

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2022;61(2):123-132
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 우울 삽화

서정석^{1*} · 우영섭^{2*} · 박원명² · 정종현² · 윤보현³ · 추일한⁴ · 양찬모⁵ · 김 원⁶
이정구⁷ · 심세훈⁸ · 정명훈⁹ · 전덕인⁹ · 박성용¹⁰ · 손인기¹⁰ · 김문두¹¹

¹중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,
³국립나주병원 정신건강의학과, ⁴조선대학교 의과대학 조선대학교병원 정신건강의학과,
⁵원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과,
⁶인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과, ⁷인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과,
⁸순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학과,
⁹한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과, ¹⁰계요병원 정신건강의학과,
¹¹제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Depressive Episode

Jeong Seok Seo, MD, PhD^{1*}, Young Sup Woo, MD, PhD^{2*},
Won-Myong Bahk, MD, PhD², Jong-Hyun Jeong, MD, PhD², Bo-Hyun Yoon, MD, PhD³,
IL Han Choo, MD, PhD⁴, Chan-Mo Yang, MD⁵, Won Kim, MD, PhD⁶,
Jung Goo Lee, MD, PhD⁷, Se-Hoon Shim, MD, PhD⁸, Myung Hun Jung, MD, PhD⁹,
Duk-In Jon, MD, PhD⁹, Sung-Yong Park, MD¹⁰,
InKi Sohn, MD, PhD¹⁰, and Moon-Doo Kim, MD, PhD¹¹

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
³Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea
⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea
⁵Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea
⁶Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea
⁷Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea
⁸Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea
⁹Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea
¹⁰Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea
¹¹Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Received March 30, 2022
Revised April 15, 2022
Accepted April 27, 2022

Address for correspondence

Won-Myong Bahk, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Yeouido St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
10 63-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07345, Korea
Tel +82-2-3779-1051
Fax +82-2-761-8497
E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

Objectives After the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) was developed in 2002, its fifth revision was completed in 2022 to reflect the recent rapid developments and research into bipolar disorder and its psychopharmacology.

Methods According to the methodology for previous versions, the depressive episode section of KMAP-BP 2022 was revised based on a survey consisting of 11 questions. Among ninety-three experts, eighty-seven members of the review committee (93.5%) completed the survey. The executive committee analyzed the results and discussed the final production of an algorithm by considering the scientific evidence.

Results Overall, the results from this study showed little change in comparison with previous versions of KMAP-BP. However, there have been significant changes in recommendations over the span of about 20 years. The preferences for lamotrigine and atypical antipsychotics, especially

aripiprazole, quetiapine, and olanzapine, have shown a tendency to continuously increase, but the preferences for risperidone and ziprasidone have not increased, but have decreased. Moreover, the preference for typical antipsychotics has significantly decreased. Additionally, concerns over the use of antidepressants in bipolar depression have been raised, and their use is not recommended in KMAP-BP 2022 as a first-line treatment.

Conclusion Pharmacotherapy for acute depressive episodes with various clinical progressions and various subtypes still shows diversity, compared to pharmacotherapy for mania. We look forward to the development of bipolar depressive, episode-specific therapeutic drugs in the future, and hope the fifth update of KMAP-BP will be a complementary option for clinicians and their patients with bipolar disorder. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(2):123-132**

Keywords Bipolar disorder; Depressive episode; Pharmacotherapy; KMAP-BP 2022.

서론

한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, KMAP-BP)는 2002년에 국내 최초로 개발되었으며, 20년이 지난 금년에 다섯 번째 개정(6판)을 시행하였다. ‘특정 임상 상황에 대한 적절한 치료 또는 건강관리와 관련하여 임상이나 환자의 판단을 돕기 위해 체계적으로 개발되어 기술되어 진 것’¹⁾으로 정의할 수 있는 임상 지침서는 서로 다른 임상 수련 배경, 주어진 진료 상황, 사회문화적 요인 등에 의해 발생할 수 있는 진료의 편차를 줄여주는 역할을 한다.²⁾ 양극성 장애는 질병 자체의 임상 양상이 매우 다양하고, 그 치료법이 통일되기 어렵고 복잡하여 지침서로부터 많은 임상적 도움을 받을 수 있는 대표적인 질병이라 할 수 있다.

임상 진료 지침서는 두 가지 종류가 있다. 근거중심 지침서(evidence-based clinical guideline)와 전문가 합의 지침서(expert consensus clinical guideline)이다. 근거중심 지침서는 무작위 대조군 연구나 그 연구들을 통계적으로 모아 분석한 메타분석, 체계적 문헌고찰의 결과를 근거로 삼아 기술한 지침서로 그 신빙성과 타당도는 높게 평가받고 있다. 그러나 무작위 대조군 연구나 메타분석을 한 연구들 간의 이질성과 서로 다른 연구 대상 수 등의 연구 디자인의 문제점, 그리고 연구 포함기준과 제외기준의 엄격성 때문에 실제 임상에서 그대로 적용하기에는 일부 문제점이 있다. 특히 무작위 대조군 연구가 어려운 연구 대상, 예를 들면 소아, 노약자나 임신부 등을 대상으로 한 연구는 거의 없기 때문에 이런 대상군에서는 임상적 근거 확보 자체가 어려운 현실이다. 이러한 면에서 전문가 합의 지침서가 상호보완적으로 임상가의 판단을 도와줄 수 있다. 또한 외국인을 대상으로 한 연구 결과를 그대로 국내에 적용하기는 어렵다는 전문가들의 판단하에 KMAP-BP는 2002년 최초 개발 당시 전문가 합의

