

1형 양극성 장애 환자에서 리튬과 발프로산의 장기간 치료 효과에 대한 후향적 평가: 2년 이상 치료받은 환자의 효과 비교

삼성서울병원 정신건강의학과,¹ 삼성생명과학연구소,² 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실³
안성우¹ · 양소영¹ · 최유진² · 홍경수^{1,2,3}

Long-Term Treatment Response to Lithium and Valproate in Patients with Bipolar 1 Disorder Treated More Than 2 Years : A Retrospective Study

Sung Woo Ahn, MD,¹ So-Yung Yang, MD,¹ Yujin Choi,² Kyung Sue Hong, MD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

²Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Objectives Treatment response of bipolar disorders (BDs) to long-term mood stabilizers maintenance has not been well explored because of complicated clinical and treatment courses. This study aims at investigating long-term clinical response of BDs to lithium and/or valproate in a naturalistic setting of a tertiary-care university-affiliated hospital.

Methods Subjects were 65 patients with bipolar I (BD-I) disorders who had been treated with lithium and/or valproate for more than two years at single bipolar disorder clinic. Long-term response to the best treatment based on treatment algorithms and the current clinical standard of care was retrospectively evaluated using the Alda Scale and the Clinical Global Impression Scale for use in bipolar illness (CGI-BP). Patients were classified into full responder and partial/non responder groups based on the total score of the Alda Scale with the cut-off score generated from the frequentist mixture analysis of the authors' previous study.

Results The mean duration of treatment with the index medication was 69.2 months. Baseline demographic and clinical characteristics were not different among three mood stabilizer groups (valproate, lithium, and combination groups). Twenty-one subjects were classified into full responder group (32.3%). Treatment response assessed by the Alda Scale and CGI-BP scores was not different between lithium and valproate groups. The Alda Scale scores were well correlated with the CGI-BP scores ($p < 0.05$).

Conclusions One third of the patients showed a full response to the long-term lithium and/or valproate treatment in BD-I. The degree of response was similar between lithium and valproate groups.

Key Words Bipolar disorder · Long-term treatment · Response · Lithium · Valproate.

Received: July 5, 2016 / Revised: August 23, 2016 / Accepted: October 4, 2016

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, MD

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3589, Fax: +82-2-3410-0050, E-mail: hongks@skku.edu

서론

양극성 장애는 (경)조증 삽화와 우울 삽화가 다양한 조합으로 반복해서 나타나는 질환이다. 조증기 및 우울기의 증상을 조절하기 위해서, 그리고 삽화의 재발을 예방하기 위해서 장기적인 약물 치료가 필요하다.¹⁻³⁾

양극성 장애의 약물치료에 대해서는 Korean Medication

Algorithm for Bipolar Disorder(KMAP-BP),²⁾ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT),³⁾ British Association for Psychopharmacology(BAP),¹⁾ The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)⁴⁾ 등의 알고리즘 및 가이드라인이 개발되어 있다. 이들 지침은 급성기 치료 및 유지기 치료에서 유사하며, 전 세계적으로 활용되고 있다. 그러나 이들 지침을 따르는 임상 현

장에서 장기간 약물 치료에 대한 효과와 반응 정도를 평가한 연구는 매우 제한적이다. 이는, 병에 두 가지 서로 다른 삽화와 관해기가 존재하며, 재발이 다양한 빈도로 반복되기 때문에 치료 결과 및 효과를 정의하기가 단순치 않기 때문이다. 치료 기간 동안 삽화의 종류나 효과 및 부작용에 따라 약물 변경이 흔히 일어날 수 있고, 다양한 약제들이 병용되는 경우가 많은 것 역시 연구가 어려운 원인으로 들 수 있다.^{5,6)} 양극성 장애 환자에서 장기간 유지 치료의 효능은 주로 리튬에 대해서만 제한적으로 평가되었으나, 여러 연구에서 대상군의 특성이나 평가된 치료 기간과 임상 지표가 일관되지 않아 결과를 직접 비교하기 어려웠다.⁷⁻¹¹⁾

이전의 연구들은 6개월 이상 치료받았던 환자군부터 평균 13.3년의 치료를 받은 환자군까지 다양한 기간 동안 치료받은 환자들을 대상으로 하였다.⁷⁾ Peselow 등¹²⁾의 연구에 따르면, 리튬 단독 치료에서 1년간 치료 시 83%의 재발율, 3년간 52%를, 그리고 5년 후에는 37%의 재발만을 막는 것으로 나타났다. 관해기가 존재하며, 재발의 빈도가 다양한 양극성 장애에 있어서 서로 다른 치료 기간의 예방적 효과를 본 연구들의 결과를 비교하는 것은 어려운 일인데, 그러므로 가능한 긴 기간 동안 치료를 한 이후에 평가하는 방법이 바람직할 것이다.

