

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2022;61(2):98-109
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 총론

김 원¹ · 박원명² · 우영섭² · 정종현² · 서정석³ · 추일한⁴ · 양찬모⁵ · 이정구⁶
심세훈⁷ · 정명훈⁸ · 전덕인⁸ · 박성용⁹ · 손인기⁹ · 김문두¹⁰ · 윤보현¹¹

¹인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과, ²가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,
³중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁴조선대학교 의과대학 조선대학교병원 정신건강의학과,
⁵원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과,
⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과, ⁷순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학과,
⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과, ⁹계요병원 정신건강의학과,
¹⁰제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학과, ¹¹국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Overview

Won Kim, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD², Young Sup Woo, MD, PhD², Jong-Hyun Jeong, MD, PhD², Jeong Seok Seo, MD, PhD³, IL Han Choo, MD, PhD⁴, Chan-Mo Yang, MD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Se-Hoon Shim, MD, PhD⁷, Myung Hun Jung, MD, PhD⁸, Duk-In Jon, MD, PhD⁸, Sung-Yong Park, MD⁹, InKi Sohn, MD, PhD⁹, Moon-Doo Kim, MD, PhD¹⁰, and Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹¹

¹Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea
²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
³Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea
⁵Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea
⁶Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea
⁷Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea
⁸Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea
⁹Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea
¹⁰Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea
¹¹Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Received March 19, 2022
Revised March 22, 2022
Accepted March 22, 2022

Address for correspondence
Won-Myong Bahk, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Yeouido St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
10 63-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07345, Korea
Tel +82-2-3779-1051
Fax +82-2-761-8497
E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

Bo-Hyun Yoon, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Naju National Hospital,
1328-31 Senam-ro, Sanpo-myeon,
Naju 58213, Korea
Tel +82-61-330-4101
Fax +82-61-330-7788
E-mail byoon01@gmail.com

Objectives The pharmacotherapy of bipolar disorder is complex. A treatment guideline or algorithm can help clinicians implement better practices and clinical decisions. Therefore, the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) was revised through expert consensus on pharmacotherapy for bipolar disorder.

Methods We revised the KMAP-BP 2018 questionnaire and conducted a survey of expert clinicians. Out of ninety-three members of the review committee, eighty-seven completed the survey. We analyzed the answers, discussed the data, and held a clinician hearing. Here, we report the results from KMAP-BP 2022.

Results The preferred first-step strategies for acute euphoric mania are a combination of a mood stabilizer (MS) and an atypical antipsychotic (AAP), MS monotherapy, and AAP monotherapy. For psychotic mania, an MS and AAP combination, and AAP monotherapy are preferred. For hypomania, MS monotherapy and AAP monotherapy are preferred. The first-step strategies for mild to moderate bipolar depression are MS monotherapy, lamotrigine (LMT) monotherapy,

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

AAP monotherapy, an MS+AAP combination, and an AAP+LMT combination. For non-psychotic severe depression, the MS+AAP combination, the AAP+LMT combination, and the MS+LMT combination are preferred. For psychotic severe depression, MS+AAP and AAP+LMT are preferred.

Conclusion We obtained expert consensus and developed KMAP-BP 2022. Compared with KMAP-BP 2018, we can figure out clinicians' preferences and decisions in real clinical situations more clearly. The preference for AAP increased, and that of MS and an antidepressant decreased. We hope KMAP-BP 2022 is helpful for clinicians who treat patients with bipolar disorder.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(2):98-109

Keywords Bipolar disorder; KMAP-BP 2022; Pharmacotherapy; Algorithm.

서 론

양극성 장애는 조증 삽화, 우울 삽화, 혼재성 양상 등 경과에 따라 다양한 임상 양상을 보이는 질환으로, 적절한 치료와 사회 복귀를 위해서는 면밀한 치료전략이 필요하다. 치료 방법도 다양하지만 논의를 약물치료에 국한하더라도 기분조절제, 항정신병약물, 항우울제를 포함한 다양한 약물이 사용될 수 있는데 임상 양상과 경과에 따라 어떤 치료전략을 사용해야 할지 임상 의사들이 많이 고민하는 질환이기도 하다. 또한 적절한 치료약물을 선택하기 위해서는 각 약물의 효과와 안전성 등에 대한 광범위한 지식을 바탕으로 해야 하나, 새로운 연구 결과와 약물 개발이 빠르게 이루어지는 분야이기 때문에 임상 의사 개인이 이 모든 것을 판단하기에는 어려움이 있다.

이런 요구에 의해 주요 정신과적 질환에 대한 약물치료 알고리즘 혹은 진료지침들이 여러 나라에서 개발되고 있다. 최근에 의학 연구를 선도하는 주요 국가에서 개발되어 발표되는 진료지침들은 근거 기반의 원칙에 따라 임상 연구의 결과들을 체계적으로 분석하여 지침을 마련하고, 이를 통해 전 세계의 임상 의사들이 최대한 근거에 기반한 진료를 할 수 있도록 돕는다. 다만 이런 외국 지침들은 경제적, 사회적, 문화 및 인종적 차이 등으로 국내의 상황에 적합하지 않은 부분이 있고, 임상 연구에 기반한 근거만으로 임상 의사의 실제 진료 상황에 도움이 되는 정보를 모두 제공할 수는 없다. 또한 국내의 임상 연구 결과로만 근거로 삼기에는 국내 연구의 수가 매우 적다.

이런 문제를 보완하여 국내의 상황에 맞는 임상 진료를 돕기 위하여 대한정신약물학회는 전문가 설문에 의한 한국형 진료지침을 만들기로 결정하였으며, 2001년 '한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 프로젝트(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, KMAP-BP)'를 시작하였고, 2002년에 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(KMAP-

BP 2002)를 최초로 발간하였다.¹⁾ 2005년에는 국내에서는 처음으로 KMAP-BP 2002가 임상적으로 유용하다는 적용가능성(feasibility) 연구 결과를 발표하였다.²⁻⁴⁾ 이후 양극성 장애에 대한 연구와 정신약물학이 매우 빠르게 발전하고 있기 때문에 KMAP-BP의 개정 필요성이 대두되었고, 2006년, 2010년, 2014년, 2018년에 신약의 도입, 의료 정책의 변화, 새로운 연구 결과 등을 반영한 KMAP-BP 2006, KMAP-BP 2010, KMAP-BP 2014, KMAP-BP 2018 개정판을 지속적으로 발간하였다.⁵⁻⁸⁾

4년 주기로 개정해 온 KMAP-BP는 2018년 5판의 발간 이후 새로운 변화를 반영하여 다시 개정할 시기가 되었다는 의견이 대두되었고, 이에 본 저자들은 KMAP-BP의 5차 개정 작업(6판)을 시행하였다. 본 논문은 2022년 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(KMAP-BP 2022)의 총론에 해당한다. 이후 순차적으로 발표될 논문들에서는 각론에 해당하는 조증/경조증 삽화, 우울 삽화, 혼재성 양상, 급속 순환형, 유지치료, 노인, 소아/청소년, 안전성, 비순응 및 내약성, 동반(공존) 신체질환을 고려한 치료전략 등에 대해 자세히 다룰 것이다.

