



## 양극성 장애의 약물치료 가이드라인 비교

진서연<sup>1</sup> · 김효영<sup>2</sup> · 김예슬<sup>2</sup> · 허채원<sup>2</sup> · 권보영<sup>2</sup> · 최보윤<sup>2</sup> · 이보배<sup>2</sup> · 이지예<sup>2</sup> · 권채은<sup>2</sup> · 문영도<sup>2</sup> · Kaveesha Fernando<sup>2</sup> · 박지현<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>덕성여자대학교 식품영양학과, <sup>2</sup>덕성여자대학교 약학과

## Comparative Review of Pharmacological Treatment Guidelines for Bipolar Disorder

Seoyeon Chin<sup>1</sup>, Hyoyoung Kim<sup>2</sup>, Jiye Lee<sup>2</sup>, Yesul Kim<sup>2</sup>, Bo-young Kwon<sup>2</sup>, Boyoon Choi<sup>2</sup>, Bobae Lee<sup>2</sup>, Chae-Eun Kwon<sup>2</sup>, Yeongdo Mun<sup>2</sup>, Kaveesha Fernando<sup>2</sup>, and Ji Hyun Park<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Duksung Women's University, Seoul 01369, Republic of Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 01369, Republic of Korea

### ABSTRACT

**Objective:** Bipolar disorder displays a spectrum of manifestations, including manic, hypomanic, depressive, mixed, psychotic, and atypical episodes, contributing to its chronic nature and association with heightened suicide risk. Creating effective pharmacotherapy guidelines is crucial for managing bipolar disorder and reducing its prevalence. Treatment algorithms grounded in science have improved symptom management, but variations in recommended medications arise from research differences, healthcare policies, and cultural nuances globally. **Methods:** This study compares Korea's bipolar disorder treatment algorithm with guidelines from the UK, Australia, and an international association. The aim is to uncover disparities in key recommended medications and their underlying factors. Differences in CYP450 genotypes affecting drug metabolism contribute to distinct recommended medications. Variances also stem from diverse guideline development approaches—expert consensus versus meta-analysis results—forming the primary differences between Korea and other countries. **Results:** Discrepancies remain in international guidelines relying on meta-analyses due to timing and utilized studies. Drug approval speeds further impact medication selection. However, limited high-quality research results are the main cause of guideline variations, hampering consistent treatment conclusions. **Conclusion:** Korea's unique Delphi-based treatment algorithm stands out. To improve evidence-based recommendations, large-scale studies assessing bipolar disorder treatments for the Korean population are necessary. This foundation will ensure future recommendations are rooted in scientific evidence.

**KEYWORDS:** Bipolar disorder, evidence-based practice, international comparisons, treatment of choice, treatment protocol

All authors are contributed equally for this work.

\*Correspondence to: Ji Hyun Park, 305Ho Yakhakgwan, College of Pharmacy, Duksung Women's University, 33, Samyang-ro 144-gil, Dobong-gu, Seoul 01369, Republic of Korea  
Tel: +82-2-901-8388, Fax: +82-504-153-8180, E-mail: pharmerpark@duksung.ac.kr

Received 4 September, 2023; Revised 20 September, 2023; Accepted 20 September, 2023

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

‘양극성장애’는 들뜬 상태인 ‘조증’과 우울한 기분이 지속되는 ‘우울증’이 번갈아 가며 나타나는 정신장애로, 극단적인 기분상태의 변화로 인해 예측 불가능한 돌발행동을 할 가능성이 높아 ‘우울증’보다 심각하다고 알려져 있다.<sup>1)</sup>

조증삽화란 양극성장애 가운데 비정상적으로 고양되고 과대하거나 과민한 기분이 최소 1주 이상 지속되는 상태를 말한다.<sup>2)</sup>

특정적인 조증환자들은 외관상 보아도 표시가 나는 경우가 많은데, 유난히 기분이 좋아 보이거나 옷차림이 화려한 경우가 많으며, 말이 많아서 중단시키기가 어려운 경우도 흔하다.<sup>2)</sup>

초기의 조증 상태는 시간이 지나면서 다른 증상이 동반되는 등 임상적으로 다양한 양상을 보일 수 있으므로, 특정 시점의 환자 상태만으로 진단을 내리기는 쉽지 않아 일정기간 이상 환자를 면밀히 관찰해야 한다.<sup>2)</sup>

양극성장애에서 우울증상은 단극성 우울증과 구별이 어렵다. 그러므로 과거력 조사에서 뚜렷한 조증/경조증 삽화가 없었다 할지라도 우울 삽화를 시사하는 여러 임상 특징을 종합적으로 고려하는 확률적 접근이 필요하다. 현재 우울 삽화를 경험하고 있을 때, 과거에 조증삽화가 없었다 할지라도 양극성장애 가족력, 첫 우울증 발병 나이가 25세 미만, 과거 5회 이상 우울 삽화 경험, 과수면 혹은 증가된 낮잠, 식욕증가 혹은 체중 증가, 팔다리가 무거운 느낌(leaden paralysis)과 같은 비정형 우울증상, 정신운동지체, 정신 병적 양상 혹은 병적 죄책감, 기분 불안정성(lability of mood) 중 5개 이상의 특징이 동반되면 우울 삽화를 의심할 수 있다.<sup>3)</sup>

2011~2015년 국내 건강보험 및 의료급여 심사자료에서 나타난 ‘양극성장애’의 진료 추이를 살펴보면, 진료인원은 2011년 약 6만7,000명에서 2015년 약 9만2,000명으로 약 2만6,000명(38.3%)이 증가하여 연평균 증가율은 8.4%로 나타났으며, 총진료비는 2011년 약 921억원에서 2015년 약 1,149억8,000만원으로 약 228억8,000만원(24.8%) 증가하여 연평균 5.7%의 증가율을 보였다.<sup>4)</sup>

미국에서 양극성장애는 2015년 인구추정치를 기준으로, 일반 인구의 4.4%, 즉 약 1,400만 명이 평생 유병률을 보이고 있다. 양극성장애는 종종 청소년기 후반에 발생하여 성인이 된 후 수년에 걸쳐 개입과 지속적인 관리가 필요하다. 그러나 초기발견은 여전히 어려운 문제로 남아 일반적으로 증상 발생과 진단 사이에 평균 6-8년의 차이를 보이고 있다. 양극성 장애 환자들은 평생을 두고 만성적인 증상을 경험하기 때문에, 미국에서 양극성장애는 정신장애의 주요한 원인이 되고 있다.<sup>5)</sup>

양극성장애의 치료를 위한 의료 행위는 1990년대 초반 개인의 경험에 기반한 치료로부터 현재 과학적 근거기반 접근방식으로 발전되어 왔다. 양극성장애의 치료에 있어 이러한 근거 중심의학은 여러 치료 알고리즘의 개발을 포함하여 임상실무 가이드라인의 발전에 기여했다. 그러나 양극성장애에 관한 과학적 근거의 생산이나 권고되는 치료법은 가이드라인이 발

된 국가의 연구개발 인프라, 건강보험정책이나 경제상황, 그리고 문화적 차이에 의해 달라지는 양상을 보이고 있다.<sup>6)</sup>

본 논문에서는 제시된 각 가이드라인에 대해 조사하고, 그 내용을 바탕으로 국내와 해외 주요국가(영국, 캐나다, 호주, 국제신경정신약리학회(The international College of Neuropsychopharmacology; CINP)의 양극성장애 치료가이드라인을 비교 하여, 그 차이점의 원인에 대해 고찰해보고자 한다.

## Methods

본 논문에서는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)<sup>7)</sup>에 따른 양극성장애의 진단기준, 조증삽화와 우울증 삽화의 아형 및 양극성 장애의 주요 치료약물의 특징에 대해 정리하고, 이후 한국의 ‘한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022’<sup>6)</sup>을 영국의 ‘British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder 2016 (BAP 2016)’<sup>8)</sup>, ‘National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline for Bipolar Disorder 2014 (NICE 2014)’<sup>9)</sup>, 캐나다의 ‘Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Clinical Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder 2018,2021 (CANMAT 2018,2021)’<sup>10)</sup>, 호주의 ‘The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders (RANZCP 2020)’<sup>11)</sup> 그리고 국제 신경정신약리학회의 ‘The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder 2017 (CINP-BD 2017)’<sup>12)</sup>를 대상으로 가이드라인을 비교 분석하여, 주요 권고약물의 차이에 대한 비교 및 그 원인을 고찰하였다. 선정 기준은 최근 5년간 2015년 이후에 개정되었는지에 대한 여부였다.

