

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2026;65(2):122-130
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2026: 우울 삽화

정영은¹ · 박원명^{2,3*} · 우영섭³ · 정종현⁴ · 서정석^{5*} · 양찬모⁶ · 윤성훈⁶ · 전덕인⁷
박성용⁸ · 김 원⁹ · 유 빈¹⁰ · 김낙영¹¹ · 최원석¹² · 이문수¹² · 양현주¹ · 김문두¹ · 윤보현¹³

¹제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학과, ²가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학과, ³우영섭 박원명 정신건강의학과, ⁴가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 정신건강의학과, ⁵중앙대학교 의과대학 정신건강의학과, ⁶원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과, ⁷동아대학교병원 정신건강의학과, ⁸계요병원 정신건강의학과, ⁹인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과, ¹⁰한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과, ¹¹한양대학교 의과대학 한양대학교병원 정신건강의학과, ¹²고려대학교 의과대학 구로병원 정신건강의학과, ¹³국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2026: Depressive Episode

Young-Eun Jung, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD^{2,3*}, Young Sup Woo, MD, PhD³, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD⁴, Jeong Seok Seo, MD, PhD^{5*}, Chan-Mo Yang, MD, PhD⁶, Sung-Hoon Yoon, MD⁶, Duk-In Jon, MD, PhD⁷, Sung-Yong Park, MD⁸, Won Kim, MD, PhD⁹, Vin Ryu, MD, PhD¹⁰, Nak-Young Kim, MD¹¹, Won-Seok Choi, MD, PhD¹², MoonSoo Lee, MD, PhD¹², Hyun-Ju Yang, MD, PhD¹, Moon-Doo Kim, MD, PhD¹, and Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹³

¹Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, School of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

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

³Woo and Bahk Psychiatry Clinic, Seoul, Korea

⁴Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Gwangmyeong Hospital, Gwangmyeong, Korea

⁶Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

⁷Department of Psychiatry, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

⁸Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

⁹Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

¹⁰Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

¹¹Department of Psychiatry, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

¹²Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

¹³Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Received March 12, 2026

Revised March 22, 2026

Accepted March 23, 2026

Address for correspondence

Won-Myong Bahk, MD, PhD
Woo and Bahk Psychiatry Clinic,
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,
College of Medicine,
Chung-Ang University,
Gwangmyeong Hospital,
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.

Objectives Since the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) was first developed in 2002, the sixth revision was undertaken in 2026 to reflect the recent advances in research and treatment approaches for bipolar disorder. This study developed expert consensus recommendations for managing acute depressive episodes of bipolar disorder, as part of KMAP-BP 2026.

Methods KMAP-BP 2026 involved a nationwide expert survey of 90 psychiatrists, of whom 67 responded (response rate: 74.4%). The questionnaire was based on previous editions and revised to incorporate recent clinical developments. The recommendations were categorized as first-, second-, or third-line options based on 95% confidence interval thresholds and chi-square analyses.

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.

Results Compared with KMAP-BP 2022, KMAP-BP 2026 showed an increased preference for monotherapy with atypical antipsychotics for the treatment of acute bipolar depressive episode, including aripiprazole, quetiapine, olanzapine, and lurasidone. Regarding mood stabilizers, the preference for lithium and lamotrigine remained unchanged, whereas the preference for valproate decreased.

Conclusion KMAP-BP 2026 maintains the core treatment recommendations for acute bipolar depression. Pharmacotherapy for acute depressive episodes continues to show greater diversity across clinical presentations and subtypes compared with mania. These updated guidelines underscore the importance of personalized treatment strategies in the management of bipolar depression.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2026;65(2):122-130

Keywords Bipolar disorder; Depressive episode; Pharmacotherapy; KMAP-BP 2026.

서 론

양극성 장애는 반복적인 기분 삽화와 기능 저하를 특징으로 하는 대표적인 정신질환이다. 특히 양극성 우울 삽화는 전 체 질병 경과에서 높은 비중을 차지하며 자살 위험 및 삶의 질 저하와 밀접하게 관련되어 있다. 그러나 양극성 우울증의 치료는 증상의 이질성, 질병 경과의 다양성, 동반 질환의 존재, 그리고 치료 반응의 개인차로 인해 임상적으로 매우 복잡하고 어려운 영역으로 인식되고 있다. 또한 항우울제 사용 시 조증 유발 가능성, 그리고 장기 유지 치료 전략에 대한 논란 등으로 인해 치료 결정 과정은 더욱 신중한 접근을 요구한다.¹⁾

이처럼 양극성 우울증 치료의 복잡성과 임상적 불확실성은 근거 기반의 체계적인 치료 지침의 필요성을 강조한다. 표준화된 치료 알고리즘과 가이드라인은 다양한 임상 상황에서 치료 선택의 근거를 제공하고, 치료의 일관성과 안전성을 높이며, 궁극적으로 환자의 예후 개선에 기여할 수 있다. 따라서 최신 연구 결과와 임상 경험을 반영한 치료 지침의 지속적인 개정과 보완은 임상 현장에서 매우 중요한 과제로 여겨진다.^{2,3)}

