

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2022;61(3):224-236
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 소아/청소년

양찬모¹ · 박원명² · 우영섭² · 정종현² · 서정석³ · 추일한⁴ · 김 원⁵ · 이정구⁶
정명훈⁷ · 전덕인⁷ · 박성용⁸ · 손인기⁸ · 김문두⁹ · 윤보현¹⁰ · 심세훈¹¹

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

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Children and Adolescents

Chan-Mo Yang, MD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD², Young Sup Woo, MD, PhD²,
Jong-Hyun Jeong, MD, PhD², Jeong Seok Seo, MD, PhD³, IL Han Choo, MD, PhD⁴,
Won Kim, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Myung Hun Jung, MD, PhD⁷,
Duk-In Jon, MD, PhD⁷, Sung-Yong Park, MD⁸, InKi Sohn, MD, PhD⁸,
Moon-Doo Kim, MD, PhD⁹, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹⁰, and Se-Hoon Shim, MD, PhD¹¹

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

Received July 18, 2022
Revised July 19, 2022
Accepted July 25, 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

Se-Hoon Shim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Soonchunhyang University
Cheonan Hospital,
Soonchunhyang University
College of Medicine,
31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu,
Cheonan 31151, Korea
Tel +82-41-570-2280
Fax +82-41-592-3804
E-mail shshim2k@daum.net

Objectives The objective of this study was to revise the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) 2022: children and adolescents.

Methods We performed a survey, using a questionnaire comprising 23 questions according to various situations facing children and adolescents with bipolar disorders. A total of 40 of the 60 experts in child and adolescent psychiatry responded to the survey.

Results The first-line pharmacotherapeutic strategies for manic and depressive episodes in children with bipolar disorders were a combination of mood stabilizer (MS) and atypical antipsychotics (AAP). The first-line medications selected for these children were aripiprazole (treatment

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.

of choice, TOC) and risperidone. The first-line pharmacotherapeutic strategies for manic episodes in adolescents were a combination of MS and an AAP (TOC), monotherapy with MS, and monotherapy with an AAP. Lithium, valproate, aripiprazole, risperidone, and quetiapine were selected as first-line medications for these adolescents. First-line pharmacotherapeutic strategies for depressive episodes in adolescents were a combination of MS and an AAP, monotherapy with MS, and monotherapy with an AAP. The first-line pharmacotherapeutic strategies for the depressive episodes in adolescents at high risk for bipolar disorder were a combination of MS and AAP and monotherapy with an AAP. Lithium, valproate, aripiprazole (TOC), quetiapine, and risperidone were selected as first-line medications for the treatment of depressive episodes in adolescents with bipolar disorder.

Conclusion It is expected that the present KMAP-BP 2022: children and adolescents will give the direction and be usefully applied by clinicians to treat children and adolescents with bipolar disorders.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(3):224-236

Keywords Bipolar disorder; Children and adolescents; Pharmacotherapy; KMAP-BP 2022.

서론

양극성 장애는 소아/청소년 시기부터 발생하는 정신질환으로 약물치료가 특히 중요하며, 소아/청소년은 성인과 다른 임상 양상을 보이기에 치료에 있어서도 성인과 구분되는 약물치료 지침이 필요하다. 대부분의 기존 약물치료 가이드라인은 성인 대상의 연구 결과를 바탕으로 제작되었기 때문에 소아/청소년을 대상으로 한 별도의 약물 연구가 필요한 실정이다.¹⁾ 소아/청소년에 조증 삽화의 증상은 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)나 기타 정신장애와 감별이 어려울 뿐만 아니라 양극성 스펙트럼 장애의 경우에는 광범위한 진단 가능성으로 인해 타당성이 논란되기도 한다. 특히 영국국립보건원(National Institute for Health and Care Excellence, 이하 NICE) 지침서에서는 광범위한 양극성 장애의 진단은 신뢰도와 유용성 측면에서 문제가 있을 수 있음을 지적하였다.²⁾ 이처럼 영국을 포함한 유럽정신의학계의 관점은 2형 양극성 장애 및 달리 분류되지 않는(not otherwise specified) 양극성 장애의 진단을 받아들인 미국정신의학계의 관점과는 일부 차이가 있다. 이러한 차이는 과거 미국정신의학계의 경우 소아/청소년에서 양극성 장애를 적극적으로 진단하지 않았지만, 근래에 들어서 광범위하게 적용하였기 때문으로 생각한다.¹⁾ 그러나 미국정신의학계에서도 심한 이자극성과 공격적 분노 발작과 함께 지속적인 과민한(irritable) 기분과 극단적인 행동 문제를 나타내는 소아에서 양극성 장애로 진단되는 경우가 증가하고 비정형 항정신병약물 사용이 증가하면서, 이러한 과잉 진단 및 치료의 잠재적 위험을 줄이기 위해 정신질환의 진단 및 통계 편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, 이하 DSM-5)

에서 파괴적 기분조절 부전장애(disruptive mood dysregulation disorder)라는 진단이 처음 도입되었다.³⁾ 이와 같이 소아/청소년 양극성 장애는 성인과 다른 별도의 진단 기준이 없고, 치료에 있어서도 일반적으로 성인 기준에 따라 하게 되는 어려움이 있다.

국내에서는 ‘한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 프로젝트(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)’가 2001년에 최초로 진행되어,⁴⁾ 2002년에 KMAP-BP 2002가 처음 발표되었다.⁵⁻⁹⁾ 2005년에는 KMAP-BP 2002의 임상적 유용성과 적용가능성(feasibility) 연구결과를 보고하였다.¹⁰⁻¹³⁾ 이후 2006년과 2010년에 개정된 KMAP-BP 2006과 KMAP-BP 2010에서 신약의 효능과 의료 정책 환경의 변화, 새로운 임상 근거 등을 반영하였지만,¹⁴⁻¹⁶⁾ 소아/청소년 양극성 장애 약물치료 알고리즘은 아쉽게도 포함되지 못하였고, 2014년 3차로 개정된 KMAP-BP 2014에 소아/청소년 부문이 처음으로 제시되었다.¹⁷⁾ 국외에서는 2005년에 미국 Child and Adolescent Bipolar Foundation (이하 CABF)의 Treatment Guidelines for Children and Adolescents with Bipolar Disorder,¹⁸⁾ 2007년에 미국 소아청소년정신의학회(American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 이하 AACAP)의 치료 권고안,¹⁹⁾ 2013년에 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (이하 CANMAT)의 치료 지침²⁰⁾ 등이 개발되었고 가장 최근에는 CANMAT-ISBD (International Society for Bipolar Disorders) 2018 지침서²¹⁾가 발표되었다.

