한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬의 적용 가능성(Ⅲ) : 치료반응과 내약성

전덕인[1,2] · 박원명[3] · 신영철[4] · 김찬형[2] · 민경준[5] · 윤보현[6] · 김영기[1] · 권준수[7]
조현상[2] · 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구그룹[8]

국민건강보험공단 일산병원 정신과,[1] 연세대학교 의과대학 정신과학교실,[2]
가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,[3] 성균관대학교 의과대학 정신과학교실,[4]
중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실,[5] 국립나주병원,[6]
서울대학교 의과대학 정신과학교실,[7] 대한정신약물학회 및 대한정신분열병학회[8]

ABSTRACT

Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder(III) : Treatment Response and Tolerability

**Duk-In Jon, MD,[1,2] Won-Myong Bahk, MD,[3] Young Chul Shin, MD,[4]
Chan-Hyung Kim, MD,[2] Kyung Joon Min, MD,[5] Bo-Hyun Yun, MD,[6]
Young Kee Kim, MD,[1] Jun Soo Kwon, MD,[7] Hyun-Sang Cho, MD[2] and
Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder Project Group[8]**

*[1]Department of Psychiatry, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang,
[2]Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
[3]Department of Psychiatry, College of Medicine, Catholic University, Seoul,
[4]Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,
[5]Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,
[6]Naju National Hospital, Naju,
[7]Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
[8]Korean College of Neuropsychopharmacology and Korean Academy of Schizophrenia, Korea*

Objective : The Korean College of Neuropsychopharmacology and the Korean Academy of Schizophrenia developed the Korean algorithm project for bipolar disorder to aid clinical decisions. The purpose of this study was to assess the treatment response and the tolerability in the feasibility testing of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in clinical settings. **Methods** : A total of 126 bipolar patients were enrolled at 17 centers. Among them, 92 patients were treated according to the algorithm. All subjects were assessed over a 4-month period. Prescribing investigators were able to change the recommended treatment strategies of the algorithm if necessary. **Results** : Most patients showed significant decreases ($p<0.001$) in symptoms measured by the Young

접수일자 : 2005년 6월 10일/심사완료 : 2005년 6월 22일
본 연구는 대한정신약물학회와 대한정신분열병학회의 연구비 지원으로 이루어졌음.
본 논문의 요지는 대한정신약물학회 창립 20주년 국제학술대회 및 2005년도 춘계학술대회에서 발표되었음.
교신저자 : 박원명, 150 - 713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 3779 - 1250, 1051 · 전송 : (02) 780 - 6577 E - mail : wmbahk@catholic.ac.kr

Mania Rating Scale and the 17-item Hamilton Depression Rating Scale for Depression at both assessment point 1 (about 2 weeks) and 4 months. No significant changes in adverse events were noted between baseline and endpoint. **Conclusion** : These results suggest that the treatment based on KMAP-BP can be effective and well tolerated in clinical practices. Further research is planned to revise KMAP-BP. **(Korean J Psychopharmacol 2005; 16(4):292-300)**

KEY WORDS : Bipolar disorder · Korean Medication Algorithm · Feasibility · Treatment response · Tolerability.

서 론

다양한 향정신성 약물의 개발과 정신약물학의 발전은 정신질환에 대한 약물치료 전략에 있어 큰 변화를 초래하였고 치료선택의 폭을 넓히게 되었다. 반면에, 새롭게 제공되는 수많은 정보들은 임상의들로 하여금 이전의 경험과 지식만으로는 더 이상 적절한 진료를 시행할 수 없게 만들고 있다. 이를 극복하기 위해서 객관적 근거를 바탕으로 한 임상지침서나 알고리듬의 필요성이 제기되었으며, 이미 외국에선 적절한 약물치료를 위한 각종 임상지침서나 알고리듬들이 활발히 발표되었고 또 개정되고 있다.[1-3] 비록 약물치료 알고리듬이 환자의 적절한 치료를 위해 매우 유용하겠지만 외국의 것을 한국에서 그대로 적용하는 것은 한국인의 생물학적 특성과 한국 의료의 현실적 여건 등을 고려할 때 적절하지 않을 수 있다. 따라서 한국 실정에 적합한 한국형 약물치료 알고리듬의 개발이 계획되었다.[4]

양극성 장애 환자를 적절히 치료하기 위해서는 환자에게 개별적으로 맞는 최적의 치료를 제공해야 하지만, 이에 대한 연구 자료들은 부족한 편이다. 더욱이 국내의 관련 자료는 극히 제한되어 있을 뿐 아니라 특히 양극성 우울증이나 급속 순환형에 대한 자료는 거의 없다고 해도 과언이 아니다. 따라서 저자들을 포함한 개발 위원회는 국내 여건상 기존의 연구결과 또는 증거를 기반으로 하는(evidence-based) 양극성 장애의 알고리듬을 만들기는 어렵다고 판단하였고, 양극성 장애 환자의 치료에 경험이 많고 학문적 접근이 용이하다고 판단되는 전문가 집단의 의견을 수렴하여 약물치료 알고리듬을 만들기로 하였다. 이에 따라 ' The Expert Consensus Guideline Series-Medication Treatment for Bipolar Disorder 2000 '[1]을 근간으로 삼아서 양극성 조증, 양극성 우울증 및 급속 순환형에 대한 약물치료 알고리듬을 완성하였다.[5,6]

