

## 2024 한국형 범불안장애 치료지침: 초기 및 유지 약물치료 전략

김민경<sup>1</sup> · 서준호<sup>2</sup> · 박천일<sup>3</sup> · 안명희<sup>4</sup> · 이현아<sup>5</sup> · 장윤영<sup>6</sup> · 문은수<sup>7</sup> · 서호석<sup>8</sup> · 김 원<sup>6</sup> · 이경욱<sup>9</sup>

<sup>1</sup>차의과학대학교 정신건강의학교실, <sup>2</sup>연세대학교 원주의과대학 정신건강의학교실, <sup>3</sup>연세대학교 의과대학 정신과학교실,

<sup>4</sup>서울아산병원 건강의학과, <sup>5</sup>순천향대학교 의과대학 정신건강의학교실, <sup>6</sup>인제대학교 의과대학 정신건강의학교실,

<sup>7</sup>부산대학교 의과대학 정신건강의학교실, <sup>8</sup>서호석연세정신건강의학과, <sup>9</sup>가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실

### Korean Guidelines for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder 2024: Initial and Maintenance Treatment Strategies for the Pharmacological Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Min-Kyoung Kim<sup>1</sup>, Jun Ho Seo<sup>2</sup>, Chun Il Park<sup>3</sup>, Myung Hee Ahn<sup>4</sup>, Hyeon-Ah Lee<sup>5</sup>, Yoon Young Chang<sup>6</sup>,  
Eunsoo Moon<sup>7</sup>, Ho-Suk Suh<sup>8</sup>, Won Kim<sup>6</sup>, and Kyoung-Uk Lee<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, CHA Ilsan Medical Center, CHA University, Goyang,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>4</sup>Division of Psychiatry, Health Screening and Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan,

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul,

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Yangsan,

<sup>8</sup>Suh Hosuk Yonsei Psychiatry Clinic for Healthy Mind, Seoul,

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Uijeongbu, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** The Korean Association of Anxiety Disorders developed Korean guidelines for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) 2024. In this paper, we discussed the consensus among psychiatrists specializing in anxiety disorders, regarding initial and maintenance treatment strategies for pharmacological treatment of GAD in Korea.

**Methods :** The executive committee developed questionnaires on treatment strategies for patients with GAD, based on previous treatment guidelines and academic articles published internationally and in Korea. Sixty-two experts responded to the questionnaires. The consensus of expert opinions was classified into three categories (first-line, second-line, and third-line choices) using the chi-square test and 95% confidence intervals.

**Results :** Combination of antidepressants and anxiolytics was recommended as treatments of choice (ToC), and antidepressant single pharmacotherapy as first-line strategies for initial treatment of GAD. Several SSRI, SNRI, and mirtazapine were preferred from among many antidepressants, and, among anti-anxiety drugs, clonazepam, alprazolam, buspirone, and lorazepam were first preferred. In the case of maintenance treatment of GAD, antidepressant single pharmacotherapy was selected as ToC and first-line strategies. In addition, it was reported that the preference for atypical antipsychotics was high not only in the initial but also in the maintenance treatment stage as antidepressants and atypical antipsychotics combination treatment maintained the top second-line strategies. Patients were typically examined every four weeks during treatment, to review effectiveness and side effects of the drug. Pharmacotherapy was generally continued for one year or more.

**Conclusion :** This study is based on the clinical experience of Korean experts regarding pharmacological treatment strategies for patients with GAD, and it is expected to be helpful in presenting the basis and plan for GAD treatment in clinical practice. (Anxiety and Mood 2024;20(2):54-64)

**KEYWORDS :** Generalized anxiety disorder; Pharmacological treatment; Initial treatment; Maintenance treatment; Treatment guidelines; Expert consensus.

Received : October 21, 2024 / Revised : October 29, 2024 / Accepted : October 29, 2024

#### Address for correspondence

Kyoung-Uk Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel : +82-31-820-3055, Fax : +82-31-847-3630, E-mail : careformindbody@gmail.com

## 서 론

범불안장애(generalized anxiety disorder)는 스스로 조절할 수 없는 불안과 지나친 걱정이 지속되는 질환으로, 평균 유병율이 3%~5%까지 보고되고 있는 불안장애의 한 유형이다.<sup>1,2</sup> 과거 한국형 범불안장애 약물치료지침서(KMAP-GAD 2009)에서는 범불안장애의 높은 유병율에도 불구하고 진단이 잘 내려지지 않는 이유를 동반질환으로 인하여 범불안장애의 진단이 가려지고, 서서히 발병하기 때문에 장기간 치료없이 스스로 적응하여 생활하거나, 임상의의 범불안장애에 대한 진단 및 치료에 대한 인식 부족 등을 이유로 제시하였다.<sup>3</sup> 더불어 범불안장애의 인지적 특성과 지속성으로 인해 성격과의 구별이 어려우며, 동반된 신체증상으로 인해 타 진료과 진료를 우선함으로써, 대체적으로 진단이 늦어지는 경향에 따라, 범불안장애는 진단 시 그 증상의 심각도가 높고 만성적 경과를 보이는 경우가 많다.

최근 범불안장애 치료 가이드라인에서는 약물치료와 정신치료의 병용치료를 권장하고 있다. 정신치료는 경증에서부터 1차적으로 권고하는데, 이는 개별 핵심 증상을 타겟으로 적용하는데 도움이 되며, 이후 약물치료의 효과를 강화하고, 약물치료의 부작용을 감소시켜 치료 순응도를 유지하는데 도움이 된다고 알려져 있다.<sup>2,4,5</sup> 하지만, 국내 임상에서 마주하는 대부분의 경우, 진단 시점에서 이미 경증 이상의 중증도를 보이며, 사회적·직업적 기능저하를 동반한 경우가 많기에, 실제 약물치료가 기본이 되며, 초기부터 효과적인 약물치료 전략을 세우는 것이 환자의 치료반응 및 예후에 중요한 역할을 하고 있다.

