

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010: 총론

민경준¹ · 박원명² · 윤보현³ · 김 원⁴ · 김병수^{5,6} · 이정구⁷ · 주연호⁵ ·
서정석⁸ · 이 은⁹ · 안용민¹⁰ · 신영철¹¹ · 우영섭² · 전덕인¹²

중앙대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실,² 국립나주병원,³
인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소,⁴ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실,⁵
서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉,⁶ 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소,⁷
건국대학교 의과대학 정신과학교실,⁸ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,⁹ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,¹¹ 한림대학교 의과대학 정신과학교실¹²

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010: Introduction

Kyung Joon Min, MD,¹ Won-Myong Bahk, MD,² Bo-Hyun Yoon, MD,³ Won Kim, MD,⁴
Byungsu Kim, MD,^{5,6} Jung Goo Lee, MD,⁷ Yeon Ho Joo, MD,⁵ Jeong-Seok Seo, MD,⁸ Eun Lee, MD,⁹
Yong Min Ahn, MD,¹⁰ Young Chul Shin, MD,¹¹ Young Sup Woo, MD² and Duk-In Jon, MD¹²

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,

²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,

³Naju National Hospital, Naju,

⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul,

⁵Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul,

⁶Stress Clinic, Health Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul,

⁷Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital and Paik Institute for Clinical Research, Busan,

⁸Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju,

⁹Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

¹⁰Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul,

¹¹Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,

¹²Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

Objective Psychopharmacological treatment of bipolar disorder is quite complex because of its clinical features of different episodes and various course. We published Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in 2002, that appeared to be helpful in clinical situation by feasibility study in 2005, and revised KMAP-BP in 2006. New papers in which some drugs are effective in treating bipolar disorder have been published, and the demand for revision of KMAP-BP are increased.

Methods The questionnaire was sent to 94 experts, 65 of whom replied. It was composed of 40 questions about clinical situations, and each question includes various sub-items. Based on KMAP-BP 2006 and new data, some questions sub-items are amended. Safety issues and consideration on special populations were added in this revision. Each option was categorized on three parts (the first-line, the second-line, or the third-line) by its 95% confidence interval.

Results In acute manic episode, even though it is euphoric, mixed, or psychotic, combination of a mood stabilizer (MS) with an atypical antipsychotic (AAP) is recommended as first-line strategy. Mood stabilizer monotherapy is first-line in hypomanic episode. Among the mood stabilizers, valproic acid and lithium are selected as first-line. Monotherapy with mood stabilizer is recommended in mild to moderate bipolar depression. However, triple combination of a mood stabilizer, an atypical antipsychotic and an antidepressant (AD), is the first-line strategy in non-psychotic severe depression. Also combination of MS and AAP (MS+AAP) and combination of MS and AD (MS+AD) are recommended as first-line. In psychotic bipolar depression, combination of MS, AAP, and AD (MS+AAP+AD), combination of MS and AAP (MS+AAP), and combination of AAP and AD (AAP+AD) are first-line strategies. In bipolar depression, lithium, lamotrigine, and valproic acid are selected as first-line mood stabilizer, and quetiapine, olanzapine and aripiprazole are preferred antipsychotics. Bupropion and (es)citalopram are first-line antidepressant in moderate depression, and (es)citalopram, bupropion, and paroxetine are recommended as first-line in severe depression. Preferred strategy for rapid cycling patients is combination of MS with AAP. In maintenance treatment, combination of MS with AAP and monotherapy of MS are recommended as first-line.

Conclusion In treating bipolar disorder, even the first step of treatment, consensus of experts are changed from our studies in 2002 and 2006. This medication algorithm, with some limitations, may reflect the clinical practice and recent researches.

Korean J Psychopharmacol 2011;22:142-153

Key Words Bipolar disorder · Korean medication algorithm · Revision.

Received: May 2, 2011 **Revised:** May 27, 2011 **Accepted:** June 1, 2011

Correspondence author: Won-Myong Bahk, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Yeouido St. Mary's Hospital, 62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1051, Fax: +82-2-780-6577, E-mail: wmbahk@catholic.ac.kr

서 론

1990년대에 들어서면서 경험을 바탕으로 한 의학에서 근거 중심의 의학¹⁾으로 패러다임이 바뀌기 시작하였다. 이러한 변화는 각종 질환에 대한 치료 알고리즘과 임상진료의 지침 개발로 발전하였다. 1993년 이후 미국정신의학회에서는 몇몇 정신 질환에 대한 치료 지침²⁻⁴⁾을 발표하였으며, 1996년에는 전문가의 컨센서스를 바탕으로 한 양극성 장애의 약물치료 지침서⁵⁾가 발표되었다.

우리나라에서는 국내 실정에 맞는 알고리즘을 개발하기 위해서 2001년 '한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 프로젝트 (Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)'가 시작되었고,⁶⁾ 2002년에 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(KMAP-BP 2002)가 처음으로 발표되었다.⁷⁻¹¹⁾ 2005년에는 국내에서는 처음으로 KMAP-BP 2002가 임상적으로 유용하다는 적용가능성(feasibility) 연구결과를 발표하였다.¹²⁻¹⁵⁾ 또한 2006년에 발표된 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(KMAP-BP 2006)는 신약의 도입, 의료 정책의 변화, 새로운 연구결과 등을 반영하고자 시도하였다.¹⁶⁻²⁰⁾

개정판을 발표한 후 4년이 지나 그 사이에 양극성 장애의 치료에 대해 많은 연구결과들이 발표되었다. 일부 약들은 효과가 있었고 어떤 약은 효과가 없다고 알려지게 되었으며,²¹⁻²⁵⁾ 이런 연구들을 통해 새로운 약들이 양극성 장애의 치료에 허가를 받았다. 이런 연구결과로 인해 2006년의 지침서는 더 이상 지침서로서의 역할을 하기 어렵다고 판단되어, 대한우울·조울병학회와 대한정신약물학회는 공동으로 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서를 또다시 개정하기로 결정하였다.

KMAP-BP 2002에서 사용했던 개발방법은 2005년의 연구결과에서 이미 적용가능성이 입증되었기에 KMAP-BP 2006과 마찬가지로 이번 재개정 작업에서도 동일한 개발방법을 사용하였다. 따라서 4년을 주기로 동일한 방법을 사용함으로써 그동안의 컨센서스의 변화를 파악할 수 있다고 판단하였다.