알고리듬의 개발과 적용이 점차 확산되면서 과연 의사들이 알고리듬에 따른 치료전략을 임상에서 쉽게 사용할 수 있는지, 알고리듬의 치료전략이 궁극적으로 치료의 질을 향상시키고 환자의 삶의 질을 높일 수 있는지를 평가하는 과정은 매우 중요해졌다. 현실과 이상 사이에 괴리가 있다면 알고리듬이나 지침은 실제로 사용되기 어렵기 때문이다. Texas Medication Algorithm Project (이하 TMAP)에서도 이 점을 고려하여 양극성 장애 알고리듬의 발표 이후에 알고리듬의 적용 가능성을 조사한 바 있고, 의사의 반응과 치료의 효과 면에서 긍정적인 결과가 나타났다고 보고하였다.[7] 한국형 약물치료 알고리듬을 만들기 위한 개발 위원회에서도 한국형 알고리듬의 개발 이후에 적용 가능성을 평가하기 위한 다기관 조사의 필요성을 절감하였다. 만들어진 알고리듬이 과연 현재 우리나라의 여러 가지 여건 하에서 적용할 만한 것인가는 향후 사용에 매우 중요하기 때문이었다. 그리고 적용 가능성에 대한 조사를 거치면서 알고리듬의 유용성과 문제점이 파악될 것이며 지속적인 보완 및 수정의 근거 자료가 될 수 있다고 예상하였다.

저자들은 2002년에 발표된 양극성 장애의 한국형 약물치료 알고리듬의 적용 가능성을 다기관에서 조사하였고 이에 대한 전반적인 평가[8]와 약물의 사용 경향[9]을 선행 논문에서 이미 보고하였다. 본 연구에서는 알고리듬에 따른 치료의 반응과 내약성(tolerability)을 언급하고자 하였다. 그 결과는 향후 개정판의 기본 자료로 활용될 것으로 기대되며 이에 대해 토론할 것이다.

대상 및 방법

본 연구는 임상의의 판단에 따라 용량조절이 가능한

자연 경과관찰 연구(naturalistic study)이다. 따라서 개발 위원회에서는 연구자들이 한국형 알고리듬 지침서[5]에 따른 치료전략을 우선적으로 권유하지만 연구자들의 임상적 판단을 존중하였다. 즉, 각 연구자들은 약물치료를 시행하는 과정에서 한국형 알고리듬의 치료절차나 지침이 적절하지 않다고 판단되면 어떤 시점에서도 환자에게 가장 유리하다고 판단되는 치료를 선택하도록 허용되었다. 단, 알고리듬 이외의 다른 치료전략을 택한 경우에는 그 이유를 증례기록지에 기록하게 하였다. 상세한 연구 방법은 저자들의 선행 연구에 기술되어 있다.[8,9]

1. 연구기관의 선정 및 연구대상의 등록

개발 위원회는 양극성 장애 환자 150명의 등록을 목표로하여 정신과 수련을 시행하는 대학병원, 종합병원 및 정신병원 26개 기관의 정신과 전문의 29명에게 본 연구의 참여를 의뢰하였다. 최종적으로는 17개 기관에서 18명의 연구자가 동의하여 연구에 참여하였다. 연구자를 대상으로 연구시작 전에 2차례의 연구자 교육을 시행하였으며 모든 연구자는 적어도 1회 이상 연구자 교육에 참여하였다.

각 연구자는 연구 시작 시점부터 양극성 장애로 진단된 모든 해당 환자를 등록하였고, 연구자당 등록 환자가 5명이 되면 등록을 종료하도록 하였으나 조기에 등록이 종료된 기관에는 추후에 추가등록을 허용하였다. 기본 정보를 담는 등록기록지를 작성한 이후에는 알고리듬에 준거한 치료를 시행할 것인지 아니면 알고리듬과 무관한 치료를 할 것인가를 연구자가 결정하였다. 어떠한 이유에서든 등록된 환자가 알고리듬과 무관한 치료를 하는 경우에는 그 사유를 기록지에 기술하였으며, 이것으로 연구는 종료되었다.

