

## 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 : 특수 상황에서의 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실<sup>1</sup>, 서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 정신과학교실<sup>3</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실<sup>4</sup>, 중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실<sup>5</sup>, 한림대학교 의과대학 정신과학교실<sup>6</sup>, 국립나주병원<sup>7</sup>, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과<sup>8</sup>, 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소<sup>9</sup>, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소<sup>10</sup>, 건국대학교 의과대학 정신과학교실<sup>11</sup>, 연세대학교 의과대학 정신과학교실<sup>12</sup>

김병수<sup>1,2</sup> · 안용민<sup>3</sup> · 박원명<sup>4</sup> · 민경준<sup>5</sup> · 주연호<sup>1</sup> · 전덕인<sup>6</sup>  
 윤보현<sup>7</sup> · 신영철<sup>8</sup> · 김 원<sup>9</sup> · 이정구<sup>10</sup> · 서정석<sup>11</sup> · 이 은<sup>12</sup>

### Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010 : Selecting Treatment for Patients in Special Situations

Byungsu Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Yong Min Ahn, MD, PhD<sup>3</sup>, Won-Myong Bahk, MD, PhD<sup>4</sup>, Kyung Joon Min, MD, PhD<sup>5</sup>,  
 Yeon Ho Joo, MD, PhD<sup>1</sup>, Duk-In Jon, MD, PhD<sup>6</sup>, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD<sup>7</sup>, Young Chul Shin, MD, PhD<sup>8</sup>,  
 Won Kim, MD, PhD<sup>9</sup>, Jung Goo Lee, MD, PhD<sup>10</sup>, Jeong-Seok Seo, MD, PhD<sup>11</sup> and Eun Lee, MD, PhD<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Health Promotion Center, Stress Clinic, Asan Medical Center, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

<sup>7</sup>Naju National Hospital, Naju, Korea

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital and Paik Institute for Clinical Research, Busan, Korea

<sup>11</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

<sup>12</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives :** The complexity of the treatment for bipolar disorder is often caused by the presence of comorbidities, plethora of psychiatric features, and reproductive issues. Not only psychiatric comorbidities such as panic disorder, obsessive compulsive disorder, and eating disorder, but also medical comorbidities are common in those with bipolar disorder. In particular, weight gain and obesity are often associated with various psychiatric medications for treatment of bipolar disorder. Therefore, we undertook a survey of expert opinion to help clinical decisions in these special situations. **Methods :** A written survey which asked about treatment strategies in the special clinical situations was prepared ; 1) weight gain, 2) treatment non-adherence, 3) prominent psychiatric features, 4) psychiatric comorbidities, 5) medical comorbidities, 6) pregnancy and breast feeding, and 7) genetic counseling. Treatment options were scored using a 9-point scale for rating appropriateness of clinical decisions. Sixty-five experts of the review committee completed the survey. We classified the expert opinion to 3 categories (first-line/preferred treatment, second-line/alternative treatment, the third-line/usually inappropriate treatment) by  $\chi^2$  test. Guideline tables indicating preferred treatment strategies were then developed for each clinical situation. **Results :** Recom-

투고일자 : 2011년 3월 31일 / 심사일자 : 2011년 5월 8일 / 게재확정일자 : 2011년 5월 30일

교신저자 : 안용민, 110-799 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2072-2455 · 전송 : (02) 744-7241 · E-mail : aym@snu.ac.kr

교신저자 : 박원명, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실

전화 : (02) 3779-1053 · 전송 : (02) 780-6577 · E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

recommendations based on the expert survey results for the treatment of bipolar patients in the special situations are outlined. **Conclusion** : Within the limitation of expert opinion, authors hope that the results of this study provide valuable information to make clinical decision about the treatment of bipolar disorder in the complicated situations. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:109-120)

**KEY WORDS** : Bipolar disorder · Special situations · Weight gain · Non-Adherence · Prominent psychiatric features · Comorbidity.

## 서 론

양극성 장애는 기분 삽화가 반복되며 만성적으로 진행되는 질환이다. 만성적 경과 중에 양극성 장애 환자는 약물 및 알코올 문제, 불안 장애, 식이 장애 등의 정신 질환과 비만, 당뇨, 심혈관계 질환 등의 신체 질환이 일반인들 보다 더 흔하게 동반된다.<sup>1,2)</sup> 따라서, 양극성 장애 환자를 진료하는 임상가는 이와 같은 동반 질환을 고려한 최선의 치료를 선택한다. 일반적으로 양극성 장애의 첫 발병은 25세 이전인 경우가 많기 때문에,<sup>3)</sup> 가입기 여자 환자를 진료할 때는 현재의 임신 여부 뿐만 아니라 향후 임신 가능성과 임신 시의 약물 치료와 같은 복잡한 상황들을 모두 고려하여 치료적 결정을 하게 된다. 또한 양극성 장애는 다른 정신 질환에 비해 임상적으로 발현되는 증상 양상이 매우 다양하므로, 개별 환자의 특징적인 양상에 맞추어 적절한 치료 약제를 선택해야 한다. 최선의 치료 전략을 결정할 때, 개별 치료 약제가 양극성 장애의 급성기 기분 삽화 조절 및 예방 효과에 관한 증거와 임상적 경험을 우선적으로 고려하게 되지만, 위와 같은 특수한 임상 상황에 따라 약물 치료의 효과와 부작용이 다르게 나타난다는 것도 신중하게 평가되어야 한다. 근래에는 전통적인 기분조절제 외에도 양극성 장애 치료 약제로서 비정형 항정신병약물의 역할이 급속하게 확대되어, 임상가에게는 치료적 선택의 폭이 넓어짐과 동시에 개별 치료 약물의 이득과 부작용으로 인한 손실에 대한 판단의 범위 또한 확대되게 되었다.

지금까지 양극성 장애 진료 지침이 다수 보고되었다. Expert Consensus Guideline Series : Treatment of Bipolar Disorder 2004(이하 ECG-BP 2004),<sup>4)</sup> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments guideline(이하 CANMAT),<sup>5)</sup> British Association for Psychopharmacology guideline for treating bipolar disorder(이하 BAP),<sup>6)</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care(이하 NICE)<sup>7)</sup> 등의 진료 지침에서는 양극성 장애 환자의 공존 질환이나 임신 및 수유 등의 특수한 상황에서의 약물 선택에 관한 내용들이 소개되어 있다. 이와 같은 진료 지침에는 대체로 다음과 같은 세 가지 범주의 특수 상황과 관련된 내용이 포함된다 : 1) 현저한 정신과적 임

상양상(prominent psychiatric features)이나 공존 정신 질환에 따른 진료 지침, 2) 연령과 성별, 인종, 임신과 수유 문제와 관련된 인구학적 상황에 따른 진료 지침, 3) 동반된 신체 질환이 있는 상황에서의 진료 지침. 하지만, 특정 상황에서의 치료 전략이나 약물에 대한 권고가 지침서 마다 차이가 있고, 인종, 사회문화적 배경 및 의료 환경에도 차이가 있기 때문에 외국의 진료 지침을 그대로 수용할 수는 없다.

이에 저자들은 국내의 전문가들을 대상으로 양극성 장애의 특수 상황에서의 치료 전략에 관한 설문을 실시하고 그 결과를 토대로 진료 지침을 개발하고자 했다. 2002년과 2006년 두 차례에 걸쳐서 발표되었던 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(이하 KMAP-BP 2002, KMAP-BP 2006)<sup>8,9)</sup>에서는 이와 같은 특수 상황에서의 치료 전략에 관한 내용이 포함되어 있지 않았는데, 이번 2010년 KMAP-BP(이하 KMAP-BP 2010)에서는 이러한 내용을 포함시켜 발표하게 되었다. KMAP-BP 2010에는 아래와 같은 상황에서의 치료 전략 및 약물 선택에 관한 내용이 포함되었다. 1) 체중 증가 및 신체 질환이 동반된 상황, 2) 현저한 정신과적 임상 양상 및 공존 정신 질환이 있는 상황, 그리고 3) 임신, 수유, 약물 비순응, 유전 상담 등의 특수한 임상 상황에서의 치료 전략에 관한 내용이 그것이다. 저자들은 이와 같은 특수 상황에서의 치료적 선택에 관해 국내의 양극성 장애 전문가들의 의견을 수렴하고, 그 결과를 분석해서 특수 상황에서의 치료 전략에 관한 지침을 개발해 발표하게 되었다.

