

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2025;64(3):178-192
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2025 (I): 주요우울삽화의 치료전략

최원석^{1*} · 우영섭^{2*} · 박원명^{1,2} · 김낙영³ · 박성용⁴ · 김 원⁵ · 이정구⁶
양찬모⁷ · 성형모⁸ · 왕성민¹ · 정영은⁹ · 정종현¹⁰ · 심세훈¹¹ · 민경준¹²
이상열⁷ · 전덕인¹³ · 윤보현¹⁴ · 김문두⁹ · 서정석¹²

¹가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²우영섭 박원명 정신건강의학과의원,

³한양대학교 의과대학 한양대학교병원 정신건강의학교실, ⁴계요병원 정신건강의학과,

⁵인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,

⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실,

⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학교실,

⁸순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학교실,

⁹제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학교실,

¹⁰가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 정신건강의학교실,

¹¹순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실, ¹²중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실,

¹³한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학교실, ¹⁴국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2025 (I): Treatment Strategies for Major Depressive Episode

Won-Seok Choi, MD, PhD^{1*}, Young Sup Woo, MD, PhD^{2*},
Won-Myong Bahk, MD, PhD^{1,2}, Nak-Young Kim, MD³, Sung-Yong Park, MD⁴,
Won Kim, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Chan-Mo Yang, MD, PhD⁷,
Hyung Mo Sung, MD, PhD⁸, Sheng-Min Wang, MD, PhD¹, Young-Eun Jung, MD, PhD⁹,
Jong-Hyun Jeong, MD, PhD¹⁰, Se-Hoon Shim, MD, PhD¹¹, Kyung Joon Min, MD, PhD¹²,
Sang-Yeol Lee, MD, PhD⁷, Duk-In Jon, MD, PhD¹³, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹⁴,
Moon-Doo Kim, MD, PhD⁹, and Jeong Seok Seo, MD, PhD¹²

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Woo and Bahk Psychiatry Clinic, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

⁵Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

⁶Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

⁷Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

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

⁹Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, School of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

¹⁰Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

¹¹Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

¹²Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

¹³Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

¹⁴Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Received May 14, 2025

Revised May 18, 2025

Accepted May 20, 2025

Address for correspondence

Won-Myong Bahk, MD, PhD
Woo and Bahk Psychiatry Clinic,
601, 6F, 36, 63-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07345, Korea
Tel +82-2-6952-7571
Fax +82-2-6952-7581
E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

Jeong Seok Seo, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Chung-Ang University Gwangmyeong
Hospital, College of Medicine,
Chung-Ang University, 110 Deokan-ro,
Gwangmyeong 14353, Korea
Tel +82-2-2610-9015
Fax +82-2-6298-1508
E-mail sjs52632@hanmail.net

*These authors contributed equally to this work.

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.

Objectives The Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2025 (KMAP-DD 2025) was developed to provide updated, consensus-based pharmacological treatment guidelines for major depressive disorders in Korea, reflecting recent clinical evidence and domestic practice patterns.

Methods Survey data for the KMAP-DD 2025 were collected through a structured expert consensus process based on the RAND/UCLA appropriateness method. A revised questionnaire was sent to 206 experienced Korean psychiatrists, and responses from 97 psychiatrists and 42 child/adolescent psychiatry specialists were analyzed to arrive at a consensus on pharmacological strategies for major depressive episodes (MDE).

Results For mild-to-moderate MDE, antidepressant (AD) monotherapy was recommended as the treatment of choice (TOC), with combination therapies involving mood stabilizers or atypical antipsychotics (AAP) as secondary options. In severe non-psychotic episodes, AD monotherapy, AD plus AAP, and dual AD therapy were all first-line options, while for severe psychotic episodes, AD plus AAP was the TOC. Escitalopram was consistently preferred as the first-line AD, and arpiprazole and quetiapine as leading AAPs. If initial treatments failed, strategies included switching or augmenting with another AD, AAP, or augmentation agents such as lithium, which remained the preferred third-line option.

Conclusion Compared to the previous editions, KMAP-DD 2025 showed an increased preference for early combination therapies, especially in more severe or psychotic depression, and a higher reliance on AAPs. These recommendations reflect the evolving clinical trends and the need for practical, context-specific guidance in Korean practice.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2025;64(3):178-192

Keywords Major depressive disorder; Pharmacotherapy; Algorithm.

서 론

현대 정신약물학의 발전에 따라 새로운 약물들이 주요우울장애 치료에 도입되고 있으며, 다양한 작용기전을 가진 약물 간의 교체나 병합 요법의 효과에 대한 근거들도 꾸준히 축적되고 있다. 주요우울장애를 비롯한 여러 정신장애의 약물치료 및 전략 선택은 전통적으로 임상외가 환자의 개별적인 특성을 고려하여 결정해 왔다. 그러나 실제 임상 현장에서 빠르게 변화하는 정신약물학적 근거들을 충분히 숙지하고 이를 환자 진료에 반영하는 것은 쉽지 않다. 따라서 임상 진료현장에서 각 우울장애의 특성에 따라 어떤 치료전략을 선택해야 최적의 결과를 얻을 수 있을지에 대한 방향을 제시하는 약물치료 알고리즘 또는 진료지침(이하 ‘알고리즘’)은 임상외들에게 실질적인 도움을 줄 수 있다. 이에 해외 각국의 정신건강 전문가들이 해당 질환에 적합한 약물치료 알고리즘을 개발하여 활용하고 있다. 그러나 해외에서 개발된 알고리즘과 주요 근거자료들은 각국의 경제 수준, 관련 법규, 보험 제도, 약물의 사용 가능 여부 등 사회적 조건뿐 아니라 문화적·인종적 특성에 차이가 있기 때문에 이를 국내 상황에 그대로 적용하기는 어려움이 존재한다.

이러한 국제적 추세에 따라, 국내에서도 2002년 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm

Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)¹⁾이 최초로 발간되었고, 이후 국내 약물 허가 현황과 국내외 최신 연구 결과를 반영하여 2006년,²⁾ 2012년,³⁾ 2017년,⁴⁾ 그리고 2021년⁵⁾ 총 4차례의 개정이 이루어졌다. KMAP-DD는 국내 우울장애 전문가들의 의견을 토대로 한 전문가 합의에 의한 알고리즘(consensus-based guideline)으로써 국내에서 우울장애 환자들을 대상으로 한 연구가 부족한 현실에서 다른 외국의 근거 기반 진료지침(evidence-based guideline)의 국내 적용에 대한 한계를 보완할 수 있었다. 이에 저자들은 지난 5년간의 임상현장에서의 변화와 새로운 치료적 근거를 반영하여 KMAP-DD 2025를 개발하였다.

KMAP-DD 2025에서는 주요우울삽화의 약물치료전략, 지속성 우울장애와 주요우울장애의 임상아형에 따른 약물치료전략, 치료 저항성 우울증의 컨센서스, 약물 부작용 및 공존 신체질환에 따른 항우울제의 선택 그리고 소아청소년, 여성, 노인 등 특정 인구집단을 대상으로 한 약물치료 전략과 비약물적 생물치료와 같은 주제로 구성되었다. 본고에서는 이러한 KMAP-DD 2025의 내용 중 주요우울삽화의 약물치료전략의 결과를 제시하고자 한다.

방 법

설문 제작 및 평가 척도

2025년 개정작업은 이전 KMAP-DD의 개정과 동일한 틀에서 진행되었으며, The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000⁶⁾에서 사용된 설문 방식을 적용하였다. 이 설문방식에서는 RAND Corporation의 9점 척도 수정판⁷⁾을 이용하여, 각 치료전략 또는 약물선택의 적합성에 대한 문항으로 이루어졌으며, 9점: 치료자가 선택한 가장 적절한 치료, 7-8점: 적절한 치료; 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점: 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점: 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점: 절대 사용하지 않는 가장 부적절한 치료의 기준으로 각 항목을 평가하도록 설계되었다. 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 평가하지 않도록 하였다(설문 응답 중 'q' 항을 선택). 설문 항목의 수정 및 보완을 위해 KMAP-DD 2025의 개정을 위해 구성된 실무위원회가 정기적인 회의를 거쳐 KMAP-DD 2021⁸⁾의 설문항목에서 일부 문항을 수정 혹은 추가한 설문지를 제작하였고, 이를 국내 우울장애 전문가들을 대상으로 서면 혹은 이메일을 통해 설문을 시행 및 수거하였다.

