

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 : 우울 삽화

건국대학교 의과대학 정신과학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실², 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실³, 국립나주병원⁴, 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소⁵, 중앙대학교 의과대학 정신과학교실⁶, 연세대학교 의과대학 정신과학교실⁷, 한림대학교 의과대학 정신과학교실⁸, 서울대학교 의과대학 정신과학교실⁹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소¹⁰, 서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉¹¹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실¹²

서정석¹ · 주연호² · 박원명³ · 윤보현⁴ · 김 원⁵ · 민경준⁶
이 은⁷ · 전덕인⁸ · 안용민⁹ · 이정구¹⁰ · 김병수^{2,11} · 신영철¹²

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010 : Depressive Episode

Jeong-Seok Seo, MD¹, Yeon Ho Joo, MD², Won-Myong Bahk, MD³, Bo-Hyun Yoon, MD⁴,
Won Kim, MD⁵, Kyung Joon Min, MD⁶, Eun Lee, MD⁷, Duk-In Jon, MD⁸,
Yong Min Ahn, MD⁹, Jung Goo Lee, MD¹⁰, Byungsu Kim, MD^{2,11} and Young Chul Shin, MD¹²

- ¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea
- ²Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea
- ³Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
- ⁴Naju National Hospital, Naju, Korea
- ⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea
- ⁶Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
- ⁷Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
- ⁸Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea
- ⁹Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
- ¹⁰Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital and Paik Institute for Clinical Research, Busan, Korea
- ¹¹Stress Clinic, Health Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea
- ¹²Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Since we published the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in 2006, we performed the revision of the KMAP-BP in 2010 in order to reflect recent studies for bipolar disorder. **Materials and Method :** To compare the results reciprocally, the design and methods of this study were similar to those of the KMAP-BP 2006. The review committee consisted of 94 experienced psychiatrists. Among the total 40 questions, 14 questions for bipolar depression were evaluated. We classified the expert opinions to 3 categories according to its confidence interval. **Results :** As an initial first-line pharmacological treatment strategy, mood stabilizer (MS) or lamotrigine monotherapy for mild to moderate bipolar depression were recommended, and combination of atypical antipsychotics (AAP), MS and antidepressant (AD) was recommended for severe bipolar depression regardless of accompanying psychotic symptoms. Lamotrigine as well as lithium and valproate were the first-line MS. Quetiapine, olanzapine, and aripiprazole were preferred as the first-line AAP. Although anti-depressant monotherapy were not recommended as a first-line treatment strategy for bipolar depression, bupropion and (es)citalopram were recommended as the first-line AD. In case of inadequate response for initial pharmacological treatment, adding other MS or AAP rather than change was preferred. **Conclusion :** These results im-

투고일자 : 2011년 2월 22일 / 심사일자 : 2011년 4월 5일 / 게재확정일자 : 2011년 4월 15일
교신저자 : 주연호, 138-736 서울 송파구 풍납2동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실
전화 : (02) 3010-3412 · 전송 : (02) 485-8381 · E-mail : jooyh@amc.seoul.kr
교신저자 : 박원명, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실
전화 : (02) 3779-1250 · 전송 : (02) 780-6577 · E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

pligate that treatment of bipolar depression is different from that of unipolar depression. Study of pharmacological treatment for bipolar II disorder would be needed. (*J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders* 2011;9:96-102)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Depressive episode · Medication algorithm · Revision.

서 론

양극성 장애는 각 기분 삽화가 주기성(cyclicality)과 극성(polarity)의 변화를 보이며 잦은 재발(recurrence)을 하는 만성 정신질환이다. 겉으로 드러나기 쉽기 때문에 이전에는 조증 삽화에 대한 관심이 높았으나 최근의 우울 삽화 또는 혼재성 삽화에 대한 연구 결과, 양극성 환자들이 평생 동안 조증 증상보다 우울 증상을 3배 더 많이 경험하며,^{1,2)} 임상적으로 평생 자살 유병율이 약 29%가 되는 등³⁾ 조증보다는 우울증상으로 더 고통을 받는 것으로 나타났다. 따라서 우울 삽화에 의한 환자의 고통이 조증 삽화보다 더욱 크며⁴⁾ 이는 심각한 환자의 사회적 기능장애로 이어진다.⁵⁾