최근 범불안장애 약물치료 연구 리뷰 결과, 성인 범불안장애 약물치료에서는 SSRI와 SNRI를 1차 약물치료로 권고하였고, buspirone, benzodiazepine, atypical antipsychotics, pregabalin 등을 2차 선택으로 권고하였으며, 소아청소년의 경우에는 SSRI를 1차 약물치료로 권고하며 동시에 정신치료를 통해, 항우울제 치료반응의 상승을 기대해 볼 수 있다는 결과를 제시하였다.<sup>4,6</sup> 하지만 범불안장애의 유병기간과 증상의 심각도, 치료의 유지기간 및 중단시기, 재발 등과 같은 임상적 특성이 다양하며, 이외의 임상환경의 차이를 고려할 때, 일관된 약물치료 가이드라인을 제시하기에는 현실적 어려움이 따르며, 개별적이고 단계적인 약물치료 적용이 필요하다는 결과를 제안하고 있다.

2009년 발표된 한국형 범불안장애 약물치료지침서(KMAP-GAD 2009)에서는 당시 국내 임상 여건을 반영하여 범불안장애의 약물치료 알고리즘을 제시한 바 있다.<sup>3</sup> 본 연구에서 진행된 '한국형 범불안장애 치료지침서 2024 개정판'에서는 국내 임상현황에 맞추어 최신 항우울제를 포함한 다양한 약물

을 최대한 포함하였고, 해외 가이드라인에서 제안하는 약물들도 국내 시판되는 경우 모두 포함하였다. 또한 해당 약물의 치료반응 평가를 위한 용량 및 기간과 더불어, 약물치료 종결을 결정하는데 필요한 요인 및 종결 결정 이후 중단까지의 기간 등을 추가로 조사하였다. 이를 통해, 10여년 이상 지난 현 시점에서 과거와의 비교 변화와 함께, 국내·외 최신 약물치료 현황을 반영한 범불안장애 약물치료 전략을 살펴보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 범불안장애 약물치료 설문 개발 방법

대한불안학회 산하 공황·범불안장애 연구회에서 '2024 한국형 범불안장애 치료지침서 개발위원회'를 구성하여 불안장애 전문가를 대상으로 설문을 개발하였다. '2009 한국형 범불안장애 약물치료 지침서(KMAP-GAD 2009)' 개발 이후 외국에서 발표된 임상지침서들과 국내외 학술 논문을 토대로 범불안장애의 약물치료 전략에 관한 문항을 개발하였으며, 특히 최근 10년간 발표된 Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group,<sup>6</sup> Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP),<sup>7</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP)<sup>4</sup>의 지침서를 기반으로 하였다. 설문지는 개발위원회에서 여러 차례 검토와 피드백을 거쳐 수정·보완되었으며, 최종적으로 국내 실제 임상 환경을 고려하여 최종 설문지를 완성하였다.

### 설문 내용

첫째, 범불안장애의 초기 약물치료 전략을 평가하였다. 항우울제, 항불안제, 비정형항정신병약물, 기타약물로 이루어진 4가지 범주의 조합을 구성하여 선택지로 제시하였다. 이후 각 범주별 구체적 약물 성분을 선택지로 제시하여 각 범주 내에서의 선호도를 파악하였다. 현재 시판중인 모든 약물을 최대한 포함시켰으며, 과거 지침서와 비교하여 국내 시판되지 않는 약물은 제외하였고 최신 약물까지 포함하였다. 둘째, 동일한 구성과 문항으로 유지 약물치료 전략 및 약물 선호도를 조사하였다. 셋째, 범불안장애 약물치료 용량 및 반응평가 요인을 조사하였다. 앞서 제시되었던 모든 선택 약물의 초기 시작용량과 유지용량, 최대 허용용량을 조사하였는데, 직접 사용하는 용량을 기준으로 작성하였고 사용하지 않는 경우는 배제하도록 하였으며, 약물의 효과가 없어 내약성으로 허용하는 한 최대한 올릴 수 있는 용량을 평가하도록 하였다. 또한, 평가를 위한 주요 요인과 평가 시기, 치료기간, 치료 종결 결정요인 및 종결시까지의 치료기간 등을 객관식 설문을 통해 조사하였다.



제'가 1차 선택이자 최우선 치료로 합의되었고, '항우울제 단독치료'는 1차 선택으로 합의되었다. '항우울제+비정형항정신병약물' 치료는 상위 2차 선택되었고, '항우울제+항불안제+비정형항정신병약물', '항우울제+기타약물', '항우울제+항불안제+기타약물', '항불안제 단독치료', '항우울제+항불안제+비정형항정신병약물+기타약물', '비정형항정신병약물 단독치료'는 하위 2차 선택으로 합의되었다(Table 1).