포함기준은 DSM-IV[10]에 의거한 18세 이상의 양극성 장애 환자로서, 유쾌성, 혼재성 및 정신병적 조증, 경조증, 양극성 우울증 및 급속 순환형 등이 모두 포함되었다. 약물치료를 처음 시도하는 환자, 재발로 약물치료를 다시 하는 환자, 그리고 약물의 교체가 필요한 환자가 모두 가능하였다. 포함기준에 해당되는 환자들은 모두 ' 전체 환자명부 '에 기록하도록 하였다. 제외기준은 데포형 항정신병약물을 사용하고 있거나 사용이 필요할 것으로 예상되는 환자, 임산부 혹은 수유부, 연구의 내용을 준수하기 어렵다고 예상되는 환자, 다른 임상연구에 등록된 환자 등이었다. 한국형 알고리듬은 현실적인 여건에 의거한 치료보다는 최상의 치료를 목표로 하였다. 따라서 외적인 요인으로 인하여 알고리듬 적용 자체가 불가능한 경우(예, 알고리듬에 제시된 약물의 다수가 없는 경우, 입원실이 없는 경우, 병원의 방침으로 사용하는 약물이 제한받는 경우 등)는 연구에서 제외하였다. 의료보호 환자는 외적인 이유로 알고리듬 적용이 영향 받지 않는 경우에 한해 연구자가 포함 여부를 결정하도록 하였다.

2. 치료 전략 및 약물의 선택

양극성 장애로 진단되어 처음으로 약물치료를 받는 환자의 경우에는 가능하면 알고리듬에 따라 제 1 단계의 약물을 택하도록 하였다. 각 단계에서는 가능한 계획된 기간 동안 약물을 유지한 다음에 치료 반응을 평가하고, 그 결과에 따라 연구를 종료하든가 다음 단계로 넘어가게 된다. 재발로 인하여 약물을 재시도해야 하는 환자에서는 과거력을 충분히 얻은 후에 적당한 단계에서 시작할 수 있었으나 과거력이 충분치 않으면 제 1 단계부터 시작하도록 추천하였다. 약물교체가 필요한 환자의 경우는 알고리듬에서 해당되는 단계의 약물로 교체하게 하였다. 약물치료 외의 심리사회적 치료는 지지적 정신요법과 가족요법까지로 제한하였다.

3. 약물치료의 진행

약물치료의 진행에 대한 지침은 다음과 같았다. 제 1 단계부터 시작하는 것을 원칙으로 하되, 연구자의 판단에 의해 중간 단계에서부터 시작할 수도 있고 여러 단계를 건너뛸 수도 있었다. 치료 단계가 이동된다는 것은 다른 약물이 추가되거나 약물의 전부 또는 일부가 바뀌는 등의 치료전략의 변화가 있는 경우였다. 각 단계에서 환자의 상태를 평가하는 시점을 critical decision point (이하 CDP)라고 하였다. 전체 평가 기간은 약물치료를 시작한 후 유지요법 단계에 도달할 때까지를 일차적 추적 기간으로 하였고 최대 4개월로 정하였다. 즉, 모든 대상 환자들은 등록 이후 4개월 시점에 최종 평가를 받게 하였다.

조증(경조증, 급속 순환형 포함)의 경우에는 CDP를 약물치료를 시작한 후 2주, 4주, 6주로 정하였다. 치료

반응 정도에 따라 다음 단계로 넘어갈 것인가 여부를 결정하였으며 반응은 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS)[11] 점수로 평가하였다. 약물치료 시작 2주 후에 무반응자이거나 4주 후에 부분 반응자인 경우에는 다음 단계로 넘어갈 수 있었다. 무반응자(non-responder)는 YMRS 점수 호전이 25% 미만, 부분 반응자(partial responder)는 YMRS 점수 호전이 25% 이상 50% 미만, 반응자(responder)는 YMRS 점수 호전이 50% 이상인 환자로 정하였다. 각 CDP에서 반응자로 판정되면 더 이상의 평가는 중단하고 약물을 유지하도록 하였으며 4개월 시점에 최종 평가만 하였다.

양극성 우울증(급속 순환형 포함)의 경우에는 처음 약물치료를 시작한 후 2주, 4주, 8주를 CDP로 하였다. 마찬가지로 치료반응에 따라 단계의 이동을 결정하였으며 반응은 17문항으로 구성된 Hamilton Depression Rating Scale for Depression(이하 HAM-D)[12] 점수로 판단하였다. 처음 약물치료 시작 후 4주간 반응이 없거나 6주간 부분 반응인 경우에는 다음 단계로 넘어갈 수 있었다. 치료반응의 판단 기준은 조증과 같았다.

중도탈락 환자는 알고리듬에 의한 치료를 시작하였으나 어떠한 이유이든 4개월 이내에 알고리듬에 의한 치료를 중단한 경우로 정하였다. 약물 순응도가 매우 불량한 환자, 중대한 이상반응 때문에 약물을 중단해야 하거나 알고리듬 적용이 불가능한 경우, 추적이 불가능한 환자 등이 해당되었다. 중도탈락자가 발생한 경우 연구자는 임상시험을 중단하게 된 일차적인 이유를 기록하였다.

