

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010: 다른 치료 지침들과의 비교

윤보현¹ · 박원명² · 민경준³ · 김 원⁴ · 김병수^{5,6} · 이정구⁷ · 주연호⁵
서정석⁸ · 이 은⁹ · 안용민¹⁰ · 신영철¹¹ · 우영섭² · 배승오¹² · 전덕인¹³

국립나주병원,¹ 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실,² 중앙대학교 의과대학 정신과학교실,² 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과학교실 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 정신과,¹¹ 광주미래병원,¹² 한림대학교 의과대학 정신과학교실¹³

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010: Comparisons with Other Treatment Guidelines

Bo-Hyun Yoon, MD¹, Won-Myong Bahk, MD², Kyung Joon Min, MD³, Won Kim, MD⁴,
Byungsu Kim, MD^{5,6}, Jung Goo Lee, MD⁷, Yeon Ho Joo, MD⁵, Jeong-Seok Seo, MD⁸,
Eun Lee, MD⁹, Yong Min Ahn, MD¹⁰, Young Chul Shin, MD¹¹,
Young Sup Woo, MD², Seung-Oh Bae, MD¹² and Duk-In Jon, MD¹³

¹Naju National Hospital, Naju,

²Department of Psychiatry, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,

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, Gwangju Mirae Hospital, Gwangju,

¹³Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) was developed in 2002 and thereafter revised in 2006. It was secondly revised in 2010 (KMAP-BP 2010). The aim of this study was to compare KMAP-BP 2010 with other recently published treatment algorithm and guidelines for bipolar disorder. The authors reviewed the 4 recently published guidelines and treatment algorithms for bipolar disorder [The British Association for Psychopharmacology Guideline for Treatment of Bipolar Disorder, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder, The World Federation Society of Biological Psychiatry Guideline for Biological Treatment of Bipolar Disorder and National Institute for Health and Clinical Experience (NICE) Clinical Guideline] to compare the similarities and discrepancies between KMAP-BP 2010 and the others. In aspects of treatment options, most treatment guidelines had some similarities. But there were notable discrepancies between the recommendations of other guidelines and those of KMAP-BP in which combination or adjunctive treatments were favored. Most guidelines advocated new atypical antipsychotics as first-line treatment option in nearly all phases of bipolar disorder and lamotrigine in depressive phase and maintenance phase. Lithium and valproic acid were still commonly used as mood stabilizers in manic phase and strongly recommended valproic acid in mixed or psychotic mania. Mood stabilizers or atypical antipsychotics were selected as first-line treatment option in maintenance

Received: August 29, 2011 Revised: September 24, 2011 Accepted: September 28, 2011

Correspondence author: Won-Myong Bahk, MD, PhD

Department of Psychiatry, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, 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

treatment. As the more evidences were accumulated, more use of atypical antipsychotics such as quetiapine, aripiprazole and ziprasidone were prominent. This review suggests that the medication strategies of bipolar disorder have been reflected the recent studies and clinical experiences, and the consultation of treatment guidelines may provide clinicians with useful information and a rationale for making sequential treatment decisions. It also has been consistently stressed that treatment algorithm or guidelines are not a substitute for clinical judgment; they may serve as a critical reference to complement of individual clinical judgment.

Korean J Psychopharmacol 2011;22:171-182

Key Words Bipolar disorder · Pharmacotherapy · Algorithm · Treatment guideline · KMAP-BP 2010.

서 론

주요 정신질환의 치료에는 과학적이고 체계적인 약물사용이 중요하다. 전통적으로 임상에서는 자신의 임상경험과 지식을 토대로 약물 및 치료적인 기술을 사용해 왔다. 그러나 지난 20년 동안 다수의 새로운 약물들이 임상에 도입되면서 기존의 주관적인 임상경험과 지식만으로 적절한 약물을 효과적으로 사용하기에는 어려움이 많았다. 1990년대 이후 근거중심의학(evidence-based medicine)이 급속한 발전을 이루면서 이러한 어려움을 극복하기 위하여 정신의학 분야에서는 다른 의학의 영역에 비해 비교적 빨리 치료 지침이나 알고리즘을 개발하여 이를 활용하고 있다.¹⁾

정신과 질환 중 특히 양극성 장애는 조증, 우울증 및 혼재성 삽화 등 삽화의 종류에 따라 그 임상양상이 다를 뿐만 아니라 하나의 삽화에서도 그 아형에 따라 치료를 위한 약물의 선택이 다를 수 있기 때문에 임상가가 적절한 치료를 선택하기는 더욱 더 어려울 수밖에 없다. 이에 따라 이미 1990년대부터 양극성 장애 약물치료에 대한 치료 지침 및 알고리즘이 발표되기 시작했으며,²⁻⁶⁾ 국내에서도 2002년에 본 저자들이 중심이 되어 한국인의 특성과 실정에 적합한 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 및 지침서(Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2002, 이하 KMAP-BP 2002)를 최초로 개발하여 그 유용성을 확인하였다.⁷⁻¹⁰⁾ 하지만 2002년 이후에도 새로운 치료약물의 개발 및 수 많은 임상연구를 바탕으로 치료 지침이나 알고리즘이 새로 개발되거나 개정 및 재개정되는 등 매우 빠르게 임상 환경이 변화하면서 새로운 변화를 반영할 필요성이 제기되었다. 이에 따라 KMAP-BP 2002의 개정이 필요하여 2006년도에 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 및 지침서(Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006, 이하 KMAP-BP 2006)¹¹⁾를 개정하였으며, 이후 정확히 4년 후인 2010년에 재개정판인 KMAP-BP 2010¹²⁾을 발표하였다.

이미 KMAP-BP 2010의 개발과정 및 각 임상 아형에 따른 알고리즘은 이전의 논문들¹²⁻¹⁸⁾에서 논의되었기 때문에 본 논문에서는 외국의 다른 치료 지침 및 알고리즘과의 비교를 통

하여 그 유사점 및 차이점에 대해서 주로 논의하고자 한다. 이전의 KMAP-BP 2006과의 비교 논문¹⁹⁾에서는 2006년까지 발표되거나 개정된 치료 지침 및 알고리즘과 KMAP-BP 2006을 비교하였는데, 본 논문에서는 2006년 이후 개발되거나 개정된 외국의 치료 지침들과 KMAP-BP 2010을 비교하고자 한다.

