

한국형 양극성장애 약물치료 지침의 변화

전 덕 인
한림대학교성심병원



AT A GLANCE

양극성장애 환자의 치료에 있어 임상이가 내릴 판단과 결정에 도움을 주기 위하여 국내외에서 여러 치료지침(guideline)들이 개발되었다. 대부분의 지침은 임상시험에서 나온 근거들에 기초하였지만, 이러한 근거기반(evidence-based)의 지침들은 실제 임상상황에서는 일부 적합하지 않을 수 있다. 이와 달리 국내에서는 2002년에 전문가들의 컨센서스에 의거한 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘(Korea Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, KMAP-BP)이 개발되었고, 이후 4년 주기로(2006년, 2010년, 2014년, 2018년) 개정판이 발표되었다. 16년 동안 KMAP-BP의 치료전략과 선호약물 등에 있어서 다양한 변화가 있었고, 이렇게 변화되는 치료전략의 올바른 이해는 임상에게 귀중하고 유용한 정보를 제공할 것이다. 내용이 방대하지만, 지면상 각 삽화의 초기 치료전략에 중점을 두어 간략히 기술하고 유지치료, 안정성(safety), 임상 특징과 공존질환 및 나이에 따른 치료전략 등은 생략하니 관련 문헌을 참조하기 바란다.

01 급성 조증

KMAP-BP는 조증 삽화를 대개 3가지 아형으로 분류하였다(유쾌성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증). 조증의 모든 아형에서 가장 선호되는 초기 치료전략은 기분조절제(mood stabilizer, MS: lithium과 valproate)와 비전형 항정신병약물(atypical antipsychotic, AAP)의 병합요법(이후 병합은 +로 표시함)이었고 2002년 초판을 비롯한 모든 개정판에서 동일하였다(표 1). 특히 MS+AAP는 2010년부터 모든 아형에서 최우선치료(응답자의 과반수가 만점으로 평가: treatment of choice, TOC)였다. 이와 달리, MS 단독요법은 2002, 2014, 2018년에 1차 치료전략이었지만 2006, 2010년에는 1차 선택이 아니었다. 이는 MS 단독요법을 가장 선호하는 외국지침들과 다른 점이다. MS 단독요법은 KMAP-BP 2002, 2014, 2018에서 다른 아형은 아니고 유쾌성 조증에 대해서만 1차 치료로 평가되었다. 초기의 지침에서 정신병적 조증에 2차 전략이었던 AAP 단독요법은 후기에 들면서 1차 전략으로 추천되었다.

MS의 경우, 유쾌성 조증과 정신병적 조증에서 lithium과 valproate의 선호도는 거의 동등했으나, 혼재성 삽화에서는 valproate가 더욱 선호되었다. carbamazepine

은 선호도의 저하로 KMAP-BP 2002에서만 1차 약물이었다. 2002년에 1차 AAP는 risperidone과 olanzapine뿐이었지만, 이후 1차 AAP는 다양해졌고 olanzapine과 추가로 quetiapine이 대부분의 조증 아형에서 가장 추천되는 AAP였다. quetiapine은 KMAP-BP 2006년부터 꾸준히 1차 약물이었고, aripiprazole은 2010년부터 1차 AAP에 포함되었다.

경조증에 대한 약물 선호도는 2002년, 2006년, 2010년에는 MS 단독요법만이 1차 전략이었으나, 2014년부터는 AAP 단독요법도 1차 전략으로 추천되었다. 2006년에 1차 AAP는 olanzapine과 quetiapine이었으며, 2010년부터는 aripiprazole이 추가되었다.