4. 환자의 평가

임상상태의 평가는 YMRS, HAM-D, Clinical Global Impression[13]을 사용하였고 전반적 기능수준은 Global Assessment of Functioning(GAF)[14]로 평가하였다. 약물치료에 대한 환자의 내약성 또는 이상반응의 평가를 위해 LUNSERS[15] 및 UKU[16]를 이용하였다.

5. 약물의 이상반응과 대처

약물사용으로 인하여 발생된 모든 이상반응(즉, 약물과 관련성이 있다고 의심되거나 확신이 되는 경우)을 ‘ 임상기록지 ’와 ‘ 기타 참조사항 ’에 기록하였다. 이상반응에는 적절한 조치를 취해야 하며, 심하다면 즉시 약물투여를 중단하도록 하였다. 대처한 내용(즉, 약물의 용량을 변경하거나 교체 또는 이상반응을 막기 위한 다른 약물의 사용)을 ‘ 임상기록지 ’ 및 ‘ 기타 참조 사항 ’에 기록하게 하였다.

결 과

1. 알고리듬 치료의 단계와 약물의 사용 경향

앞서 발표된 연구에서[8,9] 자세한 내용이 기술되어있지만 본 연구의 이해를 돕기 위해 여기서 간략히 기술하겠다. 알고리듬에 따른 치료를 받은 환자 중 대다수가 제 1 형 양극성 장애였고 그 중 조증이 가장 많았다. 전반적으로 조증 환자 대부분이 알고리듬의 시작 단계에서 적절한 치료반응을 보여서 더 이상의 단계 이동이 없었다. 또한 시작 단계로는 제 1 단계(하나의 기분조절제 단독 투여 또는 하나의 기분조절제와 하나의 비정형 항정신병약물의 병합)가 가장 많았고 다른 단계에서 시작한 경우는 매우 적었다. 일차 기분조절제로는 lithium과 divalproex를 주로 선택하였으나 두 약물 사이에 뚜렷한 선호도의 차이는 없었다. 초기부터 기분조절제를 단독으로 투여하기 보다는 대개 항정신병약물을 병합하였고, 항정신병 약물로는 비정형약물인 risperidone이 가장 많이 사용되었다.

2. 조증 증상의 변화

알고리듬의 지침을 따른 환자 92명 중에서 등록 시점에 YMRS가 측정된 경우는 86명이었다. 이 중에서 제 1 형 양극성 장애는 83명(조증 78명, 우울증 4명, 급속순환형 1명)이었고 제 2 형 양극성 장애는 3명으로 모두 우울 상태였다. 제 1 형 양극성 장애 조증 환자에서 유쾌성은 34명, 혼재성은 14명, 정신병적 조증은 25명이었고 5명은 기록되지 않았다. 조증 환자 중 57명에서 등록시점, 평가시점 1(각 단계의 첫째 CDP, 즉 치료 2주에 대개 해당되지만 연구자의 재량에 따라 1주를 가감할 수 있다), 치료 4개월의 YMRS 점수가 반복측정되었고 측정 시기에 따른 호전은 유의하였다(repeated-measure ANOVA, df=2, F=187.32, p<0.001)(표 1). 그러나 이러한 통계적 유의성은 제 1 형 양극성 장애의 유형에 따라 다르지 않았다. 즉, 모든 유형에서 유의한 호

Table 1. Changes in scores for measures of efficacy during the study

Item	BL	Point 1	Month 4	p-value			
				RM-ANOVA	BL vs. Point 1	BL vs. Month 4	Point 1 vs. Month 4
YMRS				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
N	86	80	59				
Score	29.72±13.46	16.35±10.50	3.15± 3.14				
HAM-D				<0.001	<0.001	<0.001	0.09
N	56	46	37				
Score	10.13±10.07	5.80± 6.69	3.24± 5.52				
CGI-S				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
N	92	85	61				
Score	4.78± 1.10	3.45± 1.02	1.85± 0.81				
GAF				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
N	92	85	63				
Score	36.08±12.16	52.85±14.08	73.08±11.85				

YMRS : Young Mania Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity, GAF : Global Assessment of Functioning Scale, BL : baseline, Point 1 : First Assessment Point, RM-ANOVA : Repeated Measure Analysis of Variance over baseline, Point 1, and month 4

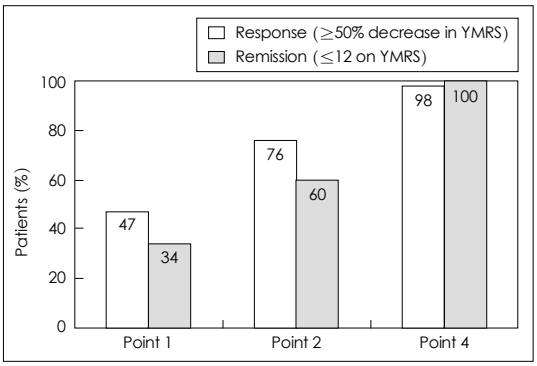

Figure 1. Percentage of response and remission in manic patients. YMRS : Young Mania Rating Scale, Point 1 : First Assessment Point, Point 2 : Second Assessment Point.

