

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2022;61(2):110-122  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

# 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 조증 삽화

우영섭<sup>1</sup> · 박원명<sup>1</sup> · 정종현<sup>1</sup> · 윤보현<sup>2</sup> · 서정석<sup>3</sup> · 추일한<sup>4</sup> · 양찬모<sup>5</sup> · 김 원<sup>6</sup>  
이정구<sup>7</sup> · 심세훈<sup>8</sup> · 정명훈<sup>9</sup> · 전덕인<sup>9</sup> · 박성용<sup>10</sup> · 손인기<sup>10</sup> · 김문두<sup>11</sup>

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

## Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Manic Episode

Young Sup Woo, MD, PhD<sup>1</sup>, Won-Myong Bahk, MD, PhD<sup>1</sup>, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Bo-Hyun Yoon, MD, PhD<sup>2</sup>, Jeong Seok Seo, MD, PhD<sup>3</sup>, IL Han Choo, MD, PhD<sup>4</sup>,  
Chan-Mo Yang, MD<sup>5</sup>, Won Kim, MD, PhD<sup>6</sup>, Jung Goo Lee, MD, PhD<sup>7</sup>,  
Se-Hoon Shim, MD, PhD<sup>8</sup>, Myung Hun Jung, MD, PhD<sup>9</sup>, Duk-In Jon, MD, PhD<sup>9</sup>,  
Sung-Yong Park, MD<sup>10</sup>, InKi Sohn, MD, PhD<sup>10</sup>, and Moon-Doo Kim, MD, PhD<sup>11</sup>

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

Received March 22, 2022  
Revised March 31, 2022  
Accepted April 1, 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

**Objectives** The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) is a consensus-based medication guideline. To reflect advances in pharmacotherapy for bipolar disorders, we updated KMAP-BP to provide more timely information for clinicians.

**Methods** We conducted a survey using a questionnaire on treatments for manic/hypomanic episodes. Eighty-seven members among ninety-three members of the review committee (93.5%) completed the survey. Each treatment strategy or treatment option for manic/hypomanic episodes was evaluated with an overall score of 9, and the resulting 95% confidence interval treatment options were categorized into three recommendation levels (primary, secondary, and tertiary). The executive committee analyzed the results and discussed the final production of an algorithm by considering the scientific evidence.

**Results** The combination of a mood stabilizer and an atypical antipsychotic, monotherapy with a mood stabilizer, or monotherapy with an atypical antipsychotic were recommended as the first-line pharmacotherapeutic strategy for the initial treatment of mania without psychotic features. The mood stabilizer and atypical antipsychotic combination was the treatment of choice, and atypical

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

antipsychotic monotherapy was the first-line treatment for mania with psychotic features. When initial treatment fails, a combination of mood stabilizer+atypical antipsychotic and switching to another first-line agent is recommended. For hypomania, monotherapy with either mood stabilizer or atypical antipsychotic is the recommended first-line treatment, but the mood stabilizer+atypical antipsychotic combination is recommended as well.

**Conclusion** It is notable that there were changes in the preferences for the use of individual atypical antipsychotics, and the preference for the use of mood stabilizer increased for treatment-resistant mania.

**J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(2):110-122**

**Keywords** Bipolar disorder; Manic episode; Hypomanic episode; Pharmacotherapy; Algorithm.

## 서론

정신약물학의 발전에 따라 양극성 장애의 치료에 바탕을 이루는 약물 치료에는 지속적 변화가 이루어지고 있다. 양극성 장애를 포함한 주요 정신과적 질환의 약물치료 시, 치료약물 그리고 교체나 병합치료의 선택과 같은 치료전략은 개별 환자의 상태를 반영한 임상 의사의 판단에 따라 이루어진다. 적절한 약물과 전략을 선택하기 위해서는 임상 의사의 경험과 함께 각 약물 및 치료전략의 효과와 안전성에 대한 전반적 지식이 요구되지만, 새로운 약물의 개발 및 연구 결과에 따른 새로운 근거의 축적 등 정신약물학의 빠르고 광범위한 발전을 임상 의사 개인이 숙지하여 실제 진료에 적용하기에는 어려움이 있다.

따라서 양극성 장애의 실제 임상 진료에서 어떠한 치료를 선택하여 최선의 결과를 도출할 수 있을 것인가에 대한 지침을 제공할 수 있는 약물치료 알고리즘 혹은 진료 지침은 임상 의사들에게 큰 도움이 될 수 있다. 이에 외국에서 양극성 장애를 비롯한 주요 정신과적 질환에 대한 진료 지침들이 개발되고 있지만 경제적, 사회적, 문화 및 인종적 차이 등으로 인하여 국내의 상황에 적합하지 않은 부분이 있다. 이러한 문제점을 해결하고 국내 상황에 맞는 임상 진료를 돕기 위하여 2002년 국내 최초로 대한정신약물학회와 대한정신분열병학회(현 대한조현병학회)가 공동으로 양극성 장애와 조현병에 대한 한국형 약물치료 알고리즘을 개발하였다.<sup>1,2)</sup> 그런데 그 이후로도 다양한 양극성 장애의 상황에 대한 다수의 새로운 정신약물학적 연구 결과들이 지속적으로 보고되고 있다. 이에 대한정신약물학회와 대한우울조울병학회가 공동으로 2006년,<sup>3)</sup> 2010년,<sup>4)</sup> 2014년,<sup>5)</sup> 그리고 2018년<sup>6)</sup>에 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP) 개정 작업을 시행한 바 있으며, 2018년 이후 지난 4년간의 정신약물학의 변화와 새로운 근거를 반영한 전문가들의 견해를 바탕으로 KMAP-BP의 5번째 개정작업(6판)을 시행하였다. KMAP-

BP 2022는 성인 부분과 소아/청소년 부분으로 나뉘며, 본 고에서는 이 중 성인의 조증 및 경조증 삽화의 약물치료에 대한 결과를 제시하고자 한다.

## 방법

### 설문지의 개요 및 평가 척도

2022년 개정 작업에서도 2002년, 2006년, 2010년, 2014년 그리고 2018년의 KMAP-BP와 마찬가지로 기본적으로 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (이하 ECG-BP)<sup>7)</sup>에 이용된 설문 방식을 사용하였다. 2002년 KMAP-BP를 처음 개발할 당시에는 ECG-BP에 이용된 설문 중에서 일부를 국문으로 번안한 후 부족한 부분에 대하여 설문항목을 개발하여 추가하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2018<sup>8)</sup>을 기본으로 하여 KMAP-BP 2022 개정을 위하여 구성된 실무위원회가 정기적인 회의를 통하여 일부 문항을 추가 혹은 수정한 설문지를 제작하였다.