KMAP-DD 2025에서는 총 34개 주제의 임상상황에 따른 치료전략에 대한 질문으로 구성되었으며, 실제 설문에서 사용된 약물의 분류는 다음과 같았다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)에는 escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline이 포함되었고, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI)에는 duloxetine, venlafaxine, milnacipran, desvenlafaxine이, 그 외의 기전을 가진 항우울제로는 agomelatine, bupropion, esketamine nasal spray, mirtazapine, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA), tianeptine, vortioxetine이 포함되었다. 항정신병약물의 경우 비정형 항정신병약물로 amisulpride, aripiprazole, blonanserin, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone이 포함되었으며, 정형 항정신병약물도 하나의 선택지로 포함되었다. 강화약물에는 bupirone, carbamazepine, lamotrigine, lithium, methylphenidate, modafinil/armodafinil, thyroid hormone (T3), valproate가 포함되었다.

더불어, KMAP-DD 2025에서는 이전 KMAP-DD 2021에서 정신병적 양상이 없는 우울 삽화의 초기 치료전략으로 항정신병약물과 항우울제의 병합요법이 권고되었던 점을 반영하여 1차 치료에 불충분한 치료 반응을 보여 2차 치료

로서 항정신병약물의 교체가 필요한 경우, 사용되던 항정신병약물에 따라 새로 교체할 항정신병약물을 선택하는 질문지가 추가되었다.

설문 대상 및 설문 결과 분석

국내 우울장애에 대한 임상경험이 풍부하고 학문적 성취가 충분한 정신건강전문의 중 총 206명의 검토위원에게 설문지가 발송되었다. 이중 136명(대학병원 및 종합병원 92명, 전문병원 18명, 개원의 26명)에게 성인 분야를, 70명(대학병원 42명, 전문병원 16명, 개원의 12명)의 소아청소년 정신건강의학 전문의 검토위원에게 설문지를 발송하였으며, 이중 성인 분야 97명(97명/136명, 71.3%), 소아청소년 전문의 42명(42명/70명, 60.0%)이 응답을 하였다.

각 항목에 대한 설문 응답을 χ^2 -검정을 통해 분석하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지를 알아봄으로써 의견의 일치 여부를 결정하였으며, 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우에는 합의에 이른 것으로 하였고, 무작위 분포하는 경우에는 합의에 이르지 못하는 것(non-consensus)으로 하였다. 더불어, 각 선택 항목 평균 점수의 95% 신뢰구간(confidence interval)을 구하고, 1차 선택은 95% 신뢰구간의 하한값이 6.5 이상인 경우로 정하였으며, 신뢰구간의 범위가 3.5에서 6.5에 해당하는 경우는 2차 선택으로 하였다. 1차 선택이면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice, 이하 TOC)'로 정하였다. 사용된 설문지의 형식 및 분석방법은 이전 KMAP-DD의 결과 보고 논문에서 자세히 제시된 바 있다.¹⁻⁹⁾

검토위원들의 의견 일치가 되지 않거나 기존의 임상적 근거와 배치되는 경우와 같이 설문조사결과가 논란의 여지가 있는 부분에 대해서는 각 사항에 대해 실무위원회에서 토의되었으며, 설문조사결과를 기본으로 하여 실무위원들의 문헌 검토와 논의를 통해 의견 정리를 거쳐 최종적으로 KMAP-DD 2025를 완성하였다.

결 과

주요우울삽화의 초기 약물치료

1단계 약물치료의 전략

경도 및 중등도 주요우울삽화에서는 항우울제 단독치료를 TOC로 권고한다. 이 외에 1차 선택은 없었으며, 2차 선택으로 두 가지 항우울제의 병합요법, 항우울제와 비정형 항정신병약물 또는 기분조절제 부가요법을 고려할 수 있다. 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 주요우울삽화에서는 항우울

제 단독치료, 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법, 두 가지 항우울제 병합요법을 1차 선택으로 권고하며, 항우울제와 기분조절제 부가요법을 2차 선택으로 고려할 수 있다. 이때 비정형 항정신병약물 단독치료는 2차 선택으로 고려할 수 있으나 이에 대한 전문가 합의는 이루어지지 않았다. 정신병적 양상을 동반한 중증 주요우울삽화에 대해서는 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법을 TOC로 권고하며, 비정형 항정신병약물 단독치료, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 기분조절제 부가요법, 항우울제 단독치료를 2차 선택으로 고려할 수 있다(표 1).

1단계 치료약물의 선택

항우울제의 경우 정도 및 중등도 삽화, 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 삽화, 그리고 정신병적 양상을 동반한 삽화 모두에서 escitalopram을 TOC로 권고한다. Milnacipran을 제외한 대부분의 SSRI와 SNRI는 모든 경우에 1차 선택으로 권고하며, milnacipran은 2차 선택으로 고려한다. Mirtazapine은 모든 경우에 1차 선택이며, bupropion, agomelatine, tianeptine과 TCA는 모든 경우에 2차 선택이었다. Vortioxetine은 정도 및 중등도 삽화에서는 1차 선택으로 권고하나 이 외의 상황에서는 2차 선택으로 고려한다. Esketamine의 사용은 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 삽화에서 2차 선택에 포함되었으나 전문가 합의가 이루어지지 않았다(표 2).

항정신병약물을 사용하는 경우, 정신병적 양상을 동반하지 않은 주요우울삽화에서 aripiprazole과 quetiapine을 1차 선택으로 권고하며, olanzapine, risperidone, ziprasidone은 2차 선택으로 고려할 수 있다. 정신병적 양상을 동반한 삽화에서는 aripiprazole과 quetiapine을 TOC로, olanzapine을 1차 약물로 권고한다. Risperidone, paliperidone, ziprasidone, amisulpride, blonanserin은 2차 약물로 고려할 수 있다(표 3).

Table 1. Initial treatment strategies for major depressive episode

Episode	First line	Second line
Mild to moderate	AD monotherapy*	AD+AD AD+AAP AD+MS
Severe without psychotic features	AD monotherapy AD+AAP AD+AD	AD+MS AAP monotherapy†
Severe with psychotic features	AD+AAP*	AAP monotherapy AD+AD AD+MS AD monotherapy

*treatment of choice; †non-consensus. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer.

치료전략 변경의 결정 시점

처음 선택한 항우울제 단독치료에 불충분한 반응을 보일 경우, 치료전략을 바꾸기 전에 어느 정도의 기간을 기다리는지에 대한 질문에서 정도 및 중등도 삽화에서 반응이 거의 없는 경우에는 최소 2.4주에서 최대 4.3주, 부분적인 반응을 보이는 경우 최소 3.8주에서 최대 6.9주, 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 우울 삽화에서는 치료 반응이 거의 없는 경우에는 최소 1.9주에서 최대 3.6주, 부분적인 반응을 보일

Table 2. Recommended antidepressants for major depressive episode

Episode	First line	Second line
Mild to moderate	Escitalopram* Sertraline Fluoxetine Desvenlafaxine Venlafaxine Duloxetine Paroxetine Vortioxetine Mirtazapine	Bupropion Agomelatine Milnacipran Tianeptine TCAs
Severe without psychotic features	Escitalopram* Venlafaxine Sertraline Desvenlafaxine Mirtazapine Paroxetine Fluoxetine Duloxetine	Vortioxetine Milnacipran Bupropion Agomelatine Tianeptine TCAs Esketamine†
Severe with psychotic features	Escitalopram* Sertraline Venlafaxine Desvenlafaxine Fluoxetine Mirtazapine Paroxetine Duloxetine	Vortioxetine Milnacipran Agomelatine Bupropion TCAs Tianeptine

*treatment of choice; †non-consensus. TCAs, tricyclic antidepressants.