임상 연구 지침에 있어 유럽의약청(European Medicines Agency)²²⁾에 의하면 소아와 청소년은 기분증상과 약물반응에서 보이는 차이점으로 인해 별개의 연구 수행이 필요하다. 따라서 저자들의 이번 연구에서도 KMAP-BP 2018²³⁾과 같이

소아(초등학생)와 청소년(중학생)으로 나누어 설문을 실시했다. 이번 KMAP-BP 2022에는 2018년에 추가된 양극성 장애에 대한 고위험군(예, 가족력)의 우울 삽화 시 초기 치료에서 기분조절제, 비정형 항정신병약물, 항우울제의 선택 등 각각 3가지 설문을 포함하 총 23개의 상황에서의 치료전략 및 약물 선택에 관한 내용을 포함하였다. 저자들은 소아/청소년 양극성 장애에서 정신약물치료 선택에 있어 국내 정신건강의학과 전문의 중 대한소아/청소년정신의학회에서 소아/청소년 정신건강의학과 분과 전문의로 인정한 전문가의 의견 수렴 및 결과 분석을 통해 소아/청소년 양극성 장애 약물 치료전략을 제시하고자 한다.

방 법

설문지의 개요와 해석 방법

2002년, 2006년, 2010년, 2014년, 2018년 및 2022년의 KMAP-BP는 기본적으로 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (이하 ECG-BP)²⁴⁾에 이용된 설문 방식을 사용하였고 KMAP-BP 2022 소아/청소년 부문의 설문은 KMAP-BP 2018²³⁾ 소아/청소년 부문을 기초로 만들었다. 설문은 각 치료전략 또는 약물선택의 적합성에 대한 문항으로 이루어졌으며, 이를 위하여 ECG-BP 2000에서 이용된 9점 척도 수정판을 이용하였다. 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 선택하여 평가하지 않도록 하였다. KMAP-BP 2022 소아/청소년 부문의 설문지는 총 23개의 상황에서의 치료전략 및 약물 선택에 관한 내용이 포함되었다. 약물의 종류를 선택에 관한 문항에서는 다음과 같이 약물을 분류하였다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 대하여 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone이 포함되었고, amisulpride, blonanserin, paliperidone, ziprasidone 등의 비정형 항정신병약물은 기타 비정형 항정신병약물로 구분하였다. 기분조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine이 포함되었고, lamotrigine은 개별적으로 구분하였다.

검토위원의 구성 및 설문조사의 실행

검토위원회를 구성하기 위해 우선 소아/청소년 정신의학

에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 소아/청소년 정신건강의학과 분과 전문의 60명을 우선 선정한 후 설문지를 발송하였다. 여러 직역을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 개인 의원외의 전문의를 적절한 비율로 정하였고, 60명 검토위원 가운데 총 40명(66.7%)이 설문에 답하였으며 대학병원 소속이 31명, 종합병원 소속이 1명, 개인외의가 8명이었다.

통계분석 및 알고리즘의 제작

수집된 응답 자료를 분석해 의견의 일치 여부를 확인하였다. 이를 위하여 각 항목에 대해 χ^2 검증을 시행하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지 분석하였으며, 그 결과 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우에 합의가 있는 것으로 하고, 무작위 분포하는 경우는 합의가 없는 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 구분하였는데, 각 등급은 CI의 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, 3.5점 미만은 3차 선택으로 하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다. 실무위원회는 분석 결과를 국내외 문헌 검토 결과와 비교하였고, 분석 결과 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치되는 경우에는 실무위원회의 토의를 통하여 의견을 정리하여 KMAP-BP 2022를 제작하였다.

결 과

소아/청소년 양극성 장애의 치료

이번 개정판에서도 소아 기준을 12세까지로 초등학생, 청소년 기준을 13-18세로 중-고등학생으로 구분하여 나누어 조사하였다. 이번 개정판 역시 2018년과 같이 검토위원들의 합의를 이루지 못한 전략이 있었지만, '최우선 치료(treatment of choice)'가 일부에서 변경되었고, 1차 치료전략으로 선택된 약물도 증가했다.

소아 양극성 장애 조증 삽화의 치료(표 1)

초기 치료전략

소아 양극성 장애 조증 치료에서 기분조절제와 비정형 항

정신병약물 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략으로, 기분조절제 단독치료와 두 종류의 기분조절제의 사용이 2차 전략으로 선택되었다. 그 외의 치료전략은 합의를 이루지 못하였거나, 부적절하다고 간주되는 3차 치료전략으로 선택되었다.

기분조절제의 선택

Valproate는 1차 약물로 선택되었고, lithium은 2차 약물로 carbamazepine은 3차 약물로 선택되었다.

비정형 항정신병약물의 선택

Risperidone과 aripiprazole이 1차 약물로 quetiapine은 2차 약물로 선택되었다. Olanzapine에 대해서는 합의를 이루지 못했고, 그 외의 항정신병약물은 3차로 선택되었다.

소아 양극성 장애 우울 삽화의 치료(표 2)

초기 치료전략

소아 양극성 장애 우울 삽화 치료에서 비정형 항정신병약

Table 1. Initial strategy and its selection of MS and AP in pharmacological treatment for manic episode in children with bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	MS+AAP	MS monotherapy [†]	MS+oAAP	MS+AAP	MS monotherapy	MS+MS'	MS+AAP	MS monotherapy
	AAP monotherapy		I & O [†] MS+AAP +lamotrigine [†]	AAP monotherapy			AAP monotherapy	MS+MS'
Selection of MS	Valproate	Lithium [†]	Carbamazepine [†]		Valproate	Lithium	Valproate	Lithium
Selection of AAP	Aripiprazole		Olanzapine [†]	Aripiprazole	Quetiapine	Olanzapine	Aripiprazole	Quetiapine
	Risperidone			Risperidone			Risperidone	Olanzapine [†]
	Quetiapine							

*treatment of choice; [†]non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer; MS', another MS; I & O, interview & observation

