

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(I)

전덕인¹ · 박원명² · 민경준³ · 신영철⁴ · 윤보현⁵ · 조현상⁶ · 정상근⁷ · 하규섭⁸ · 김 원⁹
서정석¹⁰ · 이 은¹¹ · 권준수⁸ · 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 연구그룹¹²

한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,²
중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실,³ 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,⁴
국립나주병원,⁵ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,⁶ 전북대학교 의과대학 정신과학교실,⁷
서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁸ 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소,⁹
건국대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰ 국민건강보험공단 일산병원 정신과,¹¹
대한정신약물학회, 대한우울·조울병학회 및 대한정신분열병학회¹²

ABSTRACT

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006(I)

Duk-In Jon, MD,¹ Won-Myong Bahk, MD,² Kyung Joon Min, MD,³
Young Chul Shin, MD,⁴ Bo-Hyun Yoon, MD,⁵ Hyun-Sang Cho, MD,⁶
Sang-Keun Chung, MD,⁷ Kyoo-Seob Ha, MD,⁸ Won Kim, MD,⁹
Jeong-Seok Seo, MD,¹⁰ Eun Lee, MD,¹¹ Jun Soo Kwon, MD⁸ and
Study Group of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006¹²

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang,

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

³Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,

⁴Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,

⁵Naju National Hospital, Naju,

⁶Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

⁷Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju,

⁸Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

⁹Department of Psychiatry and Stress Research Institute, College of Medicine, Inje University, Seoul,

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

¹¹Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang,

¹²Korean College of Neuropsychopharmacology, Korean Society for Depressive and Bipolar Disorders,
and Korean Academy of Schizophrenia, Seoul, Korea

Objective : Since the publication of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in 2002, there has been a substantial need for the revision due to rapid progress in the management for bipolar disorder. We revised KMAP-BP in 2006. **Methods :** The questionnaire to survey the expert opinion of medication

접수일자 : 2006년 5월 23일/ 심사완료 : 2006년 6월 27일

본 연구는 대한정신약물학회, 대한우울·조울병학회, 대한정신분열병학회의 공동 연구비로 이루어졌음.

본 논문의 요지는 2006년도 대한신경정신의학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

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

전화 : (02) 3779-1250, 1051 · 전송 : (02) 780-6577 E-mail : wmbahk@catholic.ac.kr

for bipolar disorder was completed by the review committee consisting of 53 experienced Korean psychiatrists. It is composed of 37 questions, and each question includes various sub-items. A part regarding treatment strategies for hypomanic episode and maintenance was newly investigated in this revision. We classified the expert opinion to 3 categories (the first-line, the second-line, or the third-line) by χ^2 -test. **Results** : For acute manic episode, the combination of a mood stabilizer (MS) and an atypical antipsychotic (AAP) is the optimal first-line treatment. Most reviewers recommended divalproex or lithium as a MS. Among AAPs, olanzapine, quetiapine and risperidone were most preferred. On breakthrough manic episode, the optimization of MS or adding AAP was recommended. For moderate bipolar depressed patients, a MS monotherapy or MS with an antidepressant was preferred. Combination of a MS and an antidepressant was recommended as a first-line treatment in severe non-psychotic depression. MS with an AAP and the triple combination of MS, AAP and an antidepressant were recommended for severe bipolar depression with psychotic features. Lithium and divalproex were the first-line choice as MS. Most antidepressants were recommended as a second-line drug. The strategy for breakthrough depression was changed to adding antidepressant after combination of two MS. The combination therapy (MS+ AAP or MS+ MS) was the most preferred treatment for rapid cycling bipolar patients. There was no 'treatment of choice' in maintenance treatment. In case of bipolar I mania without history of depression, a MS monotherapy was a first-line treatment. In maintenance management for bipolar II disorder, a MS monotherapy or the combinations of a MS and an AAP was preferred. Overall, the preference for lamotrigine and AAP was increased compared to the KMAP-BP 2002. Olanzapine and quetiapine were preferred as the first-line AAP. The carbamazepine and typical antipsychotics were markedly less favored in KMAP-2006 than KMAP-BP 2002. **Conclusion** : These results suggest that the medication strategies of bipolar disorder are rapidly changing and it reflects the recent studies and clinical experiences. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(4):349-361)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Korean Medication Algorithm · Revision.

