

ORIGINAL ARTICLE

**J Korean
Neuropsychiatr Assoc**
2021;60(3):186-192
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (II): 임상 아형

¹인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학과교실, ²중앙대학교 의과대학 정신건강의학과교실,
³가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학과교실, ⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과교실,
⁵순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학과교실,
⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과교실,
⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과교실,
⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과교실,
⁹순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학과교실,
¹⁰조선대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 조선대학교병원 정신건강의학과,
¹¹국립나주병원 정신건강의학과

박영민¹ · 서정석² · 우영섭³ · 박원명³ · 김 원⁴ · 정종현³ · 심세훈⁵ · 이정구⁶ · 장승호⁷
왕성민³ · 정명훈⁸ · 성형모⁹ · 추일한¹⁰ · 윤보현¹¹ · 이상열⁷ · 전덕인⁸ · 민경준²

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (II): The Subtypes of Depression

Young-Min Park, MD, PhD¹, Jeong Seok Seo, MD, PhD², Young Sup Woo, MD, PhD³,
Won-Myong Bahk, MD, PhD³, Won Kim, MD, PhD⁴, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD³,
Se-Hoon Shim, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Seung-Ho Jang, MD⁷,
Sheng-Min Wang, MD, PhD³, Myung Hun Jung, MD, PhD⁸, Hyung Mo Sung, MD, PhD⁹,
IL Han Choo, MD, PhD¹⁰, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹¹, Sang-Yeol Lee, MD, PhD⁷,
Duk-In Jon, MD, PhD⁸, and Kyung Joon Min, MD, PhD²

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

Received May 12, 2021
Revised June 2, 2021
Accepted June 7, 2021

Address for correspondence
Jeong Seok Seo, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Chung-Ang University Hospital,
102 Heuseok-ro, Dongjak-gu,
Seoul 06973, Korea
Tel +82-2-6299-3056
Fax +82-2-6298-1508
E-mail sjs52632@hanmail.net

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 Depressive Disorder (KMAP-DD) was developed in 2002 and revised in 2006, 2012, 2017. In 2021, the fifth edition was published. This edition reflected new findings and the latest trends in the areas of pharmacological treatment. The aim of this study is to present strategies and treatment options according to the subtype of depression using data from the KMAP-DD-2021.

Methods Ninety-seven psychiatrists with clinical experience in depressive disorder were selected. The questionnaires for KMAP-DD 2021 were sent to participants via mail. KMAP-DD 2021 consists of overall treatment strategies and treatment options under specific circumstances. Each treatment strategy or treatment option was evaluated with an overall score of nine and was divided into the three phases of recommendation that include primary, secondary, and tertiary.

Results For persisting depressive disorder, antidepressant monotherapy including selective

serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) (desvenlafaxine, venlafaxine, duloxetine, milnacipran), vortioxetine, and mirtazapine, was recommended as first-line medications. For melancholia of major depressive disorder, SSRI, SNRI, vortioxetine, and mirtazapine also were recommended as first-line medications. For mixed features, SSRI, bupropion, mirtazapine, SNRI, except for duloxetine, and milnacipran were recommended as first-line medications. For anxious distress, SSRI, mirtazapine, and SNRI, except milnacipran, were recommended as first-line medications.

Conclusion The preferences of antidepressants by experts differed according to the subtype of depression. These findings suggest that experts treat patients with a major depressive disorder after considering the subtype of depression involved.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(3):186-192

KEYWORDS Korean Medication Algorithm Project; Major depressive disorder; Persisting depressive disorder; Subtype.

