

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 : 조증 삽화

인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소¹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실², 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실⁴, 건국대학교 의과대학 정신과학교실⁵, 중앙대학교 의과대학 정신과학교실⁶, 연세대학교 의과대학 정신과학교실⁷, 한림대학교 의과대학 정신과학교실⁸, 서울대학교 의과대학 정신과학교실⁹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소¹⁰, 서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉¹¹, 국립나주병원¹²

김 월¹ · 신영철² · 박원명³ · 주연호⁴ · 서정석⁵ · 민경준⁶
이 은⁷ · 전덕인⁸ · 안용민⁸ · 이정구¹⁰ · 김병수^{4,11} · 윤보현¹²

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010 : Manic Episode

Won Kim, MD¹, Young Chul Shin, MD², Won-Myong Bahk, MD³, Yeon Ho Joo, MD⁴,
Jeong-Seok Seo, MD⁵, Kyung Joon Min, MD⁶, Eun Lee, MD⁷, Duk-In Jon, MD⁸,
Yong Min Ahn, MD⁹, Jung Goo Lee, MD¹⁰, Byungsu Kim, MD^{4,11} and Bo-Hyun Yoon, MD¹²

- ¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea
- ²Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea
- ³Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
- ⁴Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea
- ⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, 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
- ¹²Naju National Hospital, Naju, Korea

ABSTRACT

Objective : The pharmacotherapy of bipolar disorder has many difficulties such as various clinical feature according to each episode, recurrence, breakthroughs, treatment resistance, switching and worsening of its course. Recent rapid development and research of bipolar disorder and psychopharmacology, including atypical antipsychotics and new anticonvulsants, make it more difficult to choose the appropriate pharmacological options. Therefore, we decided to revise the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006 (KMAP-BP 2006) in order to provide more proper guideline for clinicians. **Methods :** Like the previous version, KMAP-BP 2006, we performed the first survey using questionnaire comprising 40 special clinical situations and 1151 selection item. Sixty-five members of the review committee completed the first survey. After the discussion of the results at the review committee meeting, we performed the second adjunctive survey. Finally, the executive committee analyzed the results and discussed the final production of algorithm considering scientific evidence. **Results :** The first-line pharmacotherapeutic strategy for acute manic episode is combination of mood stabilizer and atypical antipsychotics, and it is the treatment of choice. Valproic acid and lithium is chosen for the preferred mood stabilizer of the first-line treatment of acute manic episode. Atypical antipsychotics is more widely accepted than before, as the effective medication for all subtypes of manic episodes. **Conclusion :** Compared with the previous version, we find out that 'treatment of choice' increases and 'no-consensus' decreases in this revision. These suggests that the many

투고일자 : 2011년 2월 22일 / 심사일자 : 2011년 4월 12일 / 게재확정일자 : 2011년 4월 13일
 교신저자 : 신영철, 110-746 서울 종로구 평동 108 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실
 전화 : (02) 2001-2541 · 전송 : (02) 2001-1848 · E-mail : yshin523@hanmail.net
 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

clinicians agree with others in the treatment of acute manic episode, and the pharmacotherapy of manic episode become more obvious than before. Newer agents such as aripiprazole and lamotrigine gains more awareness in the treatment of bipolar disorder. We expect this algorithm may provide clinicians good information and help about the treatment of bipolar disorder, manic episode. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:87-9)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Manic episode · Pharmacotherapy · Algorithm.

서 론

정신과 치료에 있어서 약물치료는 임상사의 판단에 의해 결정되고, 임상사의 판단은 환자 상태에 대한 평가와 약물에 대한 경험이 밑바탕이 된다. 그러나 최근에는 정신과 영역에서 쓰일 수 있는 새로운 약물들이 많이 개발되고 있어서 임상사의 주관적 경험과 지식만으로는 약물 선택에 상당한 어려움이 있을 수 있다. 물론 정신약물학의 기초 및 임상 연구가 활발히 진행되고 있어 임상사의 판단에 도움을 주고 있지만 임상사의 개인이 수많은 연구들을 수집하여 객관적으로 평가하고 이용하기는 쉽지가 않다.

이런 문제를 극복하기 위해서 몇몇 국가에서는 이미 전문가들에 의해 주요 정신 장애에 대한 약물치료 알고리즘이 개발되어 이용되고 있다.¹⁻⁶⁾ 그러나 외국의 자료를 그대로 우리나라에 적용하기에는 문제가 많다. 나라마다 약물에 대한 인종간의 특성, 사회경제적인 여건, 정신보건법, 정신병의 장애 등급화, 의료 보험 정책 등의 진료 환경이 서로 다르고 국내의 제한된 임상연구 여건, 임상사의 진료행위특성 등이 반영되지 못한 지침은 효용성이 매우 떨어지기 때문이다. 이에 따라 우리나라에서도 2002년에 ‘대한정신약물학회’와 ‘대한정신분열병학회’가 공동으로 양극성 장애와 정신분열병에 대한 한국형 약물치료 알고리즘을 최초로 개발하여 적용가능성(feasibility) 연구도 시행하였고, 2006년에는 개정판을 발간하였다.⁷⁻¹²⁾ 그러나 2006년 이후 정신약물학의 발전은 매우 빠르게 진행되었고 양극성 장애의 치료 경향도 새로운 사용 승인을 받은 약물이 나올 뿐 아니라 기분안정제의 개념 변화에 대한 논의가 있는 등 큰 변화가 있었다. 이에 2006년의 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006, 이하 KMAP-BP 2006)¹³⁾을 현재 상황에 맞게 개정할 필요성이 대두되었다.