Table 3. Recommended antipsychotics for major depressive episode

Episode	First line	Second line
Depressive episode without psychotic features	Aripiprazole Quetiapine	Olanzapine Risperidone Ziprasidone
Depressive episode with psychotic features	Aripiprazole* Quetiapine* Olanzapine	Risperidone Paliperidone Ziprasidone Amisulpride Blonanserin

*treatment of choice.

는 경우 최소 3.1주에서 최대 5.7주간 효과가 나타나기를 기다려본다고 응답했으며, 정신병적 양상을 동반한 우울 삽화에서는 치료 반응이 거의 없다면 최소 1.8주에서 최대 3.3주, 부분적인 반응을 보이는 경우에는 최소 2.8주에서 최대 5.2주간 항우울제 단독치료를 유지하는 것으로 응답하였다. 또한 초기 항우울제 단독치료에 충분한 반응이 나타나지 않았다면 첫 번째 항우울제 단독치료를 포함하여 몇 번의 단독치료를 시도할 것인지에 대한 질문에서는 경도 및 중등도 우울 삽화에서는 평균 2.2회, 중증 우울 삽화에서는 평균 1.3회로 응답하였다.

정신병적 양상을 동반한 주요우울장애의 중증 삽화 환자에서 비정형 항정신병약물을 투여하였을 때, 그 치료 효과를 판정하고 치료전략을 변경할 때까지의 기간에 대한 질문에 대해서, 반응이 거의 없는 경우는 최소 2.1주에서 최대 4.2주, 부분적인 반응을 보이는 경우는 최소 3.3주에서 최대 6.7주로 응답하였다.

주요우울삽화의 2단계 약물치료

2단계 약물 치료전략

항우울제 단독치료에 거의 반응이 없는 경우에 비정형 항정신병약물 추가, 다른 항우울제로의 교체, 다른 항우울제의 추가를 1차 선택으로 권고하였다. 2차 선택으로는 강화약물을 추가하는 것을 고려한다. 초기 항우울제 단독치료에 부분적인 반응을 보인 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하거나 다른 항우울제를 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였으며 2차 선택으로는 항우울제를 교체하거나 강화약물을 추가하는 것을 고려하였다.

적절한 치료 용량 및 치료 기간의 항우울제와 비정형 항

정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 거의 치료 반응이 없는 경우, 항우울제나 비정형 항정신병약물을 교체하는 것, 그리고 다른 항우울제를 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였으며, 다른 항정신병약물이나 강화약물을 추가하는 것은 2차 선택으로 고려하였다. 만약 부분적인 치료 반응이 있는 경우에는 다른 항우울제나 비정형 항정신병약물을 추가하거나 항우울제 혹은 비정형 항정신병약물을 교체하는 것 모두를 1차 선택으로 권고하며 2차 선택으로는 강화약물 추가를 고려한다(표 4).

2단계 치료약물의 선택

초기 항우울제 치료에 적절한 반응을 보이지 않아 다른 항우울제로 교체하는 경우 어떠한 항우울제로 교체할 것인지에 대해서, 만약 기존에 SSRI 약물을 사용 중인 경우라면 SNRI계 약물로의 교체를 TOC로, SSRI계 약물 중 다른 약물 혹은 mirtazapine으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고한다. 기존에 SNRI계 약물을 사용하고 있었다면, mirtazapine이나 SSRI 약물, 혹은 SNRI 약물 내에서 다른 약물로 교체할 것을 권고한다. Mirtazapine을 사용하고 있었을 때에는 SNRI계 약물로 교체하는 것을 TOC로 권고하고, SSRI 약물로 교체하는 것 역시 1차 선택으로 권고한다. Bupropion을 사용하고 있었을 경우, SSRI 및 SNRI 계열 약물로의 교체가 TOC였으며, mirtazapine은 1차 교체 약물로 권고한다. Agomelatine을 사용 중이었던 경우에도 SSRI 및 SNRI계 약물로 교체하는 것을 TOC로, mirtazapine 및 vortioxetine으로의 교체는 1차 선택으로 권고한다. Vortioxetine에서의 교체 시에는 SNRI, SSRI를 TOC로, mirtazapine을 1차 약물로 권고한다.

기존 사용 중인 항우울제에 추가할 항우울제로 같은 계열

Table 4. Second step treatment strategy for major depressive episode

	First line	Second line
Non-response to AD monotherapy	Adding AAP Switching AD to another AD Adding AD	Adding AUG
Partial response to AD monotherapy	Adding AAP Adding AD	Switching AD to another AD Adding AUG
Non-response to AD+AAP	Switching AD to another AD Adding AAP Switching AAP to another AAP	Adding AAP Adding AUG
Partial response to AD+AAP	Adding AD Switching AAP to another AAP Adding AAP Switching AD to another AD	Adding AUG

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone).

내에서 약물을 추가하는 경우를 제외하고는 SSRI, SNRI, mirtazapine, bupropion을 공통적으로 1차 약물로 권고한다. Agomelatine, mirtazapine을 사용 중에 항우울제를 추가하는 경우, SNRI 혹은 SSRI 계열 약물이 TOC였으며, bupropion을 사용 중인 경우 SSRI 계열 약물이 TOC였다. Vortioxetine을 사용 중인 경우, agomelatine이 1차 선택 약물로 권고되었으며, 반대로 agomelatine을 사용 중인 경우, vortioxetine이 1차 선택으로 권고되었다. 모든 경우에서 Tianeptine 및 TCA의 추가는 2차 선택으로 고려되었으며, 초기 치료 약물로 SSRI, SNRI, mirtazapine을 사용 중인 경우, vortioxetine은 2차 선택으로 고려되었다(표 5).

정신병적 양상을 동반하지 않은 우울 삽화에서 항정신병 약물을 적절한 치료 용량 및 치료 기간으로 사용 후에도 치료 반응을 보이지 않는 경우, 항정신병약물을 교체하고자 하는 경우, aripiprazole을 사용 중이라면 quetiapine으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고하며, quetiapine을 사용 중이라면 aripiprazole로 교체하는 것을 TOC로 권고한다. 이외에 olanzapine, risperidone, ziprasidone, paliperidone, amisulpride, blonanserin으로의 교체는 2차 선택으로 고려되었으며, quetiapine에서 교체하는 경우, amisulpride는 2차 선택에 포함되었으나 전문가 합의가 이루어지지 못했다.

정신병적 양상을 동반한 우울 삽화에서 항정신병약물을 사용하였음에도 적절한 치료반응이 없어 항정신병약물을 교체하고자 하는 경우, aripiprazole을 사용 중이라면, quetiapine, olanzapine, risperidone으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고한다. Olanzapine을 사용 중이라면, aripiprazole, quetiapine, risperidone으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고한다. Quetiapine을 사용 중이라면, aripiprazole, olanzapine, risperidone으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고한다. Paliperidone, amisulpride, ziprasidone, blonanserin은 모든 약물에서 2차 선택으로 고려되었다(표 6).

정신병적 양상을 동반하지 않은 우울 삽화에서 항우울제에 항정신병약물을 추가할 때에는 aripiprazole이 TOC로 권고되었으며, quetiapine이 1차 선택으로 권고되었다. Olanzapine, risperidone, ziprasidone, amisulpride, blonanserin은 2차 선택 약물로 고려한다.