현재 양극성 우울증의 진단에 단극성 우울증의 진단 기준을 동일하게 적용하고 있으며 단극성 우울증과 양극성 우울증이 서로 다른 질병인지 아닌지에 대한 논란에도 불구하고⁶⁾ 양극성 우울 삽화에 대한 고유한 약물 치료 없이 조증이나 단극성 우울증에 사용에 사용되는 약물을 거의 그대로 사용하고 있는 실정이다.

이러한 학문적 논란을 배제하더라도 양극성 장애 자체가 다양한 임상 경과를 보이기 때문에 약물 치료의 전략이 매우 다양할 수 있다. 이러한 이유로 임상 실제에서 다양하게 사용하고 있는 치료 전략을 포괄하고 한국의 실정에 맞는 치료 지침을 위해 2002년에 양극성 조증과 우울 삽화 및 급속순환에 대한 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2002, 이하 KMAP-BP 2002)을 최초로 개발하였으며,⁷⁻¹¹⁾ 2006년에는 개정판을 발간하였다.¹²⁻¹⁷⁾ 그러나 정신약물학의 발전은 매우 빠르게 진행되어 왔고 양극성 장애의 치료 경향도 새로운 사용 승인을 받은 약물이 나올 뿐 아니라 기분안정제의 개념 변화에 대한 논의가 있는 등 큰 변화가 있었다. 이에 2006년에 개정된 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006, 이하 KMAP-BP 2006)¹²⁻¹⁷⁾을 현재 상황에 맞게 재개정할 필요성이 대두되었다.

실무위원으로 선정된 본 저자들은 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2010, 이하 KMAP-BP 2010)의 방향을 KMAP-BP 2006과 같은 방식으로 진행하였다. KMAP-BP 2006과 같은 방식을 채택한 이유는 첫째, KMAP-BP

2006의 개발방법과 그에 따른 연구결과가 적절했다고 판단되었기 때문이다. 이전 적용가능성 조사에서도 신경정신과 전문의들 대부분은 알고리즘에 따라 약물투여를 했으며 그 효과도 만족할 정도였다. 둘째, 지난 4년의 시간동안 있었던 컨센서스의 변화를 정확히 파악하기 위해서는 개정 과정도 KMAP-BP 2006과 같은 틀에서 이루어져야 한다고 생각하였다. 설문 조사 결과를 분석한 후에는 이 결과를 바탕으로 국내의 문헌 검토와 실무위원의 토의를 통해 최종적으로 KMAP-BP 2010을 제작하였고 여기서는 이번에 새롭게 개정된 양극성 우울증의 약물 치료에 대한 결과와 그 동안의 국내에서의 변화 및 최근 연구 결과를 검토 및 비교해 보고자 한다.

연구대상 및 방법

2010년 개정 작업은 이전 연구와의 결과 비교를 위하여 기본적으로 이전 연구와 동일한 고안과 방법을 유지하였다.

설문지

2002년 및 2006년의 KMAP-BP와 마찬가지로 2010년 개정작업도 기본적으로 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000¹⁸⁾에 이용된 설문 방식을 사용하였다. The Expert Consensus Guideline Series for the Treatment of Bipolar Disorder(이하 ECG-BP)는 1996년, 2000년, 2004년 등 4년 간격으로 발표되었다. 처음 개발할 당시에는 ECG-BP에 이용된 설문 중에서 일부를 국문으로 번안하였고 필요에 따라 추가로 설문항목으로 제작하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2006을 기본으로 하여 문항 일부를 수정하였다. 특히 약물치료의 안정성과 특수 집단에 대한 설문을 추가하여 다양한 임상 상황에서 치료적 선택을 도와줄 수 있도록 하였다. 양극성 우울증의 초기 전략 및 약물 선택과 초기 반응이 부적절한 경우의 다음 전략 및 약물 선택 등 이전 연구에서 사용된 설문 문항과 항우울제의 유용성을 묻는 항목과 2형 양극성 우울증의 치료 전략에 관한 항목을 추가하여 모두 14개 항목에 대한 설문지를 제작하였다.