서 론

1980년 DSM-II에서 DSM-III로 바뀌면서 기분장애의 틀에 커다란 변화가 생겼다. DSM-III에서는 기존의 기분장애를 하나의 스펙트럼으로 보던 관점을 단극성 우울증과 양극성 장애의 이분법적 관점으로 새롭게 바꾸었다.¹⁾ 이러한 이분법적 관점은 DSM-IV에서도 유지되었다. 하지만 2013년에 개정된 DSM-5에서는 주요우울장애에도 혼합형 아형을 추가함과 동시에, DSM-IV에서 기분장애로 통합되었던 양극성 장애와 우울장애를 둘로 나누어 독립된 단원으로 구성함으로써 이분법적 관점과 스펙트럼 관점이 공존하는 하이브리드 형태로 변화시켰다.²⁾ 거시적인 측면에서 DSM-5는 이 같은 큰 변화가 있었지만, 세부적인 측면, 즉 증상 중심의 주요우울장애의 기준 자체는 거의 변화가 없었다.³⁾ 이 때문에 주요우울장애를 포함한 우울장애는 여전히 이질적(heterogeneous)이고, 다양한 군을 포함하는 증후군적인 진단에서 벗어날 수 없었다.⁴⁾ 따라서 주요우울장애는 다양한 아형과 이에 따른 다양한 치료법이 제시될 수밖에 없었다. 이러한 다양한 치료법에 관한 표준 치료법을 만들기 위해 국내외 학회에서는 정기적으로 근거 중심 혹은 전문가 의견 중심의 지침서를 발간하고 있다.⁵⁾ 이미 우리나라에서도 대한정신약물학회와 대한우울조울병학회를 중심으로 임상 경험이 풍부한 정신건강의학과 전문의의 임상 경험을 조사하여 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)을 만들어 2002년에 초판을 출간하였다. 이후 4~5년마다 개정판이 나오게 되었고, 2021년 KMAP-DD 5판이 출간되었다.

본 논문은 2021년 출간된 한국형 우울장애 약물치료 지침서를 위해 조사된 자료 중 각 아형별 약물치료 전략과 더불어 구체적인 약물의 조합은 무엇인지를 소개하여 우울장애의

아형 치료에 있어서 임상가에게 도움을 주고자 한다.

방 법

2021년 지침서 작성을 위해 전문가에게 보낼 설문지를 제작하였다. 2017년의 설문지를 기본으로 하고 일부 문항을 삭제하였다. 설문지를 통해 전문가의 견해를 중심으로 수집된 결과를 분석하였고 이를 실무위원회에서 검토하는 방법으로 진행하였다. 이전 출간된 지침서와 마찬가지로 정신 치료는 배제하고 약물치료에만 초점을 맞추어 제작되었다. 약물치료의 전략과 구체적인 약물의 선호도는 2002년부터 사용된 RAND Corporation 9점 척도를 이용하여 평가하였다.

정신건강의학과 전문의 97명(대학병원 68명, 전문병원 22명, 개원의 7명)을 검토위원으로 선정하고 설문지를 발송하였으며, 이 중 65명이 응답을 하여 67%의 응답률을 보였다. 본 임상 아형 부분은 성인을 담당하는 정신건강의학과 전문의의 응답으로만 조사되었다. 평가는 각 선택항목에 대한 합의는 χ^2 -검정을 통해 분석하여 점수가 무작위 분포를 하는 것(random distribution)으로 정의하였다. 각 선택 항목 평균 점수의 95% 신뢰 구간(confidence interval)을 구하고 이 하한값이 6.5를 넘으면 1차/선호하는 선택(first line/preferred choice), 3.5~6.5 미만이면 2차/대체 선택(second line/alternate choice), 3.5 미만이면 3차 전략으로 정의하였다. 이 신뢰 구간을 근거로 하여 주요 임상 상황에서 선호하는 치료 전략을 보여주는 지침을 만들었다. 이것을 토대로 하여 논란의 여지가 있는 부분에 대해 실무위원회와 자문/조정위원회의 토의를 거쳐 최종 결정하였다. 이러한 결정을 기본으로 하고 연구 결과에 의한 근거를 반영하여 우울장애의 다양한 임상유형에 대한 치료 지침서인 한국형 우울장애 약물치료 지침서 2021을 완성하였다. 본 논문은 2021년 지침서 중에서 임상 아형 부분

의 자료를 발췌하여 정리하였다.