외국의 치료 지침 또는 알고리즘

KMAP-BP 2006을 대상으로 하여 비교하였던 이전의 비교 논문¹⁹⁾에서는 당시에 개발 혹은 개정되었던 알고리즘 혹은 치료 지침을 대상으로 비교하였는데, 즉 Texas Implementation of Medication Algorithm(이하 TIMA),⁵⁾ The British Association for Psychopharmacology Guideline for Treatment of Bipolar Disorder(이하 BAP),⁶⁾ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder(이하 CANMAT),²⁰⁾ Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Bipolar Disorder(이하 ANz-BD),²¹⁾ Expert Consensus Guideline for Bipolar Disorder(이하 ECG-BP)⁴⁾ 및 The World Federation Society of Biological Psychiatry Guideline for Biological Treatment of Bipolar Disorder(이하 WFSBP)²²⁻²⁴⁾ 등 6개의 알고리즘 및 치료 지침을 대상으로 하였다. 그러나 이번 비교 논문에서는 2006년 이후에 개정된 BAP,²⁵⁾ CANMAT,²⁶⁾ WFSBP^{27,28)}를 비교 대상으로 하였으며 이와 더불어 새롭게 National Institute for Health and Clinical Excellence(이하 NICE) Clinical Guideline 38²⁹⁾을 추가하여 국내의 KMAP-BP 2010¹²⁾와 비교하였다(Table 1). 이들의 자세한 내용은 다음과 같다.

The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder

BAP⁶⁾는 원래 2002년에 재개정된 American Psychiatric Association Practice Guideline for Bipolar Disorder-2002³⁰⁾를 참고로 하여 만들어졌으며, BAP 2009²⁵⁾는 2009년에 발표한

Table 1. Summary of recent bipolar disorder treatment guidelines

Organization	Publication date	Audience	Methodology
Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP)	2010 ¹⁸⁾	Psychiatrists	Expert consensus
British Association for Psychopharmacology (BAP)	2009 ²⁹⁾	Psychiatrists Primary care physicians	Evidence-based
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	2009 ³⁰⁾	Psychiatrists	Evidence-based
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2006 ³³⁾	Psychiatrists Primary care physicians	Evidence-based
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	2009 (acute mania, mixed, rapid cycling) ³¹⁾ 2004 (maintenance) ²⁸⁾ 2010 (acute depression) ³²⁾	Psychiatrists Primary care physicians	Evidence-based

개정판이다. BAP 2009는 크게 나누어 임상 지침을 보여주는 part 1과 그와 관련된 증거들 및 중요 포인트로 구성된 part 2로 구성되어 있다. BAP는 수집한 자료의 질적인 특징에 따라 자료의 범주(evidence category)로 명명하였는데, 이는 가장 강력한 증거의 범주인 'I'에서 증거가 가장 미약한 'IV'까지 4단계(I~IV)로 분류하여 치료 지침에 반영하였으며, 각 임상에서 권고의 강도(strength of recommendation) 역시 가장 강력한 권고 수준인 'A'에서 가장 낮은 수준인 'D'까지 4단계(A~D)로 세분화 하였다.

전문가들의 합의(consensus) 이후 광범위한 피드백을 통하여 최종적으로 지침을 개발하였다. 다른 치료 지침에서는 언급이 적었던 진단 및 치료에 필요한 기본 상황들을 포함하여 환자 및 보호자에게 정보를 제공하는 부분은 특이한 점이라 할 수 있다.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder

캐나다에서 광범위한 문헌 고찰과 연구 증거들의 특성을 분류하는 방식으로 1997년도에 처음으로 CANMAT³¹⁾이 개발되었다. 다시 2005년도에 동일한 방법으로 개정되었으며²⁰⁾ 이후 다시 새로운 증거(evidence)를 중심으로 2007년도에 재개정판,³²⁾ 그리고 가장 최근의 개정판인 CANMAT 2009²⁶⁾가 International Society for Bipolar Disorders와의 공동 연구로 2009년도에 발표되었다. CANMAT는 국외의 치료 지침 가운데 개정이 가장 신속하게 진행되는 치료 지침이라고 할 수 있다. CANMAT는 증거의 수준에 따라 '1~4'까지 구분하였는데, '1'은 가장 강력한 증거를 제시하는 수준이다. 한편 치료적인 권고의 수준을 1차부터 3차(1st line~3rd line), 그리고 권고하지 않는(not recommended) 수준으로 구분하여 각 임상

상황에 따라 제시하고 있다. CANMAT 역시 각 임상 상황에 따라 알고리즘과 함께 첫 번째 치료적 선택, 두 번째 치료적 선택, 세 번째 치료적 선택 그리고 권고되지 않은 약물들을 표로 쉽게 설명하여 제시하고 있다.

특히 2007년 개정판에서는 이전에 비해 감별진단, 공존질환에 따른 치료 및 부작용, 그리고 최근에 문제가 되는 체중 증가, 당뇨, 비만, 대사성 증후군에 대해 비교적 자세하게 언급하고 있으며, CANMAT 2009는 2007년 개정판에 바탕을 두고 최근에 추가된 증거들에 근거하여 치료의 권고 수준을 추가하였으며, 특히 이전 판에서 논의하지 못하였던 II형 양극성 장애에 대한 추가적인 논의를 광범위하게 기술하고 있는 것이 특징이다.²⁶⁾

National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline for Bipolar Disorder

영국에서 발간된 각종 질병에 대한 일련의 치료 지침 중 하나로 원래의 명칭은 NICE clinical guideline 38이다. NICE는 광범위한 문헌고찰을 통한 자료를 근거로 한 지침으로 성인 환자뿐 아니라 청소년을 포함하였으며, 1차 및 2차 진료 영역에서 양극성 장애의 진단 및 치료를 위한 지침을 제시하고 있다.²⁹⁾

2006년에 발표되었으나 이후 아직까지 개정되지는 않았다. NICE는 정신과 영역에서 활동하는 다양한 직종의 전문가 집단을 대상으로 하였기 때문에 BAP와는 달리 증거의 수준에 대한 범주를 명확하게 구분하거나 치료의 권고 수준을 강력하게 시사하는 내용보다는 비교적 간단하게 양극성 장애에 대한 진단 및 치료를 권고하는 수준의 지침서이다. 본 연구에서 비교한 치료 지침 중에 가장 오래된 것이지만, KMAP-BP 2006와의 비교에 인용되지 않았기 때문에 본 KMAP-BP 2010에서는 이를 비교의 대상에 포함시켰다.