방 법

설문지의 개요

이전과 마찬가지로 KMAP-BP 2022 개정 작업도 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (ECG-BP)에 이용된 설문 방식을 채택하였다.⁹⁾ 설문지의 구성은 1) 조증/경조증 삽화, 2) 우울 삽화, 3) 혼재성 양상, 4) 급속 순환형, 5) 유지치료, 6) 안전성 및 비순응, 7) 공존 신체질환 및 임신, 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 56문항, 189개의 세부 문항으로 구성하였다. 소아/청소년 양극성 장애의 치료는 소아청소년 정신건강의학과 분과 전문의를 대상으로 별도로 설문지를 제작하였는데, 총 7문항, 23개의 세

부 문항으로 구성하였다.

KMAP-BP 2022의 설문지는 기본적으로 KMAP-BP 2018의 설문지를 바탕으로 하였고, 2018년판이 이전 판에 비해 설문 내용에 많은 변화가 있었기 때문에, 이번 설문지에 큰 변화는 없었다. 다만 2018년 당시에 발매가 중단되어 선택 항목에서 빠진 agomelatine과 새로 발매된 esketamine (nasal spray)을 항우울제 선택 항목에 추가하였으며, 안전성에 대한 설문 항목에서 새로운 비만치료제인 liraglutide와 bupropion/naltrexone 복합제를 추가하였다. 그리고 설문 문항이 너무 많고 치료 단계가 지나치게 복잡하다는 의견을 반영하여, 임상 의사의 실질적 판단에 도움이 되는 것을 기준으로 일부 설문 문항을 줄이고 논리적 명확성을 높이는 작업도 이전 판에 이어 지속하였다.

설문은 세부 항목 각각의 적절성을 9점 척도 중에 하나를 고르도록 제시되었다. 이 척도에서 9점은 치료자가 선택할 수 있는 가장 적절한 치료를 의미하며, 7-8점은 적절한 치료로 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점은 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점은 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점은 사용하지 않는 가장 부적절한 치료로 평가할 수 있도록 안내하였다. 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 설문 응답 중 'q' 항목 선택하도록 하였다.

설문에서 약물의 종류 구분은 다음과 같은 원칙으로 하였다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone을 포함하였고, 이 외의 비정형 항정신병약물인 amisulpride, blonanserin, paliperidone, zotepine은 기타 비정형 항정신병약물로 구분하였다. 기분조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine을 포함하였고, lamotrigine은 개별적으로 구분하였다.

검토위원 및 설문 조사

양극성 장애에 대한 연구 경력이 많거나 양극성 장애 임상진료 경험이 풍부한 전문의를 검토위원으로 선정하였다. 설문 시행에 동의한 전문의 93명에게 설문지를 발송하였고 이 중 87명(93.5%)이 설문지를 누락 없이 작성하였다. 이들의 소속 구성은 대학병원 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원 19명(21.8%), 개원의 7명(8.0%)이었다.

별도의 소아/청소년의 양극성 장애 설문도 역시 연구 경력이나 임상진료 경험이 풍부한 소아청소년 정신건강의학과 분과 전문의를 선정하려고 노력하였으며, 총 60명의 검토위원이 선정되었고 이들 중 총 40명(66.7%)이 누락 없이 설문지에 응답하였다. 이들의 소속 구성은 대학병원 31명(77.5%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원 1명(2.5%), 개원의 8명

(20.0%)이었다. 소아/청소년 분야에 대한 자세한 내용은 추후 발행될 '한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 소아/청소년' 논문에서 소개될 것이다. 설문지를 회신한 검토위원에게는 소정의 사례금을 지불하였다.

설문 문항의 통계 및 판정 방법

각 세부 문항에 답변한 9점 척도 점수의 평균과 표준편차, 95% 신뢰구간을 구하였다. 구해진 95% 신뢰구간의 최저점이 6.5점 이상인 경우 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice)으로, 최저점이 3.5점 이상, 6.5점 미만인 경우 2차/대체 선택(second-line/alternative choice), 최저점이 3.5점 미만인 경우는 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-line/usually inappropriate)으로 정하였다. 1차 선택 중에서 응답자 중 과반수 이상이 9점을 준 경우는 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다. 검토위원들의 의견이 일치되는지를 검증하기 위해서는 각 항목에 대해 χ^2 -검증을 시행하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지 분석하였으며, 그 결과 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우에 합의가 있는 것으로 하고, 무작위 분포하는 경우는 합의가 없는 것(non-consensus)으로 하였다. 또한 여러 약물 중에서 상위 세 가지를 선택하는 설문은 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, ver. 18.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) 프로그램 중의 복수응답 분석 방법을 이용하여 상위 세 가지의 높은 선호도의 약물을 결정하였다.

실무위원회의 검토와 알고리즘의 제작

실무위원회는 분석 결과를 검토하고 국내외 연구 결과 및 지침들과 비교하였고, 분석 결과가 기존의 근거와 배치되는 경우에는 실무위원회 회원들의 토의를 통하여 의견을 정리하여 약물치료 알고리즘을 제작하였다.

결 과

조증 삽화의 치료

1단계 초기 치료의 전략으로는 유쾌성 조증의 경우 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 기분조절제 단독치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략이었다. 정신병적 양상을 동반한 조증의 경우는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였고 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략이었다. 경조증의 1단계 초기 치료전략은 기분조절제 단독치료와 비정형 항정신병약물 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 전략이었다(표 1).

조증 삽화에 대한 단독치료로 선호하는 약물로는 유쾌성 조증의 경우 lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole이 1차 약물이었다. 정신병적 양상을 동반한 조증에 대한 단독치료약물로는 olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물이었다. lithium 혹은 valproate와 병합치료 시 선호하는 비정형 항정신병약물은 유쾌성 조증에서나 정신병적 양상을 동반한 조증에서나 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 모두 1차 약물이었다. 그러나 정신병적 양상을 동반한 조증에서 lithium과 병합하는 경우 quetiapine과 olanzapine이 최우선 치료로, valproate와 병합하는 경우 quetiapine이 최우선 치료여서 각 경우에 따라 약간의 선호도 차이가 있었다.

