

ORIGINAL ARTICLE

J Korean

Neuropsychiatr Assoc

2021;60(4):258-266

Print ISSN 1015-4817

Online ISSN 2289-0963

www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (IV): 여성 및 노인

왕성민¹ · 박원명¹ · 우영섭¹ · 서정석² · 박영민³ · 김 원⁴ · 정종현¹
심세훈⁵ · 이정구⁶ · 장승호⁷ · 양찬모⁷ · 정명훈⁸ · 성형모⁹
추일한¹⁰ · 윤보현¹¹ · 이상열⁷ · 전덕인⁸ · 민경준²

¹가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실,

³인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,

⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,

⁵순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,

⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실,

⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학교실,

⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학교실,

⁹순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학교실,

¹⁰조선대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 조선대학교병원 정신건강의학과,

¹¹국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (IV): Female and Elderly

Sheng-Min Wang, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD¹,
Young Sup Woo, MD, PhD¹, Jeong Seok Seo, MD, PhD²,
Young-Min Park, MD, PhD³, Won Kim, MD, PhD⁴, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD¹,
Se-Hoon Shim, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Seung-Ho Jang, MD⁷,
Chan-Mo Yang, MD⁷, 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, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, 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

Objectives An expert consensus guideline for the treatment of depressive disorder, the Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder (KMAP-DD), was first established in 2002 and updated in 2017. To provide an up-to-date treatment guideline, KMAP-DD 2021 was recently completed. This study was undertaken to provide a guideline for the treatment of depressive disorder in a selected population that included females and elderly.

Methods The survey conducted consisted of 7 questionnaires for each population, females

Received June 17, 2021

Revised July 16, 2021

Accepted July 20, 2021

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

IL Han Choo, MD, PhD
Department of Neuropsychiatry,
Chosun University Hospital,
College of Medicine,
Chosun University,
365 Pilmun-daero, Dong-gu,
Gwangju 61453, Korea
Tel +82-62-220-3104
Fax +82-62-225-3659
E-mail ilhan.choo@chosun.ac.kr

and elderly, with depressive disorder. A total of 65 of 97 experienced psychiatrists answered the survey.

Results For the treatment of premenstrual dysphoric disorder, the selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and desvenlafaxine were recommended as first-line therapies. For major depressive disorder (MDD) during pregnancy, antidepressant (AD) monotherapy was recommended as a first-line therapy for mild to moderate and severe depression, and combined electroconvulsive therapy and AD with atypical antipsychotics (AAP) were recommended as a first-line therapy for severe depression with psychotic features. AD plus AAP was generally recommended for post-partum depression. In elderly with depression, AD monotherapy was recommended as the treatment of choice for mild to moderate episodes, and AD monotherapy and AD plus AAP were recommended as a first-line therapy for severe depression without psychotic features. Lastly, AD plus AAP was chosen as the treatment of choice for psychotic depression.

Conclusion Present study provides an updated algorithm for the treatment of females and elderly with depressive disorders. This algorithm provides a practical aid to clinicians for the treatment of females and elderly with MDD. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(4):258-266**

Keywords Depressive disorder; Korean Medication Algorithm; Female and elderly.

서 론

여러 국가에서 주요우울장애에 대한 연구 결과들을 바탕으로 한 근거 기반(evidence-based)의 다양한 약물치료 지침이 개발되고 개정되어 오고 있다.¹⁻³⁾ 이와 같은 국외의 치료 지침들은 각 나라별로 문화적 차이와 의료 환경의 차이가 있어 국내에서 바로 적용하기에는 많은 제한이 있다.⁴⁾ 이를 고려한 한국형 약물치료 지침의 개발이 필요하다. 국내에서는 우울증 치료 전문가들의 의견을 수렴한(expert consensus) 한국형 주요우울장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)이 2002년도에 처음으로 발표되었다.⁵⁾ 이후 2006년에 KMAP-DD 2006, 2012년에 KMAP-DD 2012, 그리고 2017년에 KMAP-DD 2017 개정판이 지속적으로 보고되었다.⁶⁻⁸⁾