이 논문에서는 2010년도 한국형 양극성 장애 약물치료 지침

서(KMAP-BP 2010)에 대한 개관을 하고자 한다. 이후 발표될 논문에서는 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료, 그리고 안정성 및 특수 상황에 대해 상세히 다룰 것이다.

대상 및 방법

치료 지침의 개발 방법

개 요

2010년 개정작업은 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000(이하 ECG-BP 2000)²⁶⁾에 이용된 설문 방식을 사용하였다. KMAP-BP 2002를 처음 개발할 당시에는 ECG-BP 2000에 이용된 설문 중에서 일부를 국문으로 번안하였고 필요에 따라 설문항목을 추가하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2006을 기본으로 하여 문항 일부를 수정하고 일부 문항을 추가하였다.

각 문항에서 치료 전략 또는 약물선택의 적합성을 평가하도록 하였으며, 이를 위해서 ECG-BP 2000에서 이용된 RAND Corporation의 9점 척도 수정판을 사용하였다. 한편 해당 항목에 대한 경험이 부족하다거나 잘 알고 있지 못하는 경우에는 평가하지 않도록 하였다. 94명의 전문가에게 설문지를 발송하였고 이중 65명(69.1%)이 회신하였다. 각 선택항목에 대하여 χ^2 -검증(χ^2 -test)을 시행하여 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우(non-random distribution)에 합의가 있는 것으로 하였다. 또한 선택항목의 95% 신뢰도 구간(confidence interval, 이하 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. 2차 선택 항목 중에서 신뢰도 구간이 1차 선택과의 경계선(6.5점)에 걸치는 경우는 상위 2차 선택(high second-line)으로 구분하였다.

이에 따라 주요 임상 상황에서 선호하는 치료 전략을 보여주

는 지침표(guideline table)를 만들었다. 이것을 토대로 하여 논란의 여지가 있는 부분에 대해 검토위원회에서 토의를 하였으며, 최종 결정은 양극성 장애 약물치료 알고리즘 실무위원회에서 하였다. 이 지침표를 기본으로 하고 연구결과에 의한 근거를 반영하여 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료 그리고 안정성 및 특수 집단에 대한 KMAP-BP 2010을 제작하였다.

설문지 제작

2002년에 발표된 KMAP-BP 2002는 ECG-BP 2000을 근간으로 하여 개발되었다. 미국에서 개발된 ECG-BP 2000에서는 양극성 장애 전문가에게 다양한 임상적 상황에 대한 여러 치료 전략의 적절성에 대해 설문 조사를 하였는데, 우리는 ECG-BP 2000을 국내 실정에 맞게 수정 및 추가하여 KMAP-BP 2002를 제작하였다. KMAP-BP 2006은 2002년판 설문지 골격의 큰 틀은 그대로 유지하며 일부 문항을 수정하였다. 이번 연구에서도 2006년판 설문지의 틀은 유지하였으며 일부 문항을 수정하였다. 또한 약물치료의 안정성과 특수 집단에 대한 설문을 추가하여 다양한 임상 상황에서 치료적 선택을 도와줄 수 있도록 하였다. 설문지는 40개의 큰 항목, 311개의 소항목, 그리고 1,151개의 개별 항목으로 구성되었다.

평가 척도

설문지의 총 40개 임상상황 가운데 37개에서는 검토위원들의 의견 일치도를 조사하기 위해 9점 척도를 사용하여 각 치료 선택의 적절성을 평가하도록 되어 있다. 나머지 3개의 상황(항정신병약물의 교체시기, 항정신병약물의 사용기간과 항우울제의 사용기간)에서는 평가자들이 직접 기술하게 되어 있다. 우리는 평가자들이 각 항목에 대해 평가를 할 때 현실을 고려하기보다는 이상적이고 바람직한 선택을 하도록 설문지에 명시하였고, 사용 경험이 없거나 잘 알고 있지 못하는 항목에 대해서는 평가하지 않고 ④에 표시하게 하였다. 부록에 제시한 대로 상세한 사용례와 함께 검토위원들에게 평가척도를 제공하였다. 부록에는 설문지 1번 문항의 내용 일부를 발췌한 설문양식의 예를 제시하였다.

검토위원회의 구성

검토위원회를 구성하기 위해 우선 양극성 장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 98명을 우선 선정한 후 참여 의사를 확인하였다. 이 중 불참 의사를 보인 4명을 제외한 94명에게 설문지를 발송하였다.

여러 진료상황을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 정신과 전문병원, 개원가의 전문의를 적절한 비율로 정하였고, 급급적

2006년 연구에 참여하였던 사람을 우선적으로 참여하도록 하였다. 94명의 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. 설문지를 회신한 위원들에게는 소정의 사례금을 지불하였다.

평가척도 점수의 자료 분석

각각의 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. 그 다음으로는 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하였다. 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.

설문 조사 결과의 표시

각 문항의 결과들은 부록에 제시한 바와 같이 그래프로 표시하였다. 각 치료 선택에 대한 신뢰도 구간(CIs)이 수평막대로 표시되었으며, 수치가 표의 우측에 제시되었다.

평가(The ratings)

1) 1차 치료(first-line treatment) ■■■는 설문에 대한 검토위원들의 응답이 통계적으로 응집되어 있으면서 평가가 상위로 나타난 치료 선택이다. 이들 선택은 검토위원들이 보기에 주어진 상황에서 적절한 치료들이다.

최우선 치료(treatment of choice) ■*로 나타났을 때는 1차 치료 중 가장 강력히 권고되는 것으로서 검토위원들의 절반 이상이 '9'로 평가한 것이다.

2) 2차 치료(second-line treatment) ■■■는 1차로 선택한 치료를 유지할 수 없거나 반응이 없는 환자들에게 적절한 치료이다. 마찬가지로 1차 치료가 특정 환자에서 적당하지 않다고 여겨지는 경우(예를 들면, 이전 치료에 적절한 반응이 없었던 경우, 약물의 용량 조절이 불편한 경우, 부작용, 일반적인 의학 적 금기, 약물간의 상호작용이 예견되는 경우, 또는 검토위원들이 1차 치료에 대해 동의를 하지 않는 경우)에 초기 치료로 사용될 수 있다.