1단계 치료에 불충분한 반응(무반응 혹은 부분반응)을 보이는 경우의 2단계 치료전략으로는 정신병적 증상을 동반하지 않은 조증에서 기분조절제 단독치료였을 경우 비정형 항정신병약물을 추가하여 두 종류 약물의 병합치료로 넘어가는 것이 최우선 치료로 선택되었다. 비정형 항정신병약물 단독치료였을 경우는 역시 기분조절제를 추가하여 두 종류 약물의 병합치료로 넘어가는 것이 최우선 치료였다. 다만 정신병적 증상이 동반된 환자의 무반응의 경우에는 1차 전략이었다. 정신병적 증상을 동반한 조증의 경우도 위와 큰 차이가 없었으나 무반응인지 부분반응인지에 따라 약간의 선호 차이가 있었다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에도 불충분한 반응일 경우 기존 약물을 lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone 등의 약물로 교체하거나 이들을 병합하는 것을 권고하였다.

우울 삽화의 치료

양극성 우울 삽화의 1단계 치료전략

경도와 중등도의 우울 삽화에 대한 1단계 초기 치료에서는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료,

lamotrigine 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 그리고 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료를 1차 치료로 권장하였다. 정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울증에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 그리고 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료가 1차 전략이었다. 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였으며 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 1차 치료전략이었다(표 2).

선호 약물에 대해서는, 정신병적 양상을 동반하지 않은 우울 삽화의 단독치료제나 병합치료제로서 모두 1차 선택 기분조절제는 lithium, lamotrigine, valproate이었고, 1차 선택 비정형 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이었다. 정신병적 양상을 동반한 우울 삽화의 단독치료제로서 1차 선택 기분조절제는 lithium, lamotrigine, valproate였고, 1차 선택 비정형 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이었다. 정신병적 양상을 동반한 우울 삽화의 병합치료제로서 1차 선택 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone이었다. 항우울제는 단독치료는 권장되지 않아 병합치료제로서의 적절성만 질문하였으나 항우울제 중 1차 선택약물은 없었고 대부분의 항우울제가 2차 선호도를 보였다. bupropion, esketamine은 2차였지만 컨센서스가 없었으며, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)와 tianeptine은 3차 선호도를 보였다.

양극성 우울 삽화의 2단계 치료전략

초기 치료에 반응이 불충분한 경우의 2단계 치료의 결과를 보면, 경도와 중등도의 우울 삽화에서 기존 치료가 기분조절제 단독치료였을 때, 무반응의 경우 비정형 항정신병약물 추가, 다른 기분조절제로 교체, lamotrigine으로 교체, la-

Table 1. Preferred first-step strategies for acute mania/hypomania

	First-line strategies
Euphoric mania	MS+AAP MS monotherapy AAP monotherapy
Psychotic mania	MS+AAP* AAP monotherapy
Hypomania	MS monotherapy AAP monotherapy MS+AAP

*treatment of choice. MS, mood stabilizers; AAP, atypical antipsychotics

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

	First-line strategies
Mild-to-moderate	MS monotherapy LMT monotherapy AAP monotherapy MS+AAP AAP+LMT
Non-psychotic severe	MS+AAP AAP+LMT
Psychotic severe	MS+LMT MS+AAP* AAP+LMT

*treatment of choice. MS, mood stabilizers; LMT, lamotrigine; AAP, atypical antipsychotics

motrigine 추가가 1차 전략이었으며, 부분 반응을 보인 경우에는 비정형 항정신병약물 추가, lamotrigine 추가, 다른 기분조절제 추가가 1차 전략이었다. 경도와 중등도의 우울 삽화에서 1단계 치료로 시행한 비정형 항정신병약물 단독치료에 무반응일 때는 기분조절제나 lamotrigine 추가, 다른 기분조절제로 또는 lamotrigine으로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응을 보일 때는 기분조절제, lamotrigine 또는 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다. 경도와 중등도 우울 삽화에 대한 1단계 lamotrigine 단독치료에 무반응일 때는 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 추가, 다른 기분조절제로 또는 비정형 항정신병약물로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응을 보일 때는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다.

심한 우울 삽화에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에 무반응일 때에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 추가, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체, 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 기존의 기분조절제를 lamotrigine으로 교체가 1차 전략이었고, 부분 반응인 경우에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물, 다른 기분조절제 추가와 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체가 1차 전략이었다. 심한 우울 삽화에서 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료에 무반응일 때에 비정형 항정신병약물 교체와 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었고, 부분 반응을 보일 때는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 추가, 혹은 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체가 1차 전략이었다. 기분조절제와 lamotrigine 치료에 반응이 없는 경우라면 비정형 항정신병약물을 추가하거나 lamotrigine을 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것이, 그리고 부분적 반응의 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. 기분조절제와 항우울제 병합치료에 반응이 없는 경우 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 추가, 기분조절제를 lamotrigine이나 다른 기분조절제로 교체하는 것이 1차 전략이었으며, 부분적 반응을 보인 경우에는 비정형 항정신병약물, lamotrigine 혹은 기분조절제를 추가하는 것이 1차 전략이었다. 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료에 무반응일 때에 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 비정형 항정신병약물이나 lamotrigine 또는 기분조절제 추가하는 것이 1차 전략이었고, 부분 반응인 경우에는 기분조절제나 lamotrigine 또는 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다.

3단계 치료전략과 비약물학적 생물학적 치료

2단계 치료에도 반응이 불충분할 때, 1차 전략은 없었으며, clozapine 추가 또는 교체, buspirone이나 갑상선 호르몬 또는 정신자극제 추가는 2차 전략이었다. 반복적 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)에 대한 선호도는 1차였으며, 광치료는 2차의 선호도를 보였다. 전기경련치료(electroconvulsive therapy, ECT)는 자타해의 위험성 등을 평가하여 언제라도 시행할 수 있겠으나 그러한 위험성이 없다고 가정할 때 각 단계 후에 ECT 시행을 고려하는 것이 적절한가에 대하여 질문하였다. 87명의 전문가 검토위원 중에서 7명(8.0%)이 1단계 약물치료 후, 21명(24.1%)이 2단계 후에, 59명(67.8%)이 3단계 치료 후에 고려한다고 답했다.