에 의한 지침서를 제작하기로 결정하였다.²⁾

2002년 처음으로 KMAP-BP 2002²⁾를 개발한 이후 2006년,^{3,4)} 2010년,^{5,6)} 2014년,^{7,8)} 2018년⁹⁾의 네 번째 개정을 거쳐 2022년에 다섯 번째 개정 작업(KMAP-BP 2022)을 완료하였다. KMAP-BP 2022는 이전 연구 결과와의 원활한 비교를 위하여 지침서의 형태는 전문가 합의 지침서 형태를 유지하면서, 추가로 국내외 연구 결과를 보완하는 과정을 거쳐 최종 지침서를 완성하였다. 여기서는 KMAP-BP 2022 내용 중 양극성 장애, 우울 삽화의 약물 치료전략에 대한 결과를 기술하고자 한다.

방법

설문지 구성 및 9점 척도에 의한 평가

이전 연구와의 원활한 결과 비교를 위해 가능한 같은 방법을 유지하되 응답률을 높이기 위해 가능한 설문 분량을 줄이려고 노력하였다. KMAP-BP 2022의 성인 부분 설문지는 1) 조증/경조증 삽화, 2) 우울 삽화, 3) 혼재성 양상, 4) 급속 순환형, 5) 유지치료, 6) 안전성 및 비순응, 7) 공존 신체 질환 및 임신 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 56문항(189개의 세부문항)으로 구성되어 있으며, 이 중에 우울 삽화는 11개 문항으로 이루어졌다. 우울 삽화를 경도와 중등도, 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화, 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화 등 세 가지 형태로 나누어 1단계, 2단계, 3단계 치료전략과 적절한 약물 선택, 1단계 치료 시작 후 2단계 치료전략 시행까지 기다리는 기간, 전기경련치료(electroconvulsive therapy, ECT)의 적용 시점 등의 기존 문항에 더하여 급성 삽화의 치료에 비정형 항정신병약물 중 장기 지속형 주사제(long-acting injection, LAI)의 사용 시기에 관한 질문을 추가하였다.

설문에서 약물의 종류 구분은 다음과 같은 원칙으로 하였

다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone을 포함하였고, 이 외의 비정형 항정신병약물인 amisulpride, blonanserin, paliperidone, zotepine은 기타 비정형 항정신병약물로 구분하였다. 기분조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine을 포함하였고, lamotrigine은 개별적으로 구분하였다.

각 문항은 이전 개정판과 동일한 9점 척도로 평가하였다. 9점은 치료자가 선택한 가장 적절한 치료, 7-8점은 적절한 치료 또는 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점은 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점은 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점은 절대 사용하지 않는 가장 부적절한 치료로 평가하며, 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택할 수 없는 경우에는 설문 응답 중 'q' 항을 선택하여 평가하지 않도록 하였다.

검토위원 선정

이전 KMAP-BP 2018 연구에 참여하였던 국내 기분장애 전문가와 최근에 기분장애 관련 연구를 활발히 하거나 임상 경험이 뛰어난 전문가를 추가로 선정하여 총 93명의 국내 전문가에게 의견을 구하였다. 이 중 87명(93.5%)이 응답하였으며, 이 중 대학병원에 근무하는 전문가는 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원에 근무하는 전문가 19명(21.8%), 개원의는 7명(8.0%)이었다.

통계 및 평가 척도의 결과 분석

각 항목에 대하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 응답 분포의 차이가 있는지를 χ^2 -검증을 통해 의견의 일치도(consensus)를 정하였다. 응답자가 2개의 범주 중 특정한 군으로 모여 있지 않았을 때 '컨센서스 없음(non-consensus)'으로 정의하였다.

1-3차 선택은 계산된 평균과 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)의 가장 낮은 하한선을 기준으로 결정하였다. 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice), 2차/대체 선택(second-line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주하는 선택(third-line/usually inappropriate)의 세 가지 범주로 구분하였다. 즉 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만이면 2차 선택, 3.5 미만이면 3차 선택으로 정하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다. 또한 여러 약물 중에서 상위 세 가지를 선택하는 설문은 Statistical Package for the Social Sciences (ver. 18.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램 중의 복수 응답 분석 방법을 이

용하여 상위 세 가지의 높은 선호도의 약물을 결정하였다.

약물치료 알고리즘의 제작

치료전략 및 각 문항 결과를 바탕으로 하되 국내외 문헌 검토 결과와 비교하였고, 분석 결과 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치될 때는 합의를 위한 몇 차례의 실무 위원회 회의를 거친 후 1) 정도와 중등도, 2) 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화, 3) 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화로 구분하여 약물치료 알고리즘을 최종적으로 제작하였다(그림 1).