전을 보였다. 각 시점을 비교하면(paired comparison), 등록시점과 평가시점 1(df=79, t=12.79, p<0.001), 등록시점과 치료 4개월(df=58, t=16.78, p<0.001), 평가시점 1과 치료 4개월(df=56, t=10.32, p<0.001) 각각 사이에 유의한 호전이 있었다.

제 1 형 양극성 장애의 조증 환자를 대상으로 하였을 때, 치료반응자(YMRS 점수의 호전 ≥50%)는 평가시점 1(각 단계의 첫째 CDP, 즉 치료 2주에 해당됨)에서 47%, 평가시점 2(각 단계의 두번째 CDP, 또는 다음 단계의 첫째 CDP)에서 76%, 치료 4 개월에서는 98%에 이르렀다(그림 1). 관해된 경우(YMRS 점수 ≤12)는 평가시점 1에서 34%, 평가시점 2에서 60%, 치료 4개월에서는 100%이었다. 치료 4개월 시점에서 치료반응을 보인 환자는 모두 관해된 상태에 있었다.

3. 우울 증상의 변화

알고리듬의 치료 지침을 따른 환자 92명 중에서 등록시점에 HAM-D가 측정된 경우는 56명이었다. 이 중에서 제 1 형 양극성 장애는 51명(조증 44명, 우울증 7명)이었고 제 2 형 양극성 장애는 5명으로 모두 우울 상태이었다. 제 1 형 양극성 장애 조증 환자에서 유쾌성은 18명, 혼재성은 5명, 정신병적 조증은 21명이었다. 32명의 환자에서 등록시점, 평가시점 1, 치료 4개월의 HAM-D 점수가 반복측정되었고 측정시기에 따른 호전은 유의하였다(repeated-measure ANOVA, df=2, F=12.07, p<0.001)(표 1). 등록시점과 평가시점 1(df=42, t=4.48, p<0.001) 그리고 등록 시점과 치료 4개월(df=33, t=4.16, p<0.001) 각각 사이에 유의한 호전이 있었으나, 평가시점 1과 치료 4개월 사이에서는 유의한 변화가 없었다(표 1).

4. 전반적인 상태 및 기능의 변화

등록시점, 평가시점 1, 치료 4개월에 CGI-S(60명)와

GAF(62명)가 반복측정되었고 측정시기에 따른 호전은 모두 유의하였다(각각 df=2, F=181.67, p<0.001 ; df=2, F=178.01, p<0.001)(표 1). CGI-S는 등록시점과 평가시점 1(df=84, t=10.83, p<0.001), 등록시점과 치료 4개월(df=60, t=17.86, p<0.001), 평가시점 1과 치료 4개월(df=59, t=9.92, p<0.001) 각각 사이에 유의한 호전이 있었다. GAF는 등록시점과 평가시점 1(df=84, t=11.3, p<0.001), 등록시점과 치료 4개월(df=62, t=17.97, p<0.001), 평가시점 1과 치료 4개월(df=61, t=10.09, p<0.001) 각각 사이에 유의한 호전이 있었다.

5. 이상반응

이상반응은 등록시점과 치료 4개월에 UKU와 LUNSERS를 이용하여 평가하였다. UKU에서 정신성, 신경성, 자율계, 기타의 4가지 영역과 총점(9.15±7.03 대 8.45±6.89)에 유의한 차이는 없었다. LUNSERS에서는 부작용 증상(41항목)과 불특정 증상(10항목)을 포함한 총점에서 유의한 감소가 있었다(80.75±26.76 대 71.29±21.83, df=47, t=2.69, p=0.01). 즉 알고리듬에 따른 치료는 내약성 면에서 별다른 문제를 보이지 않았다.

고 찰

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬은 임상상황에서 의사의 적절한 결정을 돕기 위해 개발되었다. 그러므로 알고리듬이 개발된 이후에 과연 임상상황에서 무리 없이 적용될 수 있는지 그 가능성을 조사하는 것은 매우 중요하다. 이를 위해 개발 위원회는 다기관 조사를 시행하였고, 저자들은 본 연구에서 알고리듬에 따른 치료가 어느 정도의 효과와 이상반응을 보였는지 분석하였다.