과거 연구에서의 평가 변수는 재발까지의 시간, 삽화 빈도, 기간, 중증도의 감소, 입원 기간의 감소 등의 지표 중 한 두 가지를 이용하였는데,⁷⁾ 이런 변수들은 질환의 다양한 치료 경과를 포괄적으로 반영하는 데에는 한계가 있다. 전반적 기능 평가 척도(Global Assessment of Functioning, GAF)¹³⁾ 혹은 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impressions Scale, 이하 CGI)¹⁴⁾ 또한 장기간의 치료의 평가에 사용되었는데,^{15,16)} 이들은 단일 시점의 단면 조사에 적합한 척도라는 한계점이 있다. 이러한 단편적, 단면적 평가의 한계를 극복하고자 Alda 등은 양극성 장애에서 리튬의 예방적 효과에 대한 후향적 평가 도구(Alda 척도)를 개발하였으나¹⁷⁾ Alda 등이 수행하는 약물 반응에 대한 유전 연구나¹⁸⁾ 약물 간 비교 연구¹⁸⁻²⁰⁾에만 제한적으로 사용되다가, 이후 Alda 척도는 2010년 리튬의 예방적 사용에 대한 약물유전체 연구 국제 컨소시엄(ConLiGen, A Consortium on Lithium Genetics)에서 연구 도구로 채택된 이후 그 사용이 점차 활발해지게 되었다.²¹⁻²⁶⁾ Alda 척도는 약물에 대한 임상적인 반응의 정도를 포괄적으로 평가하고, 해당 약물 효과의 판정에 이전 삽화의 횟수, 빈도, 치료 기간, 약물 순응도, 그리고 다른 약물 병용 여부를 보정함으로써 실제 임상 현장의 치료 과정을 잘 반영해 줄 수 있는 것이 특징이다.

ConLiGen 컨소시엄의 결과에 의하면 Alda 척도 총점 7

점 이상인 경우 반응군으로 정의하였으며, 반응군은 전체의 약 30% 정도를 차지하고 있었다.²⁷⁾ 이 척도를 이용하여 약물의 반응성을 조사한 다른 연구들도 진행되었으며, Garnham 등²⁰⁾의 연구에 따르면, 리튬을 사용한 환자군에서 치료의 반응율은 30%로, ConLiGen 컨소시엄과 유사하였다.

Garnham 등²⁰⁾의 연구에서 같은 기준을 적용할 때, 발프로산 사용군에서는 반응군이 13%로 리튬에 비하여 상대적으로 낮았으나, Kim 등¹⁸⁾의 한국인 대상 발프로산의 치료 효과에 대한 연구에서는 반응군이 45%로 높게 나타났다. 그러나 Kim 등¹⁸⁾의 연구에서는 리튬군이 없어 두 약물 간의 비교는 불가능하였다. 재발까지의 기간을 결과 변수로 생존 분석을 이용한 최근의 연구²⁸⁾에 의하면 리튬의 예방적 효과가 발프로산, 그리고 카바마제핀보다 높은 것으로 나타났다(중앙 생존 기간 : 각 81개월, 36개월, 42개월).

본 연구는 임상 지침에 근거하여 최선의 진료를 제공하는 치료 현장에서 양극성 장애의 장기 약물 치료 효과를 조사하는 것을 목적으로 하였다. 우리나라에서 가장 흔히 사용되는 리튬과 발프로산⁵⁾을 기준 약물로 선정하여 리튬 사용군, 발프로산 사용군, 리튬과 발프로산 병용군을 나누어 비교하였으며, 장기간의 예방적 효과를 평가하기 위하여 2년 이상 장기간 지속적으로 치료받은 환자를 대상으로 치료 반응을 평가하였다. 치료 반응은 Alda 척도와 양극성 장애 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impression Scale for use in bipolar illness, 이하 CGI-BP) 두 가지의 척도를 사용하였다.

방 법

연구 대상

2009년 3월부터 2015년 4월까지 삼성서울병원 정신과에서 입원 치료 및 외래 방문하는 환자 중 DSM-IV-TR 진단 기준(APA)¹³⁾을 통해 1형 양극성 정동장애로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 본 기관에서 리튬 혹은 발프로산 중 한 가지를 포함한 기분조절제로 2년 이상 지속적인 치료를 받은 18세 이상, 55세 이하의 성인 남녀 환자를 대상으로 의무기록 평가를 적용하여 후향적 및 단면적으로 약물 반응을 평가하였다. 대상군은 리튬 혹은 발프로산 이외에 다른 기분조절제 혹은 항정신병약물 등을 병용할 수 있었다. 다른 기질적 뇌질환(뇌졸중, 뇌전증, 뇌 종양 등)이 확인된 환자는 배제하였다. 본 연구는 삼성서울병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인을 받았다.