결 과

양극성 우울 삽화의 1단계 치료전략

경도와 중등도의 우울 삽화에 대한 1차 치료전략으로는 기분조절제, lamotrigine, 비정형 항정신병약물의 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합 또는 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료를 권장하였다. 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합, 또는 기분조절제와 lamotrigine의 병합요법이 1차 치료전략이었고, 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였으며 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 1차 치료전략이었다(표 1). 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화의 단독치료제 혹은 병합치료제로서 1차 기분조절제는 lithium, valproate와 lamotrigine이었고, 1차 비정형 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이었다. 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화의 단독치료제 혹은 병합치료제로서 1차 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이었으며, risperidone은 병합치료제에서만 1차 약물이었다(표 2).

양극성 우울 삽화의 2단계 치료전략

경도와 중등도 우울 삽화

초기 기분조절제 단독치료에 무반응일 때의 2단계의 1차 치료전략은 비정형 항정신병약물 추가, 다른 기분조절제로 교체, lamotrigine으로 교체, lamotrigine 추가였으며, 부분 반응을 보인 경우에 비정형 항정신병약물, 또는 lamotrigine, 또는 다른 기분조절제 추가가 1차 전략이었다. 경도와 중등도 삽화에 대한 1단계에서 사용했던 비정형 항정신병약물 단독치료에 무반응일 때, 기분조절제나 lamotrigine 추가, 사

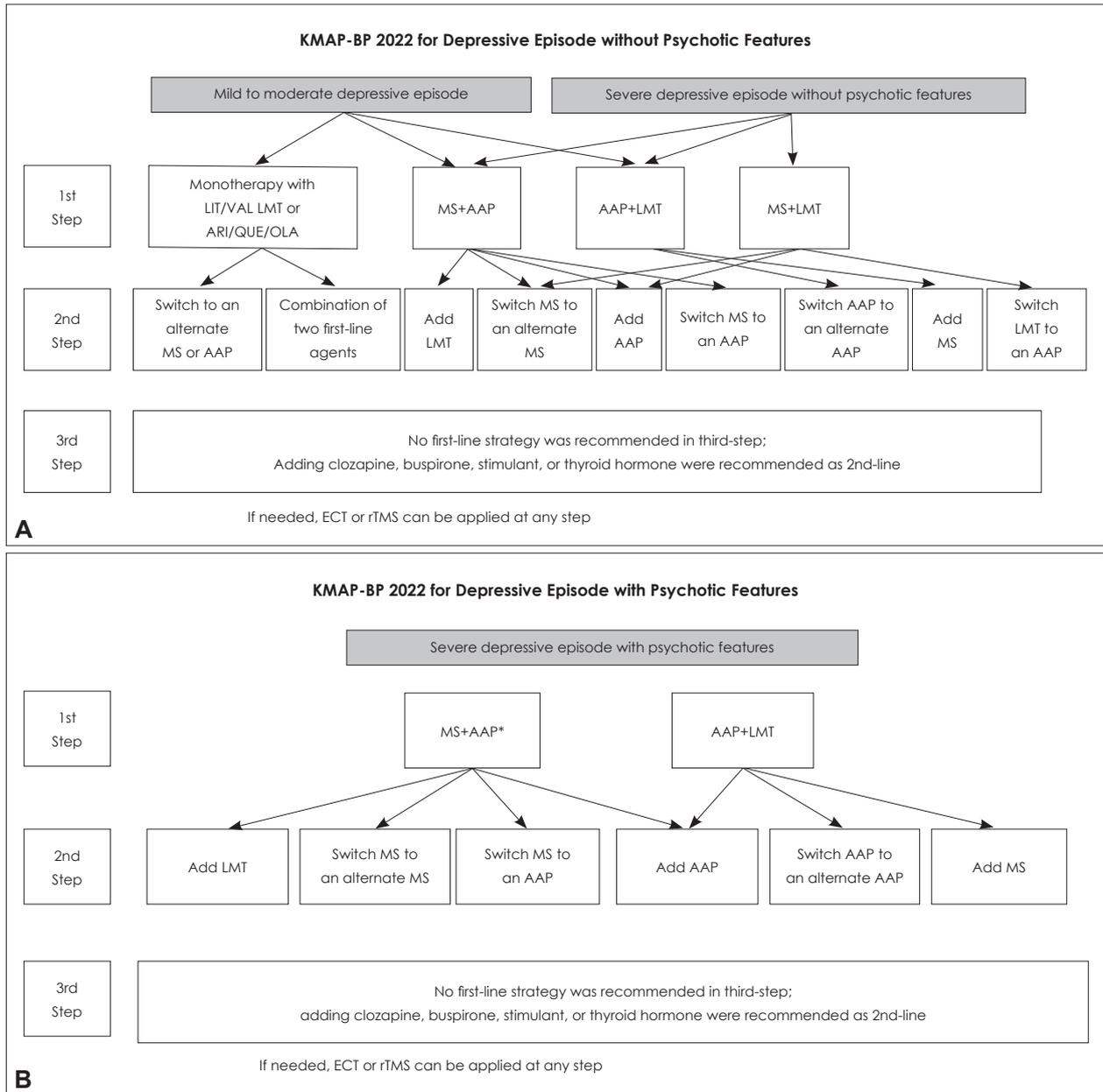


Fig. 1. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2022 (KMAP-BP 2022): Depressive episode. A: Depressive episode without psychotic features. B: Depressive episode with psychotic features. *treatment of choice. AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone; ARI, aripiprazole; ECT, electroconvulsive therapy; LIT, lithium; LMT, lamotrigine; MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium and valproate; OLA, olanzapine; QUE, quetiapine; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; VAL, valproate.