우울장애는 남성과 여성 그리고 소아부터 노인에게 이르기까지 지속적으로 발생하는 흔하고 대표적인 정신질환이다. 2018년 9월 국민건강보험공단에서 건강보험 빅데이터를 분석한 결과, 우울증으로 진료받은 환자는 2012년 58만 8천 명에서 2017년 68만 1천 명으로 5년간 15.8% 증가하였다.⁹⁾ 이 중 여성 우울증 환자는 45만 명으로 남성보다 2배 이상 많은 것으로 보고되었다. 또 다른 보고에 의하면 2010년에 비해 2018년 우울증 증가율은 10-19세는 68.5%, 20-29세는 106.3%, 70-79세는 59.4%, 80세 이상은 176.5% 등으로 나타났으며, 2018년 전체 우울증 환자(68만 4천690명) 중에서 40.2% (27만 5천684명)가 60세 이상이였다.¹⁰⁾ 한편, 국내에서 시행한 대규모 코호트 연구에서 65세 이상 인구에서 주요 우울장애의 유병률은 5.37%라고 보고하였다.¹¹⁾ 임상양상과 관련하여 여성

은 월경, 출산, 폐경 등으로 인해 호르몬 변화가 커 남성의 우울증과는 다른 양상을 보인다.¹²⁾ 노인의 경우도 일반적인 우울증의 증상과 달리 우울 및 슬픔 같은 감정보다 기억력 저하, 무기력, 식욕부진, 불면증, 통증 등의 증상을 주로 호소한다.¹³⁾ 이처럼 우울증은 성별 그리고 나이에 따라 임상 양상에 차이가 있어 적용하는 치료 방법이 다르다.¹⁴⁻¹⁶⁾

KMAP-DD의 경우도 KMAP-DD 2017부터 주요우울장애의 약물치료 전략, 지속성 우울장애와 우울장애의 임상 아형에 따른 약물치료, 소아/청소년, 여성, 노인 등 특수 인구 집단, 동반 신체 질환 등 특정 상황에서의 약물치료 전략 및 비약물적 생물치료 등의 주제로 세분화하여 가이드라인을 제시하였으며, 이번에 개정된 KMAP-DD 2021 역시 KMAP-DD 2017의 기초를 유지하였다. 본 논문에서는 KMAP-DD 2012에 새로 추가된 후 2017년에 첫 개정작업을 한 여성 및 노인에서의 우울증 치료 전략에 대한 최근의 KMAP-DD 2021 결과를 살펴보고자 한다.

방 법

설문지 제작 및 평가 척도

KMAP-DD 2021 설문지는 2017년도에 사용하였던 설문지를 기본으로 하였다. 월경전불쾌감장애(premenstrual dysphoric disorder, 이하 PMDD)의 경우 최근 여러 연구 및 가이드라인에서 항우울제 치료를 1차 치료제로 권하고 있어, KMAP-DD 2017 설문지에 있던 항불안제, 기분조절제 등에 대한 약물치료 전략 문항은 제외하였다.¹⁷⁾ 또한 여성 및 노인 우울장애 약물치료시 실제 사용이 매우 미미한 moclobemide,

fluvoxamine을 삭제하고, 최근 FDA 허가를 받은 esketamine (nasal spray)을 추가하였다. 노인 우울장애의 약물치료 전략에서 정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 정형 항정신병약물 부가치료, 그리고 전기경련요법을 삭제하였으며, 대신 항우울제와 정신자극제 부가치료를 추가하였다.

약물 선택과 치료 전략의 적합성을 평가하기 위해 2012년 그리고 2017년에 사용되었던 RAND corporation 9점 척도 수정판을 KMAP-DD 2021에서도 사용하였다.¹⁸⁾ KMAP-DD 2017에 사용하였던 평가척도와 동일하게 검토위원에게 ①부터 ⑨까지 9점 척도(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 치료)를 사용하여 각 치료의 적절성을 평가하도록 하였다. 각 항목에 대한 평가 시 위원들이 치료의 효능과 내약성 측면을 모두 고려하여 이상적으로 바람직한 선택을 하도록 하였다. 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 평가하지 않도록 하였다(설문 응답 중 'q' 항을 선택).

