

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(VI) : 다른 치료 지침들과의 비교

윤보현¹ · 박원명² · 배승오³ · 전덕인⁴ · 민경준⁵ · 신영철⁶ · 조현상⁷
정상근⁸ · 하규섭⁹ · 권준수⁹ · 서정석¹⁰ · 김 원¹¹ · 이 은¹²

국립나주병원,¹ 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,² 담양참사랑병원 정신과,³
한림대학교 의과대학 정신과학교실,⁴ 중앙대학교 의과대학 정신과학교실,⁵
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,⁶ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,⁷
전북대학교 의과대학 정신과학교실,⁸ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁹
건국대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰ 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과학교실 및 스트레스 연구소,¹¹
국민건강보험공단 일산병원 정신과¹²

ABSTRACT

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006(VI) : Comparisons with Other Treatment Guidelines

Bo-Hyun Yoon, MD,¹ Won-Myong Bahk, MD,² Seung-Oh Bae, MD,³
Duk-In Jon, MD,⁴ Kyong Joon Min, MD,⁵ Young Chul Shin, MD,⁶
Hyun Sang Cho, MD,⁷ Sang-Keun Chung, MD,⁸ Kyu-Sub Ha, MD,⁹
Joon Soo Kwon, MD,⁹ Jeong-Suk Seo, MD,¹⁰ Won Kim, MD¹¹ and Eun Lee, MD¹²

¹Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju,

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

³Department of Psychiatry, Damyang Chamsarang Hospital, Damyang,

⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang,

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,

⁶Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,

⁷Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul,

⁸Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju,

⁹Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul,

¹⁰Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Cheongju,

¹¹Department of Psychiatry and Stress Research Institute, Seoul Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul,

¹²Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) was developed in 2002 and revised in 2006. The aim of this study was to compare the KMAP-BP 2006 with other recently published treatment guidelines for bipolar disorder. We conducted a systematic review of the six most recently published guidelines and treatment

접수일자 : 2007년 10월 8일/심사완료 : 2007년 11월 2일

본 논문의 요지는 2006년도 대한신경정신의학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

교신저자 : 박원명, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 3779-1250 · 전송 : (02) 780-6577 E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

algorithms for bipolar disorder to compare the similarities and differences between these guidelines and the KMAP-BP 2006. Most treatment guidelines had similarities in their treatment options. The guidelines generally advocated atypical antipsychotics as first-line treatment in the manic phase and lamotrigine in the depressive phase. While lithium and divalproex were commonly used as mood stabilizers in the manic phase, divalproex was recommended in mixed or dysphoric mania. Mood stabilizers or atypical antipsychotics were selected as first-line treatment in maintenance. Some guidelines were more concerned about special clinical situations such as pregnancy, obesity, metabolic syndrome, and elderly patients, which were not described in the KMAP-BP 2006. Our findings suggest that the medication strategies for bipolar disorder are based on data from recent studies and clinical experiences. Useful information and a rationale for making sequential treatment decisions can be provided by critically reviewing the treatment guidelines. The treatment algorithms and guidelines are not substitutes for clinical judgment, but can serve as critical references to complement individual clinical assessments. (Korean J Psychopharmacol 2008;19(1):5-18)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Pharmacotherapy · Treatment guideline · Algorithm.

서론

주요 정신과 질환에서 약물치료는 매우 중요하며 이에 따라 많은 임상가들은 자신의 임상적 경험과 지식을 토대로 약물을 사용하여 왔다. 하지만 최근 정신질환의 약물 치료 전략은 매우 빠르게 변화될 뿐 아니라 다수의 새로운 약물들이 소개되면서 주관적인 임상경험과 지식만으로 적절한 약물을 효과적으로 사용하기에는 많은 어려움이 있다. 따라서 이러한 어려움을 극복하기 위한 좋은 방법 중 하나는 치료 지침이나 알고리즘을 활용하는 것으로 이미 외국에서는 주요 정신질환에 대한 약물치료 알고리즘이 개발되어 사용되고 있으며 또한 개정 및 재개정되어 실제 임상에 소개되고 있다.¹⁻⁵⁾

특히 양극성장애는 그 임상양상이 조증, 우울증 및 혼재성 삽화 등 삽화의 종류에 따라 다를 뿐만 아니라 하나의 삽화에서도 그 아형에 따라 다양한 임상양상 및 치료를 위한 약물의 선택이 다를 수 있기 때문에 임상가가 적절한 치료를 선택하기는 더욱 더 어려울 수밖에 없다. 이에 따라 국내에서도 2002년에 '대한정신약물학회'와 '대한정신분열병학회'가 공동으로 한국인의 특성과 실정에 적합한 한국형 약물치료 알고리즘(이하 KMAP-BP 2002)을 최초로 개발하였고⁶⁾ 그 유용성을 확인하였다.⁷⁻⁹⁾ 하지만 2002년 이후에도 새로운 치료약물의 개발 및 수많은 임상연구를 바탕으로 치료 지침이나 알고리즘이 새로 개발되거나 개정 및 재개정되는 등 매우 빠르게 임상 환경이 변화하면서 새로운 변화를 반영할 필요성이 제기되었다. 이에 따라 KMAP-BP 2002의 개정이 필요하게

되어 '대한정신약물학회', '대한우울·조울병학회' 그리고 '대한정신분열병학회'가 공동으로 2006년도에 KMAP-BP(이하 KMAP-BP 2006)를 개정하게 되었다.¹⁰⁻¹⁴⁾

이미 KMAP-BP 2006의 개발과정 및 각 임상 아형에 따른 알고리즘은 이전의 논문들¹⁰⁻¹⁴⁾에서 논의되었기 때문에 본 논문에서는 외국의 다른 치료 지침 및 알고리즘과의 비교를 통하여 그 유사점 및 차이점에 대해서 주로 논의하고자 한다. 이전의 비교 논문¹⁵⁾에서는 2002년까지 발표되거나 개정된 치료 지침 및 알고리즘과 KMAP-BP 2002를 비교하였는데, 본 논문에서는 2003년 이후 개발되거나 개정 및 재개정된 외국의 치료 지침들과 KMAP-BP 2006을 비교하고자 한다.

외국의 치료 지침 또는 알고리즘

이전의 비교 논문¹⁵⁾에서 논의되었던 APA-BP 2002 (The Practice Guideline for the Treatment of patients with Bipolar Disorder of American Psychiatric Association)¹⁾ 및 VA(The Clinical Practice Guidelines for Bipolar Disorder from the Department of Veterans Affairs)¹⁶⁾는 2003년 이후에 개정 및 재개정되지 않은 상태로 최근의 새로운 연구 결과들을 반영하지 않아서 제외하였고, 대신 2003년 이후 개발된 The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder(이하 BAP)⁴⁾와 Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder(이하 Anz-BD)¹⁷⁾를 추가하였고 나머지 치료 지침이나 알고리즘은 개정판은

토대로 KMAP-BP 2006과 비교하고자 한다. 이들 치료 지침 및 알고리즘의 개발 과정 및 그 특징은 다음과 같이 요약할 수 있으며, KMAP-BP 2006의 개발 과정은 저자들의 다른 문헌에 자세하게 기술되어 있다.¹⁰⁾

1. Texas Implementation of Medication Algorithms (이하 TIMA)

The Texas Medication Algorithm Project(이하 TMAP)¹⁸⁾가 Expert Consensus Guideline Series (이하 ECG)²⁾를 기반으로 설문한 결과를 다단계의 알고리즘 형태로 발표한 이후, 최근의 연구 결과들을 포함시키기 위해 2004년 Expert Panel 형태로 다시 모여 경조증 삽화, 혼재성 삽화, 우울증 삽화 그리고 유지치료에 대해 데이터의 질적인 특성에 따라 A, B, C로 구분하여 그 증거(evidence)를 토대로 각 알고리즘에 반영하였다. 이전의 TMAP과 마찬가지로 2005년에 발표된 TIMA³⁾에서도 각 단계에서 사용 가능한 약물과 치료적 전략이 상세하게 기술되어 있으며, 다음 단계로의 이동을 위한 지침이 포함되어 있다.