연구 도구

약물 반응성 평가는 Alda 척도와 양극성 장애 전반적 임상

인상 척도(CGI-BP)¹⁴⁾에 기초하여 작성하였다. 두 명의 정신과 의사(제1저자 및 환자의 주치의)가 개별적으로 평가한 후, 두 평가자의 논의를 거쳐 합의된 결과를 최종 점수로 정하였다. 질환의 발병 시기, 약물 시작 시기, 사용 중인 기분조절제의 종류 및 용량, 병용 약제 사용 유무, 약물 사용 이전과 이후의 삽화의 수, 내과적 병력 및 가족력, 계절성 및 월경 전 증후군에 대하여 후향적으로 평가하였다.

Alda 척도

Alda 척도는 약물 반응의 정도(Criterion A)에 대한 평가와 치료의 예방적 효과의 신뢰도(Criterion B) 평가로 이루어져 있으며, 총점은 A 점수와 B 점수의 차이로 계산한다. 약물 반응의 정도(A 점수)는 적절한 치료를 받은 기간 동안의 질병의 활성도를 측정하며, 0점(반응이 없음 : 삽화의 빈도, 기간, 중등도가 변화가 없거나 악화됨)부터 10점(완전한 관해 : 적절한 치료를 받는 동안 재발이 없으며 완전한 기능적 회복을 이룸, 잔존 증상이 없음) 사이의 점수를 주도록 되어 있다. 이러한 약물 반응 중 연구 대상이 되는 해당 치료에 의한 효과를 구분하기 위해 보정하는 점수가 B 점수이다. B 척도에서는 치료 이전의 삽화 수, 치료 이전의 삽화의 빈도, 치료의 기간, 안정적인 기간의 약물 순응도, 추가 약물 사용 여부 등을 평가하도록 되어 있는데, 이전 삽화의 수나 빈도가 많을수록, 치료 기간이 길수록, 약물 순응도가 높을수록, 추가 약물의 사용이 적을수록 해당 치료의 순수한 효과로 볼 수 있도록 구성되어 있다.

양극성 장애 전반적 임상 인상 척도(CGI-BP)

CGI를 양극성 장애에 맞춰 수정한 것으로¹⁴⁾ 예방적 약물 사용 기간의 질병의 중증도를 조증, 우울증, 전반적 질병 상태의 3가지 항목에 따라 7점 척도로 평가하며, 점수가 높을수록 질병의 중증도는 높은 것을 의미한다. 전반적 호전은 양극성 장애의 경과를 고려하여, 직전 단계에서의 변화, 가장 심했던 단계에서의 변화에 대하여 각각 조증, 우울증, 전반적 질병 상태의 3가지 항목에 따라 7점 척도로 평가하며, 4점을 기준으로 점수가 낮을수록 많은 호전을, 높을수록 많은 악화를 의미한다.

통계 분석

Alda 척도의 총점과 A 점수가 각각 CGI-BP의 항목과 연관되게 나타나는지 확인하기 위해 상관 분석을 시행하였다. 약물군별 차이를 평가하기 위하여 연속 변수의 비교에는 분산 분석(ANOVA) 검정을, 범주형 변수의 비교에는 χ^2 혹은 피셔의 정확 검증을 시행하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 23.0

windows 버전(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하며, 유의수준은 양측 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

연구에 참여한 65명 중 리튬 사용군은 19명, 발프로산 사용군은 35명, 두 가지 약물을 모두 사용한 군은 11명이었다. 연구 대상자는 평균 69.2개월(표준편차 33.4)의 기준 약물 사용 기간을 보였다. 약물 '반응군(full responder)'은 저자들의 이전 연구(Ahn 등 submitted)에서 빈도론적 혼합 분석(frequentist mixture analysis)을 통하여 산출, 'Alda 척도 5점 이상'으로 정의된 기준을 사용하였다. 4점 이하는 '부분 혹은 비 반응군(partial or non-responder)'으로 정의하였다. 65명의 전체 대상군의 Alda 척도 평균은 3.2점(표준편차 2.5)이었으며, 21명(32.3%)의 환자가 반응군에 속했다.

Table 1은 약물에 따른 인구학적, 임상적 특성을 보여주고 있다. 성별, 나이, 발병 당시 나이, 발병 후 기준 약물 사용까지의 기간, 첫 발병 당시의 삽화 종류, 기준 약물 사용 전 삽화 수, 정신과 질환 및 기분장애의 가족력과 기준 약물 사용 전 입원 횟수 등 대부분의 변수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 기준 약물 사용 기간은 세 군 간에 유의한 차이를 보였는데($p = 0.024$), Scheffe 사후 검정 상 발프로산 사용군이 리튬 및 발프로산 병용군에 비하여 기준 약물을 오래 사용하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.053$).