KMAP 가이드라인은 양극성 장애 치료 경험이 있는 한국 정신과 의사들의 전문가 합의를 기반으로 제작되었으며, 설문 방식은 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (ECG-BP)을 채택하였다. 설문은 세부 항목 각각의 적절성을 9점 척도 중에 하나를 고르도록 제시되었다.<sup>6)</sup>

BAP 가이드라인은 임상 가이드라인과 그 주요 사항 및 근거 목록으로 구성되어 있으며 증거를 뒷받침하기 위한 평가 방법을 제공하고 있다. 증거는 Category I (가장 강력한 증거)에서 Category IV (최약)까지 범주화되어 있다. 또한, 각 권고의 강도는 Grade High (강력한 권고)에서 Grade Very Low (최약한 권고)까지 범주화되어 있다. 가이드라인에는 전문가들의 합의와 폭넓은 피드백이 반영되었다. 동일한 영국 임상현장을 배경으로 개발된 BAP 가이드라인은 NICE 가이드라인과 병행하여 해석할 필요가 있다.<sup>13)</sup>

CANMAT 가이드라인은 포괄적인 문헌 검토를 반영하는 증거 기반 치료 가이드라인 세트이다. 약리학적 제제를 사용한 치료-새로운 제제로의 교체(switch)의 효능 뿐만 아니라 안전성 및 내약성, 위험성에 대한 증거는 level 1(가장 강력한 증거로서, 좁은 신뢰 구간을 가진 메타 분석 또는 위약이나 활성 대조군 비교를 포함하는 재현된 이중 블라인드 무작위 대조군 시험 등으로부터의 근거가 포함됨)부터 level 4 (가장 약한 근거로서, 통제되지 않은 시험, 케이스 레포트 또는 전문가 의견 등의 근거가 포함됨)까지 다양하게 분류되었으며, 이에 기반하여 치료권고사항은 네 개의 수준으로 분류되었다.<sup>13)</sup>

CINP-BD가이드라인의 작업 그룹은 양극성 장애 분야에서 광범위한 연구와 임상 경험을 가진 전문가들로 구성되었으며, 체계적인 문헌 고찰과 양극성 장애에 대한 상세한 치료결과를 포함하였다. 치료 효능은 level 1 (가장 강력한 증거)에서 level 5 (부정적인 데이터)로 등급이 매겨졌다. 안전성 및 내약성에 대한 등급은 level 1 (매우 우수)에서 level 3 (열악)까지 3단계로 분류하였다. 효능과 안전성 및 내약성에 대한 등급을 기준으로, 치료 권고 사항은 5단계로 제시되고 있다.<sup>13)</sup>

NICE 가이드라인은 다양한 정신과 분야에서 활동하는 전문가 집단을 대상으로 하므로, 증거의 강도를 명확하게 정의하거나 치료 권고안 간의 분명한 차별화 없이 진단 및 치료 수준에 해당하는 비교적 간단한 권고안을 제공하였다.<sup>13)</sup>

RANZCP 가이드라인의 치료 단계는 ‘행동’, ‘선택’ 및 ‘대안’으로 제시되어 있으며, 다른 기분장애 치료 가이드라인과 치료단계가 일치하여 증거기반 및 합의기반 권고사항의 조합을 기본으로 한다.<sup>13)</sup>

## Results

### 1. 진단기준

1형과 2형 양극성장애의 DSM-5 진단기준<sup>7)</sup>은 다음과 같으며, 1형 양극성장애 진단에 있어서 조증삽화는 필수조건이며, 경조증과 주요우울삽화는 필수조건은 아니지만 나타날 수 있다. 2형 양극성장애 진단이 나오려면 조증삽화는 없어야 하며, 경조증과 주요우울삽화가 반드시 있어야 한다. 혼재성 양상과 정신병적 양상은 양극성장애 1형과 2형에서 모두 나타날 수 있다.

- 제1형 양극성장애(Bipolar I disorder)
  - 적어도 한 번의 조증삽화의 진단기준을 만족한다.
  - 조증삽화와 주요우울삽화는 조현병 등을 포함한 다른 정신병적 장애로 잘 설명되지 않는다.
- 제2형 양극성장애(Bipolar II disorder)
  - 적어도 한 번의 경조증삽화와 적어도 한 번의 주요우울삽화의 진단기준을 만족한다.
  - 조증삽화는 한 번도 없어야 한다.

- 경조증삽화와 주요우울삽화는 조현병 등을 포함한 다른 정신병적 장애로 잘 설명되지 않는다.

## 2. 조증삽화와 우울증삽화의 아형

### 2-1. 조증삽화

#### 가. 유쾌성 조증

유쾌성조증의 경우 전통적인 조증의 유형으로, 외관상 기분이 좋다는 사실이 확연히 드러나는데, 말이 많고 빠르며 행동도 부산스럽다. 힘과 의욕이 넘치고 지나치게 기분이 상승되어 쇼핑에 엄청난 돈을 낭비하기도 하는데, 병적 도박에 몰입해 돈을 잃거나 엄청난 사업 구상과 계약 등으로 큰 손해를 보는 환자들도 있다. 혼재성 또는 불쾌성조증의 환자들처럼 때로는 고양된 기분과 함께 짜증이 많고 화를 폭발해 쉽게 주변 사람들과 다툼을 일으키는 유형도 있다. 주변 사람이 자신에게 동조하지 않거나 방해가 된다고 생각하면 화를 내고 때로는 난폭한 모습을 보이기도 한다.<sup>2)</sup>

#### 나. 정신병적 양상을 동반한 조증

망상이나 환각과 같은 정신병적 양상이 동반되는 조증상태로, 망상은 자신이 위대한 인물이라든가 초능력을 가지고 있다는 등의 과대망상 외에도 피해망상이나 색정 망상이 동반되는 경우가 많다. 환각 중에서는 환청이 가장 흔한데, 자신에게 예수님의 목소리가 들린다는 등 과대망상과 연관된 환청을 경험하는 경우가 많다.<sup>2)</sup>

#### 다. 경조증

경조증은 경미한 형태의 조증상태를 말한다. 즉 고양되고 과대하거나 과민한 기분이 지속되는 뚜렷한 시기가 4일 간 지속되고 기분의 장애와 기능의 변화를 타인이 관찰 가능할 수 있을 정도여야 하며 일상생활이나 사회적 기능영역에서 장애가 심하지 않는 경우를 말한다.<sup>2)</sup>

### 2-2. 우울증삽화(주요우울삽화)

주요우울삽화는 최소 2주 이상, 하루 중 대부분의 시간 동안 우울한 기분, 흥미저하, 식욕 및 체중의 변화, 수면장애, 무가치감, 피로, 자살사고 등이 동반될 때 진단되며, 여러 증상 가운데 다섯 가지 이상이 해당됨과 동시에 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능의 영역에서 임상적으로 심각한 고통이나 손상을 유발할 때 진단된다.<sup>7)</sup>

## 3. 치료약물

### 가. Lithium

Lithium은 다른 기분조절제에 비하여 자살 행동 및 자살 위

험 예방에 있어 그 효능이 우수하며, 자기 위해나 자살 행동을 70%까지 경감시키는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup>

나. Valproate

양극성장애 환자의 조증에 있어 lithium과 동등한 효능을 갖는 것으로 알려져있으며, 흔재성 증상을 가진 경우에는 lithium보다 더 효과적일 수 있다.<sup>14)</sup>

다. Carbamazepine

일반적으로 lithium 치료에 실패하거나 흔재성 증상이 있는 경우에 사용하며, 급성 양극성 조증의 관리와 재발 방지에 효과가 있다.<sup>15)</sup>

투여시에는 간 기능 장애, 혈액학적 기능 장애, 피부 반응의 징후와 증상이 있는지 확인해야 한다. 저나트륨혈증의 위험성을 고려하여 노인에게도 투여할 수 있다.<sup>15)</sup>

라. Lamotrigine

양극성장애의 유지요법으로서 효과가 있으며, 처음 투여시 lamotrigine의 용량은 천천히 증량시켜야 한다. Valproate 또는 기타 간대사억제제를 투여받는 환자의 경우, lamotrigine 투여 용량을 줄이거나 투여간격을 늘여야 하며, carbamazepine 또는 다른 간대사유도제를 동시에 사용하면 lamotrigine의 대사가 증가하기 때문에 용량을 두 배로 증량해야 한다.<sup>8)</sup>

마. 항정신병약물

Haloperidol, chlorpromazine, trifluoperazine 등 정형 항정신병약물은 1950년대 이후 정신분열병의 치료에 사용되어 왔으며, 1990년대 이후에는 비정형 항정신병약물이 사용되기 시작하였다. 비정형 항정신병약물에는 amisulpride, asenapine, aripiprazole, blonanserin, clozapine, iloperidone, lurasidone,

olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone, zotepine 등의 약물을 포함한다.<sup>16)</sup>

비정형 항정신병약물은 급성 조증 및 흔재성 증상에 단독요법 또는 기분조절제와 병용요법으로 사용이 가능하다.<sup>14)</sup>

바. 항우울제

전통적으로 항우울제는 양극성 장애의 우울증 관리에 사용되어 왔다.<sup>15)</sup>

그러나, 지난 20여 년 동안, 양극성장애 환자에게 항우울제를 사용하는 것은 항우울제 사용으로 인해 오히려 조증 또는 경조증으로의 변환 주기가 빠르게 되는 부작용 등을 고려할 때, 논란이 되는 주제로서 거론되어 왔다.<sup>15)</sup>

추가 항우울제가 유익하다는 것을 발견하지 못한 연구는 대부분 paroxetine을 포함하고 있기 때문에 만약 항우울제의 사용을 고려한다면 paroxetine은 피하여 선택하는 것이 더 나은 선택이며, bupropion는 다른 항우울제에 비해 비교적 안전한 것으로 보고되었다.<sup>15)</sup>