한국형 양극성 장애 약물치료 지침서(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)는 국내 임상 현실에 부합하는 치료 전략을 제시하기 위해 2002년 처음 개발되었고,⁴⁾ 이후 매 4년마다 개정 작업을 진행하였으며 2022년 5번째 개정 작업을 완료하였다. KMAP-BP는 양극성 장애에 대한 임상 경험이 풍부한 국내 정신건강의학과 전문의들의 집단적 합의를 기반으로 하여 실용성과 신뢰도를 동시에 갖춘 지침서로 평가받고 있다.⁵⁻⁹⁾ 질병 자체의 임상 양상이 매우 다양하고 그 치료법이 통일되지 않은 양극성 장애의 임상 진료에 있어서 지침서의 활용은 서로 다른 임상 수련 배경, 주어진 진료 상황, 사회문화적 요인 등에 의해 발생할 수 있는 진료의 편차를 줄여주는 역할을 한다.

이번 6번째 개정판인 KMAP-BP 2026은 이전 연구 결과와의 원활한 비교를 위하여, 지침서의 형태는 전문가 합의 지침서 형태를 유지하고 국내외 근거를 확보할 수 있는 연구 결과를 보완적으로 추가 기술하는 과정을 포함하였다. 본 연구에서는 KMAP-BP 2026에서 제시된 급성 우울 삽화의 치료 전략을 중심으로, 치료 선택의 기준, 권고 수준, 그리고 KMAP-BP 2022¹⁰⁾와의 비교를 통해 나타난 주요 변화와 그 임상적 함의를 종합적으로 고찰하고자 한다.

방 법

설문지 구성 및 평가 척도

설문지의 구성은 1) 조증/경조증 삽화, 2) 우울 삽화, 3) 혼재성 양상, 4) 급속 순환형, 5) 유지 치료, 6) 안전성, 비순응 및 특수상황, 7) 공존 신체 질환 및 임신 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 50문항, 195개의 세부 문항으로 구성하였다. 우울 삽화의 경우 총 11문항으로 구성하고, 우울 삽화를 경도 및 중등도, 정신병적 양상을 동반한/동반하지 않은 심한 우울 삽화의 3가지 형태로 나누어 1단계, 2단계, 3단계 치료전략과 적절한 약물 선택, 비약물학적 생물학적 치료, 전기경련치료(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)의 적용 시점, 항우울제의 선택, 1형과 2형 양극성 장애의 치료 전략, 장기 지속형 주사제(long-acting injection, 이하 LAI) 비정형 항정신병약물 사용의 고려 시기에 관한 질문을 포함하였다.

약물 선택과 치료 전략의 적합성을 평가하기 위해 이전 개정판과 동일하게 RAND corporation 9점 척도 수정판을 사용하였다. 검토위원에게 ①부터 ⑨까지 9점 척도(9점: 매우 적절한 치료; 7-8점: 대개 적절한 치료; 4-6점: 확실하지 않음; 2-3점: 대개 부적절한 치료; 1점: 매우 부적절한 치료)를 사용하여 각 치료의 적절성을 평가하도록 하였다. 각 항목에 대한 평가 시 전문가 검토위원들이 치료의 효능과 내약성 측

면을 모두 고려하여 이상적으로 바람직한 선택을 하도록 하였다. 해당 항목에 대한 경험 또는 근거가 부족하거나 기타 이유로 판단을 보류하는 경우는 설문 응답 중 'un (unsure or undecided)' 항을 선택하도록 하였다.

설문에서 약물의 종류 구분은 다음과 같은 원칙으로 하였다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, lurasidone, 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.

검토위원회의 구성

이전 연구에 참여하였던 국내 기분장애 전문가를 우선 포함하여 최근에 기분장애 관련 연구를 활발히 하거나 기분장애 임상 경험이 뛰어난 전문가를 실무위원회에서 추가로 선정하여 총 90명의 국내 전문가에게 의견을 구하였다. 이 중 67명(74.4%)이 응답하였으며, 이 중 대학병원에 근무하는 전문가는 44명(65.7%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원에 근무하는 전문가는 13명(19.4%), 개원의는 10명(14.9%)이었다.

평가척도 점수의 자료 분석

검토위원들이 평가한 각 항목의 점수는 3개의 범주(①-③, ④-⑥, ⑦-⑨)로 구분한 뒤, 범주 간 분포 차이를 확인하기 위해 χ^2 검정을 수행하였다. KMAP-BP 2022와 동일하게, 각 선택 항목에 대해 평균값과 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 산출하였고, CI의 하한값을 기준으로 치료 권고 수준을 1차(first-line), 2차(second-line), 3차(third-line) 치료 전략(또는 선택약물)으로 분류하였다. 구체적으로, 하한값이 6.5 이상이면 1차, 3.5 이상 6.5 미만이면 2차, 3.5 미만일 경우 3차로 정의하였다. 특히 '최우선 치료(treatment of choice)'는 1차 치료전략에 포함되면서 과반수 이상의 평가자가 9점으로 응답한 경우로 정의하였다. 또한 각 문항별로 응답 분포의 일관성을 평가하기 위해 χ^2 검정을 추가로 시행하였다. 이때, 세 범주에 걸쳐 응답이 무작위로 분산되고 유의확률(p)이 0.05를 초과하는 경우, 해당 항목은 '컨센서스 없음(no consensus)'으로 정의하였다. 각 선택항목에 대한 결과값을 바탕으로 주요 임상 상황에서의 치료 전략을 지침표(guideline table)로 정리하였다.