혼재성 양상의 치료

혼재성 양상에서는 조증 증상이 우세한 경우, 우울 증상이 우세한 경우, 조증과 우울 증상이 서로 비슷한 경우의 세 경우를 나누어 설문하였다. 조증 증상이 우세한 혼재성 양상에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였고, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료는 1차 전략이었다. 선호하는 1차 치료약물은 valproate, lithium, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone이었다. 우울 증상이 우세한 혼재성 양상에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제 단독치료가 1차 전략이었다. 선호하는 1차 치료약물은 lithium, valproate, lamotrigine, aripiprazole, olanzapine, quetiapine이었다.

조증과 우울 증상이 서로 비슷한 혼재성 양상에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료가 1차 전략이었다. 선호하는 1차 치료약물은 lithium, valproate, aripiprazole, olanzapine, quetiapine이었다(표 3).

급속 순환형의 치료

치료병력이 없는 급속 순환형 조증 환자에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료전략이었다. 급속 순환형 우울증 상태에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료가 1차 치료전

Table 3. Preferred first-step strategies for episodes with mixed features

	First-line strategies
Mixed features with more manic symptoms	MS+AAP* AAP monotherapy MS monotherapy
Mixed features with more depressive symptoms	MS+AAP AAP+LMT AAP monotherapy MS+LMT MS monotherapy
Mixed features with similar manic and depressive symptoms	MS+AAP AAP monotherapy MS monotherapy

*treatment of choice. MS, mood stabilizers; AAP, atypical antipsychotics; LMT, lamotrigine

략이었다. 기분조절제 단독치료 중인 급속 순환형 조증 환자에서 치료 반응이 불충분한 경우 비정형 항정신병약물 추가가 최우선 치료전략이었고, 기분조절제의 추가도 1차 치료전략이었다. 기분조절제와 항우울제 병합치료 중인 급속 순환형 우울증 환자에서 치료 반응이 불충분한 경우는 비정형 항정신병약물 추가, lamotrigine 추가가 1차 치료전략이었다.

급속 순환형의 단독치료에서는 조증 삽화, 혼재성 삽화에 선호되는 약물로 valproate, lithium, quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone이 1차 치료약물이었다. risperidone은 경조증 삽화와 우울 삽화에는 2차 치료약물이었다고, lamotrigine은 우울 삽화에서만 1차 치료약물이었다. 급속 순환형 환자에서 항우울제의 유지 기간에 대한 설문에서는 기분조절제와 항우울제 병합치료로 완전 관해되었을 경우, 1형 양극성 장애에서는 5.7%, 2형 양극성 장애에서는 16.1%가 계속 항우울제를 유지한다고 하였다.

적절한 단독 혹은 병합치료 중 조증 삽화가 발생한 경우 (breakthrough)의 치료전략으로는 lithium, valproate, carbamazepine 단독치료 및 lithium과 valproate의 병합치료 중이었다면 비정형 항정신병약물이 최우선 치료였고, 비정형 항정신병약물 치료 중이었다면 valproate가 최우선 치료로 선호되었다. 기분조절제, 항정신병약물 등의 다양한 병합치료에도 계속 급속 순환형이 지속되는 경우의 대체 치료 방법으로는 ECT가 1차 치료전략이었다.

유지치료

조증 삽화 후 유지치료의 전략

조증 삽화 후 유지치료전략으로는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형

항정신병약물의 병합치료가 1차 전략이었다. 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 두 가지 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제와 항우울제 병합치료는 2차 전략이었다. 조증 삽화 후 유지치료 시 선호하는 항정신병약물로는 단독치료일 때나 병합치료일 때나 모두 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이 1차 치료약물이었다.

우울 삽화 후 유지치료의 전략

우울 삽화 후 유지치료전략으로는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 병합치료, lamotrigine 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 두 가지 기분조절제의 병합치료가 1차 치료전략이었다. 우울 삽화 후 유지치료 시 항우울제의 선택에 대해서는 bupropion이 1차 치료약물이었다고, escitalopram과 sertraline이 그 다음의 선호도를 보였다.

2형 양극성 장애의 유지치료

2형 양극성 장애에서 경조증 삽화 후 유지치료전략으로는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물의 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 전략이었다. 2형 양극성 장애에서 우울 삽화 후 유지치료전략으로는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료가 1차 치료전략이었다.

안전성과 비순응 및 특수 상황

약물치료와 관련된 유의미한 체중 증가가 발생하였을 때에는 운동과 식이조절 교육이 최우선 치료로 선호되었고, 체중 감량 효과가 있는 약물을 추가하는 것 중에 1차 전략은 없었다. 기분조절제 및 비정형 항정신병약물을 단독 혹은 병합치료 시 체중 증가가 발생하면 모두 체중 증가가 적은 비정형 항정신병약물로 교체하는 것이 1차 전략이었다. 체중 증가가 관찰될 때 현재 사용 중인 약물에 대한 중재 시기에 대한 설문에는 미만 기준에 충족하지 않더라도 바로 추가적인 중재를 하는 것과 현재 약물을 유지하면서 관찰하다가 과체중이 발생하는 경우에 중재한다는 것이 1차 전략이었다. 유의한 체중 증가가 예상될 때 선호되는 약물은 aripiprazole, lamotrigine, ziprasidone이 1차 선택약물이었다. 항정신병약물

과 연관된 고프로락틴혈증이 의심될 때는 무월경이나 유즙 분비와 같은 증상이 3개월 이상 지속되는 경우에 다른 비정형 항정신병약물로 교체한다는 답이 가장 선호도가 높았다.

약물 비순응에 대한 대처 방법으로는 하루 한 번 복용하도록 조정하기, 현재 약물치료에 장기지속형 주사제를 추가하기, 심리교육(psychoeducation)을 시행하기, 약물 복용 여부를 가족들이 확인하도록 요청하기, 약물 혈중 농도를 주기적으로 평가하기, 순응도를 증가시키기 위하여 투약 달력이나 알람 등의 도구를 사용하기가 모두 1차 전략이었다. 가임기 여성에서 valproate 사용 여부에 대한 설문에서는 임신에 대한 위험성을 설명하고 동의하에 사용한다는 답이 많았다.