신뢰구간이 1차 치료의 범주와 중복이 되는 경우는 '상위 2차(high second-line)'로 하였고 중복되지 않는 경우는 '하위

2차(low second-line)로 구별하여 분류하였다. 어떤 문항에서는 1차 치료는 없고 2차 치료가 주류를 이루기도 하는데, 이는 검토위원들 사이에 1차 치료 선택에 대한 의견일치가 떨어지는 경우이다.

3) 3차 치료(third-line treatment) □□는 일반적으로 부적합하다고 여겨지지만 선택된 1, 2차 치료들이 효과가 없는 경우에 사용할 수 있다.

4) 컨센서스 없음(no consensus) ■■■는 χ^2 -검증을 이용하여 각 문항의 반응이 3개 범주에 걸쳐 무작위로 분포되었는지를 검사하였는데, 반응이 무작위 분포를 하는 경우는 검토위원 사이에 의견의 일치가 없음을 시사한다. 이러한 문항들이 여기에 포함되며 설문조사의 결과에서 체크무늬 막대로 표시하였다.

5) 치료법 사이의 통계적인 차이(statistical differences between treatments)

대부분의 치료법에 대해서 통계적인 유의성 검사를 시행하지 않았지만, 신뢰구간이 중첩되는지(t-검증에서 치료법 사이에 유의한 차이가 없음을 의미함)를 눈썰미 검사(eye-ball test)를 시행함으로써 알아 볼 수 있을 것이다. 세부 항목의 신뢰구간들끼리의 간격이 넓을수록 p값은 더 작을 것이며 이런 경우는 둘 사이에 유의한 차이가 있다는 것을 의미한다. 어떤 질문에서는 수준 사이에 현격하고 중요한 차이가 있기도 하지만 대부분의 경우에는 통계적인 관점에서 볼 때 유의하지 않았다. 뿐만 아니라, 1차의 최하위에 평가된 것과 2차의 상위에 평가된 치료법들 사이에서 때로는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

치료 지침 및 알고리즘의 제작

앞에서 언급한 범주에 따라 치료 전략 또는 치료약물에 대한 평가를 한 후, 이러한 치료의 권장내용을 사용하기 편한 치료 지침으로 변환시켰다. 조사 결과에 따라 양극성 장애의 다양한 임상 상황에 대한 치료 접근에 대해 세 단계로 구분하였는데, 선호하는 선택(preferred options), 상위 2차 선택, 하위 2차 선택이다. 선호하는 치료 선택은 일반적으로 1차 치료 범주에 들어간 것이다. 동일한 수준(예를 들어 상위 2차 선택)에 여러 가지 치료법이 해당될 때에는 평균 점수의 순으로 나열하였다. 예를 들어 부록을 보면 유패성 조증의 치료 전략은 '기분조절제+비정형 항정신병약물'이 선호하는 치료선택이며 최우선 치료로 평가되었다. '기분조절제 단독'과 '비정형 항정신병약물 단독'은 상위 2차 선택의 치료 전략이고, '기분조절제+정형 항정신병약물'의 경우는 하위 2차 전략이다. '정형 항정신병약물 단독'은 유패성 조증에서는 권장되지 않는 선택이다(3차 전략).

이런 방법으로 주요 임상 상황에서 선호하는 치료 전략을 보

여주는 지침표(guideline table)를 만들었다. 이를 토대로 최종 알고리즘의 골격을 만들었으며, 논란의 여지가 있는 결과에 대해서는 검토위원회에서 재차 토의를 하였으며, 최종 결정은 양극성 장애 알고리즘 실무위원회에서 하였다.

이전 KMAP-BP 2002나 KMAP 2006과 마찬가지로 여기에 서 기술되는 내용은 1차 및 2차 설문조사의 결과에 관한 것이며 국내외 문헌 등의 약물연구 결과를 포함하지는 않았다. 그러나 최종적으로 만든 알고리즘은 이러한 설문조사의 결과를 근간으로 하면서 실무위원회에서 객관적인 약물연구 자료를 검토하여 보완하였다.

결 과

설문 조사 결과 조증, 우울증, 급속순환형의 급성기 치료 및 유지치료에 대한 초기 치료 전략에 있어 상당 부분 의견이 일치하였다. 특히 과거 연구와 달리 조증의 경우에는 최우선 치료로 선택되는 전략이 많았다.

조증의 경우, 유패성, 혼재성(또는 불쾌성) 및 정신병적 조증 등 모든 임상 양상에서 가장 선호되는 1차 선택은 기분조절제(valproic acid 또는 lithium)와 비정형 항정신병약물의 병합치료였으며 이는 최우선 치료로 평가되었다. 기분조절제 단독과 비정형 항정신병약물 단독은 상위 2차 치료 전략으로 평가되었다. 경조증의 경우에는 기분조절제 단독이 1차 선택으로 평가되었다(Table 1).

급성기 조증의 치료에 사용하는 기분조절제로서는 valproic acid와 lithium이 1차 선택약물로 평가되었다. carbamazepine은 2차 약물로는 선택되었으며, topiramate나 lamotrigine과 같은 새로운 항경련제들은 2차 또는 3차 선택 약물이었다. 기분조절제 단독 치료에 반응이 없는 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 최우선 치료 전략이었으며, 비정형 항정신병약물 단독 치료에 반응이 불충분하다면 기분조절제를 추가하는 것이 1차 치료 전략이었다. 기분조절제를 단독 사용하다가 조증이 재발하면 투여중인 기분조절제 용량을 적절하게 높이면서 비정형 항정신병약물을 병합 투여하는 것이 1차 전략이었다. valproic acid와 lithium의 병합 또는 기분조절제와 항정신병약물의 병합에도 반응을 보이지 않는 조증에는 3가지 약

Table 1. Preferred first-step strategy for acute mania

Hypomania	MS monotherapy
Euphoric mania	MS+AAP
Mixed mania	MS+AAP
Psychotic mania	MS+AAP

MS: mood stabilizer (valproic acid, lithium), AAP: atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine, risperidone)

물의 병합, 항정신병약물의 교체(clozapine 포함), 전기경련요법 등이 추천되었다. 최근 양극성 장애에서 비정형 항정신병약물의 연구결과가 활발하게 보고되고 있으며 적용의 범위가 점차 넓어지고 있다. 검토위원들은 경조증을 제외한 모든 조증에서 비정형 항정신병약물과 기분조절제의 병합을 최우선 치료로 추천하였다. 비정형 항정신병약물 중에서는 olanzapine, quetiapine, risperidone에 대한 선호도가 높았다. 특히 olanzapine의 경우 정신병적 조증에서 최우선 치료로 평가되었다.