결 과

지속성 우울장애(persisting depressive disorder)의 치료 전략과 약물 선택

지속성 우울장애에 대하여 항우울제 단독치료를 1차 선택으로 권고하였다. 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 기분조절제 부가요법, 비정형 항정신병약물 단독치료를 2차 선택으로 고려하였다(표 1). 항우울제 선택은 escitalopram을 최우선 치료로 권고하며, desvenlafaxine, sertraline, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, vortioxetine, paroxetine, mirtazapine, milnacipran을 1차 약물로 권고하였다. Bupropion, agomelatine, tianeptine, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA)는 2차 약물로 고려하였다. Esketamine은 2차 약물로 고려할 수 있으나, 국내에서 시판 전 단계이기 때문에 권고수준의 합의는 이루어지지 않았다.

멜랑콜리아(melancholia)를 동반한 주요우울장애의 약물 선택

멜랑콜리아의 항우울제 선택은 escitalopram을 최우선 치료로 권고하며, desvenlafaxine, venlafaxine, sertraline, fluoxetine, duloxetine, mirtazapine, paroxetine, vortioxetine, milnacipran을 1차 약물로 권고하였다. Agomelatine, bupropion, tianeptine, TCA는 2차 약물로 고려하였다. Esketamine은 2차 약물로 고려할 수 있으나 권고수준에 대한 합의가 이루어지지 않았다.

비전형적 양상(atypical features)을 동반한 주요우울장애의 약물 선택

비전형적 양상의 항우울제 선택은 escitalopram, desvenlafaxine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, duloxetine, vortioxetine, bupropion, paroxetine, milnacipran, agomelatine

을 1차 약물로 권고하였다. Mirtazapine, tianeptine, esketamine, TCA는 2차 약물로 고려하였다.

계절성 양상(seasonal pattern)을 동반한 주요우울장애의 약물 선택

계절성 양상의 항우울제 선택은 escitalopram, sertraline, fluoxetine, desvenlafaxine, venlafaxine, duloxetine, paroxetine, vortioxetine, bupropion, mirtazapine을 1차 약물로 권고하였다. Agomelatine, milnacipran, tianeptine, TCA는 2차 약물로 고려하였다.

혼재성 양상(mixed features)을 동반한 주요우울장애의 치료 전략과 약물 선택

혼재성 양상의 초기 약물치료 전략으로 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법, 항우울제와 기분조절제 부가요법을 1차 선택으로 권고하였다. 반면에 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 항우울제 단독치료, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 정형 항정신병약물 부가요법은 2차 선택으로 고려하였다(표 2). 기분조절제와 항정신병약물 중에서는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, valproate, lithium을 1차 약물로 권고하였다. 반면에 lamotrigine, risperidone, ziprasidone, carbamazepine, 기타 비정형 항정신병약물(amisulpride, blonanserin, paliperidone), clozapine은 2차 약물로 고려하였다(표 3). 항우울제의 경우는

Table 2. Treatment strategy in patients with major depressive disorder, mixed features

First line	Second line
AD+AAP	AAP monotherapy
AD+MS	MS monotherapy
	AD monotherapy
	AD+AD
	AD+TAP

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer; TAP, typical antipsychotics

Table 3. Treatment options (antipsychotics and mood stabilizers) in patients with major depressive disorder, mixed features

First line	Second line
Aripiprazole	Lamotrigine
Quetiapine	Risperidone
Olanzapine	Ziprasidone
Valproate	Carbamazepine
Lithium	Other AAP*
	Clozapine

*amisulpride, blonanserin, paliperidone. AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