정신병적 양상을 동반한 우울 삽화에서 항정신병약물을 추가하는 경우, 기존에 aripiprazole을 사용중인 경우 quetiapine, olanzapine, risperidone을 1차 선택 약물로 권고하며, olanzapine이나 quetiapine을 사용중인 경우에는 aripiprazole을 TOC로 권고한다. Olanzapine을 사용중인 경우 quetiapine, risperidone을 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하며, quetiapine을 사용중인 경우 risperidone, olanzapine 추가를

Table 5. Recommended antidepressants for inadequate response

Treatment strategy	Current antidepressant	First line	Second line
Antidepressant switching	SSRIs	SNRIs*	Bupropion
		Mirtazapine	Vortioxetine
		Another SSRIs	Agomelatine
	SNRIs	SSRIs	Tianeptine
		Vortioxetine	Bupropion
		Another SNRIs	Agomelatine
	Mirtazapine	SSRIs*	Tianeptine
		SSRIs	Vortioxetine
			Bupropion
	Bupropion	SSRIs*	Agomelatine
		SNRIs*	Tianeptine
		Mirtazapine	TCAs
Antidepressant combination	Agomelatine	SSRIs*	Bupropion
		SNRIs*	Tianeptine
		Mirtazapine	TCAs
	Vortioxetine	Vortioxetine	
		SSRIs*	Bupropion
		SSRIs*	Agomelatine
	SSRIs	Mirtazapine	Tianeptine
		SNRIs	Another SSRIs
		Bupropion	Tianeptine
	SNRIs	Agomelatine	TCAs
		Mirtazapine	Vortioxetine
		SSRIs	Another SNRIs
	Mirtazapine	Bupropion	Tianeptine
		Agomelatine	TCAs
		SNRIs*	Vortioxetine
	Bupropion	SSRIs*	Agomelatine
		SSRIs	Tianeptine
			TCAs
	Agomelatine	Mirtazapine	
		Agomelatine	
		Vortioxetine	
	SSRIs*	SSRIs*	Tianeptine
		SNRIs*	TCAs
		Bupropion	
	Vortioxetine	Mirtazapine	
		Agomelatine	
		Vortioxetine	
	SNRIs	SNRIs	Tianeptine
		SSRIs	TCAs
		Mirtazapine	

*treatment of choice. SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; TCA, tricyclic antidepressants.

1차 선택으로 권고한다. Paliperidone, blonanserin, amisulpride, ziprasidone의 추가는 모든 경우에 2차 추가 선택 약물로 고려되었다(표 7).

주요우울삽화의 3단계 약물치료

정신병적 양상을 동반하지 않은 우울 삽화

정신병적 양상을 동반하지 않은 우울 삽화에서 기존 항우울제를 다른 항우울제로 교체한 후에도 치료 반응이 불충분한 경우에는 비정형 항정신병약물 추가가 TOC였고, 다른 항우울제를 추가하는 것 역시 1차 선택으로 권고되었다. 강화약물의 추가 및 항우울제의 교체는 2차 선택으로 고려되었다. 항우울제를 추가하여 두 가지 항우울제를 사용하고 있음에도 반응이 불충분한 경우에는 비정형 항정신병약물의 추가, 두 가지 항우울제 중 한 가지를 비정형 항정신병약물로 교체하거나, 항우울제를 교체하는 것을 1차 선택으로 권고하였고, 강화약물이나 항우울제의 추가 및 항우울제를 강화약물로 교체하는 것이 2차 선택으로 고려되었다. 기존에 항

우울제와 비정형 항정신병약물을 병합하여 사용하고 있다면 비정형 항정신병약물의 교체, 항우울제의 교체, 항우울제 추가를 1차 선택으로 권고하였으며 강화약물이나 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 2차 선택으로 고려되었고, 비정형 항정신병약물을 강화약물이나 항우울제로 교체하는 것도 2차 선택으로 고려되었다. 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법에도 불충분한 반응으로 항우울제를 교체한 후 두 번째 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합요법에도 치료반응이 불충분한 경우에는 다른 비정형 항정신병약물을 추가하거나 비정형 항정신병약물을 교체하는 것, 그리고 강화약물을 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였으며, 두 번째 항우울제를 교체하거나, 비정형 항정신병약물을 항우울제로 교체하거나, 비정형 항정신병약물을 강화약물로 교체하는 것이 2차 선택으로 고려되었다. 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료에도 반응이 불충분하여 비정형 항정신병약물을 교체한 후 현재 항우울제와 두 번째 비정형 항정신병약물의 사용에도 치료반응이 불충분한 경우 항우울제나 다른 비정형 항정신병약물 혹은 강화약물을 추가하는 것, 비정형 항정신병약물이나 항우울제를 교체하는 것이 1차 선택으로 권고되었으며, 비정형 항정신병약물을 강화약물 혹은 항우울제로 교체하는 것이 2차 선택으로 고려되었다. 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료에도 반응이 불충분하여 항우울제를 추가한 후에 현재 2개의 항우울제와 1개의 비정형 항정신병약물 사용에도 치료반응이

Table 6. Recommended antipsychotics to switch for inadequate response

	Current antipsychotics	First line	Second line
Antipsychotics switching for MDE without psychotic features	Aripiprazole	Quetiapine	Olanzapine
			Risperidone
			Ziprasidone
			Paliperidone
			Amisulpride
	Quetiapine	Aripiprazole*	Blonanserin
			Olanzapine
			Risperidone
			Ziprasidone
			Paliperidone
Antipsychotics switching for MDE with psychotic features	Aripiprazole	Quetiapine	Paliperidone
			Ziprasidone
			Amisulpride
			Blonanserin
			Paliperidone
	Olanzapine	Aripiprazole	Amisulpride
			Ziprasidone
			Blonanserin
			Paliperidone
			Amisulpride
	Quetiapine	Aripiprazole	Paliperidone
			Amisulpride
			Ziprasidone
			Blonanserin
			Ziprasidone

*treatment of choice; †non-consensus. MDE, major depressive episode.

Table 7. Recommended antipsychotics to add for inadequate response

	Current antipsychotics	First line	Second line
Adding antipsychotics for MDE without psychotic features		Aripiprazole*	Olanzapine
		Quetiapine	Risperidone
			Ziprasidone
			Blonanserin
			Amisulpride
Adding antipsychotics for MDE with psychotic features	Aripiprazole	Quetiapine	Paliperidone
		Olanzapine	Amisulpride
		Risperidone	Ziprasidone
			Blonanserin
			Amisulpride
	Olanzapine	Aripiprazole*	Amisulpride
		Quetiapine	Paliperidone
		Risperidone	Ziprasidone
			Blonanserin
			Paliperidone
	Quetiapine	Aripiprazole*	Paliperidone
		Risperidone	Amisulpride
		Olanzapine	Ziprasidone
			Blonanserin
			Blonanserin

*treatment of choice. MDE, major depressive episode.

불충분한 경우 비정형 항정신병약물이나 항우울제 교체, 강화약물이나 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였으며, 항우울제 중 하나를 강화약물로 교체하거나 비정형 항정신병약물을 강화약물로 교체하는 것이 2차 선택으로 고려되었다(표 8).

정신병적 양상을 동반한 우울 삽화

정신병적 양상을 동반한 우울 삽화에서 2단계 전략으로 항우울제를 교체하여 비정형 항정신병약물과 교체한 항우울제를 동시에 사용하고 있음에도 불충분한 치료반응을 보인다면 비정형 항정신병약물을 추가, 비정형 항정신병약물을 교체, 항우울제의 추가를 1차 선택으로 권고하며, 항우울제를 교체하거나 강화약물을 추가하는 것이 2차 선택으로 고려되었다. 두 가지 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법을 사용하였던 경우에는 비정형 항정신병약물 추가, 비정형 항정신병약물을 교체, 항우울제 교체, 강화약물 추가가 1차 선택으로 권고되었고, 항우울제 중 하나를 강화약물로 교체하거나 항우울제를 추가하는 것이 2차 선택으로 고려되었다. 비정형 항정신병약물을 교체하여 항우울제와 교체한 비정형 항정신병약물 병합요법을 사용하고 있는 경우에는 비정형 항정신병약물, 항우울제나 강화약물을 추가하

는 것, 비정형 항정신병약물이나 항우울제를 교체하는 것 모두가 1차 선택으로 권고되었다. 비정형 항정신병약물 두 가지와 항우울제의 병합요법을 사용하고 있던 경우에는 비정형 항정신병약물이나 항우울제를 교체하는 것, 그리고 항우울제나 강화약물을 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였으며 비정형 항정신병약물 중 하나를 강화약물로 교체하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 2차 선택으로 고려되었다(표 9).