서론

정신질환은 흔히 만성적인 경과를 보이거나 재발이 잦은 편이어서 치료에 풍부한 경험과 지식이 필요하다. 뿐만 아니라 항정신성 약물의 다양성과 정신약물학의 발전으로 인해 정신질환의 약물치료 전략은 빠르게 변화하고 있다. 그러므로 새롭게 제공되는 수많은 정보들 속에서 임상 의사가 적절한 시점에 적절한 약물치료 전략을 결정하거나 변경한다는 것은 매우 어려운 일이다. 이를 도울 수 있는 좋은 방법의 하나는 치료 지침서나 알고리즘을 활용하는 것이며, 이미 외국에선 각종 지침서나 알고리즘들이 꾸준히 발표되고 또 개정되고 있다.¹⁻⁵⁾

비록 약물치료 지침서나 알고리즘이 환자의 적절한 치료를 위해 매우 유용하겠지만, 한국인의 생물학적 특성과 한국 의료의 현실적 여건 등을 고려한다면 외국의 것을 한국에서 그대로 적용하기에는 어려움이 있다고 본다. 따라서 한국 실정에 적합한 한국형 약물치료 알고리즘의 개발이 계획되었고 2001년 1월에 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 프로젝트(Korean Medication

Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)를 착수하였다.⁶⁾ 그러나 국내의 임상연구가 매우 부족한 여건에서 외국처럼 증거에 기초한(evidence-based) 약물치료 알고리즘을 만들기는 현실적으로 어려웠다. 따라서 양극성 장애 환자의 치료에 경험이 많거나 학문적 업적이 있는 전문가들의 의견을 수렴하여 만든 약물치료 알고리즘인 The Expert Consensus Guideline Series-Medication Treatment for Bipolar Disorder 2000(이하 ECG-BP 2000)²⁾을 근간으로 삼기로 하였고, 2002년에 양극성 조증, 양극성 우울증 및 급속순환형에 대한 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(이하 KMAP-BP 2002)을 완성하였다.⁷⁻¹¹⁾ 이후 KMAP-BP 2002의 적용가능성 연구도 진행되었고, 그 결과 KMAP-BP 2002가 임상에서 유용하게 쓰일 수 있음을 확인하였다.¹²⁻¹⁵⁾

이후에도 정신약물학의 발전은 매우 빠르게 진행되었고 양극성 장애에 대한 많은 임상연구들이 발표되었다. 그 결과, 양극성 장애의 치료약물이나 경향이 크게 바뀌어서 새로운 변화를 반영하기 위해서는 KMAP-BP 2002

의 개정이 필요하게 되었고, 이에 대한정신약물학회, 대한우울·조울병학회, 대한정신분열병학회는 공동으로 KMAP-BP 2002의 개정을 추진하기로 합의하였다. 2005년에 새로이 구성된 실무위원회는 2002년의 구조를 가능한 그대로 유지하기로 개정 방향을 정하였다. 그 이유는 첫째, 2002년의 개발방법과 그에 따른 연구결과가 적절했다고 판단되었기 때문이다. 적용가능성 조사에서도 정신과 전문의들 대부분은 알고리즘에 따라 약물투여를 했으며 그 효과가 만족할 정도였다.^{13,14)} 둘째, 지난 4년의 시간동안 있었던 컨센서스의 변화를 정확히 파악하기 위해서는 개정 과정도 2002년과 같은 틀에서 이루어져야 한다고 생각하였다. 그러므로 설문조사를 수행하는 검토위원회의 인적 구성도 가급적 크게 바뀌지 않도록 배려했으며, 개정 지침서의 틀도 기존의 틀에 유지 치료를 추가하고 양극성 장애에서 새롭게 사용되는 약물을 보장하는 수준에서 변화를 주기로 하였다.