Table 1. Treatment strategy in patients with persisting depressive disorder

First line	Second line
AD monotherapy	AD+AAP
	AD+AD
	AD+MS
	AAP monotherapy

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

escitalopram, sertraline, fluoxetine, bupropion, mirtazapine, desvenlafaxine, venlafaxine, paroxetine을 1차 약물로 권고하였다. 반면에 vortioxetine, duloxetine, agomelatine, milnacipran, tianeptine을 2차 약물로 고려하였다(표 4). Esketamine은 설문 진행 당시 출시 전이었지만 TCA보다 높은 순위를 보였다. 이는 이 약물에 대한 기대가 있음을 시사한다. 다만 실제 처방한 경험이 없어 TCA와 더불어 컨센서스를 보여주는 못하였다.

불안형 양상(anxious distress)을 동반한 주요우울장애의 치료 전략과 약물 선택

불안형 양상의 초기 약물치료 전략으로 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법을 1차 선택으로 권고하였다. 2차 선택으로 두 가지 항우울제 병합치료,

항우울제와 기분조절제 부가요법, 비정형 항정신병약물 단독치료를 고려하였다(표 5). 항우울제 중 1차 선택으로 escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, desvenlafaxine, mirtazapine, vortioxetine을 권고하였다. 2차 선택으로 milnacipran, agomelatine, bupropion, tianeptine, TCA를 고려하였다(표 6). Esketamine은 권고수준에 대해 전문가 합의가 이루어지지 않았다. 기분조절제와 항정신병약물 중 선호되는 1차 선택 약물은 aripiprazole, olanzapine, quetiapine이었다. 2차 선택으로 lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물(amisulpride, blonanserin, paliperidone)을 고려하였다(표 7).

고 찰

지속성 우울장애의 경우 초기 약물치료 전략에 있어서는 KMAP-DD 2017과 거의 비슷한 결과를 보였다. 항우울제 선택에서 escitalopram은 변함없이 최우선 치료로 권고되었고, 다른 항우울제의 권고수준도 거의 비슷하였다. 1차로 선택된 항우울제를 보면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI), vortioxetine, mirtazapine이 포함되었다. 지속성 우울장애에서는 일반적으로 흔히 쓰는 항우울제를 종류에 크게 구애받지 않고 선택함을 알 수 있었다. KMAP-DD 2017에는 선택 항목에 없었던 vortioxetine과 esketamine이 새로 추가되었다. KMAP-DD 2012에서 1차로 선택된 항우울제의 1순위에서 3순위까지가 전부 SSRI였고, 이어서 SNRI가 4, 5순위였다. 제일 마지막 순위는 mirtazapine이었다. 하지만 KMAP-DD 2021에서는 SSRI인 escitalopram이 1순위였지만, 2순위는 desvenlafaxine이었다. Venlafaxine, duloxetine, mirtazapine도 paroxetine보다 순

Table 4. Treatment options (antidepressants) in patients with major depressive disorder, mixed features

First line	Second line
Escitalopram	Vortioxetine
Sertraline	Duloxetine
Fluoxetine	Agomelatine
Bupropion	Milnacipran
Mirtazapine	Tianeptine
Desvenlafaxine	
Venlafaxine	
Paroxetine	

AD, antidepressant

Table 5. Treatment strategy in patients with major depressive disorder, anxious distress

First line	Second line
AD monotherapy	AD+AD
AD+AAP	AD+MS
	AAP monotherapy

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

Table 6. Treatment options (antidepressants) in patients with major depressive disorder, anxious distress

First line	Second line
Escitalopram	Milnacipran
Fluoxetine	Agomelatine
Paroxetine	Bupropion
Sertraline	Tianeptine
Duloxetine	TCA
Venlafaxine	
Desvenlafaxine	
Mirtazapine	
Vortioxetine	

AD, antidepressant; TCA, tricyclic antidepressant

Table 7. Treatment options (antipsychotics and mood stabilizer) in patients with major depressive disorder, anxious distress

First line	Second line
Aripiprazole	Lithium
Olanzapine	Valproate
Quetiapine	Carbamazepine
	Lamotrigine
	Risperidone
	Ziprasidone
	Other AAP*

*amisulpride, blonanserin, paliperidone. AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

위가 높았다. 따라서 최근 경향은 과거와 달리 지속성 우울장애에서 SSRI에 대한 선호도가 많이 약화되고 다른 기전의 항우울제도 다양하게 선호함을 알 수가 있었다.