## 방 법

### 설문 구성 및 조사 방법

특수 상황에서의 치료와 관련된 진료 지침을 구성하기 위한 전문가 설문은 ECG-BP 2000 및 ECG-BP 2004의 내용을 참조하여 개발했다. ECG-BP가 다양한 임상 양상에 관한 설문을 포괄적으로 포함하고 있고, 전문가의 의견을 취합하는 방법 또한 본 연구의 그것과도 일치하기 때문이었다. 아울러, 2010년 양극성 장애 진료 지침도 이전에 발표된 것과 동일한 방법을 활용하였으므로, KMAP-BP 2010의 전체 형태와 일관성을 유지하기 위해서였다.

저자들은 ECG-BP 2000와 ECG-BP 2004에서 활용된 설

문 내용을 국내 실정에 맞게 수정 및 추가하여 KMAP-BP 2010의 특수 상황에서의 치료 전략에 관한 설문을 구성하였다. 원문에 이용된 설문 중에서 국내 실정에 맞는 문항을 선정하여, 국문으로 번안하였다. 원문에는 없으나 현재 국내에서 사용되는 치료와 새로 발표된 연구 자료에 근거한 치료에 관한 설문 항목을 추가했다. 설문은 총 4가지의 큰 항목 아래에 26개의 문항으로 구성되었고, 개별 상황에서 치료전략 및 약물선택의 적합성을 평가하기 위해서 ECG-BP 2000에서 이용된 9점 척도를 활용하였다. 이렇게 제작된 설문지를 이용하여, 검토위원으로 선정된 전문가들을 대상으로 1차 설문 조사를 시행했고, 의견 일치가 되지 않았거나 미진한 부분에 대해 다시 2차 설문 조사를 했다.

**결과 분석**

개별 임상 상황에서의 치료적 선택에 관한 질문에 대한 전문가 답변이 3개의 범주(1차, 2차, 3차 선호) 사이에서 분포의 차이가 있는지를  $\chi^2$  검증을 통해 확인하여 전문가 의견의 일치도를 결정했다. 그 다음으로는 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 즉 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상은 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다.

1차 선호는 검토위원들의 응답이 통계적으로 응집되어 있으면서 평가가 상위로 나타난 치료 전략 또는 약물이었다. 이는 검토위원들이 보기에 주어진 상황에서 매우 적절한 치료를 의미한다. 최우선치료(Treatment of Choice, TOC)는 1차 치료 중 가장 강력히 권고되는 것으로서 검토위원들의 절반 이상이 9로 평가한 것이다. 2차 선호는 1차 선호 치료를 유지할 수 없거나 반응이 없는 환자에게 대해 적절한 치료를 의미한다. 신뢰구간이 1차 선호의 범주와 중복이 되는 경우, 즉 신뢰구간이 6.5점 선상에 놓이는 경우는 상위 2차로 하였고 중복되지 않는 경우는 하위 2차로 구별하였다. 선호되지 않는 치료(3차 선호)는 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택이다.

**검토위원회의 구성**

검토위원회를 구성하기 위해 양극성장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 98명을 선정하여 참여 의사를 확인하였다. 그 중 불참 의사를 밝힌 4명을

제외한 94명에게 설문지를 발송하였다. 다양한 임상 상황을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 정신과 전문병원, 개원가의 전문의를 적절한 비율로 선정하였다. 94명의 검토위원 가운데 대학병원 소속이 66명, 종합병원 6명, 정신과 전문병원 12명, 개원가 10명이었다. 이 중 총 65명(69.1%)이 설문에 답하였으며, 대학병원 소속이 45명, 종합병원 6명, 정신과 전문병원 10명, 개원의 4명이었다.

**치료 지침 작성**

앞에서 언급한 범주에 따라 치료 전략 또는 치료 약물을 평가한 후, 평가에 따른 치료적 권고 내용을 치료 지침의 형태로 변환시켰다. 주요 임상 상황에서 치료 전략의 선호도를 보여주는 지침표(guideline tables)를 만들었고, 이를 토대로 하여 검토 위원회에서 토의를 한 다음, 실무위원회에서 지침서를 완성하였다. 지침서에 기술되어 있는 내용은 1차 및 추가 질문에 대한 전문가 의견을 종합한 결과에 의한 것이며, 국내외의 연구 결과를 포함하거나 이를 근거로 변경시키지는 않았다.

구체적인 설문 문항, 평가 방법, 검토위원의 선정, 자료처리 등에 관한 보다 자세한 내용은 양극성 장애 약물치료 지침서 2010를 참조하기 바란다.

**결 과**

아래의 각 상황에서의 치료 전략, 개별 약제의 치료적 선호도 등에 대한 자세한 결과는 KMAP-BP 2010년에 수록된 전문가 설문 조사 결과 그래프를 참조하기 바란다.

**체중 증가**

양극성 장애 환자에게서 약물 치료와 관련된 유의미한 체중 증가가 발생한 경우

체중 증가의 부작용이 낮은 약물로 변경하는 것과 현재 약물은 유지하면서 운동과 식이 조절에 초점을 맞추어 진료하겠다는 것이 1차 선호 전략으로 선택되었다. 체중 증가를 유발한 약물의 용량을 감량하거나, topiramate를 추가 하겠다는 것은 상위 2차 치료로 선택되었다(표 1).

**Table 1.** Strategies for managing medication-induced weight gain

Preferred strategies	High 2 <sup>nd</sup> line alternatives	Low 2 <sup>nd</sup> line alternatives
Switching to a different medication with lower weight gain liability	Decrease dose of weight-inducing medication	Add sibutramine Add orlistat Add metformin
Continue present medication and focus on diet and exercise	Add topiramate	Add H <sub>2</sub> Blocker Add amantadine

**Table 2.** Managing weight gain on lithium or divalproex

Preferred strategies	High 2 <sup>nd</sup> line alternatives	Low 2 <sup>nd</sup> line alternatives
Continue present medication, focus on diet and exercise	Continue present medication, add topiramate	If patient has used only valproic acid, attempt gradual switch to lithium Attempt gradual switch to lamotrigine Continue present medication but gradually reduce dose If patient has used only lithium, attempt gradual switch to valproic acid Add zonisamide Attempt gradual switch to carbamazepine

**Table 3.** Atypical antipsychotic recently added to mood stabilizer: patient has had dramatic improvement but is gaining weight despite diet and exercise

Preferred strategies	High 2 <sup>nd</sup> line alternatives	Low 2 <sup>nd</sup> line alternatives
Switching to another atypical antipsychotic	Gradually decreasing the dose of the current atypical antipsychotic Add topiramate	Decrease dose of mood stabilizer Add sibutramine

기분조절제(Lithium 또는 valproic acid)를 장기간 사용하면서 기분 조절에는 분명한 효과가 있었으나, 유의미한 체중 증가가 발생한 경우

기분조절제로 장기간 치료하면서 감상선 기능을 비롯한 다른 일반적 건강 상태에는 특이 이상은 없지만 유의미한 체중 증가가 발생한 상황에서는, 현재 사용 중인 기분조절제를 유지하면서 식이 조절과 운동 등을 교육한다는 것이 1차 선호 전략으로 선택되었다. 현재 사용 중인 기분조절제에 topiramate를 추가하겠다는 치료 전략은 상위 2차로 선택되었다. 그 밖에, valproic acid 사용 중인 경우 lithium 혹은 Lamotrigine으로 변경하는 것, lithium 사용 중이라면, valproic acid로 변경하는 것, 현재 약물을 유지하면서 nonstimulant 식욕억제제를 추가하는 것 등은 하위 2차 전략으로 선택되었다(표 2).