Alda 척도와 CGI-BP 간의 상관 관계는 Table 2에 기술되어 있다. CGI-BP의 질병의 중증도 척도 중 조증, 우울증, 전반적 평가와 Alda 척도의 총점, A 점수는 모두 유의한 상관 관계를 보이고 있었다($p < 0.001$). 직전 시기에서의 호전 척도와 질환의 가장 심각했던 시기에서의 호전 척도 또한 모두 Alda 척도의 총점과 A 점수와 유의한 상관 관계를 보이고 있었다($p < 0.05$). 구체적으로 상관계수를 살펴보았을 때, CGI-BP상 조증과 전반적인 호전 정도가 우울 삽화에서의 호전 정도보다 Alda 척도 점수들과 더 높은 상관도를 보였다.

Table 3은 각 약물군별 임상 반응의 차이를 보여주고 있다. Alda 척도의 총점은 세 군 간에 유의한 차이를 보이고 있다($p = 0.02$). 사후 검정 결과 리튬 사용군과 발프로산 사용군 간에는 차이가 없었고, 두 약물 병용군이 반응도가 낮아 발프로산 사용군과 유의한 차이를 보이고 있었다. A 척도에서는 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.11$). B 척도 총점은 리튬 및 발프로산 병용군이 발프로산 사용군에 비하여 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p = 0.05$). 치료 이전의 삽화의 빈도(B2)가 세 군 간에 유의한 차이를 보였으나($p = 0.04$), 사후 검정에서 모든 조합

간에 유의한 차이를 보이지 않았다. CGI-BP로 평가된 임상 반응은 모든 항목에서 세 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

Alda 척도의 총점을 기준으로 반응군을 평가하였을 때, 리튬 사용군과 발프로산 사용군 사이에는 반응군의 비율에 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 4)(각 31.6%, 40.0%, $p = 0.57$). 리튬 및 발프로산 사용군은 반응군이 9.1%로 다른 두 군에 비해 현저히 낮았다.

기분 증상의 조절을 위해 기준 약물과 병용한 약물(벤조다이아제핀 및 부작용 해소를 위한 약은 제외)은 Table 5에 기술되어 있다. 평가 시점에 대상군에서 가장 흔하게 병용 중인 약물은 퀴티아핀이었으며($n = 23, 35.4%$), 평가 시점에 항우울제 혹은 카바마제핀을 병용 중인 경우는 없었다. 다른 기분조절제 혹은 항정신병약물은 중복 사용이 가능하였으며, 사용 중인 환자는 리튬 사용군에서 94.7%, 발프로산 사용군

에서 94.3%, 병용군에서 100%였다. 세 군 사이에서 부가적인 약물 사용은 유의한 차이를 보이지 않았다(Fisher의 정확 검정, $p = 1.000$).

고찰

본 연구에서는 1형 양극성 장애 환자에서 전 세계적으로 가장 흔히 사용되는 기분 조절제인 리튬과 발프로산의 장기간 치료 효과를 평가하였다. 그 결과 리튬과 발프로산의 장기간 치료에 따른 예방적 효과는 차이를 보이지 않았다. 평가에 사용된 Alda 척도와 CGI-BP 척도는 서로 매우 유의한 상관 관계를 가지고 있었다.

Alda 척도를 이용한 치료 반응군은 Alda 척도 5점 이상으로 정의할 때, 리튬 사용군에서 31.6%, 발프로산 사용군에서 40.0%였다. Alda 척도를 사용한 다른 연구들과 비교 시, 본

Table 1. Comparison of baseline demographic and clinical data between medication groups (n = 65)

Variable	Lithium (n = 19) (a)	Valproate (n = 35) (b)	Both lithium and valproate (n = 11) (c)	Group difference	
				Statistics	p-value
Sex, male, n (%)	4 (21.1)	13 (37.1)	4 (36.4)	$\chi^2 = 1.557$	0.459
Age at study entry, years, mean (SD)	36.11 (9.56)	33.54 (6.28)	33.64 (8.34)	F = 0.725	0.488
Age at onset, years, mean (SD)	24.95 (7.44)	21.85 (5.57)	24.91 (8.95)	F = 1.635	0.203
Duration of illness until using the index mood stabilizer, years, mean (SD)	6.47 (6.63)	5.03 (3.84)	4.91 (3.81)	F = 0.633	0.535
Duration of index mood stabilizer treatment, months, mean (SD)	60.89 (33.87)	79.17 (33.54)	51.82 (20.50)	F = 3.986	0.024*
Polarity at the first episode, (hypo) manic, n (%)	13 (68.4)	19 (54.3)	6 (54.5)	$\chi^2 = 1.097$	0.578
Number of Episodes before using index mood stabilizer, mean (SD)					
Major depressive episodes	1.00 (1.09)	1.11 (1.05)	0.91 (0.83)	F = 0.193	0.825
Manic episodes	1.11 (0.81)	1.43 (1.01)	0.91 (0.94)	F = 1.566	0.217
Hypomanic	0.29 (0.59)	0.06 (0.24)	0.18 (0.41)	F = 2.197	0.120
Mixed episodes	0.53 (0.96)	0.18 (0.46)	0.82 (2.14)	F = 1.725	0.187
Family history of psychiatric disorders, n (%) [†]	13 (68.4)	17 (48.6)	6 (54.5)	$\chi^2 = 1.967$	0.374
Family history of mood disorder, n (%) [†]	7 (36.8)	9 (25.7)	4 (36.4)	$\chi^2 = 0.910$	0.634
Number of hospitalization before using index mood stabilizer treatment, mean (SD)	1.63 (1.30)	1.79 (0.99)	1.73 (1.49)	F = 0.105	0.900