설문 조사는 각 치료전략 또는 약물선택의 적합성에 대한 문항으로 이루어졌으며, ECG-BP 2000에서 이용된 9점 척도 수정판<sup>8)</sup>을 이용하였는데 이 척도에서는 9점: 치료자가 선택한 가장 적절한 치료, 7-8점: 적절한 치료; 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점: 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점: 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점: 절대 사용하지 않는 가장 부적절한 치료로 평가되며, 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 설문 응답 중 'q'항을 선택 하여 평가하지 않도록 하였다. 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 신체질환 및 임신 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 56문항, 189개의 세부문항으로 구성되었다. 소아/청소년 부분 설문지는 소아청소년 정신건강의학과 분과 전문의를 대상으로 별도로 제작하여 조사하였는데, 총 7문항,

23개 세부분항으로 구성되었다.

설문에서 약물의 종류를 선택하도록 경우에는 다음과 같이 약물의 종류를 분류하였다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 대하여 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone 이 포함되었고, 이 외의 비정형 항정신병약물은 기타 비정형 항정신병약물로 구분하였다. 기분조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine이 포함되었고, lamotrigine은 개별적으로 구분되었다.

**검토위원회의 구성과 설문의 시행**

양극성 장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 충분한 정신건강의학과 전문의를 대상으로 성인 부분 93명, 소아/청소년 부분 60명으로 검토위원회를 구성하여 각각 설문을 발송하였다. 이들 중 성인 부분에서는 87명(93.5%)이 응답하였으며, 이 중 대학병원에 근무하는 전문가는 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원에 근무하는 전문가는 19명(21.8%), 개원의는 7명(8.0%)이었다. 소아/청소년 부분의 경우, 총 40명(66.7%)이 응답하였으며 이 중 대학병원 근무는 31명(77.5%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원은 1명(2.5%), 개원의는 8명(20.0%)이었다.

**통계분석 및 알고리즘의 제작**

수집된 검토위원들의 회신 결과를 바탕으로 의견의 일치 여부와 권고의 수준을 분석하였다. 이를 위하여 각 항목에 대한 설문 응답을  $\chi^2$  검증을 통해 분석하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지 분석하여 의견의 일치 여부를 결정하였다. 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우는 합의에 이른 것으로 하였고, 무작위 분포하는 경우는 컨센서스를 이루지 못한 것(non-consensus)으로 하였다. 또한 선택 항목의 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)에 근거하여 각 선택 항목을 1차/선호하는 선택(first-

line/preferred choice), 2차/대체 선택(second-line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-line/usually inappropriate)의 3가지 범주로 구분하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 즉, 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 최우선 치료(treatment of choice)로 정하였다.

실무위원회는 분석 결과와 기존의 국내외 근거를 비교, 검토하여 권고 수준을 확정하였고, 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치되는 경우에는 실무위원회의 문헌 검토 결과를 바탕으로 한 논의를 반영하여 KMAP-BP 2022를 제작하였다.

**결 과**

**1단계 치료: 조증/경조증 삽화의 초기 치료전략**

**치료전략의 선택**

유쾌성 조증에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물 단독치료를 1차 전략으로 권고하였으며, 정신병적 양상을 동반한 조증에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 최우선 치료로, 비정형 항정신병약물 단독치료를 1차 전략으로 권고하였다. 경조증의 경우 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 치료전략으로 권고하였다(표 1).

**치료 약물의 선택**

유쾌성 조증에 대한 단독치료 약물로 lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole을 1차 약물로 권고하였

**Table 1. Treatment strategies of acute manic/hypomanic episode**

Episode	First-line	High second-line	Low second-line
Manic episode without psychotic features	MS+AAP	-	MS+MS'
	MS monotherapy		
	AAP monotherapy		
Manic episode with psychotic features	MS+AAP*	-	MS monotherapy
	AAP monotherapy		MS+MS'
	MS monotherapy		MS+MS' <sup>†</sup>
Hypomanic episode	AAP monotherapy		TAP monotherapy
	MS+AAP		

\*treatment of choice; <sup>†</sup>non-consensus. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone; -, not available; MS', another MS; TAP, typical antipsychotics

다. Risperidone, carbamazepine, ziprasidone, 그리고 기타 비정형 항정신병약물들은 2차 약물로 고려하며, 정형 항정신병약물은 3차 약물이었다. 정신병적 양상을 동반한 조증에 대하여 단독치료를 시행하는 경우, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone을 1차 약물로 권고하였다. Valproate와 lithium, ziprasidone, carbamazepine, 기타 비정형 항정신병약물, 정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려하였다(표 2).

유쾌성 조증에서 lithium과 병합치료를 하는 경우 사용할 비정형 항정신병약물로는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone을 1차 약물로 권고하며, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려하였다. 정신병적 양상을 동반한 조증에서 lithium과 병합치료 시 사용할 약물로는 quetiapine과 olanzapine은 최우선 치료로, aripiprazole과 risperidone은 1차 치료약물로 권고하였다. Ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려하였다. 유쾌성 조증에서 valproate와 병합치료 시 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone을 권고하며, ziprasidone이나 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려하였다. 정신병적 양상을 동반한 조증에서 valproate와 병합치료로 사용할 약물로는 quetiapine을 최우선 치료로, aripiprazole, olanzapine, risperidone을 1차 약물로 권고하고, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려하였다(표 2).

경조증의 경우에는 lithium, valproate, aripiprazole, quetiapine을 단독치료 시 1차 약물로 권고하고, olanzapine, risperidone, ziprasidone, carbamazepine, 기타 비정형 항정신병약물을 2차 약물로 고려하였다(표 2). 정형 항정신병약물과 clozapine은 3차 약물이었다.

#### 1단계 치료전략의 변경 시점

조증 삽화에 대하여 1단계에서 단독 혹은 병합치료를 시행하였음에도 치료 효과가 불충분하다면, 어느 정도의 기간이 경과한 후 최종적으로 치료 효과를 판정하고 치료전략의 교

체를 결정해야 하는가에 대한 질문에 대하여, 검토위원들은 만약 기분조절제 단독치료에 부분적 반응이 있었다면 최소 2.2주에서 최대 3.9주 후에, 기분조절제 단독치료에 반응이 없었다면 최소 1.6주에서 최대 2.8주 후에 다른 치료전략을 시도하는 것으로 나타났다. 비정형 항정신병약물 단독치료를 시행하였다면, 부분적 반응의 경우 최소 2.2주에서 최대 3.7주, 무반응의 경우 최소 1.6주에서 최대 2.8주간 반응을 관찰한 후 치료전략을 교체하는 것으로 나타났으며, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1단계 치료로 적용하였다면 부분적 반응에서는 최소 2.3주-최대 4.0주, 무반응에서는 최소 1.8주-최대 2.9주간 기다린 후 교체를 결정하여야 할 것으로 제시하였다.