항우울제 선택에서는 SSRI 계열 항우울제와 milnacipran 을 제외한 SNRI 계열 항우울제, 그리고 mirtazapine이 1차 선택으로 합의되었다. Vortioxetine은 상위 2차 약물로 선택되었고, 이외agomelatine, milnacipran, bupropion, TCA 계열, tianeptine 항우울제는 하위 2차 선택으로 합의되었다(Ta-

ble 2). 항불안제 선택에서는 clonazepam, alprazolam, buspirone 및 lorazepam이 1차 선택으로 합의되었고, diazepam 이 상위 2차, bromazepam이 하위 2차 선택으로 합의되었다 (Table 3). 초기 치료에서 Benzodiazepine계 항불안제 병합 투여의 가장 적절한 기간을 묻는 질문에는 8주(28.13%), 4주 (23.44%), 12주(17.19%), 지속적 사용(14.06%), 6주(10.94%), 2주 (6.25%) 등의 순으로 응답하였다. 비정형 항정신병약물 선택의 경우, aripiprazole과 quetiapine이 1차 선택으로 합의되었다. olanzapine, risperidone, amisulpride는 2차 선택으로 합의되었다(Table 4). 기타약물 선택의 경우, propranolol이 1차 선택으로 합의되었으며, 이외의 경우 pregabalin, gabapentin, divalproex가 2차 선택으로 합의되었다(Table 5).

**Table 2.** Selection of antidepressant for the initial pharmacological treatment of GAD

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
SSRI					
Escitalopram	9.03	1.46	8.66-9.39	43.7	45.3
Fluoxetine	7.28	2.02	6.77-7.78	12.5	35.9
Paroxetine	8.04	1.97	7.55-8.54	17.1	56.2
Sertraline	8.43	1.71	8.00-8.86	32.8	48.4
SNRI					
Duloxetine	7.32	2.28	6.75-7.89	14.0	42.7
Milnacipran	6.17	2.74	5.78-6.47	6.2	31.2
Venlafaxine	7.85	1.83	7.40-8.31	15.6	50.0
Desvenlafaxine	7.73	2.47	7.11-8.35	25.0	43.7
NaSSA					
Mirtazapine	7.23	1.84	6.77-7.69	6.2	46.8
NDRI					
Bupropion	5.57	2.13	5.04-6.11	1.5	15.6
Melatonergic antidepressant					
Agomelatine	5.92	2.46	5.30-6.53	4.6	23.4
Serotonin modulator					
Vortioxetine	6.45	2.18	5.90-6.99	3.1	28.1
Glutamate modulator					
Tianeptine	5.35	2.29	4.78-5.93	1.5	14.2
TCA					
Amitriptyline imipramine, Nortriptyline 등	5.51	2.12	4.98-6.04	1.5	14.0

**Table 3.** Selection of anxiolytics for the initial pharmacological treatment of GAD

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
Benzodiazepines					
Alprazolam	8.26	1.69	7.84-8.68	23.4	53.1
Bromazepam	5.48	2.82	4.77-6.19	3.1	25.0
Clonazepam	8.29	1.57	7.90-8.68	18.7	60.9
Diazepam	6.84	1.92	6.36-7.32	3.1	42.1
Lorazepam	7.51	1.91	7.03-7.99	9.3	50.0
Azapirones					
Buspirone	7.87	2.03	7.36-8.38	18.7	48.4

**Table 4.** Selection of atypical antipsychotics for the initial pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
Atypical antipsychotics					
Aripiprazole	7.18	2.18	6.64–7.73	9.3	39.0
Amisulpride	4.06	1.99	3.56–4.55	0.0	3.1
Clozapine	2.39	1.55	2.00–2.78	0.0	0.0
Olanzapine	5.15	2.65	4.49–5.81	1.5	23.4
Quetapine	7.09	2.09	6.57–7.61	7.8	43.7
Risperidone	4.75	2.30	4.17–5.32	0.0	14.0
Ziprasidone	3.75	2.09	3.22–4.27	0.0	3.1

**Table 5.** Selection of other medications for the initial pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
Mood stabilizer					
Lithium	3.82	2.12	3.29–4.35	0.0	3.1
Divalproex	4.26	2.26	3.70–4.83	0.0	7.8
Gabapentenois, anticonvulsant					
Gabapentin	4.32	2.45	3.71–4.94	3.1	6.2
Pregabalin	4.57	2.77	3.88–5.27	4.6	10.9
Topiramate	3.79	2.03	3.28–4.30	0.0	1.5
β-blockers					
Propranolol	7.14	2.12	6.61–7.67	9.3	43.7

**Table 6.** Maintenance treatment strategies for the pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
항우울제 단독치료	8.14	1.50	7.76–8.52	54.8	35.4
항불안제* 단독치료	4.59	1.97	4.09–5.09	1.6	17.9
비정형항정신병약물* 단독치료	3.98	2.24	3.41–4.55	0.0	12.9
기타약물* 단독치료	3.53	2.33	2.94–4.12	1.6	9.6
항우울제+항불안제	7.20	1.51	6.82–7.59	17.7	58.0
항우울제+비정형항정신병약물	6.35	1.90	5.87–6.83	8.0	46.7
항우울제+기타약물	5.50	2.25	4.92–6.07	1.6	40.3
항우울제+항불안제+비정형항정신병약물	5.46	1.98	4.96–5.97	0.0	33.8
항우울제+항불안제+기타약물	5.35	2.18	4.79–5.91	1.6	33.8
항우울제+항불안제+비정형항정신병약물+기타약물	4.40	2.16	3.85–4.95	0.0	17.7

**유지 약물치료 전략**

범불안장애의 약물치료 유지전략으로는 ‘항우울제 단독치료’와 ‘항우울제+항불안제’ 약물치료가 1차 선택으로 합의되었으며, 그 중에서 ‘항우울제 단독치료’가 최우선 치료로 합의되었다. ‘항우울제+비정형항정신병약물’ 치료는 상위 2차 선택되었고, ‘항우울제+기타약물’, ‘항우울제+항불안제+비정형항정신병약물’, ‘항우울제+항불안제+기타약물’, ‘항불안제 단독치료’, ‘항우울제+항불안제+비정형항정신병약물+기타약물’ 치료는 하위 2차 선택으로 합의되었다(Table 6).