양극성 장애는 다른 정신 장애에 비해 임상 양상이 매우 다양하여 적절한 치료의 선택이 쉽지 않은 특성을 지닌다.¹⁴⁾ 삽화의 종류도 많고 아형이 다양하다. 더욱이 증상의 심한 정도에 따라서도 분류할 수 있으며 거기에 덧붙여서 각종 특정 양상(specifier)까지 생각한다면 양극성 장애를 치료함에 있어 고려해야 할 임상 상황이 너무 많아 치료 선택을 어렵게 한다. 전통적인 기분 조절제 lithium과 carbamazepine, divalproex는 그동안 조증 치료에 기본적으로 사용되었지만 치료 효과

가 임상양상에 따라 다르고 약물의 부작용도 약물 선택에 상당한 제한점이 된다. 그러나 최근에는 기존의 기분조절제 외에 lamotrigine, topiramate 등의 새로운 항경련제들과 olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole 등의 비정형 항정신병약물이 양극성 장애에 효과가 있는 것으로 알려지고 있으며 잘 디자인된 연구에 의한 신뢰성 높은 결과들이 속속 발표되고 있다. 그러므로 양극성 장애를 치료할 수 있는 선택의 폭은 과거에 비해 매우 넓어졌으며 양극성 장애를 극복할 가능성은 더욱 높아졌다고 본다. 한편으로 이러한 약물의 다양성은 임상의로 하여금 치료의 결정을 어렵게 하고 사람마다 상이한 치료를 받을 수 있다는 문제를 야기하기도 한다.

이렇게 치료 방침의 변화와 더불어 양극성 장애의 진단과 평가에 대한 변화도 최근 들어 매우 활발하다. 그동안 간과되었던 양극성 우울증에 대한 관심이 높아지면서 주요 우울 장애로 진단되었던 많은 환자들이 양극성 장애로 재진단되고 있고, 양극성 장애 제 II형의 진단도 늘어났으며 임상사들이 흔재성 삽화와 급속순환형에 이전보다 많은 관심을 가지고 평가하고 있는 추세이다. 이런 이유들로 인해 양극성 장애의 치료 원칙과 경향은 빠르게 변화하고 있다. 그러므로 본 저자들은 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘의 재개정 작업을 시행하였다.

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. 먼저 검토위원으로 선정된 전문가들을 대상으로 양극성 장애 치료에 대한 1차 설문 조사를 시행하였고 의견일치가 되지 않거나 미진한 부분에 대하여 다시 2차 설문 조사를 시행하였다. KMAP-BP 2006과 같은 방식을 채택한 이유는 첫째, KMAP-BP 2006의 개발방법과 그에 따른 연구결과가 적절했다고 판단되었기 때문이다. 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 국내외 문헌검토와 실무위원의 토의를 통해 최종적으로 KMAP-BP 2010을 제작하였다. 본 고에서는 이 결과 중에서 조증 삽화의 조

사 결과와 약물치료 알고리즘에 대해 다루고자 한다.

대상 및 방법

설문지의 개요와 해석 방법

2002년 및 2006년의 KMAP-BP와 마찬가지로 2010년 개정작업도 기본적으로 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000(6)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. 조증 부분에서 2006년의 설문지와 달라진 점은 항정신병약물을 정형 항정신병약물과 비정형 항정신병약물로 구분하여 검토위원들이 선택을 더 명확히 할 수 있도록 한 점이다.

각 선택 항목에 대하여 우선 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9) 사이에 분포의 차이가 있는지를 χ^2 -검증을 통해 알아봄으로써 의견의 일치도 유무를 결정하였다. 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우에 합의가 있는 것으로 하고, 무작위 분포하는 경우는 합의가 없는 것(non-consensus)로 하였다. 또한 선택 항목의 95% 신뢰도 구간(confidence interval, CI)에 근거하여 각 선택 항목을 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice), 2차/대체 선택(second-line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-line/usually inappropriate)의 3가지 범주로 구분하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다.