각 문항에 대한 적합성은 RAND Corporation의 9점 척도 수정판으로 평가하도록 하였다. 그리고 각 선택항목에 대하여 χ^2 -검증을 시행하여 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우(non-random distribution)에 합의가 있는 것으로 하였다. 선

택항목의 95% 신뢰도 구간(confidence interval, CI)에 근거하여 6.5점이 넘는 항목을 1차 선택, 3.5에서 6.5점 미만은 2차, 3.5점 미만은 3차 선택으로 구분하였다.

1차 및 2차 설문조사

검토 위원으로는 양극성장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 98명을 우선 선정한 후 참여 의사를 확인하였다. 이중 불참 의사를 보인 4명을 제외한 94명에게 설문지를 발송하였고 이중 65명(72.2%)이 회신하였다.

이 결과를 바탕으로 검토위원회를 개최하여 발표하였다. 여기서 설문지 제작 및 응답 상의 문제점이 지적되었고, 1차 조사 결과에 대한 다양한 의견이 제시되었다. 이 토론에서 문제가 제기되었던 여러 문항들에 대하여 실무위원들의 재토론이 있었고 다시 설문지 필요하다고 판단한 문항과 기존의 임상 연구 결과가 반영되지 않았던 문항들에 대해서 2차 설문 조사를 하였다. 양극성 우울증 부분에서는 1차 치료 전략을 묻는 질문에서 항정신병약물을 비정형과 정형 항정신병약물로 세분하여 다시 설문 조사 하였다.

실무위원회 토의 및 알고리즘 제작

결과가 논란의 여지가 있는 부분에 대해 검토위원회에서 토의를 하였으며, 최종 결정은 양극성장애 알고리즘 실무위원회에서 하였다. 연구결과에 의한 근거를 반영하여 양극성 우울증에 대한 KMAP-BP 2010을 제작하였다(그림 1).

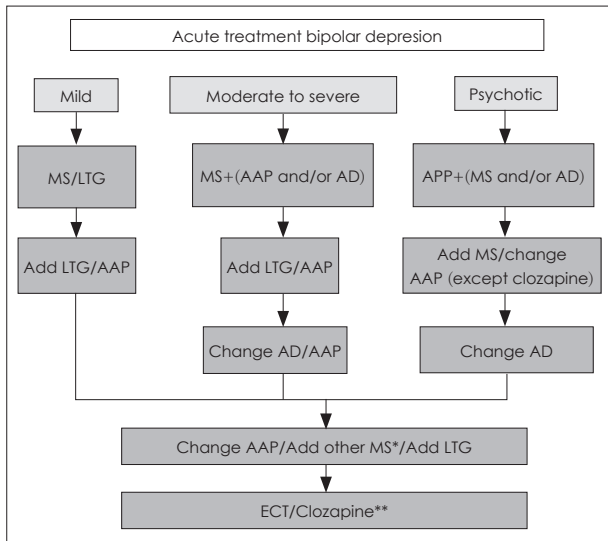


Fig. 1. Electroconvulsive therapy and benzodiazepine can be applied by clinician's decision in anytime. * : When adding other MS, discontinue one of the previous MS, ** : Clinicians should avoid combining carbamazepine and clozapine. AAP : atypical antipsychotics, AD : antidepressant, LTG : lamotrigine, MS : mood stabilizer, lithium and valproic acid, other MS : carbamazepine, topiramate, gabapentine.

