다 (Otto & Whittal, 1995).

이 논문에서 언급되는 CBT 용어는 폭넓은 의미로 사용되어, 전통적인 실제 상황 노출을 포함한 두려운 자극에 대해 체계적이고 신중한 노출이 사용되는 모든 치료 (Marks, 1987), 인지적 변화를 증진시키는 하나의 수단으로서 노출을 합한 인지치료 (Clark, 1986), 신체관리 훈련, 인지적 재구조화, 내적감응 노출과 실제 노출을 모두 합한 복합적 형태의 치료 (Barlow, 1988) 등을 포함한다.

공황장애에서 CBT의 효능은 잘 입증되었다 (Clum, 1989; Michelson & Marchionie, 1991; Gould *et al*, 1995; Barlow & Lehman, 1996; Craske, 1996). CBT의 평균 공황 제거율이 77%이며 (Barlow & Lehman, 1996), 치료 후 15개월에서 2년 동안 추적평가시 80~90%의 환자들에서 여전히 호전을 보여 (Craske *et al*, 1991; Clark *et al*, 1994) 인지-행동적 치료 접근은 정식 치료가 중단된 후 치료 효과가 지속된다는 점에서 약물학적 치료와 다르다 (Mavissakalian, 1996). 그러나, 치료전극의 결정기준으로 전반적인 high end-state functioning이 사용될 때 CBT 반응률이 54~70%로 떨어지고 (Craske *et al*, 1991), 최근의 종적 연구에서는 횡단면적 연구에서 확인되지 않는 증상의 기복 과정을 많은 환자들이 경험한다는 것이 발견되었다 (Brown & Barlow, 1995).

CBT의 주요한 문제점은 특수한 clinic 밖에서의 사용이 제한되고, 시행하는 데 많은 시간 (전형적으로 10~15회)이 필요하며, 불안유발 운동과 과제 부여에 순응해야 하는 등 치료에 적극적인 참여 의사가 있어야 한다는 점이다 (Spiegel & Bruce, 1997).

그래서 많은 환자들이 CBT를 거부하거나 CBT 동안 탈락률 (10~30%)이 비교적 높았다 (Clum, 1989; Craske, 1996; Sharp *et al*, 1996).

2) 통합 접근의 근거

1. 치료 특이성

Klein(1980)은 공황장애의 치료에 있어 imipramine은 공황발작, 행동치료 (주로 상황적 노출)는 공포적 회피에 더 특이적으로 효과가 있다고 제안하였다. 또 그는 공황장애는 여러 면을 가진 (multifaceted) 중후군이라는 인식과 함께, 심한 공포증과 MAO 억제제도 치료 특이성을 가진다고 가정하여, 환자가 두려움을 유발하는 단서에 노출하도록 격려하는 심리치료와 병행해서 공황을 차단시키는 약물을 투여하도록 권장하였다. 이 치료 특이성을 근거로 한다면 약물과 심리적 치료가 공황 중후군 내의 서로 다른 중상군에 어느 정도 영향을 미치느냐에 따라 이 병합치료의 효과가 좌우될지 모른다 (Telch & Lucas, 1994). 그러나 공황발작 뿐만 아니라 회피에 목표를 둔 최근 형태의 CBT에 있어 항공포적 효능이 증명되고 (Craske, 1988) 일부 약물은 항공포적 효과를 나타내어 (Mavissakalian *et al.*, 1984) 치료 특이성의 근거가 오늘날의 공황장애 치료에 엄격히 적용되지 않는다.

2. 약물치료를 통한 CBT의 촉진

약물이 초기에 공황발작을 어느 정도 없애 주고 노출과 연관된 불안을 감소시킴으로써 CBT의 순응을 증가시킨다 (Spiegel & Bruce, 1997). 심한 우울증으로 CBT에 참여할 만한 기력과 동기가 불충분할 경우 항우울제를 첨가하는 것이 바람직하다 (Telch & Lucas, 1994).

3. CBT를 통한 약물치료의 촉진

CBT는 약물에 대한 순응을 증가시킨다. 많은 공황장애 환자들이 약물 복용에 대한 두려움을 가진다 (Telch *et al.*, 1983; Telch, 1988). 이런 두려움에 특이적으로 목표를 정한 CBT가 약물에 대해 심한 공포증을 가진

환자에게 필요하고 숙달감이나 통제력에 목표를 둔 CBT를 받은 환자들은 성공적으로 약물을 중단할 수 있다 (Telch & Lucas, 1994).

4. 공황에 대한 취약성의 경감

약물은 공황에 대한 근본적인 취약성을 겨냥하거나 경감시키지 못하지만 CBT는 공황에 대한 취약성을 어느 정도 방지한다 (Shear, 1991). 그러나 오랫동안 지속되어 온 인격적, 기질적 양식이 공황에 대한 강한 감수성에 중대한 영향을 준다는 증거가 늘어나고 있다 (Rosenbaum *et al.*, 1988). 정신역동적 접근은 오랫동안에 지속되어온 취약성을 이해하고 겨냥하는 데 유용할 수 있고 (Shear, 1991), 거꾸로 공황에 대한 취약성이 있는 환자군에게 긍정 공황증상의 치료를 위해 약물을 동시에 사용하면 정신역동적 치료가 촉진될 것이다 (Muskin & Fyer, 1981).

3) 통합 접근의 장점

1. 약물치료를 통한 CBT의 촉진

CBT의 강한 효능에도 불구하고 탈락률이 10~30%나 되며 (Clum, 1989; Craske, 1996) 특히 광장공포증을 가진 환자에서 더 높았다 (Clum, 1989). 특정 약물들이 얼마나 빨리 불안을 경감시키느냐에 따라 CBT로부터의 탈락은 최소화된다 (Craske, 1996). BZD은 노출치료 동안 불안과 불편감을 줄여 CBT로부터의 탈락을 감소시키고 치료에 요구되는 시간을 단축시켰다 (Spiegel & Bruce, 1997). 그러나 alprazolam은 위약보다 노출치료로부터의 탈락을 감소시키지 못했다 (Marks *et al.*, 1993; Wardle *et al.*, 1994). 또 CBT에 TCA를 병합할 때 탈락률이 CBT의 단독 사용보다 증가하였다 (Clum, 1989).