용하던 기분조절제를 다른 기분조절제 또는 lamotrigine으로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응을 보일 때는 기분조절제, lamotrigine 또는 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다. 경도와 중등도 삽화에 대한 1단계 lamotrigine 단독 치료에 무반응일 때는 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 추가, 다른 기분조절제로 또는 비정형 항정신병약물로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응을 보일 때는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다.

정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울 삽화

1단계 치료인 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료에 무반응일 때 lamotrigine, 다른 비정형 항정신병약물 또는 다른 기분조절제 추가, 기존의 기분조절제를 다른 기분조절제나 lamotrigine으로 교체, 혹은 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응일 때는 lamotrigine, 다른 비정형 항정신병약물, 다른 기분조절제 추가와 비정형 항정신병약물을 다른 비

정형 항정신병약물로 교체하는 것이 1차 전략이었다. 기분 조절제와 항우울제의 병합치료에 무반응일 때에 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 추가, 기분조절제를 lamotrigine으로 교체, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체가 1차

전략이었고, 부분 반응일 때 비정형 항정신병약물, lamotrigine, 또는 다른 기분조절제 추가가 1차 전략이었다. 기분조절제와 lamotrigine 병합치료에 무반응일 때에 비정형 항정신병약물 추가, lamotrigine을 비정형 항정신병약물로 교체, 기

Table 1. Initial treatment strategies for bipolar depressive episode

Severity of episode	First-line	Second-line
Mild to moderate depressive episode	MS monotherapy LMT monotherapy AAP monotherapy MS+AAP AAP+LMT	MS+LMT MS+AD AAP+AD
Severe depressive episode without psychotic features	MS+AAP AAP+LMT MS+LMT	MS monotherapy LMT monotherapy AAP monotherapy† MS+AD AAP+AD
Severe depressive episode with psychotic features	MS+AAP* AAP+LMT	MS monotherapy LMT monotherapy AAP monotherapy† AAP+AD MS+AD MS+LMT

*treatment of choice; †non-consensus. AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone; AD, antidepressant; LMT, lamotrigine; MS, mood stabilizer including carbamazepine, lithium, and valproate

Table 2. Initial choice of mood stabilizer and atypical antipsychotics as monotherapy or combination therapy for bipolar depressive episode

Clinical features	Treatment strategy	First-line	Second-line
Depressive episode without psychotic features	Monotherapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate	Ziprasidone
		Aripiprazole	
		Quetiapine	
		Olanzapine	
	Combination therapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate	Ziprasidone
		Aripiprazole	Other AAP
Depressive episode with psychotic features	Monotherapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate	Ziprasidone
		Aripiprazole	Other AAP
		Quetiapine	
		Olanzapine	
	Combination therapy (atypical antipsychotics)	Aripiprazole	Ziprasidone
		Quetiapine	Other AAP
		Olanzapine	
		Risperidone	

'Other AAP' means 'Other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone and zotepine'

존의 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것이 1차 전략이었고, 부분 반응일 때 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다.

정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화

비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료에 무반응일 때에는 기분조절제, lamotrigine, 혹은 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것, 그리고 기존 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것이 1차 전략이었고, 부분 반응일 때에는 기분조절제나 lamotrigine 또는 다른 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다.

양극성 우울 삽화의 3단계 치료전략

약물치료

2단계 치료에도 반응이 불충분할 때, 3단계에서 선호하는 1차 치료전략은 없었으며, clozapine 추가 또는 교체, buspirone이나 갑상선 호르몬 또는 정신자극제 추가는 2차 치료전략이었다.

비약물학적 생물학적 치료

다양한 약물치료에도 반응이 없는 경우 반복적 경두개 자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation)에 대한 선호도는 1차였으며, 광치료는 2차 선호도를 보였다.

ECT의 적용 시점

ECT는 자/타해의 위험성 등을 평가하여 언제라도 시행할 수 있겠으나 그러한 위험성이 없다고 가정할 때 어떤 단계에서 ECT 시행을 고려하는 것이 적절한가에 대하여 질문하였다. 87명의 전문가 검토위원 중에서 7명(8.0%)이 1단계 약물치료 후, 21명(24.1%)은 2단계 후에, 59명(67.8%)은 3단계 치료 후에 고려한다고 답했다.

양극성 우울 삽화에서 항우울제의 선택

전문가 검토위원들은 효능(efficacy)을 고려할 때 escitalopram, bupropion, desvenlafaxine을 추천했고, 안정성(safety)을 고려할 때는 bupropion, escitalopram, agomelatine을 추천했다. 효능과 안정성 두 가지를 동시에 고려했을 때는 bupropion, escitalopram, agomelatine을 추천했다.

1형과 2형 양극성 장애의 치료전략

1형과 2형의 치료전략이 ‘달라야 한다’가 77.0% (67명)였다. 2형 양극성 장애의 1단계 치료전략으로 기분조절제나 비

정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 또는 lamotrigine과 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 전략이었다.