기분조절제에 비정형 항정신병약물 추가 후 유의미한 체중 증가 발생

Lithium(혹은 valproic acid)에 부분적인 반응(suboptimal response)을 보인 환자에게 비정형 항정신병약물을 투여하여 현저한 호전이 있었지만, 식이 조절 및 적절한 운동에도 불구하고 한 달에 1.5~2.5 kg 정도의 체중 증가가 발생한 상황에서, 적절한 중재(intervention) 시기에 대해 질문하였다. 전문가들은 비만 혹은 내과적인 문제(고혈당 등)가 발생하기 전이라도, 체중 증가가 문제가 될 가능성이 있다고 판단되면 조기에 중재하겠다는 전략을 가장 선호하는 것으로 나타났다.

체중 증가에 대한 중재 전략

앞의 상황에서 체중 증가가 문제가 되어, 조기에 치료적인 개입을 하기로 결정했다면, 어떤 전략이 선호되는가에 대해 질문했다. 다른 비정형 항정신병약물로 교체한다는 전략이 1차 선호로 평가되었다. 현재 사용 중인 비정형 항정신병약물

**Table 4.** Medication for patient with obesity or overweight problem

Preferred strategies	High 2 <sup>nd</sup> line alternatives	Low 2 <sup>nd</sup> line alternatives
Lamotrigine*	-	Amisulpride
Aripiprazole*		Lithium
Topiramate*		Carbamazepine
Ziprasidone*		Risperidone
		Quetiapine
		Zotepine
		Typical antipsychotic
		Valproic acid

\* : Treatment of choice

의 용량을 서서히 감량한다는 것과 topiramate를 추가한다는 것이 상위 2차 전략으로 선택되었다(표 3).

비만 혹은 과체중 환자에서 적합한 약물 선택

비만(과체중) 문제가 동반된 양극성 장애 환자에서 적절한 약물 선택에 대해 질문하였다. Lamotrigine, aripiprazole, topiramate, ziprasidone 순서로 선호도가 높았으며, 네 가지 약제 모두 최우선치료약제(treatment of choice)로 선택되었다. Olanzapine과 clozapine은 선호되지 않은 약제(일반적으로 부적절한 치료)로 선택되었다(표 4).

약물 비순응

약물 치료에 낮은 순응도를 보였던 병력이 있는 환자에 대한 치료적 접근에서, 기분조절제를 하루에 한 번 복용하도록 투약 시간을 조정하고, 가족의 도움을 받아 약물 복용 여부를 감시하도록 하는 것, 그리고 주기적으로 약물의 혈중 농도를 검사하는 것이 1차적으로 선호되는 치료 전략으로 평가되었다. 순응도를 높이기 위해 약물 복용 달력이나 타이머 등의 도구를 이용한다는 것은 상위 2차 전략으로, 근주 항정신병 약물을 추가하는 것은 하위 2차로 선택되었다(표 5).

**Table 5.** Improving adherence to treatment

Preferred strategies	High 2 <sup>nd</sup> line alternatives	Low 2 <sup>nd</sup> line alternatives
If possible use once-daily dosing	Encourage use of adherence-enhancing aids (e.g., weekly pill boxes, daily charts)	Incorporate a depot antipsychotic in the treatment regimen
Enlist the help of family members to monitor or supervise medication use		
Close monitoring of medication blood levels		

**Table 6.** Selecting treatments for patients in special situations

★ treatment of choice / ◆ preferred (first line) / ▲ high second line / ▼ low second line / – not recommended / () no consensus

	Prominent features of the episode				Comorbid psychiatric condition				Comorbid general medical condition				Reproductive issues							
	(1) Psychomotor retardation	(2) Psychomotor agitation	(3) Insomnia	(4) Aggression, violence	(5) Cognitive impairment	(6) Panic disorder	(7) Obsessive compulsive disorder	(8) Alcohol problem	(9) Bulimia/ Binge eating	(10) Dementia	(11) Diabetes	(12) Cardiac problem	(13) Liver problem	(14) Kidney problem	(15) Stroke/ Head injury	(16) Trying to get pregnant	(17) Wishing to become pregnant	(18) 1st trimester	(19) 2nd & 3rd trimester	(20) Breast feeding
Lithium	▲	▲	▲	◆	▼	▼	▲	▲	▲	▼	▲	▼	◆	–	▼	–	–	–	–	
VP	▲	◆	◆	◆	▼	▲	▲	◆	▲	▲	▼	▲	▼	▲	◆	–	–	–	–	
CBZ	▼	▼	▼	◆	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▲	–	–	–	–	–	
LMT	▲	▼	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▲	▼	▲	▼	▼	▼	▲	–	▼	–	▼	
Topiramate	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▼	▼	–	▼	–	–	–	
Typical APs	–	▼	▼	▼	–	–	–	–	–	–	▼	▼	▼	▼	▼	▼	( )	( )	–	
Amisulpride	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	
Aripiprazole	◆	▼	▼	▼	◆	▼	▲	▼	▲	▲	◆	▲	▲	▲	▲	▼	▼	▼	▼	
Clozapine	▼	▲	▲	◆	▼	▼	▼	( )	▼	–	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	( )	–	
Olanzapine	▲	◆	◆	◆	▲	▲	▲	▲	▼	▼	▼	▼	▼	▲	▲	▼	▼	▼	▼	
Quetiapine	▲	◆	◆	◆	▲	▲	▲	▲	▼	▼	▼	▼	▼	▲	▲	▼	▼	▼	▼	
Risperidone	▲	▲	◆	◆	▲	▼	▲	▲	▼	▼	▲	▼	▼	▲	▲	▼	▼	▼	▼	
Ziprasidone	▲	▼	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▲	▼	◆	▼	▼	▼	▼	▼	( )	( )	▼	
Zotepine	▼	▼	▲	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	( )	▼	

VP : Valproic acid, CBZ : Carbamazepine, LMT : Lamotrigine, APs : Antipsychotics

현저한 정신과적 임상 양상(Prominent psychiatric features), 공존 정신 질환(comorbid psychiatric disorders) 및 내과 질환(comorbid medical conditions), 임신 및 모유 수유 등의 특수 상황에 따른 치료

삼화기에 나타난 현저한 임상 양상 1) 현저한 정신운동지연을 나타내는 경우, 2) 현저한 초조를 보이는 경우, 3) 현저한 수면 장애가 동반된 경우, 4) 현저한 공격-폭력성을 나타내는 경우, 5) 인지 기능 저하, 공존 정신 질환 6) 공황 장애가 공존하고 있을 때, 7) 강박장애가 공존하고 있을 때, 8) 알코올 남용 혹은 의존이 동반된 경우, 9) 신경성 대식증 혹은 폭식 장애가 동반된 경우, 10) 노인 양극성 장애에서 치매가 동반된 경우, 공존 내과 질환 11) 당뇨, 12) 심장 질환 또는 심 기능 저하 상태, 13) 간 질환 또는 간 기능 저하 상태, 14) 신장 질환 또는 신장 기능 저하 상태, 15) 뇌졸중 혹은 두부

손상), 그리고 임신과 관련된 상황 16) 임신을 시도 중인 상태에서 약물 투여가 필요한 경우, 17) 현재 적극적인 임신을 시도하고 있지 않지만 향후 임신을 원하는 여성, 18) 임신 처음 3개월, 19) 임신 두 번째 혹은 세 번째 3개월, 20) 모유 수유 중인 상태에서 약물 투여가 필요한 경우) 에서 양극성 장애 환자에게 투여되는 치료 약물의 적절성을 평가하였다. 각 상황에서 한 가지의 기본조절제나 항정신병약물을 사용한다고 가정하고 안정성이나 효과를 감안한 선호도에 따라서 평가하도록 했다. 양극성 장애의 특정 시기나 단일 요법만을 평가하는 것이 아니라, 약물의 일반적인 안정성과 각각의 임상 상황에 따른 약물의 적절성(appropriateness)을 포괄적으로 평가하도록 질문했다(표 6). 예를 들어, 현저한 정신운동 지연(psychomotor retardation)를 보이는 양극성 장애 환자에게 aripiprazole이 1차 선호 약제로 평가되었고, 이어서 상

위 2차 약제로는 valproic acid, lamotrigine, quetiapine, lithium, ziprasidone, olanzapine, risperidone 등이 선택되었다. 당뇨가 동반된 환자의 경우 aripiprazole과 ziprasidone이 1차 선호 약제로 선택되었으나, clozapine은 선호되지 않는 치료 약물(3차 선호)로 평가되었다.