항우울제는 변환 주기를 빠르게 만들 수 있으므로, 급속 순환형 정서장애와 혼합된 양상을 가진 환자의 경우 단독치료를 피해야 한다.<sup>15)</sup>

4. 국가별 양극성장애 치료 가이드라인

가. 한국 (Korean Medication Algorithm Project for Bipolar disorder 2022; KMAP-BP 2022)

1) 조증삽화

1차 전략은 유쾌성조증의 경우, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 기분조절제 단독치료, 또는 비정형 항정신병약물 단독치료를 우선 고려할 수 있다. 정신병적 양상을

Table 1. Summary of recent bipolar disorder treatment guidelines

Organization	Publication date	Audience	Methodology
Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP)	2022	Psychiatrists	Expert consensus
British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder (BAP)	2016	Psychiatrists Primary care physician	Evidence-based
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Clinical Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder (CANMAT)	2018 2021(mixed)	Psychiatrists	Evidence-based
The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guideline for Bipolar disorder (CINP-BD)	2017	Primary and secondary care physicians	Evidence-based
National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline for Bipolar Disorder (NICE)	2014	Psychiatrists	Evidence-based
The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders(RANZCP)	2020	Psychiatrists	Evidence-based

Table 2. Treatment for acute mania across practice guidelines

Guidelines	First-line treatment	Next-step intervention	Later intervention
KMAP-BP 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Euphoric: ARI, Li, OLA, QUE, Val, MS+AAP (ARI/OLA/QUE/RIS)</li> <li>Psychotic: ARI, OLA, QUE, RIS, MS+AAP (OLA/QUE/ARI/RIS)</li> <li>Hypomania: ARI, Li, QUE, Val, MS+AAP (ARI/QUE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Euphoric: adding or replace MS or AAP, MS+AAP, 2MSs</li> <li>Psychotic: adding or replace MS or AAP, MS+AAP, 2AAPs, 2MSs+AAP</li> <li>Hypomania: adding or replace MS or AAP (OLA, RIS), MS+AAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Euphoric: 2MSs+AAP, MS+2AAPs, 2MSs+2AAPs, CLZ, ECT</li> <li>Psychotic: MS+2AAPs, 2MSs+2AAPs, CLZ, ECT</li> <li>Hypomania: 2MSs, 2AAPs, 2MSs+AAP, MS+2AAPs, TAP</li> </ul>
BAP 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Without AM: HAL, OLA, RIS, QUE, Val</li> <li>With AM: optimization, Add HAL, OLA, RIS, QUE, another MS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Without AM: alternative AM (ARI, other AP, CBZ, LIT)</li> <li>With AM: MS+AAP</li> </ul>	
CANMAT 2018	Li, QUE, Val, ASP, ARI, PAL, RIS, CAR Combination with MS: QUE, ARI, RIS, ASP	OLA, CBZ, OLA+Li (or Val), Li+Val, ZIP, HAL, ECT	CBZ+Li (or Val), CPZ, CNZP, CLZ, HAL+Li (or Val), rTMS, tamoxifen, tamoxifen+Li (or Val)
CINP-BD-2017	ARI, ASP, CAR, PAL, QUE, RIS, Val, Switch to other first-step monotherapy	OLA, Li, CBZ, HAL, Li (or Val)+ARI (or HAL or OLA or QUE or RIS), Li+allopurinol, Val+TAP, MS+medroxyprogesterone, Val+celcoxib Alternative AP or adding Li or Val	ECT, OXC
NICE 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Without AM: HAL, OLA, QUE, RIS</li> <li>With AM: optimization, adding HAL, OLA, QUE, RIS</li> </ul>	Alternative AP or adding Li or Val	ECT
RANZCP 2020	ARI, ASP, RIS, QUE, CAR, Li, Val, MS+AAP	CBZ, ZIP, HAL, OLA	ECT

AP, antipsychotic; AAP, atypical antipsychotic; ASP, asenapine; AM, anti-manic agents; ARI, aripiprazole; BAP 2016, The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment for Bipolar Disorder 2016; CANMAT 2018, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2018; CAR, cariprazine; CBZ, carbamazepine; CINP-BD 2017, The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder 2017; CLZ, clozapine; CNZP, clonazepam; CPZ, chlorpromazine; ECT, electroconvulsive therapy; HAL, haloperidol; KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2022; Li, lithium; MS, mood stabilizer; NICE 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence Treatment for Bipolar Disorder 2014; OLA, olanzapine; OXC, oxcarbazepine. PAL, paliperidone; QUE, quetiapine; RANZCP 2020, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; RIS, risperidone; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; Val, various kinds of valproic acid; TAP, typical antipsychotics; ZIP, ziprasidone.

동반한 조증에 대해서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 선호했고, 비정형 항정신병약물 단독치료가 주요 선택이었다. 경조증의 경우, 1차 전략으로는 기분조절제 단독 치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 또는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 주요했다(Table 2).

조증삽화의 단독치료에서 선호되는 약물로는 유쾌성조증의 경우, lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole이 주로 선택되었으며, 정신병적 양상을 동반한 조증의 경우에도 olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone이 주요했다. lithium 혹은 valproate와 병합치료 시에는 유쾌성조증 및 정신병적 양상을 동반한 조증 모두에서 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 주요 선택이었다. 다만, 정신병적 양상을 동반한 조증에서 lithium과 병합 시에는 quetiapine과 olanzapine이 최우선 치료로, valproate와 병합 시에는 quetiapine

이 권고되었다.

1차 전략에 불충분한 반응(무반응 또는 부분반응)을 보이는 경우, 이후 치료적 개입으로는 유쾌성조증의 경우, 기분조절제 단독치료 후 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 최우선 선택 전략이었다. 또한, 비정형 항정신병약물 단독치료 후 기분조절제를 추가하는 것도 주요한 선택이다. 그러나, 정신병적 양상이 동반된 환자가 반응이 없을 경우에는 다른 약물로 전환하는 것이 주요 전략이다. 정신병적 양상을 동반한 조증의 경우에도 큰 차이는 없었으나, 무반응 또는 부분반응인지에 따라 선호도 차이가 있다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에도 불충분한 반응을 보이는 경우, 기존 약물을 lithium, valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone 등으로 교체하거나 이들 간 병합요법이 권고되고 있다.<sup>6)</sup>

**Table 3.** Treatment of bipolar depression across practice guidelines

Guidelines	First-line treatment	Next-step intervention	Later intervention
KMAP-BP 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild to moderate: Li, Val, LMT, ARI, QUE, OLA, MS+AAP (ARI/QUE/OLA) LMT+AAP (ARI/QUE/OLA)</li> <li>Non-psychotic severe: MS+AAP (ARI/QUE/OLA), AAP+LMT, MS+LMT</li> <li>Psychotic: MS+AAP (ARI/QUE/OLA/RIS) LMT+AAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild to moderate: adding or change AAP/LMT/MS, MS+LMT, 2AAPs</li> <li>Non-psychotic severe: Change MS or AAP, MS+LMT+AAP, MS+2AAPs, 2MSs+AAP, LMT+2AAPs, MS+AD, AAP+AD</li> <li>Psychotic: Change MS or AAP, MS+LMT, MS+LMT+AAP, MS+2AAPs, 2MSs+AAP, LMT+2AAPs, AAP+AD, MS+AD</li> </ul>	Add (or change to) CLZ, Add buspirone or stimulant or thyroid hormone, ECT, rTMS
BAP 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Without AM: QUE, OLA, LMT, LUR, LMT combination</li> <li>With AM: optimization, QUE, OLA, LUR, LMT Consider ECT in severe depression</li> </ul>	AD combination, ECT	
CANMAT 2018	QUE, LUR+Li (or Val), LMT, LMT (adj)	Val, SSRI/bupropion (adj), ECT, CAR, OFC	<ul style="list-style-type: none"> <li>CBZ</li> <li>Adj: OLA, SNRI/MAOI, modafinil, eicosapentaenoic acid, rTMS, ketamine, light therapy/sleep deprivation, Levothyroxine, N-acetylcysteine, pramipexle, ARI, armodafinil, ASP</li> </ul>
CINP-BD-2017	QUE, LUR, OFC	Val, Li, MS+(or modafinil or pramipexole), Li+pioglitazone, Add escitalopram or FX	ARI, imipramine, phenazine, Li+OXC (or L-sulpiride)
NICE 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Without AM: OFC, QUE, OLA, LMT</li> <li>With AM: optimization, OFC (adj), QUE (adj), OLA (adj), LMT (adj)</li> </ul>	Adding LMT	
RANZCP 2020	Li, LMT, Val, QUE, LUR, CAR	MS+AAP, 2MSs, MS+AD, AAP+AD, 2MSs+AAP, 2MSs+AD, MS+AAP+AD, 2MSs+AAPs+AD, ECT	CBZ, OLA, ASP (adj), Armodafinil (adj), Levothyroxine (adj)

