

ORIGINAL ARTICLE

J Korean

Neuropsychiatr Assoc

2022;61(4):267-273

Print ISSN 1015-4817

Online ISSN 2289-0963

www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 동반 신체질환

정명훈¹ · 박원명² · 우영섭² · 정종현² · 윤보현³ · 서정석⁴ · 양찬모⁵ · 김 원⁶
이정구⁷ · 심세훈⁸ · 추일한⁹ · 박성용¹⁰ · 손인기¹⁰ · 전덕인¹ · 김문두¹¹

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

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Comorbid Physical Illnesses

Myung Hun Jung, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD², Young Sup Woo, MD, PhD², Jong-Hyun Jeong, MD, PhD², Bo-Hyun Yoon, MD, PhD³, Jeong Seok Seo, MD, PhD⁴, Chan-Mo Yang, MD⁵, Won Kim, MD, PhD⁶, Jung Goo Lee, MD, PhD⁷, Se-Hoon Shim, MD, PhD⁸, IL Han Choo, MD, PhD⁹, Sung-Yong Park, MD¹⁰, InKi Sohn, MD, PhD¹⁰, Duk-In Jon, MD, PhD¹, and Moon-Doo Kim, MD, PhD¹¹

¹Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

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

³Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

⁶Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

⁷Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

⁸Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

⁹Department of Psychiatry, Chosun University Hospital, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

¹⁰Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

¹¹Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea

Received September 26, 2022

Revised September 27, 2022

Accepted September 28, 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

Moon-Doo Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Jeju National University
College of Medicine,
15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel +82-64-754-8180
Fax +82-64-717-1859
E-mail mdkim0721@gmail.com

Objectives The present study was carried out to revise the guidelines for the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) 2018. The revision was carried out based on expert opinions to facilitate clinical decisions related to the treatment of bipolar disorders in patients with comorbid physical illnesses.

Methods A 56-item questionnaire was developed; a consensus was arrived at by 87 out of 93 experts (93.5%), on the pharmacological treatment strategies to be used in cases of comorbid physical illnesses accompanying bipolar disorders.

Results For patients with bipolar disorder exhibiting comorbid conditions, by consensus, lamotrigine, aripiprazole, and ziprasidone were recommended as the first-line strategies for metabolic

syndrome; lamotrigine and aripiprazole were the recommended first-line strategies for cardiovascular problems; lithium and aripiprazole were the recommended first-line strategies for haptic problems; valproate, lamotrigine, aripiprazole, and quetiapine were the recommended first-line strategies for renal problems; and valproate and aripiprazole were the recommended first-line strategies for cerebrovascular problems or cerebral damage.

Conclusion The present study is the most recent consensus among experts on recommendations for the treatment of bipolar disorders in patients with comorbid physical illnesses. Aripiprazole was recommended as the first-line pharmacotherapeutic agent in five comorbid physical conditions. This recommendation is similar to KMAP-BP 2018. Additionally, lamotrigine has been added as a first-line pharmacotherapeutic agent in patients with the metabolic syndrome, cardiovascular problems, and renal problems in the current algorithm.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(4):267-273

Keywords Bipolar disorder; Comorbid physical illnesses; Pharmacotherapy; KMAP-BP 2022.

서 론

양극성 장애는 재발률이 높고 만성적인 경과를 보이는 정신질환으로 일반인구에 비해 신체질환의 동반율과 이로 인한 사망률이 더 높은 것으로 보고되고 있다.¹⁾ 양극성 장애 환자를 대상으로 조사한 연구에서 44%의 신체질환의 동반을 보고하였으며,²⁾ 41%에서는 세 개 이상의 신체질환을 동반하며,³⁾ 국내 연구에서도 입원 당시 25.2%의 양극성 장애 환자가 신체질환을 동반하는 것으로 보고하였다.⁴⁾ 양극성 장애에 동반하는 신체질환은 대사증후군이나 비만, 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환과 같이 만성적인 질환이 동반하는 경우가 흔하며 이로 인한 삶의 질 저하 및 여명의 단축은 심각한 문제이다. 양극성 장애를 효과적으로 치료하는 것은 동반 신체질환의 발병률을 낮추는데 도움이 될 수 있으며, 아울러 동반 신체질환을 효율적으로 관리하는 것이 양극성 장애의 임상 경과와 환자의 삶의 질 향상에 도움이 된다.