검토위원회의 구성

여성과 노인 우울장애에 대해서는 국내에서 우울장애 치료의 임상경험이 풍부하며, 학문적으로 성취가 높은 정신건강 의학과 전문의 97명을 선정하여 검토위원회를 구성하였다. 다양한 진료 상황을 반영하기 위해 대학병원 소속이 68명, 정신건강의학과 전문병원 소속이 22명, 개원의 7명 등이 포함되었으며, 이 중 65명이 응답을 하여 67%의 응답률을 보였다.

평가척도 점수의 자료 분석

검토위원들이 평가한 평가척도 점수를 3개의 범주(①-③, ④-⑥, ⑦-⑨)로 분류하였고, χ^2 -검정(chi square test)을 시행하여 3개 범주 사이에 분포의 차이가 있는지 확인하였다. KMAP-DD 2017과 마찬가지로 각 선택항목별로 평균과 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 계산하여 95% CI의 하한값을 기준으로 1차(first choice), 2차(second choice), 3차(third choice) 선택의 세 범주로 구분하였다. 95% CI의 하한값(가장 낮은 경계선 점수)이 6.5 이상, 3.5에서 6.5 미만, 그리고 그 이하를 각각 1차, 2차, 그리고 3차 선택으로 정의하였다. “최우선 치료(treatment of choice)”의 경우 1차 선택 이면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 응답한 항목으로 정의하였다. 1차 선택이 없는 경우 신뢰구간 안에 6.5가 포함되어 있으면 상위 2차로 정의하고 선호 약물로 간주하였다. 검토위원 사이에 의견의 일치가 분명하지 않은 항목을 찾아보기 위해 χ^2 -검정으로 각 문항의 반응 분포를 조사하였다. 반

응항목이 3개 범주에 걸쳐 무작위로 분포되어 χ^2 값의 유의성이 0.05보다 큰 경우 해당 항목을 컨센서스 불충분의 경우 ‘전문가 합의가 이루어지지 못하였다’로 정의하였다. 각 선택항목에 대한 결과값을 바탕으로 주요 임상 상황에서의 치료 전략을 지침표(guideline table)로 정리하였다. 검토위원회 토의를 거쳐 논란의 여지가 있는 부분들을 검토하였고, 최종적으로 지침서가 완성되었다.

결 과

여성 우울장애의 치료

월경전불쾌감장애의 항우울제 선택

PMDD의 1차 약물로는 fluoxetine, escitalopram, sertraline, paroxetine, desvenlafaxine, venlafaxine이 선택되었다. Duloxetine, vortioxetine, milnacipran, mirtazapine, agomelatine, bupropion, tianeptine, 그리고 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCA)가 2차 약물로 선택되었다(표 1).

임신 중 주요우울장애의 치료 전략

경도 및 중등도 삽화의 치료 방법 선택

항우울제 단독치료가 1차 치료로 선택되었고, 비정형 항정신병약물 단독 치료는 2차 치료로 선택되었다. 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 그리고 전기경련요법 역시 2차 치료로 고려할 수 있으나, 권고 수준의 합의가 이루어지지 않았다. 기분조절제 단독치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 3차 치료로 선택되었다(표 2).

정신병적 양상이 없는 중등 삽화의 치료 방법 선택

항우울제 단독치료가 1차 치료로, 그리고 전기경련요법, 비

Table 1. Choices of antidepressants for the treatment of premenstrual dysphoric disorder

1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Fluoxetine	Duloxetine	
Escitalopram	Vortioxetine	
Sertraline	Milnacipran	
Paroxetine	Mirtazapine	
Desvenlafaxine	Agomelatine	
Venlafaxine	Bupropion	
	Tianeptine	
	TCA	

TCA, tricyclic antidepressants

정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 비정형 항정신병 약물의 병합치료가 2차 치료로 선택되었다. 기분조절제 단독 치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 3차 치료로 선택되었다(표 2). 정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 치료 방법 선택

임신 중 정신병적 증상이 동반된 중증 삽화에서는 전기경련요법, 그리고 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 선택되었다. 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 2차 치료로 선택되었다. 기분조절제 단독치료와 항우울제와 기분조절제의 병합치료는 3차로 선택되었다(표 2).