약물 치료 알고리즘의 제작

치료전략 및 각 문항 결과를 바탕으로 하되 국내외 문헌

검토 결과와 비교하였고, 분석 결과 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치될 때는 몇 차례의 실무위원 회의를 거쳐 약물치료 알고리즘을 1) 정도 및 중등도, 2) 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화, 3) 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화로 구분하여 제작하였다(그림 1).

결 과

양극성 우울 삽화의 1단계 약물 치료전략

경도와 중등도의 우울 삽화에 대한 1단계 치료전략으로 기분조절제, 비정형 항정신병약물, 또는 lamotrigine 단독치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, lamotrigine과 비정형 항정신병약물 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료를 1차 전략으로 권고한다. 정신병적 양상을 동반하지 않는 심한 우울 삽화에는 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 또는 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료를 1차 전략으로 권고한다. 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 최우선치료로, 비정형 항정신병약물 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료를 1차 전략으로 권고한다(표 1).

정신병적 양상을 동반하지 않는 우울 삽화의 단독치료에서 lamotrigine과 기분조절제 중에서는 lithium만을 1차 약물로 권고하고 carbamazepine은 2차 약물로 고려한다. Valproate는 1차 약물 범위이나 컨센서스를 이루지는 못하였다. 병합치료에서는 lamotrigine과 기분조절제 중에는 lithium과 valproate를 1차 약물로 권고하고 carbamazepine은 2차 약물로 고려한다. 그리고, 단독 또는 병합치료 시 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, olanzapine, quetiapine과 함께 lurasidone을 1차 약물로 권고한다. 정신병적 양상을 동반한 우울 삽화의 단독치료에서는 기분조절제 중에 lithium을 1차 약물로 권고하고, 나머지 valproate와 carbamazepine 그리고 lamotrigine은 2차 약물로 권고한다. 병합치료에서는 lamotrigine과 기분조절제 중에 lithium과 valproate를 1차 약물로 권고하고 carbamazepine은 2차 약물로 고려한다. 그리고, 단독 또는 병합치료 시 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, olanzapine, quetiapine과 함께 lurasidone을 1차 약물로 권고한다(표 2).

다른 약물과의 병합치료 시에 각 항우울제의 적절성을 평가한 결과에서는 bupropion만 유일하게 1차 치료로 고려하고, 대부분의 항우울제(paroxetine, duloxetine, milnacipran, venlafaxine, desvenlafaxine, agomelatine, esketamine, mir-