Table 2. Initial strategy of pharmacological treatment for depressive episode in children with bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	MS+AAP	MS+AD	AAP+AD [†]	MS+AAP	MS+AD	AAP+AD	MS+AAP	MS monotherapy
	MS+AD	AAP+lomotrigine [†]	MS+AAP+AD	AAP monotherapy	AAP	MS+AD [†]	AAP	MS+AD
	MS monotherapy [†]	MS monotherapy [†]	+lamotrigine			AAP+lomotrigine	AAP monotherapy	AAP+AD
	AAP monotherapy [†]	MS+lomotrigine [†]	Lamotrigine			MS+lomotrigine		AAP+lomotrigine
	MS+lomotrigine [†]	I & O [†]	Lamotrigine monotherapy [†]			Lamotrigine monotherapy [†]		MS+AAP+AD
		MS+AAP	+lamotrigine			MS monotherapy [†]		Lamotrigine monotherapy [†]
		+AD [†]	Lamotrigine+AD [†]			MS+AAP+AD		MS+lomotrigine [†]
		Lamotrigine+AD [†]	MS+oAAP+AD			MS+lomotrigine		MS+lomotrigine
		MS+oAAP	MS+oAAP			+AAP [†]		+AAP [†]
		oAAP+AD	Carbamazepine [†]					
Selection of MS		Lamotrigine		Valproate	Lamotrigine			Lithium
		Valproate			Lithium			Valproate
		Lithium [†]						Lamotrigine
Selection of AAP	Aripiprazole	Risperidone [†]	Olanzapine	Aripiprazole	Risperidone	Olanzapine	Aripiprazole*	Quetiapine
	Quetiapine		Ziprasidone [†]		Quetiapine		Risperidone	Olanzapine [†]
Selection of AD		(es)Citalopram [†]	Bupropion [†]		Escitalopram	Setraline		Escitalopram
		Fluoxetine [†]			Fluoxetine	Bupropion [†]		Fluoxetine
		Sertraline [†]				Paroxetine		Sertraline [†]
								Bupropion [†]

*treatment of choice; [†]non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; AD, antidepressant; MS, mood stabilizer; I & O, interview & observation

물 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로, 기분조절제 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 2차 전략으로 선택되었다. 그 외의 치료전략은 합의를 이루지 못하였거나, 부적절하다고 간주되는 3차 치료전략으로 선택되었다.

기분조절제의 선택

1차로 선택된 기분조절제는 없었다. Lithium, valproate, lamotrigine이 2차 약물로 선택되었고, carbamazepine은 3차로 선택되었다.

비정형 항정신병약물의 선택

Aripiprazole이 최우선 약물로, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. Olanzapine, quetiapine은 2차 약물로 선택되었고 그 외의 항정신병약물은 합의가 없거나 3차 약물로 선택되었다.

항우울제의 선택

1차로 선택된 항우울제는 없었고 escitalopram과 fluoxetine이 2차 약물로 선택되었고 sertraline과 bupropion에 대

해서는 합의를 이루지 못했고, 그 외의 항정신병약물은 3차로 선택되었다.

양극성 장애 고위험군 소아(예, 가족력) 우울 삽화의 치료 (표 3)

초기 치료전략

1차 전략은 없었고 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine과 비정형 항정신병약물 병합치료가 2차 전략으로 선택되었다. 그 외의 전략은 합의가 없거나 3차 전략이었다.

기분조절제의 선택

1차로 선택된 기분조절제는 없었다. Lithium, valproate, lamotrigine은 2차 약물로 선택되었다.

Table 3. Initial strategy of pharmacological treatment for depressive episode in children at high risk for bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	AAP+lamotrigine MS+AD MS+lamotrigine AAP monotherapy MS+AAP+AD [†] MS+AAP [†] MS monotherapy [†]	AAP+AD [†] AD+lamotrigine [†] MS+AAP +lamotrigine MS+AAP +lamotrigine +AD [†] Lamotrigine monotherapy [†] I & O [†] MS+oAAP+AD [†] oAAP+AD [†] MS+oAAP [†]		AAP monotherapy MS+AAP AAP+AD		AAP+lamotrigine MS monotherapy MS+AD Lamotrigine monotherapy MS+lamotrigine MS+AAP+AD [†] MS+lamotrigine +AAP		MS monotherapy AAP monotherapy Lamotrigine monotherapy MS+AAP MS+AD AAP+AD MS+lamotrigine AAP+lamotrigine MS+AAP+AD MS+lamotrigine +AAP AD monotherapy [†]
Selection of MS				Valproate Lithium Lamotrigine		Carbamazepine		Lithium Valproate Lamotrigine
Selection of AAP			Aripiprazole Risperidone	Quetiapine		Olanzapine Ziprasidone	Aripiprazole* Risperidone	Quetiapine Olanzapine [†]
Selection of AD				Escitalopram Fluoxetine		Setraline Buprppion [†] Mirtazapine Paroxetine		Escitalopram Fluoxetine Sertraline Bupropion

*treatment of choice; [†]non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; AD, antidepressant; MS, mood stabilizer; I & O, interview & observation

비정형 항정신병약물의 선택

Aripiprazole이 최우선 약물, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. Quetiapine은 2차 약물로 선택되었고 olanzapine에 대해서는 합의를 이루지 못했고, 그 외의 항정신병약물은 3차로 선택되었다.

항우울제의 선택

1차로 선택된 항우울제는 없었고 escitalopram, fluoxetine, sertraline, bupropion이 2차 약물로 선택되었고 다른 항우울제는 3차 약물 또는 합의를 이루지 못하였다.

청소년 양극성 장애 조증 삽화의 치료(표 4)

초기 치료전략

기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략으로 선택되었다. 두 개의 기분조절제 병합치료가 2차 전략으로 선택되었고 다른 전략은 3차 전략으로 선택되거나 또는 합의가 없었다. 특히 면담 및 관찰은 청소년 양극성 장애 조증에서도 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택인 3차 치료전략으로 선택되었다.

기분조절제의 선택

Lithium과 valproate가 1차 약물로 carbamazepine은 2차 약물로 선택되었다.

비정형 항정신병약물의 선택

Aripiprazole, quetiapine, risperidone이 1차 약물로 선택되었고 olanzapine, ziprasidone이 2차 약물로 선택되었지만

다른 항정신병약물은 3차 약물로 또는 합의가 없었다.

청소년 양극성 장애 우울 삽화의 치료(표 5)

초기 치료전략

기분조절제, 비정형 항정신병약물의 병합치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략으로, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료가 2차 치료전략으로 선택되었다. 다른 치료전략은 3차 약물로 선택되거나 또는 합의가 없었다.

기분조절제의 선택

Lithium과 valproate가 1차 약물로 선택되었다. Lamotrigine과 carbamazepine이 2차 약물로 선택되었다.