산후 주요우울장애의 치료 전략

경도 및 중등도 삽화의 치료 방법 선택

항우울제 단독치료 그리고 항우울제와 비정형 항정신병 약물의 병합치료가 1차로 선택되었다. 비정형 항정신병약물의 단독치료, 기분조절제 단독치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 2차 치료로 선택되었다. 전기경련요법 역시 2차 치료로 고려할 수 있으나, 권고 수준에 대한 합의가 이루어지지 않았다(표 3).

정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 치료 방법 선택

항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차로 선택되었다. 항우울제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치

Table 2. Treatment strategies for major depressive disorder during pregnancy

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Mild to moderate depression	AD monotherapy	AAP monotherapy AD+AAP* ECT*	MS monotherapy AD+MS MS+AAP
Severe depression without psychotic features	AD monotherapy	ECT AAP monotherapy AD+AAP	MS monotherapy AD+MS MS+AAP
Severe depression with psychotic features	ECT AD+AAP	AAP monotherapy AD monotherapy MS+AAP	MS monotherapy AD+MS

*non-consensus. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer; ECT, electroconvulsive therapy

Table 3. Treatment strategies for postpartum depression

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Mild to moderate depression	AD monotherapy AD+AAP	AAP monotherapy MS monotherapy AD+MS MS+AAP ECT*	-
Severe depression without psychotic features	AD+AAP	AD monotherapy AAP monotherapy MS monotherapy AD+MS MS+AAP ECT	-
Severe depression with psychotic features	AD+AAP†	AD monotherapy AAP monotherapy MS monotherapy AD+MS MS+AAP ECT	-

*non-consensus; †treatment of choice. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer; ECT, electroconvulsive therapy

료, 기분조절제 단독치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 전기경련요법이 2차로 선택되었다(표 3).

정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 치료 방법 선택

항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 선택되었다. 항우울제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 그리고 전기경련요법은 2차 치료로 선택되었다(표 3).

노인 주요우울장애의 치료

경도 및 중등도 삽화의 치료 방법 선택

항우울제 단독치료가 최우선 치료로 선택되었다. 이외 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 항우울제와 항우울제의 병합치료, 항우울제와 기분조절제 병합치료, 항우울제와 정신자극제 병합치료는 모두 2차 치료로 선택되었다(표 4).

정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 치료 방법 선택

1차 치료로는 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 선택되었다. 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 항우울제의 병합치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 항우울제와 정신자극제의 병합치료는 2차 치료로 선택되었다(표 4).

정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 치료 방법 선택

항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 선택되었다. 2차 치료로는 항우울제 단독치료, 항우울제와 기분조절제의 병합치료, 항우울제와 항우울제의 병합치료, 항우울제와 정신자극제의 병합치료가 선택되었다. 비정형 항정신병약물 단독치료는 권고수준에 대해 전문가 합의가 이루어지지 않았다(표 4).

경도 및 중등도 삽화의 항우울제 선택

Escitalopram이 최우선 치료로 선택되었으며, 1차 약물로는 sertraline, desvenlafaxine, vortioxetine, duloxetine, venlafaxine, fluoxetine, mirtazapine, milnacipran이 선택되었다. 2차 약물로는 paroxetine, agomelatine, bupropion, tianeptine을 그리고 TCA와 esketamine은 3차 약물로 선택되었다. 이 중 esketamine은 권고수준의 전문가 합의가 이루어지지 않았다(표 5).

정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 항우울제 선택

Escitalopram을 최우선 치료로, 그리고 1차 약물로는 sertraline, desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine, vortioxetine, venlafaxine, fluoxetine, milnacipran, paroxetine이 선택되었다. 2차 약물로는 agomelatine, bupropion, tianeptine, 그리고 TCA가 선택되었다. Esketamine은 권고수준의 전문가 합의가 이루어지지 않았다(표 5).