### 유전 상담

양극성 장애 환자가 자신의 자녀가 양극성 장애에 이환될 가능성에 대해 질문하는 경우, 전문가들은 가족력을 평가하여 양극성 장애가 자녀에게 발생할 가능성에 대해 환자에게 자세하게 설명하여 준다는 것을 1차적으로 선호한다고 선택하였다.

## 고 찰

### 체중 증가

국내에서 이루어진 자연관찰연구(naturalistic observational study) 결과에 따르면, 급성기 조증 환자의 입원 치료에서 비만의 비율이 4주 치료 기간 동안 10% 정도 증가하는 것으로 알려졌다(from 25% to 35%).<sup>10</sup> 체중 증가를 유발하는 위험과 그 정도는 개별 약제마다 현저한 차이를 보이는데, olanzapine, clozapine은 다른 치료 약제에 비해 체중 증가 정도가 심하며, 기분조절제와의 병합 치료 시, 특히 olanzapine과 valproic acid를 병합하는 경우 체중 증가가 가장 현저한 것으로 알려졌다.<sup>10</sup> I형 양극성 장애 환자를 대상으로 한, 두 개의 위약 대조군 이중 맹검 연구 결과를 종합하여 분석한 결과를 보면, 52주간 관찰에서 lithium은 2.2 kg, lamotrigine은 -1.2 kg, 위약의 경우 0.2 kg의 체중 변화를 보이는 것으로 나타났다.<sup>11</sup> 24주 동안 경련성질환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구 결과를 보면 valproic acid는 평균 3.8 kg의 체중 증가가 유발되고, carbamazepine과 lamotrigine은 체중 증가와 관련이 없는 것으로 나타났다.<sup>12</sup> 따라서, carbamazepine, lamotrigine에 비해 valproic acid 치료 시에 체중 증가 및 비만의 문제가 발생할 위험이 더 높다. 비정형 항정신병약물 치료 시의 체중 증가 정도를 비교한 결과를 보면, 단기간(10 주)의 치료에서 olanzapine(4.15 kg)이 risperidone(2.10 kg) 보다 체중 증가 정도가 심하며, ziprasidone(0.04 kg)의 경우 체중 증가의 위험이 낮은 것으로 보고되었다.<sup>13</sup> 일반적으로 clozapine, olanzapine이 체중 증가의 부작용이 발생할 위험이 가장 높은 약제이며, 중간에 해당하는 것이 risperidone, quetiapine이며, 위험이 낮은 약제는 aripiprazole과 ziprasidone이다.<sup>14</sup>

이번 연구에서, 비만 혹은 과체중이 동반된 양극성 장애 환자에게 적절한 약물 치료에 대해 전문가들에게 설문한 결과, lamotrigine, aripiprazole, topiramate, ziprasidone 순서로

선호도가 높았으며, 네 가지 약제 모두 비만(혹은 과체중) 상황에서 최우선치료약제로 평가되었다. 반면에 olanzapine과 clozapine은 선호되지 않은 약제(일반적으로 부적절한 치료)로 선택되었다. 이러한 결과는 기분조절제, 비정형 항정신병약물의 체중 증가 위험의 차별성에 대한 연구 결과 및 임상 경험이 반영된 것이라고 판단된다.

양극성 장애 환자를 기분조절제 등의 약물로 치료하는 과정에서 유의미한 체중 증가가 발생한 경우의 치료 전략에 대해 질문한 결과, 국내의 전문가들은 체중 증가의 부작용이 낮은 약물로 변경한다는 것과 현재 약물은 유지하면서 운동과 식이 조절에 초점을 맞추어 진료하겠다는 것을 일차적으로 선호하는 치료 전략으로 평가하였다. 이러한 결과는 ECG-BP 2004의 조사 결과와도 일치하는 것이다. 체중 증가 부작용 발생의 가능성이 낮은 약제로 변경한다는 것은 개별 약제마다 체중 변화 정도가 상이하다는 것에 근거한 치료 전략으로 판단된다. 체중 증가가 발생했더라도 현재 약물을 유지하면서 운동과 식이 조절에 초점을 맞추어 진료하겠다는 것은 비정형 항정신병약물 투여 환자에서 식이 조절 및 운동 등이 포함된 체중 조절 프로그램이 효과적이라고 보고된 결과<sup>15</sup>와 부합하는 견해라고 판단된다. 체중 증가를 유발한 약물의 용량 감량이 체중 증가에 영향을 준다는 근거는 부족하지만, 전문가들은 약물의 용량 감량을 상위 2차 선호 전략으로 선택했다. 또 다른 상위 2차 전략은 topiramate를 추가하는 것인데, 이것은 이 약제가 체중 저하를 유발한다는 연구 결과와 부합하는 전문가 견해로 판단된다.<sup>16</sup>

Topiramate의 체중 감량 효과에 대한 메타 분석 결과 6개월 간의 치료 기간 동안 초기 체중에 비해서 6.5%의 감량 효과(위약 2% 감량)를 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>17</sup> 하지만, 대사성 산증(metabolic acidosis) 등의 부작용 위험 등이 보고되어 있으므로 실제 사용에 있어서 주의를 요한다. 이외에도 zonisamide와 같은 항전간제가 체중 감량 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 60명의 연구대상군을 기반으로 한 연구에서 16주간 zonisamide를 치료한 경우 초기 체중에서 6.6% (대조군 1%)의 감량 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>18</sup> 하지만, 아직까지 비만이나 체중 조절에 효과에 대한 대규모 연구가 시행된 바 없으며, 양극성장애 환자군을 대상으로 한 효과 및 안정성에 대한 연구 결과도 보고되어 있지 않으므로, 실제 사용에는 제한이 있다. 체중 증가를 위한 2차 하위 약제 중에서는 orlistat만 FDA에서 비만 치료를 위한 장기 약제로 승인되어 있으며, 나머지 2차 하위 약제는 비만 치료 약물로 허가되어 있지 않다.<sup>19</sup> 따라서, 실제 임상에서의 활용에서는 이러한 제한 사항들을 충분히 고려해야 한다. 특히 sibutramine의 경우 내과적인 부작용으로 인해 사용에 제한이 있을 뿐 아니라, 양극성장애에서 조증 전화의 위험을 증가

시킬 가능성이 있으므로 임상 사용에는 상당한 주의와 제한이 필요하다고 판단된다.

기분조절제(lithium 또는 valproic acid)를 장기간 사용하면서 기분 조절에는 분명한 효과가 있었으나, 유의미한 체중 증가가 발생한 상황에서의 치료 전략에 관한 물음에 대해, 현재 사용 중인 기분조절제를 유지하면서 식이 조절과 운동 등을 교육한다는 것이 전문가들 사이에서 가장 선호하는 전략이었다. 상위 2차 치료 전략으로는 valproic acid를 사용 중인 경우라면 lithium으로 변경한다는 것과, 현재 사용 중인 기분조절제에 topiramate를 추가하겠다는 것이 포함되었다. 이 결과는 ECG-BP 2000, 2004의 결과와도 일치하는 것이다. 이러한 전문가들의 견해 또한 위에서 언급한 바와 같이, 비약물적인 체중 조절 프로그램이 효과적이라는 연구 결과와 치료 약제간 체중 증가 발생 위험이 다르다는 연구 결과 및 임상 경험에 근거한 판단으로 생각된다.

기분조절제에 비정형 항정신병약물을 추가한 후 유의미한 체중 증가가 발생한 경우에는 비만이나 당뇨와 같은 내과적 건강 문제가 발생하기 이전에 조기에 치료적 개입이 필요하다는 의견이 지배적이었다. 이러한 경우, 전문가들은 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것을 가장 선호하였다. ECG-BP 2000의 결과에서는 다른 비정형 항정신병약물로의 교체와 사용 중인 비정형 항정신병약물의 용량을 감량한다는 두 가지의 치료 전략이 1차 선호로 나타났으나, 저자들의 연구 결과에서는 현재 사용 중인 비정형 항정신병약물의 용량을 서서히 감량한다는 것은 상위 2차 치료 전략으로 한 단계 낮게 평가하였다. 이와 같은 변화는, 과거에 비해 체중 증가의 부작용이 없거나 낮은 비정형 항정신병약물이 양극성 장애 치료에 더욱 폭넓게 활용되고 있는 임상 상황을 반영한 결과라고 판단된다.