#### 2단계 치료: 초기 치료에 불충분한 반응을 보이는 조증/경조증 삽화

##### 기분조절제 및 비정형 항정신병약물 단독치료에 불충분한 반응을 보이는 조증 삽화

KMAP-BP 2022는 1단계에서 기분조절제 단독치료를 시행하였으나 부분적 반응을 보인 경우 비정형 항정신병약물을 추가(기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료)하는 것을 최우선 치료로 권고하였다. 기분조절제를 추가하여 두 가지 기분조절제를 병합하는 것은 1차 전략으로 권고하며, 비정형 항정신병약물, 기분조절제, 기타 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 기타 비정형 항정신병약물을 추가하거나 clozapine을 사용하는 것, 전기경련치료(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)는 모두 2차 전략으로 고려하였다. 기분조절제 단독치료에 무반응을 보이는 경우, 비정형 항정신병약물을 추가하는 것, 비정형 항정신병약물이나 다른 기분조절제로 교체하는 것을 1차 전략으로 권고하며, 다른 기분조절제나 기타 비정형 항정신병약물 추가, 기타 비정형 항정신병약물로 교체, clozapine 사용은 2차 전략으로 고려하나, ECT의 권고 수준에 대해서는 컨센서스가 없었다(표 3).

**Table 2.** Preferred mood stabilizer and antipsychotics for the treatment of acute manic/hypomanic episode

Episode	Treatment	First-line	High second-line	Low second-line
Manic episode without psychotic features	Monotherapy	LIT, VAL, QUE, OLA, ARI	RIS	CBZ, ZIP, oAAP
	Combination with LIT	QUE, ARI, OLA, RIS		ZIP, oAAP
	Combination with VAL	ARI, QUE, OLA, RIS		ZIP, oAAP
Manic episode with psychotic features	Monotherapy	OLA, QUE, ARI, RIS	VAL, LIT	ZIP, CBZ, oAAP, TAP
	Combination with LIT	QUE*, OLA*, ARI, RIS		ZIP, oAAP
	Combination with VAL	QUE*, ARI, OLA, RIS		ZIP, oAAP
Hypomanic episode	Monotherapy	LIT, VAL, ARI, QUE	OLA, RIS	ZIP, CBZ, oAAP

\*treatment of choice. LIT, lithium; VAL, valproate; QUE, quetiapine; OLA, olanzapine; RIS, risperidone; ARI, aripiprazole; CBZ, carbamazepine; oAAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone and zotepine; TAP, typical antipsychotics; ZIP, ziprasidone

**Table 3.** Preferred treatment after inadequate response to initial strategy for manic episode

Initial treatment strategy	Clinical feature	Response	First-line	High second-line	Low second-line
MS monotherapy	-	Partial response	Add AAP* Add MS	Add oAAP Switch to AAP Switch to another MS Add another MS Add oAAP	Switch to oAAP Apply CLZ Apply ECT Switch to oAAP Apply CLZ Apply ECT*
		No response	Add AAP Switch to another MS Switch to AAP		Switch to oAAP Apply CLZ Apply ECT
AAP monotherapy	Without psychotic features	Partial response	Add MS*	Add another AAP Switch to MS or another AAP	Add oAAP Switch to oAAP Apply CLZ Apply ECT Switch to oAAP Add oAAP
		No response	Add MS* Switch to MS or another AAP	Add another AAP	Add oAAP Apply CLZ Apply ECT Switch to oAAP Add oAAP
MS+AAP	With psychotic features	Partial response	Add MS* add another AAP	Switch to another AAP Add oAAP	Switch to oAAP Switch to MS Apply ECT Apply CLZ Add oAAP Apply ECT
		No response	Add MS or another AAP Switch to another AAP	Switch to MS or oAAP	Switch to oAAP Switch to MS Apply ECT Apply CLZ Add oAAP Apply ECT
MS+AAP	Without psychotic features	Partial response	Switch AAP to another AAP Switch MS to another MS Add another MS or AAP Switch AAP to MS or another AAP Switch MS to AAP or another MS Add another MS or AAP	Switch MS to AAP Switch AAP to MS	Add oAAP Switch AAP to MS Apply CLZ Apply ECT Apply CLZ Apply ECT*
		No response	Switch AAP to MS or another AAP Switch MS to AAP or another MS Add another MS or AAP	Add oAAP	Switch AAP to MS Apply CLZ Apply ECT*
MS+AAP	With psychotic features	Partial response	Switch AAP to another AAP Switch MS to AAP or another MS Add another MS or AAP Switch AAP to MS or another AAP Switch MS to AAP or another MS Add another MS or AAP	Add oAAP	Switch AAP to MS Apply CLZ Apply ECT*
		No response	Switch AAP to another AAP Add another AAP	Add oAAP or another MS Switch AAP to MS	Apply CLZ* Apply ECT*

\*Treatment of choice; †non-consensus. AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone; MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; -, not available; oAAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone and zotepine; CLZ, clozapine; ECT, electroconvulsive therapy

정신병적 양상을 동반하지 않은 조증에서 1단계 치료로 비정형 항정신병약물을 사용하였음에도 부분적 반응을 보인 경우, 기분조절제 추가를 최우선 치료로 권고하며, 다른 비정형 항정신병약물이나 기타 비정형 항정신병약물 추가, 기분조절제 혹은 다른 비정형 항정신병약물이나 기타 비정형 항정신병약물로 교체, ECT, clozapine 사용 등은 모두 2차 전략으로 고려하였다. 비정형 항정신병약물 단독치료에 무반응인 경우에는 기분조절제 추가를 최우선 치료로, 기분조절제나 다른 비정형 항정신병약물로 교체를 1차 전략으로 권고하며, 다른 비정형 항정신병약물이나 기타 비정형 항정신병약물 추가, 기타 비정형 항정신병약물로 교체, clozapine 사용, ECT는 2차 전략으로 고려하였다(표 3).

정신병적 양상을 동반한 조증에서 1단계 치료로 비정형 항정신병약물 단독치료를 하였으나 부분적 반응을 보인 경우, 최우선 치료전략은 기분조절제를 추가하는 것이며, 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것은 1차 전략으로 권고하였다. 다른 비정형 항정신병약물이나 기분조절제 혹은 기타 비정형 항정신병약물의 교체, 기타 비정형 항정신병약물 추가, ECT, clozapine 사용은 2차 전략으로 고려하였다. 무반응인 경우에는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 추가, 다른 비정형 항정신병약물로 교체를 1차 전략으로 권고하며, 기타 비정형 항정신병약물이나 기분조절제로 교체, 기타 비정형 항정신병약물 추가, ECT, clozapine 사용은 2차 전략으로 고려하였다(표 3).