2. The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment of Bipolar Disorder (이하 BAP)

BAP⁴⁾는 2002년에 재개정된 APA-BP 2002¹⁾를 참고하였으며, 크게 임상지침을 보여주는 1부와 그와 관련된 증거들 및 중요 포인트로 구성된 2부로 나누어져 있다. 역시 데이터의 질적인 특징에 따라 Ia에서 IV까지 6개로 분류하여 치료 지침에 이를 반영하였으며, 각 임상에 따른 지침 역시 A에서 D까지로 세분화하였다. 전문가들의 합의(consensus) 이후 광범위한 피드백을 통하여 최종적으로 지침을 개발하였다. 다른 치료 지침에서는 언급이 적었던 진단 및 치료에 필요한 기본 상황들을 포함하여 환자 및 보호자에게 정보를 제공하는 부분은 특이한 점이라 할 수 있다.

3. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines for the management of patients with bipolar disorder(이하 CANMAT)

캐나다에서 광범위한 문헌 고찰과 연구 증거들의 특성을 분류하는 방식으로 1997년도에 처음으로 CANMAT¹⁹⁾

이 개발되었다. 다시 2005년도에 동일한 방법으로 개정되었으며²⁰⁾ 이후 다시 새로운 증거(evidence)를 중심으로 2006년도에 재개정판²¹⁾이 나오게 되었다. 역시 알고리즘 형태로 이루어졌으며 각 임상상태에 대해서 첫 번째 옵션, 두 번째 옵션, 세 번째 옵션 그리고 권고되지 않은 부분에 대해서 표 및 그림으로 쉽게 설명되어 있다. 특히 2005년 개정판에 비해 감별진단, 공존질환에 따른 치료 및 부작용, 그리고 최근에 문제가 되는 체중증가, 당뇨, 비만, 대사성증후군에 대해 비교적 자세하게 언급하고 있다.

4. Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder (이하 ANz-BD)

ANz-BD¹⁷⁾는 APA-BP 2002¹⁾와 동일한 방법에 의해, 즉 전문가 집단에 의해 초안이 만들어진 후 광범위한 문헌 고찰을 거쳐 검토된 후, 다시 새롭게 축적된 연구 자료들을 바탕으로 최종 개정되는 방식을 택하였다. ANz-BD에서는 다양한 기분조절제들의 역할 및 부작용에 대해서 기술하였으며, 특히 심리치료에 대해서 언급한 점이 특이할 만하다. 그러나 다단계 형태의 알고리즘 형태를 취하지는 않았다.

5. Expert Consensus Guideline for Bipolar Disorder (이하 ECG-BP 2004)

ECG는 1996년에 처음 발표²²⁾되었는데, 68명의 전문가들에게 양극성 장애의 개별적 임상 상황에 맞는 치료 방침에 관한 설문조사를 실시하여 얻어진 결과를 토대로 작성되었다. 다시 2000년도에 48개의 임상상황 및 1,276개의 선택상황에 대한 65명의 의사들의 의견을 토대로 개정된²⁾ 후 동일한 방법으로 60개의 임상상황 및 1,369개의 선택상황에 대한 50명의 전문가들로 하여금 적절성을 평가하여 2004년도에 재개정되었다.⁵⁾ 각각의 상황에 대해 일차치료(first-line/preferred), 이차치료(second-line/alternate), 삼차치료(third-line/usually inappropriate) 등과 같이 구분하여 치료적 선택을 구체적으로 나열하여 알고리즘에서 제시하고 있다. 특히 2000년도 개정판에서 소홀히 다루었던 정신사회치료(psychosocial treatment)에 대해서도 다루었다는 점이 특이할 만하다. KMAP-BP 2006의 개발 및 개정은 이 치료 지침에서 사용한 설문조사 방식을 근거로 하여 만들어졌다.

6. The World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder(이하 WFSBP)

World Federation of Societies of Biological Psychiatry에서 주관하여 만든 지침으로 유럽이 핵심적 역할을 맡고 전 세계의 전문가가 참여하였다. 광범위하게 문헌을 고찰하고 증거들을 분류한 뒤, 지침의 초안을 만들어 55명의 전문위원들에게 두 차례의 검증을 받아 최종안을 정하였다. 2002년도에는 우울증 삽화에 대해서 발표²³⁾되었고, 2003년도에는 조증 삽화²⁴⁾에 대해 그리고 2004년도에는 유지치료²⁵⁾에 대해서 각각 발표되었다.

각 임상 상황에서 치료 지침들 사이의 비교

1. 급성기 조증(Acute mania)

1) 초기 치료전략(표 1, 2)

KMAP-BP 2006에서는 조증을 유패성 조증, 혼재성

조증, 정신병적 조증, 경조증으로 나누어 그 치료 전략을 제시하였다. 이 중 경조증은 이전에 비해 KMAP-BP 2006에 처음으로 추가된 부분이다.⁶⁾ 초기 치료의 선택으로 경조증에서는 기분조절제 단독이 선호되었고 그 외 유패성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증 모두에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 가장 선호되었다. 유패성 조증의 경우에는 이외에도 기분조절제 단독 치료와 비정형 항정신병약물의 단독치료도 상위 2차 치료 이상으로 선택되어 최종 알고리즘에서는 세 가지 경우 모두 1차 선택약물에 포함되었다. CANMAT²¹⁾의 경우 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독치료뿐만 아니라 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합을 1차 선택으로 하였고, ECG-BP 2004⁵⁾의 경우에도 같은 결과를 보여주어 본 치료 지침과 비슷한 결과를 나타내었다. 하지만 ECG-BP 2004의 경우 조증 삽화의 아형에 따라 다른 치료전략을 나타내었는데, 먼저 유패성 조증의 경우 기분조절제 단독치료가 최우선 치료로 선정되었

Table 1. Treatment for acute euphoric/classic mania across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention	Later intervention
KMAP-BP 2006	Li or DVP ; (Li or DVP) +AAP ; AAP ; (Li or DVP) +AAP if psychotic	Li+AAP ; Li+DVP+AAP ; In psychotic mania, change AAP, then DVP+Li+AAP	Change AAP to Clz or CAP ; change MS to CBZ ; add another MS
TIMA	Li, DVP, ARP, QTP, RIS, ZIP, OLZ or CBZ	Combination of two drug (Li, DVP or AAP) ; if no response, another two drug (Li, DVP, AAP, CBZ, OXC, CAP) combination (Li or DVZ) +AP	ECT ; Add Clz ; Li+ (DVP, CBZ or OXC) +AAP
BAP	Severe : APs or DVP. Mild Mod : Li or CBZ		ECT ; Clz
CANMAT	Li, DVP, OLZ, RIS, QTP, ARP or ZIP ; (Li or DVP) +RIS ; (Li or DVP) +QTP ; (Li or DVP) +OLZ	CBZ, OXC, ECT, Li+DVP	CAP (haloperidol or chlorpromazine), (Li or DVP) +haloperidol, Li+CBZ, Clz
ANz-BD	Li, DVP, CBZ or OLZ	Switch MS ; Combine MS ; MS+ (OLZ, RIS or haloperidol)	ECT
ECG-BP 2004	Li or DVP ; (Li or DVP) + (Olz, Ris or QTP)	Add AAP or different MS ; Replace different AAP or MS	Switch to CBZ ; Add or switch to another AAP (ARI or ZIP)
WFSBP	Li, DVP, AAP ; CAP if psychotics ; Add BZ if necessary	CBZ ; Low-doses of CAP ; Switch to different MS ; Add MS	Clz ; ECT