The World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder

WFSBP에서 주관하여 만든 지침으로 유럽의 정신과 의사들이 핵심적 역할을 맡았고 전세계의 전문가가 참여하였다. 광범위하게 문헌을 고찰하고 증거들을 분류한 뒤, 지침의 초안을 만들어 55명의 전문위원들에게 두 차례의 검증을 받아 최종안을 정하였다. 2002년도에는 우울증 삽화²²⁾에 대해서 발표되었고, 2003년도에는 조증 삽화²³⁾에 대해 그리고 2004년도에는 유지치료²⁴⁾에 대해서 각각 발표되었다. 이후에 2009년에 조증 삽화에 대한 개정판,²⁷⁾ 그리고 2010년에는 급성기 우울증의 치료에 대한 알고리즘의 개정판²⁸⁾을 발표하였다. WFSBP는 수집된 자료의 수준에 따라서 증거의 범주(category of evidence, 이하 CE)로 구분하고, 이에 따라 치료의 권고 단계(recommendation grade, 이하 RG)를 역시 정하였는데, CE는 가장 강력한 범주인 'A; full evidence from controlled studies'부터 'F; lack of evidence'까지로 구분하였으며, RG는 '1; category A evidence and good risk-benefit ratio'부터 '5; category D evidence'로 정하여 각 임상 상황에 따라 치료적인 권고를 하고 있다.^{27,28)}

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010의 개발 과정

2010년 개정작업의 근거자료로는 전문가 설문 조사를 사용하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2006을 기본으로 하여 문항 일부를 수정하고 일부 문항을 추가하였다. 각 문항에서 치료 전략 또는 약물 선택의 적합성을 평가하도록 하였으며, 이를 위해서 9점 척도 수정판을 사용하였다. 각 선택항목에 대하여 χ^2 -검증을 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 선택항목을 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 보여주는 지침표(guideline table)를 만들었다. 이것을 토대로 하여 논란의 여지가 있는 부분에 대해 검토위원회에서 토의를 하였으며, 최종 결정은 양극성 장애 약물치료 알고리즘 실무 위원회에서 하였다. 이 지침표를 기본으로 하고 연구결과에 의한 근거를 반영하여 조증, 양극성 우울증, 급속 순환형, 유지

치료 그리고 안정성 및 특수 집단에 대한 KMAP-BP 2010¹²⁾을 제작하였다.

각 임상 상황에서 치료 지침들 사이의 비교

급성기 조증(Acute mania)

초기 치료 전략(Table 2 and 3)

KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 조증 삽화의 첫 치료단계(stage 1)를 stage 1A와 1B로 구분하였다. Stage 1A에서는 경조증 및 유패성 조증에 대하여 기분조절제, 혹은 비정형 항정신병약물 단독치료를 1차로 권고하였으며, stage 1B에서는 유패성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증 모두에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 가장 우선적인 치료적 선택으로 제시하였다(Table 2 and 3). 조사 결과 국내의 전문가들은 기분조절제+비정형 항정신병약물의 병합치료를 조증의 모든 임상 상황에서 최우선 치료로 선택하였지만, 외국의 치료 지침^{25-27,29)}에서는 기분조절제 또는 항정신병약물의 단독 치료를 1차 선택으로 권고하고 있기 때문에 KMAP-BP 2010의 실무위원들은 국내의 합의인 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료와 함께 이들 약물의 단독치료를 1차 선택으로 권고하기 위하여 1A와 1B로 구분하여 알고리즘을 구성하였다.¹³⁾

기분조절제의 선택에 있어 KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 valproic acid와 lithium이 조증의 모든 경우에 있어서 1차 선택 약물이었고, valproic acid는 특히 혼재성 조증에서 최우선 선택약물로 추천되었다. 외국의 경우에도 BAP 2009,²⁵⁾ CANMAT 2009,²⁶⁾ NICE 2006²⁹⁾에서는 lithium과 valproic acid가 동일하게 1차 선택으로 권고되었던 점에 비해서 WFSBP 2009²⁷⁾에서는 valproic acid만이 1차 선택약물로 권고되었는데, 이는 lithium의 안전성에 대한 고려가 반영된 결과이다. 한편 valproic acid는 다낭성 난소증후군(polycystic ovarian syndrome)의 위험성 때문에 여성의 경우에 신중하게 사용할 것을 권고하고 있었다.²⁵⁻²⁷⁾

항정신병약물의 선택에 있어 KMAP-BP 2010¹²⁾의 경우 유패성 조증에서는 quetiapine, olanzapine, risperidone이 1차 선택약물이었고, 혼재성 조증의 경우에는 olanzapine, quetiapine, risperidone 및 aripiprazole이 1차 선택약물이었다. 특히 정신병적 조증의 경우에는 혼재성 조증과 유사하였으나 olanzapine이 최우선 선택약물로 권고되었다. 경조증의 경우에도 4가지의 비정형 항정신병약물이 1차 선택약물로 권고되었다. 한편, 정형 항정신병약물은 이전에 비해 선호도가 감소되어 하위 2차 선택약물로 권고되고 있었다. BAP 2009²⁵⁾에서는 특

Table 2. Treatment for acute euphoric/classic mania across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention	Later intervention
KMAP-BP 2010 ¹⁸⁾	1A: Li/Val or AAP 1B: Li/Val+AAP	Val+Li+AAP	Li+Val+other AAP
BAP 2009 ²⁹⁾	Mild: AP or Val or Li (or CBZ) Severe: APs or Val (if required IM: AP or BZ)	(Li or Val)+AP	ECT or CLZ
CANMAT 2009 ³⁰⁾	Li, Val, OLZ, RIS, QTP, QTPXR, ARP, ZIP, Li or Val+RIS, Li or Val+QTP, Li or Val+OLZ, Li or Val+ARP	CBZ, ECT, Li+VAL, ASP, Li or Val+ASP, PAL	HP, CPZ, Li or Val+HP, Li+CBZ, CLZ, OXC, Tamoxifen
NICE 2006 ³³⁾	AP, Li, Val; (Li or Val)+APs in severe mania		
WFSBP 2009 ³¹⁾	Monotherapy with CE 1 and RG A such as Val, ARP, ZIP and RIS	Optimize dosage; Switch to another 1st-line agents; in severe mania, consider combination	Add-on with 1st-line agent; combination with two 1st-line choice

KMAP-BP 2010: Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2010, BAP 2009: The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment fo bipolar disorder 2009, CANMAT 2009: Canadian Network for Mood and Anxiety group 2009, NICE 2006: National Institue for Health and Clinical Excellence. Treatment for Bipolar Disorder, WFSBP 2009: World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder 2009: Treatment for acute mania, Li: lithium, Val: various kinds of valproic acids, AAP: atypical antipsychotics, AP: antipsychotics, CBZ: carbamazepine, IM: intramuscular formulation, BZ: benzodiazepine, ECT: electroconvulsive therapy, CLZ: clozapine, OLZ: olanzapine, RIS: risperidone, QTP: quetiapine, QTPXR: quetiapine XR, ARP: aripiprazole, ZIP: ziprasidone, ASP: asenapine, PAL; paliperidone, HP: haloperidol, CPZ: chlorpromazine, OXC: oxcarbazepine, CE; categories of evidence, RG: recommendation of grade

Table 3. Treatment for mixed/psychotic mania across practice guidelines

Guideline	1st-Line treatment	Next intervention	Later intervention
KMAP-BP 2010 ¹⁸⁾	Mixed mania: Val (Li)+AAP Psychotic mania: Val/Li+AAP	Li+Val+AAP	Li+Val+other AAP; Li+Val+2 AAP; Li+Val+2 AAP (CLZ)
BAP 2009 ²⁹⁾	Same for euphoric mania; AAP in psychotic mania	Same for euphoric mania	Same for euphoric mania
CANMAT 2009 ³⁰⁾	Not mentioned		
NICE 2006 ³³⁾	Same for euphoric mania: Avoid AD	Same for euphoric mania	Same for euphoric mania
WFSBP 2009 ³¹⁾	Val, AAPs (OLZ, ZIP, ARP)	RIS, CBZ	