#### 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 불충분한 반응을 보이는 조증 삽화

1단계 치료로 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 무반응이나 부분적 반응을 보인 정신병적 양상을 동반하지 않은 조증에 대하여, 1차적으로 권고되는 치료전략은 기존 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하거나 기존 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것, 혹은 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이다. 기분조절제를 비정형 항정신병약물로 교체하여 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것, 비정형 항정신병약물을 기분조절제로 교체하여 두 가지 기분조절제를 병합하는 것은 무반응에서는 1차 전략으로 권고하며, 부분적 반응에서는 2차 전략으로 고려하였다. 이 외 기타 비정형 항정신병약물 추가, clozapine을 사용하거나 ECT를 사용하는 것 또한 2차 전략으로 고려하나, 무반응의 경우 ECT의 사용은 그 권고 수준에 대해서 컨센서스가 이루어지지 못하였다(표 3).

정신병적 양상을 동반한 조증에서, 기분조절제와 비정형

항정신병약물 병합치료에 대한 부분적 반응과 무반응의 경우 비정형 항정신병약물의 교체, 기분조절제의 교체, 비정형 항정신병약물의 추가, 기분조절제를 비정형 항정신병약물로 교체하여 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것을 1차 전략으로 권고하였다. 기분조절제를 추가하는 것은 부분적 반응에서는 1차 전략으로 권고하며, 무반응에서는 2차 전략으로 고려하였다. 이 외 기타 비정형 항정신병약물 추가, 비정형 항정신병약물을 기분조절제로 교체하여 두 가지 기분조절제를 병합하는 것은 2차 전략으로 고려하였다. 부분반응의 경우 clozapine 사용은 2차 전략으로 고려하나 무반응에 대해서는 그 권고 수준에 대한 컨센서스가 이루어지지 못하였으며, ECT는 무반응과 부분 반응 모두에 대해서 권고 수준에 대한 컨센서스가 이루어지지 못하였다(표 3).

#### 기분조절제에 불충분한 반응을 보이는 조증 삽화:

##### 기분조절제의 선택

1단계 치료로 기분조절제를 이용한 단독 혹은 병합치료를 시행하였으나 반응이 불충분하다면 사용하던 기분조절제에 다른 기분조절제를 추가하거나 기분조절제를 교체를 고려할 수 있다. 이런 경우 2단계 치료에 사용할 기분조절제로는 lithium과 valproate가 가장 선호되었다. 만약 1단계 치료에서 lithium을 사용하였던 경우, 부분적 반응에서는 valproate 추가, 무반응에서는 valproate로 교체가 가장 선호되며, 그 다음 순위로는 각각 valproate로 교체, valproate 추가였다. 1단계에서 valproate를 사용하였음에도 부분적 반응을 보인 경우는 lithium 추가, 무반응을 보인 경우에는 lithium으로 교체가 가장 선호되며, 2순위는 각각 lithium으로 교체, lithium으로 추가였다. Carbamazepine의 사용은 모든 경우에 3순위로 나타났다.

#### 비정형 항정신병약물에 불충분한 반응을 보이는 조증 삽화:

##### 비정형 항정신병약물의 선택

1단계에서 비정형 항정신병약물을 이용한 단독 혹은 병합치료를 시행하였으나 치료 반응이 불충분하여 비정형 항정신병약물을 교체하거나 추가하는 경우 무반응에서는 교체를, 부분적 반응에서는 추가하는 전략이 공통적으로 권고된다. 단, 어떤 비정형 항정신병약물을 사용할 것인가에 대해서는 1단계 치료에서 사용한 비정형 항정신병약물에 따라 다르다. 1단계 치료에서 aripiprazole을 사용한 경우, 부분적 반응이라면 quetiapine 추가가 1순위, olanzapine 추가가 2순위, risperidone 추가가 3순위였고, 부분적 반응이라면 quetiapine 혹은 olanzapine으로의 교체가 1순위, risperidone으로의 교체가 2순위였으며, olanzapine 추가가 3순위로 권고된다. 1단

계 치료에서 olanzapine, quetiapine 혹은 risperidone을 사용하였으나 부분적 반응을 보인 경우에는 공통적으로 aripiprazole 추가가 1순위로 나타났다. 2순위로는 olanzapine과 risperidone을 사용하였던 경우 quetiapine을 추가하며, quetiapine을 사용한 경우에는 risperidone을 추가한다. 무반응의 경우, 1단계에서 olanzapine을 사용하였다면 quetiapine, risperidone, aripiprazole로의 교체를 각각 1-3 순위로 권고하며, quetiapine을 사용한 경우에는 olanzapine, aripiprazole, risperidone 순으로 1-3 순위로, risperidone을 사용한 경우에는 olanzapine, quetiapine, aripiprazole로의 교체를 각각 1-3 순위로 권고하였다.

**1단계 치료에 불충분한 반응을 보이는 경조증 삽화**

1단계에서 기분조절제 단독치료를 시행하였음에도 치료 효과가 불충분하다면, 무반응과 부분적 반응 모두에 대하여 비정형 항정신병약물 추가, 혹은 기존 기분조절제를 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물로 교체하는 것을 1차 전략으로 권고하였다. 기분조절제나 기타 비정형 항정신병약물의 추가, 기분조절제를 기타 비정형 항정신병약물로 교체하여 단독치료 하는 것은 2차 전략으로 고려하였다.

만약 1단계에서 비정형 항정신병약물 단독치료를 시행하였다면, 부분적 반응이 있는 경우에는 기분조절제를 추가하는 것을 최우선 치료로, 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 전략으로 권고하였다. 기존 비정형 항정신병약물을 기분조절제나 다른 비정형 항정신병약물 혹은 기타 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 기타 비정형 항정신병약물을 추가하는 것은 모두 2차 선택으로 고려하였다. 무반응의 경우, 기존 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물이나 기분조절제로 교체하는 것, 혹은 기분조절제의 추가를 1차 전략으로 권고하며, 다른 비정형 항정신병약물 추가, 기타 비정형 항정신병약물 추가, 기존 비정형 항정신병약물을 기타 비정형 항정신병약물로 교체하는 것은 2차 전략으로 고려하였다.

만약 경조증에 대하여 1단계에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 불충분한 반응을 보인다면, 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 기분조절제를 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물로 교체, 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물 추가를 모두 1차 전략으로 권고하며, 비정형 항정신병약물을 기분조절제로 교체하는 것이나 기타 비정형 항정신병약물을 추가하는 것은 2차 전략으로 고려하였다.