KMAP-BP 2006 : Korean Medication Algorithms for Bipolar Disorder 2006, TIMA : Texas Implementation of Medication Algorithms, BAP : The British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treatment fo Bipolar Disorder, CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety group, ANz-BD : Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder, ECG-BP 2004 : Expert Consensus Guideline for Bipolar Disorder 2004, WFSBP : World Federation Society of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder, Li : lithium, DVP : divalproex, AAP : atypical antipsychotics, ARP : aripiprazole, QTP : quetiapine, RIS : risperidone, ZIP : ziprasidone, OLZ : olanzapine, CBZ : carbamazepine, APs : antipsychotics, CAP : conventional antipsychotics, BZ : benzodiazepine, OXC : oxcarbazepine, ECT : electroconvulsive therapy, MS : mood stabilizer, Clz : clozapine

Table 2. Treatment for mixed/dysphoric mania across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention	Later intervention
KMAP-BP 2006	DVP + AAP	DVP+ (Li, CBZ or LTG) +AAP	Change AAP to Clz or CAP ; change MS to CBZ ; add another MS
TIMA	DVP, ARP, RIS, ZIP, OLZ or CBZ	Same as for pure mania	Same as for pure mania
BAP	Severe : APs or DVP. Mild Mod : Li or CBZ	Same as for pure mania	Same as for pure mania
CANMAT	Same as for pure mania		
ANz-BD	DVP, CBZ, Li or OLZ	Same as for pure mania	Same as for pure mania
ECG-BP 2004	DVP+ (OLZ, QTP or RIS) ; DVP	Same as for pure mania	Same as for pure mania
WFSBP	DVP, DBZ or AAP (OLZ or RIS)		

Abbreviations are explained in the footnote of Table 1. LTG : lamotrigine

다. 정신병적 조증에서는 최우선 치료인 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료뿐만 아니라 비정형 항정신병약물 단독치료도 1차 전략으로 포함되었다는 점은 본 지침의 결과와 약간 다른 부분이라 할 수 있다. 이에 반해 TIMA,³⁾ BAP,⁴⁾ ANz-BD,¹⁷⁾ WFSBP²⁴⁾의 경우는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료만이 1차 선택으로 선정되었다. 따라서 조증의 치료에서 단독치료와 병합치료 중 어느 것을 우선해야 하는 부분은 아직까지도 각 지침들 사이에 명확한 컨센서스를 이루지 못하였음을 알 수 있다. 이러한 차이는 양극성 장애에서 항정신병약물, 특히 비정형 항정신병약물의 선호도 증가로 설명할 수 있을 것이다. 2002년 이전에 개발되거나 개정된 대부분의 지침들^{1,2,24)}에서는 정신병적 조증을 제외한 다른 조증의 경우에는 기분조절제 단독치료를 선호하였고, 심한 조증의 경우에만 항정신병약물의 병합을 권고하였다. 하지만 비정형 항정신병약물의 조증에 대한 효과가 입증되고^{3,5,20,25)} 또한 적은 부작용으로²⁶⁻²⁹⁾ 그 장점들이 부각되면서 많은 약들이 조증 치료에 FDA 승인을 받고 있으며, 또한 급성기 조증의 경우 빠른 시간 내에 증상을 조절해야 할 필요성으로 인해 기분조절제 단독에 비해 비정형 항정신병약물의 병합의 경우 훨씬 좋은 효과가 보고되어^{1,30,31)} 최근의 지침들에서 항정신병약물의 병합치료가 처음부터 선호되고 있다.

기분조절제의 선택에 있어 KMAP-BP 2006¹¹⁾에서는 divalproex는 모든 경우에 있어서 1차 선택약물이었고 lithium은 혼재성 조증을 제외한 모든 경우에 있어서 1차 선택약물이었다. 또한 carbamazepine은 모든 경우에서

2차 선택약물이었다고, lamotrigine, topiramate 등도 하위 2차 선택약물이었다. 기분조절제의 선택에 있어 ECG-BP 2004⁵⁾는 본 지침과 거의 유사한 결과를 보여 주었는데, 본 지침과 마찬가지로 divalproex와 lithium이 선호되었고 carbamazepine의 선호도는 급격히 감소하였다. 하지만 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 유쾌성 조증에서는 lithium을, 혼재성 조증에서는 divalproex를 최우선 선택약물로 선정하여 조증 삽화의 아형에 따라 지침을 달리한 점은 본 치료 지침의 결과와 약간 달랐다. 하지만 이와는 달리 TIMA,³⁾ BAP,⁴⁾ ANz-BD¹⁷⁾에서는 carbamazepine의 경우도 1차 전략으로 허용하고 있어 모든 치료 지침에서 carbamazepine이 하위 전략으로 떨어진 것은 아니다. 하지만 carbamazepine의 경우 부작용과 다른 약물들과의 상호작용^{1,3,20)}으로 인해 2005년도 CANMAT²⁰⁾ 및 KMAP-BP 2002⁶⁾에서는 혼재성 조증에서 1차 선택약물의 하나로 권고하였지만 이후 개정된 지침에서는 제외되었고, TMAP¹⁸⁾의 경우도 처음에는 선택약물이었으나 개정된 TIMA³⁾에서는 1차 선택약물이기는 하지만 olanzapine과 같이 그 부작용의 심각성으로 인해 1A로 포함되지 않고 1B로 포함되어 그 선호도가 낮아지고 있다. 이러한 사실로 볼 때 현재는 1차 선택약물로 포함된 치료 지침들이 추후 개정될 시에 그 변화양상을 살펴볼 필요가 있을 것이다. 또 한 가지 공통된 특징은 divalproex에 대한 선호도의 증가라 할 수 있다. 이는 divalproex가 혼재성 조증에서 효과^{32,33)}가 있을 뿐만 아니라 그 안정성과 효과 측면에서 최근의 임상연구의 결과^{1,33-37)}들을 반영하였다고 할 수 있다.

항정신병약물의 선택에 있어 KMAP-BP 2002⁶⁾의 경우 모든 경우에서 olanzapine과 quetiapine이 1차 선택 약물이었고, risperidone의 경우는 경조증을 제외한 모든 경우에서 1차 선택약물이었다. 특히 정형 항정신병약물의 경우 KMAP-BP 2002⁸⁾의 경우에는 정신병적 조증이나 혼재성 조증의 경우 1차 선택약물이었으나, KMAP-BP 2006¹¹⁾에서는 2차 선택약물로 그 선호도가 떨어졌다. 다른 모든 치료 지침들에서 olanzapine의 경우 단독 치료 또는 병합요법에 대한 1차 선택약물로 선정되었는데, 이는 olanzapine의 경우 다른 비정형 항정신병약물들에 비해 비교적 초기부터 시행된 많은 연구들에서 항조증 효과가 입증되었기 때문으로 생각된다.^{28,38-43)} TIMA³⁾ 및 CANMAT²¹⁾의 경우에는 olanzapine, quetiapine, risperidone 이외에도 aripiprazole, ziprasidone까지 1차 선택약물이었지만 본 지침의 경우에는 aripiprazole, ziprasidone의 경우, 아직까지 국내에서는 임상경험이 얼마 되지 않아 상대적으로 다른 비정형 항정신병약물들에 비해 저평가된 것으로 여겨진다.