정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 항우울제 선택

정신병적 양상이 없는 중증 삽화와 동일하게 escitalopram이 최우선 치료로 선택되었으며, 1차 약물로는 sertraline,

Table 4. Treatment strategies for major depressive disorder in the elderly

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Mild to moderate depression	AD monotherapy†	AAP monotherapy AD+AAP AD+AD AD+MS AD+psychostimulant	-
Severe depression without psychotic features	AD monotherapy AD+AAP	AAP monotherapy AD+AD AD+MS AD+psychostimulant	-
Severe depression with psychotic features	AD+AAP†	AD monotherapy AD+MS AD+AD AD+psychostimulant AAP monotherapy*	-

*non-consensus; †treatment of choice. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

Table 5. Choices of antidepressants for the treatment of major depressive disorder in the elderly

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Mild to moderate depression	Escitalopram† Sertraline Desvenlafaxine Vortioxetine Duloxetine Venlafaxine Fluoxetine Mirtazapine Milnacipran	Paroxetine Agomelatine Bupropion Tianeptine	TCA Esketamine*
Severe depression without psychotic features	Escitalopram† Sertraline Desvenlafaxine Duloxetine Mirtazapine Vortioxetine Venlafaxine Fluoxetine Milnacipran Paroxetine	Agomelatine Bupropion Tianeptine Esketamine* TCA	-
Severe depression with psychotic features	Escitalopram† Sertraline Desvenlafaxine Duloxetine Mirtazapine Vortioxetine Venlafaxine Fluoxetine Milnacipran Paroxetine	Agomelatine Bupropion Tianeptine Esketamine* TCA	-

*non-consensus; †treatment of choice. TCA, tricyclic antidepressants

Table 6. Choices of antipsychotics for the treatment of severe depression with psychotic features in the elderly

1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Aripiprazole*	Olanzapine	Clozapine
Quetiapine	Risperidone Paliperidone Blonanserin Amisulpride Ziprasidone	TAP

*treatment of choice. TAP, typical antipsychotics

desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine, vortioxetine, venlafaxine, fluoxetine, milnacipran, paroxetine이 선택되었다. 2차 약물로는 agomelatine, bupropion, tianeptine, TCA가 선택되었고, esketamine의 경우 권고수준의 전문가 합의는 이루어지지 않았다(표 5).

정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 항정신병약물 선택

Aripiprazole을 최우선 치료로 선택하였고, quetiapine을 1차 약물로 선택하였다. 2차 약물로는 olanzapine, risperidone, paliperidone, blonanserin, amisulpride, ziprasidone을 선택하였다. Clozapine과 정형 항정신병약물은 3차 약물로 고려할 수 있다(표 6).

고 찰

본 논문에서는 2021년에 개정된 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘(KMAP-DD 2021)에서 여성 그리고 노인 우울장애의 초기 치료 시 선호 전략의 결과를 제시하였다.

PMDD에서 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 venlafaxine 그리고 desvenlafaxine이 1차 약물로 선택되었다.

2017년판에서 1차 선택이었던 duloxetine은 2차 선택으로, 반대로 venlafaxine은 1차 선택으로 나타났다. 이러한 결과는 PMDD에서 SSRI를 더 선호하는 외국의 연구 결과와 유사하다.^{17,19,20)} KMAP-DD 2012, KMAP-DD 2017, 그리고 KMAP-DD 2021까지 escitalopram, sertraline, fluoxetine, 그리고 paroxetine이 계속 1차 치료로 선호되는 것 또한 이를 뒷받침한다. Venlafaxine과 desvenlafaxine의 경우 다른 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI)들보다 serotonin에 작용이 더 높은 것이 1차 치료로 선택된 것과 연관성이 있는 것으로 보인다.²¹⁾

임신 중 주요우울장애의 치료전략은 KMAP-DD 2017부터 새롭게 조사된 부분이다. 임신 중 주요우울장애의 치료의 결정은 투약으로 인해 태아에게 발생할 수 있는 위험성과 반대로 투여하지 않을 때의 산모가 우울증상의 악화로 인해 불안정한 영양섭취, 산전 관리의 부족, 음주 및 흡연 등 물질남용의 가능성에 있어서 위험과 효능에 대해서 균형 있게 생각해야 한다.²²⁾ 본 연구에서는 임신 중 주요우울장애의 정도 및 중등도 그리고 중증 삽화에서 초기 약물치료 전략으로 항우울제 단독치료가 1차 치료로 권장되었다. 이러한 결과는 임신 중 투여하는 약물 종류를 최소한으로 하려는 타 연구 결과와 일치한다.²³⁾ 정신병적 양상이 동반될 경우에만 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 그리고 전기경련요법이 1차 치료로 선택되었으며, 이와 같은 결과는 KMAP-DD 2017와 일치한다. 임신 중에 발생한 정신병적 양상이 동반된 우울장애의 경우 정신과적 응급상황으로서 자살률이 일반 우울증보다 더 높은 것으로 보고되고 있다.²⁴⁾ 이런 경우 보다 적극적인 치료 방법이 요구되며 전기경련요법처럼 빠른 치료 효과를 보이는 치료법이 권장되기도 한다.²⁵⁾ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (이하 CANMAT) 2016 가이드라인에서도 정신병적 양상이 동반된 경우 전기경련요법이 고려될 수 있음을 제시하였다.²⁶⁾