비정형 항정신병약물의 선택

Aripiprazole이 최우선 치료로 선택되었다. Risperidone과 quetiapine이 1차 약물로 선택되었고 olanzapine이 2차 약물로 선택되었다. 그 외 항정신병약물은 합의가 없거나 3차 약물로 선택되었다.

항우울제의 선택

1차로 선택된 항우울제는 없었고 escitalopram, fluoxetine, sertraline, 그리고 bupropion이 2차 약물로 선택되었다. 다른 항우울제는 합의가 없거나 3차 약물로 선택되었다.

Table 4. Initial strategy and its selection of MS and AP in pharmacological treatment for manic episode in adolescents with bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	MS+AAP	AAP monotherapy MS monotherapy MS+oAAP†	MS+AAP +lamotrigine† MS+lamo­trigine† MS+TAP†	MS+AAP AAP monotherapy	MS monotherapy	MS+MS'	MS+AAP* AAP monotherapy MS monotherapy	MS+MS' TAP monotherapy†
Selection of MS	Valproate	Lithium	Carbamazepine†	Lithium Valproate		Carbamazepine	Lithium Valproate	Carbamazepine Lamotrigine†
Selection of AAP	Risperidone Aripiprazole Quetiapine	Olanzapine	Ziprasidone†	Risperidone* Aripiprazole Quetiapine	Olanzapine	Ziprasidone†	Aripiprazole Quetiapine Risperidone	Olanzapine Ziprasidone

*treatment of choice; †non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; TAP, typical antipsychotics; MS, mood stabilizer; MS', another MS; I & O, interview & observation

양극성 장애 고위험군 청소년(예, 가족력) 우울 삽화의 치료
(표 6)

초기 치료전략

비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. 기분조절제 단독치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료가 2차 전략으로 선택되었고 그 외 전략은 합의가 없었다.

기분조절제의 선택

Lithium과 valproate가 1차 약물로 선택되었고 lamotrigine이 2차 약물로 선택되었다.

비정형 항정신병약물의 선택

Aripiprazole이 최우선 치료로 선택되었다. Quetiapine, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. Olanzapine은 2차 약물로 선택되었고 그 외의 항정신병약물은 3차로 선택되었다.

항우울제의 선택

Escitalopram이 1차 약물로 선택되었고 fluoxetine, sertraline, duloxetine, bupropion이 2차 약물로 선택되었다. 그 외 다른 항우울제는 합의가 없거나 3차 선택 약물이었다.

소아/청소년 양극성 장애 여성 환자에서 기분조절제 선택

Lithium을 1차 약물로 권고하고, valproate, lamotrigine은 2차 약물로 고려한다.

고 찰

양극성 장애는 소아/청소년 시기부터 발병하고 이때 발병한 양극성 장애는 불안장애나 물질사용장애와의 공존율이 높고 재발도 잘한다. 높은 자살 시도 및 공격성의 위험성과 만성적 경과를 나타내어 기능과 삶의 질의 악화로 이어지기 때문에 소아/청소년 양극성 장애의 진단과 치료에 있어 더 적극적인 관심과 연구가 필요한 상황이다.¹⁾ 이번 KMAP-BP 2022 소아/청소년 부문 연구는 KMAP-BP 2018 소아/청소년 부문의 개정판으로 2018년과 동일하게 소아와 청소년 두 부분으로 나누었다. KMAP-BP 2022 소아/청소년 부문에서는 성인에 비하여 다양한 약물에 대한 연구 결과 등이 상대적으로 적어 성인 부문과는 다르게 양극성 장애 조증의 세부

Table 5. Initial strategy of pharmacological treatment for depressive episode in adolescents with bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	MS+AAP AAP monootherapy	MS+AAP+AD [†]	Lamotrigine [†] MS+AAP+AD [†] Lamotrigine+AD [†]	AAP +lamotrigine	MS+AAP monootherapy	MS+AAP+AD MS+lamostrigine +AAP [†]	AAP monootherapy MS+AAP	Lamotrigine monootherapy MS+AD MS+AAP
	AAP+AD MS+AD AAP+lamostrigine [†] MS monootherapy [†] MS+lamostrigine [†]	MS+AAP	+lamostrigine [†] MS+AAP +lamostrigine +AD [†] I & O [†] MS+oAAP [†] MS+oAAP+AD [†]		MS+lamostrigine MS monootherapy AAP+AD MS+AD	MS+lamostrigine +AAP+AD [†] monootherapy	MS monootherapy	AAP+AD MS+lamostrigine +AAP [†] MS+lamostrigine +AAP+AD [†]
Selection of MS	Lithium [†]		Carbamazepine	Valproate	Lithium Lamotrigine	Carbamazepine	Lithium Valproate	Lamotrigine Carbamazepine
Selection of AAP	Aripiprazole Quetiapine	Risperidone [†] Olanzapine [†]		Aripiprazole* Quetiapine Risperidone		Olanzapine Ziprasidone	Aripiprazole* Quetiapine Risperidone	Olanzapine
Selection of AD	Fluoxetine [†] (es)Citalopram Sertraline [†] Bupropion [†]	Fluvoxamine [†] Paroxetine [†]			Escitalopram Fluoxetine	Setraline Bupropion [†] Mirtazapine Paroxetine [†]		Escitalopram Fluoxetine Sertraline Bupropion Paroxetine [†]

*treatment of choice; [†]non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; AD, antidepressant; MS, mood stabilizer; I & O, interview & observation

Table 6. Initial strategy of pharmacological treatment for depressive episode in adolescents at high risk for bipolar disorder

	2014			2018			2022	
	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line strategies	High 2nd-line	Low 2nd-line	1st-line	2nd-line
Initial strategy	MS+AAP AAP+AD AAP monotherapy† AAP+lamotrigine† MS+lamotrigine† MS+AD†	MS monotherapy MS+AAP+AD† AD+lamotrigine† Lamotrigine† MS+AAP +lamotrigine† MS+AAP +lamotrigine +AD† MS+oAAP† MS+oAAP+AD† oAAP+AD† oAAP monotherapy		AAP monotherapy MS+AAP AAP +lamotrigine AAP+AD Lamotrigine monotherapy	MS monotherapy MS+AD MS+lamotrigine MS+lamotrigine +AAP† MS+AAP+AD MS+lamotrigine +AAP+AD†	AAP monotherapy MS+AAP AAP monotherapy	MS monotherapy Lamotrigine monotherapy MS+AD AAP+AD MS+lamotrigine AAP+lamotrigine MS+AAP+AD AD monotherapy MS+lamotrigine +AAP† MS+lamotrigine +AAP+AD†	
Selection of MS			Valproate	Lamotrigine Lithium	Carbamazepine	Lithium Valproate	Lamotrigine Carbamazepine†	
Selection of AAP			Aripiprazole* Risperidone	Quetiapine	Olanzapine Ziprasidone	Aripiprazole* Quetiapine Risperidone	Olanzapine	
Selection of AD				Escitalopram Fluoxetine	Setraline Bupropion† Mirtazapine Paroxetine†	Escitalopram	Fluoxetine Sertraline Duloxetine Bupropion Paroxetine†	