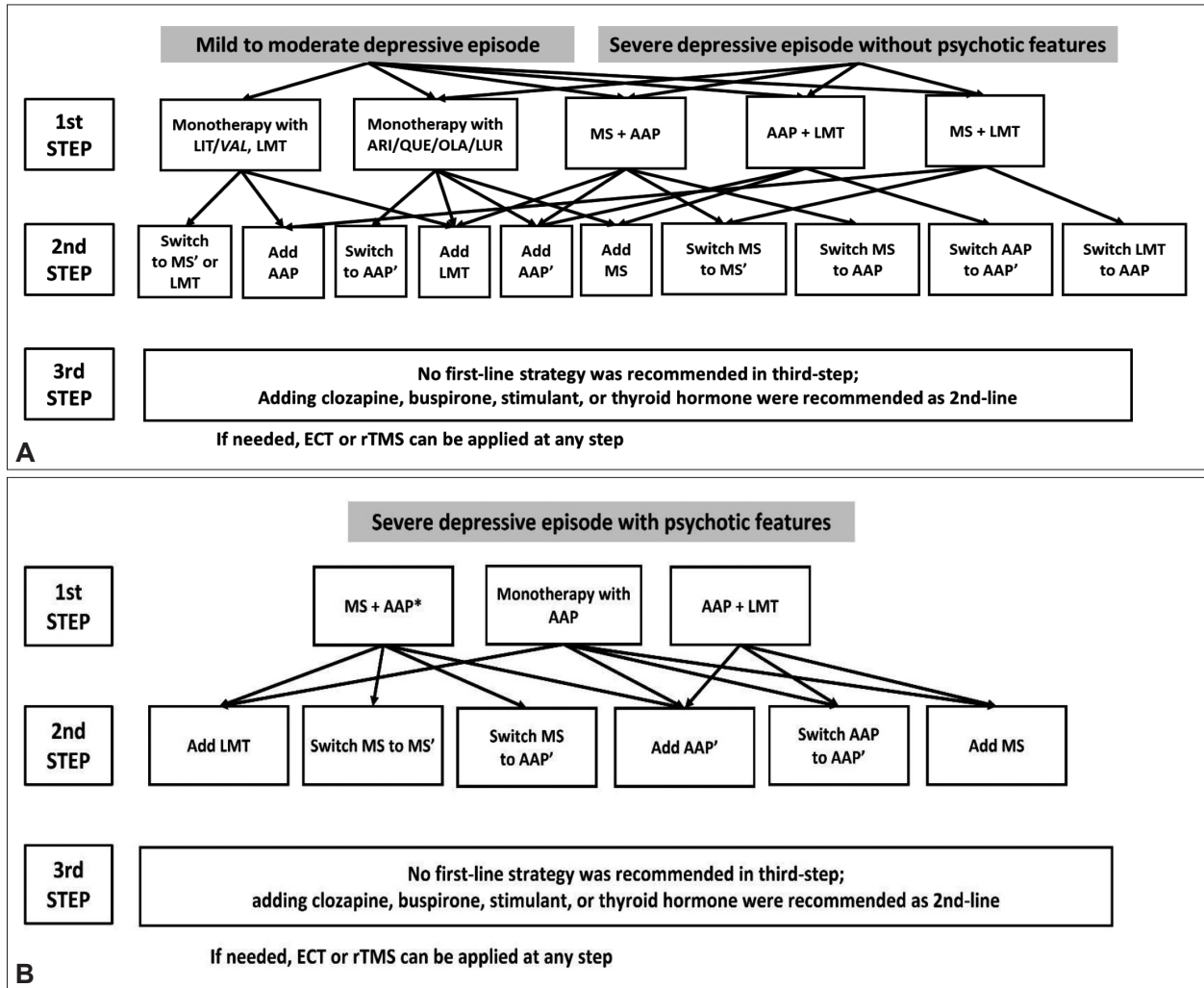


Fig. 1. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2026: depressive episode. A: Depressive episode without psychotic features. B: Depressive episode with psychotic features. "Non-consensus" is italicized. *treatment of choice. LIT, lithium; VAL, valproate; LMT, lamotrigine; ARI, aripiprazole; QUE, quetiapine; OLA, olanzapine; LUR, lurasidone; MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, lurasidone, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; MS', alternate mood stabilizers; AAP', alternate atypical antipsychotics; ECT, electroconvulsive therapy; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation.

tazapine, tianeptine, vortioxetine)는 2차 약물로 고려한다. 컨센서스를 이루지 못하였으나, escitalopram은 1차 약물 범위에, fluoxetine과 sertraline은 2차 약물 범위에 포함되었다.

양극성 우울 삽화의 2단계 약물 치료전략

경도-중등도 우울 삽화에 대하여 기분조절제, 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine을 이용한 단독치료에 효과가 없는 경우에는, 사용하지 않았던 종류의 약물로 교체하거나 추가하는 전략(예를 들면 기분조절제를 사용한 경우 비정형 항정신병약물이나 lamotrigine을 추가하고, 비정형 항정신병약물을 사용한 경우에는 기분조절제나 lamotrigine을 추가)을 1차 전략으로 권고한다. 비정형 항정신병약물에 무반응

또는 부분적 반응의 경우 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 전략으로 권고하고, 기분조절제의 경우에는 두 가지 기분조절제 병합치료는 2차 전략으로 권고한다.

심한 우울 삽화에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 반응이 없었던 경우에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 추가, 기분조절제를 다른 기분조절제로, 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 기분조절제는 lamotrigine으로 교체하는 것을 1차 치료로 권고한다. 부분적 반응을 보인 경우에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물, 혹은 기분조절제를 추가하거나 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체 또는 기분조절제를 lamotrigine으로 교체하는 것을 1차 치료로 권

Table 1. Initial treatment strategies for bipolar depressive episode

Severity of episode	First-line	Second-line
Mild to moderate depressive episode	MS monotherapy LMT monotherapy AAP monotherapy MS+AAP AAP+LMT MS+LMT	MS+AD AAP+AD
Severe depressive episode without psychotic features	AAP monotherapy MS+AAP AAP+LMT MS+LMT	MS monotherapy LMT monotherapy MS+AD AAP+AD
Severe depressive episode with psychotic features	MS+AAP* AAP monotherapy AAP+LMT	MS monotherapy LMT monotherapy AAP+AD MS+AD MS+LMT

*treatment of choice. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; LMT, lamotrigine; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, lurasidone, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; AD, antidepressant.