유지치료에서 항우울제 선택 시, escitalopram, sertraline, venlafaxine이 1차 선택되었고, 그 중에서 escitalopram이 최우

선 치료로 합의되었다. fluoxetine, paroxetine, desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine은 상위 2차, vortioxetine, agomelatine, milnacipran, bupropion, tianeptine, TCA계열 항우울제는 하위 2차 선택되었다(Table 7). 항불안제 선택 시, 1차 선택으로 합의된 약물은 없었으며, buspirone과 alprazolam, clonazepam, lorazepam이 하위 2차, 이외 bromazepam, diazepam은 3차 선택으로 합의되었다(Table 8). 비정형 항정신병약물 선택 시, 1차 선택으로 합의된 약물은 없었으며, aripiprazole, quetapine이 2차 선택으로 합의되었다(Table 9). 기타약물 선택 시, 1차 선택으로 합의된 약물은 없었으며, propranolol이 2차 선택으로 합의되었다. 이외 pregabalin, gaba-

pentin, divalproex, lithium, topiramate는 3차 선택으로 합의 되었다(Table 10).

**약물치료 용량 및 반응평가**

항우울제의 사용 비율은 fluoxetine을 제외한 SSRI 계열이 80% 이상의 응답으로 가장 많았으며, 다음으로 venlafaxine,

**Table 7.** Selection of antidepressant for the maintenance pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
<b>SSRI</b>					
Escitalopram	8.19	1.42	7.83-8.55	54.8	35.4
Fluoxetine	6.37	2.30	5.79-6.95	19.3	35.4
Paroxetine	6.96	2.22	6.40-7.53	24.1	51.6
Sertraline	7.58	1.57	7.18-7.98	32.2	46.7
<b>SNRI</b>					
Duloxetine	6.37	2.30	5.78-8.95	16.1	41.9
Milnacipran	5.25	2.89	4.42-5.99	9.6	32.2
Venlafaxine	7.09	1.80	6.63-7.55	20.9	53.2
Desvenlafaxine	6.54	2.69	5.86-7.23	25.8	40.3
<b>NaSSA</b>					
Mirtazapine	6.12	2.02	5.61-6.64	8.0	38.7
<b>NDRI</b>					
Bupropion	4.56	2.28	3.98-5.14	1.6	16.1
<b>Melatonergic antidepressant</b>					
Agomelatine	4.87	2.53	4.22-5.51	4.8	20.9
<b>Serotonin modulator</b>					
Vortioxetine	5.51	2.36	4.91-6.11	4.8	29.0
<b>Glutamate modulator</b>					
Tianeptine	4.17	2.41	3.56-4.79	1.6	12.9
<b>TCA</b>					
Amitriptyline imipramine, Nortriptyline 등	4.48	2.30	3.89-5.06	1.6	17.7

**Table 8.** Selection of anxiolytics for the maintenance pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
<b>Benzodiazepines</b>					
Alprazolam	4.70	3.31	3.86-5.55	12.9	27.4
Bromazepam	2.93	2.82	2.21-3.65	1.6	11.2
Clonazepam	5.53	2.78	4.82-6.23	4.8	45.1
Diazepam	4.00	2.67	3.32-4.67	1.6	16.1
Lorazepam	4.61	2.94	3.86-5.36	4.8	17.4
<b>Azapirones</b>					
Buspirone	6.61	2.48	5.98-7.24	12.9	56.4

**Table 9.** Selection of atypical antipsychotics for the maintenance pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
<b>Atypical antipsychotics</b>					
Aripiprazole	5.93	2.67	5.25-6.61	14.5	38.7
Amisulpride	2.82	2.19	2.26-3.37	0.0	4.8
Clozapine	1.41	1.55	1.02-1.81	0.0	0.0
Olanzapine	3.72	2.74	3.02-4.42	3.2	19.3
Quetapine	5.72	2.34	5.13-6.32	6.4	37.0
Risperidone	3.03	2.46	2.40-3.65	0.0	8.0
Ziprasidone	2.46	2.07	1.94-2.99	0.0	0.0

**Table 10.** Selection of other medications for the maintenance pharmacological treatment of GAD

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
Mood stabilizer					
Lithium	2.66	2.11	2.12–3.19	0.0	0.0
Divalproex	2.96	2.22	2.40–3.53	0.0	3.2
Gabapentoids, anticonvulsant					
Gabapentin	3.08	2.54	2.43–3.72	1.6	12.9
Pregabalin	3.40	2.89	2.66–4.13	1.6	19.3
Topiramate	2.40	2.13	1.86–2.94	0.0	3.2
β-blockers					
Propranolol	5.82	2.18	5.26–6.37	4.8	46.7