국내에서는 2001년부터 대한정신약물학회를 중심으로 국내 임상 상황에 맞는 양극성 장애 치료 지침을 만들기 위한 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 프로젝트(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)를 시작하였고, 2002년에 국내 최초로 KMAP-BP가 발표되었다.⁵⁾ KMAP-BP는 4년 주기로 개정되고 있으며, KMAP-BP 2010⁶⁾에서 신체 질환이 동반된 양극성 장애 환자의 치료 약물 선택에 대한 지침이 추가되었고, 이후 지속적으로 개정 작업을 해왔다.⁷⁾ KMAP-BP는 근거기반이 아닌 전문가 합의에 의해 제작되는 알고리즘 프로젝트이다. 근거기반이 되는 무작위 대조 연구(randomized controlled trial)는 근거의 수준은 높으나, 연구가 상당히 제한된 상황에서 진행되므로 실제 임상 현장에 대한 반영이 제한될 수 있다.⁸⁾ 반면 전문가 합의에 의한 결과는 상대적으로 근거의 단

계가 낮을 수 있으나 좀더 현실을 반영하고 근거기반의 지침에서는 제공할 수 없는 임상 상황을 반영하는 장점이 있다.⁹⁾ 실제 임상에서는 치료 효과와 안전성, 동반 신체질환, 그리고 환자와 보호자의 경제적인 상황이나 선호도 등을 고려해서 약물을 선택하게 된다. 전문가 합의에 의한 임상진료 지침은 근거와 현실을 절충한 최적의 약물치료 정보를 제공해 주는데 의의가 있다.

저자들은 2018년 이후 지난 4년간의 정신약물학의 변화와 새로운 근거를 반영한 전문가들의 견해를 바탕으로 KMAP-BP의 5번째 개정작업(KMAP-BP 2022)을 시행하였다. 본 연구는 KMAP-BP 2022 중 신체 질환이 동반된 양극성 장애 환자에 대한 치료전략에 대한 결과를 정리하고자 하였다.

방 법

이번 KMAP-BP 2022는 2002년 이후 4년마다 정기적으로 개정을 하고 있는 KMAP-BP의 기존 결과와 원활한 비교를 위해 설문지 및 개발 방법을 가능한 동일하게 유지하였다. 최근 양극성 장애에 사용이 허가된 장기지속형 주사제(long-acting injection, 이하 LAI) 비정형 항정신병약물이 설문 문항에 추가되었다.

설문지의 개요 및 평가척도

KMAP-BP 2022 설문지는 KMAP-BP 2018¹⁰⁾ 설문지를 수정하여 1) 조증/경조증 삽화, 2) 우울 삽화, 3) 혼재성 양상, 4) 급속 순환형, 5) 유지치료, 6) 안정성 및 비순응, 7) 공존 신체질환 및 임신, 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 56문항, 189개의 세부문항으로 구성하였다. 평가자에게는 경제적인 이유나 제도적인 문제와 같은 현실적인 문제보다는 전문적으로 이상적이고 바람직한 방향의 치료를 우선적으로

선택하여 결정하도록 안내했다. 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' 항목을 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.

검토위원회

가능한 이전 연구에 참여했던 연구자를 포함하여 최근 양극성 장애에 대한 연구를 활발히 진행하거나, 임상 경험이 풍부한 정신건강의학과 전문의 93명에게 설문지를 발송하였고, 이 중 87명(93.5%)이 응답하였다. 이들의 소속 구성은 대학병원에 근무하는 전문의는 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원에 근무하는 전문의는 19명(21.8%), 개원의는 7명(8.0%)이었다.

통 계

각각의 세부 문항에 대하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이를 χ^2 -검증 후 의견의 일치도를 결정하고 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하였다. 1차, 2차, 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice)은 95% 신뢰구간의 낮은 점수가 6.5점 이상인 경우로 정의하였으며, 주어진 임상상황에서 가장 적절한 치료를 의미한다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다. 2차/대체 선택(second-line/alternative choice)은 95% 신뢰구간의 하한 값이 3.5점 이상, 6.5점 미만에 해당하며, 최저점이 3.5점 미만인 경우는 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-line/usually inappropriate)으로 정하였다. 아울러 각 군을 선택한 전문가의 숫자를 χ^2 -검증으로 비교하여 특정 한 군으로 모여 있지 않았을

때에 '컨센서스 없음(non-consensus)'으로 정의하였다.

결 과

양극성 장애 치료 시 대사 증후군, 심혈관 질환, 간 질환, 신장 질환, 뇌졸중 혹은 두부 손상 등 5가지 동반 신체질환을 고려한 KMAP-BP 2022의 약물 선택에 대해 표 1에 정리하였으며, KMAP-BP 2014부터의 1차 선택 약물 변화를 표 2에 정리했다.