AAP, atypical antipsychotic; AD, antidepressant; AM, antimanic agents; ARI, aripiprazole; ASP, asenapine; BAP 2016, The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment for Bipolar Disorder 2016; CANMAT 2018, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2018; CAR, cariprazine; CBZ, carbamazepine; CINP-BD 2017, The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder 2017; CLZ, clozapine; ECT, electroconvulsive therapy; FX, fluoxetine; KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2022; Li, lithium; LMT, lamotrigine; LUR, lurasidone; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; MS, mood stabilizer; NICE 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence Treatment for Bipolar Disorder 2014; OFC, olanzapine-fluoxetine complex; OLA, olanzapine; OXC, oxcarbazepine; QUE, quetiapine; RANZCP 2020, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; Val, various kinds of valproic acid; RIS, risperidone; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; adj, adjunctive; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

## 2) 우울삽화

경도와 중등도의 우울삽화에 대한 1차 전략으로는 Table 3에 제시한 사항과 같다. 구체적 선호 약물에 대해서는, 정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울삽화의 단독치료제나 병합치료제로서 모두 1차 기분조절제는 lithium, lamotrigine, valproate 이었고, 1차 비정형 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine,

olanzapine이었다. 정신병적 양상을 동반한 우울삽화의 단독치료제로서 1차 기분조절제는 lithium, lamotrigine, valproate 였고, 1차 비정형 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이었다. 정신병적 양상을 동반한 우울삽화의 병합치료제로서 1차 항정신병약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone이었다.<sup>6)</sup>

Table 4. Treatment for mixed features across practice guidelines

Guidelines	First-line treatment	Next-step intervention	Later intervention
KMAP-BP 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: MS+AAP, Val, Li, ARI, OLA, QUE, RIS</li> <li>Mixed depression: MS+AAP, LMT+AAP, LMT+MS, Li, Val, LMT, ARI, OLA, QUE</li> <li>Mixed features without predominance: MS+AAP, Li, Val, LMT, ARI, OLA, QUE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: 2MSs, AAP+LMT, LMT, MS+LMT, TAP, CBZ, ZIP</li> <li>2MSs+AAP, MS+2AAPs, MS+LMT+AAP, 2AAPs</li> <li>Mixed depression: 2MSs, 2MSs+AAP, MS+2AAPs, MS+LMT+AAP, 2AAPs, MS+AD, AAP+AD, TAP</li> <li>Mixed features without predominance: MS+LMT, 2MSs, AAP+LMT, LMT, TAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: adding AD</li> <li>Mixed depression: Switching AD</li> <li>Mixed features without predominance: MS+AD, AAP+AD</li> </ul>
BAP 2016	Same as for mania	Same as for mania	Same as for mania
CANMAT 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: None determined</li> <li>Mixed depression: None determined</li> <li>Mixed features without predominance: ASP, ARI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: ASP, CAR, Val, ARI</li> <li>Mixed depression: CAR, LUR</li> <li>Mixed features without predominance: OLA+MS, CBZ, OLA, Val</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: ZIP, OLA, OLA+MS, QUE, CBZ, ECT</li> <li>Mixed depression: OLA, OFC, QUE, Val, LMT, ZIP, ECT</li> <li>Mixed features without predominance: ZIP, Val+CBZ, CAR, Li+Val, ECT</li> </ul>
CINP-BD-2017	OLA+Val (or Li)	OLA, ARI, CBZ	Val OFC, ZIP
NICE 2014	Same as for mania	Same as for mania	Same as for mania
RANZCP 2020	Li, Val, QUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: adding ARI or ASP</li> <li>Mixed depression: adding LUR</li> <li>Mixed features without predominance: CAR, ZIP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixed mania: MS+OLA</li> <li>Mixed depression: OLA, OFC</li> <li>Mixed features without predominance: CBZ, ECT</li> </ul>

AAP, atypical antipsychotics; AD, antidepressant; ARI, aripiprazole; ASP, asenapine; BAP 2016, The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment for Bipolar Disorder 2016; CANMAT 2021, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations; CAR, cariprazine; CBZ, carbamazepine; CINP-BD 2017, The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder; ECT, electroconvulsive therapy; KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2022; Li, lithium; LMT, lamotrigine; LUR, lurasidone; MS, mood stabilizer; NICE 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence Treatment for Bipolar Disorder; OFC, olanzapine fluoxetine complex; OLA, olanzapine; QUE, quetiapine; RANZCP 2020, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; RIS, risperidone; TAP, typical antipsychotics; Val, various kinds of valproic acids; ZIP, ziprasidone.

### 3) 혼재성 양상

혼재성 양상에서는 혼재성 조증, 혼재성 우울증, 그리고 우세 증상이 없는 혼재성 양상의 세 경우를 나누어 전문가에게 최적의 치료약물에 대해 설문하였으며, Table 4와 같다. 혼재성 조증의 경우 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였고, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료는 1차 전략이었다. 선호하는 치료약물은 valproate, lithium, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone이었다. 혼재성 우울증에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제 단독 치료가 1차 전략이었다. 선호하는 치료약물은 lithium, valproate, lamotrigine, aripiprazole, olanzapine, quetiapine이었다. 우세 증상이 없는

혼재성 양상에서는 기분 조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병 약물 단독치료, 기분조절제 단독치료가 1차 전략이었다. 선호하는 치료약물은 lithium, valproate, aripiprazole, olanzapine, quetiapine이었다 (Table 4).<sup>6)</sup>

### 4) 급속순환형

급속순환형 조증환자에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략이었다. 이와 함께 급속 순환형우울증 환자에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료 외에 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. 급속순환형 조증환자의 이후 치료적 개입으로는 2가지 기분조절제의

**Table 5.** Treatment of rapid cycling across practice guideline

Guidelines	First-line treatment	Next-step intervention	Later intervention
KMAP-BP 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Currently manic: MS+AAP, Val, Li, QUE, ARI, OLA, RIS</li> <li>• Currently depressed: MS+AAP, QUE, ARI, Li, Val, OLA, AAP+LMT, MS+LMT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Currently manic: 2MSs, MS+LMT, AAP+LMT, MS+TAP, ECT</li> <li>• Currently depressed: LMT, 2MSs, MS+AAP+AD, MS+AD, MS+TAP, ECT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Currently manic: MS+AD</li> <li>• Currently depressed: AD</li> </ul>
BAP 2016	No recommendation		
CANMAT 2018	No recommendation		
CINP-BD-2017	ARI, QUE, Val	OLA, Li	MS+QUE (or RIS)
NICE 2014	Same as with other types of bipolar disorder		
RANZCP 2020	No recommendation		

AAP, atypical antipsychotics; AD, antidepressant; ARI, aripiprazole; BAP 2016, The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment for Bipolar Disorder 2016; CANMAT 2018, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2018; CINP-BD 2017, The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder 2017; ECT, electroconvulsive therapy; KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2022; Li, lithium; LMT, lamotrigine; MS, mood stabilizer; NICE 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence Treatment for Bipolar Disorder; OLA, olanzapine; QUE, quetiapine; RANZCP 2020, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; RIS, risperidone; TAP, typical antipsychotics; Val, various kinds of valproic acids.

병합, 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 기분조절제와 정형항정신병약물의 병합이 선택되었다. 급속순환형 우울증환자의 이후 치료적 개입으로는 lamotrigine 단독사용이 최우선 치료였고 2가지 기분조절제 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합, 기분조절제와 항우울제의 병합, 기분조절제와 정형항정신병약물 병합은 1차 전략이었다. 기분조절제로 단독치료 중인 급속 순환형 조증 환자에서 치료 반응이 불충분한 경우, 전문가위원회는 비정형항정신병 약물 추가를 최우선 치료 전략으로 선택하였고, 기분조절제의 추가 역시 1차 전략이었다. 다른 기분조절제로의 교체, lamotrigine 추가, 정형항정신병약물 추가, 전기경련치료 (electroconvulsive treatment; ECT)는 이후 치료적 개입으로 선택되었으며 구체적 내용은 Table 5<sup>17)</sup>과 같다.