* : based on Scheffe's method, $b > c$, $p = 0.053$, † : evaluated within second-degree relatives. SD : standard deviation

Table 2. Correlation between scores of the Alda Scale and Clinical Global Impressions Scale for use in bipolar illness (CGI-BP)

Alda Scale	CGI-BP								
	Severity of illness*			Change from preceding phase			Change from worst phase of illness		
	Mania	Depression	Overall	Mania	Depression	Overall	Mania	Depression	Overall
Total score									
Pearson's R	-0.572	-0.663	-0.699	-0.655	-0.325	-0.749	-0.617	-0.333	-0.731
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	< 0.001	< 0.001	0.007	< 0.001
A score									
Pearson's R	-0.738	-0.726	-0.817	-0.729	-0.292	-0.849	-0.698	-0.278	-0.815
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.018	< 0.001	< 0.001	0.025	< 0.001

* : reflects the time on current prophylactic medications

Table 3. Comparison of the treatment response scores between medication groups

Response score	Lithium (n = 19) (a)	Valproate (n = 35) (b)	Both lithium and valproate (n = 11) (c)	ANOVA	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	F	p-value
Alda Scale					
Total score	3.00 (2.67)	3.80 (2.37)	1.45 (1.75)	4.142	0.020*
A score	6.26 (2.23)	7.03 (1.76)	5.82 (1.25)	2.257	0.113
B score	3.68 (1.57)	3.26 (1.48)	4.55 (1.37)	3.174	0.049 [†]
B1 : baseline episode number	0.84 (0.77)	0.77 (0.55)	1.09 (0.83)	0.960	0.389
B2 : baseline episode frequency	0.89 (0.74)	0.54 (0.61)	1.09 (0.83)	3.344	0.042 [†]
B3 : treatment duration	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	–	–
B4 : compliance	0.26 (0.65)	0.37 (0.69)	0.73 (1.01)	1.423	0.249
B5 : additional medication	1.68 (0.58)	1.57 (0.74)	1.64 (0.81)	0.161	0.851
Clinical global impressions scale for use in bipolar illness					
Severity of illness					
Mania	2.37 (1.26)	2.11 (1.23)	2.27 (0.79)	0.302	0.741
Depression	2.58 (1.12)	2.23 (0.94)	3.00 (1.00)	2.641	0.079
Overall	2.74 (1.37)	2.51 (1.10)	3.18 (0.98)	1.395	0.256
Change from preceding phase					
Mania	2.00 (0.88)	1.89 (0.76)	1.91 (0.70)	0.132	0.877
Depression	2.89 (1.97)	2.14 (1.22)	3.00 (1.79)	2.073	0.134
Overall	2.16 (0.83)	1.97 (0.71)	2.27 (0.65)	0.861	0.428
Change from worst phase of illness					
Mania	2.00 (0.88)	1.77 (0.73)	1.82 (0.75)	0.536	0.588
Depression	2.89 (1.97)	2.09 (1.22)	2.82 (1.83)	1.989	0.145
Overall	2.16 (0.83)	1.94 (0.68)	2.09 (0.54)	0.611	0.546

* : based on Scheffe's method, b > c, p = 0.022, † : based on Scheffe's method, c > b, p = 0.051, ‡ : statistically not different among three medication groups. SD : standard deviation

Table 4. Treatment response assessed by the Alda Scale

	Lithium (n = 19) (a)	Valproate (n = 35) (b)	Both lithium and valproate (n = 11) (c)	Statistics*	
	n (%)	n (%)	n (%)	chi-square	p-value
Full responders (TS ≥ 5)	6 (31.6)	14 (40.0)	1 (9.1)	FE	0.572
Partial/non responders (TS < 5)	13 (68.4)	21 (60.0)	10 (90.9)		

* : group difference between (a) and (b). FE : Fisher's exact test, TS : total score of Alda Scale