KMAP-BP 2010: Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2010, BAP 2009: The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment fo bipolar disorder 2009, CANMAT 2009: Canadian Network for Mood and Anxiety group 2009, NICE 2006: National Institue for Health and Clinical Excellence. Treatment for Bipolar Disorder, WFSBP 2009: World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder 2009: Treatment for acute mania, Val: various kinds of valproic acids, Li: lithium, AAP: atypical antipsychotics, CLZ: clozapine, AD: antidepressant, OLZ: olanzapine, ZIP: ziprasidone, ARP: aripiprazole, RIS: risperidone, CBZ: carbamazepine

정 항정신병약물을 지명하지 않았으나 비정형 항정신병약물을 권고하였고, CANMAT 2009에서는 olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole 및 ziprasidone을 권고하였으며, 이전에 비해 quetiapine XR을 새로 추가하였다.^{26,32)} 특히하게 WFSBP 2009²⁷⁾에서는 비정형 항정신병약물로 aripiprazole, ziprasidone 그리고 risperidone 만을 1차 선택약물로 권고하였는데, olanzapine과 quetiapine은 안전성 측면에서 권고 등급(recommendation grade)이 “B”였던 점을 고려한 것으로 생각된다.

초기 치료에 부적절한 반응시 다음 단계의 치료

적극적인 초기 치료에도 불구하고 불충분한 치료반응을 보

이는 경우 모든 치료 지침은 다른 1차 약물을 추가하는 것을 권장하고 있다(Table 2 and 3). KMAP-BP 2010¹²⁾의 경우는 valproic acid+lithium+비정형 항정신병약물의 3중 병합치료를 권고하고 있었는데, 특히 사용하고 있는 기분조절제에 다른 기분조절제를 추가하는 것이 권장되었다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 치료효과가 부족하다면 항정신병약물의 교체 또한 권장된다. 외국의 치료 지침들에서도 많은 차이를 보이지 않았으나, CANMAT 2009²⁶⁾에서는 초기 치료에 부적절한 반응을 보이는 경우 1차 약물에는 포함되지 않은 carbamazepine을 사용하도록 권고하고 있어 본 치료 지침보다는 carbamazepine에 대한 선호도가 더 높음을 알 수 있다. 또한 국내에서는 아직 허가되지 않은 asenapine의 사용

과 함께 ECT를 비교적 적극적으로 권고한 점이 CANMAT 2009의 특징이다.²⁶⁾

정신병적 조증의 경우, KMAP-BP 2010에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에 효과가 없을 경우 다른 기분조절제를 추가할 수도 있고 비정형 항정신병약물을 교체하거나 혹은 2가지의 비정형 항정신병약물을 사용할 수도 있도록 권고하였다.¹²⁾ 하지만 다른 치료 지침에서는 정신병적 조증의 치료에 대해 따로 분류를 하지 않아 직접 비교를 할 수 없었다.²⁵⁻²⁷⁾

지속적인 치료 저항을 보이는 조증에 대한 치료 전략은 각 치료 지침마다 상이하였다. 하지만 대부분의 지침에서 일반적으로 ECT와 clozapine 사용을 권장하였고,²⁵⁻²⁷⁾ KMAP-BP

2010¹²⁾과 CANMAT 2009²⁶⁾에서는 정형 항정신병약물도 선택 사항으로 명시되어 있다.

유지요법과 장기 예방요법(Continuation therapy and long-term prophylaxis)(Table 4)

KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 유지치료에 대한 항목을 대폭 개선하였으며 약물치료의 중요성을 강조하였다. 이에 따라 급성기 삽화 후 유지치료에 대한 질문들을 새롭게 만들었으며 특히 약물 선택에 대해 중점을 두었고, 양극성 장애 I형과 양극성 장애 II형을 구분하여 치료적 선택을 권고하고 있다. 조증 삽화 후 유지치료 전략으로는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료 또는 기분조절제 단독을 1차 치료 전략으

Table 4. Continuation and maintenance treatment across practice guidelines

Guideline	1st-Line treatment	Next intervention	Additional comments
KMAP-BP 2010 ²¹⁾	BP-I after mania: MS+AAP (QTP, ARP, OLZ, RIS), MS alone BP-I in breakthrough mania: MS+AAP, Add AAP BP-II, recently hypomanic: MS, MS+AAP (QTP, ARP, OLZ, RIS) BP-II, recently depressed: MS/AAP+LTG, MS+AAP, LTG	BP-I after mania: AAP alone, MS/AAP+LTG, BP-I in breakthrough mania: Li/Val+other MS, change MS BP-II, recently hypomanic: AAP, MS/AAP+LTG BP-II, recently depressed: MS, AAP	BP-I after mania: 2MS, S+AAP+LTG, LTG alone BP-I in breakthrough mania: optimize/change MS BP-II, recently hypomanic: AAP+LTG, MS+AAP+LTG, LTG BP-II, recently depressed: MS+AD, AD
BAP 2009 ²⁹⁾	If mania predominates; Li, ARP, QTP, Val, OLZ. If depression predominates; QTP, LTG	If mania predominates; CBZ If depression predominates; Li	Combination therapy; CLZ
CANMAT 2009 ³⁰⁾	Li, LTG (limited efficacy in preventing mania), Val, OLZ, QTP, Li or Val+QTP, RIS LAI, adjunctive RIS LAI, ARP (mainly for preventing mania), adjunctive ZIP	CBZ, Li+Val, Li+CBZ, Li or Val+OLZ, Li+RIS, Li+LTG, OLZ+FX	Adjunctive phenytoin, adjunctive CLZ, adjunctive ECT, adjunctive TP, adjunctive omega-3-fatty acid, adjunctive OXC or adjunctive gabapentin
NICE 2006 ³³⁾	After manic episode; Li, OLZ, Val After depressive episode; stop AD Chronic, recurrent depression; SSRI+MS, QTP, LTG,	Switching/Adding alternative 1st-line agent, Li+Val, Li+OLZ, Val+OLZ	LTG (in BP-II), CBZ
WFSBP 2004 ²⁸⁾	After a manic episode: Li or antipsychotics. After a depressive episode: AD (SSRI)+MS (Li, LTG, Val or CBZ)		

KMAP-BP 2010: Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2010, BAP 2009: The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment for bipolar disorder 2009, CANMAT 2009: Canadian Network for Mood and Anxiety group 2009, NICE 2006: National Institute for Health and Clinical Excellence. Treatment for Bipolar Disorder, WFSBP 2004: World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders: Maintenance treatment, BP-I: bipolar I disorder, MS: mood stabilizer, AAP: atypical antipsychotics, QTP: quetiapine, ARP: aripiprazole, OLZ: olanzapine, RIS: risperidone, BP-II: bipolar II disorder, LTG: lamotrigine, Li: lithium, Val: various kinds of valproic acids, AD: antidepressant, CBZ: carbamazepine, CLZ: clozapine, RIS LAI: risperidone long-acting injection, ZIP: ziprasidone, FX: fluoxetine, ECT: electroconvulsive therapy, TP: topiramate, OXC: oxcarbazepine, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

로 권고하였으며, 상위 2차 치료 전략으로는 비정형 항정신병약물 단독 및 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료를 권고하였다. 기분조절제와 병합치료 또는 비정형 항정신병약물 단독으로 치료할 때에는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone이 상위 1차 약물로 선택되었다.