*treatment of choice; †non-consensus. AAP, atypical antipsychotics; oAAP, other atypical antipsychotics; AD, antidepressant; MS, mood stabilizer; I & O, interview & observation

임상 양상(유패성 조증, 정신병적 양상이 동반된 조증 및 경조증)과 우울 삽화의 세부 임상 양상(경도와 중등도, 정신병적 양상이 동반되지 않은 심한 우울삽화 및 정신병적 양상이 동반된 심한 우울삽화)을 구분하지 않았고, 각 약물을 단독 치료와 병합치료로 각각 구분하지 않았으며, 초기 치료전략에 부적절한 반응을 보이는 경우 2단계와 3단계 치료전략에 대한 추가 설문은 하지 않았다.

소아 양극성 장애 조증 삽화의 치료

소아 양극성 장애 조증에서 초기 치료로 ‘최우선 치료’는 없었지만, KMAP-BP 2018 소아/청소년 부문뿐만 아니라 KMAP-BP 2018과 2022의 성인 조증의 치료전략과 마찬가지로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료를 1차 전략으로 선택하였다. 성인 부문에서는 유패성 조증에 대한 단독치료 약물로는 lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole이 1차 약물로, 정신병적 양상을 동반한 조증에서는 단독치료 약물로, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. 이렇듯 최근에 성인 조증에서 비정형 항정신병약물의 효과를 입증하는 연구가 늘어나면서 전문가들의 경험과 선호도가 증가하고 청소년 조증 초기치료

에서도 기분조절제로서 비정형 항정신병약물이 기분조절제와 병합 또는 단독으로 1차 치료 약물로 선택되는 등 증가된 선호도가 유지되었고 aripiprazole과 risperidone이 1차 약물로 선택되었다. 그러나 기분조절제 단독치료는 성인 및 청소년 조증의 치료 전략과 달리 소아에서는 2차 전략으로 선택되었다. KMAP-BP 2018에서는 valproate와 lithium이 각각 상위, 하위 2차로 선호되는 약물이었던 것에 비해 이번 개정판에서는 valproate와 lithium이 각각 1차, 2차 약물로 선택되어 선호도가 증가하였다. 이는 여전히 소아만을 대상으로 한 연구는 부족한 상황에서 성인을 대상으로 한 임상적 경험과 처방경향에 영향을 받은 것으로 생각된다. 또한 제 1형 양극성 장애 조증 삽화 또는 혼재성 양상을 가진 6-15세 소아/청소년 290명을 대상으로 한 8주간의 치료 반응률(risperidone 68%, lithium 35%, valproate 24%) 연구²⁵⁾와 소아/청소년 양극성 장애에서의 aripiprazole의 안정성과 효과에 대한 긍정적인 메타분석 연구²⁶⁾와 같은 최근의 근거 및 임상적 경험에 기반한 것으로 볼 수 있다. 따라서 이번 KMAP-BP 2022의 결과는 FDA에서 인증된 risperidone (10세 이상), olanzapine (13세 이상), aripiprazole (10세 이상), quetiapine (10세 이상) 중에서 효과와 부작용을 함께 고려한 전문가의 선택이라 할 수 있다.

소아 양극성 장애 우울 삽화의 치료

소아 양극성 장애의 우울 삽화에서는 비정형 항정신병약물 단독치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선택되었고 기분조절제 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 2차 전략으로 선택되었다. 성인의 정도와 중등도의 우울 삽화에 대하여 기분조절제, 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, lamotrigine과 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선택되었고 정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울증에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료 그리고 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. 정신병적 양상을 동반한 심한 우울증에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. KMAP-BP 2018에 선호하는 치료전략이 없었던 것에 비해 KMAP-BP 2022에서는 비정형 항정신병약물 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선호도가 증가하였다. 소아 양극성 장애 우울 삽화의 초기 치료에서 기분조절제의 선택은 lithium, valproate, lamotrigine이 2차 약물로 선택되었는데 성인에서 lithium과 valproate, lamotrigine이 1차 약물, carbamazepine이 2차 약물인 것에 비해 소아에서는 어떤 기분조절제도 1차 약물로 선택되지 않았다. 이는 12세 미만의 소아를 대상으로 한 연구가 없기에 임상에서 사용할 근거가 부족했던 것으로 여겨진다. 비정형 항정신병약물의 선택에서는 2018년에 비해 aripiprazole이 최우선 약물로, risperidone이 1차 약물로 선택되어 선호도가 증가하였다. Quetiapine은 2차 약물로 선택되었는데 양극성 우울증에서 사용에 대한 11개의 무작위 대조시험(randomized controlled trial, 이하 RCT)을 포함한 2014년 메타 분석²⁷⁾에는 10-17세 소아/청소년과 12-18세 청소년을 대상으로 한 2개의 연구만 포함되었고 제한된 치료 효과와 성인에 비해 quetiapine 선택의 근거가 빈약한 점이 반영된 것으로 보인다. 항우울제 선택에 있어 성인에서는 병합치료를 사용할 항우울제의 적절성을 평가했을 때 삼환계 항우울제를 제외한 모든 항우울제가 2차 약물인 것에 비해 소아에서는 escitalopram과 fluoxetine만이 2차 약물로 선택되었다.