검토위원의 선정

검토위원회를 구성하기 위해 우선 양극성장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 98명을 우선 선정된 후 참여 의사를 확인하였다. 이중 불참 의사를 보인 4명을 제외한 94명에게 설문지를 발송하였다. 여러 진료상황을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 정신과 전문병원, 개원가의 전문의를 적절한 비율로 정하였고, 가급적 2006년 연구에 참여

하였던 사람을 우선적으로 참여하도록 하였다. 94명 검토위원 가운데 대학병원 소속이 66명, 종합병원 소속이 6명, 정신과 전문병원 소속이 12명, 개원가가 10명이었다. 이 중 총 65명(69.1%)이 설문에 답하였으며 대학병원 소속이 45명, 종합병원 소속이 6명, 정신과 전문병원 소속이 10명, 개원가가 4명이었다.

1차 설문 조사의 실행

설문지는 총 40가지의 특수한 임상 상황과 여기에 부수적으로 나누어지는 311가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 1,151개의 치료적 선택 문항으로 구성되었다. 설문지의 40가지 임상 상황 중에 37가지에서는 검토위원의 의견일치도를 조사하기 위해 각 처치의 적절성을 9점 척도로 평가하게 되어 있다. 2006년판에 비해 다양한 임상 상황이 추가되었다. 조증 부분(경조증 포함)에서는 10가지 임상 상황 하에 28가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 153개의 치료적 선택 문항으로 구성되었다. 구체적인 문항과 평가 방법, 검토위원의 선정 등에 대해서는 저자들이 발표한 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서 2010⁵⁾를 참고하기 바란다.

검토위원회와 2차 설문지의 제작

본 연구자들은 1차 설문 조사의 결과를 검토위원회의를 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 설문지가 필요하다고 판단한 문항과 기존의 임상 연구 결과가 반영되지 않았던 문항들에 대해서 2차 설문 조사를 하였다. 2차 설문 조사는 2가지 질문에 대한 추가 조사였는데, 조증 부분에는 해당이 없어 여기서 기술하진 않겠다.

실무위원회의 토의

2차 설문 조사 결과의 분석이 끝난 후 실무위원들은 1, 2차 설문 조사 결과를 통합하고 기존의 국내의 임상 연구 결과나 종설을 근거로 하여 충분한 논의를 하였으며 이를 바탕으로 알고리즘에 반영할 약물 치료 지침을 결정하였다.

결 과

1차 설문 조사 결과

조증의 첫 삽화 시 초기 전략

치료방법의 선택

검토위원들은 3가지 유형의 조증의 모든 경우에 기분조절제

와 함께 비정형 항정신병약물을 사용하는 것을 압도적으로 선호하였다. 특히 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료는 모든 경우에서 최우선치료(treatment of choice)로 선정되었다. 기분조절제와 정형 항정신병약물의 병합치료는 3가지 유형의 모든 조증에서 하위 2차 전략으로 선택되었다.

기분조절제 단독 사용은 유쾌성 조증에서 상위 2차 전략으로 선택되었고, 혼재성 혹은 불쾌성 조증에서는 하위 2차 전략으로 선택되었으나 정신병적 조증에서는 3차 전략으로 선호도가 낮았다. 비정형 항정신병약물 단독 사용은 정신병적 조증의 경우에 상위 2차 전략으로 선택되었고, 유쾌성 조증과 혼재성 혹은 불쾌성 조증에서는 하위 2차 전략으로 선택되었다. 이에 반해 정형 항정신병약물 단독 사용은 모든 경우에서 3차 전략으로 낮게 평가되었다(표 1).

기분조절제의 선택

Valproic acid는 모든 경우에 있어서 1차 약물로 선택이 되었고 lithium도 모든 경우에 있어서 1차 약물로 선택되었다. 유형별로 살펴보면 유쾌성 조증의 경우 두 약물 모두 1차 약물로 선택되었고, valproic acid의 선호도가 8.0±0.9점, lithium의 선호도가 7.9±1.4점으로 선호도도 비슷하였다. 혼재성 혹은 불쾌성 조증의 경우에는 valproic acid의 선호도가 8.1±1.1점으로 높았고, 검토위원의 50% 이상이 9점을 주어 최우선치료로 선택되었다. lithium은 선호도가 7.1±1.5점으로 valproic

acid보다는 선호도가 약간 낮았지만 1차 약물로 선택되었다. 정신병적 조증의 경우에도 두 약물 모두 1차 약물로 선택되었으나 valproic acid의 선호도 8.0±1.1점, lithium의 선호도가 7.6±1.3점으로 valproic acid의 선호도가 약간 높았다.

Carbamazepine은 모든 경우에서 1차 약물이 아니고 2차 약물로 선택되었다. 또한 lamotrigine은 유쾌성 조증과 혼재성 혹은 불쾌성 조증에서 하위 2차 약물로 선택되었으나 topiramate는 모든 경우에서 3차 약물로 선호도가 높지 않았다(표 2).