양극성 장애 환자를 치료한다는 것이 결코 쉬운 일은 아니며, 약물치료를 도식화한다는 것 역시 간단한 일은 아니다. 하지만 약물치료 지침서 또는 알고리즘을 개발하고 개정하는 작업을 통해 치료를 표준화하고 임상사의 치료적 결정을 도울 수 있기에 그 가치가 매우 크다고 생각한다. 따라서 이번 KMAP-BP의 개정도 새로운 변화를 적극 반영하고 시대에 뒤떨어지지 않는 지침서가 되려는 노력이다. 이 논문에서는 2006년도 KMAP-BP(이하 KMAP-BP 2006)의 개정 과정과 내용에 대한 개관을 하고자 한다. 이후 발표될 논문에서는 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료 등의 결과를 상세히 다룰 것이며, KMAP-BP 2002와 다른 지침서와의 차이를 제시하고 논의할 것이다.

연구방법

1. 지침서 개정방법의 개요

KMAP-BP 2002와 마찬가지로 2006년의 개정작업도 ECG-BP 2000²⁾에 이용된 설문을 기본적으로 사용하였는데 ECG-BP가 전문가의 의견을 수렴하기로 한 우리의 취지에 가장 잘 맞는 것이기 때문이다. 원문에 이용된 설문 중에서 국내 실정에 맞는 문항을 선정하여 국문으로 번안하였고 원문에는 없으나 국내에서 이용되

는 치료와 그동안 새로이 발표된 연구자료에 의한 치료는 필요에 따라 설문항목으로 추가하였다. 치료전략 및 약물선택의 적합성을 평가하기 위해서 ECG-BP 2000에서 이용된 9점 척도를 사용하였으며, 한편 해당 항목에 대한 경험이 부족하다거나 잘 알고 있지 못하는 경우에는 평가하지 않도록 하였다. 제작된 설문지는 국내 검토위원들에게 우편으로 발송되었다.

각 선택항목에 대한 합의는 χ^2 -검증(χ^2 -test)을 시행하여 점수가 무작위 분포를 하지 않는 것으로 정의하였다. 우리는 각 선택항목의 평균 점수의 신뢰도 구간(confidence interval, CI)에 근거하여 각 선택항목을 1차(first-line) 또는 선호하는(preferred) 선택, 2차(second-line) 선택, 3차(third-line) 선택의 3가지 범주로 구분하였다.

이에 따라 주요 임상상황에서 선호하는 치료전략을 보여주는 지침표(guideline table)를 만들었고 이를 토대로 예비 알고리즘을 제작하여 검토위원들을 대상으로 공청회를 열어 검증과정을 거쳤다. 공청회에서 나온 의견들을 실무위원들이 검토하여 추가적으로 확인해야 할 문항을 선정하여 2차 설문조사를 하였다. 실무위원회는 1차 조사에서 작성된 지침표를 기본으로 하면서 2차 조사결과와 기존 약물연구의 결과에 의한 근거를 추가적으로 반영하여 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료에 대한 KMAP-BP 2006을 최종적으로 완성하였다.

2. 검토위원회의 구성

국내에서 양극성 장애에 대한 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 100명을 우선 선정하였고, 그 중에서 불참 의사를 보인 30명을 제외한 70명을 검토위원으로 하여 검토위원회를 구성하였다. 여러 진료상황을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 정신과 전문병원, 개원가의 전문의를 적절한 비율로 정하였고, 가급적 2002년 알고리즘과 크게 바뀌지 않도록 하였다. 70명 검토위원 가운데 대학병원 소속이 43명, 종합병원 소속이 7명, 정신과 전문병원 소속이 12명, 개원가의 8명이었다. 이중 53명(75.7%)이 설문에 답하였으며 대학병원 소속이 31명, 종합병원 소속이 5명, 정신과 전문병원 소속이 11명, 개원가의 6명이었다. 설문지를 회신한 위원들에게는 소정의 사례금을 지불하였다.