양극성 장애 고위험군 소아(예, 가족력) 우울 삽화의 치료

고위험군 소아의 양극성 우울 삽화에 대한 초기 치료전략

으로 1차 전략은 없었고 기분조절제, 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물, 기분조절제와 항우울제, 비정형 항정신병약물과 항우울제, 기분조절제와 lamotrigine, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제, 기분조절제와 lamotrigine과 비정형 항정신병약물의 병합치료가 2차 전략으로 선택되었다. Lithium, valproate, lamotrigine은 2차 약물로 선택된 기분조절제였고, aripiprazole은 최우선 약물로 risperidone은 1차 약물로 선택된 비정형 항정신병약물이었으며, 항우울제로는 escitalopram, fluoxetine, sertraline, bupropion이 2차 약물로 선택되었다. DSM-IV-TR (Fourth Edition, Text Revision)에 의한 달리 명시되지 않은 양극성 장애, 주요 우울 장애, 순환기분장애 그리고 심한 우울, 조증/경조증 증상을 나타내면서 1차 친족 중 제1형 및 2형 양극성 장애가 있는 9-17세의 40명을 대상으로 충분한 심리치료 후 증상 호전을 위해 어떤 치료를 받고 있는지 알아본 Schneck 등²⁸⁾의 연구에서는 60% 이상이 결국 약물치료를 받고 있다는 보고를 통해 고위험군 소아/청소년을 위한 약물치료 알고리즘을 제안하였다. 또한 aripiprazole은 고양된 기분이나 이자극성을 보이는 순환기분장애나 달리 명시되지 않은 양극성 장애 5-17세 소아/청소년 59명을 대상으로 한 위약 대조 연구²⁹⁾에서 유의한 효과가 확인된 바 있다.

청소년 양극성 장애 조증의 치료

청소년 양극성 조증의 초기 치료전략으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 전략으로 선택되었고 KMAP-BP 2018에서 1차 전략으로 선택되었던 것에 비해 선호도가 증가하였다. 이는 치료 초기에도 유지치료를 염두한 치료전략 수립의 중요성을 감안할 때 24주 이상의 유지치료를 관한 최근 연구³⁰⁾에서 기분조절제나 비정형 항정신병약물의 단독치료에 비해 병합치료가 높은 치료 반응을 보였던 결과가 반영된 것으로 여겨진다. 성인 조증 치료 전략에서 기분조절제로서의 비정형 항정신병약물의 유용성이 높아지며 전문가들의 임상적 경험 및 선호도 역시 증가하고 있는데 소아/청소년 정신건강의학과 전문의에게도 비정형 항정신병약물이 선호도가 높아져서 aripiprazole, quetiapine, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. 소아와 달리 청소년에서는 quetiapine, lithium 등의 사용이 성인과 유사하게 1차 전략으로 선택되었다.

청소년 양극성 장애 우울 삽화의 치료

청소년 양극성 장애 우울 삽화 초기 치료전략으로 기분조

절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 기분조절제, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략으로 선택되었다. 2018년에는 모두 2차 전략으로 선택되었지만 개정판에서는 1차 전략으로 선호도가 증가하였고, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료는 1차 전략에서 2차 전략으로 선호도가 감소하였다. 청소년 양극성 장애 우울 삽화의 기분조절제 선택은 lithium과 valproate가 1차 약물로 선택되었고 lamotrigine과 carbamazepine이 2차 약물로 선택되었다. 성인에서 lithium, valproate, 그리고 lamotrigine이 1차 약물, carbamazepine이 2차 약물인 것에 비해 청소년에서는 lithium, valproate가 1차 약물, lamotrigine, carbamazepine은 2차 약물로 선택되었다. 이는 국내³¹⁾ 및 국외 연구³²⁾에서 청소년을 대상으로 양극성 장애 우울 삽화 치료에 대한 lamotrigine의 효과 및 안전성에도 불구하고 성인에 비해 부족한 근거수준²¹⁾이 반영된 결과로 보인다. 소아/청소년 KMAP-BP 2018에서 lithium이 2차 약물이었다는 것에 비해 KMAP-BP 2022에서는 1차 약물로 선호도가 증가하였다. 최근 소아/청소년 대상 성인기로 이행하는 약 10년간의 자연 추적관찰 연구³³⁾에서 다른 기분조절제와 비교해 lithium을 사용한 경우 확인된 낮은 우울증상과 자살 시도 위험이 lithium 선호도의 증가를 뒷받침한다. 소아/청소년 비정형 항정신병약물의 선택에서는 2018년과 동일하게 aripiprazole이 최우선 치료로 risperidone과 quetiapine은 1차 약물로 권고되었다. 항우울제 선택에 있어서는 escitalopram, fluoxetine, sertraline, bupropion이 2차 약물로 선택되어 소아 부문과 같은 양상을 보였다.

양극성 장애 고위험군 청소년(예, 가족력) 우울 삽화의 치료

고위험군 청소년의 우울 삽화에 대한 초기 치료전략은 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 전략으로 권고한다. 기분조절제 단독치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료가 2차 전략으로 선택되었다. 2018년에는 1차 전략이 없었지만 개정판에서는 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선호도가 증가하였다. 기분조절제로는 lithium과 valproate가 1차 약물로 선택되었고 lamotrigine이 2차 약물로 선택되었다. 비정형 항정신병약물은 aripiprazole이 최우선 치료로 선택되었고 risperidone과 quetiapine은 1차 약물로 선택되었다. Escitalopram이 1차, fluoxetine, sertraline, duloxetine, bupropion이 2차로 선택된 항우울제였다. 양극성

장애 고위험군 기분 증상에 대한 약물 치료전략은 앞서 논의한 Schneck 등²⁶⁾의 연구 결과 및 본 연구와 같이 적극적으로 적용될 것으로 기대된다.

소아/청소년 양극성 장애 여성 환자의 기분조절제 선택

KMAP-BP 2022에서 처음으로 가임기 여성의 valproate 사용 위험과 관련해 성인에서 문항이 추가되었고 소아청소년에서는 여성 환자에서의 기분조절제 선택에 관한 문항으로 변형해 실시하였다. 여성으로 범위를 한정했을 때 lithium이 1차 약물로 선택되어 선호도의 차이를 보였다. 이는 가임기 여성에서 valproate 사용에 대한 우려에 더해 안전성 측면에서 비록 소아청소년 대상으로 기분조절제 사용에 대한 연구 자체가 적지만³⁴⁾ lithium에 비해 valproate 사용 시 체중 증가 등의 부작용 발생위험이 반영된 것으로 볼 수 있다. 또한, KMAP-BP 2018과 비교하면 청소년 양극성 장애 및 고위험군의 우울 삽화 치료에서 성별에 따른 구분 없이 lithium이 1차 약물로 선호도가 상승했는데 위에서 언급한 효능, 안전성에 대한 근거와 함께 CANMAT-ISBD 2018 지침서²¹⁾에서 lithium이 소아청소년 양극성 장애의 조증과 유지치료 시 1차 약물, 우울 삽화의 치료에서는 2차 약물로 권고된 것과 같은 흐름으로 생각된다.