대사 증후군이 공존하는 경우 약물의 선택

KMAP-BP 2010과 2014에서는 당뇨가 공존하는 경우에만 한하여 약물 선택을 조사했으나, KMAP-BP 2018부터는 당뇨를 비롯한 고지혈증, 고혈당, 고혈압과 비만 등을 포괄하는 대사 증후군이 공존하는 경우로 질문을 수정하였다. 이번 KMAP-BP 2022에서는 대사 증후군이 공존하는 경우 lamotrigine과 aripiprazole, ziprasidone이 1차 선택 약물이었고, 기분조절제와 기타 비정형 항정신병약물 등과 함께 전기경련치료(electroconvulsive therapy)는 2차 선택이었으며, olanzapine은 3차 선택이었다(표 1).

Aripiprazole은 KMAP-BP 2010 이후 지속적으로 당뇨 혹은 대사 증후군이 공존하는 경우에 1차 선택이었으며, ziprasidone은 KMAP-BP 2010 이후 KMAP-BP 2014에서 상위 2차 선택을 받은 것을 제외하고는 지속적으로 1차 선택이었다. 이번 KMAP-BP 2022에서 lamotrigine이 처음으로 1차 선택으로 추가되었다(표 2).

심혈관 질환 또는 심혈관 기능 저하가 공존하는 경우 약물의 선택

심혈관 질환을 고려한 경우 lamotrigine과 aripiprazole을 1차 선택하였고, 기분조절제와 aripiprazole을 제외한 비정형 항정신병약물과 기타 비정형 항정신병약물 등 다른 약물들은 모두 2차 선택이었다(표 1). KMAP-BP 2014부터 aripiprazole은 1차 선택이었으며, 이번 KMAP-BP 2022에서는 lamotrigine도 1차 선택으로 추가되었다(표 2).

간 질환 또는 간 기능 저하 상태가 공존하는 경우 약물의 선택

간 질환을 고려한 경우 lithium과 aripiprazole을 1차 선택하였고, lithium을 제외한 기분조절제와 aripiprazole을 제외한 비정형 항정신병약물과 기타 비정형 항정신병약물 등 다른 약물들은 모두 2차 선택이었다(표 1). KMAP-BP 2014부터 KMAP-BP 2022까지 lithium과 aripiprazole이 지속적인

1차 선택이었다(표 2).

신장 질환 또는 신장 기능 저하 상태가 공존하는 경우

약물의 선택

KMAP-BP 2022에서 신장 질환이 공존하는 경우 valproate와 lamotrigine, aripiprazole, quetiapine을 1차 선택하였으며, KMAP-BP 2018에서 3차 선택이었던 lithium을 포함한 다른 약물들은 모두 2차 선택이었다(표 1). Aripiprazole은 KMAP-BP 2014부터 1차 선택이었으며, valproate, quetiapine은 KMAP-BP 2014에서는 1차 선택이었다가 KMAP-BP 2018에서 2차 선택으로 하향되었으나, KMAP-BP 2022에서는 다시 1차 선택되었다. 이번 KMAP-BP 2022에서 lamotrigine이 처음으로 1차 선택으로 추가되었다(표 2).

뇌졸중 혹은 두부 손상이 공존하는 경우 약물의 선택

뇌졸중 혹은 두부 손상을 고려한 경우 valproate와 aripiprazole이 1차 선택이었고 다른 치료들은 모두 2차 선택이었다(표 1). Valproate는 KMAP-BP 2014부터 1차 선택이었으

며, 1차 약물 선택에 있어 KMAP-BP 2018와 KMAP-BP 2022 차이는 없었다(표 2).

고 찰

KMAP-BP 2022에서는 양극성 장애 치료 시 대사 증후군이 있는 경우 lamotrigine과 aripiprazole, ziprasidone, 심혈관 질환의 경우 lamotrigine과 aripiprazole, 간 질환의 경우 lithium과 aripiprazole, 신장 질환의 경우 valproate과 lamotrigine, aripiprazole, quetiapine, 뇌졸중이나 두부 손상이 있는 경우 valproate과 aripiprazole을 1차로 선택하였다. KMAP-BP 2018 결과⁷⁾와 유사하게 이번 KMAP-BP 2022에서도 주요 신체 질환을 동반한 모든 경우에 aripiprazole을 1차로 선택하여 선호도가 지속적으로 높음을 확인하였다. 이전과 차이점으로는 KMAP-BP 2022에서는 lamotrigine이 대사 증후군과 심혈관 질환, 신장 질환이 동반한 경우에 1차 선택으로 상승하였다는 점이다.