3. 개정 설문지 제작

KMAP-BP에서 이용한 ECG-BP 2000²⁾은 미국의 정신과 전문의 중에서 양극성 장애의 전문가를 선정하고 여러 임상상황들에 대한 설문 조사를 통해 이들 전문가의 의견을 수렴한 것이어서 우리에게 적절한 모델로 채택되었다. ECG-BP 2000에서는 48개의 임상 상황이 아형, 치료력, 공존질환(comorbidity)에 따라 166개의 개별적인 상황으로 구분되어 있고 총 1,276개의 선택항목이 포함되어 있다. KMAP-BP 2002의 설문지 제작 과정은 2002년 지침서에 상술되어 있어 여기에서는 보다 간략하게 기술하였다. 우리는 당시 이들의 연구를 국내에 적용하기로 결정하고 설문지의 사용에 대해 저자들의 동의를 얻어 번안하였고, 국내 실정에 맞게 수정 및 추가하였다. KMAP-BP 2002의 설문지는 34가지의 임상 상황을 포괄하며, 여기에 부수적으로 나누어지는 130가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 782개의 치료적 선택으로 되어 있었다. 2006년판에서는 2002년판의 설문지 골격을 큰 틀에서 그대로 유지하려 하였고, 그 동안 발전된 연구결과와 축적된 경험을 반영할 수 있게 일부 수정하였다. 2006년판 알고리즘 설문지에는 37개의 임상 상황을 설정하였으며, 여기에 세부적으로 나누어지는 114가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 645개의 치료적 선택을 만들었다. 2002년판에 비해 설문지 내용을 간략히 하려고 노력하였고 경조증과 유지치료 부분을 보강한 반

면에, 불쾌성 조증(dysphoric mania)은 개념이 모호하고 혼재성 조증과 중복되는 문제가 있어 이번 조사에서 제외하였다. Benzodiazepine의 경우도 어느 단계에서나 의사 판단에 따라 사용할 수 있게 허용하면서 이번 조사에서는 포함하지 않았다.

4. 평가 척도

설문지의 총 37개 임상상황 가운데 35개에서는 검토위원들의 의견 일치도를 조사하기 위해 9점 척도를 사용하여 각 치료선택의 적절성을 평가하도록 되어있다. 나머지 2개의 상황(항정신병약물의 사용기간과 항우울제의 사용기간)에서는 직접 기술하게 되어 있다. 우리는 검토위원들이 각 항목에 대해 평가를 할 때 현실을 고려하기 보다는 이상적이고 바람직한 선택을 하도록 설문지에 명시하였고, 사용 경험이 없거나 잘 알고 있지 못하는 항목에 대해서는 평가하지 않고 ⑩에 표시하게 하였다. 검토위원들에게 상세한 사용례와 함께 그림 1에 제시한대로 평가척도를 제공하였다. 그림 2는 설문양식의 예로 설문지의 1번 문항의 내용 일부를 발췌한 것이다.

각각의 선택 항목에 대하여 우선 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9) 사이에 분포의 차이가 있는지를 χ^2 -검증을 통해 알아봄으로써 의견의 일치도 유무를 결정하였다. 그 다음으로는 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하

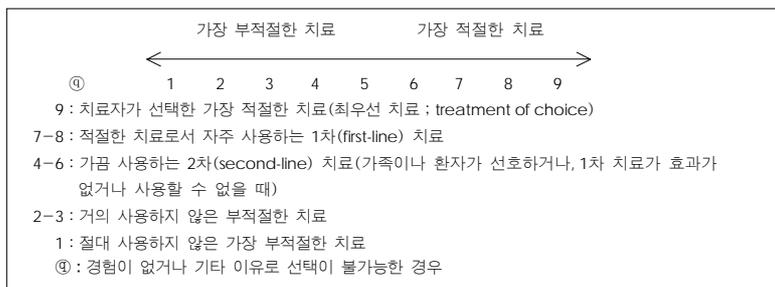


Figure 1. The rating scale.