양극성 장애의 우울삽화의 경우 경도-중등도의 우울증에 대한 1차 전략은 기분조절제 단독, lamotrigine 단독이 1차 선택으로 평가되었다. 반면 정신병적 증상을 동반하지 않는 심한(중증) 우울증에서는 '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(Table 2).

양극성 우울증 삽화에서 1차로 선택되는 기분조절제로는 lithium이 가장 높은 점수를 받았으며 이어서 lamotrigine과 valproic acid가 1차 선택으로 평가되었다. 양극성 우울증 삽화에서 비정형 항정신병약물을 추가한다면 quetiapine, olanzapine, aripiprazole이 선호되었다. 항우울제를 사용한다면 중등도 우울증에서 bupropion, (es)citalopram이 1차 선택약물로 평가되었고 심한 우울증에서는 (es)citalopram, bupropion, paroxetine이 1차 선택약물로 평가되었으며 다른 항우울제는 2차 약물로 평가되었다. 기분조절제 단독 치료에 반응이 불충분하면 lamotrigine을 추가하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 선택 전략이었다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 반응이 불충분한 경우에는 lamotrigine을 추가하는 전략이 선호되었다. 한편 기분조절제와 항우울제 병합치료에 불충분한 반응을 보이면 비정형 항정신병약물을 추가하거나, lamotrigine을 추가하거나 lamotrigine으로 교체하는 것이 선호되었다.

Table 2. Preferred first-step strategy for acute bipolar depression

Mild to moderate depression	MS/LTG monotherapy
Severe depression without psychotic features	MS+AAP+AD or MS+AAP or MS+AD
Severe depression with psychotic features	MS+AAP+AD or MS+AAP or AAP+AD

MS: mood stabilizer (valproic acid, lithium), LTG: lamotrigine, AAP: atypical antipsychotics (quetiapine, olanzapine, aripiprazole), AD: antidepressant

급속순환을 보이는 경우 현재 삽화의 유형과 상관없이 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 병합하는 전략이 1차 치료로 평가되었다. 기분조절제로는 valproic acid와 lithium이 선호되었고 비정형 항정신병약물로는 olanzapine과 quetiapine이 1차 약물로 평가되었다(Table 3).

양극성 장애 I형의 유지치료는 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 병합하는 것이 1차 치료 전략으로 가장 높은 점수를 받았으며, 기분조절제 단독 치료도 1차 치료 전략으로 평가되었다. 장기간 유지치료에서 선호하는 비정형 항정신병약물은 quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone이었다. 양극성 장애 II형의 유지치료에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 가장 높은 점수로 1차 치료 전략이 되었으며, 기분조절제 단독 치료도 1차 치료 전략으로 평가되었다.

자세한 연구결과는 이후에 발표될 논문인 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료, 그리고 안정성 및 특수 상황에서 심도 있게 논의될 것이다.

고 찰

조증의 치료

조증 삽화의 경우 기분조절제(valproic acid 또는 lithium)와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 가장 선호하는 전략이었다. 이는 유효성, 흔재성(또는 불쾌성) 및 정신병적 조증 모두에서 1차 전략 특히 최우선 치료로 평가되었다. 이에 대한 근거는 충분하기 때문에 최근의 지침서에서도 인정하고 있다.^{27,28)} 다만 경조증 삽화에 대해서는 기분조절제 단독 치료를 선호하였다.

KMAP-BP 2006에서는 기분조절제와 항정신병약물의 병합치료가 정신병적 조증에서만 최우선 치료로 평가되었고, 유효성 조증이나 흔재성 조증에서는 1차 치료 전략으로 평가되었다.¹⁷⁾ 이는 당시 설문 문항이 항정신병약물을 정형 및 비정형으로 구분하지 않고 질문했기 때문에 평가에 영향을 받았을 것으로 판단된다.

그런데 유효성 조증의 경우 KMAP-BP 2006과 마찬가지로 기분조절제 단독 치료가 상위 2차 선택으로 평가되었다. 외국의 연구를 보면, Texas Implementation of Medication Algorithms(이하 TIMA)는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독 치료를 첫 단계로 하고 있다.²⁷⁾ 2009년에 개정된 Canadi-

Table 3. Preferred first-step strategy for rapid-cycling bipolar disorder

Rapid cycling, current manic episode	MS+AAP
Rapid cycling, current depressive episode	

MS: mood stabilizer (valproic acid, lithium), AAP: atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine)

an Network for Mood and Anxiety Treatments; Bipolar Disorder Update 2009(이하 CANMAT 2009)는 단독 치료와 병합 치료를 모두 1차 전략으로 인정한다.²⁸⁾ 이런 이유로 KMAP-BP 2006에서는 병합치료 뿐 아니라 기분조절제 단독 치료도 1차 전략으로 인정하였다. 그러나 KMAP-BP 2010의 경우 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 평가되었기 때문에 기분조절제 단독 치료는 선호전략에서 제외하였다. 비정형 항정신병약물 단독 치료가 조증 치료에 효과가 있다는 연구결과는 많으며,^{29,30)} 그 근거수준도 높아서 여러 지침서에서 이를 1차 치료로 인정하고 있다.^{27,28)} 그럼에도 불구하고 비정형 항정신병약물 단독 치료가 상위 2차에 머물렀다는 것은 아직 국내 전문가가 이에 대해 보수적인 입장인 것으로 생각된다.