Table 2. Initial choice of mood stabilizer and atypical antipsychotics as monotherapy or combination therapy for bipolar depressive episode

Clinical features	Treatment strategy	First-line	Second-line
Depressive episode without psychotic features	Monotherapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate†	Ziprasidone
		Aripiprazole	Other AAP
		Lurasidone	
		Olanzapine	
		Quetiapine	
	Combination therapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate	Ziprasidone
		Aripiprazole	Other AAP
		Lurasidone	
		Olanzapine	
		Quetiapine	
Depressive episode with psychotic features	Monotherapy	Lithium	Carbamazepine
		Aripiprazole	Lamotrigine
		Lurasidone	Valproate
		Olanzapine	Risperidone
		Quetiapine	Ziprasidone
			Other AAP
	Combination therapy	Lithium	Carbamazepine
		Lamotrigine	Risperidone
		Valproate	Ziprasidone
		Aripiprazole	Other AAP
		Lurasidone	
		Olanzapine	
		Quetiapine	

†non-consensus. Other AAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone, and zotepine.

고한다. 심한 우울 삽화에서 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료에 반응이 없는 경우에는 비정형 항정신병약물을 교체하거나 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 치료로 권고하며, 부분적 반응의 경우에는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 추가, 혹은 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체할 것을 1차 치료로 권고한다. 기분조절제와 항우울제 병합치료에 반응이 없다면 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 추가, 기분조절제를 lamotrigine이나 다른 기분조절제로 교체하는 것을 1차 치료로 권고하며, 부분적 반응을 보인 경우에는 비정형 항정신병약물, lamotrigine 혹은 기분조절제를 추가하거나, 기존의 기분조절제를 lamotrigine으로 변경하는 것을 1차 치료로 권고한다. 기분조절제와 lamotrigine 치료에 반응이 없는 경우라면 비정형 항정신병약물을 추가하거나 lamotrigine을 비정형 항정신병약물로 교체하는 것, 기분조절제를 다른 기분조절제로 교체하는 것을, 그리고 부분적 반응의 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 치료로 권고한다.

정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에서 비정형 항정신병약물과 항우울제 병합치료에 반응이 없는 경우에는 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체하거나 기분조절제, 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine을 추가하는 것을 1차 치료로 권고하고, 부분적 반응을 보인 경우에는 기분조절제, lamotrigine 혹은 비정형 항정신병약물 추가를 1차 치료로 권고한다.

양극성 우울 삽화의 3단계 약물 치료전략

심한 우울 삽화가 2단계 치료에도 반응이 불충분할 때의 치료 전략에 대해 1차로 권고하는 치료 전략은 없다. Clozapine 추가 또는 교체, buspirone 추가, 갑상선 호르몬과 정신자극제 추가는 모두 2차 전략이었다.

양극성 우울 삽화에서 ECT 적용 시점

ECT는 자타해의 위험성 등을 평가하여 언제라도 시행할 수 있겠으나 그러한 위험성이 없다고 가정할 때 어떤 시점에서 ECT 시행을 고려하는 것이 적절한가에 대하여 질문하였다. 그 결과 67명의 전문가 검토위원 중에서 1명(1.5%)이 1단계 약물치료 후, 19명(28.4%)이 2단계 후에, 47명(70.2%)이 3단계 치료 후에 고려한다고 응답하였다.

양극성 우울 삽화에서 항우울제의 선택

전문가 검토위원들은 효능(efficacy)을 고려할 때 escitalopram, bupropion, desvenlafaxine을 추천했고, 안정성(safety)

를 고려할 때, bupropion, escitalopram, agomelatine을 추천했다. 효능과 안정성 2가지를 동시에 고려했을 때는 bupropion, escitalopram, sertraline을 추천했다.

1형과 2형 양극성 우울증의 치료전략

1형과 2형 양극성 우울증의 치료 전략은 다르게 한다는 응답이 다수였다(45명, 67.2%). 2형 양극성 우울증의 1단계 치료 전략으로는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다.

양극성 우울 삽화에서 LAI 비정형 항정신병약물의 사용

최근 소개된 비정형 항정신병약물 LAI를 어느 단계에 사용하는 것이 적절할까를 질문하였다. 질문은 1, 2, 3단계의 약물 단독치료 후 또는 1, 2, 3단계로써 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 후인 6가지 중에서 선택하도록 질문하였다. 그 결과, 2단계 혹은 3단계에서 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 병합치료를 적용하는 것을 1차 전략으로 고려한다. 그리고 모든 단계에서 단독치료로 적용하는 것은 2차 전략으로 고려한다.

양극성 스펙트럼 장애의 진단 및 치료

주요 우울 장애 환자 진료 시 양극성 장애의 경향을 의심하게 하는 양극성 스펙트럼 장애의 가능성이 있을 때, 치료적 선택을 다르게 하는지 여부를 조사하였다. 그 결과 양극성 스펙트럼 장애와 주요 우울장애의 치료 전략을 다르게 한다는 응답이 89.6% (60명)로 우세했다. 치료 전략으로는 비정형 항정신병약물 단독치료 또는 기분조절제와 항우울제 병합치료, 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료를 1차 전략으로 권고하며, 기분조절제나 항우울제 단독치료는 2차 전략으로 고려한다.