표 1. 급성 조증 및 경조증 삽화에 대한 1차 치료전략

	2002	2006	2010	2014	2018
조증	MS + AAP MS	MS + AAP	MS + AAP*	MS + AAP* MS	MS + AAP* MS AAP
정신병적 조증	MS + AAP MS + AAP + BDZ	MS + AAP*	MS + AAP*	MS + AAP* AAP	MS + AAP* AAP
혼재성 양상	MS + AAP	MS + AAP	MS + AAP*	MS + AAP*	MS + AAP* AAP
경조증	MS	MS	MS	MS AAP	MS* AAP

*: 최우선치료(treatment of choice)

약어: AAP, atypical antipsychotics; BDZ, benzodiazepine; MS, mood stabilizer

02

혼재성 삽화

혼재성 양상에 대한 치료전략으로는 MS+AAP가 2002년도부터 1차 전략이었고 2010년부터는 TOC로 선호도가 증가하여 보다 확실하게 추천되었다(표 1). DSM-IV 진단기준의 혼재성 삽화를 위한 1차 약물은 혼재성 조증과 거의 동일했다. 2018년에는 조증 증상이 우세한 혼재성 양상, 우울증 증상이 우세한 혼재성 양상, 조증과 우울증이 비슷한 혼재성 양상(DSM-IV 혼재성 삽화)으로 구분하여 1차 전략을 조사했다. 조증 우세 및 조증과 우울증이 비슷한 혼재성 양상에서는 MS+AAP가 TOC였고 AAP 단독요법도 1차 치료전략으로 포함되었으나, 우울증 증상이 우세한 경우에는 MS+lamotrigine, MS+AAP, AAP+lamotrigine이 1차전략이었으며 TOC는 없었다. 조증 우세의 경우는 valproate, lithium, aripiprazole, olanzapine, quetiapine 등이, 우울증 우세의 경우에는 lithium, valproate, lamotrigine, aripiprazole, olanzapine, quetiapine 등이, 비슷한 경우에는 lithium, valproate, aripiprazole, olanzapine, quetiapine 등이 1차 약물이었다. 특히 조증 우세 혼재성 양상에서는 valproate가 TOC로 평가되었다.

03

우울증 삽화

KMAP-BP는 양극성 우울증을 3가지 아형으로 구분하였다(경도~중등도, 정신병적 양상이 없는 심한 우울증, 정신병적 양상의 심한 우울증). 허가받은 치료약물이 적은 만큼, 급성 우울증에서는 모든 아형에서 초기치료를 위한 TOC는 거의 없었고, 다만 KMAP-BP 2018의 정신병적 우울증에서 MS+AAP가 유일하게 TOC로 평가되었다(표 2).

경도~중등도 삽화에서는 초기에 컨센서스가 이루어지지 않다가, 2010년에는 MS 또는 lamotrigine 단독요법이, 2014년에는 MS 단독요법 또는 AAP 병합요법(MS+AAP 또는 AAP+lamotrigine)이, 2018년에는 더욱 다양한 단독 또는 병합요법이 1차 전략이었다. 비정신병적 심한 우울증에서도 선호전략은 점점 바뀌었고, 한편 항우울제(antidepressant, AD)의 선호도는 줄어들었다. 2002년과 2006년에는 MS+AD가 유일한 1차 전략이었지만, 2010년에는 MS+AAP+AD, MS+AP, MS+AD 등 3가지 병합요법으로 늘어났다. 2014년에는 lamotrigine의 선호도가 높아지면서 1차 전략이 이전과 달라졌고(MS+AAP, AAP+lamotrigine, MS+AD) 2018년에는 AD의 병합요법은 1차로 평가되지 않고 lamotrigine의 역할이 커졌다. 정신병적 우울증의 경우, 2002년에는 삼중병합(AD+MS+AAP)만이 1차였지만, 2006년에는 이에 덧붙여 MS+AAP도 1차 치료였고 2010년에는 AAP+AD도 1차 전략으로 추가되었다. 2014년에는 MS+AAP, AAP+lamotrigine, MS+AAP+AD, MS+AAP+lamotrigine 등 더욱 다양한 병합요법이 1차 전략이었으나 2018년에는 오히려 MS+AAP(TOC), AAP+AD, AAP+lamotrigine으로 압축되었다.

valproate와 lithium은 모든 시기에서 1차 MS였고, lamotrigine의 선호도는 모든 우울증 아형에서 개정될수록 점점 증가하였다. 양극성 우울증에 권장되는 AAP는 2001년에는 olanzapine과 risperidone, 2014년과 2018년에는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine이었다.