비정형 항정신병약물 중 LAI의 사용

최근 소개된 비정형 항정신병약물 LAI를 어느 단계에 사용하는 것이 적절할까를 질문했다. 질문은 1, 2, 3단계의 약물 단독치료 후 또는 1, 2, 3단계에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 후 등 여섯 가지 중에서 선택하도록 질문하였다. 그 결과 선호하는 1차 전략은 없었으며, 선호하는 2차 전략으로는 치료 3단계에 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과의 병합치료 후에도 반응이 부적절할 경우 LAI 사용을 추천하였다.

양극성 스펙트럼 장애의 진단 및 치료

양극성 스펙트럼 장애는 기존 진단 체계에서 향후 조증이나 경조증을 보일 가능성이 높은 환자라도 병력상 우울증 삽화만이 확인될 때 주요 우울장애로 진단하고 치료하게 된다는 한계를 극복하기 위해 제시된 개념이다. 조기 발병, 비전형적 우울증상, 양극성 장애의 가족력, 항우울제 등 약물에 의한 경조증, 산후 우울증 등의 특징, 잦은 재발 등의 특성이 양극성 경향을 시사하며, 이러한 경우 양극성 스펙트럼 장애로 진단할 수 있다.

KMAP-BP 2022에서는 주요 우울장애 환자 진료 시 양극성 장애의 경향을 의심하게 하는 양극성 스펙트럼 장애의 가능성이 있을 때, 치료적 선택을 어떻게 하는지 여부를 조사하였다. 그 결과 양극성 스펙트럼 장애와 주요 우울장애의 치료전략을 다르게 한다는 것이 77.0% (67명)로 우세했다. 치료전략으로는 비정형 항정신병약물 단독치료 또는 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료를 1차 치료로 권장하였다.

고 찰

KMAP-BP는 2002년에 최초로 제작되었고, 이후 4년 주기로 개정 작업이 지속되었으며, 이번에 다섯 번째 개정 작업을 하게 되었다. 아쉽게도 지난 4년간 국내에 양극성 우울 삽화에 적응증을 가진 새로운 약물의 도입이 없었다. 따라서 양극성 우울 삽화의 약물치료에 대하여 그간의 KMAP-BP 지침서²⁻⁹⁾들과 이번 다섯 번째 개정판의 결과 간의 변화를 위주로 고찰해 보고자 한다.

양극성 우울 삽화의 1단계 치료전략과 선택 약물들

KMAP-BP 2002²⁾에는 정신병적 증상을 동반한 심한 우울 삽화의 1단계 치료전략으로 항우울제+기분조절제+정형/비정형 항정신병약물의 세 가지 병합을, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울 삽화 또는 중등도의 우울 삽화에는 항우울제와 기분조절제의 병합을 선호하였다. 그러나 KMAP-BP 2006⁴⁾에서는 중등도의 우울 삽화는 기분조절제 단독치료를 2차 전략으로 선호하였으며, 정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울 삽화에는 기분조절제와 항우울제의 병합을, 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에는 기분조절제+정형/비정형 항정신병약물과 항우울제+기분조절제+정형/비정형 항정신병약물의 세 가지 약물 사용을 권장하여 항우울제를 1차 전략에서 선호하는 양상을 보였다.

그러나 KMAP-BP 2010⁶⁾에서는 경도와 중등도의 우울 삽화에서는 기분조절제 또는 lamotrigine 단독치료가 높은 선호도를 보여주었지만 심한 우울 삽화에서만 기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제의 병합을 추천하였다. 이러한 경향은 KMAP-BP 2018⁹⁾에서도 유지되었지만 KMAP-BP 2022에서는 심한 우울 삽화에서도 항우울제 사용을 1차가 아닌 2차 전략으로 권고하였다.

양극성 우울 삽화에서의 항우울제 사용은 2000년대 초반부터 그 논란이 지속되고 있다. 단극성 우울증(주요 우울장애)과는 달리 양극성 우울증 환자에서의 항우울제에 대한 반응이 다를 것이라는 전제하에 주장되는 부정적 견해로 조증¹⁰⁾이나 급속순환^{11,12)}으로의 전환 위험성 증가와 자살 위험성^{13,14)}을 증가시킨다는 주장과 반면에 오히려 항우울제가 양극성 우울증에 도움된다는 주장¹⁵⁻¹⁸⁾이 맞서 왔다. 과거에는 북미의 항우울제 무용론에 반하여 유럽에서는 반대의 성향을 보여주어, 2006년 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 지침서¹⁹⁾는 항우울제 사용 시에는 항조증 약물과 함께 사용할 것을 권고하면서, 동시에 급성 우울 삽화가 발생한 양극성 장애 환자가 기존에 기분조절제를 사용하지 않았다면 항우울제를 단독으로 사용할 수 있지만, 환자에게 항우울제 단독치료의 득실을 충분히 설명하고 사용할 것과 그 환자를 주의 깊게 경과 관찰을 해야 한다고 권장하였다. 그러나 2018년도 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders (CANMAT)²⁰⁾에서는 항우울제를 배제하고 양극성 우울증에 quetiapine 단독치료, lurasidone과 lithium 또는 valproate와 병합치료를 level 1로, lithium, lamotrigine 또는 lurasidone 단독치료와 lamotrigine과 다른 약물과의 병합치료를 level 2로 권장하여, 북미와 유럽 간에 서로 다른 치료적 접근을 보여준다. 또한 2020년에 개정된 NICE 지침서²¹⁾