단독요법으로 유지치료 중에 나타난 조증의 발현(breakthrough mania)시, 기분조절제로 유지했던 경우에는 약물의 용량을 증량하거나 다른 1차 선택 기분조절제로 교체하는 것이 1차 치료 전략이었으며, 비정형 항정신병약물을 추가하는 경우도 역시 다른 1차 치료 전략이었다. 이때 1차로 선택한 기분조절제 외에 lamotrigine으로 교체하는 것이 2차 치료 전략으로 권고되었는데, 이는 유지치료를 위하여 lamotrigine에 대한 관심이 높은 것을 반영한 결과로 생각된다. 이때에 추가할 항정신병약물로는 olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole 등이 선택되었다.

KMAP-BP 2006¹¹⁾부터 새롭게 추가한 양극성 장애 II형의 유지치료에 대한 치료 전략을 살펴보면, KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 최근 경조증 삽화 후의 유지치료에서는 기분조절제 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 권고되었으며, 우울증 삽화 후의 유지치료는 기분조절제와 lamotrigine, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 및 lamotrigine의 3중 병합치료가 권고되었다. 경조증 후에 사용되는 기분조절제로는 lithium과 valproic acid가 선택되었으며, 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 제시되었다. 최근 우울증 후의 유지치료시에 사용되는 기분조절제로는 lamotrigine, lithium, valproic acid를 권고하였는데, 이는 양극성 우울증의 유지치료 시 lamotrigine에 대한 선호도가 증가하였음을 보여주고 있다. 항우울제로는 bupropion과 escitalopram을 권고하였는데,¹²⁾ KMAP-BP 2006¹¹⁾에서는 선택된 항우울제가 없었던 점을 고려할 때 최근에 양극성 우울증에 대하여 항우울제 치료에 대해서 달라진 시각들을 반영하는 것으로 생각된다.¹²⁾ 항정신병약물로는 quetiapine, aripiprazole 및 olanzapine 등을 권고하였다.¹²⁾

양극성 장애의 유지치료에 대한 외국의 치료 지침 가운데 CANMAT 2009²⁶⁾는 KMAP-BP 2010과 같이 양극성 장애 II형에 대한 유지치료를 기술하고 있는 점에서 일치하였지만, lamotrigine은 조증의 예방에 제한적인 효과가 있으며, aripiprazole은 우울증을 예방하는데 제한이 있음을 직접적으로 명기하였고, risperidone long-acting injection의 단독 및 부가적인 사용을 1차 전략으로 권고하고 있는 점이 KMAP-BP 2010과는 차이가 있었다. 한편 BAP 2009²⁵⁾에서는 조증이 우세한

경우에는 lithium, aripiprazole, quetiapine, valproic acid 및 olanzapine을 1차로 권고하였고 우울증이 우세한 경우에는 quetiapine과 lamotrigine을 1차로 권고하였다. NICE 2006²⁹⁾에서는 조증 삽화 후의 유지치료에 lithium, olanzapine, valproic acid를 1차로 권고하였으며, 우울증 삽화 후의 유지치료 시에는 항우울제의 사용을 금지하는 것을 1차로 권고하였는데, 만성 재발성 우울증의 경우에는 SSRI와 기분조절제의 병합치료나, quetiapine, lamotrigine을 단독으로 유지하는 것을 1차로 권고하였다. 마지막으로 WFSBP에서는 최근에 유지치료에 대한 치료 지침이 아직 개정되지 않아 2004년의 것을 참고로 하여 비교하였을 때, 조증 삽화 후의 유지치료로 lithium 혹은 항정신병약물의 단독요법을 권고하였고, 우울증 후의 유지치료로는 항우울제 특히 SSRI와 기분조절제(lithium, lamotrigine, valproic acid, carbamazepine)의 병합치료를 권장하였다.²⁰⁾ 이는 최근의 치료적 경향과는 다소 일치하지 않는 결과로 WFSBP에서 유지치료에 대한 개정판이 나온다면 새롭게 비교할 수 있을 것으로 생각된다.

양극성 장애의 유지치료를 각 치료 지침을 통해서 정리해보면, 비록 최근에 양극성 장애 II형에 대한 관심과 연구결과가 예전에 비해 많아졌음에도 불구하고, KMAP-BP 2009¹²⁾와 CANMAT 2009²⁶⁾를 제외하고는 세분화된 치료적 권고가 이뤄지지 못하고 있음을 알 수 있었으며, 유지치료에 있어서 aripiprazole과 lamotrigine의 사용이 예전에 비해 증가된 양상을 반영하고 있는 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

양극성 우울증(Bipolar depression)

초기 치료 전략(Table 5)

KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 양극성 우울증을 경도와 중등도 우울증, 심한(중증) 우울증, 정신병적 우울증으로 구분하였다. 경도와 중등도의 우울증에서는 기분조절제 또는 lamotrigine 단독치료를 1차로 권고하였으며, 심한 우울증에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제, 기분조절제와 비정형 항정신병약물, 기분조절제와 항우울제 등의 병합치료가 1차로 추천되었다. 그리고 정신병적 우울증에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제, 기분조절제와 비정형 항정신병약물, 비정형 항정신병약물과 항우울제 등의 병합치료를 1차로 권장하였다. 양극성 우울증에서 기분조절제로는 lithium, valproic acid와 함께 lamotrigine이 1차로 권고되었으며, 항정신병약물로는 여러 임상 상황을 포함할 때 공통적으로 quetiapine, aripiprazole, olanzapine이 1차 약물로 선택되었다. 항우울제로는 중등도의 우울증에서는 bupropion과 escitalopram이, 심한 우울증에서는 escitalopram, bupropion, paroxetine