본 지침서에서는 초기 전략으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물과의 병합치료를 충분한 기간 동안 하였음에도 불충분한 치료반응을 보이는 경우 KAMP-BP 2006과 마찬가지로 다른 기분조절제의 추가(valproic acid 또는 lithium)를 다음 단계의 치료 전략으로 추천하였다. CANMAT 2009에서는 약물 추가보다는 약물의 변경을 추천하였다.²⁸⁾

기분조절제 단독투여로 유지치료하는 중에 조증이 재발했을 때(breakthrough mania) 사용하는 기분조절제가 저용량인 경우는 우선 기분조절제의 용량을 증량하면서 비정형 항정신병약물을 추가하거나 기분조절제의 용량이 고용량이라면 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. lithium과 valproic acid를 고용량으로 병합투여하고 있다면 비정형 항정신병약물의 추가가 1차 전략이었다. 만일 비정형 항정신병약물 단독투여 중이었다면 기분조절제를 추가하는 것이 추천되었다. 이런 전략들은 다른 지침서와 큰 차이를 보이지 않았다.^{27,28)}

양극성 우울증의 치료

경도-중등도 우울증 삽화에서는 lithium, lamotrigine, valproic acid 등의 기분조절제를 단독 치료하는 것이 1차 치료로 평가되었다. 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울증인 경우에는 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제’, ‘기분조절제+비정형 항정신병약물’, 그리고 ‘기분조절제+항우울제’가 모두 1차 전략으로 평가되었다. 정신병적 증상이 있는 심한 우울증인 경우에는 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제’와 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물’, ‘비정형 항정신병약물+항우울제’가 1차 전략이었다. 이런 결과는 KMAP-BP 2006¹⁸⁾과는 상당히 차이가 난다. 특히 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울증의 경우에 2006년에는 ‘기분조절제+항우울제’가 유일한 1차 선택이었던 것에 비해 많은 변화가 있어 이번 연구

결과에서는 양극성 우울증의 치료에 있어서 비정형 항정신병약물의 사용이 중요한 자리를 차지하게 되었음을 알 수 있다. 이런 결과는 기분조절제 단독 치료나^{31,32)} 비정형 항정신병약물의 단독 치료가^{33,34)} 효과가 있다는 연구결과에 따라 1차 치료에 포함하고 있는 외국의 연구결과와 상당한 차이를 보인다.²⁸⁾ 이런 단독 치료들이 상당한 근거가 있음에도 불구하고 국내의 전문가들은 병합치료, 특히 3가지 약물의 병합을 선호하고 있다는 것은 앞으로 연구가 필요한 부분이다.

기분조절제 단독 치료에 불충분한 반응을 보인다면 기분조절제를 교체하기보다는 다른 기분조절제를 추가해서 두 가지 기분조절제를 사용하는 것과 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. ‘기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제’ 또는 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물’에 불충분한 반응을 보이는 경우에는 다른 기분조절제를 추가하는 것이 1차 치료 전략이었다. 한편 ‘기분조절제+항우울제’ 치료에 반응이 적절하지 않는 경우에는 다른 기분조절제를 추가하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략으로 평가되었다. 이런 결과들은 CANMAT 2009와 큰 차이를 보이지 않았다.

KMAP-BP 2006¹⁸⁾의 결과와 마찬가지로 급성 우울증 삽화에서 첫 치료 전략에 부적절한 반응을 보이는 경우에는 항우울제를 교체하거나 항우울제를 추가하는 것보다는 우선 다른 기분조절제를 추가하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 전략을 선호하였다.

65명의 검토위원 중에서 71.4%는 1형과 2형 양극성 우울증의 치료 전략이 달라야 한다고 응답하였다. 달라야 한다면 항우울제가 필요하다는 견해에 대해 평균 6.1점으로 상위 2차 전략에 해당하는 평가를 받았다. 2형 양극성 우울증의 경우 1형에 비해 항우울제로 인한 조증 유발의 위험이 적지만 국내의 전문가들은 2형 양극성 우울증이라고 해도 항우울제가 반드시 필요하다고 생각하지는 않는 것으로 보인다. 따라서 향후 연구에서는 2형 양극성 우울증에 대한 치료를 분리하는 것을 고려해야 한다.

급속순환형 양극성 장애의 치료

급속순환형에서 가장 권장되는 치료 전략은 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료이다. 다음으로는 두 가지 기분조절제의 병합이다. 특히 현재 삽화의 유형에 따라 차이가 별로 없었으며 2006년의 결과와도 큰 차이는 없었다. 다만 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 증가하여 급속순환형 현재 조증상태에서 단일 기분조절제를 사용 중이라면 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 최우선 치료로 평가되었다.

급속순환형에 대한 기분조절제 단독 치료는 효과가 떨어지며 단독 치료보다는 lithium과 valproic acid의 병합이 효과적이

다.³⁵⁾ 최근 olanzapine³⁶⁾이나 quetiapine³⁷⁾이 효과적이라는 보고가 있는데 이러한 연구결과가 국내 전문가로 하여금 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 선호하게 만든 것으로 생각된다.

양극성 장애의 유지치료

조증 삽화 후의 유지치료는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 가장 선호되는 1차 치료 전략이었으며 기분조절제 단독 치료도 1차 치료 전략으로 평가되었다. 경조증 삽화의 경우 2006년과 마찬가지로 기분조절제 단독으로 유지치료하는 것이 1차 선택이었다. 2형 양극성 우울증 삽화 후의 유지치료 역시 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료 전략이었지만 기분조절제 단독도 1차 치료 전략이었다. 2006년 연구에서 우울증 삽화 후 유지치료는 1차 치료 전략은 없었으나 기분조절제와 lamotrigine 병합, 기분조절제 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 순으로 선호되었다.²⁰⁾ 이와 비교해 보면 유지치료에 대한 견해가 점차 일치해 가고 있다는 것을 보여준다. 한편 비정형 항정신병약물 단독 치료가²¹⁻²⁴⁾ 유지치료에 효과가 있어 CANMAT 2009에서는 1차 선택전략²⁸⁾으로 올라와 있음에도 불구하고, 아직까지 국내에서는 비정형 항정신병약물 단독 치료가 유지치료의 1차 선택이 되지 못하고 있다는 것은 이에 대한 신뢰가 부족한 것으로 여겨진다.

유지치료에서 기분조절제로는 lamotrigine, lithium, valproic acid가 선호되었다. KMAP-BP 2006에서는 lamotrigine이 세 기분조절제 중에서 가장 점수가 낮았으나, 2010년 연구에서는 가장 점수가 높았다. 한편 조증 후 유지치료에 사용하는 비정형 항정신병약물은 quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone이 1차 치료 약물로 평가되었으며, 우울증 후 유지치료에 사용되는 비정형 항정신병약물로는 risperidone, aripiprazole, quetiapine이 1차 치료 약물로 선호되었다.