**3단계 치료: 지속적인 치료 저항**

**Lithium과 valproate, 그리고 1개의 비정형 항정신병약물의 병합치료에 불충분한 반응**

2단계 치료에서 lithium과 valproate, 그리고 한 가지 비정형 항정신병약물을 이용한 병합치료에 불충분한 반응을 보인 정신병적 양상을 동반하지 않은 조증에서는 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 비정형 항정신병약물을 추가하여 lithium, valproate와 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것, 그리고 lithium이나 valproate 중 한 가지를 비정형 항정신병약물로 교체하여 lithium 혹은 valproate와 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것을 1차 전략으로 권고하였다. Lithium이나 valproate 중 하나를 carbamazepine으로 교체하는 것, carbamazepine을 추가하는 것, 비정형 항정신병약물을 carbamazepine으로 교체하는 것, 그리고 clozapine을 사용하는 것은 모두 2차 전략으로 고려하며, ECT에 대해서는 컨센서스가 이루어지지 못하였다(표 4).

정신병적 양상인 동반된 조증에서 lithium과 valproate, 그리고 한 가지 비정형 항정신병약물을 이용한 병합치료를 2단계 치료로 적용하였음에도 불충분한 반응을 보인 경우에도 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우와 동일하게 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 비정형 항정신병약물을 추가하여 lithium, valproate와 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것, 그리고 lithium이나 valproate 중 한 가지를 비정형 항정신병약물로 교체하여 lithium 혹은 valproate와 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것은 1차 전략으로 권고하였다. 이 외에 lithium이나 valproate 중 하나를 carbamazepine으로 교체하는 것, carbamazepine을 추가하는 것, 비정형 항정신병약물을 carbamazepine으로 교체하는 것, 그리고 clozapine 사용이나 ECT는 모두 2차 전략으로 고려하였다(표 4).

**Lithium 혹은 valproate, 그리고 2개의 비정형 항정신병약물의 병합치료에 불충분한 반응**

만약 2단계 치료로 lithium이나 valproate 중 한 가지 기분조절제와 두 가지 비정형 항정신병약물을 사용하였던 경우라면, 정신병적 양상을 동반하지 않은 조증에서는 비정형 항정신병약물 중 한 가지를 다른 비정형 항정신병약물이나 기분조절제 교체, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체, 혹은 기분조절제를 추가하는 것을 1차 전략으로 권고하였다. 비정형 항정신병약물을 추가하여 기분조절제와 세 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것, 기분조절제를 비정형 항정신

**Table 4.** Preferred treatment after inadequate response to second-step strategy for manic episode

Second-step strategy	Clinical features	First-line	High second-line	Low second-line
LIT+VAL+AAP	Without psychotic features	Switch AAP to another AAP Add another AAP Switch LIT/VAL to AAP	-	Switch LIT/VAL to CBZ Add CBZ Switch AAP to CBZ Apply CLZ Apply ECT*
	With psychotic features	Switch AAP to another AAP Add another AAP Switch LIT/VAL to AAP	Apply CLZ	Switch LIT/VAL to CBZ Add CBZ Switch AAP to CBZ Apply ECT
LIT/VAL+2 AAPs	Without psychotic features	Switch AAP to MS or another AAP Switch LIT/VAL to another MS Add another MS	-	Add another AAP Switch LIT/VAL to AAP Apply CLZ Apply ECT
	With psychotic features	Switch AAP to another AAP Add another MS Switch LIT/VAL to another MS	Add another AAP Switch AAP to MS Apply CLZ Apply ECT	Switch LIT/VAL to AAP
2 AAPs	Without psychotic features	Add MS Switch AAP to MS or another AAP	-	Add another AAP Apply CLZ Apply ECT*
	With psychotic features	Add MS Switch AAP to MS or another AAP	Add another AAP	CLZ, ECT

\*non-consensus. LIT, lithium; VAL, valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone; MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; -, not available; CLZ, clozapine; ECT, electroconvulsive therapy; CBZ, carbamazepine

병약물로 교체하여 세 가지 비정형 항정신병약물을 사용하는 것, clozapine 사용이나 ECT는 모두 2차 전략으로 고려하였다(표 4).

정신병적 양상을 동반한 경우에는 비정형 항정신병약물 중 한 가지를 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 기분조절제 추가, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것을 1차 전략으로 권고하며, 비정형 항정신병약물 추가, 비정형 항정신병약물을 기분조절제로 교체, 기분조절제를 비정형 항정신병약물로 교체하는 것 그리고 clozapine 사용이나 ECT는 모두 2차 전략으로 고려하였다(표 4).

#### 2개의 비정형 항정신병약물의 병합치료에 불충분한 반응

KMAP-BP 2022에서는 2단계 치료에서 두 가지 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였던 경우에 대한 질문을 추가하였다. 그 결과 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우와 정신병적 양상을 동반한 경우 모두에서 기분조절제 추가, 비정형 항정신병약물 중 한 가지를 기분조절제나 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것을 1차 전략으로 권고하며, 비정형 항정신병약물을 추가하여 세 가지 비정형 항정신병약물을 병

합하는 것, clozapine 사용은 2차 전략으로 고려하였다. ECT는 정신병적 양상을 동반한 경우에는 2차 전략으로 고려하나, 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우에는 권고 수준에 합의가 이루어지지 않았다(표 4).

#### 비정형 항정신병약물 장기지속형 주사제 사용

KMAP-BP 2022에서는 조증 삽화의 치료 중 비정형 항정신병약물 장기지속형 주사제 사용을 어떤 시점에서 고려해야 할지에 대하여 조사하였다. 그 결과 1단계 치료 시점에서 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 병합치료로 사용, 그리고 2단계 치료 시점에서 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 병합치료로 사용을 모두 1차 전략으로 권고하며, 3단계 치료 시점에서 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 병합, 1-3단계 치료 시점에서 단독치료로 사용은 2차 전략으로 고려하였다.

#### 알고리즘의 제작

저자들은 최종적으로 설문 조사에서 나온 자료 중 결정점(decision point)이 되는 상황에 관한 문항을 우선 선정하였

고, 그 결과를 바탕으로 하여 KMAP-BP 2022 중 조증/경조증 삽화의 치료에 대한 알고리즘을 정신병적 양상을 동반한 경우와 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우로 나누어 제작하였다(그림 1).