에서도 양극성 우울증에서 항우울제 사용에 대한 내용은 삭제되어, KMAP-BP 2022에서 나타난 바와 같이 점차 양극성 우울증에서 항우울제 사용은 권고되지 않는 방향으로 권고안이 통합되고 있음을 알 수 있다. 이 외에 외국에서 양극성 우울증에 좋은 효과를 보인다고 알려져 권고되고 있는 lurasidone²⁰⁾은 아직 국내에 사용되고 있지 않아서 이번 조사에서는 제외되었다. 결국 환자의 특성과 치료 상황을 전반적으로 고려한 임상가의 판단과 주의 깊은 환자 모니터링이 필요하다.

기분조절제도 2002년²⁾에는 lithium과 valproate가 가장 높은 선호도를 보였으며 2006년⁴⁾에는 valproate, lithium으로 1차 약물은 같았으나 그 선호도가 바뀌었다. 2014년⁸⁾에는 valproate, lithium과 함께 lamotrigine이 1차 약물로 권장되었으며, 이는 2018년⁹⁾과 2022년에도 그 양상을 유지하고 있다. 즉 항우울제의 선호도가 전반적으로 감소하는 양상과는 상반되게 lamotrigine에 대한 선호도가 처음 조사 대상이었던 2010년부터 증가하여 2018년에 가장 높은 선호도를 보였으며 2022년에도 그 경향이 유지되었음을 보여준다. 이런 선호도의 증가는 양극성 우울증에 대한 lamotrigine의 5개의 무작위 대조군 연구를 메타 분석하여 얻은 lamotrigine이 양극성 우울증에 효과적이었다는 결과가 반영된 것으로 평가할 수 있다.²²⁾ 그러나 lamotrigine은 부작용으로 나타날 수 있는 피부 발진이 대개는 가벼운 것이지만, 드물게는 심각한 Stevens-Johnson syndrome 등을 유발할 수 있으므로 저용량으로 시작하여 서서히 증량하면서 백혈구 수치 등 기본 혈액검사와 함께 피부 발진이나 가려움증 여부를 관찰해야 한다.

비정형 항정신병약물에 대한 변화도 주목할 만하다. 우선 치료전략에서도 그 변화를 볼 수 있다. 2014년까지는 정신병적 양상을 동반한 양극성 우울 삽화에 대한 최우선 치료가 없었지만 2018년과 2022년에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 최우선 치료로 추천하였다. 또한 약물 선택에도 변화가 있다. 비정형 항정신병약물이 소개된 초기인 2002년 당시에는 정신병적 양상을 보이는 양극성 우울 삽화에 risperidone과 olanzapine을 추천했지만, 2006년에는 olanzapine과 quetiapine을 1차 약물로, risperidone은 2차 약물로 추천하였고, 이후 2014년에는 olanzapine과 quetiapine과 함께 aripiprazole이 새로이 1차 약물로 추천되었으며, 2018년에는 비정형 항정신병약물 단독치료로서는 aripiprazole, quetiapine만 1차 약물로 추천되었고, 다른 약물과의 병합요법으로서는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole을 추천하였다. 2022년에는 단독, 병합 관계없이 aripiprazole, quetiapine, olanzapine의 세 가지 약물이 권고되었으며 특히 aripiprazole의 선호도가 꾸준히 증가하고 있음을 보여주었

다. Quetiapine이 양극성 장애의 급성 조증 및 우울 삽화에 효과를 보인 후부터^{23,24)} 꾸준히 양극성 장애에서 1차 약물로 선택되어 온 반면, aripiprazole은 현재까지도 양극성 우울 삽화에 적응증은 없지만, 양극성 우울증에 작은 효과 사이즈 (effect size=0.17)이지만 치료 효과가 있다는 메타 분석 연구 결과²⁵⁾와 초기 치료에 반응하지 않은 주요 우울장애 환자에서 aripiprazole 부가요법이 효과적이라는 연구 결과²⁶⁾를 바탕으로 그 선호도가 꾸준히 증가한 것으로 보인다. 현재 양극성 우울 삽화에 대한 aripiprazole의 병합요법의 효과를 입증하기 위한 대규모 무작위 대조군 연구를 국내에서 진행하고 있어 그 결과가 기대되고 있다. 또한 olanzapine은 미국에서는 양극성 우울 삽화에 사용 허가가 없으나, 국내에서는 quetiapine과 같이 사용 허가를 받은 두 번째 약물이지만 임상연구 결과가 충분치 않아 상당수의 임상 의들이 인지를 못하는 면이 있다. 향후에 추가적인 국내 임상 연구를 시도해 보는 것도 좋을 듯하다.