고 찰

본 연구에서는 KMAP-BP 2026을 기반으로 양극성 장애 우울 삽화의 치료 전략에 대한 최신 전문가 합의와 치료 권고안을 분석하였다. 이번 개정판 결과는 급성 우울 삽화의 치료 전략과 선택 약물에 있어서 이전 지침서들과 비교하여 전반적으로 큰 차이는 없으나, 몇 가지 측면에서 나타난 차이점과 관련된 고려 사항들에 대해 논의해 보고자 한다.

우선 가장 큰 변화는 양극성 장애 급성 우울 삽화의 약물 치료에 있어서 비정형 항정신병약물 사용에 대한 선호도의

증가를 들 수 있겠다. 비정형 항정신병약물 단독치료는 과거에는 정신병적 양상을 동반하지 않는 경도 및 중등도 우울 삽화에만 1차 전략이었으나, 이번 개정판에서는 경도, 중등도 및 심한 우울 삽화 모두에서 1차 전략으로 선호도가 높아졌다.¹⁰⁾ 약물 선택에 있어서는 olanzapine, quetiapine, aripiprazole과 더불어 2024년 8월부터 국내 시판이 허가되어 이번 개정판에서 새롭게 추가된 lurasidone이 1차 약물로 추천되었다. 과거 소개된 외국의 여러 가이드라인의 경우 비정형 항정신병약물 단독치료는 급성 우울 삽화의 1차 치료로 권고된 바가 있다. 국제정신약물학회 가이드라인(The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults, 이하 CINP-BD 2017)은 lurasidone 또는 quetiapine 단독치료만을 1차 치료로 권고하였다.¹¹⁾ 호주-뉴질랜드 가이드라인(The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders, RANZCP 2020)은 기분조절제(lithium, lamotrigine, valproate) 또는 비정형 항정신병약물(quetiapine, lurasidone, cariprazine) 단독치료를 권고하면서 기분조절제를 비정형 항정신병약물보다 우선적으로 고려하였다.¹²⁾ 캐나다 가이드라인(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders, 이하 CANMAT 2023)에서도 유사하게 quetiapine, lurasidone, cariprazine, lithium, lamotrigine 단독치료가 1차 치료로 포함되었다.¹³⁾ 국내 가이드라인에서 aripiprazole 단독치료가 1차 치료로 선호되는 점은 비정형 항정신병약물 병합치료를 3차 약제로 제시하는 CANMAT 2023 등의 해외 지침과는 차별화되는 지점이다.¹³⁾ 이는 다수의 연구를 종합한 메타분석에서 보고된 양극성 우울증에서 aripiprazole의 잠재적 효과와 더불어,¹⁴⁻¹⁶⁾ 한국 임상 현장에서 저용량 aripiprazole의 항우울 효과에 대한 긍정적인 경험과 처방 경향이 반영된 결과로 풀이된다. 최근 국내 연구자를 중심으로 양극성 우울 삽화에 대한 aripiprazole의 병합치료의 효과를 입증하기 위한 대규모 무작위 이중맹검 대조군 연구가 완료되고 현재는 데이터 분석이 진행되고 있다. 그 결과를 통해 aripiprazole 사용 권고에 대한 보다 객관적인 근거를 보완할 수 있을 것으로 기대된다. 그 외 국내에서는 아직 사용을 하지 못하고 있지만 cariprazine의 경우에도 최근 세 건의 무작위 대조시험 결과를 근거로 CANMAT 2023에서는 새롭게 1차 치료로 상향된 바 있고,^{13,17)} 2차 치료로 권고된 lumateperone의 경우에도 최근 무작위 임상시험에서 양극성 우울 삽화에 대해 위약 대비 우수한 항우울 효과와 양호한 안정성을 보였다.^{18,19)} 이러한 신약에 대한 연구 결과와 국내 도입 가능성 등은 향후 양극성 우울 삽화의 치료를 위

한 비정형 항정신병약물 단독치료에 대한 국내 임상 의들의 기대를 높이는 부분이다.

이렇듯 비정형 항정신병약물의 선호도가 증가한 부분과 더불어 급변 개정판에서는 기분조절제의 선호도가 낮아진 경향이 있는데, 초기 치료에 불충분한 반응을 보였을 때 그러한 특징이 더욱 두드러진다. KMAP-BP 2022에서는 경도 및 중등도 우울 삽화에서 기분조절제 단독치료에 부분적 반응을 보이는 경우 다른 기분조절제를 추가하는 치료가 1차 치료 전략이었으나,¹⁰⁾ KMAP-BP 2026에서는 2차 전략으로 그 선호도가 낮아졌다. 반면, 비정형 항정신병약물 단독치료에 반응이 없는 경우에 다른 비정형 항정신병약물 추가는 2차에서 1차 치료 전략으로 선호도가 증가하였다. 유사하게 심한 우울 삽화의 경우에도 두 가지 비정형 항정신병약물의 사용과 기존의 기분조절제를 lamotrigine 또는 비정형 항정신병약물로 교체하는 전략의 선호도는 증가하였으나, 두 가지 기분조절제 사용의 선호도는 낮아졌다.