2) 초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계의 치료

적극적인 초기 치료에도 불구하고 불충분한 치료반응을 보이는 경우 모든 치료 지침은 다른 1차 약물을 추가하는 것을 권장하고 있다(표 1, 2). KMAP-BP 2006¹¹⁾의 경우는 사용하고 있는 기분조절제에 덧붙여 다른 기분조절제를 추가하거나 항정신병약물의 교체를 선호하였다. ECG-BP 2004⁵⁾의 경우도 본 지침과 크게 다르지 않아 기분조절제 단독치료의 경우 비정형 항정신병약물을 병합하거나 다른 기분조절제와의 병합을 권고하고 있으며, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합인 경우는 다른 기분조절제나 비정형 항정신병약물로의 교체를 선호하여 본 치료 지침과 거의 같았다. 또한 CANMAT²¹⁾과 WFSBP²⁴⁾의 경우에 carbamazepine이 1차 약물이 아니었지만 초기치료에 부적절한 반응을 보이는 경우 carbamazepine의 사용도 권고하고 있어 본 치료 지침 및 ECG-BP 2004⁵⁾의 경우보다 carbamazepine에 대한 선호도가 더 높음을 알 수 있다. 본 치료 지침이 다른 치료 지침과 특이한 점 한 가지는 KMAP-BP 2002⁸⁾와는 달리 혼재성 조증에서 첫 치료에 반응이 없는 경우 추가될 약물에 lithium, carbamazepine외에 lamotrigine이 추가

된 것으로 다른 지침에서는 없는 부분이다. Carbamazepine처럼 lamotrigine은 비록 낮은 선호도를 보였지만, 혼재성 조증에서 lamotrigine이 효과가 있다는 연구⁴⁴⁾가 있어 알고리즘에 포함된 것으로 평가되어 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

정신병적 조증의 경우, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에 효과가 없을 경우 기분조절제를 추가할 수도 있고 비정형 항정신병약물을 교체할 수도 있도록 KMAP-BP 2006에서는 권고하였다. 하지만 ECG-BP 2004를 제외한 다른 치료 지침에서는 정신병적 조증의 치료에 대해 따로 분류를 하지 않아 직접 비교를 할 수 없었으며, ECG-BP 2004와 본 지침 사이에 큰 차이는 없었다.

지금까지의 치료에 저항을 보이는 조증에 대한 치료전략은 각 치료 지침마다 다양하였다. 하지만 대부분의 지침에서 일치하는 내용은 5개의 지침^{3,4,10-14,21,24)}에서 clozapine 사용을 권장하였고, 4개의 지침^{3,4,17,24)}에서는 ECT를, 역시 4개의 지침^{3,5,10-14,21)}에서 carbamazepine의 사용을 권장하였다. KMAP-BP 2006¹¹⁾과 CANMAT²¹⁾에서는 정형 항정신병약물도 선택사항으로 명시되어 있다. 과거 논문¹⁵⁾에서 언급되었던 topiramate,^{2,45,46)} gabapentine, calcium channel blocker 등은 현재의 지침에서는 빠졌다는 것이 또한 새롭게 바뀐 부분이라 할 수 있다. clozapine의 경우 치료 저항성 조증에서 효과가 있다는 보고들⁴⁷⁾이 있으며, ECT 역시 급성기 조증 및 치료 저항성 조증에 효과가 있다는 보고⁴⁸⁻⁵⁰⁾들은 치료 저항성 환자에 대해서 한번쯤 생각해 볼 수 있는 대안이라 하겠다. 하지만 과거에 topiramate와 gabapentine과 같은 새로운 항경련제가 기분조절제로서의 가능성에 대한 보고들^{1,44,51)}은 있지만 치료 저항성 환자에 대한 부족한 임상경험과 최근의 결과들^{52,53)}이 좋은 결과를 보고하지 않아 lamotrigine 외에는 최근의 지침들에서는 대부분 이들이 제외되었다고 생각된다.

2. 유지요법과 장기 예방요법(Continuation therapy and long-term prophylaxis)

양극성 장애 I형의 경우, KMAP-BP 2006¹⁴⁾에서는 조증 삽화 후 우울증의 병력이 없는 경우는 기분조절제 단독치료를, 우울증의 병력이 있으나 항우울제로 치료 받

지 않은 경우에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기분조절제 단독 그리고 기분조절제와 lamotrigine의 병합이 선호되었다(표 3). 본 지침에서는 이처럼 단독치료와 병합치료 모두 알고리즘에 포함되었지만 이와 달리 BAP,⁴⁾ CANMAT,²¹⁾ ANz-BD¹⁷⁾의 경우는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료만이 선호되었다. 하지만 단독치료를 선호한 지침에서는 조증 삽화와 우울증 삽화를 구별하지 않아서 엄밀하게 본 지침과 비교하는 데 무리가 있다. 본 지침과 완전히 같지는 않지만, 유지요법을 조증 삽화 후와 우울증 삽화 후로 구별한 지침과 본 지침을 비교해 보면, TIMA³⁾의 경우 조증 삽화 후에는 lithium, divalproex, lamotrigine, olanzapine

의 단독치료를, 우울증 삽화 후에는 lamotrigine 단독치료 또는 기분조절제와 병합을 선호하였다. WFSBP²⁵⁾ 역시 조증 삽화 후에는 lithium, 항정신병약물의 단독치료를, 우울증 삽화 후에는 항우울제(주로 SSRI)와 기분조절제의 병합을 선호하여 본 지침과 마찬가지로 우울증 삽화와 관련된 경우 병합치료를 선호한 점은 본 지침과 비슷한 결과라 할 수 있다. 하지만 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 우울증 삽화 후에 항우울제를 줄여서 끊고 기분조절제나 lamotrigine을 계속 유지하라고 권고하여 우울증 삽화 후에도 단독 치료를 권장한 것은 본 지침과 다른 점이라 할 수 있다. 특히 BAP⁴⁾를 제외한 모든 지침들에서 유지요법으로 lamotrigine을 언급하고 있는 점은 과거의

Table 3. Continuation and maintenance treatment across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention	Additional comments
KMAP-BP 2006	No previous depression episode : MS alone. previous depression episode : MS+AAP, MS alone, MS+LTG, Same drug in acute phase		Recommended MS : DVP or Li. Recommended AAP : QTP, OLZ, RIS. In Bipolar II disorder : After a hypomanic : MS alone. After a depressive : MS alone, MS+ (LTG, AAP or AD)
TIMA	After a manic/hypomanic/mixed episode : Li, DVP, LTG or OLZ. After a depressive episode : LTG or LTG+MS	After manic/hypomanic/mixed episode : ARI, CBZ or Clz. After depressive episode : Li, Antimanic +AD(including OFC)	
BAP	Li	Predominantly mania : Li, DVP or AP. Predominantly depression : antimanic+ (AD or LTG)	Next step : Clz, combination or ECT
CANMAT	Li, LTG, DVP or OLZ	CBZ, Li+ (DVP, CBZ, RIS, QTP, LTG, SSRI or Bupropion), (Li or DVP) + (OLZ, ARI, RIS, QTP or ZIP), OLZ + Fluoxetine	In Bipolar II disorder : Li or LTG
ANz-BD	Li, LTG, DVP or CBZ	Adding a 2nd MS (Li or DVP)	First manic episode : continue treatment for at least six months. In Bipolar II disorder (After a depressive episode) : MS, LTG or LTG+MS.
ECG-BP 2004	After a manic episode : same drug at the same dose as acute phase treatment. After a depressive episode : taper and discontinue AD, continuing MS or LTG.		
WFSBP	After a manic episode : Li or antipsychotics. After a depressive episode : AD(SSRI) +AC (Li, LTG, DVP or CBZ)		

Abbreviations are explained in the footnote of Table 1. LTG : lamotrigine, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, AD : antidepressants, OFC : olanzapine-fluoxetine combination

치료 지침과 완전히 다른 변화라 할 수 있을 것이다. 이러한 결과는 lamotrigine이 lithium이나 위약보다 우울증 삽화를 예방하는 데 훨씬 효과가 크다는 보고^{54,55)} 및 다른 연구들에서도 역시 그 효과가 입증되어⁵²⁾ 각 지침에 반영된 결과라 할 수 있다.