연구는 리튬군에서는 반응도에 차이를 보이지 않았으나, 발프로산군에서는 더 높게 나온 것으로 파악된다.¹⁸⁾²⁰⁾²⁷⁾

ConLiGen 컨소시엄의 결과에 따라²⁷⁾ Alda 척도 7점 이상을 반응군으로 정의한다면, 본 연구에서 반응군은 리튬에서 21.1%, 발프로산에서 11.4%였고, 리튬 및 발프로산 병용군에서는 여기에 해당하는 환자가 없었다. 리튬의 경우, 사용 환자의 33%가 반응군에 속하는 ConLiGen 컨소시엄의 결과에 비해 낮은 반응률이다. 본 연구 대상군의 Alda 척도 총점 또한 리튬군에서 평균 3.0(표준편차 2.7), 전체에서 평균 3.2(표준편차 2.5)로 ConLiGen 컨소시엄 대상군의 평균 4.4(표준편차 3.1)보다 낮았다. 그러나 평균 A 점수는 리튬군에서 6.3(표준편차 2.2), 전체에서 6.6(표준편차 1.9)으로 Con-

LiGen 컨소시엄의 A 점수 평균 6.1(표준편차3.1)보다 높은 것으로 나타났다. 이는 본 연구 대상군의 B 총점이 높은 것이 영향을 준 것으로 생각된다. 본 연구에서는 2년 이상의 치료 기간을 가진 환자를 대상으로 하였기 때문에, B 점수 중 치료 기간에 관한 B3 척도가 평균 0(표준편차 0)으로 낮음에도 불구하고, 높은 B5 척도(병용약물 평가, 평균 1.6, 표준편차 0.7)로 인하여 B 점수가 높은 것으로 생각된다. 또한, 3차 의료기관에 지속적으로 진료를 받으면서 정신병적 증상을 경험한 환자가 86.2%로 Garnham 등²⁰⁾의 연구에서 보인 41.5%에 비하여 많고, 일생 동안 입원했던 경험이 대부분 있는 등(n = 60, 93.3%) 질병의 중증도가 높은 환자군이 많이 포함되어, 항정신병약물 혹은 다른 기분조절제의 병용률이

Table 5. Use of adjunctive medication ; antipsychotics, antidepressants, and other mood stabilizers

Category	Drug	Lithium (n = 19)	Valproate (n = 35)	Both lithium and valproate (n = 11)
		n (%)	n (%)	n (%)
Antipsychotics	Quetiapine (under 50 mg)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	Quetiapine (over 50 mg)	9 (47.4)	8 (22.9)	4 (36.4)
	Risperidone	1 (5.3)	6 (16.1)	3 (27.3)
	Olanzapine	4 (21.1)	3 (8.6)	1 (9.1)
	Ziprasidone	1 (5.3)	2 (5.7)	0 (0.0)
	Aripiprazole	3 (15.8)	3 (8.6)	2 (18.2)
	Paliperidone	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Clozapine	0 (0.0)	3 (8.6)	1 (9.1)
	Amisulpride	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (9.1)
	Blonanserin	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (9.1)
Antidepressants	Any antidepressants	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other mood stabilizers	Lamotrigine	1 (5.3)	4 (11.4)	0 (0.0)
	Carbamazepine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Each patients could use multiple adjunctive drugs

높은 것으로 생각된다.

발프로산의 경우, Alda 척도를 사용한 연구가 그동안 두 편 있었다.¹⁸⁾²⁰⁾ 발프로산 사용군의 Alda 척도 총점은 평균 3.8 (표준편차 2.4)로 Garnham 등²⁰⁾의 연구 대상군의 평균 2.3 (표준편차 2.9)보다 높았으며, Kim 등¹⁸⁾의 연구 대상군의 평균 5.2 보다 낮았다. Garnham 등²⁰⁾의 연구에서는 13%의 환자가, Kim 등¹⁸⁾의 연구에서는 45%의 환자가 반응군이었던 것에 비하여, 본 연구의 발프로산 사용군은 ConLiGen의 기준으로 Alda 척도 7점 이상을 반응군으로 정의할 때 11.4%를 보였다. 발프로산 사용군 또한 Kim 등¹⁸⁾의 연구에 비하여 높은 B 점수를 보였는데, Kim 등¹⁸⁾의 연구에서 12개월 이상 치료받은 환자군을 대상으로 한 것에 비하여 긴 기간 치료를 받아 왔으며, 정신병적 증상을 보인 환자군이 Kim 등¹⁸⁾의 연구에서 60.7%였던 것에 비하여 높은 등 발프로산 사용군 또한 중증도가 높은 것이 영향을 주는 것으로 생각된다.