Lamotrigine에 대한 선호도는 이전 지침서와 유사하게 유지되었다. Lamotrigine은 양극성 우울 삽화 치료 후 유지 치료제로 허가를 받았고, 단독치료의 효과에 대해서는 논란이 있다. 4개의 이중맹검 무작위 임상 시험에서 주요 결과 변수에서 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았다.²⁰⁾ 그러나 이후 연구에서는 초기 연구의 lamotrigine 용량 설정 문제와 유효 용량 도달을 위한 긴 증량 기간을 충분히 반영하지 못한 짧은 연구 기간이 효과를 과소평가했을 가능성을 제기하였다. 또한 이후 시행된 네트워크 메타 분석 연구 결과들에서 보고된 효과와 우수한 안전성 및 내약성을 종합적으로 고려할 때, lamotrigine의 권고는 이러한 임상적 장점을 반영한 것으로 해석된다.^{21,22)} 반면 이번 개정판에서 valproate 단독치료에 대해서는 선호도는 낮아졌다. KMAP-BP 2022에서 단독 또는 병합 치료 시 1차 약물이었던 valproate가 KMAP-BP 2026에서는 컨센서스를 이루지 못하였거나 2차 약물로 권고되었다. 외국의 가이드라인의 경우에도 valproate는 항우울 효과에 대한 증거가 제한적이라는 이유로 CANMAT 2023에서는 2차, CINP-BD 2017에서는 3차 치료로 제시된 바 있다.^{11,13)} 특히, valproate의 안정성 측면, 즉, 간독성, 체중 증가, 대사 이상, 진정 효과, 탈모 등 다양한 부작용이 보고되어 있으며, 장기 사용 시 대사증후군 위험 증가와 관련될 수 있다. 특히 내분비 및 생식 건강에 미치는 영향으로 인해 주요 가이드라인에서는 가임기 여성에서 valproate 사용 시 위험-이득 평가를 신중히 수행하고, 가능한 경우 대체 약물을 우선 고려할 것을 권고하는데, 이러한 부분도 결과에 영향을 미쳤을 수 있겠다.²³⁾

급변 개정판에서도 항우울제 사용에 대해서는 이전 지침

서의 결과와 유사하였는데, 중증도에 상관없이 항우울제 병합치료는 2단계 치료전략으로 권고되었다. 다만, 다른 약물과의 병합치료 시 각각의 항우울제의 적절성을 평가한 질문에서 KMAP-BP 2022에서는 2차 약물이었던 bupropion이 1차 약물로 권고된 차이점이 있다. 양극성 우울증에 대한 항우울제의 사용 논란은 여전히 지속되고 있다. 조증이나 급속순환으로의 전환 위험성 증가, 자살 위험성 증가 등의 회의적인 주장도 많이 있지만, 반면에 실제로 항우울 효과가 있거나, 예상보다 조증 전환 위험성이 높지 않고, 조기에 항우울제 사용이 이후의 예후에 도움이 된다는 옹호론도 있는 것이 현실이다.^{24,25)} 조증 전환 위험이 비교적 낮은 것으로 알려진 bupropion의 사용과, 되도록이면 항우울제 단독치료는 피하고 항우울제를 사용한다면 기분조절제나 비정형 항정신병약물과 병합치료를 하는 것이 바람직할 것이다.

그 외, 2단계 치료에도 반응이 부적절할 때 권고되는 1차 약물은 없었으며, clozapine 추가 또는 교체, buspirone, 갑상선 호르몬과 정신자극제 추가는 2차 전략으로 고려되었다. 이는 2018, 2022년과 동일한 결과이다. 또, ECT 도입에 대해서도 이전 지침서와 마찬가지로 충분한 약물치료 후에 적응을 고려하는 것이 일반적이나, 치료 초기에 증상이 매우 심하거나 자살의 위험이 높거나 신체적 질환이 동반되어 빠른 호전을 기대하는 경우에 약물치료의 단계에 관계없이 언제라도 임상가의 판단에 따라 시행할 수 있도록 권장하였다. KMAP-BP 2026의 67명의 전문가 검토위원 중에서 29.9% (20명)이 1-2단계 약물 치료 후에도 호전 없으면 ECT를 고려한다고 답하였고, 이는 2018년, 2022년과 유사한 수치이다.