국외 가이드라인과의 비교

KMAP-BP 2018에서 언급했던 주요 국외 치료 지침인 CABF의 치료 지침,¹⁸⁾ AACAP 치료 권고안,¹⁹⁾ CANMAT 2013²⁰⁾ 등에서는 양극성 장애의 조증 삽화 또는 혼재성 양상의 1차 치료로 lithium, divalproex, carbamazepine, olanzapine, quetiapine, risperidone 등의 기분조절제 및 비정형 항정신병약물의 단독치료 또는 병합치료를 권고하였고, 부작용과 임상적 경험을 고려해 선택하도록 하였다. 2014년 발표된 소아/청소년 양극성 장애의 장기 약물치료 임상 가이드라인¹⁾도 NICE 가이드라인,²⁾ CABF의 치료 지침,¹⁸⁾ AACAP 치료 권고안¹⁹⁾ 등 3개의 지침서를 종합하여 장기치료에서 lithium을 첫 번째 약물로 권고하고, 체중 증가나 prolactin 증가와 같은 부작용이 적은 비정형 항정신병약물 사용을 추가로 권고하여 효능뿐 아니라 안전성, 순응도도 함께 고려하였다. 양극성 우울증 소아/청소년의 초기 치료는 정신 요법과 함께 경험적 근거가 있는 기분조절제를 권고하고, 4주 후 반응이 적다면 항우울제 중 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)를 권고한다. SSRI 중 fluoxetine을 첫 번째로 권고하며 반응이 나타나지 않으면 sertraline을 다음으로 사용할 수 있다. 한 개 이상의 기분조절제를 복용 중이라면 SSRI를 유용한 부가 약

물로 추천했다. 또한 비정형 항정신병약물인 olanzapine과 SSRI 중 fluoxetine 조합의 성인 양극성 우울증에서 효과를 근거로 이 또한 소아/청소년 치료에 유용한 선택이 될 수 있음을 제시하였다. Bupropion에 대해서는 noradrenaline과 dopamine의 방출을 유발하고 재흡수를 막는 비정형 항우울제로서의 잠재적인 이점을 언급했다. 3개 지침은 비교적 일관되고 유사한 약물 사용을 권고하는데 이는 비슷한 시기에 발표된 연구 결과를 기반으로 제작되었기 때문으로 생각된다. 그러나 3개 지침 모두 소아/청소년 대상 임상 연구 근거는 빈약하고, 성인 연구 결과를 근거로 지침을 만들었기 때문에 추가 연구가 필요하다.

CANMAT-ISBD 2018 지침서²¹⁾에서도 여전히 소아/청소년을 구분하지 않고 조증 삽화에서 1차 치료 약물로 lithium, risperidone, aripiprazole, asenapine, quetiapine을 권고하고, 특히 비판하지 않거나 ADHD 공존질환이 있는 소아/청소년에서는 lithium보다 risperidone을 선호하였다. 2차 치료 약물로 안전성과 내약성을 고려해 olanzapine과 ziprasidone을 권고하고, quetiapine은 부가요법으로 추천한다. Valproate는 2개의 RCT에서 저조한 반응률을 보였지만 성인에서 효과와 안정성이 오랫동안 증명되어 왔고 소아/청소년 대상 개방 연구에서의 긍정적인 결과로 2차 치료 약물에 반응을 보이지 않거나 내성이 있을 때 3차 치료 약물로 고려할 수 있다. 소아/청소년의 우울 삽화에서 lurasidone은 최근 RCT에서 확인된 효과와 성인에서 축적된 임상근거로 1차 치료제로 권고한다. Lithium과 lamotrigine은 RCT 연구 자체는 부족하지만 개방연구 결과와 임상에서 널리 사용된 경험을 근거로 2차 치료제로 고려한다. Olanzapine-fluoxetine 병합 요법은 RCT에서 효과가 입증되었지만 olanzapine의 대사성 질환에 대한 우려와 청소년에서의 olanzapine-fluoxetine 병합 요법의 제한된 근거로 인해 3차 치료제로 제시되었다. Quetiapine은 RCT에서 효과가 입증되지 못했지만 이 역시 연구 방법론에서 재고가 필요하며 성인 연구에서의 효능과 축적된 경험으로 3차 약물로 고려할 수 있다.

본 연구에서는 국내 소아/청소년 정신건강의학과 분과 전문의들을 대상으로 소아/청소년 양극성 장애의 조증 및 우울 삽화 그리고 고위험군의 치료에 대해 설문과 실무위원회 토의를 거쳐 국내 실제 임상 상황에 적합한 약물치료 알고리즘을 제작하였다. 하지만 결과에 일부 제한점이 있을 것으로 생각한다. 첫째, 설문에 응답하여 분석에 포함된 전문가 수가 KAMP-BP 2018의 30인에 비해서는 40인으로 늘어나긴 했으나 제한되어 있다는 것이다. 둘째, 약물치료 알고리즘의 근거로 활용할 국내외 임상 연구가 부족하다. 셋째, 성인 약물치료 알고리즘과 달리 양극성 장애의 임상 유형의 구분이

설문에 포함되지 않고 초기 약물치료 전략에만 국한되고 부분 반응 및 반응이 없는 단계에서의 치료 선택을 조사하지 않았다. 넷째, 일부 치료전략과 치료 약물은 아직 합의를 이루는 것이 부족하다. 마지막으로 asenapine과 lurasidone과 같은 약제가 아직 국내에는 승인이 되지 못해 이번 개정판에서도 제외되었다. 다섯째, 소아와 청소년의 치료 알고리즘 구분은 장기적으로 필요하겠지만, 여전히 제한된 임상 연구 근거와 현실적으로 엄격한 임상 연구 기준으로 인해 제한점이 있다. 하지만 제한된 근거와 임상을 연결할 수 있는 전문가 합의의 측면에서 중요하다고 볼 수 있겠다.³⁵⁾ 소아/청소년 양극성 장애 치료 알고리즘은 양극성 장애 조증과 우울 삽화, 그리고 현재는 우울 상태이지만 양극성 장애의 위험요인을 가진 소아/청소년의 초기전략에 대해서만 개발하였지만 추후에는 소아/청소년 부문도 다양한 임상양상, 특히 정신병적 양상 동반과 같은 유형을 추가하여 다양한 치료적 형태와 초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계 치료의 알고리즘을 제시할 필요가 있다.