기분조절제

조증 치료에서 1차로 선택하는 기분조절제는 valproic acid와 lithium이었다. 특히 흔재성 조증에서는 valproic acid가 최우선 치료였으며, 정신병적 조증에서도 valproic acid가 lithium보다 평가 점수가 높았다. 특히 2006년의 연구에 비해 유효성 조증에서도 valproic acid의 평가 점수가 높았다.

carbamazepine은 이전의 연구와 마찬가지로 2차 선택약물로 평가되었다. 그러나 흔재성 또는 불쾌성 조증과 정신병적 조증에서는 상위 2차 약물로 나타나 valproic acid나 lithium을 사용할 수 없는 경우에는 우선적으로 사용할 수 있는 약물로 받아들여지고 있다. lamotrigine은 조증 삽화에서는 2차 선택

약물로 평가되었고 topiramate는 유효성 조증이나 정신병적 조증에서는 3차 약물로 평가되어 조증에서는 거의 추천되지 않는 것으로 나타났다.

양극성 우울증의 경우, 이전 연구와는 다른 양상을 보였다. 이전 연구에서는 lithium의 선호도가 가장 높았고 valproic acid는 1차 선택약물이었지만 lithium보다는 선호도가 낮았다. 또한 lamotrigine은 2차 약물로 평가되었다. 그러나 이번 연구에서는 lithium, lamotrigine, valproic acid가 모두 1차 선택약물로 평가되었으며 선호도에 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 양극성 우울증에서 lamotrigine^{31,32)}과 valproic acid^{38,39)}에 대한 연구결과에 비롯된 것으로 보인다.

한편 급속순환형인 경우 현재 조증 삽화에서는 valproic acid가, 현재 우울증 삽화에서는 lamotrigine이 가장 높은 평가를 받았다.

이런 결과를 보면 기분조절제에 대한 선호도에 있어서 2006년에 비해 이번 연구에서 가장 차이가 나는 부분은 lamotrigine에 대한 평가이다. 이미 양극성 우울증에서 lamotrigine의 효과는 널리 알려져 있었음에도 불구하고 2006년의 결과에서는 lamotrigine에 대한 평가가 상대적으로 낮았다. 그러나 그동안 lamotrigine에 대한 국내 연구 자료⁴⁰⁾와 처방 경험이 쌓였고 이로 인해 lamotrigine의 치료 효과에 대한 인식이 변화한 것으로 판단된다.

비정형 항정신병약물

이미 비정형 항정신병약물은 양극성 장애의 치료에 있어 중요한 자리를 차지하고 있다. 많은 비정형 항정신병약물들이 양극성 장애의 조증, 우울증, 유지치료에 효과가 있다고 알려졌다.^{21-24,29,30,33,34)}

지난 2006년의 연구와 마찬가지로 이번 조사에서도 olanzapine, quetiapine, risperidone은 조증에서 1차 약물로 인정받았다. 특히 olanzapine은 정신병적 조증에서 최우선 선택약물로 평가되었다. 이번 연구가 지난 2006년의 연구와 다른 점은 aripiprazole이 흔재성 조증과 정신병적 조증에서 1차 선택약물로 평가되었다는 것이다. 이는 aripiprazole이 양극성 조증과 유지치료에 대한 연구를 진행하면서 많은 경험을 축적하게 된 것과 연관이 있는 것으로 생각된다. 지난 연구에서 aripiprazole보다 높은 평가를 받았던 ziprasidone이 아직 2차 약물로 평가되었다는 것과 비교하면 큰 변화를 보였다고 할 수 있다.

양극성 우울증에서 항정신병약물의 선택을 보면 quetiapine이 가장 높은 평가를 받았으며, aripiprazole과 olanzapine, risperidone도 1차 선택약물이었다. 급속순환형인 경우에는 quetiapine과 olanzapine이 1차 선택약물로 평가되었다.

정형 항정신병약물에 대한 평가는 2006년의 결과와 큰 차이

를 보이지 않아 조증에서는 2차 선택약물로, 우울증 삽화에서는 3차 선택약물로 평가되었다. 앞서 언급한대로 비정형 항정신병약물에 대한 많은 인식의 변화가 있었다. 그러나 비정형 항정신병약물 단독 치료로도 조증이나 양극성 우울증을 치료할 수 있다는 많은 연구 결과가 있음에도 불구하고 조증이나 우울증 삽화에서 비정형 항정신병약물 단독 치료 전략은 아직 1차 선택으로 평가받지 못하고 있다. 다만 정신병적 조증에서 비정형 항정신병약물 단독 치료가 상위 2차 전략으로 평가받았다. 많은 국내 자료와 임상 경험이 있음에도 불구하고 아직 큰 변화가 없었다는 점은 의외로 생각되며, 국내 정신과 의사들의 보수적이고 신중한 진료 행태에서 비롯된 반응이라고 판단된다. 우선 최소한 조증 삽화에서는 비정형 항정신병약물 단독 치료가 최우선 치료는 아니더라도 1차 선택 전략으로 받아들이는 것이 타당하다.

양극성 우울증에서도 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 높아지고 있다. 그러나 quetiapine이 양극성 우울증의 단독 치료에 허가를 받았음에도 불구하고 우울증 삽화에서 비정형 항정신병약물 단독 치료는 상위 2차, 또는 2차 선택 약물로 평가되었다. 이런 결과는 2006년 결과에 비해 큰 변화는 없었다.

항우울제

양극성 우울증에서 항우울제의 선택에 대한 연구는 많이 부족하기 때문에 이런 전문가의 의견을 모으는 것은 매우 중요하다. 이번 설문조사에서는 지난 2006년의 연구결과와 크게 다르지 않았다. 조증 유발이 가장 낮다고 평가된 bupropion이 중등도의 우울삽화에서 유일한 1차 선택약물이었다. 반면 항우울 효과가 뛰어나다고 평가된 venlafaxine, mirtazapine, (es)citalopram, paroxetine 중에서 (es)citalopram이 심한 우울증에서 유일한 1차 선택약물로 평가되었다. 그 외 SSRI는 대부분 상위 2차 약물로 비슷한 수준의 평가를 받았다. 2006년 조사와 같이 중등도 우울증에서 mirtazapine과 venlafaxine 같은 항우울제는 하위 2차 선택에 머물렀고 심한 우울증에서는 상위 2차 약물로 선택되었다. 아마도 심하지 않은 우울증에서는 조증으로의 전환 위험성^{41,42)} 때문에 다양한 기전을 갖고 있고 항우울 효과가 강하다고 생각하는 약물은 선호하지 않는 것으로 보인다. 다만 심한 양극성 우울증에서는 항우울제를 기분조절제나 비정형 항정신병약물과 병용하는 것은 1차 치료 전략으로 추천된 것으로 보아 항우울제 사용에 대해서는 비교적 허용적이었다.