동반 신체질환 및 임신과 수유

동반 신체질환이 있는 경우에 선호하는 치료약물에 대하여, 환자가 대사 증후군이 있는 경우는 lamotrigine, aripiprazole, ziprasidone이 선호되는 약물이었다. 환자의 심장 기능에 문제가 있는 경우는 lamotrigine과 aripiprazole이, 간 기능에 문제가 있는 경우는 lithium과 aripiprazole이, 신장 기능에 문제가 있는 경우는 valproate, lamotrigine, aripiprazole, quetiapine이 선호되는 약물이었다. 환자에게 뇌졸중이나 뇌손상이 있는 경우는 valproate와 aripiprazole을 1차 약물로 선호하였다. 임신과 수유와 관련해서는 피임을 하지 않는 가임기 여성에서 약물 복용이 필요한 경우에서만 aripiprazole이 1차 선택이었고, 임신 중이나 수유 중에는 1차 선택으로 권고하는 치료 방법은 없었다.

노인 양극성 장애의 치료

노인 양극성 장애 환자의 조증 삽화의 치료전략으로는 비정형 항정신병약물이나 기분조절제 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 치료전략이었고, 치료약물로는 valproate, lithium, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone이 1차 선호 약물이었다. 노인 양극성 장애 환자의 우울 삽화의 치료로는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, lamotrigine 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료가 1차 치료전략이었다. 치료약물로는 lithium, valproate, lamotrigine, aripiprazole, quetiapine, olanzapine이 1차 선호 약물이었다. 항우울제를 사용할 경우에는 escitalopram, bupropion을 선호하였다.

소아/청소년 양극성 장애의 치료

이번 개정판에서도 소아 기준을 12세까지로 초등학생, 청

소년 기준을 13-18세로 중·고등학생으로 구분하여 조사하였다. 소아 양극성 장애 환자의 조증 삽화의 초기 치료전략은 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료전략이었다. 기분조절제 단독치료와 두 종류의 기분조절제의 사용은 2차 전략이었고, 면담 및 관찰을 포함한 그 외의 전략은 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택인 3차 치료전략이었다. 소아 양극성 장애 환자의 우울 삽화에서 초기 치료전략은 비정형 항정신병약물 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략이었고, 기분조절제 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료는 2차 전략이었으며, 그 외의 전략은 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택인 3차 치료전략이거나 컨센서스가 없었다.

청소년 양극성 장애 환자의 조증 삽화의 초기 치료전략은 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였고, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 치료전략이었다. 2개의 기분조절제 병합치료는 2차 전략이었고, 그 외의 전략들과 특히 면담 및 관찰은 청소년 양극성 장애 조증 삽화에서도 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택인 3차 치료전략이었다. 청소년 양극성 장애 환자의 우울 삽화에서 초기 치료전략은 비정형 항정신병약물 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 치료전략이었다. lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료는 2차 전략이었다.

고 찰

조증/경조증 삽화의 치료

조증 및 경조증 삽화의 초기 치료전략은 대체로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제의 단독치료가 선택된다고 할 수 있다. 그러나 각 경우에 따른 작은 차이를 굳이 비교해보면, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 선호도가 전반적으로는 비슷하지만 증상이 심한 경우에 비정형 항정신병약물을, 증상이 경한 경우에는 기분조절제를 조금 더 선호하는 것으로 해석할 수 있는데, 이는 여러 임상 연구가 축적되면서 기분조절제가 양극성 장애의 가장 기본적인 치료약물로 간주되던 예전의 생각이 많이 변화하고 있음을 보여주는 결과이다.¹⁰⁻¹⁴⁾

이 부분의 KMAP-BP 2022이 이전 판에 비해 달라진 점

은 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우에 기분조절제의 사용과 단독치료의 적용에 대한 선호도가 다소 증가한 점이다. 1단계 치료전략에서는 이전과 큰 변화가 없었으나, 1단계에서 단독치료를 시행하였음에도 치료 효과가 불충분한 경우 한 차례 더 기분조절제나 비정형 항정신병약물을 이용한 단독치료를 시행하는 것이 기존 2차 전략에서 금번 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 또한 기존에는 2차 전략이었던 두 가지 기분조절제 병합치료 역시 정신병적 양상을 동반하지 않는 경우에 1차 전략으로 권고되는 경우가 증가하였다. 이것도 위에서 말한 것처럼, 증상의 경중에 따라 비정형 항정신병약물과 기분조절제를 구분하여 선호하는 경향이 엇보인 결과라고도 할 수 있다.

개별 약물의 선호도에 대한 설문은 2018년과 마찬가지로 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 구분하지 않고 선호도를 평가하게 하였고, 단독치료일 때와 병합치료일 때로 구분하여 조사하였다. 조사 결과 유효성 조증의 단독치료약물로는 lithium, valproate, olanzapine, quetiapine, aripiprazole이 1차 선호 약물이었고, 정신병적 조증의 단독치료약물로는 olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물이어서, 정신병적 조증의 단독치료약물로는 비정형 항정신병약물의 선호도가 기분조절제에 비해 뚜렷하였다. Lithium이나 valproate와의 병합치료를 위한 비정형 항정신병약물로는 약물과 최우선 치료 유무에 따라 약간의 차이가 있었지만 대체로 olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole이 선호되는 약물이었고, 이외의 비정형 항정신병약물과는 선호도의 차이가 확실하였다. 2018년에는 정신병적 조증에 olanzapine이, 경조증에는 valproate가 최우선 선택약물이었는데, KMAP-BP 2022에서는 그냥 1차 선택약물이었고, 이렇게 전반적으로 최우선으로 선택되는 경우가 2018년에 비해 상당히 줄었다.

또한 비정형 항정신병약물 중에는 aripiprazole에 대한 선호도가 증가하였다. KMAP-BP 2018에서는 정신병적 양상을 동반하지 않은 조증의 단독치료 시 aripiprazole은 2차 약물이었으나, 이번에는 1차 약물에 포함되었고, olanzapine, quetiapine, risperidone 사용에 부분적 반응을 보였을 때 추가할 비정형 항정신병약물로 2018년에는 각각 risperidone, aripiprazole, quetiapine이 1순위였으나 이번에는 모든 경우에 aripiprazole 추가가 1순위로 나타났다. 경조증의 치료전략에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 2018년 2차 전략에서 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였으며, 동시에 olanzapine은 1차 약물에서 2차 약물로 변경되었다. 이는 비정형 항정신병약물이 양극성 장애의 모든 삽화에 주요 치료약물임을 다시 확인한 사례이고, 치료 시 안전성

측면에 대한 고려가 높아지고 있는 것도 반영된 결과라 생각한다.^{15,16)} 그리고는 이전에 비해 임상가들이 각 약물의 효과와 특징적 부작용을 보다 면밀히 고려하는 경향이 늘었다고 할 수 있다.