약 25%의 환자들은 행동치료를 확실히 거부한다 (Mark, 1978). 최근 Waikar *et al*

(1994 & 1995)은 공황장애 원인에 대한 환자들의 믿음이 치료 선택과 치료 반응에 영향을 준다고 제안하고, 의료기관을 찾은 대부분의 환자들은 공황장애의 심리적, 생물학적 원인을 지지하고 대부분 (75%) 병합치료적 접근을 선호함을 발견하였다. 이리하여 통합 접근은 치료 등록과 치료 전구를 증가시킬 수 있다.

'통합접근의 근거'에서 언급하였듯이 심한 우울증 환자에게 항우울제를 첨가함으로써 CBT 참여와 이로 인한 전구가 향상되었다. 그러나 최근 연구에서 우울증의 변화가 공포적 불안과 회피에 영향을 미친다는 확실한 증거가 없어 (Telch, 1988) 이러한 가정은 조금 더 조사되어야 한다. 그럼에도 불구하고 통합접근이 이득을 얻기 위해서는 약물이 기분과 두려운 자극에 대한 self-directed exposure를 호전시키고 수행 성취에 대한 자기-평가를 높여 주어야 한다 (Telch 1988).

CBT에 BZD을 첨가하여 이득을 얻을 수 있는 경우는, 아주 불안하거나 치료를 거리는 환자, 공황발작이 잦아 일상생활 수행능력을 약화시키는 경우, 항불안제를 강력히 원하는 환자, 강력한 실제 노출을 강조하여 심한 불안이 유발될 수 있는 CBT를 받는 환자 등이다 (Spiegel & Bruce, 1997).

2. CBT를 통한 약물치료의 촉진

약물치료는 공황발작을 치료하는 유용하고 효율적인 접근이나 단기, 장기 치료에서 문제를 야기하는데 (Aronson, 1987), 약물 부작용과 약물사용에 대한 거부감 때문에 약물에 잘 견디지 못하고 약물 부작용으로 BZD은 15~20%, TCA는 30~35%의 높은 탈락률을 보였다 (Rickels & Schweizer, 1994). 약물로부터의 탈락을 최소화하는 방법으로 약물치료시 환자들에게 기대되는 약물의 부작용에 대해 교육하여 부작용의 위험성에 대한 잘못된 평가를 교정해 주는 방식의 심리적

치료가 명합되어야 한다.

약물은 서서히 중단될지라도 재발률이 높아 TCA와 BZD 경우 각각 20~50% (Telch, 1988), 50~60% (Marks *et al*, 1993; Spiegel *et al*, 1994)이다. 이런 재발에 대한 이유로 BZD 경우는 부분적으로 상태-의존 학습 때문이나, 불안 증상에 대한 지속적인 두려움과 호전을 약물의 탓으로 돌리는 것을 포함한 인지적 요인들이 명백히 중요한 역할을 한다 (Spiegel & Bruce, 1997). 약물치료는 공황장애의 근본적인 핵심 두려움을 반드시 치료하지 못하고 (Otto *et al*, 1992; Otto *et al*, 1994) 특히 약물 복용 (pill taking) 같은 안전신호가 BZD 약물의 중단으로 제거될 경우 치료되지 않은 불안 증상에 대한 두려움이 다시 복귀되어 재발률이 높다 (Otto *et al*, 1995). 또 BZD의 금단 증상은 불안이나 공황 증상과 유사하여 이것이 환자에게 두려움을 야기시켜 인지-행동 모형을 따른다면 공황발작이 잘 일어난다 (Otto *et al*, 1993). 따라서 단기간의 CBT는 이 환자들에서 BZD 중단과 재발 방지를 돋는 데 효과적이다 (Otto *et al*, 1993; Hegel *et al*, 1994; Spiegel *et al*, 1994). 금단 증상은 신체적 증상을 두려워하지 않는 것을 배울 수 있는 기회로서 특이적으로 개념화되고 (Craske, 1996) CBT의 병합은 두려운 신체적 감각에의 노출을 통하여 근본적인 불안 민감성 (anxiety sensitivity)에 영향을 주므로 성공적인 BZD 점감(漸減)을 용이하게 한다 (Otto *et al*, 1992).

약물과 CBT 병합으로 얻어지는 다른 이점은 약물치료에 의해 얻어진 치료 이득이 더 유지되며 (Hegel *et al*, 1994) 유지 약물치료 동안 약물 용량의 감소가 용이하다 (Mavissakalian & Michelson, 1986b).

4) 통합 접근의 단점

CBT에 약물을 첨가함으로써 얻어지는 해

로운 효과들은 다음과 같다.

첫째, 약물이 개인적인 숙달과 통제력을 감소시킨다 (Craske, 1996). Bandura(1977)는 개인의 숙달이 심리적 치료의 핵심적인 원인적 중재자라 하였다. 환자가 치료 효과를 약물치료로 귀속 (attribution)하는 것은 약물중단 후 치료 전귀에 중요하게 기여하고 (Spiegel & Bruce, 1997) 치료 이득을 약물로의 귀속이 금단 증상과 재발을 예측하였다 (Basoglu et al, 1994). 더구나 Basoglu et al(1994)은 약물과 개인의 숙달 중 어느 하나로의 귀속은 행동치료를 병행한다고 하여 상쇄되지 않음을 발견하였다. 즉 귀속은 alprazolam 단독군과 alprazolam과 행동치료 병합군 사이에 유사하였다. 또 약물로의 귀속 효과는 점진적 이득을 주는 TCA나 CBT보다 불안 감소의 효과가 빠른 약물 (예, alprazolam)에서 더 뚜렷하였다.

둘째, CBT에 약물을 첨가함으로써 공황과 불안이 완전히 억압되었다 (Sanderson & Wetzler, 1993). 노출치료에서는 어느 정도 최소한의 불안한 각성 (anxious arousal)이 필요한데, 불안이 약물학적으로 억압된다면 이것이 일어나지 않는다 (Craske, 1996). 또한 Riley et al(1995)은 공황장애 환자가 alprazolam을 복용한 상태에서 노출 연구를 시행한 결과 공황 유도 과정이 지연된다는 사실을 발견하였다.