KMAP-BP 2006¹⁴⁾에서는 2002년에 비해 양극성 장애 II형의 유지치료에 대한 항목을 추가하였다. 최근 경조증 삽화 후의 유지치료 및 최근 우울증 삽화 후의 유지치료 모두 양극성 장애 I형의 결과와 같았다. 본 지침처럼 양극성 장애 II형에 대한 유지치료를 다른 대부분의 지침들에서는 언급하지 않고 있으며, CANMAT²¹⁾의 경우 역시 마찬가지로 경조증 삽화와 우울증 삽화를 구별하지 않고 lithium 또는 lamotrigine을 권고하고 있다. 또한 ECG-BP 2004⁵⁾의 경우도 주로 우울 삽화 후의 장기간 유지치료에 대해서 언급하고 있는데 그 결과는 본 지침과 같은 결과를 나타내고 있다. 또한 본 지침에서 선호되는 기분조절제는 모든 경우 lithium과 divalproex가 포함되었고, 우울증 삽화 후에는 이외에 lamotrigine이 추가되었는데, 이는 lamotrigine의 양극성 우울증에 대한 효과에 대한 긍정적 결과들^{52,56,57)}이 계속 나오고 있어 국내에서도 관심과 선호도가 무척 증가함을 알 수 있었다.

3. 양극성 우울증(Bipolar depression)

1) 초기 치료전략 (표 4)

KMAP-BP 2006¹²⁾에서는 양극성 우울증을 중등도 우울증, 심한(중증) 우울증, 정신병적 우울증, 약물 치료 중에 나타난 우울증(breakthrough depression) 등 4가지로 구분하였다. 이 가운데 중등도 우울증에서만 기분조절제의 단독치료를 채택하였고 나머지는 병합치료가 선호되었다. 특히 중증의 우울증이나 정신병적 우울증에서는 기분조절제와 항우울제 병합 및 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합투여를 권고하였다. 본 지침의 결과는 다른 외국의 지침들과 큰 차이는 없었으며, 특히 경한 우울증의 경우에는 TIMA,³⁾ BAP,⁴⁾ ECG-BP 2004⁵⁾에서도 본 지침과 마찬가지로 기분조절제 단독치료를 권고하였고 항우울제를 처음부터 사용하지는 않았다. 다만 CANMAT²¹⁾에서만 기분조절제 및 비정형 항정신병약물의 단독치료와 더불어 기분조절제와 항우울제의 병합이 1차 치료전략으로 포함되어 다른 지침들과는 대비되었다. 이처럼 모든 지침들에서 전반적으로 항우울제의 사용에 대한 선호도가 이전의 지침에 비해 상당히 감소한 것이 특징이라 할 수 있다. 이전의 KMAP-BP 2002⁸⁾

Table 4. Treatment of bipolar depression across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention
KMAP-BP 2006	Mild-mod : Li, DVP or LTG, Severe : (Li, DVP or LTG) + (AD or AAP), Psychotic : (Li, DVP or LTG) + AAP(+AD), Maximize MS if breakthrough depression	Change MS or 2 MS, 2 MS+ (AD or AAP), 2 MS+AAP(+AD)
TIMA	Antimanic+LTG ; LTG along if taking no antimanic, without history of severe and /or recent mania	QTP or OFC ; Combination from Li, LTG, QTP or OFC ; (Li, LTG, QTP, OFC, DVP or CBZ) + (SSRI, BUP or VEN) ; ECT
BAP	Milder : LTG, Li or DVP. Severe : SSRIs+ (Li, DVP or AP)	TCA's ; Augmentation ; ECT
CANMAT	Li, LTG, SSRI+ (Li, DVP or OLZ), Li+DVP, (Li or DVP) + bupropion, QTP monotherapy	QTP+SSRI, (Li or DVP) +LTG
ANz-BD	De novo : Optimize MS ; initiate and optimize MS and AD concurrently. Breakthrough : Add AD ; Add 2nd MS.	Switch/substitute AD or MS ; ECT
ECG-BD 2004	Mild to moderate : LTG or Li. Severe : AD+Li ; Li+LTG, LTG alone. Severe psychotic : AD+AAP, Li+AAP, LTG+AAP	Add LTG, AD or MS ; Switch to a different AD
WFSBP	(Li or MTG) + (SSRIs or BUP) ; Optimize MS if previously effective ; Add Bz or AAP if necessary	Add or Switch MS or AD ; TCA, MAOI or AAP if psychotic depression ; Add levothyroxine ; Add SD ; ECT

Abbreviations are explained in the footnote of Table 1. LTG : lamotrigine, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, AD : antidepressants, OFC : olanzapine-fluoxetine combination, BUP : bupropion, VEN : venlafaxine, MAOI : monoamine oxidase inhibitor, TCA : tricyclic antidepressants

및 TMAP¹⁸⁾에서는 항우울제의 병합이 1차 치료약물이었으나, 이후 개정판에서는 모두 제외되었다. 이러한 변화는 아마도 항우울제로 인한 조증 또는 경조증 삽화 및 급속 순환의 가능성^{58,59)} 및 비정형 항정신병약물의 단독 치료가 효과적이라는 최근의 연구들^{26,60,61)}로 인해 항우울제 대신 비정형 항정신병약물을 병합하려는 경향이 각 지침에 반영된 결과라 할 수 있다. 하지만 최근 새로운 기전의 항우울제를 병합하는 경우에 조증의 유발률이 높지 않다는 보고⁶²⁾ 및 항우울제로 인한 부작용보다는 우울증으로 인한 자살 위험성^{23,63)} 때문에 병합치료를 지지하는 등 아직까지는 양극성 우울증에서 항우울제의 사용에 대한 컨센서스는 완전하지는 않으며, 이후 더 많은 연구들을 통해 이에 대한 검증이 이루어져야 할 것이다.

또 한 가지 대부분의 치료 지침에서 공통된 부분은 기분조절제의 선택에 있어서 ANz-BD¹⁷⁾를 제외한 모든 지침들에서 lamotrigine이 단독 또는 병합요법으로 1차 선택약물로 포함되었으며, carbamazepine은 모든 지침들에서 1차 선택약물에서 제외되었다. Lamotrigine은 여러 임상 결과에서 그 효과가 발표되었으며^{52,56,57)} 국내에서도 임상 경험이 증가되면서 선호도가 증가된 결과라 할 수 있다.