리튬과 발프로산 두 약물군 간에는 투여 전 인구학적 임상적 특성의 차이가 나타나지 않아, 두 약물과 인구학적, 임상적 특성과의 유의미한 연관성은 없는 것으로 시사된다. 본 연구에서 반응성을 평가한 모든 지수에 대해서 리튬군과 발프로산 군은 차이를 보이지 않았다. 병용군의 경우 단일 약제로 치료받는 군에 비하여 반응군의 비율이 낮았으며 Alda 척도의 총점 또한 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 이는 어느 한 약제에 반응이 없을 시 다른 기분조절제를 병용을 하도록 하는 약물치료 가이드라인을 따른 결과로 해석된다.¹⁻³⁾ 세 약물 사용군 간에 Alda 척도의 총점 및 B 점수는 유의한 차이를 보이고 있으나 A 점수 및 전반적 임상 인상 척도는 차이를 보이지 않고 있다. Alda 척도 총점에 대한 사후 검정에서, 발프로산 사용군과 병용군만이 유의한 차이를 보이고

있었으며, 리튬 사용군과 발프로산 사용군은 모든 척도에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않고 있었다. 과거에 여러 국가의 1형 양극성 장애 환자를 대상으로 했던 Geddes 등²⁹⁾의 리튬과 발프로산의 재발 방지 효과에 대한 연구에서는 리튬 혹은 리튬과 발프로산 병용군이 발프로산에 비하여 재발을 방지하는 데 더욱 효과적인 것으로 나타났으며, 이러한 차이는 환자의 기본적인 중증도와 관계 없었고, 2년까지의 치료 기간 동안 유지되고 있었다. 그러나 이 연구는 2년 이하의 치료 기간을 가졌으며, 공개 실험으로 환자를 세 가지 약물군에 무작위로 배정한 점에서 본 연구와는 차이가 있었다. 현재의 진료 지침들은 약물의 반응이 부족할 때 새로운 약물을 추가하는 것을 권장하고 있으며, 초기 치료에서는 단일 기분 조절제의 사용을 권장하고 있다. 따라서 리튬 및 발프로산 병용군의 예후가 본 연구와 차이가 날 것으로 생각되며, 리튬과 발프로산의 병용 시 효능의 차이에 대하여는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

그동안 발프로산의 장기 치료 효과에 대한 연구는 리튬에 비하여 상대적으로 부족하였는데, 이는 많은 임상가들이 발프로산을 유지 치료에 사용함³⁾에도 불구하고 Food and Drug Administration(FDA) 승인을 받지 못한 것이 영향을 주고 있을 것으로 생각된다.³⁰⁾ 그러나 여러 임상 지침¹⁻⁴⁾에서는 발프로산을 유지 치료에 사용할 수 있도록 되어 있고, 유지 치료 시에 급성기 치료에서 사용하던 약물을 변경하는 것을 권장하지 않기 때문에, 급성기에 발프로산을 이용하여 치료받던 환자에게는 발프로산의 유지 치료는 실제로 많이 이루어지는 것으로 보인다. 최근 우리 나라에서 양극성 장애에 대한 처방 양상을 조사한 다기관 연구에 의하면, 발프로산은 양극성 장애 1형 환자의 외래 치료 초기에 58.2%, 유지 치료

방침에 61.2%를 사용하며, 기분조절제 단독 치료, 기분조절제와 항정신병약물 병용 등 모든 약물 치료 전략에서 가장 선호되는 치료 약제이다.⁹⁾ 따라서 발프로산의 장기 치료 효과에 대한 연구가 더 많이 필요한 실정이다.

본 연구에서 사용된 평가 척도 Alda 척도와 CGI-BP 소척도들은 상호 유사한 평가 결과를 보였다. 상관 분석에서 Alda 척도의 총점 및 A 점수는 모든 CGI-BP 척도와 매우 유의한 상관 관계를 보였다. 또한, 예상할 수 있는 바대로, 대부분의 전반적 임상 인상 척도는 B 점수를 보정한 Alda 척도의 총점보다는 보정하기 전의 A 점수와 상관계수가 더 높게 나타나고 있다. CGI-BP 소척도들 중 우울증으로부터의 호전 정도를 보는 척도의 점수가 조증으로부터의 호전 정도를 보는 점수에 비해 Alda 척도와 상관계수가 상대적으로 떨어졌다. 이러한 경향은 CGI 소척도들 간의 상관성 분석에서도 나타났는데(자세한 데이터 제시하지 않음), 이에 대한 해석은 본 연구의 결과만으로는 제시하기 어렵다. 본 연구는 몇 가지 한계점을 가진다. 첫째로, 상대적으로 적은 수의 환자가 포함되었다. 이는 통계적 검정력에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 둘째, 대상군이 3차 병원에서 2년 이상, 평균 5년 이상의 기간 동안 지속적인 치료를 받고 있는 환자로, 약물 치료의 영향으로 2년 미만의 치료를 받은 환자군이 제외되었을 수 있으며, 상대적으로 높은 중증도를 가진 환자군이 선택되었다고 볼 수 있다. 따라서 본 연구의 결과를 모든 1형 양극성 장애 환자에게 일반화하는 데에는 한계가 있을 것으로 생각된다. 셋째, 병용 약물의 사용이 많았다. 병용 약물의 사용은 치료 효과에 영향을 주기 때문에, 기준 약물의 치료의 순수한 효과를 평가하기 어렵게 만든다. 이는 Alda 척도의 B 척도를 통하여 보정되긴 하였으나, 병용 약물들의 영향을 완전히 배제할 수는 없었다. 넷째, 본 연구는 후향적 연구로 실제 자연 경과와는 차이가 있을 수 있다. 향후 생존분석 등을 이용한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, Alda 척도의 평가 시 두 명의 정신과 의사의 논의를 거쳐 합의된 결과를 최종 점수로 사용하였으나, 저자가 평가에 참여하여 향후 별도의 평가자에 의한 검증이 필요할 수 있겠다.