반면에 노출 동안 불안 정도에 대한 중요성은 다소 상반적이다. 일부 연구자들은 개인의 효능이나 통제력 개발이 경험되는 불안의 정도보다 더 중요하다고 제안하였다 (Rachman et al, 1986; Williams, 1990). 그러나 약물에 의한 공황과 불안의 완전한 억압은 노출 실행과 인지-행동 기술 훈련에 참여하려는 동기를 다른 데로 돌릴 수 있다.

셋째, 약물이 안전신호의 기능을 지니는 정도만큼 약물은 해로울 수 있다 (Sanderson & Wetzler, 1993). 안전신호의 존재는 안심을 주어 두려운 자극을 직면할 수 있게 할지

라도 공포와 회피는 안전신호가 제거될 때 복귀한다 (Gray, 1987). 그러므로 약물이 안전신호 상태를 보유하고 과제 숙달이 약물 존재에 의존하는 정도로 약물은 CBT에 해로움을 주어, 이것은 약물이 종결되면 재발의 가능성을 증가시킨다. 그러나 이와 같은 효과를 최소화하도록 치료방식을 통합할 수 있다.

위에 언급된 통제력의 귀속, 공황과 불안의 억압, 안전신호는 상태-의존의 구성개념하에 포함될 수 있다. Brewin(1989)은 특이한 치료 상황 (예, 약물의 도움으로 노출)에서 얻어진 치료 이득은 치료가 끝난 후 다른 상황 (예, 약물의 도움이 없는 노출)으로 일반화하지 못함을 언급하였다. 그러나 상태-의존적 효과는 치료가 종결될 때 부딪칠 수 있는 상황들을 치료 내에 포함시킴으로써 극복될 수 있다. 즉 약물의 도움 없이 두려운 자극에의 노출 실행이 통합치료 접근에 합쳐져야 한다 (Craske, 1996).

통합접근의 다른 단점은 노출치료와 관계 있는 것으로 BZD은 반복적이고 경한 스트레스를 받는 사람들이 anxiogenic stimuli에 대해 전반적인 내성이 생기는 과정 중 하나를 방해한다 (Gray, 1987). 'Toughening up' (Miller, 1976)이라 알려진 이 과정을 통해 중추신경계는 스트레스 반응에 관여하여 계속해서 증가된 신경전달물질에 적응한다. 'Toughening up'과 노출치료 동안의 습관화 발생 사이에 유사성이 있는데, BZD은 인지장애나 상태-의존적 학습과는 별개인 어떤 과정을 통해 생화학적 수준에서 후자를 방해한다 (Gray, 1987; Barlow, 1988).

5) 병합치료의 효능

1. Review articles

Clum(1989)은 단지 공황빈도를 기준으로 전귀를 평가할 때 공황을 경감하기 위해 특이적으로 개발된 행동치료가 가장 성공률이

높고 가장 재발률이 낮으며, 노출에 근거를 둔 치료보다 성공률이 높음을 발견하였다. 또 행동치료에 항우울제가 첨가될 때 약물의 유효성에 현저한 부가적 효과가 없고, 행동치료의 관점에서 보면 항우울제의 첨가가 행동치료의 유효성을 감소시켰다. Michelson & Marchionne (1991)은 광장공포증을 동반한 공황장애에 있어 인지치료와 단계적 노출 병합, 공황장애에 특이적으로 목표를 둔 CBT(광장공포증이 없는 공황장애 경우)가 imipramine과 단계적 노출 병합, BZD, 항우울제에 비해 더 나은 단기적, 장기적 전귀를 가진다고 하였다.

Telch & Lucas (1994)는 imipramine이나 alprazolam을 노출치료와 병합할 때 단기 효능에 있어서 노출이나 약물치료 단독보다 장점이 있음을 발견하였다. 그러나, 장기 효능에 있어서는 imipramine과 노출 병합시, 노출 단독보다 더 효과적이지 않고 alprazolam과 노출 병합시, 노출 단독보다 재발률이 높고 장기 전귀가 더 좋지 않았다. 그런데 임상 환경에서 가장 혼란 병합이 CBT와 BZD이고 BZD이 TCA보다 더 효과적일 것 같다 (Sanderson & Wetzler 1993)는 점을 감안하면, Telch & Lucas (1994)가 검토한 대부분의 연구들에서 imipramine이 사용되었고 (Zintron et al, 1980, 1983; Marks et al, 1983; Mavissakalian & Michelson 1986a, 1986b), 대상 환자들이 절대적으로 광장공포증 환자들이고 공황발작에 더 명확하게 초점을 둔 새로운 형태의 CBT 효능을 조사한 연구는 없었다.

2. Meta-analysis

Cox et al (1992)은 광장공포증을 동반한 공황장애에서 imipramine, alprazolam, 실제 노출을 비교하였다. 그 결과 alprazolam은 전반적 심도, 불안, 공황 빈도 및 정도, 광장공포증적 두려움에 유의한 효과가 있고, imipra-

mine은 단지 전반적 심도, 불안, 우울에 효과가 있으나 공황이나 광장공포증적 두려움에 유의한 효과가 없었다. 전체적으로는 노출이 가장 일관성있고 큰 effect sizes (ES)를 가졌다. Clum et al (1993)은 호전의 지표로 복합지표를 사용할 경우 이완훈련, 인지치료, 노출 등을 포함하는 심리적 대처전략이 가장 일관성있고 강력한 ES를 가진다고 하였다.洪水法 (flooding), 심리치료와 약물치료 병합이 중등도의 ES를 가지고, 항우울제가 가장 효과적인 약물학적 중재였다. Gould et al (1995)은 치료의 유효성을 비교한 결과 CBT가 가장 높은 평균 ES(0.68)를 나타내고 그 다음으로 약물과 CBT 병합 (ES = 0.56), 약물학적 치료 (ES = 0.47) 순이었다. 장기 전귀 분석에서 CBT는 역시 성공적으로 치료 이득을 유지하였다.

3. 약물치료와 CBT 병합 연구들

Fahy et al (1992)의 연구에서 공황장애 환자들은 clomipramine, lofepramine, 위약군으로 배당되고 모든 환자들은 동시에 behavioral counselling을 받았다. 치료 6주 말에 공황발작 빈도를 제외한 여러 표준 평가척도에서 약물과 CBT 병합군들이 위약과 CBT 병합군보다 우수하였다. 약물을 점감, 중단 후 3개월에 재발은 없었다. 그러므로 급성 단계에서 약물과 CBT 병합군은 위약과 CBT 병합군보다 우수한 효과를 나타냈다. 그러나 이 연구에서 각 치료군에게 균등한 정신치료적 양식 (인지적, 인지-행동적, 이완 등)이 제공되지 않았다.