알고리듬에 따라 치료한 환자들은 전반적으로 좋은 치료반응을 보였다. 분석 대상은 대부분 제 1 형 양극성 장애의 조증 환자들이었으며 YMRS 점수가 유의할 정도로 호전되었다. YMRS의 점수가 등록 시에는 평균 30점이었으나 평가시점 1(대개 시작 단계의 첫 번째 CDP)에는 16점, 치료 4개월째에는 3점 정도로 측정되어 시간이 지날수록 좋아졌다. YMRS 점수가 50% 이상 호전된 치료반응자는 평가시점 1에서 대상자의 절반에 이르렀으며 4개월째에는 거의 모든 대상자가 그러했다. 한편 YMRS 12점 이하로 정의한 관해(remission)는 평가시점 1에서는 1/3에 해당되었고, 치료 4개월에서는 한 명을 제외한 모든 환자가 관해된 상태였다. 평가시점 1은 사실상 선택된 단계(대개는 1단계였음)에서 치료 후 2주를 의미하므로 이 시점의 유의한 변화는 짧은 시간 내에 임상적 상태가 좋아졌음을 의미한다. 즉 알고리듬에 따른 치료가 치료 초기부터 효과적임을 시사한다.

알고리듬의 적용 가능성에 관한 연구는 거의 없을 뿐만 아니라 발표된 적용 가능성 연구조차도[7] 알고리듬 치료에 의한 치료반응을 상세히 밝히진 않았다. 따라서 본 연구의 결과를 다른 알고리듬 연구와 직접 비교하기는 어렵다. 결국 기존의 약물연구에서 보고된 치료효과를 참조할 수밖에 없지만 연구 디자인이 전혀 다르기 때문에 해석이 매우 조심스럽다. 본 조사에서 대부분의 조증 환자가 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 함께 복용하였다는 점과 특히 조증에 가장 흔하게 투여된 처방이 risperidone과 기분조절제의 병합(combination)이었다는 점을 고려한다면,[9] risperidone을 병합하여 투여한 연구가 참조할 만하다. 102명의 조증 환자에게 risperidone과 기분조절제를 12주 동안 투여한 대규모 다기관 연구에서는[17] YMRS의 점수가 연구시작 시점에 27.5점이었고, 이후 2주째에 15.5점이, 그리고 12주째에는 22.6점이 각각 감소되었다고 보고하였다. 이러한 결과는 본 연구의 기저값과 비슷할 뿐 아니라, 평가시점 1에 13.4점이 감소되었고 4개월째에 26.6점이 감소된 것과 매우 유사하다. 비록 관해의 기준과 평가시점이 다소 다르긴 하지만 두 연구 사이의 반응율과 관해율도 크게 다르지 않았다(Yatham 등의 연구는[17] 관해의 기준을 8점 이하로 보다 엄격하게 적용하였다). 다른 단기간 병합치료 연구에서도[18] 2주째에 13.7점이 감소되었다는 유사한 결과를 보였으며, 장기간 추적연구의 결과와도[19] 크게 다르지 않았다. 국내에서 Bahk 등이 시행한 risperidone과 기분조절제를 병합투여한 다기관 개방연구는[20] YMRS 기저값이 32.9점으로 다른 연구들 보다는 높은 편이었다. 그러나 3주 째에 15.8점이 감소되었고 6주 째에는 23.5점이 감소되어서 다른 통제된 연구들과 비슷하다고 하였고 본 연구와도 유사한 호전양상을 보였다. 한편 6주 동안 olanzapine을 투여한 대규모 병합연

구는[21] 약물도 다르지만 기분조절제 단독투여에 부분적인 반응을 보인 조증 환자들을 대상으로 하여서 본 연구와 비교가 더욱 어렵다. 아마도 이미 기분조절제를 투여하던 환자들이기 때문에 YMRS의 기저값도 22.3점으로 다른 연구들에 비해 낮은 편이며 치료 6주째의 YMRS 감소가 13.1점으로 다소 적었다고 생각된다. Olanzapine 연구의 이러한 치료반응은 risperidone 연구나 본 연구보다는 저조하지만 약물 자체보다는 연구대상이 다르기 때문인 것 같다.

기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 효과를 조사한 여러 연구들은 항조증 효과 뿐 아니라 항우울 효과도 보고하고 있다.[22,23] 기분조절제(특히 lithium)와 비정형 항정신병약물 모두가 우울증상에 개선효과를 나타내기 때문이다. 본 연구에서도 HAM-D 점수에 호전이 나타났으며 2주를 전후한 시점에서부터 유의하였다. 즉, 한국형 알고리듬에 따른 치료를 하였을 때 양극성 장애에서 항우울 효과를 기대할 수 있고 이러한 효과는 비교적 이른 시기부터 가능하다고 생각된다. 본 연구의 조증 환자에서는 항우울제가 전혀 투여되지 않았기 때문에 이러한 항우울 효과는 기분조절제 또는 병합치료의 효과라고 사료된다. 조증 및 우울 증상 뿐 아니라 CGI-S와 GAF의 변화도 유의하였다. 많은 약물 연구들도 CGI-S의 호전을 보고하고 있으며 본 연구에서도 마찬가지였다. 여러 임상 증상의 척도가 호전된 점을 고려한다면 전반적인 임상 상태나 사회적 기능 수준의 호전은 당연한 결과라고 하겠다.