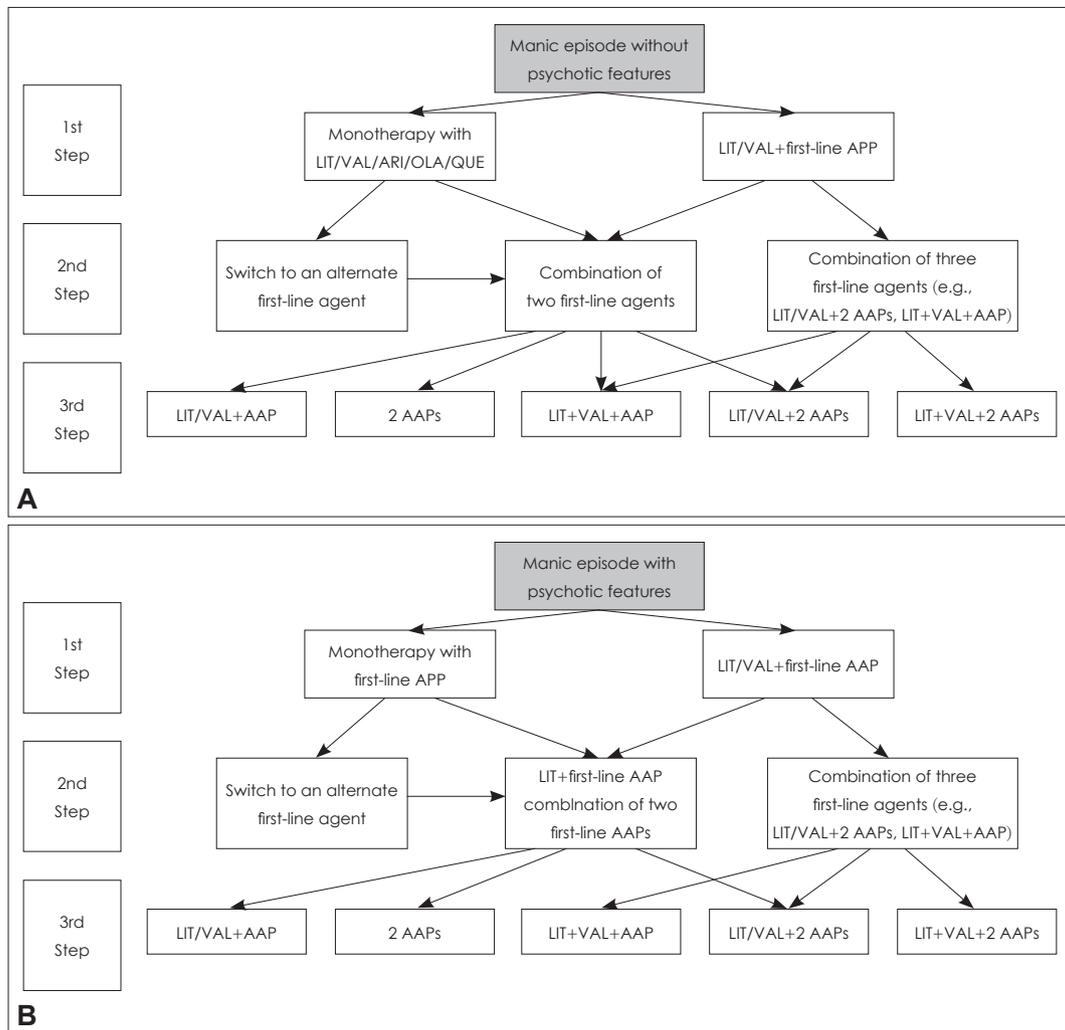
## 고 찰

이번 KMAP-BP 2022의 제작에도 기존의 KMAP-BP들과 동일한 방식을 채택하였는데, 이는 과거 적용가능성 조사<sup>9-11)</sup>에서 입증된 바와 같이 이전의 개발 방법과 연구 결과가 적절했으며, 또한 최근의 양극성 장애 약물치료의 변화를 분명히 하기 위해서는 과거 4차례 발표된 KMAP-BP와 연속선상에서 비교가 필요하다고 판단하였기 때문이다.

## 1단계 치료: 조증/경조증 삽화의 초기 치료전략

KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>은 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 유쾌성 조증과 정신병적 양상을 동반한 조증 모두에 대하여 최우선 치료(treatment of choice)로 권고하였으나, KMAP-BP 2022에서는 이를 정신병적 양상을 동반한 조증에서만 최우선 치료로 권고하였고, 유쾌성 조증에서는 1차 치료전략이었다. 경조증 치료에서는 KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>의 경우 기분조절제 단독치료를 최우선 치료로 권고하였으나, KMAP-BP 2022에서는 1차 치료전략으로 권고하였고, KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>에서 상위 2차 치료전략으로 고려되었던 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 KMAP-BP 2022에서는 1차 치료전략으로 변경되었다.

단독치료 약물의 선택에서, aripiprazole의 경우 KMAP-



**Fig. 1.** Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2022: manic episode. First-line AAP include aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone. First-line agents include aripiprazole, lithium, olanzapine, quetiapine, risperidone and valproate. A: Manic episode without psychotic features. B: Manic episode with psychotic features. Electroconvulsive therapy can be applied by clinician's decision in anytime. LIT, lithium; VAL, valproate; ARI, aripiprazole; OLA, olanzapine; QUE, quetiapine; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone.

BP 2018<sup>6)</sup>에서는 유패성 조증의 상위 2차 약물로 고려되었으나, KMAP-BP 2022에서는 1차 약물로 권고되어, 그 권고 수준이 상승하였다. 그리고 olanzapine의 경우 KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>에서는 정신병적 양상을 동반한 조증에 대한 최우선 치료로 권고되었으나, KMAP-BP 2022에서는 1차 약물이었다. 유패성 조증에서 valproate와 병합 투여할 비정형 항정신병약물은 KMAP-BP 2018과 KMAP-BP 2022 사이에 차이가 없었으나, olanzapine과 quetiapine은 KMAP-BP 2018에서 lithium과 병합투여 시 최우선 치료에서<sup>6)</sup> KMAP-BP 2022에서 1차 약물로 변경되었다. 정신병적 양상을 동반한 조증의 경우, lithium과 병합투여 약물로 quetiapine과 olanzapine이 최우선 치료로 권고된 점은 동일하였으나, valproate와 병합 투여할 때 KMAP-BP 2018에서는 olanzapine을 최우선 치료로 권고하였던 것에 비해<sup>6)</sup> KMAP-BP 2022에서는 quetiapine을 최우선 치료로 권고하였다. 전체적으로 볼 때, KMAP-BP 2022의 권고안은 KMAP-BP 2018과 큰 차이는 없었으나 유패성 조증의 단독치료 시 aripiprazole이 기존 2차 약물에서 1차 약물로 변경된 점, 그리고 정신병적 양상을 동반한 경우 단독치료 및 valproate와 병합치료 시 olanzapine이 최우선 치료에서 1차 선택약물로 변경된 점이 가장 큰 변화라고 할 수 있다. 이러한 olanzapine의 선호도 저하와 aripiprazole의 선호도 증가는 최근의 급성기 조증 치료에 대한 메타분석에서 보고된 바와 같이, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone 사이에 효능과 내약성에서 큰 차이가 없다는 점에서,<sup>12)</sup> 그동안의 연구 결과 및 근거를 충실히 반영한 결과로 생각할 수 있다.