Table 5. Treatment of bipolar depression across practice guidelines

Guideline	1st-Line treatment	Next intervention
KMAP-BP 2010 ¹⁹⁾	Mild to moderate: MS/LTG Severe: MS+(AAP and/or AD) Psychotic: AAP+(MS and/or AD)	Mild: Add LTG/AAP Moderate to severe: Add LTG/AAP, change AD/AAP Psychotic: Add MS/change AAP (except CLZ), change AD ECT/CLZ in refractory depression
BAP 2009 ²⁹⁾	Mild and or previous mood instability: QTP or LTG Moderate: QTP or LTG, SSRI or other AD (not TCA) Consider ECT in severe depression	Add anti-manic agent if BP-I
CANMAT 2009 ³⁰⁾	Li, LTG, QTP, QTPXR, Li or Val+SSRI, OLZ+SSRI, Li+Val, Li or Val+BUP	QTP+SSRI, Val, Li or Val+LTG, adjunctive MDF
NICE 2006 ³³⁾	Without AM; add AM With AM; optimization, adjunctive ADs, adjunctive QTP, adjunctive LTG If psychosis; Adjunctive AAPs (OLZ, QTP, RIS), ECT	switching to MIR or VEN, adding QTP or OLZ or Li, ECT
WFSBP 2010 ³²⁾	QTP, Adjunctive QTP, OFC, OLZ, LTG, LTG+Li, Val	Optimization of 1st-line treatment, QTP add CBZ, Li, MDF+Li/Val/ADs, ECT

KMAP-BP 2010: Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2010, BAP 2009: The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment fo bipolar disorder 2009, CANMAT 2009: Canadian Network for Mood and Anxiety group 2009, NICE 2006: National Institue for Health and Clinical Excellence. Treatment for Bipolar Disorder, WFSBP 2010: World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression, MS: mood stabilizer, LTG: lamotrigine, AAP: atypical antipsychotics, AD: antidepressant, CLZ: clozapine, ECT: electroconvulsive therapy, QTP: quetiapine, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, TCA; tricyclic antidepressant, BP-I: bipolar I disorder, Li: lithium, QTPXR: quetiapine XR, Val: various kinds of valproic acids, OLZ: olanzapine, BUP; bupropion, MDF: modafinil, AM: anti-manic agents, RIS: risperidone, MIR: mirtazapine, VEN: venlafaxine, OFC: olanzapine-fluoxetine combination, CBZ: carbamazepine

tine이 1차로 선택되었다.

본 논문에서 비교된 치료 지침 가운데 가장 오래된 NICE 2006²⁹⁾에서는 항조증약물을 사용하지 않은 경우에는 항조증 약물의 사용을, 현재 항조증약물을 사용중인 경우에는 용량을 최적화시키거나, 항우울제의 추가, quetiapine의 추가, lamotrigine의 추가를 1차적으로 권고하고 있다. 또한 정신병적 우울증에서는 olanzapine, quetiapine, risperidone을 포함한 비정형 항정신병약물을 추가하거나, ECT의 사용을 권고하고 있다. 이는 저자들이 KMAP-BP 2006의 비교논문에서 비교 하였던 그 당시의 알고리즘 및 치료 지침들과 유사한 내용이었다.¹⁹⁾ BAP 2009²⁹⁾에서는 경증의 우울증에서는 quetiapine, lamotrigine의 단독치료를 권장하였고, 중증도의 우울증인 경우에는 quetiapine, lamotrigine 단독치료를 권장하였으며, 기존에 기분조절제 혹은 항정신병약물을 사용 중인 경우에는 SSRI의 병합치료를, 그리고 심한 우울증의 경우에는 ECT를 권고하고 있었다. CANMAT 2009³⁰⁾에서는 보다 다양한 치료 적 선택을 권하고 있었는데, lithium, lamotrigine, quetiapine, quetiapine XR 등의 단독치료와 함께 lithium 혹은 valproic acid와 SSRI의 병합치료, olanzapine과 SSRI의 병합치료, lithium과 valproic acid의 병합치료, lithium 혹은 valproic acid와 bupropion의 병합치료 등을 1차 선택약물로 권고하고 있었다. 가장 최근에 발표된 WFSBP 2010³²⁾에서는 양극성 우울

증의 1차 치료 선택으로 quetiapine 단독, quetiapine 부가치료, olanzapine-fluoxetine combination(이하 OFC), olanzapine 단독, lamotrigine 단독, lamotrigine과 lithium 혹은 valproic acid의 병합치료를 권고하고 있었다. KMAP-BP와 다른 치료 지침에서 가장 공통적인 사항은 항우울제의 단독 사용을 철저히 금지하고 있었으며, lamotrigine과 비정형 항정신병약 물의 선호도가 증가하였고, 이전과는 달리 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물에 부가적으로 적절한 항우울제를 사용하는 것에 더욱 허용적이 되었다는 점이다.^{12,26-28)}

초기 치료에 부적절한 반응시 다음 단계

KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 임상양상에 관계없이 이미 사용 하던 약물의 교체보다는 사용하지 않은 다른 약물의 추가를 권고한다. 즉, 경도 및 중등도 우울삽화에서 기분조절제 단독 치료에 반응이 불충분하면 lamotrigine 또는 비정형 항정신 병약물을, 비정형 항정신병약물 단독치료에 반응이 불충분하 면 기분조절제 또는 lamotrigine을, lamotrigine 단독치료에 반응이 불충분하면 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 추가를 권장하였다. 기분조절제와 항정신병약물과의 병합치 료에 반응이 불충분하면 lamotrigine 추가를 권장하였고, 기 분조절제와 항우울제 병합치료에 반응이 불충분하면 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 추가를 권장하였다. 정신병적

우울증에서는 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물+항우울제’ 또는 ‘기분조절제+비정형 항정신병약물’ 병합치료에도 반응이 불충분한 경우에는 다른 기분조절제 또는 lamotrigine을 추가하는 것을 권장하였다.

NICE 2006²⁹⁾에서는 다음 단계의 치료 선택으로 항우울제를 mirtazapine이나 venlafaxine으로 교체하거나 기존의 치료에 quetiapine, olanzapine, lithium등을 추가하는 것, 혹은 ECT를 시행하는 방법을 권고하고 있었다. CANMAT 2009²⁶⁾에서는 다음 단계의 치료로서 단독치료보다는 quetiapine과 SSRI 병합, lithium 혹은 valproic acid와 lamotrigine의 병합, modafinil의 부가 요법을 권고하였다. WFSBP 2010²⁸⁾에서는 1차 치료 전략에서 불충분한 반응을 보이는 경우에는 우선 1차 치료에 사용했던 약물을 최적화시키거나(optimizing), quetiapine에 carbamazepine 혹은 lithium을 추가하거나, modafinil을 lithium, valproic acid, 항우울제 등에 병합하는 방법을 사용하는 것을 권고하였으며, 마지막으로 ECT의 사용을 추천하였다.