3단계 치료 전략에서 강화약물의 선택

3단계 약물치료에서 강화약물을 추가하는 경우, 정신병적 양상의 동반 여부와 관계없이 lithium을 1차 선택으로 권고하였다. Lamotrigine, buspirone, valproate는 정신병적 양상의 동반 여부와 관계없이 2차 선택으로 고려하며, 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우에는 methylphenidate를, 정신병적 양상을 동반한 경우에는 carbamazepine을 2차 선택으로 고려한다(표 10).

알고리즘의 시각화

설문조사의 결과 중 결정점(decision point)이 되는 상황에 관한 문항을 우선 선정하였으며, 조사결과를 바탕으로 하여

Table 8. Third step treatment strategies for major depressive episode without psychotic features

Current 2nd step strategy	First line	Second line
AD monotherapy after switching to another AD	Adding AAP*	Adding AUG
Combination of two ADs	Adding another AD	Switching AD to another AD
	Adding AAP	Adding AUG
	Switching AD to AAP	Switching AD to AUG
Combination of AD and AAP	Switching AD to another AD	Adding another AD
	Switching AAP to another AAP	Adding AUG
	Adding another AD	Adding another AAP
	Switching AD to another AD	Switching AAP to MS
Combination of AD and AAP after switching AD to another AD	Switching AAP to another AAP Adding another AD Adding another AAP Adding AUG	Switching AAP to AD
		Switching AD to another AD
		Switching AAP to AD
		Switching AAP to MS
Combination of AD and AAP after switching AAP to another AAP	Adding another AD Switching AAP to another AAP Switching AD to another AD Adding another AAP Adding AUG	Switching AD to another AD
		Switching AAP to MS
		Switching AAP to AD
		Switching AAP to MS
Combination of two ADs and AAP	Switching AAP to another AAP Adding AUG Switching AD to another AD Adding another AAP	Switching one AD to AUG
		Switching AAP to MS
		Adding another AD
		Switching AAP to AD

*treatment of choice. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone); MS, mood stabilizers.

Table 9. Third step treatment strategies for major depressive episode with psychotic features

Current 2nd step strategy	First line	Second line
Combination of AD and AAP after switching AD to another AD	Switching AAP to another AAP Adding another AAP Adding another AD	Switching AD to another AD Adding AUG
Combination of AAP and two ADs	Switching AAP to another AAP Adding another AAP Switching AD to another AD Adding AUG	Switching one AD to MS Adding another AD
Combination of AD and AAP after switching AAP to another AAP	Adding another AAP Adding another AD Switching AAP to another AAP Switching AD to another AD Adding AUG	
Combination of AD and two AAPs	Switching AAP to another AAP Adding another AD Adding AUG Switching AD to another AD	Switching one AAP to MS Adding another AAP

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, bupropion, psychostimulants, thyroid hormone); MS, mood stabilizers.

Table 10. Recommended augmenting medication

	First line	Second line
Depressive episode without psychotic features	Lithium	Lamotrigine Buspirone Valproate Methylphenidate
Depressive episode with psychotic features	Lithium	Valproate Lamotrigine Buspirone Carbamazepine

KMAP-DD 2025 중 주요우울삽화의 치료에 대한 알고리즘을 증상의 심각도에 따라 그리고 정신병적 양상을 동반 혹은 동반하지 않은 경우로 나누어 약물치료 흐름도(flowchart)를 제작하였다(그림 1).

고 찰

KMAP-DD 2025에서 항우울제 단독치료를 경도 및 중등도 우울 삽화에서 TOC로 권고한 점, 정신병적 양상의 동반 여부와 관계없이 중등 삽화에 대해서 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합요법을 1차 치료 혹은 TOC로 권고한 점은 이전 KMAP-DD 2021에서의 조사 결과와 일치한다.⁵⁾ 하지만 경도 및 중등도 우울 삽화에서 항우울제와 기분조절제의 병합요법이 이전 3차 선택에서 2차 선택으로 변경되었으며 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법은 이전에는 전문가 합의가 이루어지지 못한 2차 선택이었으나, 이번 조사에서는 전문가 합의가 이루어진 2차 선택이 되었다. KMAP-

DD 2025가 전문가 합의에 의한 알고리즘임을 고려하면 이는 임상현장에서 주요우울장애의 경도 및 중등도 우울 삽화에서도 항우울제와 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물을 함께 사용하는 경향이 늘어났음을 시사한다. 이러한 결과는 우울 삽화의 치료 과정에서 국내 임상가들의 양극성 우울증이나 혼재성 양상 등 양극성 경향(bipolarity)에 대한 인식이 높아짐에 따라, 항우울제와 기분조절제 또는 항정신병약물의 병용이 증가한 것이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 뿐만 아니라, 여러 국외 연구에서 우울증의 중증도가 증가함에 따라 항우울제 단독치료보다 병합요법의 사용이 더 증가하고 있는 점을 고려하면,^{8,9)} 국내에서도 중증 우울증에 빠르고 적극적인 치료를 시행하는 경향이 늘어나고 있다고 볼 수 있다. 더불어 이전 KMAP-DD 2021에서도 나타났던 항우울제와 항정신병약물의 병합요법에 대한 선호의 이유처럼, 초기 항우울제 단독치료의 반응률이 40%~60% 정도에 미치지 못하는 점¹⁰⁾과 치료적 반응을 위해 최소 4~6주 간의 치료기간이 필요하단 점¹¹⁾이 항우울제 외 약물의 병합요법 사용 선호도 증가에 영향을 주었을 수 있겠다. 이러한 치료전략은 KMAP-DD 2025뿐만 아니라, 여러 외국 임상진료지침에서도 1차 치료 이후 불충분한 치료 반응을 보일 때 항우울제에 lithium이나 비정형 항정신병약물의 추가를 일관되게 권고하고 있다는 최근 보고¹²⁾와도 일치하는 결과이다.

특히, 이러한 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법에 대한 선호 증가 경향은 중등 삽화에서의 초기 항우울제 단독치료의 평균 시도 횟수에도 반영된 것으로 보이는데, KMAP-DD 2017에서는 1.6회,⁴⁾ KMAP-DD 2021에서는

1.4회,¹³⁾ 그리고 이번 KMAP-DD 2025에서는 1.3회로 감소 수 있다.

하는 것으로 나타나, 임상가들이 특히 중증 삽화의 치료에서 병합요법을 점차 더 조기에 시도하게 되는 것으로 추측할

정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 삽화에서 2가지 항우울제의 병합요법이 기존 2차 선택에서 1차 선택으로 변경