**Table 11.** Antidepressant dosage

	응답비율(%) 응답자수(n)	초기 시작용량(mg)	유지용량(mg)	최대 사용용량(mg)
		최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]
Escitalopram	87.0 (60)	2.5–20 (5) [5.7±3.5]	5–20 (10) [11.3±3.4]	15–40 (20) [21.0±4.6]
Fluoxetine	69.6 (48)	10–60 (10) [12.9±7.9]	10–60 (20) [24.5±9.8]	20–80 (40) [48.9±18.1]
Paroxetine	82.6 (57)	5–50 (10) [12.7±6.0]	10–40 (20) [22.6±6.6]	20–80 (40) [43.3±12.3]
Sertraline	84.1 (58)	12.5–200 (25) [41.3±27.4]	25–200 (100) [93.5±40.4]	100–300 (200) [177.5±43.1]
Duloxetine	65.2 (45)	30–120 (30) [35.3±17.2]	30–120 (60) [60.6±19.7]	60–120 (120) [93.3±27.3]
Milnacipran	37.7 (26)	12.5–200 (25) [37.9±35.6]	25–200 (50) [75.9±43.2]	50–200 (100) [123.0±58.7]
Venlafaxine	72.5 (50)	37.5–225 (37.5) [56.2±43.0]	37.5–225 (150) [120.0±46.0]	75–375 (225) [203.2±53.6]
Desvenlafaxine	58.0 (40)	25–200 (50) [51.8±27.3]	25–200 (100) [91.2±37.7]	50–225 (200) [153.1±51.3]
Mirtazapine	72.5 (50)	3.75–45 (7.5) [8.9±6.9]	3.75–45 (15) [19.7±9.0]	15–60 (30) [36.0±10.0]
Bupropion	56.5 (39)	50–300 (150) [151.2±42.1]	100–300 (300) [244.8±75.0]	150–450 (300) [296.1±54.2]
Agomelatine	39.1 (27)	12.5–50 (25) [25.2±8.1]	25–50 (50) [39.4±12.3]	25–100 (50) [50.5±13.1]
Vortioxetine	63.8 (44)	2.5–20 (5) [6.0±3.5]	5–20 (10) [11.7±4.1]	15–20 (20) [19.8±0.7]
Tianeptine	31.9 (22)	12.5–50 (12.5) [20.4±11.2]	25–100 (37.5) [36.9±17.8]	25–100 (37.5) [43.1±19.5]
TCA (amitriptyline)	21.7 (15)	5–50 (5) [15.3±13.2]	5–100 (10) [31.0±26.7]	5–200 (75) [66.0±54.5]
TCA (Imipramine)	0.0 (1)	12.5	75	150

**Table 12.** Anxiolytics dosage

	응답비율(%) 응답자수(n)	초기 시작용량(mg)	유지용량(mg)	최대 사용용량(mg)
		최소-최대(최빈) [mean±SD]	최소-최대(최빈) [mean±SD]	최소-최대(최빈) [mean±SD]
Alprazolam	81.2 (56)	0.125–1 (0.25) [0.3±0.2]	0.25–2 (0.5) [0.6±0.3]	0.25–4.5 (1.5) [1.3±0.8]
Bromazepam	17.4 (12)	1–3 (1) [1.8±0.8]	1.5–6 (3) [3.5±1.3]	2–12 (3) [5.6±3.0]
Clonazepam	76.8 (53)	0.125–1.5 (0.25) [0.4±0.2]	0.25–2 (0.5) [0.7±0.3]	0.5–4 (1) [1.3±0.6]
Diazepam	62.3 (43)	1–10 (2) [2.7±1.7]	2–30 (5) [6.1±5.9]	2–60 (10) [12.4±9.7]
Lorazepam	73.8 (51)	0.125–2 (0.5) [0.6±0.4]	0.25–4 (1) [1.1±0.6]	1–8 (3) [2.4±1.2]
Buspirone	73.9 (51)	5–30 (15) [10.9±5.2]	10–45 (30) [24.8±10.4]	15–60 (30) [39.2±13.3]

mirtazapine 등이 70% 대의 높은 사용 비율을 보였다. 항우울제의 초기시작, 유지, 최대 사용가능 용량은 Table 11과 같이 나타났고(Table 11), 이외 항불안제, 비정형항정신병약물, 기타약물의 용량도 비교적 작은 초기용량부터 시작하여, 다양한 용량 범위를 사용하고 있음을 확인하였다(Table 12-14).

치료 반응 평가 요인으로는 수많은 일상 활동에 있어서 지나치게 불안해하거나, 걱정을 한다가 1차 선택이자 최우선 반응평가 요인으로 합의되었다(Table 15). 약물치료의 초기 치

료반응 평가기간으로는 4주(44.44%), 유지치료 기간 평가기간으로도 4주(53.97%)가 가장 많았고, 약물치료의 유지기간은 12개월(53.97%), 24개월 이상(20.63%)로 대부분 상대적으로 장기간 치료 유지하는 것을 보고하였다(Figure 3). 또한, 약물치료의 종결을 결정하는데 있어서 증상의 심각도를 최우선 선택요인으로 보고하였고(Table 16), 약물치료 종결을 결정한 후, 완전 종결 시까지 소요되는 시간은 12주(44/44%)가 가장 많았다.

## 고찰

범불안장애의 초기 약물치료 전략으로는 ‘항우울제+항불안제’가 1차 선택이자 최우선 치료로 합의되었고, ‘항우울제 단독치료’는 1차 선택으로 합의되었으며, 장기 유지치료 전략

으로는 ‘항우울제 단독치료’가 최우선 치료로 합의되었다. 초기 항우울제 선택에서는 SSRI 계열 항우울제와 milnacipran 을 제외한 SNRI 계열 항우울제, 그리고 mirtazapine이 1차 선택으로 합의되었고, vortioxetine은 상위 2차 선택으로 합의되었다. 과거 2009 KMAP-GAD에 비해, fluoxetine까지 1차