양극성 우울 삽화의 2단계 치료전략과 선택 약물들

비교적 항우울제 선호도가 높았던 2002년에는 1단계 치료로 기분조절제 등의 단독치료를 선택한 후에 반응이 부족하면 2단계로 항우울제 추가를 추천하였으며, 1단계 치료로 기분조절제와 항우울제의 병합, 또는 항우울제+기분조절제+항정신병약물의 병합에 반응이 부족했다면 2단계로 항우울제의 변경 또는 lithium 추가를 추천하였다. 그러나 2006년부터는 이러한 경향에 변화를 보인다. 즉 정신병적 양상의 동반 여부와 관계없이 심한 양극성 우울 삽화의 2단계 치료 전략으로 비정형 항정신병약물 또는 항우울제의 추가나 교체 대신, 기분조절제 추가가 선호되었다. 또한 2010년부터는 부분 반응을 보였으면 기존 치료 약물을 유지하면서 항우울제를 제외하고 사용하지 않던 약물을 추가하는 전략을, 반응이 없는 경우에는 기존 약물을 교체하거나 사용하지 않던 약물을 추가하는 경향을 보였으며, 이러한 경향은 2022년까지 유지되었다. 즉 항우울제를 제외하고, 기분조절제, 비정형 항정신병약물, lamotrigine을 사용하는 전략이 양극성 우울증 약물치료의 바탕을 이루고 있음을 보여주었다.

ECT

ECT는 단극성 우울증뿐만 아니라 양극성 우울증에서도 그 효능이 보고되고 있다.²⁷⁾ KMAP-BP 실무위원회에서는 여러 차례의 논의를 거쳐 임상가가 자신이나 타인을 해칠 위험성이 높다고 판단하면 치료 단계와 관계없이 ECT를 고려하도록 권장하였다. 그러나 그러한 위험성이 없다면, 2002년에는 정신병적 양상을 동반한 심한 양극성 우울증에는 기분

조절제와 두 가지 이상의 항우울제 사용에도 반응이 없을 때 ECT를 고려하였고, 2006년과 2010년에는 심한 우울 삽화에서 세 가지 이상의 기분조절제와 세 가지 이상의 항우울제를 이용한 치료에도 반응이 불충분할 때 고려하였다. 그러나 2014년에는 ECT의 선호도가 이전의 1차 치료에서 2차 치료로 선호도가 감소하였으며, 2018년에는 다시 1차 치료로 그 선호도가 증가하였으며, 전문가 검토위원 61명 중 45명(73.8%)이 3단계 치료 후에도 반응이 부적절하면 ECT를 고려하였으며, 2022년에도 전문가 검토위원 대다수(59/87명, 67.8%)가 3단계 치료 후에 고려한다고 답하여 ECT를 치료 전반기보다는 후반기에 고려하고 있음을 보여주었다.

1형과 2형 양극성 장애의 치료전략

2010년부터 설문에 포함된 항목이다. “치료전략이 달라야 한다”는 의견이 2010년에 71.4%, 2014년에 67.2%, 2018년에 59.0%, 그리고 2022년에는 77%로 우세했다. 그러나 2형 양극성 장애의 1단계 치료전략은 기분조절제나 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 또는 lamotrigine과 비정형 항정신병약물의 병합치료로서 1형 양극성 장애의 전략과 크게 다르지 않다. 향후 2형 양극성 장애에 대한 보다 세분된 설문이 필요할 것으로 보인다.

비정형 항정신병약물 중 LAI의 사용

이번 조사에 처음 포함된 설문인 LAI의 사용에 대해서는 3단계 치료 후에 LAI를 고려하는 것으로 나타났으며, 치료 초기에는 LAI를 고려하지 않은 것으로 조사되었다. LAI 제제는 조현병에서 재발률과 약물 중단 비율 및 입원율을 낮추는 효과가 알려졌으며,²⁸⁾ 이후에 양극성 장애에도 그 사용이 확대되고 있다. 2018년에 양극성 장애에 대한 메타분석 결과 총 7개의 위약 대비 무작위 대조군 연구(n=1192)를 분석한 결과 LAI가 위약군에 비하여 재발률(relative risk [RR]=0.58, 95% CI=0.49-0.68, p<0.00001)이 모든 원인에 의한 치료 중단율(RR=0.72, 95% CI=0.64-0.82, p<0.00001)에서 우월한 효과를 보였으며 급성 조증 재발에 유의한 효과를 보였지만, 우울 삽화의 재발 효과는 위약군이 더 우월한 것으로 보고하여,²⁹⁾ 양극성 장애에서의 LAI 사용 경험이 축적되고 있음을 알 수 있다. 국내에서는 aripiprazole 주사제와 risperidone 주사제가 양극성 장애의 유지요법에 허가되어 있으며, paliperidone 주사제는 양극성 장애가 아닌 조현정동장애의 유지요법에 허가되어 있다. 따라서 향후 더 많은 양극성 장애에서의 LAI 사용 경험이 축적되어 삽화별 또는 치료 시기별 치료 효과 등에 대한 보다 정확한 분석이 필요하다.

결론

양극성 우울 삽화에 대한 KMAP-BP 2022의 결과는 KMAP-BP 2018과 비교했을 때 큰 차이는 없었다. 그러나 2002년 KMAP-BP가 최초로 발표된 이후 20년 동안에는 상당한 변화가 있었다. 비정형 항정신병약물 중 aripiprazole, olanzapine, quetiapine과 최초에는 항전간제로 개발된 lamotrigine에 대한 선호도가 지속적으로 증가하고, 이를 활용하는 치료전략이 주를 이루고 있으며, 기분조절제 중 lithium과 valproate는 선호도가 조금은 줄었지만 주요 치료약물로 유지되고 있다. 반면 비정형 항정신병약물 중 risperidone과 ziprasidone, 기분조절제 중 carbamazepine, 그리고 항우울제의 선호도는 지속적으로 감소함을 보여주었고, 특히 항우울제는 신중하게 사용하려는 경향을 볼 수 있었다.