Marks et al (1993)의 연구에서 심한 광장공포증을 동반한 공황장애 환자들은 alprazolam + relaxation (AR), alprazolam + exposure (AE; 병합치료), 위약 + exposure (PE), 위약 + relaxation (PR; 이중 위약)의 4가지 치료군으로 무작위 배당되었다. 약물은 8주간 사용되고 8주간 약물이 점감, 중단되고 약물

치료를 받지 않은 상태에서 6개월간 추적평가되었다. 노출치료나 이완요법은 첫 8주간 실시되었다. 그 결과 단기간에서 alprazolam은 불안 증상을 빠르고 광범위하게 감소시키나 추적기간 동안 alprazolam군은 단기간 치료에서 얻은 많은 이득을 잃고, 반면에 약물 사용이 없는 노출군은 가장 크고 지속적인 호전을 초래하였다. 이런 결과는 BZD의 사용은 노출을 근거로 한 심리적 치료에 어떠한 부가적 이득을 제공하지 않음이 시사되었다. 반면 Wardle *et al* (1994)은 광장공포증을 동반한 공황장애 환자에서 diazepam 치료가 노출치료에 미치는 영향을 조사한 결과 행동치료의 단기, 장기 전귀에 유의하게 영향을 미치지 않는다고 하였다.

Cottraux *et al* (1995)은 CBT를 받고 있는 광장공포증을 동반한 공황장애 환자에서 buspirone과 위약을 비교한 결과, 치료 16주 말에 양군이 광장공포증, 공황발작, 우울증에서 유의한 호전을 보이나 buspiron과 CBT 병합군만이 전반적 불안에서 호전을 보이고, 집단 간 비교에서 buspiron과 CBT 병합군이 전반적 불안과 광장공포증에서 유의한 호전을 보였다. 또 buspiron과 CBT 병합군은 우울증, 광장공포증적 회피, 광장공포증적 인지 사이에 상관관계가 있으나 위약과 CBT 병합군은 단지 광장공포증적 인지와 광장공포증적 회피 사이에 상관관계가 있었다. Oehrberg *et al* (1995)은 공황장애 환자에서 paroxetine과 CBT 병합, medication 위약과 CBT 병합을 비교하였다. 치료 12주에 전체 공황발작 횟수의 50% 감소가 있고 공황발작이 없거나 1회인 환자의 수에 있어서 paroxetine과 CBT 병합군이 유의한 호전을 보이나 기초선상으로부터의 발작 횟수의 평균 변화는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 이 연구결과는 심리적 치료와 위약의 병합은 심리적 치료 단독에 해로움을 준다 (Clum, 1989; Telch, 1988)는 점을 감안할 때 약물과 CBT의 병합

이득을 완전히 검증하지 못하였다 (Craske, 1996).

de Beurs *et al* (1995)은 광장공포증을 가진 공황장애에서 실제 노출치료 시작 전 공황발작에 대한 특이적 중재 (약물학적, 심리적)를 첨가함으로써 노출치료 효과가 증가되는지를 조사하기 위하여 환자들을 fluvoxamine과 노출, placebo와 노출, 심리적 공황 관리 (반복적인 과호흡 유발과 호흡훈련)와 노출, 노출 단독의 4가지 치료조건에 배당하였다. 모든 치료군에서 광장공포증적 회피의 유의한 감소가 있고 더구나 fluvoxamine과 실제 노출 병합군은 다른 치료군들보다 우수한 효능을 보여 자기 보고된 광장공포증적 회피에 있어 2배의 큰 ES를 가졌다. 2년 추적시는 광장공포증, 우울, 불안, 공황 측정에서 집단 사이에 차이가 없었다. 결론적으로 이 연구결과는 실제 노출치료의 단기 전귀는 fluvoxamine 첨가에 의해 증가됨을 보여 주었다. 그러나 이 효과는 공포적 회피에 대해서만 해당된다.

Otto *et al* (1995)은 공황장애 환자 40명의 관해 유지를 알아보기 위해 종적 경과를 조사한 결과 CBT와 약물치료 병합군이 CBT 단독군보다 관해 유지가 좋지 않았다. 이에 저자들은 약물치료를 받은 환자들에 있어 CBT 과정 동안 약물중단 단계의 중요성을 강조하였다. Sharp *et al* (1996)은 공황장애 환자들을 fluvoxamine, 위약, fluvoxamine과 CBT 병합, 위약과 CBT 병합, CBT 단독 등 5가지 치료 조건에 무작위로 배당하고 전 귀는 치료 말과 6개월 추적시 평가한 결과 fluvoxamine과 CBT 병합군이 위약군보다 가장 일찍 차이를 보여 주는 가장 강한 치료 반응을 나타냈다. 결론적으로 공황장애와 광장 공포증에 대한 CBT의 효능은 fluvoxamine를 첨가함으로써 증가되었다.

가장 최근에 CBT와 약물·CBT 병합과의 상대적인 장기 효과를 연구한 Oei *et al* (1997)은 광장공포증이 있거나 없는 공황장애 환자

들을 단기 집중 집단 인지-행동치료 (brief intensive group cognitive behavior therapy; BIGCBT) 단독, BIGCBT와 항불안제 병합, BIGCBT와 항우울제 병합, BIGCBT · 항불안제 · 항우울제 병합 등의 4개군에 배당하여 평균 3.2년 후 추적하였다. 이들은 이전에 복용한 약물은 공황장애와 광장공포증 치료에 사용된 BIGCBT 프로그램의 장기 전 귀를 유의하게 증가 혹은 감소시키지 않는다는 결론을 내렸다. 이 연구결과는 약물이 CBT 전 귀에 미치는 부정적 혹은 긍정적 효과에 대한 심리학자와 임상가 사이의 논쟁에 있어 임상가에게 조금의 위안을 주었고, 장기 치료에서 흔히 사용되는 약물의 영향에 대해 더 의문을 제기하였다 (Oei *et al.*, 1997). 또 장기추적에서 공황발작은 질적보다 양적으로 호전됨을 나타내었는데, 이에 대한 증거는 시간이 경과함에 따라 공황발작의 빈도가 유의하게 호전되나 치료 전이나 장기 추적시 공황발작 동안 경험되는 파국적 인지나 신체증상에 대한 자기평가에서 유의한 호전이나 악화가 없다는 점이다.