### 5) 유지치료

#### 가) 조증삽화 후 유지치료의 전략

조증삽화 후 유지치료는 Table 6에 제시하였으며, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형항정신병 약물의 병합치료가 1차 전략이었다. 기분조절제 혹은 비정형항정신병 약물과 lamotrigine의 병합치료, 두 가지 기분조절제의 병합치료, 기분조절제와 비정형항정신병 약물과 lamotrigine 병합치료, lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형항정신병 약물과 항우울제 병합치료, 비정형항정신병 약물 혹은 기분조절제와 항우울제 병합치료는 이후 치료적 개입이었다. 조증삽화 후 유지치료 시 선호하는

항정신병약물로는 단독치료일 때나 병합치료일 때나 모두 aripiprazole, quetiapine, olanzapine이 1차 약물이었다.<sup>6)</sup>

#### 나) 우울삽화 후 유지치료의 전략

우울삽화 후 유지치료전략으로는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 병합치료, lamotrigine 단독치료, 비정형항정신병 약물 단독치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 두 가지 기분 조절제의 병합치료가 1차 전략이었다. 우울 삽화 후 유지치료 시 항우울제의 선택에 대해서는 bupropion이 1차 약물이었고, escitalopram과 sertraline이 그 다음의 선호도를 보였다 (Table 6).<sup>6)</sup>

나. 영국(British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder 2016; BAP 2016, National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline for Bipolar Disorder 2014; NICE 2014)

#### 1) 조증삽화

##### 가) 1단계

NICE 2014 및 BAP 2016 가이드라인은 약물 복용력이 없는 조증환자를 위한 1차 비정형 항정신병약물로 haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine을 권고하였다. 이미 장기적으로 약물을 복용하고 있는 환자의 경우 해당 약물을 최적화하고 개선시키는 것이 첫 단계이며, 이러한 과정에서 haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine을 추가할 수 있다.<sup>13)</sup>

Table 6. Maintenance treatment across practice guidelines

Guidelines	First-line treatment	Next-step intervention	Later intervention
KMAP-BP 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preventing mania: MS, MS+AAP, ARI, QUE, OLA</li> <li>Preventing depression: MS+(AAP or LMT), LMT, AAP, MS, AAP+LMT, 2MSs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preventing mania: MS+LMT, 2MSs, AAP+LMT, MS+AAP+LMT, LMT</li> <li>Preventing depression: MS+AAP+LMT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preventing mania: MS+AAP+AD, AAP+AD, MS+AD</li> <li>Preventing depression: MS+AAP+AD, MS+AD, AAP+AD</li> </ul>
BAP 2016	Li	<ul style="list-style-type: none"> <li>If mania predominates; Val, OLA, QUE, RIS LAI, CBZ, OXC</li> <li>If depression predominates; LMT, QUE</li> </ul>	Combination therapy, AD, CLZ, Maintenance ECT
CANMAT 2021	Li, QUE, Val, LMT, ASP, QUE+Li (or Val), ARI+Li (or Val), ARI, ARI OM	OLA, RIS LAI, RIS LAI (adj), CBZ, PAL, LUR+Li (or Val), ZIP+ Li (or Val)	ARI+LMT, OFC, CLZ (adj), gabapentine (adj)
CINP-BD-2017	Li, ARI, OLA, PAL, QUE, RIS, RIS LAI	Add FX or Li, Li+CBZ, QUE+Li (or Val), MS+OLA (or ARI)	Add RIS LAI or CBZ or LMT or N-acetylcysteine
NICE 2014	Li	Val, OLA, QUE	
RANZCP 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preventing mania: ARI, Li, Val, QUE, ASP, Li+QUE, Val+QUE, Li+ARI</li> <li>Preventing depression: LMT, Li, Val, QUE, ASP, Li+QUE, Val+QUE, Li+ARI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preventing mania: PAL, RIS, OLA, CBZ, 2MSs, MS+OLA (or RIS or ZIP)</li> <li>Preventing depression: 2MSs, MS+OLA, MS+LMT, LMT+ARI (or OLA or QUE or FX or LUR)</li> </ul>	OFC

AAP, atypical antipsychotics; AD, antidepressant; adj, adjunctive; ARI, aripiprazole; ARI OM, aripiprazole once-monthly; ASP, asenapine; BAP 2016, The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment for Bipolar Disorder 2016; CANMAT 2018, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2018; CBZ, carbamazepine; CINP-BD 2017, The International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder 2017; CLZ, clozapine; ECT, electroconvulsive therapy; FX, fluoxetine; KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2022; Li, lithium; LMT, lamotrigine; LUR, lurasidone; MS, mood stabilizer; NICE 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence Treatment for Bipolar Disorder; OFC, olanzapine-fluoxetine complex; OLA, olanzapine; OXC, oxcarbazepine; PAL, paliperidone; QUE, quetiapine; RANZCP 2020, The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; RIS, risperidone; RIS LAI, risperidone long-acting injectable; Val, various kinds of valproic acid; ZIP, ziprasidone.

#### 나) 2단계

그 다음 치료제로 NICE 2014에서는 대체 항정신병약물로의 전환, lithium 또는 valproate의 추가를 권고하는 반면 BAP 2016에서는 aripiprazole, carbamazepine, lithium 및 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 투여를 권고했다.<sup>13)</sup>

#### 2) 우울 삽화

##### 가) 1단계

Quetiapine, olanzapine, lurasidone을 사용한 단독 치료는 BAP 2016에서 처음 권고되었고, olanzapine-fluoxetine complex (OFC), quetiapine, olanzapine, lamotrigine은 NICE 2014 가이드라인에서 처음 권고되었다. lamotrigine 조합과 기분조절제와 quetiapine (또는 OFC, lurasidone)은 BAP 2016에서 우울 삽화를 위한 1차 전략이었고, 보조 OFC, quetiapine, olanzapine 또는 lamotrigine 전략은 NICE 2014에서 권고된다.<sup>13)</sup>

#### 나) 2단계

BAP 2016은 이후 치료적 개입으로 항우울제와 전기 경련

치료를 추가할 것을 권장하며, NICE 2014 가이드라인은 이후 치료적 개입으로 lamotrigine을 추가하되 전기경련치료에 대한 권장사항은 제시하지 않고있다.<sup>13)</sup>

#### 3) 혼재성 양상

##### 가) 1단계

BAP 2016은 1차 약물로 haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine, valproate를 권고했으며, lithium과 haloperidol, olanzapine, risperidone, quetiapine, valproate, aripiprazole의 조합은 1차 전략이었다. 그 외의 경우 NICE 2014 가이드라인에서는 haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone의 단독치료가 1차 전략으로 권고되고 있으며, 치료약물 조합으로는 lithium과 haloperidol(또는 olanzapine, quetiapine, risperidone)의 병합투여가 있다.<sup>13)</sup>

#### 4) 유지치료

##### 가) 1단계

BAP 2016 및 NICE 2014가이드라인에서 유지치료를 위해

lithium의 단독투여가 먼저 권고되었다.<sup>13)</sup>

나) 2단계

BAP 2016은 조증이 우세하면 valproate, olanzapine, quetiapine, risperidone long action injectionable (RIS LAI), carbamazepine, oxcarbazepine을 선호했고 우울증이 우세하면 lamotrigine, quetiapine, lurasidone을 선호했다. 또한 복합치료, 항우울제, clozapine, 유지 전기경련치료는 유지치료에서 나중에 개입할 때 사용할 것을 권고했다. NICE 2014가이드라인은 이후 치료적 개입으로 valproate, olanzapine, quetiapine을 추천하였다.<sup>13)</sup>

다. 캐나다(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Clinical Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder 2018, 2021; CANMAT 2018, 2021)

1) 조증삽화

가) 1단계

CANMAT 2018은 조증치료를 위한 1차 전략으로 quetiapine, asenapine, paliperidone, risperidone, cariprazine 단독치료 또는 quetiapine, risperidone, asenapine 중 하나를 기분조절제와 함께 치료하는 것을 권고하고 있다.<sup>13)</sup>

나) 2단계

CANMAT 2018의 이후 치료적 개입에서는 olanzapine, carbamazepine, ziprasidone, haloperidol 단독치료 혹은 olanzapine과 기분조절제, 2개의 기분조절제 병합투여, 전기경련치료가 포함되었다. 이 가이드라인은 또한 이후의 개입전략으로 carbamazepine과 기분조절제, chlorpromazine, clonazepam, clozapine, haloperidol과 기분조절제 병합투여, 비약물적 접근으로서 반복적 경두개자극(rTMS), tamoxifen, 기분조절제와 tamoxifen 병합투여를 권고하였다.<sup>13,18)</sup>

2) 우울삽화

가) 1단계

CANMAT 2018은 우울증 치료를 위한 1차 전략으로 quetiapine, lamotrigine, 또는 lurasidone의 단독투여, 그리고 기분조절제와 lurasidone 함께 사용하거나 보조 치료로 lamotrigine의 사용을 권고하였다.<sup>13)</sup>

나) 2단계

CANMAT 2018의 다음 단계 전략은 valproate, cariprazine, olanzapine fluoxetine complex (OFC)의 단독치료와 보조 선

택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) 또는 bupropion이었다(Table 3).<sup>13)</sup>

3) 혼재성 양상

가) 1단계

CANMAT 2021 가이드라인은 혼재성 조증과 혼재성 우울증에서 1차 약물이 '결정되지 않았다'고 언급하고 있다. 우세 증상이 없는 혼재성 양상에서는 Asenapine 또는 aripiprazole이 1차 약물로 사용될 수 있다.<sup>13)</sup>

나) 2단계

CANMAT 2021은 혼재성 조증을 위한 이후 치료적 개입으로 asenapine, cariprazine, valproate, aripiprazole을, 혼재성 우울증에 대해서는 cariprazine, lurasidone을, 우세 증상이 없는 혼재성 양상에 대해서는 olanzapine과 기분조절제의 병합투여 혹은 carbamazepine, olanzapine, valproate 단독치료를 추천했다.<sup>13)</sup>

4) 유지치료

가) 1단계

CANMAT 2021은 유지치료를 위한 1차 전략으로 lithium, quetiapine, valproate, lamotrigine, asenapine, aripiprazole, 그리고 월 1회 투여하는 aripiprazole, 기분조절제와 quetiapine, 또한 기분조절제와 aripiprazole 단일 약물치료를 권장하고 있다.<sup>13)</sup>

나) 2단계

CANMAT 2018의 다음 단계 전략에 olanzapine, RIS LAI, carbamazepine, paliperidone, 보조 RIS LAI와의 단독치료 또는 기분조절제와 lurasidone(또는 ziprasidone)의 조합이 포함되었다. Aripiprazole과 lamotrigine 병용투여, OFC, 보조 clozapine 및 보조 gabapentine은 나중에 유지 치료로서 사용할 것을 권고했다.<sup>13)</sup>

라. 호주(The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders; RANZCP 2020)

1) 조증삽화

가) 1단계

Aripiprazole, asenapine, cariprazine, quetiapine, risperidone, valproate 단독치료, lithium 단독치료, 기분조절제와 비정형항정신병 약물의 결합은 RANZCP 2020에서 1차 전략으로 권고되었다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

RANZCP 2020에서는 carbamazepine, ziprasidone, haloperidol, olanzapine이 이후 치료적 개입이었고 전기경련 치료가 나중의 개입으로 권장되었다(Table 2).