항정신병약물의 선택

검토위원들은 대부분의 경우에 기분조절제와 함께 항정신병약물의 사용을 선호하였다. 이 때 어떤 항정신병약물을 선호하는가에 대한 조사 결과, 모든 경우에서 olanzapine, quetiapine, risperidone이 1차 약물로 선택되었다. 특히 olanzapine은 정신병적 조증에서 최우선치료로 선택되었다. aripiprazole, ziprasidone, amisulpride, zotepine 등의 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 선택되었다. 이들 중 aripiprazole과 ziprasidone은 모든 경우에서 상위 2차 약물이었고, amisulpride는 정신병적 조증에서 상위 2차 약물이었다. 정형 항정신병약물은 정신병적 조증에서 2차 약물로 선택되었으나, 유쾌성 조증이나 혼재성 혹은 불쾌성 조증에서는 3차 선택 약물이었다.

Table 1. Treatment strategies of acute manic episode

| | First-line treatment | High second-line treatment | Low second-line treatment |
|--------------------------|----------------------|----------------------------|--|
| Euphoric mania | MS+AAP | MS monotherapy | AAP monotherapy MS+TAP |
| Mixed or dysphoric mania | MS+AAP | | MS monotherapy* AAP monotherapy MS+TAP |
| Psychotic mania | MS+AAP | AAP monotherapy | |
| Hypomania | MS monotherapy | AAP monotherapy MS+AAP | MS+TAP |

* : No-Consensus. MS : Mood stabilizer, AAP : Atypical antipsychotics, TAP : Typical antipsychotics. Boldface represents 'treatment of choice'

Table 2. Preferred mood stabilizer for the treatment of acute manic episode

| | First-line mood stabilizer | High second-line mood stabilizer | Low second-line mood stabilizer |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|
| Euphoric mania | Valproic acid Lithium | | Carbamazepine Lamotrigine |
| Mixed or dysphoric mania | Valproic acid Lithium | Carbamazepine | Lamotrigine |
| Psychotic mania | Valproic acid Lithium | Carbamazepine | |
| Hypomania | Lithium Valproic acid | | Carbamazepine Lamotrigine Topiramate |

MS : Mood stabilizer. Boldface represents 'treatment of choice'

Table 3. Preferred atypical antipsychotics for the treatment of acute manic episode

| | First-line mood stabilizer | High second-line mood stabilizer | Low second-line mood stabilizer |
|--------------------------|---|--|------------------------------------|
| Euphoric mania | Olanzapine Quetiapine Risperidone | Aripiprazole Ziprasidone | Amisulpride Zotepine |
| Mixed or dysphoric mania | Olanzapine Quetiapine Risperidone | Aripiprazole Ziprasidone | Amisulpride Zotepine |
| Psychotic mania | Olanzapine Risperidone Quetiapine | Aripiprazole Ziprasidone Amisulpride | Zotepine Typical antipsychotics |
| Hypomania | Quetiapine Olanzapine Aripiprazole Risperidone | Ziprasidone Amisulpride | Zotepine |

경조증에서는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물로 선택되었고, ziprasidone, amisulpride가 상위 2차 약물로, zotepine이 하위 2차 약물로 선택되었다 (표 3).

초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계

두 번째 기분조절제의 추가

초기 치료에 반응이 좋지 않으면 사용하고 있던 기분조절제에 덧붙여 다른 기분조절제를 추가할 필요가 있다. 이런 경우 검토위원들은 현재 lithium을 사용하고 있는 경우에는 valproic acid를 현재 valproic acid를 사용하고 있는 경우는 lithium을 1차로 선택한다고 답하였고 이는 모두 최우선치료로도 선택되었다. 현재 carbamazepine이나 lamotrigine, topiramate를 사용하고 있는 경우에도 추가할 약물로는 lithium 또는 valproic acid가 1차 약물로 선택되었는데, 이 중 lithium은 최우선치료였다.

다른 약물에 추가할 약물로서 carbamazepine은 상위 2차 선택으로 구분되었고, lamotrigine과 topiramate는 하위 2차 선택으로 구분되었다.

항정신병약물의 교체

기분조절제와 항정신병약물을 병합투여할 때 치료 효과가 없다면 항정신병약물을 교체해 보는 것이 고려될 수 있다. 검토위원들은 초기 항정신병약물에 대해 전혀 반응이 없는 경우 10~20일 정도 기다려 볼 것을 권유하였고, 부분적인 반응을 보일 경우 2~4주정도 기다린 후 필요시 다른 항정신병약물을 추가하거나 교체할 것을 권유하였다.

또 초기 사용한 항정신병약물의 종류와 상관없이 비정형 항정신병약물로 교체하는 것을 1차적으로 선호하였다. 비정형

항정신병약물을 추가하는 것도 상위 2차 선택으로 구분되었다. 정형 항정신병약물을 사용 중일 때 다른 정형 항정신병약물로 교체하는 것은 하위 2차 선택이었고, 비정형 항정신병약물을 사용 중일 때 다른 정형 항정신병약물을 추가하는 것도 하위 2차 선택으로 구분되었다.