이전의 치료 지침에서 권고하였던 갑상선 호르몬 등의 병합치료, clozapine의 추가, 계절성인 양극성 우울증 환자에서 광치료, 기타 정신자극제, 칼슘 길항제 등은 최근의 치료 지침에서는 거의 권고되지 않았다.^{12,16,19,25-28)}

기타 사항들

KMAP-BP 2010¹²⁾에서는 1형과 2형 양극성 우울증의 치료 전략에 대해 새롭게 질문하였는데, 71.4%의 전문가들이 치료 전략이 달라야 한다고 생각하고 있었다. 2형 양극성 우울증에 대한 항우울제의 사용은 2차 전략으로 선택되었으며, 이때 선택할 수 있는 항우울제는 bupropion과 escitalopram이었다.

ECT는 자살의 위험성이 높거나 신체적 질환이 있는 경우에도 시행할 수 있으나 일반적으로 충분한 약물치료 후에 고

려하는 것이 일반적이다. KMAP-BP 2010에서는 ECT의 적용 시점을 3가지 이상의 기분조절제와 3가지 이상의 항우울제를 사용해 본 후 반응이 없는 경우로 하였다.¹²⁾ 하지만 실제 ECT가 양극성 우울증에 효과가 있기 때문에 알고리즘의 순서와 상관없이 환자의 상태나 치료 반응에 따라 언제라도 시도할 수 있도록 권장하였다.¹²⁾ 외국의 치료 지침들은 대부분 어느 단계에서도 ECT를 고려할 수 있도록 하여 KMAP-BP 2010과 같았다.^{12,21,25-28,34)} 특히 항우울제를 사용해도 반응이 없는 경우 ECT를 사용할 수 있다고 하였는데, 이는 많은 연구들에서 보고된 바와 같이 항우울제보다 ECT가 더 효과적일 수 있으며³⁵⁾ 단극성 우울증 환자에 비해 양극성 우울증 환자에서 더 빠른 반응을 나타낸다는³⁶⁾ 등의 결과에 근거를 둔 것으로 생각된다.

이전 지침^{11,21)}과 마찬가지로 KMAP-BP 2010¹²⁾에서도 약물의 용량이나 증량 방법, 약물의 추가 또는 교체 시기에 대한 지침은 제시하지 않았으며 임상가의 판단에 따라 이루어지는 것으로 하였다. 또한 약물의 사용 및 병합에 의한 약물의 부작용, 독성 작용, 약물의 상호작용에 대해서는 언급되지 않았다. 이러한 경향은 다른 치료 지침에서도 동일하였다.²⁵⁻²⁸⁾

급속 순환(Rapid cycling)(Table 6)

KMAP-BP 2010에서는 급속 순환의 치료에 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료 전략이었으며, 이후 2차로 다른 기분조절제의 추가를 고려할 수 있었다.¹²⁾ 급속 순환 우울증의 경우에는 lamotrigine 단독 사용이 대체 전략으로 고려될 수 있었다. 또한 급속 순환에 단독치료 약물로서 valproic acid, lithium, olanzapine, quetiapine을 권고하였다. 마지막으로 어떠한 치료에도 반응이 없는 급속 순환인 경우에는 clozapine이나 ECT를 고려하도록 권고하고 있다.

그러나, 대부분의 지침들에서는 급속 순환에 대해 KMAP-

Table 6. Treatment of rapid cycling across practice guidelines

Guideline	1st-Line treatment	Next intervention	Additional comments
KMAP-BP 2010 ²⁰⁾	MS+AAP	2 MS+AAP; Change AAP or MS	Change AAP to CLZ or add other AAP or MS (including CBZ) or add thyroid hormone
BAP 2009 ²⁹⁾	No recommendation		
CANMAT 2009 ³⁰⁾	Not mentioned		
NICE 2006 ³³⁾	Li+Val	Li, avoid AD, Li/Val+LTG (in BP-II)	Check thyroid function
WFSBP 2009 ³¹⁾	Not mentioned		

KMAP-BP 2010: Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2010, BAP 2009: The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment fo bipolar disorder 2009, CANMAT 2009: Canadian Network for Mood and Anxiety group 2009, NICE 2006: National Institute for Health and Clinical Excellence. Treatment for Bipolar Disorder, WFSBP 2009: World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder 2009: Treatment for acute mania, MS: mood stabilizer, AAP: atypical antipsychotics, CLZ: clozapine, CBZ: carbamazepine, Li: lithium, Val: various kinds of valproic acids, AD: antidepressant, LTG: lamotrigine, BP-II: bipolar II disorder

BP 2010과 같이 독립된 항목으로 구체적으로 언급을 하지 않고 있었다.²⁵⁻²⁸⁾ 이는 아직까지 급속 순환에 대해 밝혀진 사실이 많지 않으며, 그 개념 역시 구체적으로 정립된 것이 비교적 최근이고,³⁷⁾ 또한 이와 관련된 연구들도 상대적으로 적기 때문으로 설명할 수 있다.^{11,26,27)} 또한 급속 순환형은 아직까지도 하나의 아형에 속하는 것인지 아니면 course-specifier로 보아야 하는지에 대한 논란이 있다.³⁷⁾ 따라서 본 지침의 결과와 다른 지침들을 비교하기에는 무리가 따르며, 먼저 급속 순환형에 대한 보다 폭넓은 이해 및 정의가 이루어진 이후에 각 지침 간의 비교가 가능할 것이다.

특정 상황

모든 치료 지침들이 정도에 차이는 있으나 소아, 노인, 임신부 등 특정 상황에 대한 논의를 제시하고 있다. 예를 들어 BAP 2009²⁵⁾에서는 노인의 경우 부작용의 위험이 높아 특히 lithium의 경우 용량을 적절히 조절하여야 한다는 점과 물질관련 장애가 동반될 위험성이 높다는 점을 지적하고 있으며, 약물을 복용중인 가임기 여성에게는 반드시 피임의 필요성을 설명하여야 한다는 점 등을 지적하고 있다. CANMAT 2009²⁶⁾에서도 소아, 노인, 임신 및 출산 관련 주제를 별도의 부분으로 다루고 있다. WFSBP 2010²⁸⁾의 경우에는 별도의 부분에서 특정 상황에 대한 논의를 다루고 있는 기타 치료 지침에 비하여 관련 내용을 개별적인 치료 내용에 포함하여 부분적으로만 제시하고 있다는 차이가 있다. KMAP-BP 2010¹²⁾에서도 별도의 부분으로 체중 증가, 정신과적 동반 질환, 신체적 동반 질환, 임신 관련 문제 등에 대한 별도의 권고안을 제시하였다.