최근 개발된 CBT를 사용하고 BZD를 성공적으로 중단하고 재발을 감소시킨 연구들이 있다 (Otto *et al.*, 1993; Spiegel *et al.*, 1994). Otto *et al* (1993)의 연구에서는 최소한 약 6개월간 alprazolam과 clonazepam을 복용한 공황장애 환자들에서 약물을 각각 서서히 점감만 한 경우와 10주간의 집단 CBT를 동시에 받은 경우 (약물 점감은 3번째 CBT 시간부터 시작) 전자군은 25%, 후자군은 76%에서 성공적으로 약물을 중단하고 alprazolam 군과 clonazepam 군 간의 유의한 차이가 없었다. 또 3개월 후 추적평가에서 성공적으로 약물을 중단한 CBT 환자들의 77%에서 BZD를 복용하지 않았다. Spiegel *et al* (1994)의 연구에서는 평균 2.2 mg /일 alprazolam을 사용하여 공황이 없어진, 경도 내지 심한 광장공포증을 가진 공황장애 환자들에서 약물을

서서히 유통성있게 점감한 군과 12주간 개인 CBT를 병합한 군으로 배당하고, CBT군의 약물 점감은 CBT 요소들 중 내적감응 노출이 시작될 때 시작되고 마지막 CBT 시간이 끝나기 전 완료되었다. Alprazolam을 성공적으로 중단한 비율이 alprazolam 단독군과 병합군에서 각각 80%, 90%로 유의한 차이가 없으나, 6개월 추적 동안 전자는 1/2이 재발하여 alprazolam 치료를 재개하였으나 후자는 재발이 없었다. 두 연구들의 결과는 alprazolam과 노출치료 병합군에서 노출치료 단독군보다 재발률이 높았던 Marks *et al* (1993)의 연구결과와 대조적이었다. 이에 대해 Spiegel & Bruce (1997)는 Otto *et al* (1993)과 Spiegel *et al* (1994)의 연구에서는 CBT가 끝나기 전 약물이 점감된다는 사실을 대상환자와 정신치료자 간에 의논이 되어 약물과 CBT 각 치료가 적응되어 통합되었는데, Marks *et al* (1993)의 연구에서는 노출치료 전기간 동안 약물치료가 계속되고 대상환자와 정신치료자 사이에 더 이상의 접촉 없이 약물치료가 중단되어 단순히 한 치료에 다른 치료를 첨가하여 이러한 조건 하에서는 노출치료가 약물 중단으로 일어나는 재발을 방지하지 못함을 지적하였다.

이상에서 공황장애나 광장공포증을 동반한 공황장애 치료에 관한 문헌 검토, meta-analysis, 병합연구들을 종합해 볼 때 단기, 장기적인 면에서 약물치료나 CBT 단독과 병합치료의 효능에 있어 일관성있게 유의한 차이를 나타내지 않았다. 게다가 이 연구들에 있어 치료 전달의 적합성, 사용된 전 귀 측정 형태, 사용된 전 귀 측정 형태에 있어 연구들 간에 일관성, 사용된 평가도구 형태에 있어 연구들 간에 일관성 문제들로 인한 방법론적 제약 (Antony & Swinson, 1996) 때문에 각 연구결과를 서로 비교하는 데 어려움이 있어 어느 치료가 더 우수하다고 단정하기가 어렵다. 그러나 대략적으로 보아 단기 효능은 병

합치료가 단독보다 나은 것 같고 장기 효능에서는 병합치료가 단독치료에 부가적 이득을 주지 못하는 경향이 있다. 또 CBT의 첨가는 약물 중단으로 인한 재발을 감소시키므로 병합치료는 성공적으로 약물 중단을 하도록 도와준다.

희망적인 일은 현재 병합치료의 효능에 대한 의문에 답해 줄 수 있는 연구가 시행 중이다. 공황장애에 대한 약물이나 CBT 단독과 병합치료의 상대적 효능을 비교하기 위한 대규모의 4개 지역 연구 (참여 대학: 올바니, 피츠버그, 콜롬비아 대학, 예일 대학, 연구자들: Barlow Shear, Gorman, Woods)로 단독치료보다 병합치료가 우수할 것이라는 가설을 가지고 480명의 공황장애 환자들을 panic control treatment (PCT) 단독, imipramine 단독, 위약 단독, PCT와 위약 병합, PCT와 imipramine 병합 등의 5가지 치료조건 중 한 가지에 무작위로 배당하고 각 치료조건은 3개월 급성기 (주 1회, 11회)와 6개월 유지기 (월 1회, 6회)로 구성하였다 (Barlow & Hofmann, 1997). 아직 결과의 분석이 완료되지 않았지만, 예비적 자료는 이 가설을 지지하고, 이 연구의 전자는 전통적으로 유용하지 않았던 곳에 정신사회적 치료가 전달될 수 있는 가능성에 대한 의문에 답해 줄 수 있는 중요한 정책적인 의미를 가질 것 같다.

6) CBT와 약물 접근의 통합 방법

1. 약물의 용량

BZD와 CBT로 통합치료를 할 때 BZD의 용량은 인지장애와 상태-의존 학습으로 인해 있을 수 있는 문제를 감소하기 위해 가능한 줄이고, 예기치 못한 공황발작에는 약물 용량을 滴定 (titrate) 하고 단서가 있는 발작은 CBT가 적합하므로 분명히 BZD 단독을 사용할 경우보다 다르게 약물 용량을 조절하는 전략이 필요하다 (Spiegel & Bruce, 1997).

2. CBT의 형태와 체제

공황장애에 대해 상황적 노출과 인지적 재구조화의 상대적 효능을 비교한 연구에서 경도 혹은 혼합된 정도의 광장공포증을 가진 환자에서 유의한 차이가 발견되지 않았으나 (Bouchard *et al*, 1996; Williams & Falbo, 1996) 심한 광장공포증 환자들에서는 노출이 인지적 재구조화보다 더 효능이 있었다 (Williams & Falbo, 1996). 물론 노출치료는 BZD과 병합시 효과가 적을 수 있으나 Marks *et al* (1993)과 Wardle *et al* (1994)의 연구에서는 그러한 감소가 없었다. 현재 경도 이상의 광장공포증 환자들에게는 실제 상황노출을 포함하는 데 대한 경험적 지지가 있다.