지속적인 치료 저항을 보이는 조증 : Lithium과 divalproex의 병합사용에도 불충분한 반응을 보이는 경우

Lithium과 valproic acid, 1개의 항정신병약물의 병용을 포함한 4~6주간의 치료에도 불구하고 조증 증상이 지속되는 경우에 대해 검토위원들은 현재 약물을 유지하면서 다른 항정신병약물을 추가할 것을 1차 선택으로 가장 많이 권유하였고, 그 다음으로는 ECT를 권유하였다. ECT는 정신병적 조증에서는 1차 선택이었으나, 정신병적 증상이 동반되지 않은 조증에서는 상위 2차 선택이었다. 현재 사용중인 기분조절제를 감량, 중단 후 다른 기분조절제를 추가한다는 답이 그 다음의 선호도를 보였고, 현재 약물을 그대로 유지하면서 기분조절제를 추가한다는 답이 그 뒤를 이었다. 항정신병약물을 감량, 중단 후 다른 기분조절제를 추가한다는 답이 가장 선호도가 낮았다.

추가할 약물의 선택에는 clozapine과 carbamazepine이 가장 높은 선호도를 보여 상위 2차 약물로 구분되었고, lamotrigine과 topiramate는 하위 2차 약물이었다.

경조증의 치료전략

치료방법의 선택

경조증에서는 기분조절제 단독 사용이 1차 전략으로 선택되었다. 비정형 항정신병 약물 단독 사용은 상위 2차 전략으로, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합사용도 상위 2

차 전략으로 선택되었다. 기분조절제와 정형 항정신병약물의 병합사용은 하위 2차 전략이었다.

기분조절제의 선택

경조증에서는 lithium과 valproic acid가 모두 1차 약물로 선택되었고, carbamazepine, lamotrigine, topiramate가 모두 하위 2차 약물로 분류되었다.

항정신병약물의 선택

경조증에서는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물로 선택되었고, ziprasidone, amisulpride가 상위 2차 약물로, zotepine이 하위 2차 약물로 선택되었다.

알고리즘의 제작

저자들은 최종적으로 알고리즘을 제작하기 위해 설문 조사에서 나온 자료 중 결정점(decision point)이 되는 상황에 관한 문항을 우선 선정하였고, 이를 근간으로 하여 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 개정판을 제작하였다(그림 1). 단, 임상 연구의 부족 등으로 인한 전문가의 견해가 잘 모아지지 않은 부분과 검토위원회에서 문제가 제기된 부분은 실무위원회의 충분한 논의를 거쳐서 보완하였다.

고찰

조증의 첫 삽화 시 초기 전략

조증은 임상양상에 따라 여러 유형으로 분류될 수 있고 각 유형에 따라 치료적 접근이 다를 수 있기 때문에 다양한 형태의 알고리즘이 만들어 질 수 있다. 실무위원회에서는 문헌 고찰과 토의를 거쳐 조증의 유형을 윤패성 조증, 혼재성(또는 불패성) 조증, 정신병적 조증의 세 아형으로 구분하고, 경조증을 따로 추가하여 알고리즘을 만들기로 하였다.

조증 첫 삽화의 초기 치료 전략으로는 3가지 아형 모두에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 모두 최우선치료(treatment of choice)로 선택된 것이 이번 개정판에서의 특징이다. 2006년에는 정신병적 조증의 경우에만 이 병합치료가 최우선치료였고, 다른 유형의 조증삽화에서는 단독 치료의 선호도가 이번 개정판에 비해 높았다. KMAP-BP 2006에서는 기분조절제와 항정신병약물의 병합치료가 정신병적 조증에서만 최우선 치료로 평가되었고, 윤패성 조증이나 혼재성 조증에서는 1차 치료전략으로 평가되었다. 이는 당시 설문 문항이 항정신병약물을 정형 및 비정형으로 구분하지 않고 질문했기 때문에 평가에 영향을 받았을 것으로 판단된다. 또한 비정형 항정신병약물들이 조증 삽화에서 효과를 보인다는 연구가 늘어나면서 전문가들의 선호도가 높아지고, 조증 삽화에 대한 초기 치료에 대해서 검토위원들의 합