## 2) 우울삽화

## 가) 1단계

Lithium, lamotrigine, valproate, quetiapine, lurasidone, cariprazine은 RANZCP 2020에서 처음 권고되었다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

RANZCP 2020은 가장 최근에 발표된 가이드라인으로, 이후 치료적 개입을 제안하였다(Table 3). 이후 중재약물은 carbamazepine과 olanzapine의 단독치료와 asenapine, armodafinil, levothyroxine을 사용한 보조치료가 권고되었다.<sup>13)</sup>

## 3) 혼재성 양상

## 가) 1단계

RANZCP 2020은 lithium, valproate, quetiapine을 1차 치료제로 권고했다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

RANZCP 2020은 혼재성 우울증에 대한 다음 단계 개입으로 보조 aripiprazole 및 asenapine, 혼재성 우울증을 위한 보조 lurasidone, 우세 증상이 없는 혼재성 양상을 위한 cariprazine 및 ziprasidone을 제안했다.<sup>13)</sup>

## 4) 유지치료

## 가) 1단계

RANZCP 2020 가이드라인은 삽화 예방을 위한 1차 치료로 lithium, valproate, quetiapine, asenapine, quetiapine과 기분조절제 또는 lithium과 aripiprazole의 병용투여를 권고했다. 그러나 aripiprazole은 조증삽화 후 유지치료를 위한 1차 전략, lamotrigine은 우울증삽화 후 유지치료를 위한 1차 전략였다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

RANZCP 2020은 조증 삽화 후 유지치료를 위한 이후 치료적 개입으로 paliperidone, risperidone, olanzapine, carbamazepine, 두 개의 기분조절제, 기분조절제와 olanzapine (또는 risperidone, ziprasidone) 병용투여를, 우울증 예방을 위한 두 개의 기분조절제, 혹은 기분조절제와 olanzapine, 기분조절제와 lamotrigine과 aripiprazole (또는 olanzapine, quetiapine, fluoxetine, lurasidone) 병용투여를 추천했다. OFC는 장기적 내약성이 좋지 않을 가능성 때문에 이후 단계에서 개입 시에 때 유용한 것으로 제안되었다.<sup>13)</sup>

마. 국제신경정신약리학회 (The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults 2017; CINP-BD 2017)

## 1) 조증삽화

## 가) 1단계

CINP-BD 2017에서는 aripiprazole, asenapine, cariprazine, quetiapine, risperidone, valproate 단독 치료가 조증 환자를 위한 1차 전략이었다. paliperidone을 사용한 단독치료도 CINP-BD 2017에서 1차 전략으로 권고되었다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

2017년 CINP-BD 가이드라인의 두 번째 라인 치료는 olanzapine, lithium, carbamazepine, haloperidol 단독치료와 기분조절제와 aripiprazole (또는 haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone)의 조합이었다. Lithium과 allopurinol, valproate와 정형항정신병 약물(TAP), 기분조절제와 medroxyprogesterone, valproate와 celcoxib가 이후 치료적 개입으로 권장되었다. 전기경련치료와 oxcarbazepine이 이후 개입을 위해 제안되었다.<sup>13)</sup>

## 2) 우울삽화

## 가) 1단계

2017년 CINP-BD에서는 quetiapine, lurasidone, OFC의 단독치료가 우울증 환자를 위한 1차 전략이었다(Table 3).<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

CINP-BD 2017 가이드라인에서 이후 치료적 개입으로는 valproate 또는 lithium 단독치료, 기분조절제와 lurasidone (또는 modafinil, pramipexole) 병합 투여, lithium과 pioglitazone 병합투여, escitalopram 또는 fluoxetine을 추가할 것을 권고했다.<sup>13)</sup>

## 3) 혼재성 양상

## 가) 1단계

2017년 CINP-BD에서는 olanzapine과 기분조절제의 병합투여가 혼재성 양상 환자를 위한 1차 전략이었다.<sup>13)</sup>

## 나) 2단계

CINP-BD 2017 가이드라인의 이후 치료적 개입은 olanzapine, aripiprazole, carbamazepine, valproate로 추후 개입 전략으로 OFC 및 ziprasidone을 추천했다(Table 4).<sup>13)</sup>

## 4) 급속순환형

CINP-BD 2017 가이드라인에서 aripiprazole, quetiapine,

valproate는 급속순환형 환자를 위한 첫번째 치료였다. Olanzapine과 Lithium은 이후 치료적 개입으로 권장되었고, 기분조절제와 quetiapine, 기분조절제와 risperidone은 나중에 개입하기 위한 것이었다(Table 5).<sup>13)</sup>

#### 5) 유지치료

##### 가) 1단계

2017년 CINP-BD에서는 lithium, aripiprazole, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, 그리고 RIS LAI의 단독 치료가 유지치료를 위한 1차 전략이었다.<sup>13)</sup>

##### 나) 2단계

CINP-BD 2017 가이드라인은 fluoxetine 또는 lithium, lithium과 carbamazepine, 기분조절제와 quetiapine (또는 olanzapine, aripiprazole)의 병용투여를 제안하였다. RIS LAI, carbamazepine, lamotrigine, N-acetylcysteine을 추가하는 것은 그 다음 권고사항으로 제시되었다.<sup>13)</sup>

해당 맥락에서 사용될 때, 항우울제, paliperidone, valproate 및 부가치료제로서의 ziprasidone은 이후에 고려 가능한 옵션으로 추천되었다(Table 2-6).<sup>6, 8-12)</sup>

## Discussion

### 가. 조증삽화

NICE 2014 가이드라인은 조증 환자의 1차 치료 전략으로 lithium 또는 valproate를 추천하지 않고있다. 그러나 KMAP-BP 2022와 RANZCP 2020 및 CANMAT 2018은 조증환자를 치료하기 위한 1차 기분조절제로 lithium 및 valproate를 추천하였다. 이러한 불일치는 KMAP-BP 2022의 경우 정신 의학 분야 전문가 그룹을 대상으로 하여 근거와 권고강도에 따라 차별화된 전체 범위의 치료권고사항을 제시하는데 반해, NICE 2014의 경우 진단 및 치료에 대한 권고사항을 상대적으로 단순화하여 제시하고 있기 때문인 것으로 파악된다.<sup>13)</sup>

한편 BAP 2016 및 CINP-BD-2017에서는 valproate를 유일한 1차 기분조절제로 권고하고 있다. BAP 2016는 장기간의 lithium 치료(10년 이상) 시 환자의 10-20%에서 발생하는 형태학적 신장 변화를 그 이유로 설명하고 있다.<sup>8)</sup>

Aripiprazole과 quetiapine은 전반적으로 조증삽화에 대한 1차 비정형항정신병 약물이었지만, olanzapine의 경우 KMAP-BP 2022, BAP 2016 및 NICE 2014에선 1차 전략으로, CANMAT 2018, CINP-BD-2017 및 RANZCP 2020에선 이후 치료적 개입으로 권고되었다. 이 차이는 장기투여 시 대사 부작용에 있어 위해성과 유익성 측면에서 고려할 때 바람직하지 않기 때문인 것으로 판단된다.<sup>13)</sup>

건강한 백인, 일본인 및 중국인을 대상으로 한 약동학적 연구에서는 olanzapine의 대사에 인종적 차이가 없음을 밝혀내었으며, 싱가포르에서 건강한 중국인 남성과 백인 남성을 대상으로 수행된 연구에서는 동일한 결과가 확인되었다. 인종적 차이가 없음에도 국가별로 olanzapine 권고 단계에 차이가 존재하는 이유는 장기투여 시 발생하는 대사 부작용에 대한 호불호, 또는 문화적 차이에 기인한 것으로 판단된다.<sup>19)</sup>