산후 주요우울장애의 경우 정도 및 중등도 삽화에서는 KMAP-DD 2006, KMAP-DD 2012, KMAP-DD 2017에서는 항우울제 단독치료만이 1차 치료였으나, 이번 연구에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료 전략으로 추가되었다. 산후 주요우울장애 중 정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 경우 항우울제 단독치료가 1차 치료였던 KMAP-DD 2017과는 다르게 항우울제와 함께 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 선택되었다. 또한 정신병적 양상이 있는 중증 삽화에서 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 2006년, 2012년, 2017년, 그리고 2021년 4회 연속 1차 치료였고 특히 최근 3번의 조사에

서는 최우선 치료로 선택되었다. 이는 산후 우울증, 특히 중증인 경우, 향후 양극성 장애의 위험성이 높다는 것²⁷⁾ 그리고 항우울제와 함께 비정형 항정신병약물의 병합치료를 초기에 시작하는 것에 대한 최신 연구 동향을 반영한다.^{28,29)} 비정형 항정신병약물 중 일부 약제가 주요우울장애의 부가요법제로서 치료 적응증을 획득하면서 임상에서의 사용이 늘어나고 있는 최근의 추세 역시 중요한 요인으로 판단된다. 외국에서는 정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 산후 우울증에 전기경련요법을 최우선적으로 고려하나 본 연구에서는 2차로 선택되었다.³⁰⁾ 다만 본 연구에서는 “산후에는 모유와 수유를 끊는다고 가정하십시오”라고 검토위원에게 사전 제시를 하여 약물 선호도를 증가시켰을 가능성도 배제할 수는 없다.

노인 주요우울장애의 약물치료는 KMAP-DD 2012부터 추가되었다. 이번 KMAP-DD 2021 설문에서는 노인 우울증에서 citalopram과 methylphenidate의 병합치료가 두 가지 약제 각각과 위약 병합치료에 비해 유의한 효과가 있다는 보고를³¹⁾ 근거로 항우울제와 정신자극제 병합치료가 추가되었고, 최근 임상에서 선호도가 미미한 전기경련요법, 항우울제와 정형 항정신병약물의 병합치료, 정형 항정신병약물의 단독치료 문항은 삭제하였다. 노인 주요우울장애 정도 및 중등도 삽화에서의 초기 약물치료 전략은 KMAP-DD 2012 그리고 2017과 같이 항우울제 단독치료가 최우선 치료로 권장되었다. 노인의 경우 다양한 신체질환으로 인해 여러 약물을 복용하는 경우가 많아 약물상호작용을 최소한으로 줄이기 위해 단일 치료제 사용을 선호하는 것으로 보인다.¹⁶⁾ 이번 KMAP-DD 2021에서 정신병적 양상이 없는 중증 삽화에서 항우울제 단독치료 외에도 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료전략으로 선택되어졌다. 이는 KMAP-DD 2017부터 선호도가 높아지기 시작한 비정형 항정신병약물의 지속적인 선호 추세를 반영한다고 할 수 있다.