치료 기간

약물 사용 기간을 보면 조증 치료시 초기 기분조절제와 함께 항정신병약물을 함께 사용하였으나 적절한 반응이 없을 경우 최소 10일에서 최대 30일 정도(부분적인 반응 시: 14~30일, 무반

응 시: 10~20일) 기다린 후 항정신병약물을 교체할 것을 권장하였다. 이런 결과는 KMAP-BP 2006과 큰 변화는 없었다.

양극성 우울증의 경우, 병합치료를 성공적일 때 기분조절제에 병합한 항우울제는 바로 끊거나 가능한 오래 유지하기보다는 평균 5~16주 정도만 사용하고, 기분조절제에 병합한 항정신병약물은 8~26주 정도 사용하는 것으로 나타났다. 이런 결과는 KMAP-BP 2006과 비교했을 때 항정신병약물의 사용기간이 두 배정도 길어졌다. 비정형 항정신병약물을 주로 사용하면서 병용의 위험성보다는 사용했을 때의 안정성을 높이 평가한 것으로 보인다.

전기경련요법(Electroconvulsive therapy)

전문가들은 전기경련요법을 대부분의 임상 상황에서 초기 치료로 선호하지 않아 모든 우울증 유형에서 3가지 이상의 기분조절제와 항우울제를 사용하고도 반응이 없는 경우에 전기경련요법을 고려하였다. 이런 결과는 KMAP-BP 2006과 큰 변화는 없었다. 그러나 전기경련요법은 양극성 조증과 우울증에 효과가 있으며,^{43,44)} 유지치료에도 효과적이라는 보고가 있다.⁴⁵⁾ 따라서 KMAP-BP 2006과 마찬가지로 어느 시점에서든 임상이가 필요하다고 판단하면 전기경련요법을 시행할 수 있는 것이 적절하다.

KMAP-BP 2010의 장점과 제한점

이번 연구는 4년마다 꾸준히 개정하고 있는 지속적인 사업의 하나로서 임상 현장에서 우리나라의 양극성 장애 전문가들이 어떻게 약물치료를 하고 있는지를 보여주는 가장 최근의 자료이다. 연구를 거듭하면서 과거에 비해 전문가들의 일치도가 높아져 최우선 치료의 수가 늘어나고 있다. 또한 이번 개정판에서는 약물치료의 안정성과 특수 집단에 대한 접근을 포함하여 임상이가 다양한 임상 상황에 대처하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

이 연구는 국내의 전문가들의 컨센서스를 바탕으로 제작된 것으로 근거를 중심으로 체계적인 문헌고찰을 하지는 않았다. 그러나 본 연구를 통해 추천된 전략이나 약물은 대부분 그 근거를 가지고 있었으며, 본 연구결과는 공청회를 통해 충분한 토의를 거쳐 제작되었다.

결 론

이번 연구결과를 이전의 연구 결과와 비교해 보면 합의에 이르지 못한 항목들이 많이 줄었으며 반면에 최우선 치료로 평가된 항목이 증가하였다. 특히 근거 자료가 충분하지 않은 항목도 과거에 비해 상당한 수준의 합의에 도달하였다. 이는 전문

가들의 견해가 예전에 비해 상당히 일치하고 있다는 것을 보여주는 결과이다. 그럼에도 불구하고 일부 항목에서는 합의에 이르지 못하는 경우도 있었으며, 외국에 연구 결과가 많아 외국의 지침서에서는 1차 치료 전략에 해당할 것으로 예상되는 항목에서 예상과 다른 결과가 나타나는 경우도 있었다. 하지만 검토위원들의 평가는 외국의 연구자료가 많거나 임상적으로 오래 사용되고 있는 치료 전략이나 치료 약물에 대해서는 1차 전략 또는 1차 약물로서 강한 지지를 보였다. 이처럼 일부 항목에서는 견해가 일치되지 않는 경우도 있어 여러 차례의 회의와 공청회, 그리고 학회 발표 등을 통해 다양한 의견을 종합하여 치료 지침을 도출하였다.

이 지침서는 검토위원들의 합의된 평가를 바탕으로 해서 기존의 연구결과들을 종합하여 실무위원회가 최종 알고리즘을 제작하였다. 저자들은 이 지침서가 과거의 연구에 비해 최근의 견해를 제공하고 약물의 부작용이나 안정성, 그리고 특수 집단에 대한 약물의 선택 등을 추가하여 한층 발전된 모습을 보여 주고자 노력하였다. 그러나 이번 알고리즘 역시 전적으로 연구 결과에 근거를 두고 개발되지 않았고, 특히 정신사회적 치료, 약물의 용량 등을 다루지 못하였으므로 추후 연구를 통하여 보완되어야 할 것이다.

이러한 단점에도 불구하고 이 치료 지침은 현재 국내의 진료 상황에서 양극성 장애 환자의 약물 치료에 있어 임상 현장에서 부딪히게 되는 다양한 임상 상황을 다루고 있고 그에 대한 전문가가 추천하는 치료를 담고 있다. 따라서 이 치료 지침은 환자를 치료할 때 선택할 수 있는 여러 가지 치료 전략들의 적절성에 대한 정보를 임상 의들에게 제공해 줄 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

양극성 장애는 다양한 임상양상과 경과를 보이기 때문에 약물학적 치료는 매우 복잡하다. 저자들은 2002년에 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(KMAP-BP 2002)를 발표하였고, 2006년에는 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서의 개정판(KMAP-BP 2006)을 발표하였다. 그러나 양극성 장애의 약물치료에 대한 새로운 결과들이 발표되었고, KMAP-BP를 개정하여야 할 필요성이 대두되었다. 이에 본 연구에서는 94명의 전문가에게 설문지를 발송하여 이에 대한 회신을 보낸 65명의 의견을 종합하였다. 설문지는 다양한 임상적 상황에 대한 40개의 큰 항목 이하 1,151개의 개별항목으로 이루어졌으며 KMAP-BP 2006을 기본으로 일부 문항을 수정, 보완하였다. 특히 안전성 및 특수 집단에 대한 내용이 추가되었다. 선택항목은 95% 신뢰도 구간에 근거하여 1차, 2차, 3차 치료로 구분하였다. 급