결 과

양극성 우울증의 약물 치료 전략

초기전략

경도와 중증도의 우울증에 대한 1차 전략으로 기분조절제 또는 lamotrigine 단독 치료를 권장하였다. 정신병적 증상을 동반하지 않는 심한 우울증에는 '기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제'가 가장 높은 점수로 1차 선택 전략이었고, '기분조절제+비정형 항정신병약물'과 '기분조절제+항우울제' 역시 1차 선택으로 평가되었다. 정신병적 증상을 동반한 심한 우울증의 경우에도 '기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제'가 가장 높은 점수로 1차 선택 전략이었고, '기분조절제+비정형 항정신병약물', '비정형 항정신병약물+항우울제'도 1차 선택 전략으로 평가되었다(표 1).

첫 치료에 불충분한 반응을 보일 때 다음 단계의 전략

임상 양상에 상관없이 이미 사용하던 약물의 교체보다는 사용하지 않은 다른 약 추가를 선호하였다. 즉, 경도 및 중증도 우울삽화에서 '기분조절제 단독치료'에 반응이 불충분하면 lamotrigine 또는 비정형항정신병 약물을, '비정형 항정신병약물 단독치료'에 반응이 불충분하면 기분조절제 또는 lamotrigine을, 'lamotrigine 단독치료'에 반응이 불충분하면 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 추가를 권장하였다. '기분조절제와 항정신병약물과 병합치료'에 반응이 불충분하면 lamotrigine 추가를 권장하였으며, '기분조절제와 항우울제 병합치료'에 반응이 불충분하면 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 추가를 권장하였다.

정신병적 양상을 동반한 심한 우울삽화에서 '기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제' 또는 '기분조절제+비정형 항정신병약물'에 불충분한 반응을 보이는 경우에는 다른 기분조절제 또는 lamotrigine을 추가하는 것을 다음 전략으로 권장하였다.

Table 1. Initial treatment strategy for bipolar depression

Clinical manifestation	Initial treatment strategy
Mild and moderate	MS monotherapy LTG monotherapy
Severe depression without psychotic features	MS+AAP+AD MS+AAP MS+AD
Severe depression with psychotic features	AAP+MS+AD AAP+MS AAP+AD

AAP : atypical antipsychotics, AD : antidepressant, LTG : lamotrigine, MS : mood stabilizer

1형과 2형 양극성 우울증의 치료전략

1형과 2형의 양극성 우울증에 치료전략이 '같아도 관계없다'가 28.6%, '달라야 한다'가 71.4%로 나타났다. 2형 양극성 우울증에 대한 항우울제의 필요성은 2차 전략으로 선택되었다. 이때 선호하는 약물은 bupropion과 (es)citalopram이었다.

치료 저항성 양극성 우울증에서 전기경련요법(이하 ECT)의 적용시점

ECT는 자살의 위험이 높거나 신체적 질환이 있는 경우에도 시행할 수 있으나 충분한 약물치료 후에 고려하는 것이 일반적이다. 치료 저항성 우울증에서 3가지 이상의 기분조절제와 3가지 이상의 항우울제를 사용한 경우에 ECT를 고려하였다. 정신병적 증상을 동반한 심한 우울증처럼 증상이 더 심한 경우에는 2가지 기분조절제와 다른 계통의 2가지 항우울제를 사용한 후에 ECT를 고려하도록 권장하였다.

치료 저항성 양극성 우울증에 대한 새로운 접근

1차로 고려할 수 있는 새로운 전략으로는 ECT 또는 clozapine을 고려할 수 있으며 그 다음으로 계절성 우울증에 광선 치료 또는 경두개 자기 자극술(transcranial magnetic stimulation)을 적용하거나, 정신자극제, buspirone, 칼슘이온통로 차단제 등의 추가를 고려할 수 있다.

각 약물의 선택

기분조절제의 선택

Lithium, valproic acid와 함께 lamotrigine의 선호도가 높게 나타났다. Carbamazepine은 이전 연구와 마찬가지로 선호도가 높지 않았다.

비정형 항정신병약물의 선택

정신병적 증상이 없는 심한 우울증에는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine을 선호하였으며 정신병적 증상을 동반한 심한 우울증에서는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone을 선호하였다. 정형 항정신병약물은 3차 선택약물이었다.