Haloperidol의 경우 KMAP-BP 2022에서는 권고되지 않고 있으나, BAP 2016, CANMAT 2018, CINP-BD-2017, NICE 2014, RANZCP 2020에서는 1차 혹은 이후 정형항정신병 약물로 권고되고 있다. 이는 아시아인과 백인의 약물 대사에 기인한 것으로 보인다. Haloperidol대사에 대한 관련 CYP 효소는 CYP3A4와 CYP2D6이다. Potkin *et al.*은 처음으로 중국과 미국 환자 사이에 Haloperidol의 혈장 약물 농도를 비교한 결과, 중국 환자가 미국 비아시아 환자보다 6주 투여시 평균 52% 더 높은 Haloperidol 평균 혈장 약물 농도를 보인다는 결과를 발표하였다.<sup>17)</sup> 이러한 결과는 아시아인 환자가 비아시아인보다 낮은 용량을 필요로 한다는 사실을 의미한다. 또한, 이 결과는 신경장애 유발 부작용에 대해 아시아인의 민감도가 더 높음을 시사한다. Lin *et al.*은 haloperidol 단독 용량을 투여한 후 건강한 남성 지원자의 세 그룹(백인 12명, 미국 태생 아시아인 11명, 외국 태생 아시아인 11명)에서 Haloperidol과 prolactin의 혈중약물농도를 연구하였다. 결과는 백인이 Haloperidol의 혈중약물농도가 더 낮고 prolactin 반응이 더 적다는 사실을 밝혀냈다. 이러한 연구결과는, 약동학적 및 약력학적 요인으로 인해 백인과 아시아인 간 혈중약물농도의 차이가 발생한다는 사실을 의미한다.<sup>19)</sup>

1차 전략에 대한 반응없음 또는 불완전 반응의 경우 KMAP-BP 2022는 기분조절제 또는 비정형항정신병 약물에서 동일 유형의 다른 약제로 전환할 것을 권고하였고, 기분조절제+비정형항정신병 약물2개, lithium+valproate+비정형 항정신병 약물과 같은 3중 조합도 중증 정신병적 조증의 다음 단계 중재로서 제시하였다. 전기경련치료와 clozapine은 대부분의 가이드라인에서 권고되고 있고, chlorpromazine, clonazepam, tamoxifen은 CANMAT 2018에서만 권고되었다.<sup>13)</sup>

가이드라인마다 보이는 이러한 권고약물의 차이는, 먼저 각 가이드라인이 발행된 연도에 차이가 있기 때문에, 각 시기별로 근거가 되는 메타분석 연구결과나 임상실험 결과가 서로 다르기 때문인 것으로 사료된다. 또한 한국의 경우 텔파이 기법을 통한 권고사항 도출이었기 때문에, 참여한 전문가마다 업데이트된 최신의 임상실험결과나 약물에 대한 선호도가 현재 가장 발전된 임상실험 결과나 메타분석 연구결과와는 달랐기 때문에 다른 가이드라인과 권고사항에 있어 차이를 보이는 것으로 판단된다.

## 나. 우울삽화

KMAP-BP 2022는 경도에서 중등도 우울증에 대한 1차 전략으로 기분조절제 또는 비정형항정신병 약물 단일치료를 추천했다. 중간단계의 우울증에서 심각한 정신병 환자에 대해 기분조절제+비정형 항정신병 약물, 기분조절제+lamotrigine 및 비정형항정신병 약물+lamotrigine 조합이 선호되었다. 그러나 다른 가이드라인은 우울삽화에 대한 1차 전략에서 거의 동등한 정도로 단일치료와 조합치료를 권고했다. 또한 RANZCP 2020 가이드라인의 1차 전략은 lithium, lamotrigine, valproate, quetiapine, lurasidone 및 cariprazine의 단일치료였고, CINP 가이드라인도 1차 전략으로 quetiapine, lurasidone 및 OFC만을 권고하였다.<sup>13)</sup>

이러한 차이 역시 위에 기술한 대로, 각 가이드라인을 제작하는 근거 자료가 전문가 의견인지, 메타분석 결과인지에 따라 발생한 것으로 보인다.

Aripiprazole, quetiapine 및 olanzapine은 KMAP-BP 2022에서 우울삽화에 대한 1차 단일 치료(경도에서 중등도 에피소드) 또는 보조치료로 권장되었다. 그러나 aripiprazole은 CANMAT 2018 및 CINP-BD 2017 가이드라인에 의해 3차 권고사항으로 분류되고 있다. 이 차이는 aripiprazole 단일치료가 위약보다 우수하지 않다는 결과의 반영유무에 따라 발생한 것으로 판단된다.<sup>13)</sup>

Aripiprazole의 단일치료의 효과뿐만 아니라 최근 aripiprazole의 대사가 인종 간에 차이가 있을 수 있다는 연구결과들이 나오고 있는데, aripiprazole의 대사 및 제거는 주로 CYP2D6와 CYP3A4의 2가지 효소를 통해 매개된다.<sup>19)</sup>

유전적 다형성과 표현형 연구에 따르면, PM (poor metabolizer) 유전형은 백인 중 약 7.7%를 차지하지만 아시아인 중에는 약 1%에 불과한 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 중국인 개인의 일반적인 유전자 돌연변이인 CYP2D6\*10은 64%-70%의 높은 빈도를 가지고 있다. 이외는 대조적으로, 백인의 경우 CYP2D6 IM (intermediate metabolizer) 유전형의 인구 빈도는 0.5% 미만이다.<sup>20)</sup>

조증삽화 치료 가이드라인 중 BAP 2016과 NICE 2014만 aripiprazole을 이후 약물로 권장했는데, 이는 CYP2D6\*4의 높은 빈도로 인해 영국인(12.1%), 덴마크인(10.6%), 프랑스인(9.7%)에서 CYP2D6 PM 유전형이 발견되었다는 것이 최근 연구결과를 통해 밝혀졌으며, 이러한 내용을 가이드라인 내 반영하였기 때문인 것으로 판단된다.<sup>21)</sup>

KMAP-BP 2022에서는 우울삽화에서 항우울제의 사용이 초기단계가 아닌 이후의 치료옵션이나 병합사용으로 제한되었으며, 이러한 결과는 다른 가이드라인의 권고내용과 유사하다. 항우울제의 사용을 초기단계가 아닌 이후의 치료과정으로 미루어둔 이유로는, 자살 위험 증가, 혼재성 양상/급속순환형으로의 발전 위험 증가와 같은, 우울삽화에 있어 항우울제 사

용을 둘러싼 논란을 반영한 것으로 보인다.<sup>13)</sup>

CANMAT 2018에서는 Lithium/divalproex 또는 비정형항정신병 약물과 함께 항우울제 치료(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 또는 bupropion)를 보조적으로 사용하는 것도 이후 치료적 개입으로 고려하고 있다. 일부 개별연구는 보조적 항우울제 치료의 효과를 입증하는 데 실패했지만, 최근 메타분석은 효과크기가 작음에도 불구하고 항우울제 사용 효과를 지지하고 있다.<sup>10)</sup>

주요우울삽화와 양극성장애에서 약물유전학적 유도치료에 대한 근거는 약물 안전성, 부작용에 대한 부담 및 치료 순응에 초점을 두고 개발되고 있다. CYP2C19 및 세로토닌 수송체 유전자 변이의 임상적인 의미는 아직까지 완전히 밝혀지지 않고 있으나, 대사에 표현형의 저하는 높은 혈중 수치와 부작용 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline과 Nassan *et al.* (2016)의 연구결과는 CYP2C19 PM 유전형이 있는 개인에게는 citalopram이나 escitalopram과 같이 CYP2C19으로 대사되는 항우울제의 경우 거의 투여하지 않고, 대안적 용량도 50% 감소시킬 것을 제안하고 있다.<sup>22)</sup>

Modafinil과 armodafinil은 CANMAT 2018, CINP-BD-2017, RANZCP 2020에서 이후 혹은 나중 단계 약물로 권장되고 있다. 국내에서 modafinil과 armodafinil은 기면증 치료제로 쓰이고 있으며, 양극성장애 치료제의 효과에 대해서는 국내 연구결과로는 아직 밝혀진 바가 없다.<sup>3)</sup>

CANMAT 2018에 의하면 armodafinil 보조 치료는 3개의 이중 블라인드 무작위 대조군 시험 중 두 번의 시험에서 1차 효능 측정에 대해 부정적이었지만, 두 번의 시험에서 한 번의 긍정적인 2차 결과와 일부 긍정적인 2차 결과를 바탕으로 이에 레벨 4 등급(전문가 의견)으로 분류되어 세 번째 치료제 라인으로 권장되었다. Modafinil과 armodafinil은 위에 언급한 시험결과 등을 고려하여, 세 번째 라인으로 권고되고 있다.<sup>10)</sup>

한편 RANZCP 2020에 따르면 주요 우울증에서 modafinil에 대한 한 번의 시험은 약한 이점이 있는 것으로 나타났다.<sup>11)</sup>

CANMAT 2018에서는 N-acetylcysteine을 3차 제제로 권장하고 있다. Berk M *et al.*의 무작위 대조군 연구에 따르면 N-acetylcysteine (NAC)은 양극성장애에서 우울 증상에 대한 안전하고 효과적인 증강 전략인 것으로 나타났다.<sup>10, 23)</sup>

그러나 KMAP-BP의 경우 N-acetylcysteine에 대한 언급이 아예 없으며, 이는 N-acetylcysteine이 일반적으로 해독제 등으로 사용되는 용도 외 양극성장애에서의 효과성 등에 대한 국내연구 등이 진행된 바 없고, 국외연구결과 역시 크게 알려지지 않았기 때문인 것으로 보인다.