본 연구에서 조증의 유형(유쾌성, 혼재성, 정신병적)에 따른 치료효과의 차이는 발견되지 않았다. 대개의 병합치료 연구에서[17,18,21,24] 정신병적 증상의 유무는 조증의 치료반응과 무관하다고 보고하는 편이며 이는 본 연구의 결과와 일치한다. 그러나 일반적으로 혼재성은 유쾌성에 비해 치료반응이 떨어진다고 알려져 있기에[17,25] 유형의 차이가 없는 본 연구의 결과는 다소 다를 수 있다. 전체 조증 환자에서 혼재성이 포함된 비율이 본 연구(22.4%)와 크게 다르지 않은 연구(17%)에서[17] 혼재성의 치료반응은 낮았다는 점은 추후 연구에서 고려해야 할 것이다. 국내의 대규모 연구에서는[20] 혼재성을 따로 구분하지 않아 이 점을 확인할 수 없었다.

한국형 알고리듬을 따른 치료를 시행했을 때, 심각한 이상반응은 거의 나타나지 않았으며 항정신병약물의 부작용은 치료기간 동안 오히려 줄어든 것으로 분석되었다. 비정형 항정신병약물을 사용한 대부분의 양극성 장애 연구가[17-19,26] 이상반응의 증가가 유의할 정도는 아니었다고 보고한 점을 감안한다면 본 연구의 결과도 적절하다고 생각된다. 단계를 옮긴 환자들이 평가시점 1과 2에서 각각 6명과 5명이었으나 오직 한 환자만이 효과불충분 및 이상반응 때문이었다는 사실은 한국형 알고리듬에 따른 약물치료가 이상반응 면에 있어서도 매우 안정적임을 증명하고 있다.

본 조사에 포함된 대상자들의 치료반응과 내약성은 기대 이상으로 좋았으나 여러 제한점이 지적될 수 있다. 첫째는 연구자별로 내원한 양극성 장애 환자를 모두 등록하였으나 일부 유형은 그 수가 매우 적어서 치료반응과 내약성을 유형별로 평가할 수 없었던 점이다. 사실 혼재성, 급속 순환형, 양극성 우울증 등의 유형은 예상보다 지나치게 적었기 때문에 양극성 장애의 진단 경향이 편향되지는 않았는지 앞으로 조사가 필요하다고 느꼈다. 둘째, 연구의 특성상 치료반응에 도달한 대상은 더 이상 평가를 하지 않고 치료 4개월째에만 평가했기 때문에 모든 대상이 분석에 포함되지 않은 점이다. 대부분의 약물 연구에서는 중도탈락자를 고려하기 위해 last observation carried forward(LOCF) 방법을 이용하지만, 본 연구에서는 중도탈락자에 치료반응을 보인 경우와 다른 이유로 탈락된 경우가 섞여 있어서 이런 방법을 적용하지 못하였다. 셋째로는 대조군이 없는 자연적인 관찰연구였기 때문에 연구의 검증력이 약할 수밖에 없었으며 다른 간섭 요인들의 영향이 충분히 배제되지 못했다는 점이다. 또한 마찬가지 이유로 인해 연구자들이 사용한 약물이 매우 다양했던 한편 비정형 항정신병약물은 특정 약물로 편중되어서 비교분석이 어려웠다. 넷째, 여러 기관에서 환자가 등록되고 조사가 시행되었기 때문에 평가자 사이의 신뢰도에 문제가 있을 수 있다. 비록 연구 개요와 평가척도에 관해 연구자 교육을 거쳤지만 연구자의 편견과 오류가 가능하다고 본다.

요 약

목 적 : 임상의사의 적절한 결정을 돕기 위해 개발된

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬의 적용 가능성을 평가하고자 알고리듬을 임상 상황에 사용하였다. 본 연구는 알고리듬에 따른 치료의 반응과 내약성을 조사하고자 시행되었다.

방 법 : 연구대상의 포함기준은 DSM-IV에 의거한 18세 이상의 양극성 장애 환자였다. 원칙적으로 약물의 선택, 교체, 단계의 이동 등은 알고리듬에서 추천하는 방법을 따르도록 했으나 연구자의 판단에 의해 언제라도 바꿀 수 있었다. 치료반응의 평가는 YMRS, HAM-D, CGI, GAF를 이용하였고 내약성은 LUNSERS와 UKU를 사용하였다. 모든 환자들은 정해진 시점과 치료 4개월째에 평가를 받도록 하였다.