이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 기분조절제의 장기 치료 효과의 평가 및 약물간 비교에 중요한 정보를 제공하고 있다. 특히, 가장 흔하게 사용되는 기분 조절제인 리튬과 발프로산을 약물치료 가이드라인을 따라 사용한 환자군을 대상으로 하여 현재의 임상 상황을 잘 반영하고 있었다. 평균 5년 이상이라는 비교적 긴 기간 동안 좋은 순응도를 유지하는(B4의 평균 : 0.4, 표준편차 : 0.8) 환자군을 대상으로 하여, 장기간 약물 반응성의 신뢰도를 높이고자 하였다. 또한 두 가지 척도를 이용하여 반응성을 평가하였다. 향후

더욱 2형 양극성 장애를 포함, 다양한 특성의 환자를 대상으로, 일관된 기준을 이용하여 다양한 약물의 장기 치료 효과를 비교해 볼 필요가 있겠다.

결론적으로 평균 5년 이상 기분조절제를 사용하여 치료받은 환자군에서, Alda 척도와 CGI-BP를 이용한 치료 반응 평가에서 리튬 사용군과 발프로산 사용군은 유의한 차이를 보이지 않았다. 전체적으로 32.3%의 환자가 치료에 좋은 반응을 보였으며 Alda 척도는 CGI-BP와 음의 상관 관계를 보였다.

중심 단어: 양극성 장애 · 장기 치료 · 반응 · 리튬 · 발프로산.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23: 346-388.
- 2) Jeong JH, Lee JG, Kim MD, Sohn I, Shim SH, Wang HR, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2014: comparisons with other treatment guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11: 1561-1571.
- 3) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15: 1-44.
- 4) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154-219.
- 5) Baek JH, Ha K, Yatham LN, Chang JS, Ha TH, Jeon HJ, et al. Pattern of pharmacotherapy by episode types for patients with bipolar disorders and its concordance with treatment guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:577-587.
- 6) Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, et al. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 2006;57:660-665.
- 7) Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404-417.
- 8) Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010;62:8-16.
- 9) Rybakowski JK. Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings. *ACS Chem Neurosci* 2014;5:413-421.
- 10) Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry* 2015;20:661-670.
- 11) Maj M, Pirozzi R, Bartoli L, Magliano L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder with mood-incongruent psychotic features: a prospective study. *J Affect Disord* 2002;71:195-198.
- 12) Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilippo MP. Lithium prophylaxis of bipolar illness. The value of combination treatment. *Br J*

- Psychiatry 1994;164:208-214.
- 13) **American Psychiatric Association (APA)**. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
 - 14) **Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W**. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73:159-171.
 - 15) **Kusalic M, Engelsmann F**. Predictors of lithium treatment responsiveness in bipolar patients. A two-year prospective study. *Neuropsychobiology* 1998;37:146-149.
 - 16) **Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, et al**. Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1176-1186; quiz 1252-1253.
 - 17) **Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al**. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942-947.
 - 18) **Kim B, Kim CY, Lee MJ, Joo YH**. Preliminary evidence on the association between XBP1-116C/G polymorphism and response to prophylactic treatment with valproate in bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2009;168:209-212.
 - 19) **Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, et al**. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003;5:110-114.
 - 20) **Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, et al**. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord* 2007;104:185-190.
 - 21) **Chen CH, Lee CS, Lee MT, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, et al**. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2014;370:119-128.
 - 22) **Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al**. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016; 387:1085-1093.
 - 23) **Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, et al**. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics* 2011;12:1559-1569.
 - 24) **Kliwicky S, Chlopocka-Wozniak MARIA, Rudnicka E, Rybakowski J**. Efficacy of long-term lithium-treatment in bipolar disorder. *Farmakoterapia W Psychiatrii I Neurologii* 2014;1:5-13.
 - 25) **Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicky S, Akiskal KK, Akiskal HH**. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013;145:187-189.
 - 26) **Calkin CV, Ruzickova M, Uher R, Hajek T, Slaney CM, Garnham JS, et al**. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2015;206:52-57.
 - 27) **Manchia M, Adli M, Akula N, Arda R, Aubry JM, Backlund L, et al**. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS One* 2013;8:e65636.
 - 28) **Peselow ED, Clevenger S, IsHak WW**. Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; 31:218-223.
 - 29) **BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, et al**. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385-395.
 - 30) **Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P**. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2015.