양극성 우울증에 사용되는 항우울제로 본 지침에서는 주로 SSRI제재와 bupropion이 높은 평가를 받았는데 특히, 중등도의 우울증에서는 bupropion이 가장 선호되었다. 이러한 결과는 ECG-BP 2004⁵⁾의 결과와 거의 비슷한데 급속 순환이나 항우울제로 유발된 조증삽화의 병력이 없는 경우는 bupropion을 선호하였고, 그러한 병력이 있는 경우는 bupropion 및 citalopram, escitalopram, sertraline과 같은 SSRI를 선택하였다. 그밖에 다른 지침들^{3,21,23)}에서도 상기 두 종류의 약물들이 포함되었다. 이전의 국내 지침⁸⁾에서는 bupropion이 저평가되었으나 이후 bupropion이 국내에 소개되고 임상적 경험이 축적되면서 국내에서도 가장 선호하는 약물에 포함되었다. 양극성 장애에서 항우울제의 사용 시 조증 유발 가능성에 그 초점이 맞추어져 있는데 한 연구에서는 venlafaxine이 가장 높고 bupropion이 가장 낮다는 보고를 하였고⁶⁴⁾ 삼환계 항우울제는 30%까지 보고⁶⁵⁾되는 등 bupropion이 다른 항우울제에 비해 비교적 안전하며 양극성 우울증에 대한 효과에 대한 연구 등⁶⁶⁾이 그 선호도에

영향을 주었을 것으로 생각된다. 이러한 연구 결과는 실제 이전 연구⁸⁾에서 선호되던 mirtazapine, venlafaxine 등은 하위 선택약물에 머물고 bupropion 및 SSRI 제재들이 상위 약물로 선택되는 결과에서도 확인할 수 있었다.

양극성 우울증에서 비정형 항정신병약물의 단독치료는 대부분 추천되지 않고 기분조절제 및 항우울제와의 병합 치료가 권고되었다. 하지만 CANMAT²¹⁾에서는 quetiapine 단독치료도 1차 선택약물로 포함이 되어 다른 지침들과는 달랐다. 기분조절제와 병합하는 경우, KMAP-BP 2006¹²⁾에서는 olanzapine, quetiapine, risperidone을 선호하였고 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 olanzapine, ziprasidone, quetiapine을 선호하여 비슷한 결과를 보였다. 또한 항우울제와 병합 시 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 olanzapine이 다른 약물에 비해 월등히 높았다. olanzapine의 경우에는 단독 사용 혹은 fluoxetine과의 병합 시에 항우울효과가 있다는 보고가⁶⁰⁾ 있어 가장 선호되고 있는 것으로 여겨지지만, 장기간의 사용은 체중증가 및 졸림과 같은 부작용으로⁶⁷⁾ 제한적인 사용이 필요하다. 이러한 이유로 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 약 82%의 전문가들이 치료 반응 후 20주까지 비정형 항정신병약물을 사용하는 것을 선호하였다.

2) 초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계

본 지침에서 중등도 우울증 시 단독치료에 불충분한 반응을 보이는 경우에는 기분조절제를 바꾸거나 두 가지 기분조절제를 사용하도록 권장하였다. 또한 중증 및 정신병적 우울증에서 기분조절제와 항우울제 및 비정형 항정신병약물의 병합 후 불충분한 반응 시 우선 다른 기분조절제를 추가하는 것이 선호되었다. 이러한 결과는 이전 연구⁸⁾에서 첫 치료에 반응이 없는 경우에 부작용 측면보다는 우선 증상의 개선을 위해 항우울제의 추가 또는 교체가 선호되었던 것과는 다른 결과를 보였다. TIMA³⁾에서도 기분조절제 치료 후 다음 단계로 먼저 비정형 항정신병약물을 고려하거나 두 가지 기분조절제의 병합 또는 비정형 항정신병약물의 병합을 고려한 후 마지막으로 항우울제의 병합을 권고하여 본 지침처럼 처음부터 항우울제의 사용을 권장하지는 않았다. 하지만 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 lamotrigine, 항우울제 또는 기분조절제의 병합을 모두 포함하고 있어 전체적으로 볼 때 항우울제의 초기

사용에 대한 논의는 향후에도 계속 될 것으로 생각된다.

여러 기분조절제, 항정신병약물, 항우울제 및 갑상선 호르몬 등 다양한 병합요법을 다 사용해 보았으나 치료에 저항을 보이는 경우, 본 지침에서는 선호하는 전략은 없었으나 clozapine의 추가, 계절성 양극성 우울증 환자에서 광치료, 정신자극제가 상위 2차 전략이었다. 역시 ECG-BP 2004⁵⁾에서도 마찬가지로 선호하는 전략은 없었으나 계절성 양극성 우울증 환자에서 광치료 및 정신자극제를 상위 2차 전략으로 선호하여 본 지침과 비슷한 결과를 보였다. 치료에 저항하는 양극성 우울증 환자에서 clozapine, 칼슘길항제, 정신자극제, TMS(transcranial magnetic stimulation), 도파민 효현제, 갑상선 호르몬, 광요법 등이 효과가 있다고 알려져 있지만,^{68,69)} 아직까지는 충분한 효과에 대한 검증 및 자료가 부족한 실정이다.

3) 기타 사항들

ECT는 자살의 위험성이 높거나 신체적 질환이 있는 경우에도 시행할 수 있으나 일반적으로 충분한 약물치료 후에 고려하는 것이 일반적이다. 본 지침에서는 ECT의 적용 시점을 3가지 이상의 기분조절제와 3가지 이상의 항우울제를 사용해 본 후 반응이 없는 경우로 하였다. 하지만 실제 ECT가 양극성 우울증에 효과⁶⁸⁾가 있기 때문에 알고리즘의 순서와 상관없이 환자의 상태나 치료 반응에 따라 언제라도 시도할 수 있도록 권장하였다. ECG-BP 2004⁵⁾에서도 어느 단계에서도 ECT를 고려할 수 있도록 하여 본 지침과 같았다. ANz-BD¹⁷⁾ 역시 항우울제를 사용해도 반응이 없는 경우 ECT를 사용할 수 있다고 하였다. 이는 많은 연구들에서 ECT가 항우울제의 사용보다 더 효과적이며⁷⁰⁾ 단극성 우울증 환자에 비해 양극성 우울증 환자에서 더 빨리 반응한다는 보고⁷¹⁾하고 있는 점 등이 양극성 우울증 환자에서 ECT를 시행할 수 있는 이론적 배경이 되고 있다.

일반적으로 급성기 우울 삽화가 관해된 후에는 항정신병약물이나 항우울제를 감량해서 끊는 것을 선호하였다.¹²⁾ 본 지침에서 대부분의 검토 위원들은 항우울제의 경우 5주에서 11주 사이 동안 사용한다고 답하였는데 이는 이전 연구⁸⁾에서 9주에서 19주보다 훨씬 줄어든 양상이었다. 하지만 ECG-BP 2004⁵⁾의 경우에는 이전의 지

침²⁾에 비해 14주에서 31주로 늘어나 우리나라의 경우와는 차이가 있었다. 이러한 경향은 항정신병약물의 사용기간에서도 마찬가지로 나타났는데, 본 지침의 경우에는 5주에서 12주 사이로 짧아진 반면에 ECG-BP 2004에서는 15주에서 26주 사이로 오히려 다소 늘어나 본 지침과는 대조적인 양상을 보였다. 이런 결과는 아마도 국내 임상가들이 증상의 관해보다 오히려 항우울제 및 항정신병 약물로 인한 부작용에 더 민감하기 때문이라 생각된다.