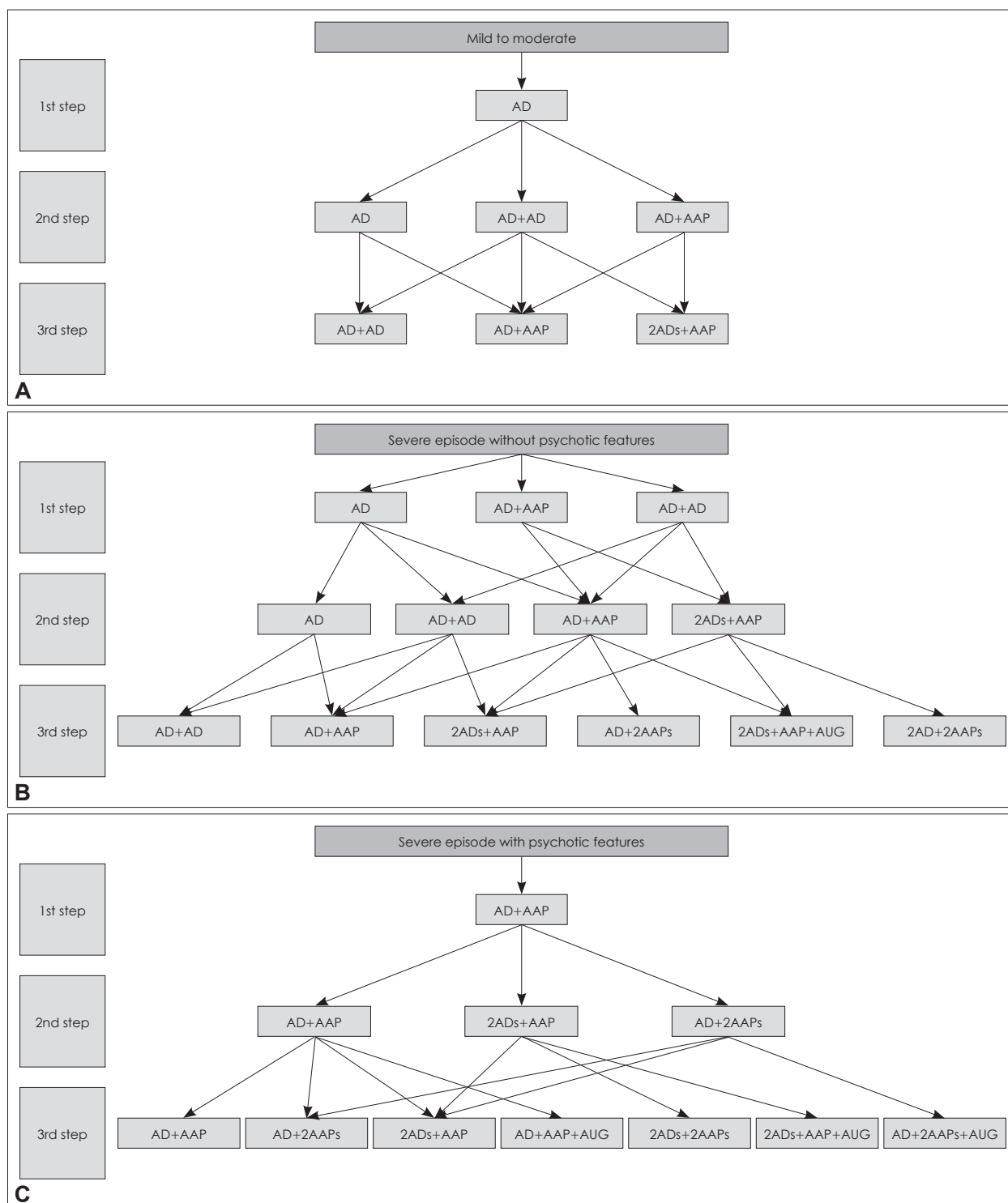


Fig. 1. Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2025. A: Mild to moderate episode. B: Severe episode without psychotic features. C: Severe episode with psychotic features. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone).

이 된 것은, 국내에서 vortioxetine 및 agomelatine과 같은 기존 SSRI나 SNRI와 같은 약제와 다른 기전을 가진 약제가 출시되고, 이에 대한 사용경험이 증가하며,^{14,15)} 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법과 유사한 이유로 서로 다른 기전의 항우울제를 조합하여 더 높은 치료적 효과를 기대하는 경향을 반영하는 것으로 해석할 수 있다.

초기 치료 항우울제의 선택에 있어서 KMAP-DD 2021과 비교하여 escitalopram은 우울 삽화의 심각도와 정신병적 양상의 동반 여부에 상관없이 TOC로 권고되었다. 이는 현재도 많은 임상가들이 escitalopram의 세로토닌 수용체에 대한 높은 선택성과 낮은 약물상호작용 및 치료효과를 고려하여 항우울제 처방을 하고 있음을 보여준다.^{16,17)} 하지만, 최근 발표된 21종의 항우울제 간 효능과 안전성을 비교한 네트워크 메타분석 연구¹⁸⁾에서 주요우울장애의 유지치료 중 escitalopram이 sertraline이나 fluoxetine과 같은 SSRI에 비해 재발의 위험이 더 높은 것으로 나타나 장기적인 치료적 관점에 있어서 사용에 주의를 요해야 할 것으로 생각된다. Esketamine의 경우 KMAP-DD 2021에서는 중증 우울 삽화의 정신병적 양상의 유무에 관계없이 2차 선택으로 고려되었으나, 이번 조사에서는 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우엔 전문가 합의에 도달하지 못한 2차 선택, 그리고 정신병적 양상이 동반된 중증 삽화에서는 3차 선택으로 변경되어 그 선호도가 감소하였다. Esketamine은 치료 저항성 우울증이나 자살 사고를 동반한 우울증 환자에게 빠른 치료적 효과를 나타내는 장점이 있지만,¹⁹⁾ esketamine의 안전성과 유효성을 평가한 다국가, 다기관, 개방연구인 SUSTAIN-2 study²⁰⁾의 아시아인 하위 그룹 분석에서 자살, 해리 증상과 같은 심각한 치료 관련 이상반응이 일반 인구에 비해 높았으며,²¹⁾ 정신병적 양상을 동반한 경우에도 안전하게 사용 가능하다는 일부 보고가 있으나,²²⁾ 현재까지 정신병적 양상 혹은 정신병적 증상의 과거력이 있는 환자에서 안전성에 대한 근거가 부족한 상황이다.²³⁾ 이러한 최근 연구결과 등이 반영되어 이번 조사에서의 그 선호도가 저하된 것으로 추측된다.

초기 병합요법에서 사용하는 비정형 항정신병약물의 경우, KMAP-DD 2021에서는 aripiprazole만이 1차 약물로 권고되었지만, 이번 조사에서는 quetiapine이 1차 선택 약물로 추가로 권고되었다. Quetiapine은 여러 외국의 양극성 장애 치료 지침에서 양극성 장애의 조증뿐만 아닌 급성기 양극성 우울증의 1차 치료제로 권고되고 있다.^{13,24)} 앞서 비정형 항정신병약물의 병합요법에 대한 선호도가 올라간 것과 같은 맥락에서, 우울 삽화의 치료에서 양극성 우울증의 인식이 증가하게 되며 quetiapine의 조증 전환 예방효과²⁵⁾와 빠른 치료효과²⁶⁾를 고려한 병합약물로서 그 선호도가 증가하였을 가

능성이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 항우울제의 병합요법으로써 비정형 항정신병약물들 간 치료효과 및 안전성을 비교한 메타분석 연구에서 quetiapine이 대조군에 비해 높은 중도탈락률을 보이기도 하여²⁷⁾ 사용에 주의를 요해야 할 것으로 생각된다. 더불어 clozapine이 이전 조사와 달리 이번 조사에서는 정신병적 양상의 존재 유무에 관계없이 3차 선택으로 나타나 그 선호도가 감소하였는데, 이는 최근 임상가들이 항우울효과를 위해 비정형 항정신병약물을 더 자주, 더 오래 사용하게 되면서 장기 사용시 clozapine의 특이적인 혈액학적 및 대사성 부작용²⁸⁾을 고려하게 되며 그 사용의 선호가 감소한 것이라 생각된다.