**Table 13.** Atypical antipsychotics dosage

	응답비율(%) 응답자수(n)	초기 시작용량(mg)	유지용량(mg)	최대 사용용량(mg)
		최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]
Aripiprazole	79.7 (55)	0.25-5 (1) [1.4±0.8]	0.5-30 (2) [4.4±4.5]	0.75-30 (5) [9.5±7.1]
Amisulpride	18.8 (13)	25-100 (50) [50.0±25.0]	50-200 (100) [107.6±49.3]	50-400 (200) [209.6±121.4]
Clozapine	5.8 (4)	25 (25) [25.0±00.0]	25-100 (25) [62.5±43.3]	50-100 (50) [75.0±28.87]
Olanzapine	55.1 (38)	0.625-5 (2.5) [2.2±1.0]	1.25-10 (5) [4.4±2.1]	2-20 (5) [8.6±5.1]
Quetapine	71.0 (49)	6.25-50 (12.5) [16.4±8.2]	12.5-300 (25) [66.3±65.3]	25-800 (100) [209.6±196.2]
Risperidone	39.1 (27)	0.25-1 (0.5) [0.5±0.2]	0.5-2 (2) [1.3±0.6]	0.5-8 (2) [2.5±1.6]
Ziprasidone	7.2 (5)	20-40 (40) [32.0±10.9]	40-80 (40) [56.0±21.9]	40-160 (40) [92.0±48.1]

**Table 14.** Other medication dosage

	응답비율(%) 응답자수(n)	초기 시작용량(mg)	유지용량(mg)	최대 사용용량(mg)
		최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]	최소-최대 (최빈) [mean±SD]
Lithium	24.6 (17)	150-300 (150) [211.7±76.0]	300-900 (300) [414.7±180.0]	300-1200 (600) [705.8±253.0]
Divalproex	26.1 (18)	125-600 (250) [269.4±114.9]	250-900 (500) [538.8±189.0]	500-1500 (1000) [950.0±335.1]
Gabapentin	17.4 (12)	100-400 (300) [229.1±109.6]	300-900 (300) [483.3±194].6	300-900 (900) [758.3±223.4]
Pregabalin	23.2 (16)	25-150 (150) [100.6±43.0]	60-300 (150) [147.5±60.8]	60-600 (150) [245.9±150.8]
Topiramate	11.6 (8)	25-100 (25) [43.7±25.8]	50-100 (100) [81.2±25.8]	100-200 (100) [150.0±53.4]
Propranolol	76.8 (53)	5-40 (10) [17.3±8.4]	10-80 (40) [34.4±14.9]	20-200 (60) [75.6±36.9]

**Table 15.** Factors for evaluating response of pharmacological treatment

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
수많은 일상 활동에 있어서 지나치게 불안해 하거나 걱정(우려하는 예측)을 한다.	8.41	0.82	8.21-8.62	58.0	40.3
이런 걱정을 조절하기 어렵다고 느낀다.	8.08	1.07	7.80-8.35	37.1	56.4
다음 6가지 증상 중 3가지 이상	7.53	1.14	7.24-7.82	22.5	61.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안절부절 못하거나 낭떠러지 끝에 서있는 느낌</li> <li>• 쉽게 피곤해짐</li> <li>• 집중하기 힘들거나 머릿속이 하얗게 되는 것</li> <li>• 과민성</li> <li>• 근육의 긴장</li> <li>• 수면 교란</li> </ul>					
사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 현저한 고통이나 손상	8.00	1.14	7.70-8.29	41.9	50.0
유병기간이 6개월 이상	6.38	2.29	5.80-6.96	22.5	32.2

**Table 16.** Factors to determine the termination of pharmacological treatment

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
증상의 심각도	8.33	0.80	8.13-8.54	51.61	45.16
유병기간	5.93	2.54	5.29-6.58	12.90	38.71
기능의 회복	8.17	0.93	7.94-8.41	48.39	46.78
환자의 약물치료 종결 요구	6.67	1.56	6.27-7.07	9.68	48.39
유지치료 기간 충족 후	6.24	1.89	5.76-6.72	11.29	40.32
약물 감량 시도 시, 남아있는 증상	7.77	1.09	7.49-8.05	30.65	59.68

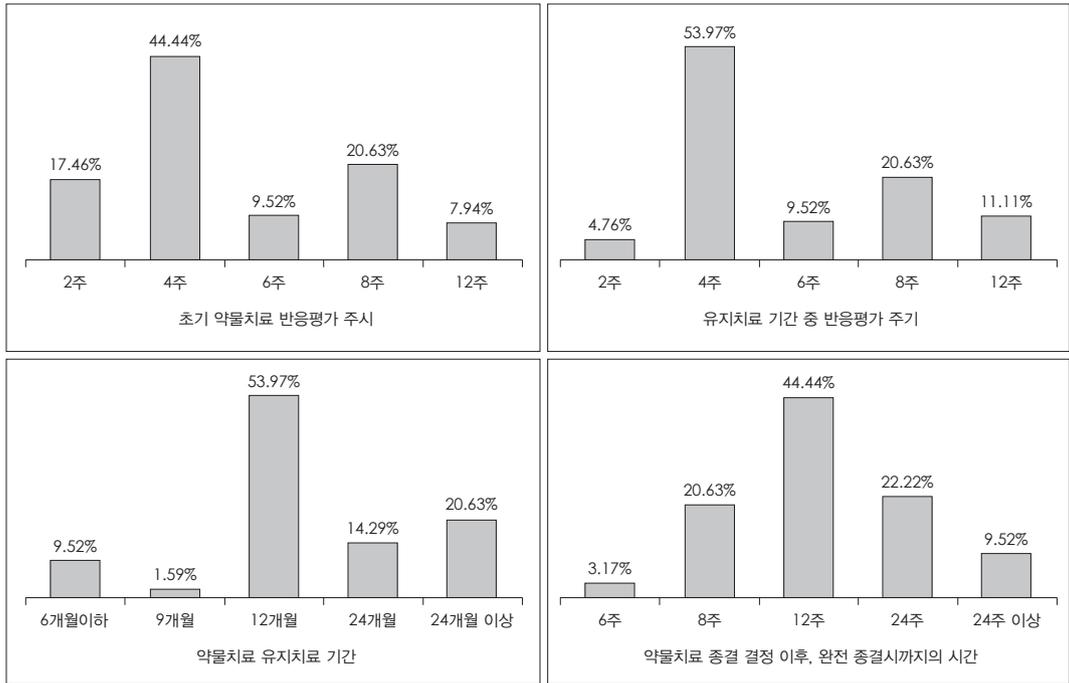


Figure 3. Treatment response assessment and maintenance treatment period.