이전 지침⁸⁾과 마찬가지로 KMAP-BP 2006¹²⁾에서도 약물의 용량이나 증량 방법, 약물의 추가 또는 교체시기에 대한 지침은 제시하지 않았으며 임상가의 판단에 따라 이루어지는 것으로 하였다. 또한 약물의 사용 및 병합에 의한 약물의 부작용, 독성 작용, 약물의 상호작용에 대해서는 언급되지 않았다. CANMAT²¹⁾의 경우는 양극성 장애에서 더 빈발할 수 있는 의학적 상태 및 현재 문제가 되는 체중증가 및 당뇨, 비만에 대해서 언급하고 있다. 특히 비만을 예방하는 전략 및 대사성 증후군(metabolic syndrome)에 대한 치료, 약물의 감시(monitoring)에 대해서 자세히 기술하고 있어 향후 이러한 부분들이 지침에 추가되는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

4. 급속 순환(Rapid cycling)

급속 순환형의 모든 경우에서 본 지침에서는 최우선 치료는 없었으나 1차 치료전략으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 및 두 가지 기분조절제의 병합을 권고하였다(표 5). 이전 지침⁸⁾에서는 기분조절제 단독치료도 병합치료와 비슷한 수준이었다. 이는 TMAP¹⁸⁾에서는 단독치료를 선호하였으나 이후 개정된 TIMA³⁾에서는 병합치료를 권장하는 것과 같은 결과이다. 하지만 다른 대부분의 지침들^{5,17,21,24)}에서는 병합치료보다는 기분조절제의 단독치료를 선호하여 본 지침과는 다른 결과를 보여주고 있다. 하지만 대부분의 지침들에서 구체적으로 급속 순환에 대해 언급하지 않고 있어 직접 비교는 어렵지만, ECG-BP 2004⁵⁾의 경우에는 본 지침과 비슷하게 현재 조증인 경우와 우울증인 경우로 나누어 언급하고 있다. 조증의 경우는 다른 지침들처럼 단독치료를 권장하였지만 우울증인 경우는 lamotrigine 단독치료와 lithium과의 병합치료를 모두 1차 치료전략에 포함시켰다. 이렇게 각

Table 5. Treatment of rapid cycling across practice guidelines

Guideline	1st-line treatment	Next intervention	Additional comments
KMAP-BP 2006	(DVP, Li or LTG) + AAP ; 2 MS	2 MS+AAP ; Change MS/AAP	Change AAP to Clz ; add other anticonvulsant (including CBZ) ; add thyroid hormone
TIMA	No recommendation		
BAP	No recommendation		
CANMAT	Li or DVP	Li+ (DVP or CBZ), (Li or DVP)+LTG, OLZ	(Li or DVP) +TOP, QTP, RIS, Clz, Oxcarbazepine or levothyroxine
Anz-BD	DVP, LTG, CBZ or Li		
ECG-BP 2004	Mania : MS (DVP) +AP ; MS (DVP) alone. Depression : LTG, Li+LTG		Preferred AD : LTG, Bupropion
WFSBP	DVP ; CBZ	Clz ; DVP+Li ; LTG especially in bipolar II patients ; high-dose of levothyroxine	

Abbreviations are explained in the footnote of Table 1. LTG : lamotrigine, TOP : topiramate

지침들마다 서로 다른 이유는 아직까지 급속 순환에 대해 밝혀진 사실이 많지 않으며 그 개념 역시 구체적으로 정립된 것이 비교적 최근이며⁷²⁾ 또한 이와 관련된 연구들도 상대적으로 적기 때문으로 설명할 수 있다. 많은 지침들^{14,17,23)}에서 약물에 반응이 없는 경우 고농도의 thyroxine을 추천하기도 하였지만 이 역시 심장에 관련된 부작용⁷³⁾으로 주의가 필요하며 아직은 더 많은 검증이 필요할 것으로 생각된다.

급속 순환의 1차 선택 기분조절제로서 본 지침에서는 모든 경우에서 divalproex와 lithium이 선호되었고 lamotrigine이 뒤를 이었으나, lamotrigine이 효과적이라는 연구결과^{56,74,75)}를 토대로 알고리즘에는 lamotrigine도 포함이 되었지만 과거 포함되었던 carbamazepine은 알고리즘에서 제외되었다. 하지만 lamotrigine의 경우는 2005년도에 개정된 CANMAT²⁰⁾에서는 단독치료로 알고리즘에 반영이 되었지만, 2006년에 개정된 CANMAT²¹⁾에서는 이후 연구들에서 그 효과에 대해 의문점이 제기되면서 본 지침과 반대로 그 선호도가 감소되면서 알고리즘에서 제외되었다. 따라서 아직까지 lamotrigine 단독 치료는 지침들 사이에서 아직 논란의 여지가 있으나 우울 삽화에서 급속 순환형의 경우에는 1차 선택약물로 어느 정도 자리매김을 하고 있다고 생각된다.^{5,23)} Carbamazepine의 경우는 몇몇 지침^{17,23)}에서는 1차 선택약물로

분류하고 있어 본 지침과 다른 결과를 보여주고 있지만 국내에서는 사용상에서 나타나는 여러 가지의 문제점, 그리고 lamotrigine 및 비정형 항정신병약물의 선호도의 증가^{10-14,17)}로 인해 실제 임상에서는 그 사용이 급속하게 감소되고 있는 실정이다.

급속 순환형은 아직까지도 하나의 아형에 속하는 것인지 아니면 course-specifier로서 보아야 하는지에 대한 논란이 있는 것 같다. 2000년도 개정된 ECG-BP²⁾에서는 급속 순환형을 따로 떼어서 설문을 하였는데 이후 재개정된 ECG-BP 2004⁵⁾에서는 급속 순환형 부분이 없어지고 조증 삽화, 우울증 삽화, 유지치료 부분의 일부로 편입하여 설문을 하고 있어 아형보다는 course-specifier로 보려는 경향이 많은 것 같다. 이러한 경향은 CANMAT,²¹⁾ ANz-BD¹⁷⁾에서도 비슷하여 이들 역시 장기 유지치료 부분에서 급속 순환형이 없는 경우와 있는 경우로 나누어 각각 치료 지침을 설명하고 있다. 따라서 본 지침의 결과와 다른 지침들을 비교하기에는 무리가 따르며, 먼저 급속 순환형에 대한 보다 폭 넓은 이해 및 정의가 이루어진 이후에 각 지침 간의 비교가 가능할 것이다.

요 약

KMAP-BP 2006과 기존의 치료 지침들을 요약하면,

급성 조증의 초기 치료에서 대부분의 지침들은 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료를 선호하지만 일부 지침들에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료도 선호되었다. 특히 비정형 항정신병약물의 선호도가 예전에 비해 증가되었으며, 기분조절제의 경우 divalproex와 lithium이 여전히 선호되는 반면에 carbamazepine의 선호도는 감소하였다.

양극성 우울증의 경우 중등도의 우울증에서는 기분조절제 단독치료를 선호하였으며 중증 및 정신병적 우울증의 경우에는 기분조절제와 항우울제 병합 또는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 선호하였다. 이때 기분조절제로는 lithium, divalproex, lamotrigine을 선호하였고 항우울제는 bupropion과 SSRI 제제들을 선호하였다.

유지치료의 경우 먼저 양극성 장애 I형의 경우 각각의 지침들마다 정확하게 일치하지는 않았지만 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물의 단독치료를 선호하는 경향이었고 거의 모든 지침들에서 lamotrigine을 1차 선택약물로 채택하였다.