항우울제의 선택

중등도의 우울증에는 bupropion과 (es)citalopram을, 심한 우울증에서는 bupropion 및 (es)citalopram과 paroxetine을 1차 약물로 선택하였다.

조증 유발 가능성이 가장 낮은 항우울제로 bupropion, 항우울 효과가 뛰어난 것으로 venlafaxine, mirtazapine, (es)citalopram, paroxetine, 그리고 효과와 안전성을 동시에 고려

하였을 때 (es)citalopram과 sertraline을 선택하였다. TCA는 가장 낮은 선호도를 보였다.

항우울제와 항정신병약물의 치료기간

약 70%가 기분조절제와 병합한 항우울제를 평균 5~16주를 사용 후에 중단할 것을 권장하였으며, 10~30%는 항우울제를 가능한 계속 유지한다고 하였다. 그리고 정신병적 증상이 있는 심한 우울증에서 항정신병약물을 8~22주까지 사용할 것을 권장하였다.

고 찰

초기 전략 : 단독 치료와 병합 치료

이번 연구 결과에서는 경도와 중등도의 우울증에 대하여 기분조절제 또는 lamotrigine 단독 치료를 권장하였지만 증상이 심한 경우에는 단독치료보다는 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 간의 병합을 권장하였다. 이는 2006년도 연구¹⁴⁾ 결과와 유사했다.

이상적인 기분조절제는 모든 삽화에 효과적이며 다른 삽화의 전환 또는 장기적인 재발을 예방할 수 있는 약물이다. 이런 약물이 존재한다면 굳이 병합치료를 고려할 필요가 없을 것이다. International Consensus Group(이하 ICG)¹⁹⁾은 양극성 우울증에서 lithium 단독치료의 근거 수준을 '카테고리 I'로 분류하였다. '카테고리 I'은 급성기뿐만 아니라 6개월 이상의 장기간 무작위 대조군 연구에서도 효과적인 약물을 의미한다. Lithium이 위약에 비하여 유의한 효과를 보이지 않았다는 연구 결과도 있지만,²⁰⁾ 8개의 연구를 체계적으로 검토한 결과 7개의 연구에서 lithium이 위약보다 효과적이었다는 연구 결과를 반영한 것으로 보인다.²¹⁾ 그러나 이 결과의 lithium 반응률도 평균 76%로 나머지 약 4분의 1에서는 반응이 부적절하였다. Valproate²²⁾와 carbamazepine²³⁾도 양극성 우울증에서 효과적이라고 보고되었지만 ICG에 의한 평가는 lithium에 비하여 근거 수준이 낮은 카테고리 III으로 분류됨으로써 양극성 우울증에 대한 고전적 기분조절제의 효과는 기대보다 높지 않다.

따라서 최근의 지침서에서는 환자의 임상 상황에 따라 기분조절제, 비정형 항정신병약물, 항우울제 등을 적절하게 병합하는 전략을 권장하고 있다.^{24,25)}

그러나 영국의 한 지침서는 간질 발작의 위험성 등을 고려하여 다약제 처방(polypharmacy)을 최소화 하도록 권고하였다.²⁶⁾ 따라서 약물 상호작용이나 간질 역치 저하 등과 같은 다약제 처방의 장단점을 충분히 고려하면 경도 또는 중등도의 우울 삽화인 경우 초기 치료전략으로 단독치료를 우선 고려할 수 있으며, 초기 전략에 치료 반응이 불충분하거나 증상이

심한 경우에 병합치료를 고려하는 것이 바람직할 것이다.

이러한 초기의 단독 또는 병합 치료에 반응이 불충분할 때 다음 전략으로 사용하던 약물의 교체보다는 다른 계열의 약물을 추가하는 전략을 권장하였다. 이는 이전 연구¹⁴⁾와 유사한 결과였다.