약물치료 원안 (protocols)은 부작용과 임상적 반응에 근거하여 약물 용량의 조절을 허용하는 반면 최근의 CBT 연구 원안은 거의 융통성을 허용하지 않는다. CBT 강도를 다양하게 하고 치료후 유지 시간을 제공하고 실패에 대해 단기적 개입을 함으로써 얻을 수 있는 이득이 무엇인지 이에 대한 향후 연구가 필요하다.

3. 치료의 순서

Gray (1987)는 노출치료를 실시하는 가장 좋은 시간은 환자가 한 과정의 항불안제 치료를 끝내기 직전이라고 추정하였다. 이에 대한 근거가 Shemer *et al* (1984)의 연구결과로, 이 연구에서 소거 (extinction) 훈련 前 12일 동안 chlordiazepoxide를 투여받은 rats 가 위약으로 前처치된 대조군 rats보다 더 빨리 습관화가 일어났다.

Barlow & Lehman (1996)은 CBT 병합으로 성공적으로 약물이 중단되고 재발률이 횤씬 낮아진 Otto *et al* (1993)과 Spiegel *et al* (1994)의 연구결과들을 예를 들어 성공적으로 제한적 시간만 BZD를 복용하고 뒤이어 CBT를 시행하면 성공적으로 약물치료를 중

단할 수 있음을 제시하였다. 약물로 시작하는 것이 치료 이득을 약물로 귀속하는 것과 약물의 안전 신호 기능을 강화하여 약물이 제거되면 금단과 재발을 증가시킬 수 있어, 약물과 CBT를 동시에 시행하거나 CBT로 먼저 시작하는 것이 이런 문제들의 위험을 줄일 수 있다.

BZD을 투여하는 가장 좋은 시간은 그것이 투여되는 이유에 달려 있다. 만약 견딜 수 없는 불안을 조기에 경감시키고자 하면 CBT 시작 전이나 동시에 약물을 시작하는 것이 좋은 반면 중도탈락을 방지하기 위해서는 CBT 동안 약물을 첨가하여야 한다 (Spiegel & Bruce, 1997). 임상연구가들은 CBT 동안이나 CBT 후에 BZD를 필요한 경우만 사용하는 것을 반대하는데, 이런 사용은 환자들이 배우고 있는 기술을 적용하고 개인적으로 경험을 느낄 기회를 줄일 수 있기 때문이다 (Otto et al., 1994; Sanderson & Wetzler, 1993). 이 주장이 그럴듯하여도 이 예측을 시험하는 방법을 알지 못하므로 BZD이 언제 투여되느냐에 관계 없이 그것의 사용에 대한 이유가 통합치료 근거의 맥락에서 제시되고 사용 기간에 대해 동의가 있어야 한다.

4. 통합 치료 전달

치료 접근의 보충적 성질을 강조하는 치료 근거가 중요하고, CBT와 약물 제공자들은 서로의 노력을 부주의하게 방해하는 것을 막기 위해 서로의 접근 근거와 방법을 완전히 이해하여야 한다.

구조화된 manuals의 도움과 최소한의 치료자 접촉을 갖는 보다 짧은 치료 (Ghosh & Marks, 1987; Gould et al., 1993; Cote et al., 1994), 자신의 환경에서 배우자를 포함시켜 치료의 전달을 드는 접근 (Barlow et al., 1984; Cerney et al., 1987), 응급실을 방문한 환자에게 전화를 이용한 brief exposure instructions (Swinson et al., 1992) 등은 개

인이나 접근 CBT만큼 가끔 공황에 대한 치료적 효능이 증명되어 적어도 새로이 출현하거나 정도가 심하지 않은 환자군에게 정신사회적 치료의 효과적인 전달에 대한 특별한 의미를 갖는다 (Barlow & Lehman, 1996). 그럼에도 불구하고 부가적 자료가 유용할 때 까지 현재 전문가가 없는 곳에서는 효과적인 정신사회적 치료가 전달될 수 있는지에 대해 심각한 의문이 남아 있다.

5. 약물 중단

CBT가 진행되는 동안 약물을 중단해야 할 이유가 있다.

첫째, 개인의 속달로의 귀속이 강화되고 약물의 안전신호 기능이 감소될 것이다 (Sanderson & Wetzler, 1993). 둘째, 약물의 도움 없이 노출과 인지-행동 전략을 실행하는 기회는 상태-의존을 극복하고 치료가 끝나도 치료 이득의 일반화를 강화한다 (Craske, 1996). 즉, 재발을 최소화할 수 있다. 이 접근은 처음의 급성 CBT 단계 후 몇 달 동안 2주 혹은 1개월에 한 번정도 CBT 추가 시간 (booster sessions)이 필요하다. 셋째, 금단과 정은 두려운 신체감각에 노출하여 신체감각을 두려운 것으로 잘못 평가한 것을 그렇지 않다고 확증할 수 있는 하나의 기회이다. 내적감응 노출과 협력해서 CBT 동안 약물 접근이 시작되고 노출과정으로 증상이 일어날 때 이것을 습관화와 인지적 재구조화를 위한 기회로 이용하도록 환자들에게 격려하였다 (Otto et al., 1993; Hegel et al., 1994; Spiegel et al., 1994).

CBT 전 BZD을 오래 사용할수록 치료 후 탈락이 증가하고 재발이 높으므로 병합치료의 약물만의 사용기간을 가능한 짧게 유지하는 것이 현명하다 (Wardle et al., 1994).

결 론

현재까지 약물-CBT 병합치료와 약물이나 CBT 단독과의 상대적 효과를 비교한 연구가 아주 소수이다. 또한 그 결과가 일관성이 없어 병합치료가 우수하다고 단정하기는 어렵지만, 현존하는 자료를 통해 단기적으로 통합 접근이 보다 효과적이라는 것이 지지를 받고 있다. 실제로 심한 공존질환을 가진 환자나 복합적 형태의 치료 접근을 선호하는 환자에 대해서는 중도탈락과 재발을 최소화하는 점에서 통합의 이득이 가장 클 것이고, 광장공포증 환자에게 약물치료에 상황적 노출치료를 첨가하고, BZD을 중단하고 있는 환자에게 복합적 형태의 CBT를 시행하는 것은 경험적으로 지지를 받는다.