결 론

KMAP-BP 2010과 기존의 치료 지침들을 요약하면, 급성 조증의 초기 치료에서 대부분의 지침들은 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료와 함께 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 동시에 권장하였으나, 국내에서는 병합치료가 선호되었다. 특히 비정형 항정신병약물에 대한 권고가 예전에 비해 증가되었는데, 특히 aripiprazole의 선호도가 증가하였다. 기분조절제의 경우 valproic acid와 lithium은 조증의 모든 임상 상황에서 1차 약물로 권고되었으나, carbamazepine은 2차 약물로 제시되었다. 양극성 우울증의 경우, 중등도의 우울증에서는 기분조절제 단독치료 혹은 quetiapine이나 lamotrigine이 선택되었으며 중증 및 정신병적 우울증의 경우에는 기분조절제와 항우울제 병합 또는 기분조절제와 비정형 항정신병약물, 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료가 권고되었다. 이때 기분조절제로는 lithium,

valproic acid, lamotrigine이 선택되었고 항우울제로는 bupropion과 SSRI 제제들이 선택되었다. 유지치료 중 양극성 장애 I형의 경우 각각의 지침들마다 정확하게 일치하지는 않았지만 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료뿐 아니라 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 역시 권고되었고 거의 모든 지침들에서 비정형 항정신병약물과 lamotrigine을 1차 선택약물로 권고하였다. 급속 순환에 있어서는 각 지침들 간에 명확한 일치점은 없었으며, 대부분 지침들에서 급속 순환에 대해 자세하게 기술하지 않고 있는 점은 주목할 만하다. 치료 전략으로는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 우선적이었으며, 기분조절제로는 lithium, valproic acid, lamotrigine 등이었고, 비정형 항정신병약물 역시 1차적으로 권고되었다.

KMAP-BP 2010은 전반적으로 다른 치료 지침과 일치하는 경우가 많았다. 특히 lamotrigine과 비정형 항정신병약물에 대한 선호도 증가는 어느 치료 지침에서도 동일한 경향을 보였다. 그러나 병합치료를 위한 높은 선호도, 특히 급성기 조증에 대한 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합과 급성기 우울증에서의 항우울제 병합치료를의 사용 등은 KMAP-BP 2010의 특징이라 할 수 있다. 이러한 특징은 몇 가지 측면에서 생각해 볼 수 있는데, 첫째, 전통적으로 유럽의 치료 지침에서는 단독치료를 우선하고, 미국의 치료 지침에서는 병합치료를 좀 더 허용적이라는 경향을 보여왔다는 점에서 KMAP-BP 2010은 최근 빈번하게 인용되고 있는 미국의 연구결과들을 반영하는 결과라 할 수 있다. 둘째, 국내의 경우 환자 및 보호자의 양극성 장애에 대한 인식이 낮기 때문에 장기간 치료 순응도를 유지하기 위해서는 초기에 빠른 효과를 보여야 하기 때문일 수 있으며, 셋째, 다양한 측면을 생각할 수 있겠으나 전반적으로 국내의 전문가들은 병합치료를 발생할 수 있는 문제점 보다는 병합치료를 얻을 수 있는 빠른 효과를 기대한다고 해석할 수 있다.

요 약

KMAP-BP 2010은 전반적으로 외국의 다른 치료 지침들과 일치하는 경우가 대부분이었다. KMAP-BP 2010에서는 다른 치료 지침들과는 달리 급성 조증의 초기 치료에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차적으로 권고하였고 양극성 우울증의 경우 다른 치료 지침들과 유사하게 중등도의 우울증에서는 기분조절제 단독치료 혹은 quetiapine이나 lamotrigine을, 중증 및 정신병적 우울증의 경우에는 기분조절제와 항우울제 병합 또는 기분조절제와 비정형 항정신병약물, 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료를 권고하

였다. 유지치료 중 양극성 장애 I형의 경우 역시 기본조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료뿐 아니라 기본조절제, 특히 lamotrigine과 비정형 항정신병약물의 병합치료를 권고 한다는 점에서 치료 지침들 사이에 큰 차이가 없었으며 급속 순환에 있어서는 각 지침들 간에 명확한 일치점은 없었다. KMAP-BP 2010은 전반적으로 다른 치료 지침에 비해 병합 치료를 선호하는 경향이 있었다.

중심 단어: 양극성 장애 · 약물치료 · 알고리즘 · 치료 지침 · KMAP-BP 2010.

REFERENCES

1. Frances A, Docherty JP, Kahn DA. *Expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia*. *J Clin Psychiatry* 1996;57:1-58.
2. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1994;151:1-36.
3. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. *The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000*. *Postgrad Med* 2000;1-104.
4. Keck PE, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2004*. *Postgrad Med* 2004;1-116.
5. 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.
6. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-173; discussion 147.
7. The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for bipolar disorder 2002*. Seoul: Jungang Moonwhasa;2002.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. The Executive Committee of Korean Bipolar Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for Bipolar Disorder 2006*. Seoul: Jungang Moonwhasa;2006.
12. The Executive Committee of Korean Bipolar Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for Bipolar Disorder 2010*. Seoul:Jungang Moonwhasa;2010.
13. Min KJ, Bahk WM, Yoon BH, Kim W, Kim B, Lee JG, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010: introduction*. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:142-153.
14. Kim W, Shin YC, Bahk WM, Joo YH, Seo JS, Min KJ, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010 : manic episode*. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2011;9:87-89.
15. Seo JS, Joo YH, Bahk WM, Yoon BH, Kim W, Min KJ, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010 : depressive episode*. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2011;9:96-102.
16. Lee E, Bahk WM, Yoon BH, Min KJ, Kim W, Shin YC, et al. *Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2010: rapid cycling*. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2011;9:103-108.
17. Lee JG, Yoon BH, Bahk WM, Jon DI, Kim W, Seo JS, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010: maintenance treatment*. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2011. in press.
18. Kim B, Ahn YM, Bahk WM, Min KJ, Joo YH, Jon DI, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010: selecting treatment for patients in special situation*. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2011;9:109-120.
19. Yoon BH, Bahk WM, Bae SO, 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.
20. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies*. *Bipolar Disord* 2005;7:5-69.
21. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. *Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder*. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:280-305.
22. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression*. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115-124.
23. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania*. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
24. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment*. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:120-135.
25. 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.
26. 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.
27. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania*. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85-116.
28. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression*. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81-109.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. London: National Collaborating Center for Mental Health;2006.
30. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
31. Sharma V, Yatham LN, Haslam DR, Silverstone PH, Parikh SV, Matte

- R, et al. *Continuation and prophylactic treatment of bipolar disorder. Can J Psychiatry* 1997;42:92S-100S.
32. 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.
33. Fagiolini A, Nitti M, Forgione RN, Marra FS, Casamassima F. *Aripiprazole for the treatment of bipolar disorder: a review of current evidence. Expert Opin Pharmacother* 2011;12:473-488.
34. Gitlin M. *Treatment-resistant bipolar disorder. Mol Psychiatry* 2006; 11:227-240.
35. Zornberg GL, Pope HG Jr. *Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. J Clin Psychopharmacol* 1993;13: 397-408.
36. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. *ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. Bipolar Disord* 2001;3:95-104.
37. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. *Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry* 1994; 151:506-515.