임상적으로 비정형 항정신병약물 중 olanzapine과 clo-

Table 1. Pharmacological treatment in comorbid bipolar disorder and Physical Illnesses in KMAP-BP 2022

Medical comorbidity	1st strategies	2nd strategies	3rd strategies
Metabolic syndrome	Lamotrigine, aripiprazole, ziprasidone	Lithium, valproate, carbamazepine, clozapine, quetiapine*, risperidone, other AAP, LAI, AD, ECT	Olanzapine
Cardiovascular problems	Lamotrigine, aripiprazole	Lithium, valproate, carbamazepine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, other AAP, LAI, AD, ECT	
Hepatic problems	Lithium, aripiprazole	Valproate, carbamazepine, lamotrigine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, other AAP, LAI*, AD, ECT	
Renal problems	Valproate, lamotrigine, aripiprazole, quetiapine	Lithium, carbamazepine, clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone*, other AAP, LAI*, AD, ECT	
Cerebrovascular problems or cerebral damage	Valproate, aripiprazole	Lithium, carbamazepine, lamotrigine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, other AAP, LAI*, AD*, ECT*	

*non-consensus. KMAP-BP 2022, Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022; other AAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone, and zotepine; LAI, long-acting injection; AD, antidepressant; ECT, electroconvulsive therapy

Table 2. Alterations of 1st strategies in comorbid bipolar disorder and physical illnesses

Medical comorbidity	1st strategies of KMAP-BP 2022	1st strategies of KMAP-BP 2018	1st strategies of KMAP-BP 2014
Metabolic syndrome	Lamotrigine, aripiprazole, ziprasidone	Aripiprazole, ziprasidone	Aripiprazole
Cardiovascular problems	Lamotrigine, aripiprazole	Aripiprazole	Aripiprazole
Hepatic problems	Lithium, aripiprazole	Lithium, aripiprazole	Lithium, aripiprazole
Renal problems	Valproate, lamotrigine, aripiprazole, quetiapine	Aripiprazole	Valproate, aripiprazole, quetiapine
Cerebrovascular problems or cerebral damage	Valproate, aripiprazole	Valproate, aripiprazole	Valproate

KMAP-BP, Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder

zapine이 대사 증후군에 대한 위험성이 상대적으로 가장 높으며 quetiapine, risperidone, asenapine, amisulpride는 중등도, ziprasidone, lurasidone, aripiprazole은 위험성이 덜하다.¹¹⁾ 항정신병약물의 체중 증가에 대한 기전이 명확히 밝혀지지 않았지만, 음식섭취와 관련된 시상하부의 수용체가 이에 관여하는 것으로 알려져 있으며 5-HT_{2C}, D₂, H₁, M₃ 등의 수용체 길항작용이 연관되어있는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ Aripiprazole은 D₂와 D₃ 및 5-HT_{2C} 수용체의 부분 효현제로서 다른 항정신병약물과 달리 대사 증후군의 위험성을 높이지 않고, 추체외로 증상과 진정 작용이 적으며, QT 간격 증가 등 심전도상의 변화 가능성이 낮으면서도 다른 항정신병약물들과 동등한 치료 효과를 보인다.¹³⁾ Ziprasidone은 복용 용량에 따라 corrected QT 간격을 증가시켜 부정맥과 같은 심장질환을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있으나,¹⁴⁾ 반면에 H₁ 수용체에 대한 낮은 친화력은 식욕감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ KMAP-BP 2018부터 ziprasidone은 aripiprazole과 함께 대사 증후군이 있는 경우 1차 선택약물이었다. 기분조절제 중에서는 lithium과 valproate가 체중 증가의 위험성을 높이며, carbamazepine과 lamotrigine은 위험성이 낮은 약물로 알려져 있다.¹⁶⁾ 비정형 항정신병약물 가운데 체중 증가 및 대사 증후군의 발생 위험이 가장 높은 약물로 분류되는 olanzapine은 3차 선택이었고, clozapine은 KMAP-BP 2018과는 달리 3차에서 2차 선택 약물로 분류되긴 하였으나, 대사 증후군이 공존하는 상황에서 lamotrigine과 aripiprazole, ziprasidone이 1차 선택인 부분은 외국의 근거 중심 지침서와 비교하여도 다르지 않았다.¹⁷⁾