AD는 2002년에 다른 약물과 병합으로서 1차 약물이었다(표 2). 경도~중등도에서 이러한 1차 전략으로의 선호도는 2002년 이후에서는 사라졌다. 심한 우울증의 경우에 AD 병합요법은 2018년 비정신병적 심한 우울증 삽화를 제외한 모든 시기에서 1차 전략으로 받아들여졌다. 각 AD의 선호도는 개정되면서 점차 변했다. 2002년에는 거의 모든 SSRI, venlafaxine, mirtazapine이 1차 약물이었다. 이후에는 bupropion, escitalopram, sertraline이 대체로 모든 경우에 1차 약물이었고, mirtazapine과 venlafaxine은 심한 우울증 삽화에 선택할 수 있는 약물이었다.

양극성 우울증에서 AAP 선호도는 개정되면서 현저하게 증가하였다(표 2). AAP 병합요법은 경도~중등도의 경우에 2014년부터, 비정신병적 심한 우울증에서는 2010년부터 그리고 정신병적 심한 우울증에서는 모든 시기에서 1차 약물이었다. 특히 AAP 단독요법은 KMAP-BP 2018에서는 경도~중등도 우울증의 1차 전략으로 포함되었다. 선호되는

AAP로는 2002년에는 risperidone과 olanzapine이었으나 시간이 지나면서 근래에는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole로 바뀌었다.

표 2. 급성 우울증 삽화에 대한 1차 치료전략.

	2002	2006	2010	2014	2018
경도~중등도 우울증	MS+AD	No consensus	MS LTG	MS MS+AAP AAP+LTG	MS LTG AAP MS+AAP AAP+LTG MS+LTG
정신병 양상이 없는 심한 우울증	MS+AD	MS+AD	MS+AAP+AD MS+AAP MS+AD	MS+AAP AAP+LTG MS+AD	MS+AAP AAP+LTG MS+LTG
정신병 양상이 있는 심한 우울증	MS+AD+AAP	MS+AAP MS+AAP+AD	AP+AD MS+AAP AAP+AD	AAP+MS/AD/LTG MS+AAP+AD/LTG AAP+AD+LTG	MS+AAP* AAP+AD AAP+LTG

*: 최우선치료(treatment of choice).

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

04 결론

급성 조증의 치료에서 가장 선호하는 전략은 언제나 MS+AAP이었다. 비록 MS나 AAP의 단독요법도 대개 1차 전략이었지만, 정신병적 조증 또는 혼재성 삽화같은 일부 상태에서는 1차 전략이 아니었다. MS로는 lithium과 valproate가 일반적으로 추천되었다. 가장 주목할 변화는 AAP와 lamotrigine의 꾸준한 선호도 증가였다. AAP는 단독으로도 병합으로도 대부분의 경우에서 우선 고려되는 약물이었으며 특히 quetiapine과 aripiprazole이 주목받고 있었다. lamotrigine은 우려되는 부작용에도 불구하고 급성 우울증 및 유지기의 치료에서 높게 평가받았다. AD의 사용은 삽화전환 같은 부작용때문에 1차 약물로서 선호도가 점차 떨어졌지만, 중증 또는 치료저항성 우울증에서는 여전히 선택할 수 있는 약물이다. **Mind Up**

Reference

1. 양극성장애 제3판. 박원명, 전덕인. 시그마프레스 2019.
2. Jon DI, Woo YS, Seo JS, Lee JG, Jeong JH, Kim W, et al. The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP): Changes in preferred treatment strategies and medications over 16 years and five editions. Bipolar Disord. 2020. Online ahead of print.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20:97-170.