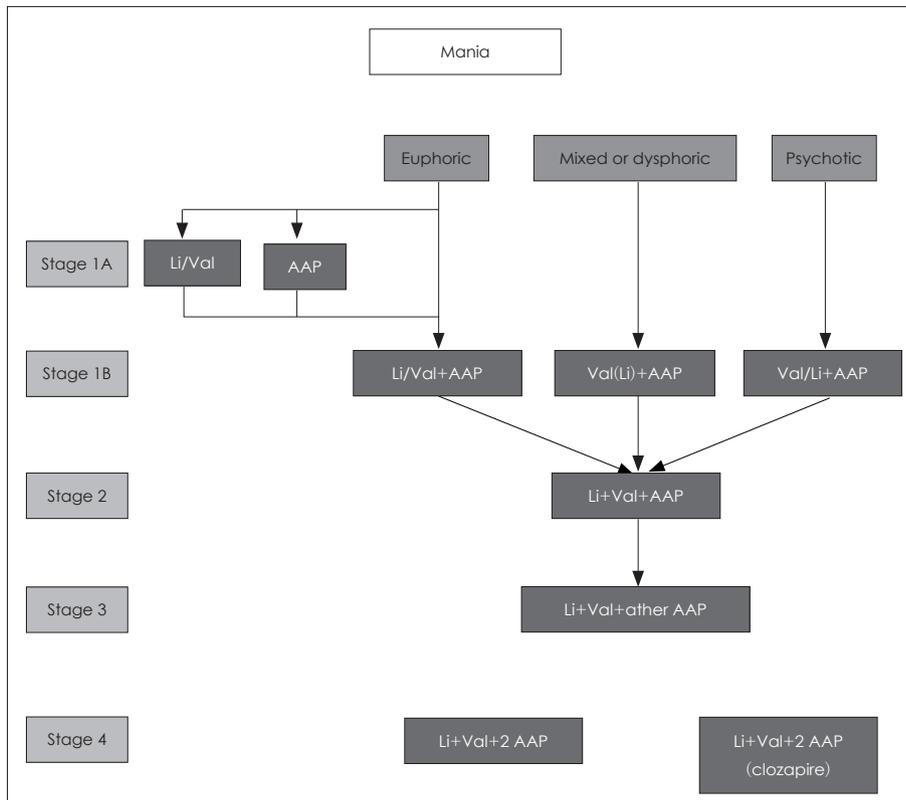


Fig. 1. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010 : Manic episode. Electroconvulsive therapy and benzodiazepine can be applied by clinician's decision in anytime. AAP : atypical antipsychotics, Li : lithium, Val : valproic acid. 'Li/Val' represents that two agents have similar preference. 'Val (Li)' represents that the former have a significantly more preference than the latter.

의가 늘어난 것으로 평가된다. 비정형 항정신병약물 단독치료에 대한 선호도가 2006년에 비해 많이 증가되어, 기분조절제로서의 비정형 항정신병약물의 유용성이 높아지고 있다는 점을 알 수 있었다(표 1).

그런데 유쾌성 조증의 경우에 KMAP-BP 2006과 마찬가지로 기분조절제 단독 치료가 상위 2차 선택으로 평가되었다(표 1). 외국의 연구를 보면, TIMA(Texas Impementation of Medication Algorithms)¹⁶⁾는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독 치료를 첫 단계로 하고 있다. 2009년에 개정된 CANMAT(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments: Bipolar Disorder Update 2009)¹⁷⁾은 단독 치료와 병합치료를 모두 1차 전략으로 인정한다. 이런 이유로 KMAP-BP 2006에서는 병합치료 뿐 아니라 기분조절제 단독 치료도 1차 전략으로 인정하였다. KMAP-BP 2010의 알고리즘 그림에는 이런 점을 모두 고려하여 병합치료와 기분조절제 단독 치료, 비정형 항정신병약물 단독치료를 첫 번째 단계에서 시행할 수 있는 치료로 하였다. 하지만 병합치료의 선호도가 높은 것을 표현하기 위해 단계를 1A와 1B로 나누었다(그림 1). 경조증의 치료 선호도에서는 큰 변화가 없었고 기분조절제 단독치료가 역시 1차 치료로 선호도가 가장 높았지만, 비정형 항정신병약물 단독치료의 선호도도 2006년에 비해 증가된 것을 관찰할 수 있었다.

기분조절제의 선택에서는 전반적으로 valproic acid와 lithium이 대부분 경우에서 선호되는 기분조절제라는 것은 변함이 없었다. Lithium은 2006년에 흔재성 혹은 불쾌성 조증에서는 1차 약물로 선택되지 못하고 상위 2차 약물에 머물렀으나 이번에는 선호도가 조금 증가하여 1차 약물로 선택되었다. Carbamazepine의 선호도가 그 뒤를 따랐고, lamotrigine도 하위 2차 약물로서 선택 대상인 점도 변함이 없었다. 그러나 topiramate는 2006년에 비해 선호도가 떨어져 모든 경우에서 3차 약물로 분류되었다. 흔재성 혹은 불쾌성 조증에서는 valproic acid가 최우선치료로 선택되어, 2006년의 1차 치료로 선택된 것에 비해 검토위원들의 선호도가 높아지고 일치됨을 볼 수 있었다. 정리하자면 lithium과 valproic acid가 가장 선호되는 기분조절제인데, 유쾌성 조증과 정신병적 조증에서는 두 약물의 선호도가 비슷하였고 흔재성 혹은 불쾌성 조증에서는 valproic acid가 lithium에 비해 선호도가 유의하게 높았다. 이 두 약물 사이의 선호도 차이도 알고리즘 그림에 반영하였다.

경조증에서도 2006년과 큰 차이는 없었지만, 상위 2차 약물로 분류되었던 carbamazepine의 선호도가 감소하여 하위 2차 약물로 분류된 것이 2006년과 달랐다.