CANMAT 2007, 2009에서는 과체중과 비만 문제를 예방하기 위해 건강한 식생활 및 운동 처방을 권고하고 있으며, 체중 증가의 위험이 낮은 약제를 선택하도록 일차적으로 권고하고 있다.<sup>5,20</sup> 비만에 대한 약물 치료로는 orlistat, sibutramine, topiramate, metformin 등이 포함되어 있었다. NICE에서는 식이 조절, 유산소 운동, 체중 조절 프로그램, 영양 상담 의뢰 등을 권고하고 있으나, 높은 용량의 항우울제, sibutramine 혹은 topiramate 등의 약물 치료는 추천되지 않는 것으로 명시되어 있다.<sup>7</sup>

#### 약물 비순응

최근의 약물 순응도와 관련된 전문가 조사 결과에 따르면, 실제 진료 현장에서 양극성 장애 혹은 정신분열병 환자들은 처방된 약물의 51~70% 정도만을 복용할 것으로 임상가들은 믿고 있다고 보고되었다.<sup>21</sup> 본 연구에서 약물 치료에 낮은

순응도를 보였던 병력이 있는 환자에게 적절한 치료 전략을 물었는데, 기분조절제를 하루에 한 번 복용하도록 투약 시간을 조정하는 것, 가족의 도움을 받아 약물 복용 여부를 감시하도록 하는 것, 그리고 주기적으로 약물의 혈중 농도를 검사하는 것을 전문가들은 1차 선호 전략으로 선택하였다. 순응도를 높이기 위해 약물 복용 달력이나 타이머 등의 도구를 이용한다는 것은 상위 2차 전략으로, 근주 항정신병약물을 추가하는 것은 하위 2차 전략으로 선택되었다. 본 연구 결과와 ECG-BP에서 공통적으로 약물 복용 횟수를 1회로 변경해 주는 것을 가장 우선되는 치료 전략으로 평가했다. 그러나, ECG-BP 2000, 2004에서의 권고와 이번 연구 결과와는 부분적인 차이점이 있었는데, ECG-BP에서는 기분조절제를 하루에 한 번 복용하도록 투약 시간을 조정하는 것과 가족의 도움을 받아 약물 복용 여부를 감시하는 것과 함께, 순응도를 높이기 위한 도구를 활용하는 것도 최우선치료전략으로 권고했다. 반면에, 약물 혈중 농도를 측정하는 것은 위에서 언급한 치료 전략들 보다 한 단계 낮은 1차 선호 치료 전략으로 권고했다. 이에 반해 국내 전문가들은 약물 혈중 농도 측정도 약물 복용 횟수 조정과 같은 수준의 1차 선호 전략으로 평가했다. 또한, 국내 전문가들은 근주 항정신병약물을 하위 2차 전략으로 평가한 반면, ECG-BP에서는 상위 2차 전략으로 권고되었다. 이러한 결과들을 종합하면, 국내의 전문가들은 ECG-BP의 권고에 비해, 약물의 혈중 농도를 측정하는 것을 보다 선호하고, 근주 항정신병약물은 보다 낮은 단계로 평가하는 것으로 나타났다.

약물 순응도 문제가 발생하는 기저의 원인은 환자마다 다르다. 병식이 없거나 낮은 경우, 약물의 부작용과 부작용 발생에 대한 불안감, 불충분한 치료 효과, 그리고 약물이 필요 없을 것이라는 환자의 잘못된 믿음 등이 낮은 순응도의 원인들로 지목되고 있다.<sup>21</sup> 그러므로, 위에서 언급된 치료 순응도 향상 전략이 모든 임상 상황에서 일괄되게 적용될 수는 없다고 판단된다. 실제 임상 현장에서는 순응도 저하를 유발하는 기저의 원인에 따라서, 서로 다른 전략을 구사하는 것이 필요하다.

**현저한 정신과적 임상 양상(Prominent psychiatric features), 공존 정신 질환(comorbid psychiatric disorders) 및 신체 질환(comorbid medical conditions), 임신 및 모유 수유 등의 특수 상황에 따른 치료**

양극성 장애 환자를 치료하기 위한 최선의 약물을 선택할 때는 개별 환자에서 저명하게 발현되는 정신과적 임상 양상, 인구학적 요인, 신체 질환의 동반 여부 등을 종합적으로 고려해야 한다. 본 연구에서는 특수한 임상 상황에서 한 가지의 기분조절제나 항정신병약물을 사용한다고 가정하고 안정성이나 효과를 감안한 개별 약제의 선호도를 평가하도록 질

문했다. 양극성 장애의 특정 시기나 단일 요법만을 평가하는 것이 아니라, 약물의 일반적인 안정성과 각각의 임상 상황에 따른 약물의 적절성(appropriateness)을 포괄적으로 평가하도록 전문가들에게 질문했다.

#### 현저한 정신과적 임상 양상에 따른 약물 선택

본 연구에서는 정신운동지연(psychomotor retardation), 정신운동초조(psychomotor agitation), 불면, 과격성/폭력성(aggression/violence), 그리고 인지기능저하 등의 양상이 현저하게 나타나는 양극성 장애 환자에서, 각각의 상황에 적절한 약물 치료에 대해 질문했다. 정신운동지연이 현저하게 나타나는 상황에서는 valproic acid, aripiprazole이 가장 선호되는 약제로 평가되었다. 정신운동초조와 불면 증상이 현저한 상황에서는, 두 상황 모두에서 valproic acid, olanzapine, quetiapine, risperidone이 1차 선호 약제로 선택되었다. 과격성/폭력성이 현저한 경우에는 lithium, valproic acid, carbamazepine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone이 1차 선호 약제로 평가되었다. 인지기능저하가 현저하게 나타나는 양극성 장애 환자에서 가장 선호되는 약제는 aripiprazole인 것으로 평가되었다.

위와 같이 동일한 양극성 장애 진단 하의 환자라 하더라도, 기분 증상 외에 현저한 정신과적 임상 양상에 따라 서로 다른 약제가 선호되는 것은, 기분 증상 외의 다른 정신과적 증상에 대해서 개별 약제가 미치는 효과와 부작용 상이하다는 것을 반영하는 것이다. 예를 들어, 활성화 증후군(activation syndrome), 불안, 초조 등의 부작용 발생이 다른 약제에 비해 흔한 것으로 알려진 aripiprazole의 경우<sup>22)</sup> 정신운동초조, 불면, 과격성이 현저하게 나타나는 상황에서는 하위 2차 약제로 낮게 평가되었지만, 정신운동지연, 인지기능저하가 현저한 상황에서는 1차 선호 약제로 다른 비정형 항정신병약물에 비해 상대적으로 높게 평가되었다. 이러한 결과는 진정 효과의 발생 빈도나 정도, 과격/폭력성 등의 증상에 대한 특이적 치료 효과, 인지 기능 개선 작용 등에 대한 약제간 효과의 차별성이 약물 선택에 있어서 중요한 고려 사항이 된다는 것을 반영하는 결과라고 판단된다.

2000년에 발표된 ECG-BP와 이번 연구 결과와는 부분적인 차이가 있었다. ECG-BP 2000에서는 정신운동지연이 현저한 상황에서 lithium이 1차 선호 약제로 권고되었고, 불면과 정신운동초조가 현저한 상황에서는 valproic acid와 비정형 항정신병약물이 1차 선호 약제로 추천되었다. 과격성/공격성이 현저하게 나타나는 경우에는 valproic acid를 최우선치료 약제로 권고하였고, 비정형 항정신병약물과 carbamazepine, lithium 등을 1차 선호 약제로 추천하였다. ECG-BP와 이번 연구 결과를 비교해 보면, 현저한 임상 양상에 따른 약물 선

택에 있어서도 비정형 항정신병약물 치료 선호도가 증가했다는 것을 알 수 있다. 이러한 차이는 다양한 비정형 항정신병약물 각각의 약리학적 특성을 적극적으로 활용하고 있다는 현실을 반영한 것이라고 판단된다.