성기 조증 삽화의 경우 유효성, 흔재성 및 정신병적 조증 등 모든 임상 양상에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료가 선호되는 1차 치료였다. 기분조절제 단독 치료는 경조증 삽화에 대한 1차 선택이었다. 급성기 조증에 사용하는 기분조절제로는 valproic acid와 lithium이 1차 선택약물이었다. 경도-중등도의 양극성 우울증에 1차 전략으로는 기분조절제 단독 치료가 선택되었다. 반면 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울증에서는 기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제의 병합 요법이 1차 선택으로 평가되었다. 또한 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 그리고 기분조절제와 항우울제의 병합 역시 1차 선택으로 평가되었다. 정신병적 증상을 동반한 심한 우울증의 경우에도 기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제가 가장 높은 점수로 1차 선택 전략이었고, 기분조절제+비정형 항정신병약물, 비정형 항정신병약물+항우울제도 1차 선택 전략으로 평가되었다. 양극성 우울증 삽화에서 1차로 선택되는 기분조절제로는 lithium이 가장 선호되었고, 이어서 lamotrigine과 valproic acid 역시 1차 선택으로 평가되었다. 양극성 우울증 삽화에서 선호되는 비정형 항정신병약물은 quetiapine, olanzapine, aripiprazole이었다. 항우울제를 사용한다면 중등도 우울증에서 bupropion, (es)citalopram이 1차 선택약물로 평가되었고 심한 우울증에서는 (es)citalopram, bupropion, paroxetine이 1차 선택약물로 평가되었다. 급속순환을 보이는 경우 현재 삽화의 유형과 상관없이 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 병합하는 전략이 1차 치료로 평가되었다. 양극성 장애를 치료함에 있어 전문가들의 견해는 2002년, 2006년의 결과에 비하여 상당한 변화를 보였다. 여러 단점에도 불구하고 본 치료 지침은 최근의 연구 결과들을 반영하여 국내의 임상 상황에서 양극성 장애 환자들에게 적절한 치료를 선택하는 데에 도움이 될 것이다.

중심 단어: 양극성 장애 · 한국형 약물치료 알고리즘 · 개정.

REFERENCES

1. Evidence-Based Medicine Working Group. *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.* JAMA 1992;268:2420-2425.
2. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *American Psychiatric Association. Am J Psychiatry* 1993;150(suppl 4):1-26.
3. Practice guideline for eating disorders. *American Psychiatric Association. Am J Psychiatry* 1993;150:212-228.
4. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *American Psychiatric Association. Am J Psychiatry* 1994;151(suppl 12):1-36.
5. Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Frances A. *The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 12a):1-88.
6. Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, et al. *Korean Medication Algorithm Projects for Major Psychiatric Disorders(II):*

- Background, basic plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, caution when using KMAP. *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:30-36.
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. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yun BH, Cho HS, Jon DI, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder(I): global assessment. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:225-233.
 13. Shin YC, Bahk WM, Kim CH, Min KJ, Yun BH, Cho HS, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder(II): choice of medications. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:285-291.
 14. Jon DI, Bahk WM, Shin YC, Kim CH, Min KJ, Yun BH, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder(III): treatment response and tolerability. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:292-300.
 15. Min KJ, Bahk WM, Jon DI, Shin YC, Kim CH, Yoon BH, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder(IV): quality of life. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:396-405.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626-637.
 24. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-1491.
 25. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13-20.
 26. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Spec No:1-104.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord* 2008;105:101-108.
 30. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-121.
 31. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
 32. 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.
 33. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-1360.
 34. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-609.
 35. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 14):34-41.
 36. Gonzalez-Pinto A, Tohen M, Lalaguna B, Pérez-Heredia JL, Fernandez-Corres B, Gutierrez M, et al. Treatment of bipolar I rapid cycling patients during dysphoric mania with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:450-454.
 37. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:555-560.
 38. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259-266.
 39. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1840-1844.
 40. Woo YS, Bahk WM, Jon DI, Joo YH, Kim W, Seo JS, et al. Rash in adult patients receiving lamotrigine to treat bipolar I disorder in Korea: a multicenter, prospective, naturalistic, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1147-1152.
 41. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003;5:421-433.
 42. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of

- venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry 2006;163:232-239.*
43. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. *Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. Am J Psychiatry 1994;151:169-176.*
44. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. *Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. J Clin Psychiatry 2001;62:552-555.*
45. Vaidya NA, Mahabeshwarkar AR, Shahid R. *Continuation and maintenance ECT in treatment-resistant bipolar disorder. J ECT 2003;19:10-16.*

- 부 록 -

평가 척도, 설문 양식, 설문 결과의 표시 예

← 가장 부적절한 치료 가장 적절한 치료 →

④ 1 2 3 4 5 6 7 8 9

9: 치료자가 선택한 가장 적절한 치료(최우선 치료: treatment of choice)
 7-8: 적절한 치료로서 자주 사용하는 1차(first-line) 치료
 4-6: 가끔 사용하는 2차(second-line) 치료
 (가족이나 환자가 선호하거나, 1차 치료의 효과가 없거나 사용할 수 없을 때)
 2-3: 거의 사용하지 않은 부적절한 치료
 1: 절대 사용하지 않은 가장 부적절한 치료
 ④: 경험이 없거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우

1. 조증의 치료: 첫 삽화의 초기 치료 전략

신체적으로 건강한 20대 환자가 입원치료가 필요할 정도의 심각한 조증으로 처음 내원한 경우, 아래 중 어떤 약물을 사용할지 평가해 주십시오.

유쾌성 조증(euphoric mania)

기분조절제 단독 : ④ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
 정형 항정신병약물 단독 : ④ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
 비정형 항정신병약물 단독 : ④ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
 기분조절제+정형 항정신병약물 : ④ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
 기분조절제+비정형 항정신병약물 : ④ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

1 조증의 치료: 첫 삽화의 초기 치료전략

신체적으로 건강한 20대 환자가 입원치료가 필요할 정도의 심각한 조증으로 처음 내원한 경우, 아래 중 어떤 약물을 사용할지 평가해 주십시오.