2형 양극성 우울증에 대한 항우울제의 평가는 2차 전략으로 나타나 항우울제 사용에 주의를 요하는 것으로 나타났다. 그러나 quetiapine,²⁷⁾ SSRI²⁸⁾가 효과적이라는 연구가 있지만, 임상적 중요성에도 불구하고 2형 양극성 장애는 1형에 비하여 상대적으로 활발한 연구가 진행되지 않고 있다. 2형 양극성 우울증에 대한 기분 조절제와 항우울제 등의 효과를 입증하기 위해서는 향후 잘 고안된 대규모 연구가 필요하다.

Lamotrigine의 선호도 증가

이번 연구결과 가장 두드러진 특징 중의 하나이다. lamotrigine은 양극성 우울증의 유지치료를 위한 특이적인 약물로서의 잠재 가능성이 높다. 양극성 우울증 환자에서 18개월 간의 연구에서 lamotrigine군이 우울 증상의 재발이 되기까지의 시간을 위약군에 비해 유의하게 연장시켰다.^{29,30)} 이 2가지 연구 자료를 합쳐서 시행한 메타분석에서도 위약에 비해 우울증으로 인해 치료를 받기까지의 시간을 더 연장하는 것으로 보고하였다.³¹⁾

이러한 연구 결과를 바탕으로 미국 FDA에서 양극성 장애의 재발 방지에 사용허가를 받았다. 그러나 양극성 우울증에 대해서는 5개의 무작위 대조군 연구 중 한 연구에서만 유의한 효과가 입증되었으며,³²⁾ 이후 이 5가지 연구를 합친 1,072명의 메타분석 결과 양극성 우울증에 lamotrigine이 효과가 있었음을 보고³³⁾하여 그 사용 범위가 넓어질 수 있는 가능성을 보였다.

항정신병약물

비정형 항정신병약물 중에서 olanzapine과 quetiapine에 대한 연구 결과가 보고되었다. 2003년에 시행한 대규모 무작위 대조군 연구에서 olanzapine 단독 또는 fluoxetine과의 병합 치료가 위약에 비하여 유의한 항우울 효과를 보였다.³⁴⁾ 또한 양극성 우울증 환자에서 lithium²⁰⁾이나 paroxetine³⁵⁾은 위약과 유의한 차이를 나타내지 못했지만 quetiapine은 위약에 비하여 유의한 효과를 보였다. Quetiapine의 항우울 효과는 quetiapine의 중간 대사물인 norquetiapine의 노르에피네프린 수송체, 세로토닌 2A에 대한 높은 친화력과 관련이 있는 것으로 생각된다.³⁶⁾ 이러한 연구 결과를 반영하듯 국내 전문가 검토위원회도 quetiapine과 olanzapine을 1차 선택 항정신병약물로 권장하였다.

한편, 양극성 우울증에 대한 aripiprazole의 단독치료 연구

에서 위약에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에³⁷⁾ aripiprazole 단독 치료를 권장하지 않는 근거 중심의 지침서도 있다.²⁴⁾ 그러나 치료에 반응하지 않는 양극성 우울증 환자에게 aripiprazole을 부가한 연구에서 유의한 효과를 보인 결과³⁸⁾가 보고되었고, 최근의 양극성 장애에 대한 aripiprazole 임상 연구를 메타 분석한 결과에 의하면, 양극성 우울증에 대한 효과는 미비했지만(effect size=0.17) 유의하였다.³⁹⁾ aripiprazole의 양극성 우울증에 대한 효과의 유무를 결정하기 위해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보이지만, 국내 전문가들은 양극성 우울증에 aripiprazole의 사용을 권장하였다. 이는 양극성 우울증에 대한 뚜렷한 효과는 부족하지만, 주요우울증의 추가요법 등 이후 연구 결과를 고려하여 aripiprazole의 잠재적 효과를 기대하는 것으로 생각된다.