항정신병약물의 선택에서는 2006년과 마찬가지로 olanzapine, quetiapine, risperidone이 가장 선호되는 항정신병약

물이었다. 정형 항정신병약물은 여전히 선호도가 비정형 항정신병약물보다 낮았다. 이 항목에서의 가장 큰 변화는 aripiprazole의 선호도가 많이 높아진 점이다. 2006년에는 aripiprazole이 하위 2차 약물에 머물렀으나, 이번에는 모든 경우에서 상위 2차 약물로 선택되었다. Aripiprazole의 효과에 대한 연구보고가 많아진 것이 반영된 결과라고 생각할 수 있다.

초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계

초기 기분조절제 치료에 대해 적절한 치료 반응이 없는 경우 다른 기분조절제를 추가하는 것이 권장된다.⁹⁾ 설문 결과, 현재 lithium을 사용하고 있는 경우에는 valproic acid를 현재 valproic acid를 사용하고 있는 경우는 lithium을 1차로 선택한다고 답하였고 이는 모두 최우선치료로도 선택되었다. 현재 carbamazepine이나 lamotrigine, topiramate를 사용하고 있는 경우에도 추가할 약물로는 lithium 또는 valproic acid가 1차 약물로 선택되었는데, 이 중 lithium은 최우선치료였다. KMAP-BP 2006년에는 현재 사용중인 기분조절제로 lithium, valproic acid, carbamazepine만을 설문에 제시하였지만, 이번에는 lamotrigine과 topiramate를 사용하고 있을 때 추가로 선택할 기분조절제에 대해서도 설문을 하였다.

Lithium, valproic acid, carbamazepine의 선호도는 2006년과 비교하여 특별한 변화가 없었다. Lamotrigine과 topiramate의 선호도도 큰 변화는 없었지만, 전반적으로 topiramate의 선호도가 lamotrigine에 비해 낮아진 경향이 있었다.

기분조절제와 항정신병약물을 병합투여할 때 치료 효과가 없다면 항정신병약물을 교체해 보는 것이 고려될 수 있다. 검토위원들은 초기 항정신병약물에 대해 전혀 반응이 없는 경우 10~20일 정도 기다려 볼 것을 권유하였고, 부분적인 반응을 보일 경우 2~4주정도 기다린 후 필요시 다른 항정신병약물을 추가하거나 교체할 것을 권유하였다. 항정신병약물의 사용기간은 2006년과 비슷한 결과였고, 약물 교체 전략도 큰 변화는 없었다.

Lithium과 valproic acid, 1개의 항정신병약물의 병용을 포함한 4~6주간의 치료에도 불구하고 조증 증상이 지속되는 경우에 대해 검토위원들은 현재 약물을 유지하면서 다른 항정신병약물을 추가할 것을 1차 선택으로 가장 많이 권유하였고, 그 다음으로는 ECT를 권유하였다. 추가할 약물의 선택에는 clozapine과 carbamazepine이 가장 높은 선호도를 보여 상위 2차 약물로 구분되었고, lamotrigine과 topiramate는 하위 2차 약물이었다. 2006년에는 현재 사용중인 2개의 기분조절제와 1개의 항정신병약물에 덧붙여 1개의 기분조절제를 추가한다는 답변이 가장 많았다. 그러나 이번 조사에서는 항정신병약물을 추가하여 2개의 기분조절제와 2개의 항정신병약물을 사용하겠다는 의견이 가장 선호되었고, 기분조절제의 추

가는 하위 2차 선택으로 선호도가 낮아졌다. 그리고 ECT를 고려한다는 답변이 정신병적 조증에서는 1차 선택, 정신병적 증상이 없는 조증에서는 상위 2차 선택으로 구분되어, 2006년에 비해 선호도와 의견일치도가 높아진 것을 볼 수 있었다.

이번 개정작업에서 조증 부분의 특징을 살펴보면, 이전 판에 비해 간단하게 정리가 되었다는 느낌을 받을 수 있었다. KMAP-BP 2010의 조증 부분은 최우선 치료가 증가하였고, 컨센서스 없음이 거의 없었다. 이는 조증 치료에 있어 전문가들의 의견이 과거에 비해 높은 일치도를 보인다고 할 수 있다. 또한 비정형 항정신병약물의 효과와 사용에 대한 전문가들의 선호도와 일치도도 증가하였고, 병합요법에 대한 선호도도 증가하였다. 이는, 대규모 연구의 결과나 식약청 승인과 같은 정보가 빨리 임상 현장에 적용되고 있기 때문으로 해석된다.