멜랑콜리아의 경우 KMAP-DD 2017에서는 escitalopram과 venlafaxine이 최우선 치료로 권고되었으나, KMAP-DD 2021에서는 escitalopram만이 최우선 치료로 권고되었고, KMAP-DD 2017에서는 신약으로 낮은 순위를 받았던 desvenlafaxine의 선호도가 KMAP-DD 2021에서는 2순위로 급상승하였다. Venlafaxine은 3순위로 SNRI의 2가지가 높은 순위에 있었다. 따라서 멜랑콜리아 치료에 있어서는 복합적인 기전을 가진 약물들에 대한 전문가들의 선호도가 증가되었음을 알 수 있었다. 이러한 선호도는 KMAP-DD 2012부터 나타나기 시작했다. 과거 American Psychiatric Association의 가이드라인에서는 멜랑콜리아 치료에서 electroconvulsive therapy와 약물치료를 포함한 생물학적 치료의 효능이 높다고 기술하였다.⁶⁾ 추가로 SNRI와 TCA가 SSRI보다 효능이 더 높다 하였다. 반면에 정신치료는 약물치료보다 효능이 떨어진다고 기술하였다. 작년 발표된 호주와 뉴질랜드의 우울증 가이드라인에서도 멜랑콜리아 치료에서 amitriptyline 혹은 venlafaxine과 같은 SNRI를 추천하였다.⁷⁾

비전형적 양상의 경우 항우울제 선택에 대해서는 2017년과 큰 차이가 없었다. 1차 선택 약물의 경우 1순위는 escitalopram, 2순위는 desvenlafaxine, 3순위는 fluoxetine, 4순위는 sertraline, 5, 6순위는 SNRI, 7순위는 vortioxetine 등으로, escitalopram을 제외하고 대부분 stimulation을 시키는 약물들이었다. 특히 SSRI 중에서는 불안이나 진정에 상대적으로 효과가 좋은 paroxetine은 1차 선택 중 9순위로 비교적 하위권이었다. Fluoxetine의 경우 노르에피네프린 재흡수 억제와 5HT_{2C} 차단에 의해서, sertraline의 경우는 도파민 재흡수 억제의 기전을 통해서 stimulation으로 작용한다.^{8,9)} 전문가들은 이러한 기전을 통한 비전형적 양상의 무쾌감증 치료 효과를 고려한 선택으로 추정된다. 한 가지 흥미로운 것은 새로 출시된 신약이기 때문에 대부분 2차 선택으로 고려되었던 agomelatine이 비록 하위권이지만 1차 선택 약물로 권고되었다는 점이다. 이는 agomelatine의 5HT_{2C} 차단을 통한 stimulation 효과와 수면 주기 조절을 통한 수면 주기를 앞당겨 과수면 효과를 줄이는 효과를 고려한 것으로 보인다.¹⁰⁾ 또한 지속성 우울장애, 멜랑콜리아, 불안형에서 2차 선택 약물로 고려된 bupropion이 비전형적 양상에서 1차 선택으로 올라왔다. 이 역시 stimulation 효과를 고려한 것으로 보인다. 대부분 아형에서 1차 선택 약물로 권고된 mirtazapine의 경우 비전형 양상에서는 2차 선택 약물로 고려되었다.