우울 삽화의 치료

우울 삽화의 치료는 조증/경조증 삽화의 치료에 비해 복잡하고 확실한 효과가 부족하다. 경도와 중등도 삽화의 경우 기분조절제, 비정형 항정신병약물, lamotrigine의 세 가지 약물을 각각 단독으로 사용하거나 이 중 두 가지 약물을 병합하는 것이 1차 전략으로 선호되는데, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료만이 2차 전략으로 떨어져서 병합치료로서의 기분조절제가 비정형 항정신병약물에 비해 약세를 보였다. 중증 삽화의 경우에는 단독치료에 비해서는 확실히 병합치료의 선호도가 높았는데, 여기에서도 기분조절제는 비정형 항정신병약물에 비해 선호도가 떨어지는 경향을 보였다. 이렇게 양극성 우울 삽화의 치료에 있어서도 기분조절제보다는 비정형 항정신병약물의 선호도가 높았다. 전반적으로 조증 삽화에 비해 우울 삽화의 치료에 1차 전략의 수가 더 많은 것은 우울 삽화의 치료에 월등한 효과를 보이는 전략이 없다는 것을 시사하고, 임상 의사들이 양극성 우울 삽화의 치료에 어려움을 많이 겪는 이유를 말해준다.

이번 결과는 KMAP-BP 2018과 전반적으로 유사한데, 지난 4년 사이에 양극성 우울증에 대한 효능을 입증한 새로운 약물이 없었기 때문이기도 하고, 양극성 우울증에 대한 치료의 어려움이 지속되는 안타까움이 있다. 초기 치료전략을 세부적으로 보면 각 삽화에 대하여 2018년과 유사한 치료전략을 보여주었지만, 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에서는 2018년에 1차 전략이었던 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료가 이번에는 2차 전략이었으며, 1단계 치료에서 사용할 항우울제 중에서 1차 약물은 없었음을 고려하면, 여전히 항우울제는 양극성 우울증 치료에 있어 선호도가 낮음을 알 수 있다. 이는 현재 여러 외국 지침서에서도 양극성 우울 삽화에 대한 항우울제 사용을 적극적으로 권장하지는 않는 것과 일관된 결과라 하겠다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 1단계의 기분조절제나 항정신병약물도 2018년과 마찬가지로 lithium, valproate와 aripiprazole, quetiapine이 1차 약물을 유지했으며, olanzapine이 이번 조사에서 1차 약물로 그 선호도가 증가하였다.

우울 삽화의 치료약물로 KMAP-BP 2018부터 선호도가 증가한 lamotrigine은 이번에도 선호도를 비교적 높게 유지하였다. 사실 lamotrigine은 유지치료에서 우울 삽화 예방 효과에만 적응증이 있지만 양극성 우울증에 대한 치료 효과 연구도 꾸준히 보고되고 있고,²⁰⁾ 2014년 영국 지침서(National

Institute for Health and Care Excellence, NICE 2014)에서도 중등도 혹은 심한 양극성 우울 삽화의 초기 치료약물로 권고된 것이 반영된 것으로 보인다.¹⁸⁾ Quetiapine은 양극성 장애의 대부분의 상황에 대한 적응증을 가지고 있어서 이번 조사에서도 선호도가 고르게 높았던 것으로 보인다. 여러 연구가 quetiapine의 효과를 보고하고 있고,²¹⁾ 캐나다 주요우울장애 지침서(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT 2016)는 quetiapine을 항우울제로 분류하기도 하였다.²²⁾ 항우울제는 이번 조사에서 모두 2차 약물로 평가되었는데, KMAP-BP 2014와 설문 내용이 변화되어 직접적으로 비교할 수는 없지만, 항우울제에 대한 선호도는 점차 감소되는 경향이 있고, 이는 양극성 우울증에 대한 항우울제 사용에 대해 아직도 명확한 결론이 없이 효과와 위험성에 대한 논란이 있는 점이 반영된 것이라 하겠다.²³⁾

초기 1단계 치료에서 효과가 없을 경우의 2단계 치료전략은 기분조절제, 비정형 항정신병약물, lamotrigine을 상황에 따라 각각 추가 혹은 교체하는 것이 대부분이었다. 1단계 치료약물에 반응이 없거나, 부분반응을 보일 때의 다음 단계로의 전략은 2018년과 마찬가지로 무반응에 비하여 부분반응을 보일 때 기존 약물을 유지하고 사용하지 않던 다른 약물을 추가하는 전략을 추천하였다. 그러나 2018년에는 2차 전략이었던 '다른 기분조절제 추가'가 이번 조사에서는 기존 사용 약물에 따라 1차 전략으로 추천받은 항목이 늘어나면서 그 선호도 증가를 보여주었다.

2단계 치료에도 반응이 불충분할 경우의 3단계 치료전략에 대한 질문에서는 clozapine, buspirone, 갑상선 호르몬, 정신자극제 등, 연구 보고가 있었던 치료들이 제시되었으나,^{24,25)} 모두 2차 전략으로 평가되어 대표적 치료약물에 효과가 불충분할 때 대체하거나 추가할 선택이 충분치 않음을 알 수 있었다. 약물 이외에 rTMS나 광치료 등의 새로운 치료법에 대해서도 점차 관심이 높아지고 있는데,^{26,27)} 약물치료에 반응이 부족한 경우 rTMS가 1차 전략으로 평가되어 높은 선호도를 유지하였다.

혼재성 양상의 치료

양극성 장애에서 혼재성 양상의 중요성이 점차 늘고 있다. 혼재성 양상은 복잡한 양극성 장애 치료에서 더 다양한 경우의 수를 제시하므로 자세히 정리할 필요가 있고, 이번 KMAP-BP 2022는 지난 2018년과 마찬가지로 혼재성 양상 치료의 초기 전략과 2단계 치료전략에 대하여, 많은 경우의 수를 대입하여 응답을 얻었다. 혼재성 양상의 초기 치료전략은 조증 증상군이 우세한 경우에 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 최우선 치료였고, 비정형 항정신병약물 단독치료

와 기분조절제 단독치료가 1차 치료전략이었다. 조증과 우울 증 증상이 비슷한 경우에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료가 1차 전략이었다. 우울증 증상이 우세한 경우는 lamotrigine과의 병합이 추가되는 양상이었고, 치료약물의 선호도는 lithium, valproate, lamotrigine, aripiprazole, olanzapine, quetiapine이 비교적 선호되는 것으로 나타났다.