노인 주요우울장애 중 정신병적 양상을 동반한 중증 삽화의 경우 KMAP-DD 2017와 마찬가지로 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 권고되었으며, 항정신병약물로는 aripiprazole이 최우선 치료로, quetiapine이 1차 약물로 선택되었다. Aripiprazole의 경우 노년기 치료 저항성 우울증 환자에게 기존 항우울제(venlafaxine)와 병합할 경우 유의한 치료 효과가 있는 것으로 보고되었으며,³²⁾ 다른 비정형 항정신병약물에 비해 항콜린성 증상, 졸음, 그리고 당뇨와 고혈압을 포함하는 대사후중군과 같은 부작용이 비교적 적다고 보고되어 전문가들의 선호도가 높은 것으로 추정된다.³³⁾ 노인을 대상으로 하는 우울장애 임상연구에서 다양한 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료의 효과와 안정성이 입증된 바 있으며,²⁹⁾ CANMAT에서도 1단계에서

치료 효과가 부족한 경우 quetiapine과 aripiprazole을 병합하는 것을 권고하였다.²⁶⁾

노인 주요우울장애에서 항우울제 선택의 경우 경도 및 중등도 삽화에서는 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 escitalopram을 최우선 치료로 권고하였고, 그 외 SSRI와 SNRI, mirtazapine 등이 1차 약물로 선택되었다. 다만 paroxetine은 2차로 선택되었는데, 이는 paroxetine의 항콜린성 효과가 보고되고 있기 때문이라 여겨진다. 정신병적 양상이 있는 그리고 없는 중증 삽화 모두에서 항우울제의 선택으로 escitalopram을 최우선 치료로 권고하였으며, 1차 약물로는 sertraline, desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine, vortioxetine, venlafaxine, fluoxetine, milnacipran, paroxetine을 그리고 2차 약물로는 agomelatine, bupropion, tianeptine, TCA를 권고하였다.

본 연구의 제한점은 전문가의 임상적 판단에 근거한 전문가 의견 수렴을 기본으로 한 지침서로서, 일부의 결과들은 객관적인 연구 결과를 근거로 하지 않고 임상경험에 의한 경우들이 있을 수 있다. 과거에 비해 더 많은 연구가 진행되고 있으나, 여성과 노인과 같은 특수 인구 집단에서의 약물치료에 대한 임상적 근거는 성인 우울증에 비해 여전히 부족하다. 특히, esketamine의 경우 국내에서 최근에 시판 허가를 받아 이를 경험해본 전문가가 매우 드물어 추후 보완이 필요할 것으로 판단된다. 이번 개정작업에서 다루어진 내용들이 새로운 연구 결과들을 통해 계속해서 재평가되고, 임상 현실에 맞추어 보완되어야 할 것이다.

결 론

여성 그리고 노인 우울장애의 약물치료 전략은 KMAP-DD 2017과 비교하여 큰 변화를 보이지는 않았다. PMDD 치료에서는 SSRI와 venlafaxine, 그리고 desvenlafaxine이 1차 치료로 선택되었다. 임신 중 경도 및 중등도 그리고 정신병적 양상이 없는 중증 삽화에서는 항우울제 단독치료가 1차 치료로 선택되었고, 정신병적 양상이 있는 중증 삽화에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 전기경련요법이 1차 치료로 선호되었다. 산후 우울증의 약물치료 전략에 있어서, 경도 및 중등도 삽화에서는 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 권장되었으며, 정신병적 양상 유무와 상관없이 중증 삽화에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 권장되었다.

노인 주요우울장애에서 경도 및 중등도 삽화의 초기 약물치료 전략은 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 항우울제 단독

치료가 최우선 치료로 권장되었다. 정신병적 양상이 없는 중증 삽화에서는 항우울제 단독치료뿐만 아니라 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 선택되었다. 정신병적 양상이 동반된 중증 삽화에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 선택되었다. 항우울제로는 모든 삽화에서 escitalopram이 최우선 치료로 권장되었으며, 정신병적 양상이 있는 중증 삽화에서 선호하는 항정신병약물로는 aripiprazole이 최우선 치료로 그리고 quetiapine이 1차 치료로 선택되었다.

중심 단어: 우울장애; 한국형 약물치료 알고리즘; 여성 및 노인.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Won-Myong Bahk, IL Han Choo. Data Curation: all authors. Formal analysis: all authors. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Won-Myong Bahk, IL Han Choo. Resources: all authors. Software: all authors. Supervision: Bo-Hyun Yoon, Sang-Yeol Lee, Duk-In Jon, Kyung Joon Min. Validation: Won-Myong Bahk. Visualization: Young Sup Woo, Jeong Seok Seo. Writing—original draft: Sheng-Min Wang. Writing—review & editing: IL Han Choo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Sheng-Min Wang	https://orcid.org/0000-0003-2521-1413
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
Young-Min Park	https://orcid.org/0000-0002-4993-1426
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
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
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) Hyler SE. APA online CME practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Pract 2002;8: 315-319.