공황장애의 연구와 임상적 치료는 생물학-심리학 극성화에 의해 여러 가지 문제들이 제기되어 왔는데, 한 가지 회망적인 일은 현재 생물학적, 심리학적 면에 각각 더 관심을 가진 연구자들 간에 협력이 강화되고 있으므로 수년내에 두 학파간의 탈극성화가 일어나 병합치료의 보다 깊은 이해가 진전될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Antony MM, Swinson RP: *Anxiety Disorders and their Treatment: A Critical Review of the Evidence-Based Literature*. Ottawa, Heath Canada, 1996, pp 2-3.
- Aronson TA: A naturalistic study of imipramine in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1987;45:413-422.
- Ballenger JC, Burrows GD, Dupont RL et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Result from a multicenter trials: I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-422.

- Bandura A: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977;84: 191-215.
- Barlow DH: *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. New York, Guilford Press, 1988, pp 405-474.
- Barlow DH, Craske MG, Cerney JA: Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:261-282.
- Barlow DH, Hofmann SG: *Efficacy and dissemination of psychological treatments*, in Clark DM, Fairburn CG(eds): *Science and Practice of Cognitive Behavior Therapy*, Oxford, Oxford University Press, 1997, pp 95-117.
- Barlow DH, Lehman CL: Advances in the treatment of anxiety disorders: Implications for national health care. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:727-735.
- Barlow DH, O'Brien GT, Last CG: Couples treatment of agoraphobia. *Behav Ther* 1984;15:41-58.
- Basoglu M, Marks IM, Kilic C, et al: Alprazolam and exposure for panic disorder with agoraphobia: Attribution of improvement to medication predicts subsequent relapse. *Br J Psychiatry* 1994; 164:652-659.
- Beck AT, Sokol L, Clark DA, et al: A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:778-783.
- Brewin CR: Cognitive change processes in psychotherapy. *Psychol Rev* 1989;96: 379-394.
- Brown TA, Barlow DH: Long-term outcome of cognitive-behavioral treatment of panic disorder: Clinical predictors

- and alternative strategies for assessment. *J Consult Clin Psychol* 1995;63: 754-765.
- Bouchard S, Gauthier J, Laberge B, et al: Exposure versus cognitive restructuring in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1996;34:213-224.
- Cerney JA, Barlow DH, Craske MG, et al: Couples treatment of agoraphobia: A two-year follow-up. *Behav Ther* 1987; 18:401-416.
- Clark: A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-470.
- Clark DM, Salkovskis P, Hackmann A, et al: A comparison of cognitive therapy, applied relaxation, and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759-769.
- Clum GA: Psychological interventions vs drugs in the treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:429-457.
- Clum GA, Clum GA, Rebecca Surls: A meta-analysis of treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61: 317-326.
- Cote G, Gauthier J, Laberge B, et al: Reduced therapist contact in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1994;25:123-145.
- Cottraux J, Note I, Cungi C, et al: A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1995;167:635-641.
- Cox BJ, Endler NS, Lee PS, et al: A meta-analysis of treatments for panic disorder with agoraphobia: Imipramine, alprazolam and in vivo exposure. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1992;23:175-182.
- Craske MG: Cognitive-behavioral treatment of panic. In Psychiatry update: American Psychiatric Association Annual Review, Vol 7, ed. by Frances AJ, Hales RE, Washington DC, American Psychiatric Press, 1988, pp 121-137.
- Craske MG: An integrated treatment approach to panic disorder. *Bull Menninger Clin* 1996;60(2, SupplA):A87-A104.
- Craske MG, Brown TA, Barlow DH: Behavioral treatment of panic disorder: A two year follow-up study. *Behav Ther* 1991;22:289-304.
- Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators: Drug treatment of panic disorder: Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-201.
- de Beurs E, van Balkom A, Lange A, et al: Treatment of panic disorder with agoraphobia: Comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-691.
- Evans L, Holt C, Oei TPS: Long-term follow-up of agoraphobics treated by brief intensive cognitive behavior therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 1991;25: 343-349.
- Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy J, et al: The Galway study of panic disorder I: clomipramine and lofepramine in DSM-III-R panic disorder: A placebo controlled trial. *J Affect Disord* 1992;25:63-76.
- Golstein AJ, Chambless DL: A reanalysis

- of agoraphobia. *Behav Ther* 1978;9:47-59.
- Ghosh A, Marks IM: Self-directed exposure for agoraphobia. A controlled trial. *Behav Ther* 1987;18:3-16.
- Gould RA, Clum G, Shapiro D: The use of bibliotherapy in the treatment of panic: A preliminary investigation. *Behav Ther* 1993;24:241-252.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH: A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995; 15:819-844.
- Gray JA: *Interactions between drugs and behavior therapy*, in Eysenck HJ, Martin I(eds): *Theoretical Foundations of Behavior Therapy*, New York, Plenum, 1987, pp 433-447.
- Hegel MT, Ravaris CL, Ahles TA: Combined cognitive-behavioral and time-limited alprazolam treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1994;25:183-195.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA: Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13: 321-326.
- Keck P, Taylor V, Tugrul K, et al: Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1993;33:542-546.
- Klein DF: Anxiety reconceptualized. *Compr Psychiatry* 1980;21:411-427.
- Klein DF, Rabkin JG, Gorman JM: *Etiological and pathophysiological inferences from the pharmacological treatment of anxiety*, in Tuma AH, Maser JD(eds): *Anxiety and anxiety disorders*, Hillsdale, NY: Erlbaum, 1985, pp 501-532.
- Liberthson R, Sheehan D, King M, et al: The prevalence of MVP in patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143:511-515.
- Marks IM: Behavioral aspects of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1160-1165.
- Marks IM, Gray S, Cohen D, et al: Imipramine and brief therapist-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:153-162.
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, et al: Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia: A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993;162: 776-787.
- Mavissakalian MR: *Antidepressant medications for panic disorder*, in Mavissakalian MR, Prien RF(eds): *Long-Term Treatments of Anxiety Disorders*, Washington DC, American Psychiatric Press, 1996, pp 265-284.
- Mavissakalian MR, Michelson L: Agoraphobia: Relative and combined effectiveness of assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1986a; 47:117-122.
- Mavissakalian MR, Michelson L: Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1986b;142:1032-1036.
- Mavissakalian MR, Perel JM, Michellson L: The relationship of plasma imipramine and N-desmethylimipramine to improvement in agoraphobia. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:36-40.
- McNally RJ: Psychological approaches of panic disorder: A review. *Psychol Bull*