결 과 : 총 126명의 양극성 장애 환자가 등록되어 이 중 92명이 알고리듬에 의한 치료를 받았다. 연구대상의 대부분은 제 1 형 양극성 장애 조증 환자였다. 치료에 따라 조증 증상과 우울 증상은 점차 유의하게 호전되었고 ($p<0.001$), 4개월째에 이상반응의 유의한 증가는 없었다.

결 론 : 본 연구결과는 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬에 의한 치료가 매우 효과적이며 안전하다고 시사한다. 대상 환자의 진단적 문제나 개방형 연구 등의 제한점들을 비롯하여 여기서 논의된 점들을 참조하여 향후 알고리듬의 개정이 이루어지기를 기대한다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 한국형 약물치료 알고리듬 · 적용 가능성 · 치료반응 · 내약성.

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬 적용 가능성 연구그룹(가나다순) : 권준수(서울의대), 기백석(중앙의대), 김찬형(연세의대), 김창윤(울산의대), 박원명(가톨릭의대), 박종익(강원의대), 신영철(강북삼성병원), 양병환(한양의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 이상열(원광의대), 이중서(한림의대), 전덕인(국민건강보험공단 일산병원), 정상근(전북의대), 정인원(동국의대), 조성남(국립부곡병원), 주연호(울산의대), 최용성(성안드레아병원), 한상익(가톨릭의대).

참고문헌

1) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. *Expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. Postgrad Med 2000;Spec No:1-104.*
2) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002;159 (4 suppl):1-50.*
3) Suppes T, Dennehy EB, Swann AC. *Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. J Clin Psychiatry 2002;63:288-299.*
4) 김대진 · 안용민 · 강대엽 · 김승현 · 김창윤 · 민경준 등. 주요 정신질환의 약물치료에 대한 한국형 알고리듬 개발 *(2)*: 한국형 알고리듬 개발 사업내용과 기본계획, 조직구성, 알고리듬 개발의 기본원칙, 개발방법, 제한점 및 사용 시 주의점. 대한정신약물학회지 *2002;13:30-36.*
5) 한국형 양극성 장애 · 정신분열병 약물치료 알고리듬 개발 위원회. 양극성 장애 약물치료에 대한 한국형 알고리듬 지침서. 서울: 중앙문화사;*2002.*
6) 박원명 · 신영철 · 전덕인 · 윤보현 · 김대진 · 안용민 등. 양극성 장애의 한국형 약물치료 알고리듬 *(I)*. 대한정신약물학회지 *2002;13:205-221.*
7) Suppes T, Swann AC, Dennehy EB, Habermacher ED, Mason M, Crismon ML, *et al. Texas medication algorithm project: development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2001;62: 439-447.*
8) 김찬형 · 민경준 · 신영철 · 윤보현 · 조현상 · 전덕인 등. 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬의 적용 가능성*(I)*: 전반적 평가. 대한정신약물학회지 *2005;16:225-233.*
9) 신영철 · 박원명 · 김찬형 · 민경준 · 윤보현 · 조현상 등. 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리듬의 적용 가능성 *(II)*: 약물의 선택. 대한정신약물학회지 *2005;16:In press.*
10) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.*
11) Young R, Biggs J, Meyer D. *A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br J Psychiatry 1978;133:429-435.*
12) Hamilton MA. *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.*
13) Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. DHEW Pub. No. (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health;1976.*
14) First MB. *GAF report for the Global Assessment of Functioning Scale, window version: User's Manual. Toronto: Multi Health System Inc.;1996.*
15) Morrison P, Gaskill D, Meehan T, Lunney P, Lawrence G, Collings P. *The use of the Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) in clinical practice. Aust N Z J Ment Health Nurs 2000;9:166-176.*
16) Lingjarde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. *The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand 1987; 334 Suppl:1-100.*
17) Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, Leblanc J, Connolly M, Kusumakar V, *et al. Risperidone in acute and continuation treatment of mania. Int Clin Psychopharmacol 2003;18:227-235.*
18) Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. *Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. Am J Psychiatry 2002;159:1146-1154.*
19) Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, *et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. J Clin Psychiatry 2001;62: 818-825.*
20) Bahk WM, Yoon JS, Kim YH, Lee YH, Lee C, Kim KS, *et al. Risperidone in combination with mood stabilizers for acute mania: a multicentre, open study. Int Clin Psychopharmacol.*

2004;19:299-303.
21) Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, *et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry 2002;59:62-69.*
22) Berk M, Dodd S. *Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. Drugs 2005;65:257-269.*
23) Bowden CL. *Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:12-19.*
24) Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. *Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:599-606.*
25) Dunner DL. *Atypical antipsychotics: efficacy across bipolar disorder subpopulations. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:20-27.*
26) McIntyre RS, Konarski JZ. *Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005;66 Suppl 3:28-36.*