선택으로 포함됨으로써 상대적으로 SSRI의 선호도가 상향 경향성을 보였고, vortioxetine과 같은 최신 항우울제도 상위 2차 선택으로 임상에서 선호되는 부분도 확인할 수 있었다.<sup>3</sup>

초기 항불안제 선택에서는 clonazepam, alprazolam, buspirone 및 lorazepam이 1차 선택으로 합의되었고, diazepam과 bromazepam이 각 상위, 하위 2차 선택으로 합의되었다. 이는 과거 2009 KMAP-GAD와 비교 시, buspirone이 상위 2차에서 1차 선택으로 상향 합의된 결과를 보였다.<sup>3</sup> 범불안장애 초기 치료에서 benzodiazepine계 항불안제 병합 투여의 가장 적절한 기간을 묻는 질문에는 8주(28.13%), 4주(23.44%), 12주(17.19%), 지속적 사용(14.06%) 등의 순으로 응답하였다. 다른 불안장애에 비해, 범불안장애에서 benzodiazepine계 항불안제 병합치료가 3개월 이상, 지속적 사용까지도 높은 비율로 보고된 것으로 보아, 상대적으로 지속적인 항불안 효과의 유지가 필요함을 확인할 수 있었다.<sup>3</sup> 이는 과거 2009 KMAP-GAD와 비교하여, 초기 약물치료 전략에서 항우울제 단독치료가 최우선 선택에서 제외된 점과 더불어, 초기부터 적극적인 항불안제 병용치료가 적용되는 임상 현실과 일치하는 결과로 볼 수 있다.<sup>3</sup>

본 연구에서는 과거 기타약물로 분류되어 포함되었던 비정형항정신병약물 및 기타약물을 구별하여 조사한 부분에서 차이가 있으며, 상대적으로 이들에 대한 선택 비중이 상대적으로 높아진 경향성을 확인할 수 있었다. ‘항우울제+비정형항정신병약물’ 치료는 초기 및 유지 전략 모두에서 ‘상위 2차’ 선택

을 유지함으로써, 약물치료 초기 뿐만 아니라 유지치료 단계에서도 비정형 항정신병약물의 선호도가 여전히 높음을 확인하였다. 개별 약물로는 aripiprazole과 quetiapine이 초기 약물치료에서는 1차, 유지 약물치료에서는 2차 선택 합의됨으로써, 상대적으로 선호되었다. NICE, RANZCP에서는 비정형항정신병약물의 효능이 확립되지 않았으며, 대사 부작용을 고려하여 범불안장애 약물치료에서의 적극적 사용을 권장하지 않고, 치료 불응성이 높은 경우에만 제한적으로 사용할 것을 제안하고 있다.<sup>8-10</sup> 약물로서는 quetiapine XR이 상대적 인 근거수준이 높았으며, 이를 제외하고는 부가요법으로만 사용할 것을 권하였다.<sup>4-8,11</sup>

기타약물 중에서는 propranolol가 초기 약물치료에서는 1차 선택, 유지 약물치료에서는 2차 선택으로 선호되었고, 뒤 이어 pregabalin, gabapentin, divalproex, lithium, topiramate 순으로 선택 합의되었다. 기타약물 부분이 국내외 범불안장애 약물치료에서 상대적으로 큰 차이를 보이는 부분인데, 국내와는 반대로 NICE, RANZCP 가이드라인에서는 propranolol은 권장하지 않으며, pregabalin을 1차 선택 및 부가요법 등 높은 우선순위로 제안하였다.<sup>5,12,13</sup> Pregabalin은 여러 연구에서 범불안장애에 대한 치료효과를 보였고, 이는 동반된 우울증상 및 신체증상의 효과에 의한 것으로 추정해 볼 수 있다.<sup>13-16</sup> 하지만 동시에 졸림, 어지럼증, 두통, 입마름 등의 신체 부작용이 동반되어 관련된 적절한 치료 용량, 용법 및 기간, 재발율에 대한 이견은 확립되지 못한 상황이다. Propran-

olol은 범불안장애 치료효과에 대한 약물 연구는 부족한 반면, 심혈관계를 포함한 신체증상을 함께 조절할 수 있고 상대적으로 빠른 약리작용으로 상황에 따른 빠른 완화를 보여 국내 범불안장애 환자 치료에 선호도가 높을 것으로 추정해 볼 수 있다.<sup>12</sup>

범불안장애의 진단과 치료반응 평가와 관련된 요인에 대한 연구에서는 '범불안장애의 DMS-5 진단기준' 각 항목들의 필요성을 평가한 결과, '수많은 일상 활동에 있어서 지나치게 불안해 하거나 걱정(우려하는 예측)을 한다.'가 최우선으로 선택된 진단 요인으로 합의되었다. 하지만, 실제 임상에서는 환자가 '과도한 불안과 걱정'이라는 주 증상보다 신체 증상 등 다른 증상을 호소하는 경우가 많고, 임상 의사가 범불안장애에 대한 인식이 부족한 편이며, 범불안장애와 우울증 사이의 감별이 어려워, 실제 진단율이 낮게 보고되고 있음에 대체적으로 공감하였다. 그러므로 범불안장애를 진단하고 구별하는 것에 임상적 의미가 있으며, 향후 임상 및 학술 연구를 통해 전문적인 치료를 제공한다면, 범불안장애 환자의 실제적 호전을 상당부분 기대할 수 있고 반드시 필요하다는 점에 전문가 합의를 이루었다.