- 2) Patten SB. Updated CANMAT guidelines for treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2016;61:504-505.
- 3) Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e04.
- 4) Kirmayer LJ. Cultural variations in the clinical presentation of depression and anxiety: implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 13:22-28; discussion 29-30.
- 5) Lee MS, Lim SW, Cha JH, Chung SK, Kim KS, Kasper S, et al. The Korean Medication Algorithm for Major Depressive Disorder (KMA-MDD): report of the Korean Society of Depressive and Bipolar Disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10:186-194.
- 6) Seo JS, Min KJ, Kim W, Seok JH, Bahk WM, Song HC, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2006 (I). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:453-460.
- 7) Seo JS, Song HR, Lee HB, Park YM, Hong JW, Kim W, et al. The Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: second revision. *J Affect Disord* 2014;167:312-321.
- 8) 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.
- 9) Kim TH. Number of depression in females exceeded 450,000 in year 2017, twice higher than in males [Internet]. Seoul: ChosunBiz; 2018 Sep 9 [cited 2021 May 1]. Available from: https://biz.chosun.com/site/data/html_dir/2018/09/09/2018090900363.html.
- 10) Yonhapnews. Elderly suffers from mental healthy, 4 out of 10 depressed people were people older than 60 [Internet]. Seoul: Yonhapnews [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.yna.co.kr/view/AKR20191001156300017>.
- 11) Park JH, Lee JJ, Lee SB, Huh Y, Choi EA, Youn JC, et al. Prevalence of major depressive disorder and minor depressive disorder in an elderly Korean population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *J Affect Disord* 2010;125:234-240.
- 12) Aoyama H. Environmental problems and public health nursing. (5). Chemical substances and health. 2. *Hokenfu Zasshi* 1976;32:336-348.
- 13) Jung YE, Kim MD, Bahk WM, Woo YS, Nam B, Seo JS, et al. Validation of the Korean version of the depression in old age scale and comparison with other depression screening questionnaires used in elderly patients in medical settings. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:369-376.
- 14) Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas* 2016;94:149-154.
- 15) O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, Groom HC, Burda BU. Primary care screening for and treatment of depression in pregnant and postpartum women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315:388-406.
- 16) Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA* 2017;317:2114-2122.
- 17) Carlini SV, Deligiannidis KM. Evidence-based treatment of premenstrual dysphoric disorder: a concise review. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19ac13071.
- 18) 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.
- 19) Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2016;94:236-240.
- 20) Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. *Med Clin North Am* 2019;103:613-628.
- 21) Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci* 2014;11:37-42.
- 22) Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, Eap CB, Epiney M, Vial Y, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence - an update. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:949-963.
- 23) Vivencio V, Nardi B, Bellantuono C. Depression in pregnancy: focus on the safety of antidepressant drugs. *Recent Prog Med* 2018;109:432-442.
- 24) Rodriguez-Cabezas L, Clark C. Psychiatric emergencies in pregnancy and postpartum. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:615-627.
- 25) Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, De Oliveira G, Almeida M. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. *Arch Womens Ment Health* 2018;21:715-722.
- 26) MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61:588-603.
- 27) Tebeka S, Godin O, Mazer N, Bellivier F, Courtet P, Etain B, et al. Clinical characteristics of bipolar disorders with postpartum depressive onset. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;107:110225.
- 28) Han C, Wang SM, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. The potential utility of aripiprazole augmentation for major depressive disorder with mixed features specifier: a retrospective study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:495-502.
- 29) Wright BM, Eiland EH 3rd, Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy* 2013;33:344-359.
- 30) Gressier F, Rotenberg S, Cazes O, Hardy P. Postpartum electroconvulsive therapy: a systematic review and case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:310-314.
- 31) Lavretsky H, Reinlieb M, St Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:561-569.
- 32) Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp JF, Newcomer JW, Anderson SJ, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-2412.
- 33) Kakir S, Senkal Z. Atypical antipsychotics as add-on treatment in late-life depression. *Clin Interv Aging* 2016;11:1193-1198.