이와 같이 저자들은 국내 전문가들을 대상으로 급성 조증 삽화의 치료에 대한 1차 설문과 검토위원회의 토의, 부족한 부분에 대한 2차 설문, 마지막으로 여러 차례의 실무위원회 토의를 거쳐 국내 실전에 적합한 급성 조증 삽화의 약물치료 알고리즘을 제작하였다. 그러나 설문대상 전문가 수가 제한되어 있고, 국내 임상 경험에 대한 보고나 연구가 많지 않아서 결과에 다소 제한점이 있을 것으로 생각한다. 그러나 2002년과 2006년에 제작된 KMAP-BP 2002, 2006은 여러 임상가들에게 도움이 되었고 실제 적용가능성에 대한 연구에서도 적절하다는 평가⁹⁻¹²⁾를 받았기 때문에 이를 개정한 본 KMAP-BP 2006은 임상가들에게 급변하는 양극성 장애 약물치료에 한 단계 더 향상된 지침을 제공할 수 있을 것으로 생각한다.

이렇게 전문학회의 주도로 전문가의 견해가 많이 반영된 치료 지침이나 알고리즘의 제작은 효과적인 새로운 치료 방법을 임상에 빨리 적용할 수 있는 좋은 방법이다. 그러나 저자들은 이 치료 지침이 환자의 임상상황에 따라 임상가에 의해 적절하게 적용되어야 하며 본 알고리즘이 치료자의 임상적인 판단을 대신할 수 없다는 것을 분명히 하고자 한다. 또한 향후 새로운 연구 자료와 임상 적용을 통해 본 치료 지침의 유효성은 계속 검증받아야 한다. 앞으로 저자들은 본 알고리즘의 문제점들을 보완하고 국내 임상 경험을 바탕으로 더 적절한 알고리즘으로 개정해 나갈 것이며, 이 지침이 양극성 장애 환자의 치료에 널리 이용되어 치료 및 치료 전략의 개발에 많은 도움이 되기를 기대한다.

결 론

정신과 약물치료에 있어서 지침서 또는 알고리즘의 역할이 큰 주목을 받고 있으며 지속적인 개정작업이 필요하기 때문에 2002년 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘(이하 KMAP-BP 2002)과 2006년에 개정판(이하 KMAP-BP 2006)

에 이어 2010년판 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘을 발간하였다. 양극성 장애에 대한 임상 연구가 전세계적으로 상당히 증가하고 치료 전략도 빠르게 변화하는 추세이므로 발빠른 개정이 필요하였다.

근거에 기반을 둔 치료지침에 대한 요구도 많으나 우리나라의 실정에서는 실제 임상가들의 의견을 묻는 것이 더 효용성이 높다고 판단하여 임상가들의 의견을 바탕으로 약물치료 알고리즘을 개발하였다.

모든 조증 유형에서 가장 선호되는 1차 선택은 기분조절제 (divalproex 또는 lithium)와 비정형 항정신병약물의 병합치료였으며 이는 최우선 치료로 평가되었고, 경조증의 경우에는 기분조절제 단독이 1차 선택이었다. 급성기 조증의 치료에 사용하는 기분조절제로서는 valproic acid와 lithium이 1차 선택약물로 평가되었다. 기분조절제 단독 치료에 반응이 없는 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 최우선 치료 전략이었으며, 또한 비정형 항정신병약물 단독 치료에 반응이 불충분하다면 기분조절제를 추가하는 것이 1차 치료 전략이었다. 최근 양극성 장애의 치료에서 비정형 항정신병약물의 연구결과가 활발하게 보고되고 있으며 적용의 범위가 점차 넓어지고 있다. 비정형 항정신병약물 중에서는 olanzapine, quetiapine, risperidone에 대한 선호도가 높았다. 특히 olanzapine의 경우 정신병적 조증에서 최우선 치료로 평가되었다.

조증 삽화 부분에서 KMAP-BP 2010 개정판의 특징은 이전 판에 비해 최우선 치료가 증가하고 컨센서스 없음이 줄어들었다는 것이다. 이는 조증 삽화의 치료에 대하여 많은 전문가들의 의견이 이전에 비해 일치되고 있다는 것을 반영하고 있다. 특히 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 많이 높아졌음을 확인하였다.

양극성 장애의 치료는 최근 급속도로 변화하고 있다. 향후 알고리즘이나 진료지침에 대한 관심과 적용이 지속적으로 필요할 것이다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 조증 삽화 · 약물치료 · 알고리즘.

REFERENCES

- 1) Frances A, Docherty JP, Kahn DA. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 12b):1-58.
- 2) March JS, Frances A, Kahn DA, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 4):1-72.
- 3) Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA, Frances A, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of agitation in older persons with dementia. *Postgrad Med Special Report* 1998:1-88.
- 4) McEvoy JP, Scheffler PL, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 11):1-80.
- 5) Foa EB, Davidson JRT, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*

- 1999;60(Suppl 16):1-76.
- 6) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. Postgrad Med Special Report 2000:1-104.
 - 7) 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.
 - 8) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder 2002. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul;2002.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Min KJ, 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.
 - 12) 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(5):449-55.
 - 13) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder 2006. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul;2006.
 - 14) Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, et al. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. Bipolar Disord 2000;2:120-130.
 - 15) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder 2010. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul;2010.
 - 16) Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:870-886.
 - 17) Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. J Affect Disord 2009;117:S1-S64.