초기 치료에 부족한 치료 반응을 보이는 경우 선택하게 되는 2단계 전략에서, 항우울제 단독 치료 중 불충분한 반응을 보이는 경우에 비정형 항정신병약물을 추가하거나, 항우울제를 추가하는 것이 1차 선택이었으며 치료반응을 거의 보이지 않는 경우 항우울제를 교체하는 것이 1차 선택이었다. 2023년에 개정된 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (이하 CANMAT 2023) 주요우울장애 치료 지침²⁹⁾에서는 초기 항우울제 치료 이후 항우울제의 변경 혹은 항우울제 혹은 비정형 항정신병약물을 포함하는 보조약물의 추가를 권고하였다. CANMAT 2023에서는 초기 항우울제의 내약성이 문제가 되는 경우엔 약물의 교체를, 내약성에는 문제가 없으나 치료반응이 부족한 경우엔 보조약물을 추가하는 것을 권고하는 등 약물 변경을 고려하는 상황에 따라 이를 선택할 수 있도록 하였다. 이는 특징이며, 치료반응이 부족한 경우 약물 교체를 권유하지 않는다는 점에서 본 조사결과와 일치하는 소견을 보였다. 그 근거로는 이전 연구 등에서 항우울제를 교체하는 것이 초기 약물을 계속 사용하는 것보다 특별한 이점을 제공하지 않으며³⁰⁾ 오히려 교체 과정에서 일부 치료 효과가 사라질 수 있다는 점이 보고³¹⁾되어, 항우울제의 교체는 권장되지 않았다. 같은 맥락으로, 최근 발표된 항우울제 단독요법과 병합요법의 안전성과 효능을 비교한 메타분석 연구에서 항우울제의 병합요법이 단독요법에 비해 중도탈락률이나 부작용의 발생 빈도에서 차이를 나타내지 않았으며, 초기 증상의 심각도와 관계없이 단독치료에 비해 효과적이라는 보고⁹⁾가 있어 2단계 전략으로써 항우울제 2가지의 병합요법을 지지한다.

하지만, 초기 치료에서 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법을 시도하였을 때, 부분적인 치료 반응을 보이는 경우에서 비정형 항정신병약물의 추가가 이전 조사의 2차 선택에서 급변 조사에서는 1차 선택으로 그 선호도가 증가하였다. 대부분의 근거 기반 치료지침들에서는 항우울제 단독치료를 초기 치료 방법^{29,32-34)}으로 선택하고 있어 이 경우

에 대한 2차 치료전략을 제시하는 경우는 없었다. 하지만, 국내 실제 진료 현장의 경향을 반영하는 KMAP-DD 2025의 특징을 고려하면 최근 주요우울장애의 치료에 비정형 항정신병약물의 빠른 치료적 효과와 안전성에 대한 긍정적 평가가 증가하며 국내 임상가들의 선호도가 늘어나고 있음을 의미하는 것으로 보인다.

이번 조사에서는 KMAP-DD 2021에서 항우울제와 항정신병약물의 병합요법이 중증 우울 삽화의 1차 치료로 권고되었던 점을 반영하여, 정신병적 양상을 동반하지 않는 경우에도 2차 치료로 항정신병약물을 교체하는 경우를 추가로 조사하였다. 이러한 약물의 교체를 포함하여, 항우울제에 추가하는 항정신병약물로서 이전에도 높은 선호도를 보였던 aripiprazole이 TOC로 권고되어 그 선호도가 전반적으로 상승하였는데, 이는 지속적으로 보고되고 있는 항정신병약물의 항정신병약물 유발 체중증가(antipsychotics induced weight gain)^{35,36)}를 포함한 대사성 부작용에 대한 임상가들의 주의가 반영된 것이라 추측된다. 반면, 대사성 부작용뿐만 아니라 추체외로증상과 같은 부작용의 발생가능성이 비교적 잘 알려져 있는 risperidone^{37,38)}이 정신병적 양상을 동반하는 경우 두 번째 추가 항정신병약물의 1차 선호로 권고되었다는 점은 이와 상반하는 결과로 나타나는데, 이는 이미 사용중인 항정신병약물의 치료효과가 부족한 경우라면 정신병적 증상을 빠르게 조절하기 위하여 충분한 근거와 경험이 축적되어 있는 항정신병약물을 사용하는 것을 우선적으로 고려하는 것으로 해석할 수 있다.

이번 조사에서 2단계 치료로서 항우울제 단독요법에 항우울제를 추가하는 경우, KMAP-DD 2021에서와 같이 초기 선택 약물과 다른 기전을 가진 약제를 추가하는 것이 1차 선택으로 확인되었다. 해외의 여러 치료지침^{29,32,33,39)}에서 SSRI나 SNRI가 우울증의 1차 선택 약물로 제시되는 점을 고려하면, 2차 전략으로써 agomelatine, bupropion, mirtazapine과 같은 약물과 단가아민 재흡수 억제제를 병합하는 것이 선택됨을 설명할 수 있다. 하지만, 최근 메타분석 연구에서 시냅스전 α_2 -자가수용체 억제제인 mirtazapine과 단가아민 재흡수 억제제의 병합요법은 단독요법에 비해 유의미한 치료적 장점을 보였지만, bupropion과의 병합요법은 항우울제 단독요법과 치료효과 측면에서 차이를 보이지 못한다는 보고⁹⁾도 있어 실제 치료적 효과에 있어서는 조사결과와 차이가 존재할 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

3단계 치료에서는 이전 조사들에서의 결과와 같이, 강화 약물을 포함한 여러 약물들의 조합을 사용하는 방향으로의 다양한 치료전략이 권고되었으며 아직까지 TOC로 권고된 치료전략은 없었다. 여기에는 현재까지 일반적으로 2가지

이상의 항우울제에 반응이 없는 경우를 지칭하는 치료 저항성 우울증에 대한 정의가 확고히 정립되지 않았으며,⁴⁰⁾ 이에 대한 신경조절(neuromodulation)과 같은 비약물 생물학적 치료를 포함한 치료전략이 주로 제시되고 있으나,^{40,41)} 아직 까지도 약물치료만을 이용한 명확한 치료전략이 제시되고 있지 않은 점들이 영향을 준 것으로 생각된다.

3단계 치료에서 강화약물 중 lithium의 선호도가 정신병적 양상의 동반 여부와 상관없이 이전 KMAP-DD 2021과 같이 1차 선택으로 유지되었는데, 이러한 점은 우울증의 부가요법으로 lithium의 치료효과가 국외의 여러 연구에서 지속적으로 확인되고 있는 측면^{12,42-44)} 및 CANMAT 2023에서 병합 약제 중 2차 치료로 level 1 수준의 근거를 가지고 고려된 점²⁹⁾과 궤를 함께 하는 것으로 보인다. 하지만 국내에서 lithium 외에도 사용 가능한 약물들 중, ketamine을 포함한 NMDA 수용체 억제제⁴⁵⁾나 항염증제,⁴⁶⁾ thyroid hormone⁴⁷⁾ 등의 치료 저항성 우울증에서의 치료적 근거 또한 축적되고 있어 미래 연구에서는 이러한 약물들에 대한 의견이 반영될 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구의 가장 두드러진 제한점은 해당 지침이 전문가들의 임상 경험과 판단을 중심으로 구성되었다는 점이다. 이로 인해 일부 내용은 기존의 근거기반 진료지침이나 관련 연구 결과와 불일치할 가능성이 있다. 물론, 근거기반 진료지침은 과학적으로 잘 설계된 연구가 진행된 주제에 대해선 명확한 방향을 제시할 수 있지만, 실제 진료 현장에서 마주치는 복잡하고 다양한 임상 상황들을 모두 반영하기에는 다소 한계가 존재한다.⁴⁸⁾ 이러한 의미에서 전문가 합의에 의한 진료지침은 근거와 임상 현장을 연결할 수 있도록 하는 중요한 자료가 될 수 있다.⁴⁹⁾ 더욱이 우울증은 인종적 배경, 유전적 특성, 사회문화적 요인 등에 따라 증상의 양상이나 약물에 대한 반응이 다양하게 나타날 수 있다. 하지만 한국인을 대상으로 한 임상 연구는 아직 충분히 축적되지 않은 상황이다. 이러한 현실에서 국내 전문가들의 경험과 판단을 바탕으로 마련된 본 치료 알고리즘은, 외국에서 개발된 근거중심 진료지침이 가지는 적용상의 한계를 보완하는 데 있어 중요한 대안이 될 수 있다.^{50,51)}