## 2단계 치료: 초기 치료에 불충분한 반응을 보이는 조증/경조증 삽화

1단계에서 기분조절제 단독치료에 부분적 반응이나 무반응을 보인 경우, KMAP-BP 2018에서는 비정형 항정신병약물을 추가하여 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하는 것이 유일한 1차 전략이자 최우선 치료였으나,<sup>6)</sup> KMAP-BP 2022에서는 비정형 항정신병약물 추가를 부분적 반응에서는 최우선 치료, 무반응에서는 1차 전략으로 권고하였고, 이 외에 부분적 반응에서는 다른 기분조절제 추가를 1차 전략으로, 무반응에서는 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물로 교체하여 단독치료를 시행하는 것 또한 1차 치료 전략으로 권고하였다. 이 중 부분적 반응에 대한 다른 기분조절제의 추가는 KMAP-BP 2018에서는 상위 2차 전략이었고, 무반응에 대한 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료 역시 KMAP-BP 2018에서 상위 2차 전략이었다.<sup>6)</sup> 1단계 치료에서 비정형 항정신병약물 단독치료를 하였던 정신

병적 양상을 동반하지 않은 조증에서, 부분반응을 보일 때 1차 치료전략은 KMAP-BP 2018과 차이가 없었으나, 다른 비정형 항정신병약물이나 기분조절제로 교체하는 전략은 KMAP-BP 2018의 경우 하위 2차 전략이었고<sup>6)</sup> KMAP-BP 2022에서는 상위 2차 전략으로 변경되었다. 무반응의 경우 KMAP-BP 2018에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 유일한 1차 전략이자 최우선 치료였으나,<sup>6)</sup> KMAP-BP 2022에서는 기분조절제 혹은 다른 비정형 항정신병약물 단독치료도 1차 전략으로 권고되었다. 정신병적 양상을 동반한 조증의 경우, 1단계에서 비정형 항정신병약물 단독치료에 무반응 혹은 부분적 반응을 보였을 때 1차 전략은 KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>과 동일하였고, 단, 기분조절제로 교체하여 단독치료를 시행하는 것은 KMAP-BP 2018의 하위 2차 전략<sup>6)</sup>에서 KMAP-BP 2022에서는 상위 2차 전략으로 변경되었다. 전반적으로 KMAP-BP 2022는 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물 단독치료에 불충분한 반응을 보인 경우, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료와 더불어 기분조절제나 비정형 항정신병약물 교체를 통한 단독치료를 2단계 치료에서 한번 더 시행해 볼 것을 권고하고 있는 점이 KMAP-BP 2018과 가장 큰 차이점이라고 할 수 있다.

1단계에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 정신병적 양상을 동반하지 않은 조증이 부분적 반응만을 보였을 때는 2018년과 차이가 없었다. 그러나 무반응의 경우, 두 가지 기분조절제의 병합 및 두 가지 비정형 항정신병약물의 병합이 2018년에는 상위 2차 전략이었으나<sup>6)</sup> 2022년에는 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 정신병적 양상을 동반한 조증에서 부분적 반응의 경우에도, 두 가지 비정형 항정신병약물의 병합은 2018년 상위 2차 전략에서<sup>6)</sup> 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였고, 기존 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것 또한 2018년 상위 2차 전략<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 기존 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 전략은 무반응의 경우에도 2018년 상위 2차<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 전략으로 변경되었고, 기분조절제를 비정형 항정신병약물로 교체하여 두 가지 비정형 항정신병약물을 병합하는 것 역시 2018년 상위 2차<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 전략으로 변경되었다.

비정형 항정신병약물 치료에 불충분한 반응을 보일 경우에 대해서는, 전반적으로 부분 반응에서는 다른 비정형 항정신병약물 추가, 무반응에서는 다른 비정형 항정신병약물로의 교체라는 전략은 유지되고 있으나, 기존에 비하여 개별 약물의 선호 순위에 다소 변화가 있었다. KMAP-BP 2018에서는 olanzapine에 대한 부분적 반응의 경우 risperidone 추가가, risperidone에 대한 부분적 반응의 경우 quetiapine 추가

가 1순위였던 것<sup>6)</sup>에 비해 KMAP-BP 2022에서는 aripiprazole 추가가 각각 1순위로 권고되었다. 이 외에 aripiprazole에 대한 무반응에서는 2018년 quetiapine이 1순위, olanzapine이 2순위 교체약물이었으나,<sup>6)</sup> 2022년에는 quetiapine과 olanzapine이 동등하게 1순위로 권고되었다. 전반적으로 비정형 항정신병약물 교체 시에는 olanzapine과 quetiapine이 우선시 되며, 두 가지 비정형 항정신병약물 병합 시에는 aripiprazole이 우선시되었다. 단독치료 시 quetiapine과 olanzapine이 우선시되는 것은 olanzapine, quetiapine, risperidone 사이에는 유의한 차이가 없었으나 aripiprazole은 risperidone에 비해 부족한 효과를 보였다는 급성기 조증에서 단독치료의 효과를 비교한 2015년의 메타분석 결과<sup>13)</sup> 등이 영향을 주었을 수 있으며, 이 외에 조증 삽화뿐만 아니라 우울 삽화에도 효과적인 비정형 항정신병약물에 대한 선호, 실제 임상에서 조증에 흔히 동반되는 초조 등 행동 증상에 대하여 진정 작용을 치료적으로 이용하고자 하는 경향 등이 반영된 것으로 해석할 수 있다.<sup>14,15)</sup> 병합치료 시 aripiprazole이 선호되는 것은 dopamine 수용체 길항효과와 dopamine 수용체 부분 효현 효과를 가진 약물의 병합 등 서로 다른 수용체 특성을 가진 약물을 병합하는 것을 선호하는 것으로 보인다.<sup>16)</sup> 비록 아직까지 비정형 항정신병약물의 병합치료에 대한 근거는 불충분하지만, 일부 연구에서는 항정신병약물 병합치료는 기분조절과 관련된 여러 신경전달물질 수용체에 작용하여 증상 조절에 도움이 될 수 있을 가능성을 시사하고 있다.