약물치료 용량의 경우, 항우울제 용량은 과거 2009 KMAP-GAD에서와 유사한 범위의 용량을 보고하였고, 비정형항정신병약물 및 기타약물은 최소부터 최대허용용량까지 다양한 범위를 이루고 있었다. Benzodiazepine계 항불안제의 경우에는 최소 및 최대 허용 용량에서 과거에 비해 50% 가량 용량이 감소한 경향을 보고하였다. 이는 benzodiazepine계 항불안제를 초기에만 사용하고 유지기에는 줄이며, azapirone계 항불안제로 유지하려는 결과와 함께(유지치료 1차 선택), 항불안제의 의존 및 내성 문제에 대한 임상적 고려가 실제 반영되고 있음을 암시한다. 하지만, 과거에 비해 범불안장애에서 항불안제 병합치료 기간과 전체 약물 유지치료 기간이 거의 2배 가까이 상당 부분 길어진 점과, 약물치료 종결을 위해 증상의 심각도와 함께 약물 감량 시에 남아있는 증상의 정도를 주요 요인으로 고려하는 점을 볼때, 장기 유지치료 기간에서도 약물치료 반응의 평가와 중요성에 대한 인식이 임상현장에서 반영됨을 확인할 수 있었다.

지금까지, 범불안장애 약물치료의 초기 단계에서 항우울제와 항불안제 이외 다양한 약물이 적용, 선호됨을 확인하였다. 하지만, 유지치료 단계로 갈수록, 항우울제를 제외한 이외 약물 중 1차 선택으로 합의된 약물은 없었으며, 초기 단계에 비해 각 약물의 선택 선호도는 1, 2단계 하향 보고되는 경향성을 보였다. 이를 통해, 범불안장애 약물치료의 초기 단계에서 다양한 약물치료의 적극적 적용이 이루어지고 있으며, 유지치료 단계에서는 개별적 약물 조절이 이루어지고 있다는 다양화된

범불안장애 약물치료의 임상환경을 유추해 볼 수 있었다.

## 결론

본 연구는 한국형 범불안장애 치료지침서 개발 과정 및 국내 불안장애 전문가를 대상으로 약물치료 관련 합의 수준을 제시하였다. 과거 2009 KMAP-GAD와의 비교와 함께 국내 범불안장애 약물치료의 변화를 고찰하고, 최신 해외 범불안장애 임상 가이드라인 반응을 통한 범불안장애 약물치료 현황을 살펴보고자 하였다. 과거와 달리 초기 단계부터의 다양하고 적극적인 약물치료의 적용과 상대적으로 길어진 약물치료 유지 기간, 진단과 반응평가의 중요성 인식 등을 확인할 수 있었다. 향후 국내 임상환경의 변화에 따른 더욱 구체적이고 전문화된 설문과 함께, 많은 수의 정신건강의학과 불안장애 임상 의사가 참여하게 되어, 본 연구 결과와의 비교 및 확증하는 연구가 이어질 것을 기대해 본다.

**중심 단어 :** 범불안장애; 치료지침서; 약물치료; 초기치료; 유지치료; 전문가 합의.

## REFERENCES

- Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry* 2017;74:465-475.
- Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 2002;16:162-171.
- Lee JY, Kim MS, Lee SH, Yang JC, Kim CH, Yu BH, et al. Korean medication algorithm project for generalized anxiety disorder 2009 (II): medication algorithm & long-term medication treatment strategy. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2010;49:553-563.
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa D, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders-Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:118-134.
- Buszewicz M, Cape J, Serfaty M, Shafraan R, Kabir T, Tyrer P, et al. Pilot of a randomised controlled trial of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline versus cognitive behavioural therapy for anxiety symptoms in people with generalised anxiety disorder who have failed to respond to low-intensity psychological treatments as defined by the National Institute for Health and Care Excellence guidelines. *Health Technol Assess* 2017;21:1-138.
- Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.
- Zimmerman N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust* 2018;209:43.
- Albert U, Carmassi C, Cosci F, De Cori D, Di Nicola M, Ferrari S, et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:249-258.
- Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Phar-*

- macotherapy 2010;30:942-951.
10. Gao K, Sheehan DV, Calabrese JR. Atypical antipsychotics in primary generalized anxiety disorder or comorbid with mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1147-1158.
  11. Hoge EA, Worthington JJ, 3rd, Kaufman RE, Delong HR, Pollack MH, Simon NM. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder. *CNS Spectr* 2008;13:522-527.
  12. Szeleszczuk L, Fraczkowski D. Propranolol versus other selected drugs in the treatment of various types of anxiety or stress, with particular reference to stage fright and post-traumatic stress disorder. *Int J Mol Sci* 2022;23:17.
  13. De Salas-Cansado M, Olivares JM, Alvarez E, Carrasco JL, Barrueta A, Rejas J. Pregabalin versus SSRIs and SNRIs in benzodiazepine-refractory outpatients with generalized anxiety disorder: a post hoc cost-effectiveness analysis in usual medical practice in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:157-168.
  14. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:883-892.
  15. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R. Comparative effectiveness and costs of generic and brand-name gabapentin and venlafaxine in patients with neuropathic pain or generalized anxiety disorder in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:299-312.
  16. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry* 2022;27:1339-1349.