2004년에 발표된 ECG-BP에서는 인지기능저하가 우려되는 상황에서 aripiprazole, lamotrigine, ziprasidone이 1차 선호 약제로 추천되었는데, 본 연구에서는 aripiprazole만이 1차 선호 약제로 평가되었다. 정신운동초조 및 과격성이 현저하게 나타나는 상황에 대해 ECG-BP 2004에서는 clozapine, valproic acid, lithium, olanzapine, quetiapine, risperidone 등을 1차 선호 약제로 추천했다. 본 연구 결과에서도 ECG-BP 2004에서 1차 선호 약제로 평가된 약물들을 포함해서 carbamazepine도 과격성/공격성이 현저한 상황에서의 1차 선호 약제에 포함되었다.

#### 공존 정신 질환이 있는 상황에서의 약물 선택

유럽에서 발표된 역학 연구 결과는 I형 양극성 장애 환자의 90%가 일생 동안 다른 1축 장애 진단을 갖는다고 보고하고 있다.<sup>23)</sup> 미국의 National Comorbid Survey 결과에서도 1형 및 2형 양극성장애, 양극성 스펙트럼 장애 환자들에게서, 평생 동안 한 가지 이상의 동반 장애를 가지는 경우가 92%에 이르는 것으로 보고되었다.<sup>1)</sup> Stanley Foundation Bipolar Network(SFBN) 연구 자료에 따르면 양극성 장애에서 불안장애 42%(공황장애 20%), 물질사용장애 42%(알코올 사용 장애 33%), 식이장애 6%의 동반 이환율을 나타낸다고 보고했다.<sup>24)</sup> 이와 같은 정신 질환 동반이환(comorbidity)은 양극성 장애 자체의 예후, 약물 치료 반응, 그리고 약물 순응도에 부정적인 영향을 미친다.<sup>25)</sup> 통제된 임상 시험(controlled clinical trial)에서 도출된 약물 효과와 실제 임상에서 경험하는 그것이 차이가 나는 이유 중에 하나도, 양극성 장애의 동반 이환이 영향을 미치기 때문이기도 하다. 따라서, 임상가가 치료 약제를 결정할 때 양극성 장애 환자의 정신 질환 동반이환에 대한 고려가 필요하다. 이번 연구에서 공존 정신 질환이 있는 양극성 장애 환자에서의 약물 치료에 대해 전문가들의 의견을 물었다.

국내 전문가들의 의견을 종합하면, 공황장애가 동반된 경우에는 quetiapine이, 알코올 사용 장애가 동반된 상황에서는 valproic acid가 1차 선호 약제로 평가되었다. 강박장애, 폭식장애, 치매가 동반된 상황에서는 1차 선호 약제로 평가된 약물은 없었다. 이전에 발표된 ECG-BP 2000에서는 공황장애, 알코올 남용이 공존하는 상황에서 valproic acid가 1차 선호 약제로 평가되었고, 강박장애, 폭식장애에서는 1차 선호 치료로 추천된 약물은 없었다. ECG-BP 2004에서는 불안장애 공존 상황에서 valproic acid가 1차 선호 약제로 평가되었고, 알코올

남용, 폭식장애 등에서 1차 선호 약제로 추천된 약물은 없었다.

저자들의 연구 결과와 ECG-BP에서의 권고를 비교해 보면, 공황장애 및 불안장애가 동반된 상황에서 ECG-BP에서는 valproic acid를 1차 선호 약제로 추천한 반면에, 국내의 전문가들은 quetiapine을 공황장애 공존 시의 1차 선호 약제로 추천했다는 것이 가장 큰 차별점이었다. 최근의 무작위 위약 대조군 연구 결과에서 양극성 우울증에서 quetiapine 단독 치료가 우울 증상뿐 아니라 불안 증상에도 효과적이고,<sup>26)</sup> lithium과의 비교에서도 8주간의 급성기 양극성 우울 증상과 불안 증상 모두에서 quetiapine이 lithium에 비해 우월한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>27)</sup> 공황 장애 공존 상황에서 국내 전문가들이 quetiapine을 1차 선호 약제로 평가한 것은 이와 같은 최근 연구 결과에도 부합하는 것이라고 판단된다. 동시에, 양극성 장애의 치료에 비정형 항정신병약물의 역할이 점점 확대되어 가고 있다는 임상 상을 반영하는 것이라고 할 수 있다.

#### 공존 신체 질환이 있는 상황에서의 약물 선택

비만, 당뇨, 심혈관계 질환과 같은 신체 질환은 양극성 장애에서 흔히 병발하며, 이와 같은 신체 질환의 유병율이 일반 인구의 그것에 비해 양극성 장애 환자에서 더 높은 것으로 보고되었다.<sup>2,28)</sup> 외래 진료 중인 양극성 장애 환자를 대상으로 한 국내 연구에서도 대사증후군의 이환 위험율이 일반인에 비하여 1.5배 높은 것으로 최근 보고되었다.<sup>29)</sup> 양극성 장애 환자에게 신체 질환이 공존하면, 양극성 장애 자체의 예후에도 부정적인 영향을 미친다. 신체 질환 동반이환은 양극성 장애의 좋지 않은 치료 반응, 삶의 질 저하, 그리고 사망률 증가와 관련된다.<sup>30,31)</sup> 높은 신체 질환 동반 이환율이, 두 질환의 발병 위험 요인이나 병태생리가 중첩되기 때문이라는 설명도 있지만, 양극성 장애의 치료 약제로 인해 신체 질환이 발병 혹은 악화되기 때문이기도 하다.<sup>32)</sup> 따라서, 신체 질환의 공존 여부가 양극성 장애 치료 약제 결정에 중요한 고려 사항이 된다.

국내 전문가들의 견해를 종합한 결과, 당노가 공존하는 상황에서는 aripiprazole과 ziprasidone이 1차 선호 약제로 평가되었고, clozapine은 선호되지 않는 약제로 분류되었다. 간 손상(혹은 간 질환)이 공존하는 상황에서는 lithium이 1차 선호 약제로 평가되었다. 뇌졸중이나 두부 손상이 동반된 경우에는 valproic acid가 1차 선호 약제로 권고되었다. 심장 질환이나 신장 질환이 공존하는 상황에서는 1차 선호 약제로 평가된 약물은 없었다. 신장 질환이 공존하는 상황에서 lithium은 선호되지 않는 약제(일반적으로 부적절한 약제)로 평가되었다.

신체 질환 동반이환 상황에서, ECG-BP 2004 권고와 저자들의 연구 결과는 차이를 보였다. 전반적으로 ECG-BP 2004

에서는 국내 전문가들의 견해에 비해 더 다양한 약제들이 1차 선호 약제로 추천되었다. 예를 들어, ECG-BP 2004에서는, 당노가 동반 이환된 상황에서 aripiprazole, carbamazepine, lamotrigine이 1차 선호 약제로 추천되었으며, 심장 질환 공존에서는 aripiprazole, valproate, lamotrigine, 간 질환 공존에서는 lithium(최우선치료약제), 신장 질환 공존에서는 aripiprazole, valproic acid, olanzapine, quetiapine, 뇌졸중/두부 손상이 동반된 상황에서는 carbamazepine, valproic acid가 각각 1차 선호 약제로 추천되었다. ECG-BP 2004의 신체 질환 동반이환 상황에서 1차 선호 약제의 범위가 본 연구 결과보다 더 폭 넓은 것은, 국내의 전문가들이 신체 질환 동반이환 상황에서 약물을 선택할 때 외국 전문가들에 비해 보다 더 신중한 입장을 견지하고 있기 때문으로 판단된다.