계절성 양상의 경우 2017년과 큰 차이가 없었다. 1차 약물

의 순위를 보면 SSRI가 1-3순위를 차지하고 있었다. 이는 계절성 양상이 양극성 장애와 관련될 수 있다는 연구 결과로 인하여 조증(또는 경조증) 전환을 고려한 선택으로 추정된다.¹¹⁾ 비전형 양상과 마찬가지로 bupropion이 1차 선택 약물로 올라왔다. 이는 bupropion 서방정이 유일하게 계절성 양상을 가진 주요우울장애 치료에 FDA 승인을 받았음에 기인하는 것으로 추정된다.¹²⁾

혼재성 양상의 경우 1차 치료 전략에 있어서 KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021 모두 선호되는 우선순위가 같았고 치료 전략도 같았다. 즉 두 지침서 모두 항우울제와 비정형 항정신병약물 또는 항우울제와 기분조절제 부가요법을 1차 선택으로 권고하고, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 항우울제 단독치료, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 정형 항정신병약물 부가요법 등은 2차 선택으로 고려하였다. 다만 KMAP-DD 2021에서 각각의 치료 전략의 평균 값이 다소 상승하였다. 이는 혼재성 양상의 치료 전략에 대한 확신이 KMAP-DD 2017보다 강화되었음을 시사한다. 1차 약물치료 전략에 있어서 KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021을 비교하였을 때 우선순위가 거의 유사하였다. 다만 lithium의 선호도가 2차에서 1차로 상승하였으며, KMAP-DD 2017에서 4순위였던 olanzapine이 3순위였던 valproate를 제치고 KMAP-DD 2021에서 3순위로 상승하였고, valproate는 4순위가 되었다. 이는 유지치료가 아닌 급성기 치료에서는 기분조절제보다는 비전형 항정신병약물에 대한 선호도가 더욱 공고화되었음을 의미하며, 그간 주요우울장애 부가요법으로서 aripiprazole과 quetiapine의 효능이 문헌들에서 확인되었기 때문으로 판단된다.¹³⁾ 부가요법에서의 1차 약물치료 전략에 있어서 KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021을 비교하였을 때 우선순위의 변화가 다소 있었다. KMAP-DD 2017에서 6순위였던 bupropion이 KMAP-DD 2021에서는 4순위로 상승하였고, desvenlafaxine은 venlafaxine을 제치고 6순위로 상승하였다. Vortioxetine도 이전보다 순위를 높였다. 평균적인 선호도가 상승하여 1차 약물치료 전략이 2017년 4가지에서 8가지 약물로 많아졌다. 이는 전문가들이 다양한 항우울제를 1차 약물치료 전략으로 활용함을 시사한다. 하지만 DSM-5의 주요우울장애 혼재성 양상의 실존 및 임상적 유용성에 대한 비판이 이어지고 있다.¹⁴⁾ 먼저 Kokoupolous 등¹⁵⁾은 DSM-IV는 물론 DSM-5의 주요우울장애 혼재성 양상이 임상에서 실재하지 않는 질환이라며 비판하며 대신 초조성 우울증(agitated depression)으로 대체되어야 한다고 주장하였다. 또한 이러한 초조성 우울증이 주요 우울삽화를 충족하면서 정신운동성 초조와 기타 비특이적인 증상으로 구성되어 있다 하였다. Kokoupolous 주장의 핵

심은 주요우울삽화를 기본으로 하는 혼재성 우울증이 기분 상승이나 과대망상 혹은 자존감 팽창 등의 (경)조증 삽화의 핵심 증상과 동반하는 경우는 드물다는 것이다. 오히려 주요 우울삽화와 더불어 정신운동성 초조, 분노, 자극과민성(irritability), 불면, 울음(weeping), 감정 기복(emotional lability)와 같은 비특이적 증상(nonspecific symptoms) 혹은 중복 증상(overlapping symptoms)을 더 중요한 것으로 보았다.¹⁶⁾ Ghaemi¹⁷⁾도 DSM-5의 이러한 진단 기준은 일어날 수 없는 기적이라며 비판하고 있다. 그는 폐렴에서 가장 중요한 증상 중의 하나가 '발열'이지만 이 증상이 감기에서도 나타날 수 있는 비특이적인 증상이라는 이유로 진단 기준에서 제외하지 않은 것을 예로 들면서 DSM-5 혼재성 양상에서 비특이적 증상의 제외 결정을 비판하였다.