급속 순환에 있어서는 각 지침들 간에 명확한 컨센서스가 이루어지지 않는 않았다. 하지만 대부분 지침들에서 급속 순환에 대해 자세하게 기술하지 않고 있는 점은 주목할 만하다. 선호하는 기분조절제로는 lithium, divalproex, lamotrigine 등이며, 일부 지침들에서만 carbamazepine이 1차 치료약물로 포함되었다.

KMAP-BP 2006은 전반적으로 다른 치료 지침들과 일치하는 경우가 대부분이었다. 특히 lamotrigine과 비정형 항정신병약물에 대한 선호도 증가, 그리고 carbamazepine, 삼환계 항우울제, 전형 항정신병약물 등에 대한 선호도의 감소 등은 대체적으로 일치하는 부분이었다. 하지만 공존질환 및 부작용, 소아 청소년 및 노인, 임신부와 같은 특수한 상황에 대한 언급이 없어 앞으로 이와 관련된 내용이 추가 될 경우, 실제 임상상황에서 보다 나은 선택을 하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 약물치료 · 치료지침 · 알고리즘.

참고문헌

1) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treat-*

ment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159 (suppl4):1-50.

2) 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.

3) Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altschuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870-886.

4) Goodwin GM, Consensus Group of The British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-173.

5) Keck PE, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2004*. *Postgrad Med* 2004;Spec No:1-116.

6) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for bipolar disorder 2002*. Seoul:Jungang moonhwa Co.:2002.

7) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, Jon DI, et al. *Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (I): global assessment*. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:225-233.

8) Shin YC, Bahk WM, Kim CH, Min KJ, Yoon BH, Cho HS, et al. *Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (II): choice of medications*. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:285-291.

9) Jon DI, Bahk WM, Shin YC, Kim CH, Min KJ, Yoon BH, et al. *Feasibility of Korean medication algorithm for bipolar disorder (III): treatment response and tolerability*. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:292-300.

10) Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (I)*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:349-361.

11) Shin YC, Bahk WM, Kim W, Cho HS, Seo JS, Min KJ, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (II): manic episode*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:362-373.

12) Min KJ, Bahk WM, Seo JS, Ha KS, Jon DI, Lee E, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (III): depressive episode*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:436-448.

13) Jon DI, Bahk WM, Lee E, Yoon BH, Chung SK, Kim W, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (IV): rapid cycling*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:449-455.

14) Yoon BH, Bahk WM, Bae SO, Chung SK, Kim W, Shin YC, et al. *Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (V): maintenance therapy*. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17: 528-537.

15) Yoon BH, Jon DI, Shin YC, Min KJ, Kwon JS, Bahk WM. *Korean medication algorithm for bipolar disorder (V): comparisons with Other Treatment Guidelines*. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:162-174.

16) Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, Petty F, Sajatovic M, Schaefer V, et al. *Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs*. *J Clin Psychiatry* 1999 ;60:9-21.

17) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. *Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder*. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:280-305.

18) Suppes T, Swann AC, Dennehy EB, Habermacher ED, Mason M, Crismon ML, et al. *Texas Medication Algorithm Project: development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:439-447.

19) Sharma V, Yatham LN, Haslam DR, Silverstone PH, Parikh SV, Matte R, et al. *Continuation and prophylactic treatment of bipolar disorder*. *Can J Psychiatry* 1997;42 (suppl2):92-100.

- 20) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord* 2005;7 (suppl3):5-69.
- 21) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord* 2006;8:721-739.
- 22) Kahn D, Frances A, Docherty J. *Expert Consensus Guideline Series: Treatment of bipolar disorder. The expert consensus panel for bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 1996;57 (suppl):3-88.
- 23) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry* 2002;3:115-124.
- 24) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part II: treatment of Mania. World J Biol Psychiatry* 2003;4:5-13.
- 25) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. World J Biol Psychiatry* 2004;5:120-135.
- 26) Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE. *Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry* 2006;67:509-516.
- 27) McIntyre RS. *Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. J Clin Psychiatry* 2002;63 (suppl):15-20.
- 28) Tohen M, Baker RW, Altschuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. *Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry* 2002;159:1011-1017.
- 29) Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. *Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. Am J Psychiatry* 2002;159:1005-1010.
- 30) Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. *Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195-203.
- 31) Miller DS, Yatham LN, Lam RW. *Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry* 2001;62:975-980.
- 32) Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA* 1994;271:918-924.
- 33) Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry* 1992;149:108-111.
- 34) Keck PE Jr, Mendlewicz J, Calabrese JR, Fawcett J, Suppes T, Vestergaard PA, et al. *A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. J Affect Disord* 2000;59 (suppl 1):31-37.
- 35) Calabrese JR, Delucchi GA. *Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry* 1990;147:431-434.
- 36) Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JL. *Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-68.
- 37) Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
- 38) Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry* 1999;156:702-709.
- 39) Berk M, Ichim L, Brook S. *Olanzapine compared to lithium in mania. A double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:339-343.
- 40) Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. *Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849.
- 41) Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Somerville KW. *A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 2002;63:1148-1155.
- 42) Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. *Efficacy of olanzapine in combination with valproate in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-69.
- 43) Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. *A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs. haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218-1226.
- 44) Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. *Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. Am J Psychiatry* 1999;156:1019-1023.
- 45) Shin YC, Min KJ, Jon DI, Yoon BH, Bahk WM. *Korean medication algorithm for bipolar disorder (II): manic episode. Korean J Psychopharmacol* 2003;14:223-230.
- 46) Suppes T, Dennehy EB, Swann AC. *Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. J Clin Psychiatry* 2002;63:288-299.
- 47) Calabrese JR, Kimmell SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. *Clozapine for treatment of refractory mania. Am J Psychiatry* 1996;153:759-764.
- 48) Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. *ECT compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727-732.
- 49) Prudic J, Sackeim H, Devanand DP. *Medication resistance and clinical response to ECT. Psychiatry Res* 1990;31:287-296.
- 50) NIMH/NIH Consensus Development Panel. *NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders. pharmacologic prevention of recurrences. Am J Psychiatry* 1985;142:469-476.
- 51) McIntyre RS, Riccardelli R, Binder C, Kusumakar V. *Openlabel adjunctive topiramate in the treatment of unstable bipolar disorder. Can J Psychiatry* 2005;50:415-422.
- 52) Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. *A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-614.
- 53) Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. *Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Bipolar Disord* 2000;2:249-255.
- 54) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
- 55) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-1024.

- 56) Calabrese J, Bowden C, Sachs G, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
- 57) Brown E, McElroy S, Keck P, Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. A 7-week comparison of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1025-1033.
- 58) Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressant. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:555-559.
- 59) Mattsson A, Seltzer RL. MAOI-induced rapid cycling bipolar affective disorder in an adolescent. *Am J Psychiatry* 1981;138: 677-679.
- 60) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-1088.
- 61) Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Ketter TA, Sachs GS, Bowden C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1352-1360.
- 62) Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003;5:396-406.
- 63) Andersen UA, Andersen M, Rosholm JU, Gram LF. Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:458-465.
- 64) Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-239.
- 65) Altshuler L, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130-1138.
- 66) Erfurth A, Michael N, Stadtland C, Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002;45 (suppl1):33-36.
- 67) Shelton RC. Mood-stabilizing drugs in depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:37-40.
- 68) Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:227-240.
- 69) Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6:6-25.
- 70) Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:397-408.
- 71) Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2001;3:95-104.
- 72) Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151:506-515.
- 73) Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:435-40.
- 74) Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry* 2000;61:841-850.
- 75) Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-614.