#### 임신 및 수유와 관련된 상황에서의 약물 선택

임신 중인 양극성 장애 환자를 치료할 때의 어려움은 기본 증상을 적절한 수준에서 조절하는 것과 약물에 의한 잠재적인 위험 즉, 기형 발생의 위험, 신생아 독성과 금단 증상 사이에서 균형을 찾는 것이다. 모유 수유 상황에서도, 양극성 장애의 급성기 증상을 치료하고 재발을 방지하기 위한 약물 치료의 필요성과 모유 수유의 이점, 포뮬라 피딩(formula feeding) 가능 여부, 그리고 유아에게 미치는 잠재적인 약물 부작용을 동시에 고려해야 하는 어려움이 있다. 그러므로 임신과 수유, 그리고 이와 관련된 치료적 결정은 개별 환자가 처해 있는 임상적 맥락에 따라 달라진다. 더욱이 임신 및 수유 시의 약물 안정성과 양극성 장애 치료 효과를 객관적으로 평가하기 위한 무작위 통제 연구가 극히 희박하고, 실제 임상에서 참조할 수 있는 연구들은 과학적 엄밀성을 가지지 못 하는 경우가 대부분이기 때문에 치료적 결정의 어려움이 가중될 수밖에 없다.

양극성 장애에 이환된 여성이 향후 임신을 고려 중이거나 현재 임신 중인 상황에서의 약물 치료 지속 여부는 개별 임상 상황에 따라 다르게 결정된다. 임신 상황에서 양극성 장애 치료 약물을 유지하기로 결정했다 하더라도, 개별 환자에게 가장 적합한 약물을 선택하는 것은 매우 중요하고도 어려운 결정이다. 이번 결과에서 임신을 원하는 상황, 임신을 시도 중인 상황, 그리고 임신 기간 중의 약물 선택에 관해 국내 전문가들에게 질문했을 때 1차 선호로 평가된 약제를 없었다. 모든 치료 약물이 하위 2차 혹은 선호되지 않는 치료로 분류되었다. 임신 상황에서 사용되기에 부적절한 치료로 평가된(3차 선호, 선호되지 않는 치료) 약물을 구분하는 것이 1차 선호 약제를 확인하는 것 보다 더 중요할 수 있다. 이번 결과를 보면, 전반적으로 전통적인 기분조절제들은 임신 기간 동안에는 적절하지 않은 치료 약물로 분류되었다. 그런데, 임신과

관련된 상황에서 lamotrigine 치료의 적절성에 대한 선호도는 다른 기분조절제에 비해 다소 높은 것으로 나타났다. 두 번째, 세 번째 임신 석 달(2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> trimester) 기간에 lamotrigine은 하위 2차 선호 약제로 평가되었다. 또한, 임신을 원하는 경우와 임신을 시도 중인 경우에도 다른 기분조절제가 선호되지 않은 약제(일반적으로 부적절한 치료)로 분류된 것과는 달리, lamotrigine은 하위 2차 선호 약제로 평가되었다. 미국 산부인과 의사협회(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)의 2008년 진료지침에서도 lamotrigine이 양극성 우울증에서 효과적이고 다른 기분조절제에 비해 임신 안정성(reproductive safety profile)이 상대적으로 높다는 점 때문에, 임신 중인 양극성 장애 환자에서 사용될 수 있는 잠재적인 유지 치료 약제 중 하나로 평가하고 있다.<sup>33)</sup>

수유 상황에서의 치료 약물 선택과 관련된 상황에서는 모든 기분조절제와 clozapine, 정형 항정신병약물 등이 선호되지 않는 약제로 평가되었고, clozapine을 제외한 다른 비정형 항정신병약물들은 하위 2차 약제로 평가되었다.

임신, 수유 상황에서의 약물 선택에 관한 ECG-BP 2000의 결과를 보면, 약물 치료를 필요로 하는 양극성 장애 환자가 임신을 시도 중인 때와 임신 중인 경우 모두에서 정형 항정신병약물이 1차 선호 약제로 평가되었다. 둘째 및 셋째 임신 석 달에서는 lithium이 1차 선호 약제에 포함되어 있다. 약물 치료가 필요한 여성 환자가 임신을 시도 중인 경우, 그리고 출산 후 수유가 필요한 상황에서는 전문가들 사이에 의견이 일치되지 않아 1차 선호 약제로 추천된 것은 없었다.

ECG-BP 2004에는 임신을 시도 중인 여성 환자와 임신 첫 셋째 달의 약물 치료에 관한 내용만 포함되어 있다. 임신을 시도 중인 상황에서 1차 선호 및 상위 2차로 평가된 약제는 없었다. aripiprazole과 olanzapine이 임신을 시도 중인 상황에서 하위 2차 약제로 추천되었다. 첫째 임신 석 달 상황에서도 1차 및 상위 2차 약제로 평가된 약물은 없었으며, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone 등의 비정형 항정신병약물이 하위 2차 약제로 추천되었다. ECG-BP 2004에서는 정형 항정신병약물에 대한 평가는 포함되어 있지 않았다.

저자들의 연구 결과와 ECG-BP 2000 및 2004의 결과를 종합해 보면, 임신 및 수유와 관련된 상황에서 전통적인 기분조절제는 일반적으로 권고되지 않는 약물로 평가되었다. 그러나, lamotrigine의 경우 상대적으로 다른 기분조절제에 비해 임신 상황에서의 약물 선호도가 다소 높게 평가되었다. ECG-BP 2000에서는 정형 항정신병약물에 대한 선호도가 높았으나, KMAP-BP 2010 결과에서는 임신과 수유와 관련된 상황에서도 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 증가했음을 확인할 수 있었다.

미국식품의약품의 임신 시 약물 안정성 분류에 따르면, valproic acid, carbamazepine은 Dm(Positive evidence of risk ; "m" subscript is for data taken from the manufacturer's package insert)으로 분류되며, lithium은 D(Positive evidence for risk), lamotrigine은 C(risk cannot be ruled out)으로 분류되고 있다. 다른 기분조절제에 비해 lamotrigine의 임신 관련 안정성에 대해 상대적으로 높게 평가되어 있다.<sup>33)</sup> 정형 항정신병약물은 모두 C 분류에 포함되어 있고, 비정형 항정신병약물은 clozapine(Bm ; no evidence of risk in humans, "m" subscript is for data from the manufacturer's package insert)을 제외한 나머지 약제는 모두 C 범주로 분류되어 있다.<sup>33)</sup> 기분조절제 중에서 valproic acid와 carbamazepine은 태아의 신경관 결손(neural tube defect)의 위험을 증가시키며, lamotrigine이 첫 번째 임신 석 달(1<sup>st</sup> trimester)에 태아에게 노출될 경우 구순열(oral cleft)의 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>34)</sup> 정형 항정신병약물은 오랜 기간의 임상 경험 및 연구 결과 등을 토대로 임신기 태아에게 비교적 안전한 것으로 알려졌으나, 추체외로 부작용, 지연성 운동 장애 등의 부작용 발생 위험이 있다.<sup>35)</sup> 비정형 항정신병약물의 사용이 급속하게 확대되고 있으나, 임신 기간 중 사용 시 태아에 대한 안정성에 대한 근거는 아직까지 충분하지 않다.

ACOG의 2008년 임상 진료 지침에 포함된 수유 시의 약물 안정성에 따르면, 기분조절제의 경우 valproic acid, carbamazepine은 L2(safer), lamotrigine L3(moderately safe), lithium L4(possibly hazardous) 순으로 안정성이 평가되어 있고, 항정신병약물 중에서는 haloperidol은 L2, olanzapine L2, aripiprazole, clozapine, risperidone이 L3, quetiapine과 ziprasidone이 L4 순으로 평가되어 있다.<sup>33)</sup>

KMAP-BP 2010에서 권고하는 임신, 수유와 관련된 특수 상황에서의 치료에 대한 평가 결과 해석에는 주의를 요한다. 특히, 본 약물 지침서의 평가 규칙에 따라 하위 2차 치료로 평가된 약제라 하더라도, 실제 임신 및 수유 임상 상황에서는 그 사용이 제한될 수 있음을 분명하게 인식하고, 치료 약제 선택에 신중한 주의를 기울여야 한다. 임신과 수유 중에 약물 사용과 관련된 치료적 결정을 내릴 때에는 약물 치료에 따른 이득과 이에 수반하는 환자와 태아의 위험, 그리고 환자와 환자 가족의 의사를 충분히 고려한 신중한 판단이 요구된다.