국내에서 양극성 우울 삽화에 공식적으로 치료 적응증을 획득한 약물은 비정형 항정신병약물인 olanzapine과 quetiapine뿐이며, lamotrigine은 양극성 우울 삽화의 재발 예방에만 적응증을 가지고 있다. Olanzapine과 quetiapine을 제외한 다른 비정형 항정신병약물과 전통적인 기분조절제, 그리고 항우울제는 아직도 적응증을 갖고 있지 않다. 이렇듯 양극성 우울 삽화에서는 실제 허가된 치료 약물의 종류가 제한적이고 치료전략이 복잡하고 어렵기 때문에, 현재 임상에서 사용되는 약물을 적절히 활용한 합리적인 치료전략이 필요하다. 그런 의미에서 다섯 번째 개정된 이번 KMAP-BP 2022가 임상가의 진료에 도움이 될 수 있기를 기대한다.

중심 단어: 양극성 장애; 우울 삽화; 약물치료; KMAP-BP 2022.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구 비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jeong Seok Seo, Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Jeong Seok Seo, Young Sup Woo, IL Han Choo, Won Kim, Chan-Mo Yang, Myung Hun Jung, Sung-Yong Park, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Jeong Seok Seo, Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Jeong Seok Seo. Writing—review & editing: Young Sup Woo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Jeong Seok Seo <https://orcid.org/0000-0002-4880-3684>
Young Sup Woo <https://orcid.org/0000-0002-0961-838X>

Won-Myong Bahk <https://orcid.org/0000-0002-0156-2510>
Jong-Hyun Jeong <https://orcid.org/0000-0003-3570-7607>
Bo-Hyun Yoon <https://orcid.org/0000-0002-3882-7930>
IL Han Choo <https://orcid.org/0000-0001-6547-9735>
Chan-Mo Yang <https://orcid.org/0000-0002-4959-7595>
Won Kim <https://orcid.org/0000-0002-5478-7350>
Jung Goo Lee <https://orcid.org/0000-0003-3393-2667>
Se-Hoon Shim <https://orcid.org/0000-0002-3137-6591>
Myung Hun Jung <https://orcid.org/0000-0003-2393-3930>
Duk-In Jon <https://orcid.org/0000-0002-1565-7940>
Sung-Yong Park <https://orcid.org/0000-0002-8685-620X>
InKi Sohn <https://orcid.org/0000-0002-5724-5901>
Moon-Doo Kim <https://orcid.org/0000-0002-6441-630X>

REFERENCES

- Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington: National Academy Press;1992. p.26-27.
- Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder (I). Korean J Psychopharmacol 2002;13:205-221.
- Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. World J Biol Psychiatry 2009;10(4 Pt 3):846-855.
- Min KJ, Bahk WM, Seo JS, Ha KS, Jon DI, Lee E, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (III): depressive episode. Korean J Psychopharmacol 2006;17:436-448.
- Shin YC, Min KJ, Yoon BH, Kim W, Jon DI, Seo JS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: second revision. Asia Pac Psychiatry 2013;5:301-308.
- Seo JS, Joo YH, Bahk WM, Yoon BH, Kim W, Min KJ, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010: depressive episode. J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:96-102.
- Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, Shim SH, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder: third revision. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:493-506.
- Seo JS, Bahk WM, Lee JG, Woo YS, Jeong JH, Wang HR, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014: depressive episode. Korean J Psychopharmacol 2014;25:68-78.
- Seo JS, Bahk WM, Yoon BH, Jon DJ, Kim W, Lee JG, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: depressive episode. Mood Emot 2018;16:57-68.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of “switching” in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. Am J Psychiatry 2002;159:1711-1717.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. Am J Psychiatry 1995;152:1130-1138.
- Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1981;38:902-907.
- Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, Bowden CL, Endick CJ, Chesick CA, et al. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients. Psychiatr Serv 2005;56:1534-1540.
- Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior: part 2. The impact of antidepressants. J Affect Disord 2007;103:13-21.
- Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 2004;161:1537-1547.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. Am

- J Psychiatry 2003;160:1252-1262.
- 17) Fu AZ, Christensen DB, Hansen RA, Liu GG. Second-generation antidepressant discontinuation and depressive relapse in adult patients with bipolar depression: results of a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2006;28:979-989.
 - 18) Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1307-1318.
 - 19) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care. Clinical guideline [CG38] [Internet]. London: NICE [updated 2006 Jul 26; cited 2022 Jan 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG38>.
 - 20) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170.
 - 21) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bipolar disorder: assessment and management. Clinical guideline [CG185] [Internet]. London: NICE [updated 2020 Feb 11; cited 2022 Jan 8] Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
 - 22) Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
 - 23) Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EM-BOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150-162.
 - 24) McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EM-BOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163-174.
 - 25) Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2011;133:361-370.
 - 26) Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-853.
 - 27) Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:359-371.
 - 28) Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127:83-92.
 - 29) Prajapati AR, Wilson J, Song F, Maidment I. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2018;20:687-696.