심혈관 질환의 경우 KMAP-BP 2018에서는 aripiprazole만이 1차 선택이었으나 이번 KMAP-BP 2022에서는 lamotrigine이 1차 선택에 추가되었다. 양극성 장애 중 특히 우울 삽화는 주요한 질병부담으로 보고되고 있으나, 우울 삽화의 급성기 치료에 효과가 있는 약물이 별로 없고, 장기간 유지치료와 재발 예방에 대한 근거는 훨씬 적다.¹⁸⁾ Lamotrigine은 유지치료 시 우울 삽화의 재발 예방에 효능을 인정받은 약물이다.¹⁹⁾ 대사 증후군과 더불어 심혈관 질환이 양극성 장애 환자의 사망률과 연관이 있으며,²⁰⁾ 양극성 장애 치료 시 장기간의 약물치료를 고려하여 lamotrigine에 대한 선호도가 증가한 것으로 생각된다.

신장 질환을 고려한 경우는 KMAP-BP 2014부터 aripiprazole이 1차 선택이었으며, valproate과 quetiapine, lamotrigine은 KMAP-BP 2018에서는 상위 2차 선택이었으나 KMAP-BP 2022에서는 1차 선택으로 선호도가 상승하였다. Valproate는 간에서 거의 대사가 되며(>96%), 신장에서 대사는 거의 영향을 미치지 않는다.²¹⁾ 양극성 장애 환자

를 대상으로 평균 1년 6개월 정도의 추적 결과를 보면 valproate과 quetiapine을 복용중인 환자는 lithium을 복용중인 환자에 비해 3기 이상의 심한 만성 신 질환의 발병률이 유의하게 낮았다(valproate hazard ratio [이하, HR], 0.56; 95% confidence interval [이하, CI], 0.45-0.69; p<0.001, quetiapine HR, 0.62; 95% CI, 0.47-0.80; p<0.001).²²⁾ Lamotrigine의 흔한 부작용은 졸음, 두통, 구토, 미세운동 실조 및 발진 등이며, 심각한 부작용으로는 스티븐스-존슨 증후군과 같은 피부질환, 알레르기 반응, 적혈구의 감소 등이다.²³⁾ 신부전 환자에게 lamotrigine을 투여한 경우에도 저하된 신장 기능이 lamotrigine의 혈장 농도에 영향은 없는 것으로 보고되고 있어,²⁴⁾ 신장 질환을 동반한 양극성 장애의 치료전략 시 aripiprazole과 함께 valproate, quetiapine과 lamotrigine을 1차 선택한 것으로 여겨진다.

간 질환 및 간 기능 저하와 뇌졸중 혹은 두부 손상이 공존하는 경우는 각각 lithium과 aripiprazole/valproate과 aripiprazole이 1차 선택으로 KMAP-BP 2018과 동일한 결과였다. Lithium은 간 독성이 매우 드물어 말기 간 질환의 경우에도 선택이 가능하며, aripiprazole 역시 다른 항정신병약물에 비해 alanine aminotransferase 증가 등의 간 독성이 매우 드물다.²⁵⁾ Valproate는 두부 손상 후 발생할 수 있는 뇌전증에도 적응증이 있으며, 두부 손상이 있는 경우 효과가 빠르고 비교적 양호한 내성을 보여,²⁶⁾ 1차 약물로 선호된다고 생각한다.

본 논문은 KMAP-BP 2022 내용 중 동반 신체질환을 고려한 치료전략에 대한 전문가 컨센서스 기반 연구의 결과이며, 근거 기반 연구들에 비해 일부 근거가 부족할 수 있으나 실제 임상 현실을 반영한다는 장점이 있다. 특정 약물에 대한 기술보다는 위험성에 대한 평가나 정기적으로 모니터링에 대한 강조 등 원론적인 수준의 권고로는 양극성 장애 환자가 신체 질환을 동반된 경우에 지침서나 가이드라인만으로는 임상적 한계가 있다.^{27,28)} 한편 신체질환을 동반한 양극성 장애 환자에 대한 국내 연구 결과가 부족한 부분도 일부 제한점이라고 여겨진다. 흥미로운 것은 aripiprazole이 신체 질환을 동반한 양극성 장애 환자에서 선호도가 높은 반면, LAI의 선호도에 대한 컨센서스는 없었는데 향후 조사에서 aripiprazole LAI와 risperidone LAI를 분리하여 조사하는 것도 고려할 필요가 있을 것으로 여겨진다. 국내에서는 최근 10년여간 양극성 장애에 대한 새로운 약물의 승인이 없는 상태이나, 외국에서는 asenapine, cariprazine, lurasidone 등의 약물이 양극성 장애 치료에 사용되고 있다. Asenapine과 lurasidone은 장기적인 복용에도 체중 증가가 적고 대사 증후군에도 보다 안전하여²⁹⁾ 이러한 약물들이 양극성 장애 치

료약물로 승인을 받고 도입된다면 신체 질환이 동반된 양극성 장애 환자의 치료 폭이 넓어질 것이다.