결론

KMAP-DD 2025에서 권고된 치료전략은 큰 맥락에서 이전 KMAP-DD 2021과 유사한 치료전략의 흐름을 보였다. 하지만 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 우울 삽화에서 2가지 항우울제를 사용하는 것을 1차 치료전략으로 선택하거나 정신병적 양상이 동반된 경우 2차 치료전략에서 2가지

의 비정형 항정신병약물을 시도하는 것을 고려하기도 하는 등 다양한 종류의 약물의 병합요법에 대한 선호도가 더 증가하는 경향을 보였다. 또한, 치료전략과 치료적 효과를 기다리는 시점의 측면에서 항정신병약물의 선호도가 전반적으로 상승하는 경향을 보이기도 하였다. 이는 국제적으로 새로운 기전의 치료제의 개발이 정제되고,⁵²⁾ 국내에 신규 약물의 도입 또한 지연되는 상황에서⁵³⁾ 국내 임상가들이 한정적인 약물을 이용해 가능한 빠르고 안전하게 주요우울장애의 치료를 하고자 하는 노력이 반영된 것이라 생각된다. 더불어, 전문가 합의에 바탕을 두고 개발된 본 알고리즘이 주요우울장애를 치료하는 과정에서 접하게 되는 많은 결정들에 대해 전반적인 치료전략 선택에 도움을 주는 방향으로 유용하게 사용될 수 있겠지만, 환자와 임상가의 개별 상황에 따른 임상적 판단을 대신할 수는 없다는 점을 분명히 하고자 한다. 저자들은 향후 국내에 새로이 도입되는 다양한 기전의 항우울제와 기타 약물들에 대한 임상 경험이 축적되고, 이를 바탕으로 한 지속적인 개정작업을 통해 가능한 최신의 경향을 반영하는 알고리즘 제작을 꾸준히 이어 나갈 것임을 밝히며 주요우울장애 환자의 치료에 널리 이용되고 많은 도움이 되기를 기대한다.

중심 단어: 주요우울장애; 약물치료; 알고리즘.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk, Nak-Young Kim, Jong-Hyun Jeong, Jung Goo Lee. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Project administration: Jeong Seok Seo, Nak-Young Kim, Won-Myong Bahk. Supervision: Bo-Hyun Yoon, Sang-Yeol Lee, Duk-In Jon, Moon-Doo Kim, Se-Hoon Shim, Kyung Joon Min, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Won-Seok Choi. Writing—review & editing: Young Sup Woo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Won-Seok Choi	https://orcid.org/0000-0003-1774-9504
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Nak-Young Kim	https://orcid.org/0000-0003-0116-6283
Sung-Yong Park	https://orcid.org/0000-0002-8685-620X
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
Hyung Mo Sung	https://orcid.org/0000-0002-2396-3358
Sheng-Min Wang	https://orcid.org/0000-0003-2521-1413

Young-Eun Jung	https://orcid.org/0000-0001-7608-0009
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Kyung Joon Min	https://orcid.org/0000-0001-7037-8904
Sang-Yeol Lee	https://orcid.org/0000-0003-1828-9992
Duk-In Jon	https://orcid.org/0000-0002-1565-7940
Bo-Hyun Yoon	https://orcid.org/0000-0002-3882-7930
Moon-Doo Kim	https://orcid.org/0000-0002-6441-630X
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684

REFERENCES

- 1) Lee MS, Lim SW, Cha JH, Chung SK, Kim KS, Kasper S; The Executive Committee for The Korean Medication Algorithm Project for Major Depressive Disorder. The Korean medication algorithm for major depressive disorder (KMA-MDD): report of the Korean Society of Depressive and Bipolar Disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10:186-194.
- 2) Seo JS, Min KJ, Kim W, Seok JH, Bahk WM, Song HC, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder 2006 (I). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:453-460.
- 3) Seo JS, Song HR, Lee HB, Park YM, Hong JW, Kim W, et al. The Korean medication algorithm for depressive disorder: second revision. *J Affect Disord* 2014;167:312-321.
- 4) 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.
- 5) Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Lee JG, Kim W, Sohn I, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2022, fifth revision: an executive summary. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2022;20:747-761.
- 6) 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.
- 7) Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: RAND Corporation;2000.
- 8) Dold M, Bartova L, Mendlewicz J, Souery D, Serretti A, Porcelli S, et al. Clinical correlates of augmentation/combination treatment strategies in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:401-412.
- 9) Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-312.
- 10) Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132:743-756.
- 11) Malhi GS, Morris G, Bell E, Hamilton A. A new paradigm for achieving a rapid antidepressant response. *Drugs* 2020;80:755-764.
- 12) Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, et al. Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:587-625.
- 13) Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, Yoon BH, Lee JG, Kim W, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2022: comparisons with other treatment guidelines. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2023;21:32-48.
- 14) Lee KH, Han TS, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, et al. Additional clinical benefit of agomelatine treatment for major depressive disorder in naturalistic treatment setting. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2023;21:594-598.
- 15) Moon SW, Kim JW, Kim DH, Lee KY, Reines EH, Lee M, et al.

- Safety and effectiveness of vortioxetine for major depressive disorder: real-world evidence from a population-based study in South Korea. *Front Psychiatry* 2023;14:1075939.
- 16) Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:853-861.
 - 17) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-1366.
 - 18) Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2023;28:402-409.
 - 19) Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, Woo YS, Pae CU, et al. Rapid onset of intranasal esketamine in patients with treatment resistant depression and major depression with suicide ideation: a meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19:341-354.
 - 20) Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12891.
 - 21) Jeon HJ, Ju PC, Sulaiman AH, Aziz SA, Paik JW, Tan W, et al. Long-term safety and efficacy of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression— an Asian subgroup analysis from the SUSTAIN-2 study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2022;20:70-86.
 - 22) Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Spijker J, Kamphuis J, Schoevers RA. Ketamine treatment for depression in patients with a history of psychosis or current psychotic symptoms: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20r13459.
 - 23) Medeiros GC, Demo I, Goes FS, Zarate CA Jr, Gould TD. Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry* 2024;14:481.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:25-35.
 - 27) Yan Y, Yang X, Wang M, Chen B, Yin L, Ma X. Efficacy and acceptability of second-generation antipsychotics with antidepressants in unipolar depression augmentation: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med* 2022;52:2224-2231.
 - 28) Schmauss M, Wolff R, Erfurth A, Rütger E. Tolerability of long term clozapine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(Suppl 1): S105-S108.
 - 29) Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults: Réseau Canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry* 2024;69:641-687.
 - 30) Bschor T, Kern H, Hensler J, Baethge C. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79:16r10749.
 - 31) Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174-179.
 - 32) National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>.
 - 33) Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:7-117.
 - 34) Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Bipolar Disord* 2020;22:788-804.
 - 35) Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
 - 36) Stogios N, Humber B, Agarwal SM, Hahn M. Antipsychotic-induced weight gain in severe mental illness: risk factors and special considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2023;25:707-721.
 - 37) Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
 - 38) Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-1370.
 - 39) Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166-176.
 - 40) McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
 - 41) Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:221-234.
 - 42) Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014;28:331-342.
 - 43) Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385-400.
 - 44) Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol* 2021;35:890-900.
 - 45) Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, et al. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyv124.
 - 46) Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1532-1543.
 - 47) Kelly TF, Lieberman DZ. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. *J Affect Disord* 2009;115:230-233.
 - 48) Bayes AJ, Parker GB. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:459-471.
 - 49) Hohmann E, Cote MP, Brand JC. Research pearls: expert consensus

- based evidence using the Delphi method. *Arthroscopy* 2018;34:3278-3282.
- 50) Bailey RK, Mokonogho J, Kumar A. Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:603-609.
- 51) Fabbri C, Serretti A. Genetics of treatment outcomes in major depressive disorder: present and future. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:1-9.
- 52) Si T, Yu X. Current problems in the research and development of more effective antidepressants. *Shanghai Arch Psychiatry* 2016;28:160-165.
- 53) Cho I, Han E. Drug lag and associated factors for approved drugs in Korea compared with the United States. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:2857.