전문 연구학회에서 전문가의 견해 수렴을 통해 제작하는 치료 지침 혹은 알고리즘은 해당 분야의 최신 의학적 근거와 치료 방법을 임상에 빠르고 쉽게 적용하는데 좋은 방법이다. 특히 연구 방법론적으로 유의한 효과를 확인하기 어려운 소아/청소년에서는 더욱 그러하다. 그러나 본 알고리즘은 소아/청소년 양극성 장애의 대표적인 경우들에 대하여 개별적인 초기 치료전략을 제시하는 것으로 각 임상적은 개별 환자의 상황에 따른 치료전략의 수립과 적용이 필요하며 본 알고리즘이 임상가의 판단을 대신할 수 없다는 점을 염두해야 한다. 또한 향후 새로운 연구 결과들과 임상적 적용 결과를 통하여 본 알고리즘의 유효성 검증을 지속해야 한다. 향후 저자들은 본 알고리즘의 제한점들을 보완하고 국내 임상 경험을 바탕으로 더 적절한 알고리즘으로 개정해 나갈 것이다.

결론

KMAP-BP 2022 소아/청소년 부문에서는 다음과 같이 검토위원의 의견 일치율을 보였다. 소아 양극성 장애 조증에서 기분조절제, 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료 전략이었으며, 비정형 항정신병약물 중 risperidone과 aripiprazole을 가장 선호하였다. 우울 삽화에서도 기분조절제, 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료 전략이었고, 비정형 항정신병약물 중 aripiprazole이 최우선 약물로, risperidone이 1차 약물이었다. 양극성 장애 고위험군 소아의 우울 삽화에서는 1차 전략은 없었고, 2차 전략으로는 비정형

항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료 그리고 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료 등을 선택하였다.

청소년 양극성 장애 조증에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 최우선 치료전략, 비정형 항정신병약물과 기분조절제 단독치료가 1차 치료 전략이었으며, 기분조절제로는 lithium과 valproate를, 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, quetiapine 그리고 risperidone을 가장 선호하였다. 청소년 양극성 장애 우울 삽화에서 1차 전략은 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료와 비정형 항정신병약물과 기분조절제 단독 치료였고, 기분조절제는 lithium과 valproate를 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole (최우선 치료), quetiapine 그리고 risperidone을 1차 약물로 선택하였다. 양극성 장애 고위험군 청소년의 우울 삽화에서는 기분조절제, 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료 전략이었으며, 기분조절제는 lithium과 valproate를, 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole을 최우선 치료로, quetiapine과 risperidone을 1차 약물로 선택하였다.

중심 단어: 양극성 장애; 소아/청소년; 약물치료; KMAP-BP 2022.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Chan-Mo Yang, Young Sup Woo, Se-Hoon Shim, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Chan-Mo Yang, Young Sup Woo, Se-Hoon Shim, 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: Chan-Mo Yang. Writing—review & editing: Se-Hoon Shim, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Chan-Mo Yang <https://orcid.org/0000-0002-4959-7595>
 Won-Myong Bahk <https://orcid.org/0000-0002-0156-2510>
 Young Sup Woo <https://orcid.org/0000-0002-0961-838X>
 Jong-Hyun Jeong <https://orcid.org/0000-0003-3570-7607>
 Jeong Seok Seo <https://orcid.org/0000-0002-4880-3684>
 IL Han Choo <https://orcid.org/0000-0001-6547-9735>
 Won Kim <https://orcid.org/0000-0002-5478-7350>
 Jung Goo Lee <https://orcid.org/0000-0003-3393-2667>
 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>
 Bo-Hyun Yoon <https://orcid.org/0000-0002-3882-7930>
 Se-Hoon Shim <https://orcid.org/0000-0002-3137-6591>

REFERENCES

- 1) Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Clinical guidelines on long-term pharmacotherapy for bipolar disorder in children and adolescents. *J Clin Med* 2014;3:135-143.
- 2) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Leicester: British Psychological Society;2006.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association;2013.
- 4) Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, et al. Korean medication algorithm projects for major psychiatric disorders (II): background, basic plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, caution when sing KMAP. *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:30-36.
- 5) 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.
- 6) Shin YC, Min KJ, Jon DI, Yoon BH, Bahk WM. Korean medication algorithm for bipolar disorder (II): manic episode. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:223-230.
- 7) Min KJ, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kwon JS, Bahk WM. Korean medication algorithm for bipolar disorder (III): depressive episode. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:336-346.
- 8) Jon DI, Yoon BH, Min KJ, Shin YC, Kwon JS, Bahk WM. Korean medication algorithm for bipolar disorder (IV): rapid cycling. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:44-50.
- 9) Yoon BH, Jon DI, Shin YC, Min KJ, Kwon JS, Bahk WM. Korean medication algorithm for bipolar disorder (V): comparisons with other treatment guidelines. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:162-174.
- 10) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yun 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Min KJ, Bahk WM, Jon DI, Shin YC, Kim CH, Yoon BH, et al. Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (IV): quality of life. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:396-405.
- 14) Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (I). *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:349-361.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Shim SH, Bahk WM, Sohn IK, Kim MD, Lee JG, Yoon BH, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014: children & adolescents. *Mood Emot* 2014;12:67-78.
- 18) Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hel-

- lander M; Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:213-235.
- 19) McClellan J, Kowatch R, Findling RL; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:107-125.
 - 20) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44.
 - 21) 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.
 - 22) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [internet]. London: European Medicines Agency; 2013 [cited 2022 June 27]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression/>.
 - 23) Shim SH, Bahk WM, Yoon BH, Jon DI, Seo JS, Kim W, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: children and adolescents. *Mood Emot* 2018;16:109-122.
 - 24) 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.
 - 25) Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:515-528.
 - 26) Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* 2016;191:187-208.
 - 27) Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:827-838.
 - 28) Schneck CD, Chang KD, Singh MK, DelBello MP, Miklowitz DJ. A pharmacologic algorithm for youth who are at high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:796-805.
 - 29) Findling RL, Youngstrom EA, Rowles BM, Deyling E, Lingler J, Stansbrey RJ, et al. A double-blind and placebo-controlled trial of aripiprazole in symptomatic youths at genetic high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:864-874.
 - 30) Yee CS, Hawken ER, Baldessarini RJ, Vázquez GH. Maintenance pharmacological treatment of juvenile bipolar disorder: review and meta-analyses. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:531-540.
 - 31) Shon SH, Joo Y, Lee JS, Kim HW. Lamotrigine treatment of adolescents with unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:285-287.
 - 32) Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:91-102.
 - 33) Hafeman DM, Rooks B, Merranko J, Liao F, Gill MK, Goldstein TR, et al. Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1146-1155.
 - 34) Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-232.
 - 35) 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.