전반적으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 가장 선호되고, 비정형 항정신병약물의 선호도가 기분조절제보다는 다소 높은 경향은 계속 유지되고 있었다. 하지만 최우선 치료로 평가된 전략이 2018년에 비해 많이 줄었고, 각 치료전략 간의 선호도 차이가 줄어든 경향을 보여, 다약제 치료 경향이 높아지면서 다양한 치료전략들이 다양하게 시도되고 있다는 인상을 받을 수 있었다. 또한 우울 증상이 우세한 혼재성 양상에서는 lamotrigine과 병합하는 치료가 많이 선호되는 것도 다시 확인할 수 있었다.

혼재성 양상에서 초기 치료전략에 반응이 불충분한 경우의 2단계 치료에서도 결국 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 두 종류의 약물이 가장 선호되고, 이 둘의 조합을 바꾸거나 추가해보는 전략이 대체로 사용되는 것으로 나타났다. 또한 우울 증상이 우세한 경우에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 조합과 더불어 lamotrigine이 폭넓게 선호되고, 항우울제도 제한적으로 시도되고 있음을 알 수 있었다.

유지치료

조증 삽화 후 유지치료의 전략에서 이전 KMAP-BP 2018에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 선택이 최우선으로 선택되었으나, KMAP-BP 2022에서는 기분조절제를 선택하는 선호도가 뚜렷하게 감소하였으며 비정형 항정신병약물의 단독 사용 등의 치료 방법들을 비롯해서 다양한 치료 방법들이 1차 치료전략으로 선택되었다. 비정형 항정신병약물의 선택에서는 이전 KMAP-BP 2018에서 선호도가 높았던 aripiprazole에 대한 선택이 좀 더 높아졌으며 정형 항정신병약물은 이제 선택의 대상이 되지 않는 것으로 나타났다. 우울 삽화 후 유지치료의 전략에서도 조증 삽화 후의 유지치료 전략과 거의 비슷한 결과가 나타났는데 역시 aripiprazole에 대한 선호도가 높았다. 2형 양극성 장애의 유지기 치료는 이전 KMAP-BP 2018과의 결과와 거의 유사한 양상이었다. 종합하여 보면 양극성 장애의 유지치료전략에서 이전에 보였던 비정형 항정신병약물의 선택이 좀 더 포괄화되고 있다고 볼 수 있다.

안전성과 비순응

양극성 장애의 치료약물은 체중 증가를 일으키는 경우가 흔하고 이에 대한 환자들의 요구도 많아지고 있다. 약물 치료 후 체중 증가에 대한 대처로는 운동과 식이조절 교육을 시행하는 것이 최우선 치료였다. 체중 감량을 위한 약물에 대한 관심이 높아지고 있어서, 약물을 열 가지나 제시하였지만, 이 중 단 하나도 1차 전략에 포함되지 못하여서, 체중 감량 보조제가 임상 의사들에게 큰 신뢰를 주지 못하고 있음을 알 수 있었다. 운동과 식이 조절 교육과 더불어서 현재 사용 중인 기분조절제나 비정형 항정신병약물에 대한 조치는 비정형 항정신병약물을 교체하거나 감량하는 것을 우선 고려한다는 결과를 보였다.

항정신병약물 복용 후 고프로락틴혈증이 나타나면 다른 비정형 항정신병약물로 교체하는 것이 가장 선호되었고, lamotrigine 복용 후 양성 피부 발진이 발생하면 약물을 중단하는 것이 가장 선호되었다. 약을 잘 복용하지 않는 비순응에 대해서는 순응도 증가 도구 사용, 가족 확인, 혈중 농도 검사, 정신치료적 교육이 1차 전략이었고, 전반적으로 KMAP-BP 2018과 유사한 결과였다.

KMAP-BP 2022의 장점과 제한점

본 연구를 통한 지침서 KMAP-BP는 임상 의사들의 양극성 장애 치료에 대한 경험과 실제 치료 행태를 알려주고 4년마다 꾸준히 개정하고 있어 실제 치료의 변화를 비교해 볼 수 있는 장점이 있다. 개정이 계속되면서 이전에 비해 임상 의사들의 일치도가 높아져 치료 컨센서스가 증가하고 있다.^{28,29)} 그리고 양극성 장애의 다양한 아형과 시기에 따라 다른 증상들을 자세히 설정한 질문과 특수한 임상 상황 및 환자군에 대한 질문도 있어 임상 의사들의 실제 임상 판단을 반영하는 면에서는 근거기반방식의 지침서에 비해 장점이 있다고 생각한다. 그러나 이와 같은 장점이 바로 제한점으로 작용한다. 임상 연구 결과에 따른 근거기반 지침서가 아니기 때문에 체계적인 문헌 고찰을 하지 않았다는 제한점이 있다. 현재는 근거기반의학의 기준하에 대부분의 의학 연구와 진료가 시행되기에 근거기반 지침서의 가치가 우선시되지만, 주로 해외의 연구 결과와 그에 의한 지침을 의료 제도와 임상 현상이 다른 국내에 바로 적용하기 어려운 점이나 무작위 대조군 연구와 실제 임상 사이에 많은 괴리가 있는 근본적인 문제가 있기 때문에, 무조건 근거기반 지침서만으로 지침서에 대한 모든 기대가 충족된다고 볼 수는 없다.^{30,31)} 특히 외국의 경우, 최근 10여 년간 asenapine, cariprazine, lurasidone 등의 약물이 양극성 장애 치료에 사용되고 있으며, 이러한 약물의 단독치료 혹은 기분조절제와 병합치료 등에 대한 근거가 축적

되며 높은 수준의 권고를 받고 있다. 그러나 국내의 경우 2004년 lamotrigine이 양극성 장애 유지치료에 대하여 적응증을 인정받고, 2007년 quetiapine이 양극성 우울증에 대한 적응증을 추가로 승인받은 후 새로운 약물의 도입은 없는 상태이며, 이에 따라 국내의 정신건강의학과 의사들은 사용 가능한 약물을 다양하게 조합하며 양극성 장애 환자의 치료를 위해 악전고투하고 있는 상황이다. 따라서 본 연구의 결과는 열악한 국내의 상황에서 최선의 진료를 위해 전문가들이 국내의 연구 결과와 임상 경험을 종합하여 제시하며, 선별된 환자들을 대상으로 엄격한 연구방법론을 적용한 근거에 기반을 둔 외국의 진료지침과는 다른 부분이 있을 수밖에 없고, 국내 임상가의 진료에 더욱 적합한 권고안일 수 있다. 또한 임상 연구 시행이 충분하지 않아 근거 기반의 권고가 어려운 다양한 양극성 장애의 임상적 상황들, 예를 들면 공존 질환이 있는 경우, 소아 및 청소년의 경우, 조증 혹은 우울 증상이 혼재하는 경우 등에서는 전문가 합의에 의한 권고안이 임상가의 진료에 도움을 줄 수 있다는 점 역시 본 지침서의 장점이라 할 수 있다. 저자들은 전문가 합의 방식의 본 지침서가 근거기반 지침서의 단점을 보완할 수 있는 중요한 역할을 한다고 생각한다. 또한 조사된 결과를 실무위원들이 문헌고찰을 통해 타당성을 확인하고, 실무위원회 토의와 공청회를 거쳐 최종 지침을 작성하기 때문에 근거기반 지침서와 전문가 합의 방식의 장점을 잘 아우르는 면에서 의미가 있다고 생각한다.