불안형 양상의 경우 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 불안형을 동반한 주요우울장애 환자의 초기 약물치료 전략으로 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법을 1차 전략으로 권고하였다. 항우울제 중에서 선호되는 1차 약물은 KMAP-DD 2017과 큰 변화 없이 escitalopram이 최우선 약물로 선택되었으며 vortioxetine이 1차 약물로 추가되었다. KMAP-DD 2017에서는 기분조절제와 항정신병약물 중 quetiapine만 1차 약물로 선택되었으나 KMAP-DD 2021에서는 aripiprazole과 olanzapine을 함께 1차 약물로 권고하였다. 이를 통해 점차 비정형 항정신병약물이 조현병이나 양극성 장애에 국한되지 않고 주요우울장애의 불안이나 초조와 같은 증상에도 선택되고 있음을 알 수 있다.

지금까지 임상 아형에 따른 항우울제, 기분조절제, 항정신병약물의 치료에 대하여 정리하였다. 임상 아형에 따라 약물 치료의 차이가 존재하였지만 SSRI, SNRI, mirtazapine, vortioxetine 등은 대부분 1차 선택 약물에 포함되었다. 계절성 양상과 비전형적 양상의 경우 bupropion도 1차 선택 약물에 포함되었다. 단 고려해야 할 점은 본 논문에서 소개한 한국형 우울장애 약물치료 지침서는 전문가 의견 중심의 지침서로 근거 중심의 지침서와는 일부 차이가 있을 수 있다. 하지만 전문가 의견 중심의 지침서는 근거 중심의 지침서에 비해 좀 더 실제 진료에 도움을 줄 수 있어 임상적으로 유용하며 최신 치료 기법도 빨리 반영할 수 있다. 따라서 근거 중심의 지침서와 더불어 전문가 의견 중심의 본 지침서는 임상가들에게 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

지속성 우울장애에서는 escitalopram, desvenlafaxine, sertraline, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, vortioxetine, par-