양극성 우울증에서의 항우울제의 사용

양극성 우울증에 대한 항우울제의 사용에 대한 찬반 논쟁이 매우 격렬하다. 항우울제 사용으로 인한 이점이 없거나,⁴⁰⁻⁴²⁾ 오히려 항우울제를 사용하면 조증 유발 가능성이 증가하거나,⁴³⁾ 급속 순환을 가속화(cycling acceleration)시키고,⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 자살 위험성을 증가시킨다⁴⁷⁻⁴⁹⁾는 연구 결과들이 양극성 우울증에서 항우울제 사용에 부정적인 근거들이다.

반면에 양극성 우울증에서 항우울제의 사용을 지지하는 연구들도 보고되고 있다. 항우울제가 효과적이지 않다는 연구결과가 반드시 임상에서 효과가 없다는 것을 의미하지는 않으며,⁴⁷⁾ 항우울제를 사용해도 조증 유발 위험성에 영향을 미치지 않고,⁵⁰⁻⁵²⁾ 항우울제의 조기 중단이 우울 증상을 재발시키기 때문에 항우울제 사용이 치료에 도움이 되며,^{53,54)} 또한 항우울제가 우울 증상의 재발 방지에 효과가 있다⁵⁵⁾는 주장이 있다. 이 외에도 18개의 연구를 검토한 결과 항우울제가 양극성 장애에서 치료적 이점이 있다고 보고하고 있다.⁵⁶⁾ 요약하면 양극성 우울증 환자에서 과거에 우려하던 것만큼 항우울제의 위험성이 높지 않으며, 치료 탈락율과 우울증 재발율을 낮추는 등 치료에 긍정적인 영향을 줄 수 있어 항우울제가 갖는 이점을 과소평가하지 않는 것이 좋겠다는 주장이다.

대부분의 지침서에서는 항우울제 단독치료를 권장하고 있지 않다. 그러나 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE) 지침서²⁴⁾는 기존에 항조증 약물을 사용하지 않던 환자에게 항우울제를 단독으로 사용할 수 있지만, 단독으로 사용할 때에 조증으로의 전환 위험성과 항조증 약물을 병합하면 얻는 이점에 대하여 환자에게 충분히 설명을 해야 하며, 항우울제를 단독으로 복용하는 환자를 주의 깊게 경과 관찰을 해야한다고 권장하고 있다. 그러나 급속 순환, 최근의 경조증 삽화, 기능에 장애가 올 정도의 빠른 기분 변동이 있는 환자에서는 역시 단독 사용을 금지할 것을 명

시하였다.

결국 각각도로 항우울제의 장단점을 적절하게 평가하여 환자 개개인마다 최선의 결정을 내리는 것만이 적절한 방법으로 생각한다.

결 론

양극성 장애의 우울 삽화에 대한 임상적 관심이 증가되고 있으며 이를 반영하듯 국내뿐만 아니라 국외에서도 양극성 장애의 치료 지침서가 만들어지고 새로운 연구 결과와 임상 실제의 반영을 위해 개정되고 있다. 국내에서도 2002년 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서가 제작된 이래로 2006년에 이어 이번에 4년 만에 재개정 되었다.

이번 연구에서 양극성 우울증의 초기 약물 치료 전략으로 경도와 중등도의 우울증은 기분조절제 또는 lamotrigine의 단독치료를, 심한 우울증에서는 기분조절제, 비정형 항정신병약물, 항우울제 중에서 2가지 또는 3가지의 병합치료를 권장하였다.

이번 연구에서 두드러진 점은 고전적 기분조절제와 함께 lamotrigine과, quetiapine과 olanzapine 등 비정형 항정신병약물에 대한 선호도와 기대치가 많이 증가하였다는 점이다.

그러나 양극성 우울증에 대한 항우울제의 사용에 있어서 단극성 우울증에서와는 다르게 조심스러운 면을 보여주고 있었다. 효과와 안전성을 동시에 고려하였을 때에 (es)citalopram과 sertraline이 가장 높은 선호도를 보였다.

또한 2형 양극성 우울증의 치료 전략이 1형과 달라야한다고 생각은 하지만 구체적인 전략 수립을 위해 향후 체계적인 연구가 필요하다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 우울 삽화 · 약물치료 알고리즘 · 개정.