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, KMAP-BP 2026은 무작위 대조군 연구나 체계적 문헌고찰 등 근거기반 방식이 아닌, 전문가 합의에 기반한 지침이라는 점에서 객관적 근거 수준에 한계가 있다. 이는 몇몇 항목에서 전문가 간 의견 불일치가 존재하거나, 최신 연구결과가 충분히 반영되지 못했을 가능성을 내포한다. 둘째, 치료 전략에 대한 평가 항목은 치료 효과뿐 아니라 내약성, 안전성, 실제 임상 적용 가능성 등을 종합적으로 고려하여 판단되었으나, 그 과정에서 평가자의 주관적 경험이 개입될 수밖에 없다는 점에서 편향 가능성이 일부 존재한다. 셋째, 본 지침서는 약물치료에 초점을 맞추어 권고안을 제시하고 있으므로, 양극성 장애 치료에서 필수적인 정신사회적 치료와 다학제적 접근의 중요성이 고려되지 않은 제한점을 가진다. 향후에는 이러한 점이 보완되고 국내 임상 환경의 변화와 새로운 근거의 축적에 따라 지속적으로 보완·개정될 것이며, 국내 양극성 장애 진료의 질 향상과 치료 전략의 발전에 기여할 것으로 기대한다.

결론

KMAP-BP 2026의 결과는 전반적으로 KMAP-BP 2022의 기본적인 치료 원칙과 큰 틀을 유지하면서도, 최근 국내 임상 환경의 변화와 약물 선택의 다양화, 그리고 안전성에 대한 임상가들의 인식 변화를 반영하고 있다. 양극성 우울 삽화의 치료에서는 비정형 항정신병약물의 역할이 더욱 확대되었으며, 단독치료 및 병합치료 모두에서 그 선호도가 증가하였다. 특히 최근 국내에 새롭게 도입된 lurasidone은 우울 삽화의 치료에서 1차 약물로 진입하여, 치료 옵션의 폭을 넓히는 데 기여할 것으로 전망된다. 다른 약물과의 병합치료 시 선호하는 항우울제로 bupropion만이 유일하게 1차 치료 약물로 상향 조정되었다. 반면, 기분조절제 중 valproate의 선호도는 상대적으로 감소하여, 특히 가임기 여성 환자에서의 안전성 문제를 고려한 임상적 판단이 반영된 것으로 추측된다.

중심 단어: 양극성 장애; 우울 삽화; 약물치료; 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2026.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Young-Eun Jung, Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Young-Eun Jung, Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Nak-Young Kim, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Project administration: Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Supervision: Jong-Hyun Jeong, Jeong Seok Seo, Duk-In Jon, Bo-Hyun Yoon, Moon-Doo Kim, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Young-Eun Jung. Writing—review & editing: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Young-Eun Jung	https://orcid.org/0000-0001-7608-0009
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
Sung-Hoon Yoon	https://orcid.org/0009-0000-1375-7414
Duk-In Jon	https://orcid.org/0000-0002-1565-7940
Sung-Yong Park	https://orcid.org/0000-0002-8685-620X
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Vin Ryu	https://orcid.org/0000-0003-4840-7400
Nak-Young Kim	https://orcid.org/0000-0003-0116-6283
Won-Seok Choi	https://orcid.org/0000-0003-1774-9504
MoonSoo Lee	https://orcid.org/0000-0003-0729-6943
Hyun-Ju Yang	https://orcid.org/0000-0001-8175-6122

Moon-Doo Kim <https://orcid.org/0000-0002-6441-630X>
 Bo-Hyun Yoon <https://orcid.org/0000-0002-3882-7930>

REFERENCES

- 1) Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Donovan SL. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):73-79.
- 2) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(4 Suppl):1-50.
- 3) 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.
- 4) 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. Korean
- 5) Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):846-855.
- 6) Shin YC, Min KJ, Yoon BH, Kim W, Jon DI, Seo JS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: second revision. *Asia Pac Psychiatry* 2013;5:301-308.
- 7) Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, Shim SH, et al. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder: third revision. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:493-506.
- 8) Woo YS, Bahk WM, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, et al. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2018 (KMAP-BP 2018): fourth revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:434-448.
- 9) 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.
- 10) Seo JS, Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, Yoon BH, Choo IH, et al. [Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: depressive episode]. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2022;61:123-132. Korean
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD guidelines for the treatment of bipolar disorder: summary and a 2023 update of evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2023;21:344-353.
- 14) Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:5-14.
- 15) Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs* 2013;27:515-529.
- 16) Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:43-52.
- 17) Martins-Correia J, Fernandes LA, Kenny R, Salas B, Karmani S, Inskip A, et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2024;362:297-307.
- 18) Calabrese JR, Durgam S, Satlin A, Vanover KE, Davis RE, Chen R, et al. Efficacy and safety of lumateperone for major depressive episodes associated with bipolar I or bipolar II disorder: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2021;178:1098-1106.
- 19) McIntyre RS, Durgam S, Huo J, Kozauer SG, Stahl SM. The efficacy of lumateperone in patients with bipolar depression with mixed features. *J Clin Psychiatry* 2023;84:22m14739.
- 20) Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, van der Loos ML, Gao K, Schaffer A, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr* 2016;21:403-418.
- 21) 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.
- 22) Yildiz A, Sifakis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2023;10:693-705.
- 23) Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;202:26-31.
- 24) El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM, Baldassano CF, Holtzman NS, Whitham EA, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2015;184:318-321.
- 25) Bahk WM, Jon DI. [Textbook of bipolar disorders. 4th ed]. Seoul: SigmaPress;2024. p.511-524. Korean