oxetine, mirtazapine, milnacipran을 1차 치료약물로, 멜랑콜리아에서는 escitalopram, desvenlafaxine, venlafaxine, sertraline, fluoxetine, duloxetine, mirtazapine, paroxetine, vortioxetine, milnacipran을 1차 치료약물로 권고하였다. 비전형적 양상에서는 escitalopram, desvenlafaxine, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, duloxetine, vortioxetine, bupropion, paroxetine, milnacipran, agomelatine을 1차 치료 약물로, 계절성 양상에서는 escitalopram, sertraline, fluoxetine, desvenlafaxine, venlafaxine, duloxetine, paroxetine, vortioxetine, bupropion, mirtazapine을 1차 치료약물로 권고하였다. 또한 혼재성 양상에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법, 항우울제와 기분조절제 부가요법을 1차 치료 전략으로 권고하였으며, 항우울제는 escitalopram, sertraline, fluoxetine, bupropion, mirtazapine, desvenlafaxine, venlafaxine, paroxetine을 1차 약물로 권고하였다. 기분조절제와 항정신병약물 중에서는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, valproate, lithium을 1차 약물로 권고하였다. 불안형에서는 항우울제 중 escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, desvenlafaxine, mirtazapine, vortioxetine을 치료약물로 권고하였다. 기분조절제와 항정신병약물 중 선호되는 1차 선택으로 aripiprazole, olanzapine, quetiapine을 권고하였다. 지속성 우울장애와 각 임상 아형에서 1차 약물치료의 선택은 SSRI와 대부분의 SNRI, mirtazapine, vortioxetine이었고, bupropion은 비전형과 계절성 양상에서만 1차 약물로 권고되었다. 이러한 임상 아형에 대한 지침서의 기술은 주요우울장애 환자의 치료 전략에 방향을 제시하여 시행착오를 줄일 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘; 주요우울장애; 지속성 우울장애; 아형.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회의 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Data curation: Jeong Seok Seo. Formal analysis: Young-Min Park, Jeong Seok Seo, Young Sup Woo, Won-Myong Bahk, Seung-Ho Jang, Won Kim, Jong-Hyun Jeong, Se-Hoon Shim, Jung Goo Lee. Funding acquisition: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Investigation: Young-Min Park, Jeong Seok Seo, Young Sup Woo, Won-Myong Bahk, Seung-Ho Jang, Won Kim, Jong-Hyun Jeong, Se-Hoon Shim, Jung Goo Lee. Supervision: Bo-Hyun Yoon, Sang-Yeol Lee, Duk-In Jon, Kyung Joon Min. Writing—original draft: Young-Min Park. Writing—review & editing: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Young-Min Park	https://orcid.org/0000-0002-4993-1426
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
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Seung-Ho Jang	https://orcid.org/0000-0002-3479-0552
Sheng-Min Wang	https://orcid.org/0000-0003-2521-1413
Myung Hun Jung	https://orcid.org/0000-0003-2393-3930
Hyung Mo Sung	https://orcid.org/0000-0002-2396-3358
IL Han Choo	https://orcid.org/0000-0001-6547-9735
Bo-Hyun Yoon	https://orcid.org/0000-0002-3882-7930
Sang-Yeol Lee	https://orcid.org/0000-0003-1828-9992
Duk-In Jon	https://orcid.org/0000-0002-1565-7940
Kyung Joon Min	https://orcid.org/0000-0001-7037-8904

REFERENCES

- 1) Ghaemi SN. Bipolar spectrum: a review of the concept and a vision for the future. *Psychiatry Investig* 2013;10:218-224.
- 2) Park SC, Kim YK. Diagnostic issues of depressive disorders from Kraepelinian dualism to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition. *Psychiatry Investig* 2019;16:636-644.
- 3) Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety* 2014;31:459-471.
- 4) Park SC, Kim YK. Challenges and strategies for current classifications of depressive disorders: proposal for future diagnostic standards. *Adv Exp Med Biol* 2021;1305:103-116.
- 5) Seo JS, Bahk WM, Wang HR, Woo YS, Park YM, Jeong JH, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorders 2017: third revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:67-87.
- 6) American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3rd ed. Washington, DC: Publishing;2021.
- 7) Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Bipolar Disord* 2020;22:788-804.
- 8) Ni YG, Miledi R. Blockage of 5HT_{2C} serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2036-2040.
- 9) Schmitt JA, Ramaekers JG, Kruizinga MJ, van Boxtel MP, Vuurman EF, Riedel WJ. Additional dopamine reuptake inhibition attenuates vigilance impairment induced by serotonin reuptake inhibition in man. *J Psychopharmacol* 2002;16:207-214.
- 10) Norman TR, Olver JS. Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:647-656.
- 11) Sohn CH, Lam RW. Treatment of seasonal affective disorder: unipolar versus bipolar differences. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:478-485.
- 12) Galima SV, Vogel SR, Kowalski AW. Seasonal affective disorder: common questions and answers. *Am Fam Physician* 2020;102:668-672.
- 13) McIntyre RS. Implementing treatment strategies for different types of depression. *J Clin Psychiatry* 2016;77 Suppl 1:9-15.
- 14) Park YM. The mixed-features specifier of major depressive disorder in DSM-5: is it practical? *Psychiatry Investig* 2018;15:1009-1010.
- 15) Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry* 2013; 203:3-5.
- 16) Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, Holtzman NS, Dalley S, Girardi P, et al. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord* 2014;164:14-18.
- 17) Ghaemi SN. DSM-5 and the miracle that never happens. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:410-412.