REFERENCES

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:531-535.
- Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gastó C, Nieto E, Otero A, et al. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:407-409.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003;64:680-690.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322-1330.
- Bahk WM, Jon DI. *Bipolar Disorder*. Sigma Press;2009. p.272-289.
- Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I). *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- Shin YC, Min KJ, Jon DI, Yoon BH, Bahk WM. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (II): Manic episode. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:223-230.
- Min KJ, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kwon JS, Bahk WM. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (III): Depressive episode. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:336-346.
- Jon DI, Yoon BH, Min KJ, Shin YC, Kwon JS, Bahk WM. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (IV): Rapid cycling. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:44-50.
- Yoon BH, Jon DI, Shin YC, Min KJ, Kwon JS, Bahk WM. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (V): Comparisons with other treatment guidelines. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:162-174.
- Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (I). *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:349-361.
- Shin YC, Bahk WM, Kim W, Cho HS, Seo JS, Min KJ, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (II): Manic Episode. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:362-373.
- Min KS, Bahk WM, Seo JS, Ha KS, Jon DI, Lee E, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (III): Depressive Episode. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:436-448.
- Jon DI, Bahk WM, Lee E, Yoon BH, Chung SK, Kim W, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (IV): Rapid Cycling. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:449-455.
- Yoon BH, Bahk WM, Bae SO, Chung SK, Kim W, Shin YC, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (V): Maintenance Therapy. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:528-537.
- Yoon BH, Bahk WM, Bae SH, Jon DI, Min KJ, Shin YC, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (VI): Comparisons with Other Treatment Guidelines. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19:5-18.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Special Report*;2000. p.1-104.
- International Consensus Group. International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1632-1646.
- 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.
- Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1995;40:533-44.
- Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:84-88.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986;143:29-34.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 38. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care. www.nice.org/CG038.
- 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.
- Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British

- Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-388.
- 27) Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:198-211.
 - 28) Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 2006;92:205-214.
 - 29) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
 - 30) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-1024.
 - 31) Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-441.
 - 32) Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008;10:323-333.
 - 33) Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
 - 34) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-1088.
 - 35) McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163-174.
 - 36) Goldstein J, Nyberg S, Takano A, Grimm S, Gulyas B, McCarthy D. PET-measured D2, 5HT2A, and NET occupancy by quetiapine and n-desalkyl-quetiapine (norquetiapine) in nonhuman primates. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2007;11:322.
 - 37) Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:113-120.
 - 38) Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open-label study of aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008;110:70-74.
 - 39) Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2010.
 - 40) Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-1722.
 - 41) Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164:1348-1355.
 - 42) Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatrica Scand* 2008;118:347-356.
 - 43) Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of "switching" in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1711-1717.
 - 44) Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130-1138.
 - 45) Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:902-907.
 - 46) Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987;144:1403-1411.
 - 47) Goldberg JF, Garno JL, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999;56:75-81.
 - 48) Goldberg JF, Allen MH, Miklowitz DA, Bowden CL, Endick CJ, Chessick CA, et al. Suicidal ideation and pharmacotherapy among STEP-BD patients. *Psychiatry Serv* 2005;56:1534-1540.
 - 49) Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 2. The impact of antidepressants. *J Affect Disord* 2007;103:13-21.
 - 50) Bauer M, Rasgon N, Grof P, Glenn T, Lapp M, Marsh W, et al. Do antidepressants influence mood patterns? A naturalistic study in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21:262-269.
 - 51) Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelisiotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer vs an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:124-126.
 - 52) Amsterdam JD, Wang C, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: A randomized, parallel group, open-label trial. *J Affective Disord* 2009;112:219-230.
 - 53) Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-1547.
 - 54) Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute remission from bipolar depression on rates of depressive relapse on 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252-1262.
 - 55) Fu AZ, Christensen DB, Hansen RA, Liu GG. Second-generation antidepressant discontinuation and depressive relapse in adult patients with bipolar depression: Results of a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2006;28:979-989.
 - 56) Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1307-1318.