- 1990;108:403-419.
- Michelson L, Marchione K: Behavioral, cognitive, and pharmacological treatment of agoraphobia: Critique and synthesis. *J Consult Clin Psychol* 1991;53: 913-925.
- Miller NE: Learning, stress, and psychosomatic symptoms. *Acta Neurobiol Exp* 1976;36:141-156.
- Muskin P, Fyer A: Treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1: 81-90.
- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al: Paroxetine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 167:374-379.
- Oei TPS, Llamas M, Evans L1: Does current drug intake long-term outcome of cognitive behavior therapy. in panic disorder with or without agoraphobia. *Behav Res Ther* 1997;35:851-857.
- Otto MW, Gould RA, Pollack MH: Cognitive-behavioral treatment of panic disorder: Considerations for the treatment of patients over the long term. *Psychiatr Ann* 1994;27:307-315.
- Otto MW, Pollack MH, Gould RA, et al: Maintenance of remission in panic disorder: Issues for cognitive-behavior therapy, pharmacotherapy, and their combination. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995; V5, N33:363(p-5-32)
- Otto MW, Pollack MH, Meltzer-Brody S, et al: Cognitive-behavior therapy for benzodiazepine discontinuation in panic disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:123-130.
- Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, et al: Discontinuation of benzodiazepine treat-
ment: Efficacy of cognitive-behavior therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1485-1490.
- Otto MW, Whittal ML: Cognitive-behavior therapy and the longitudinal course of panic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:803-820.
- Pollack MH, Otto MW: Long-term pharmacologic treatment of panic disorder. *Psychiatr Ann* 1994;24:291-298.
- Pollack MH, Otto MW, Tesar G, et al: Long-term outcome after acute treatment with clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:257-263.
- Rachman S, Craske MG, Tallman K, et al: Does escape behavior strengthen agoraphobic avoidance? A replication. *Behav Ther* 1986;17:366-384.
- Rickels K, Schweizer E: *Risk-benefit issues in pharmacological treatment of panic disorder*, in Wolfe BE, Maser JD(eds): Treatment of Panic Disorder, Washington, American Psychiatric Press, 1994, pp 207-217.
- Riley WT, McCormick MG, Simon EM, et al: Effects of alprazolam dose on the induction and habituation process during behavioral panic induction treatment. *J Anxiety Disord* 1995;9:217-227.
- Rosenbaum JF, Biederman J, Gersten M, et al: Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:463-470.
- Rosenbaum JF, Pollock RA, Jordan SK, et al: The pharmacotherapy of panic disorder. *Bull Menninger Clin* 1996;60(2,

- Suppl A):A54-A75.
- Roy-Byrne PP, Cowley DS: Course and outcome in panic disorder: A review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1994 / 1995;1:151-160.
- Sanderson WC, Wetzler S: Observations on the cognitive-behavioral treatment of panic disorder: Impact of benzodiazepines. *Psychotherapy* 1993;30:125-132.
- Sharp D, Power K, Simpson R, et al: Fluvoxamine, placebo, cognitive behavior therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-242.
- Shear MK: *Panic disorder*. In: Integrating pharmacotherapy and psychotherapy, ed by Beitman BD, Klerman GL, Washington, American Psychiatric Press Inc, 1991, pp 143-164.
- Shear MK: *Panic disorder with and without agoraphobia*, in Tasman A, Kay J, Lieberman JA(eds): Psychiatry, Vol. 2, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1997, pp 1020-1036.
- Sheehan DV, Ballenger JC, Jacobson G: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37: 51-59.
- Shemer A, Tykocinski O, Feldon J: Long-term effects of chronic chlordiazepoxide administration. *Psychopharmacol* 1984; 83:277-280.
- Sokol L, Beck AT, Greenberg RL, et al: Cognitive therapy of panic disorder: A nonpharmacological alternative. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:711-716.
- Spiegel DA, Bruce TJ: Benzodiazepine and exposure-based cognitive behavior therapies for panic disorder: Conclusions from combined treatment trials. *Am J Psychiatry* 1997;154:773-781.
- Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, et al: Does cognitive behavior therapy assist slower-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am J Psychiatry* 1994;151:876-881.
- Swinson RP, Soullos C, Cox BJ, et al: Brief treatment of emergency room patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1992;149:944-946.
- Taylor CB, King R, Margraf J, et al: Use of medication and in vivo exposure in volunteers for panic disorder research. *Am J Psychiatry* 1989;146:1423-1426.
- Telch MJ: *Combined pharmacological and psychological treatments for panic sufferers*, in Rachman SJ, Maser J(eds): Panic: Psychological Perspectives, Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988, pp 167-187.
- Telch MJ, Tearnan BH, Taylor CB: Antidepressant medication in the treatment of agoraphobia: A critical review. *Behav Res Ther* 1983;21:505-517.
- Telch MJ, Lucas RA: *Combined pharmacological and psychological treatment of panic disorder: Current status and future directions*, in Wolfe BE, Maser JD(eds): Treatment of Panic Disorder, Washington, American Psychiatric Press, 1994, pp 177-197.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, et al: Double placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:69-76.
- Waikar SV, Bystritsky A, Craske MG, et

- al: Etiological beliefs and treatment preferences in anxiety-disordered patients. *Anxiety* 1994 / 1995;1:134-137.
- Wardle J, Hayward P, Higgitt A, et al: Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. *Behav Res Ther* 1994;32:203-215.
- Williams SL: Guided mastery treatment of agoraphobia: Beyond stimulus exposure. *Prog Behav Modif* 1990;26:89-121.
- Williams SL, Falbo J: Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 1996;34:253-264.
- Wolfe BE, Maser JD: *Treatment of Panic Disorder*, Washington, American Psychiatric Press, 1994, pp 237-255.
- Zintrin CM, Klein DF, Woerner MG: Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:63-72.
- Zintrin CM, Klein DF, Woerner MG, et al: Treatment of phobias I: comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:125-133.