결론

본 연구를 통해 개발된 KMAP-BP 2022는 2002년 첫 발간 이후 4년마다 개정 작업을 거쳐 나오는 다섯 번째 개정판(6판)이다. 이번 개정 작업에서는 실제적인 임상 상황을 더 잘 반영하기 위해 설정되는 임상 상황은 세분화하였고, 이에 따라 늘어나는 설문 문항 수는 이전 판의 작업에서 의미가 적은 것이 명백했던 문항을 줄임으로써 설문 자체가 산만해지지 않도록 작업하였다.

조증 삽화의 치료는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 단독 혹은 병합치료가 기본으로 선호되지만, 비정형 항정신병약물의 역할이 증가해 온 지난 10여 년간의 추세와 같이 이번 개정판에서도 비정형 항정신병약물의 쓰임새가 더 다양해 짐을 확인할 수 있었다. 우울 삽화의 치료는 조증 삽화의 치료에 비해 치료 반응이 뚜렷하지 않아 다양한 치료전략이 시도되는 추세가 여전하였다. 하지만 항우울 효과가 인정되는 비정형 항정신병약물과 lamotrigine에 대한 임상 의사들의 인식이 넓어져 이전에 비해 양극성 우울증의 치료가 더

적극적이 되고 있음을 확인하였다. 최근 새로운 연구들이 활발한 혼재성 양상의 치료도 전반적으로는 조증이나 우울 삽화 치료와 비슷하지만, 세부적인 전략과 선호 약물에서는 차이를 확인하고 명료화할 수 있었다. 급속 순환형과 유지치료, 안전성과 비순응 문제, 소아/청소년 및 노인 양극성 장애에 대해서도 세부적 지침을 작성하였다.

양극성 장애의 치료는 임상 의사가 복잡하고 다양한 상황에 적절히 대처해야 하므로 치료가 결코 쉽지 않은 질환이다. 새로 개정된 KMAP-BP 2022가 임상 의사들의 이런 어려움을 덜어주고 환자들의 치료와 회복에 작은 도움이 되기를 기대한다.

중심 단어: 양극성 장애; KMAP-BP 2022; 약물치료; 알고리즘.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Won Kim, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Won Kim, Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Jong-Hyun Jeong, Jung Goo Lee, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Won Kim. Writing—review & editing: Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
IL Han Choo	https://orcid.org/0000-0001-6547-9735
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Myung Hun Jung	https://orcid.org/0000-0003-2393-3930
Duk-In Jon	https://orcid.org/0000-0002-1565-7940
Sung-Yong Park	https://orcid.org/0000-0002-8685-620X
InKi Sohn	https://orcid.org/0000-0002-5724-5901
Moon-Doo Kim	https://orcid.org/0000-0002-6441-630X
Bo-Hyun Yoon	https://orcid.org/0000-0002-3882-7930

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, Jon DI, et al. Feasi-

- bility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (I): global assessment. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:225-233.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):846-855.
- 6) Shin YC, Min KJ, Yoon BH, Kim W, Jon DI, Seo JS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: second revision. *Asia Pac Psychiatry* 2013;5:301-308.
- 7) Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, Shim SH, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder: third revision. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:493-506.
- 8) Woo YS, Bahk WM, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2018 (KMAP-BP 2018): fourth revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:434-448.
- 9) 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.
- 10) Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* 2015;45:299-317.
- 11) Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-1315.
- 12) Song HR, Kwon YJ, Bahk WM, Woo YS, Lee HB, Lee J, et al. Current prescription pattern of maintenance treatments for bipolar patients in Korea: a focus on the transition from acute treatments. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70:42-50.
- 13) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
- 14) Bartoli F, Clerici M, Di Brita C, Riboldi I, Crocamo C, Carrà G. Effect of clinical response to active drugs and placebo on antipsychotics and mood stabilizers relative efficacy for bipolar depression and mania: a meta-regression analysis. *J Psychopharmacol* 2018;32:416-422.
- 15) Zagozdzon P, Goyke B, Wrotkowska M. Mortality rates in users of typical and atypical antipsychotics: a database study in Poland. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:345-351.
- 16) Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:757-777.
- 17) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:495-553.
- 18) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bipolar disorder: assessment and management. Clinical guideline [CG185]. [Internet]. London: NICE [updated 2014 Sep 24; cited 2022 Jan 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
- 19) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffner A, Beaulieu S, Alda M, 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 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44.

- 20) Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, van der Loos ML, Gao K, Schaffer A, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr* 2016;21:403-418.
- 21) Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:827-838.
- 22) Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-560.
- 23) El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM, Baldassano CF, Holtzman NS, Whitham EA, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2015;184:318-321.
- 24) Parmentier T, Sienaert P. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: a review of the literature. *J Affect Disord* 2018;229:410-414.
- 25) Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006722.
- 26) McGirr A, Karmani S, Arsappa R, Berlim MT, Thirthalli J, Muralidharan K, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry* 2016;15:85-86.
- 27) Seo JS, Bahk WM, Wang HR, Woo YS, Park YM, Jeong JH, et al. Korean medication algorithm for depressive disorders 2017: third revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:67-87.
- 28) 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.
- 29) Yoon BH, Bahk WM, Min KJ, Kim W, Kim B, Lee JG, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2010: comparisons with other treatment guidelines. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:171-182.
- 30) Cullen B. Development and limitations of clinical practice guidelines. *Methods Mol Biol* 2009;473:251-261.
- 31) McIntyre JS. Usefulness and limitations of treatment guidelines in psychiatry. *World Psychiatry* 2002;1:186-189.