#### 유전 상담

임상에서 양극성 장애 환자가 자신의 자녀에게 양극성 장애가 유전될 가능성에 대해 물어 오는 상황을 흔히 경험하게 된다. 이러한 상황에서, 가족력을 평가하여 양극성 장애 환자의 자녀에게 양극성 장애가 유전되어 발현될 가능성에 대해 환자에게 설명하여 준다는 것에 국내 전문가들의 의견이

모아졌다. 이러한 결과는 ECG-BP 2004년의 결과에서 보고된 것과 같이, 외국의 전문가 견해와도 일치하는 것이다. 양극성 장애의 유전 연구 결과들이 많이 보고되어 있고, 이를 토대로 국내 전문가들은 양극성 장애의 유전적 기전이나 위험에 대한 전문적인 견해를 충분히 확보하고 있다고 판단되며, 이를 근거로 양극성 장애 환자에게 그들의 질환이 자녀에게 유전될 가능성에 대한 정보를 제공하는 것에 어려움을 느끼지 않고 있는 것으로 여겨진다.

### 제한점

환자들은 개인마다 약물 치료에 대한 선호, 약물 치료 반응, 부작용과 그에 대한 내성, 경제적 상황 등이 모두 다르다. 따라서, KMAP-BP 2010의 치료 지침은 개별 환자의 임상 상황에 따라 다르게 적용되어야 하며, 여기에 기술된 치료 지침이 임상적인 판단을 대신할 수는 없다. 본 연구 결과를 해석하고 임상에 적용할 때는 몇 가지 제한점에 유념해야 한다. 첫째, 치료 지침은 국내의 전문가 의견에 기반을 둔 것으로, 임상 연구 결과나 문헌 증거에 기반한 진료 지침과는 다른 견해를 포함할 수도 있다. 현재는 양극성장애의 약물 치료의 효과 및 부작용에 대한 과학적 임상 연구 결과들이 폭넓게 발표되었으며, 이에 기반을 둔 양극성장애 치료 지침들도 다수 발표되었다. 그런데, 본 연구에서 나타난 결과는 임상 연구 결과의 그것에서 현저한 불일치를 나타내는 부분은 없었다고 판단된다. 이는 전문가들의 견해는 지금까지 보고된 임상 연구 증거들을 포괄하여 반영된 것이기 때문이라고 판단된다. 아울러, 약물 치료의 효과 측면에 비해서, 안정성에 관해서는 아직까지 임상 연구 증거들이 부족한 실정이므로, 이러한 영역에서는 전문가 의견에 근거한 치료 지침이 필요하다고 판단된다. 둘째, 이번 연구가 전문가들의 설문조사에 근거를 두고 있기 때문에, 응답률이나 응답 양상이 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 셋째, 검토위원들의 양극성장애 진료 경력 정도에 따라서 응답 양상에 차이가 있을 가능성이 있고, 이것은 연구 결과의 신뢰도에도 영향을 줄 수 있는 부분이라고 판단된다. 그러나, 본 연구에서는 개별 검토위원의 정신과 경력이나 양극성장애 진료의 전문성에 대한 구체적인 분석 결과를 포함하고 있지 않다. 이러한 제한점들은 다음 번 개정 작업에서는 개선되어야 할 점이라고 판단된다. 마지막으로, 각 임상 상황에서 전문가 사이에 서로 다른 견해를 주장할 수도 있는데, 이러한 견해 차이가 통계적인 분석 과정에서 희석된다는 점에 주의해야 한다. 반대로 특정 임상 상황에서 특정 치료 전략에 대해 전문가 및 검토위원들의 의견이 대다수 일치치를 보였다고 하더라도, 이러한 의견이 모든 임상 상황에서 최선의 결정일 될 수도 없다는 것을 유념해야 한다.

## 결론

양극성 장애 환자에게 가장 효과적이면서도 안전한 약물을 선택한다는 것은 매우 복잡한 문제이다. 개별 약제마다 차별적인 치료 반응을 가지며, 약물 부작용 위험을 여러 약제 간에 단순 비교하기도 힘들다. 환자의 특성에 따라 같은 약물에 대해서도 치료 반응이 다를 뿐 아니라, 실제 임상에서는 약물 순응도에 따른 차이도 발생한다. 양극성 장애에 동반 이환 되는 정신 질환 및 신체 질환에 따라 양극성 장애의 치료 반응 및 예후가 다르다. 양극성 장애를 치료하기 위해 투여한 약제가 신체 질환을 유발하거나 악화시킬 수도 있다. 따라서, 양극성 장애의 급성기 기분 삽화 및 재발 방지 효과만을 근거로 치료 약제를 선택할 수는 없으며, 위에서 언급된 다양한 임상 상황을 종합적으로 고려하여 최선의 치료 전략을 결정해야 한다.

이번 연구를 통해, 양극성 장애 환자를 치료하는 임상가에게 특수한 임상 상황에서 최선의 치료 전략을 결정할 때 유용한 권고를 제공하고자 했다. 본 연구의 주제인 특수한 상황에서의 치료 전략은, 임상 연구에서 도출된 증거가 상대적으로 부족하다. 따라서, 여기서 추천된 치료 전략 및 약제는 임상가의 경험과 개별 환자의 고유한 상황에 따라 수정/적용되어야 한다. 또한, 불확실한 상황에서 치료적 선택이 요구되는 경우에는, 치료 효과와 부작용 외에도 환자와 가족의 의사나 선호도도 충분히 고려되어야 한다. 양극성 장애 환자를 진료할 때 경험하게 되는 복잡한 상황에서, 이번 연구 결과가 임상가의 치료적 결정에 많은 도움이 될 수 있기를 희망한다.

**중심 단어** : 양극성 장애 · 특수 상황 · 체중 증가 · 비순응 · 현저한 정신과적 임상양상 · 공존 질환.

## REFERENCES

- 1) Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.
- 2) Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68:167-181.
- 3) Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002;63:120-125.
- 4) Keck PE PR, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder 2004. *Postgraduate Med: A Special Report*;2004. p.1-116.
- 5) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, 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 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225-255.
- 6) Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British

- Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-388.
- 7) National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bipolar Disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. National Collaborating Centre for Mental Health, London;2006.
  - 8) The Executive Committee of Korean Medicaiton Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder* 2002. Choon-Ang-Moonwhasa, Seoul;2002.
  - 9) The Executive Committee of Korean Medicaiton Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder* 2006. Choon-Ang-Moonwhasa, Seoul;2006.
  - 10) Kim B, Kim SJ, Son JI, Joo YH. Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Disord* 2008;105:45-52.
  - 11) Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1199-1201.
  - 12) Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure* 2005;14:597-605.
  - 13) Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
  - 14) Fagiolini A, Chengappa KN. Weight gain and metabolic issues of medicines used for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:521-528.
  - 15) Poulin MJ, Chaput JP, Simard V, Vincent P, Bernier J, Gauthier Y, et al. Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:980-989.
  - 16) Roy Chengappa KN, Schwarzman LK, Hulihan JF, Xiang J, Rosenthal NR. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1698-1706.
  - 17) Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:522-546.
  - 18) Gadde KM, Francis DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 289:1820-1825.
  - 19) Hussain SS, Bloom SR. The pharmacological treatment and management of obesity. *Postgrad Med* 2011;123:34-44.
  - 20) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006;8:721-739.
  - 21) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010;16:34-45.
  - 22) Dunner DL. Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:307-325.
  - 23) Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998;28:109-126.
  - 24) McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420-426.
  - 25) Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarro A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001;3:253-258.
  - 26) Lydiard RB, Culpepper L, Schioler H, Gustafsson U, Paulsson B. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:215-225.
  - 27) Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150-162.
  - 28) Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
  - 29) Lee NY, Kim SH, Cho B, Lee YJ, Chang JS, Kang UG, et al. Patients taking medications for bipolar disorder are more prone to metabolic syndrome than Korea's general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 Jul 3 (Epub ahead of print).
  - 30) Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844-850.
  - 31) Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
  - 32) Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005;293:2528-2530.
  - 33) ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;111:1001-1020.
  - 34) Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009;11:559-595.
  - 35) Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.