결론

KMAP-BP 2022에서는 신체질환을 동반한 양극성 장애 환자에서 대사 증후군이 있는 경우는 lamotrigine, aripiprazole과 ziprasidone, 심장 질환이 있는 경우는 lamotrigine과 aripiprazole, 간 질환이 있는 경우는 lithium과 aripiprazole, 신장 질환이 있는 경우는 valproate, lamotrigine, aripiprazole과 quetiapine, 뇌졸중이나 뇌손상이 있는 경우는 valproate과 aripiprazole을 1차 선택하였다. KMAP-BP 2018과 비교하면 lamotrigine이 대사 증후군과 심장 및 신장 질환이 있는 경우 1차로 선택이 되어 lamotrigine의 선호도가 증가하였다. 신장 질환의 경우는 valproate와 quetiapine도 1차로 추가 선택되었으며 간 질환과 뇌졸중이나 뇌손상이 있는 경우에는 1차 선택의 차이가 없었다.

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

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Myung Hun Jung, Moon-Doo Kim, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Myung Hun Jung, Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Jong-Hyun Jeong, Jung Goo Lee, Moon-Doo Kim, 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: Myung Hun Jung. Writing—review & editing: Moon-Doo Kim, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

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

Moon-Doo Kim

<https://orcid.org/0000-0002-6441-630X>

REFERENCES

- 1) Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
- 2) Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-404.
- 3) Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med* 2006;68:684-691.
- 4) Jon DI, Seok JH, Choi K, Yoon HJ, Cho HS, Kim SJ, et al. Medical comorbidity in patients with bipolar disorder: a retrospective chart review. *Mood Emot* 2007;5:30-33.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Song HR, Bahk WM, Yoon BH, Jon DI, Seo JS, Kim W, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: medical comorbidity. *Mood Emot* 2018;16:129-133.
- 8) Salvador-Carulla L, Lukersmith S, Sullivan W. From the EBM pyramid to the Greek temple: a new conceptual approach to guidelines as implementation tools in mental health. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:105-114.
- 9) Hohmann E, Brand JC, Rossi MJ, Lubowitz JH. Expert opinion is necessary: Delphi panel methodology facilitates a scientific approach to consensus. *Arthroscopy* 2018;34:349-351.
- 10) 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.
- 11) Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintauro A, Baldini M, Aringhieri S, et al. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:238.
- 12) Reynolds GP, McGowan OO. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* 2017;31:1430-1436.
- 13) Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2004;24:212-228.
- 14) Camm AJ, Karayal ON, Meltzer H, Kolluri S, O'Gorman C, Miceli J, et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs* 2012;26:351-365.
- 15) Baptista T, Zárate J, Joob R, Colasante C, Beaulieu S, Páez X, et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 2004;5:279-299.
- 16) Hasnain M, Vieweg WV. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med* 2013;125:117-129.
- 17) 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.
- 18) McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar

- depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1138-1146.
- 19) Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1:351-359.
 - 20) Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord* 2020;8:1.
 - 21) Levy RH, Shen DD. Valproic acid: absorption, distribution, and excretion. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press;1995. p.605-620.
 - 22) Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2016;13:e1002058.
 - 23) Bhagwagar Z, Goodwin GM. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1401-1408.
 - 24) Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, Sheung CT, Cooper JD, Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:23-27.
 - 25) Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NB, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: a critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:26-38.
 - 26) Robert S. Traumatic brain injury and mood disorders. *Ment Health Clin* 2020;10:335-345.
 - 27) 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.
 - 28) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, 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: 180-195.
 - 29) Greger J, Aladeen T, Lewandowski E, Wojcik R, Westphal E, Rainka M, et al. Comparison of the metabolic characteristics of newer second generation antipsychotics: brexpiprazole, lurasidone, asenapine, cariprazine, and iloperidone with olanzapine as a comparator. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41:5-12.