경조증에 대한 2단계 치료에서는 비정형 항정신병약물 치료에 대한 권고 수준이 높아지는 경향을 보였다. 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물 단독치료에 불충분한 반응을 보인 경우에 대해서는 2018년과 2022년 사이에 큰 차이가 없었으나, 1단계에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 무반응 혹은 부분적 반응을 보인 경우, 기분조절제를 비정형 항정신병약물로 교체하여 두 가지 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하는 것은 2018년 상위 2차<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 전략으로 상승하였다. 또한 무반응을 보인 경우 한 가지 기분조절제를 추가하여 두 가지 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하는 것이 2018년 상위 2차<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 치료로 상승하였고, 부분적 반응의 경우 비정형 항정신병약물을 기분조절제로 교체하여 두 가지 기분조절제를 사용하는 것은 하위 2차에서 상위 2차로 변경되어 두 가지 기분조절제 병합에 대한 선호도가 증가하였다.

### 3단계 치료: 지속적인 치료 저항

KMAP-BP 2022는 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우

에 대해서는 KMAP-BP 2018<sup>6)</sup>과 동일한 내용을 권고하였다. 정신병적 양상을 동반한 경우에 대해서는 일부 차이가 있었는데, 2단계에서 사용하였던 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하거나 기분조절제를 추가하는 전략이 2018년의 상위 2차<sup>6)</sup>에서 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 또한 두 가지 비정형 항정신병약물 중 한 가지를 기분조절제로 교체하는 전략 또한 하위 2차에서 상위 2차로 변경되었다. 즉, 정신병적 양상을 동반한 조증이라도 세 가지 비정형 항정신병약물을 병합하여 사용하기 전에 lithium과 valproate를 모두 사용할 것을 권고하였다.

2020년 International College of Neuropsychopharmacology (이하 CINP)에서 발간한 치료 저항성 양극성 장애 치료지침<sup>17)</sup>에서는 기분조절제 치료에 반응하지 않는 경우 aripiprazole, asenapine, folic acid, quetiapine, valnoctamide를 추가할 것을 권고하며, 그 다음 단계로는 haloperidol, olanzapine, phenytoin 추가를 권고하고 있다. 그러나 이 중 asenapine과 valnoctamide는 국내에서 사용할 수 없다는 점에서 결국 국내 상황에서는 항정신병약물과 기분조절제의 다양한 조합을 시행할 수 밖에 없다는 점에서 KMAP-BP 2022의 결과와 다르지 않다고 할 수 있다. 단, CINP<sup>17)</sup>에서는 phenytoin과 더불어 더욱 낮은 단계로는 levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin 등 다양한 항경련제를 치료 저항성 조증에서 고려해 볼 수 있을 것으로 언급하고 있어, 향후 연구에서는 치료 저항성 조증에서 항경련제의 효과에 대한 추가적 조사가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 전문가의 학문적, 임상적 견해를 기본으로 한 지침서라는 점이다. 따라서 일부의 결과들은 근거 기반의 진료지침 및 연구 결과들과 일치하지 않을 수 있다. 그러나 근거에 기반한 임상진료지침은 면밀히 선별된 환자들을 대상으로 한 엄격한 개입을 필요로 하기 때문에 실제 임상에서 접하는 다양한 상황을 포괄하는 질문에 해답을 주기는 어려우며,<sup>18)</sup> 따라서 근거와 임상을 연결할 수 있도록 하는 전문가 합의의 제시 또한 중요하다.<sup>19)</sup> 한국인 환자를 대상으로 한 임상연구가 충분하지 못한 현실에서 국내 전문가 합의에 의한 본 연구의 결과가 외국의 근거중심 임상진료지침의 한계를 보완하는 데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대한다.

## 결 론

이번 조증 및 경조증의 개정작업은 이전 KMAP-BP의 권고 내용을 바탕으로 더욱 실제 임상 상황에 적합하도록 일부 설문을 개정하여 시행하여 권고안을 제시하였다. 새로운 약

물의 도입이 원활하지 않는 국내의 사정상 이전 KMAP-BP 2018에 비하여 큰 차이는 없었으나 개별 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 일부 변화를 보였으며, 치료 효과가 부족하여 여러 약물을 병합하여 사용하는 경우 기본조절제를 포함한 병합치료를 적용할 것을 권고하고 있다는 점에서 일부 달라진 점이 있다고 할 수 있다.

국내 전문가의 의견을 바탕으로 임상 진료에서 대면하는 주요 결정점에 대한 권고안을 제시한 본 연구의 결과는 양극성 장애 진료에 매우 유용할 수 있을 것으로 기대한다. 단, 전문가 합의에 바탕을 두고 전문 연구회학회가 제작한 본 알고리즘은 흔히 접하게 되는 결정에 대하여 개괄적인 치료전략을 제시하는 것이고, 개별 상황에 따른 치료자의 임상적인 판단을 대신할 수 없다는 것을 분명히 하고자 한다. 향후 저자들은 본 알고리즘의 문제점들을 보완하고 국내 임상 경험을 바탕으로 지속적인 개정 작업을 시행할 예정임을 밝히며, 양극성 장애 환자의 치료에 널리 이용되기를 기대한다.

**중심 단어:** 양극성 장애; 조증 삽화; 경조증 삽화; 약물치료; 알고리즘.

#### Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

#### Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### Author Contributions

Conceptualization: Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Jong-Hyun Jeong, Jung Goo Lee, Sung-Yong Park, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Young Sup Woo. Writing—review & editing: Won-Myong Bahk.

#### ORCID iDs

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>  
 Jeong Seok Seo <https://orcid.org/0000-0002-4880-3684>  
 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

- 1) 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.
- 2) Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Shim JC, An SK, et al. Designs and methods for the development of Korean medication algorithm for schizophrenic patients. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:108-118.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Woo YS, Bahk WM, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2018 (KMAP-BP 2018): fourth revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:434-448.
- 7) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Spec No:1-104.
- 8) Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosecoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.
- 9) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, Jon DI, et al. Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (I): global assessment. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:225-233.
- 10) Shin YC, Bahk WM, Kim CH, Min KJ, Yun BH, Cho HS, et al. Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (II): choice of medications. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:285-291.
- 11) Jon DI, Bahk WM, Shin YC, Kim CH, Min KJ, Yun BH, et al. Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (III): treatment response and tolerability. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:292-300.
- 12) Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2022;27:1136-1144.
- 13) Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* 2015;45:299-317.
- 14) Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2021;21:249.
- 15) Ward K, Citrome L. The treatment of acute agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder: investigational drugs in early stages of their clinical development, and their clinical context and potential place in therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:245-257.
- 16) de Bartolomeis A, Perugi G. Combination of aripiprazole with mood stabilizers for the treatment of bipolar disorder: from acute mania to long-term maintenance. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2027-2036.
- 17) Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, et al. The CINP guidelines on the definition and evidence-based interventions for treatment-resistant bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:230-256.
- 18) Yasui-Furukori N, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Goto E, Edagawa K, et al. Factors associated with doses of mood stabilizers in real-

world outpatients with bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:599-606.

19) Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The

2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 2020;22:805-821.