KMAP-BP 2022에서는 clozapine, buspirone, 각성제 및 갑상선 호르몬, 전기경련치료 및 rTMS의 보조사용이 우울삽화의 3차 치료 전략이었으나, carbamazepine (또는 OXC), 항우

울제, modafinil, eicosapentaenoic acid, rTMS, ketamine, 광치료/수면관리, levothyroxine, N-acetylcysteine, pramipexle, armodafinil, L-sulpiride 와 같은 매우 다양한 치료법이 그 외 가이드라인에서는 3차 전략으로 권장되었다.<sup>13)</sup>

이러한 국외 가이드라인이 KMAP-BP 2022대비 보여주는 권고 약물 및 전략의 다양성 역시, 다양한 임상시험 결과에 기반한 것으로, 이러한 점을 통해 국내에서도 근거중심의 가이드라인 작성을 위해서는 국내환자를 대상으로 한 다양한 치료 약물 및 치료법에 대한 임상시험의 수행이 매우 필요한 것으로 보인다.

#### 다. 혼재성 양상

KMAP-BP 2022는 혼합 기능에 대한 권장 사항이 조증삽화에 대한 권장사항과 유사하고 단일 요법을 선호한다. 이러한 권장 동향은 다른 치료 가이드라인 에서도 확인할 수 있다. KMAP-BP 2022에서 혼합기능에 대해 aripiprazole, olanzapine 및 quetiapine은 가장 선호되는 비정형항정신병 약물이었지만, 다른 가이드라인에서는 혼합기능에 대해 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, asenapine, cariprazine 및 lurasidone 과 같은 여러 가지 다른 비정형항정신병 약물을 권장했다. 이러한 불일치는 asenapine, cariprazine 및 lurasidone을 포함한 CANMAT 2021 및 RANZCP 2020에서 권장하는 상위단계에서 권장되는 약물이 아직 국내에 도입되지 않은 한국의 상황을 고려해야 한다.<sup>13)</sup>

#### 라. 유지요법

KMAP-BP 2022에서는 기분조절제, 비정형항정신병 약물, 기분조절제+비정형항정신병 약물, lamotrigine, 기분조절제+lamotrigine, lamotrigine+비정형항정신병 약물 및 2종의 비정형항정신병 약물의 사용이 유지요법 치료의 첫 번째 전략으로 권장되었으며, valproate, lithium, aripiprazole, quetiapine, olanzapine 및 lamotrigine이 가장 선호되었다.<sup>13)</sup>

그러나 기분조절제 중에서 valproate는 BAP 2016, NICE 2014, CINP-BD-2017 가이드라인에서 첫 번째 물질이 아니었다. Lithium과 valproate의 재발방지효과가 널리 입증되었음에도 불구하고 위장 통증, 간 AST 상승, 떨림, 진정과 같은 일반적인 부작용과 간기능 혹은 가임기 여성에 대한 모니터링을 위험요소로 꼽은 것으로 판단된다.<sup>8)</sup>

KMAP-BP 2022 및 CINP-BD-2017 가이드라인은 olanzapine을 유지요법 치료의 1차 약물로 권고했고, 다른 가이드라인은 olanzapine을 이후 약물로 권고하였다. Risperidone은 CANMAT 2018 가이드라인에서만 1차 약물이었으며, BAP 2016, CANMAT 2018, RANZCP 2020에서는 이후 약물로 간주되었다. CANMAT 2018에 따르면 격주로 주사하는 주사형 risperidone 단독요법

(level 1) 또는 보조요법(level 2)은 조증을 예방하는 데 효과가 입증되었으며, 기분장애 발병을 예방하는 데는 6개월 경구 risperidone 보조요법이 우월성이 입증되었으며 조증을 예방하는 데 효과가 있는 것으로 나타났다.<sup>10)</sup>

RANZCP 2020에서는 조증예방과 우울증 모두를 중요시하는 경우 carbamazepine과 olanzapine을 단독요법으로 권고하지만, 조증이 주요 고려사항인 경우 paliperidone과 risperidone을 제안하였으나,<sup>11)</sup> 이러한 권고사항은 KMAP-BP 2022에는 포함되지 않았다.<sup>13)</sup>

Paliperidone은 CINP-BD-2017에서만 1차 약물로 권장되고 CANMAT 2018, RANZCP 2020에서는 이후 약물로 권장되었는데, 한국에서는 paliperidone이 조현병 치료제로서만 허가를 얻어 사용되고 있다. 이러한 차이의 원인으로서는 각 국가별로 양극성장애에 사용할 수 있는 약물의 허가사항 및 내용이 상이한 것이 일차적 원인인 것으로 판단되며, 더욱 근본적으로는 한국의 KMAP-BP가 전문가 의견을 집대성한 델파이 기법으로 권고사항을 작성하였기 때문에, 메타분석결과나 임상 실험 결과를 근거로서 제시하고있는 그 외 가이드라인과 권고 사항에 있어 차이를 나타내는 것으로 생각된다.

## Conclusion

본 연구에서는 한국과 영국, 캐나다, 호주/뉴질랜드 및 국제 학회에서 편찬한 양극성장애 치료약물 권고사항을 비교하였는데, 인종간 CYP450 유전형 차이로 인한 주요 약물의 대사 정도 차이 및 부작용 발현빈도 등으로 인해 각 가이드라인에서 권고하는 주요한 치료약물이 다른 경우가 있었다. 그러나 치료약물 권고사항을 도출하기 위한 기본적인 연구방법론 및 근거자료가 각각 관계 전문가 의견을 집대성한 델파이(Delphi)기법을 사용했거나, 메타분석 결과에 기반하는 등 상이하였던 점이 각 가이드라인마다 인종적차이 혹은 대사적 차이를 고려하고도 권고사항이 판이하게 다른 주된 원인으로 생각할 수 있다. 국내에서는 델파이 기법을 사용한 전문가의견을 반영하여 양극성장애 치료약물 가이드라인을 제시하고 있는데, 향후 보다 과학적인 권고사항 제시를 위해서는 한국인 인구집단 내 약물의 유효성 및 위험성을 확인할 수 있는 대규모 임상시험 등의 근거자료 마련이 필요할 것으로 보인다.

## Acknowledgement

본 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이다(No. 2021R1G1A10952511321082086810103).

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## References

- Bahk WM, *et al.* Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022, Fifth Revision: An Executive Summary. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2022;20(4):747-61.
- Kwak KP. Bipolar Disorder. *Journal of the Korean Medical Association* 2007;50:348.
- Kim SJ. Pharmacological Treatment Strategies for Acute Bipolar Depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2018; 57(4):287-300.
- Health Insurance Review and Assessment S. 'Bipolar disorder' with severe mood swings, 40% of middle-aged people in their 40s and 50s. Available from [https://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR\\_MENU\\_ID=04&MENU\\_ID=0403&page=531&CONT\\_SEQ=334226](https://www.mohw.go.kr/react/al/sal0301vw.jsp?PAR_MENU_ID=04&MENU_ID=0403&page=531&CONT_SEQ=334226). Accessed August 14, 2023.
- Cerimele MJ, Fortney CJ, and Unützer J. Bipolar Disorder and Population Health. *Psychiatric Services* 2017;68(2):192-4.
- Kim W, *et al.* Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Overview. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2022; 61(2):98-109.
- American Psychiatric A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, 5th ed. Arlington VA. 2013.
- Goodwin GM, *et al.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30(6):495-553.
- National Collaborating Centre for Mental H, National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, in Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2014.
- Yatham LN, *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(2):97-170.
- Malhi GS, *et al.* The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2021; 55(1):7-117.
- Fountoulakis KN, *et al.* The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(2):180-95.
- Jeong JH, *et al.* Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Comparisons with Other Treatment Guidelines. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2023;21(1):32-48.
- Korean College of Clinical P. Clinical Pharmacology, Seoul, Shin-il Books, 2022.
- Shah N, Grover S, and Rao GP. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. *Indian J Psychiatry* 2017; 59(Suppl 1):S51-S66.
- Woo YS and Bahk W-M. Recent advances in the pharmacotherapy of psychiatric disorders. *jkma* 2011;54(10):1061-9.
- Jeong JH, *et al.* Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Rapid Cycling. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2022;61(3):204-13.
- Konstantinou G, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar Disorders* 2022;24(1):10-26.
- Lin SK. Racial/Ethnic Differences in the Pharmacokinetics of Antipsychotics: Focusing on East Asians. *Journal of Personalized Medicine* 2022;12(9):1362.
- Zhang X, *et al.* Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2019;44(2):163-73.
- Koopmans AB, *et al.* Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Translational Psychiatry* 2021;11(1):141.
- Veldic M, *et al.* Cytochrome P450 2C19 Poor Metabolizer Phenotype in Treatment Resistant Depression: Treatment and Diagnostic Implications. *Frontiers in Pharmacology* 2019;10:83.
- Berk M, *et al.* N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008;64(6):468-75.