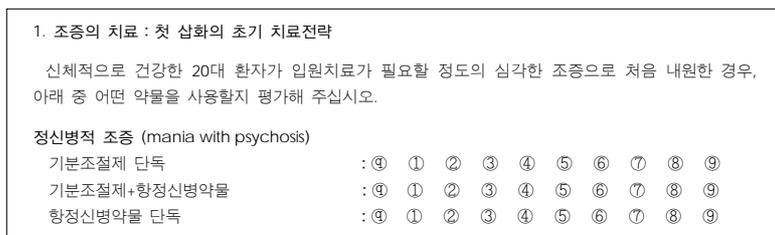


Figure 2. Sample survey question.

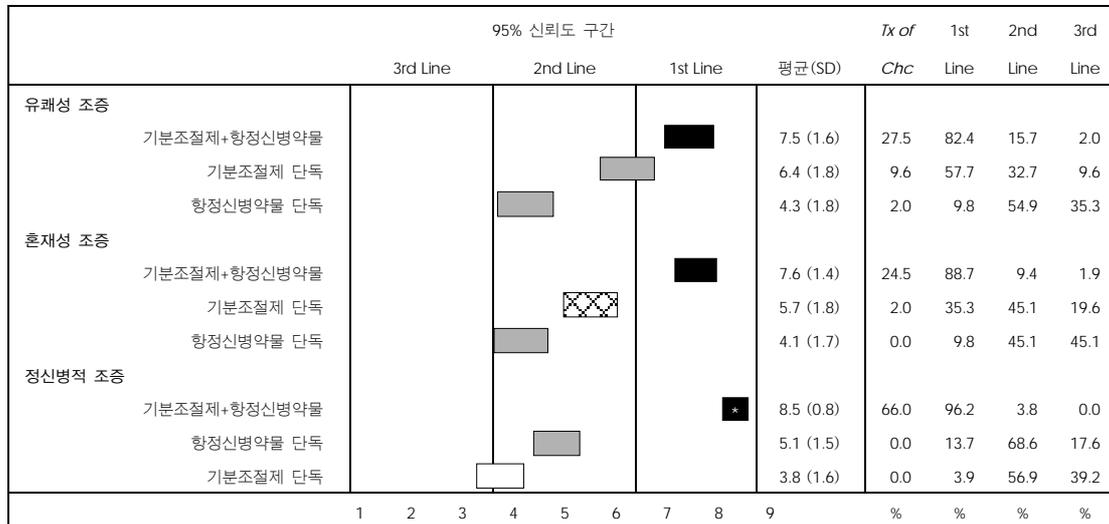


Figure 3. Display of the survey results. Tx : treatment, Chc : choice

였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다(그림 3). 즉, 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다. 1차 선택은 검토위원들의 응답이 통계적으로 응집되어 있으면서 평가가 상위로 나타난 치료전략 또는 약물이다. 이들 선택은 검토위원들이 보기에 주어진 상황에서 매우 적절한 치료들이다. 최우선 치료(treatment of choice)는 1차 치료 중 가장 강력히 권고되는 것으로서 검토위원들의 절반 이상이 '9'로 평가한 것이다. 2차 선택은 1차로 선택한 치료를 유지할 수 없거나 반응이 없는 환자들에 대해 적절한 치료이다. 마찬가지로 1차 선택이 특정 환자에서 적당하지 않다고 여겨지는 경우(예를 들면, 이전 치료에 적절한 반응이 없었던 경우, 약물의 용량 조절이 불편한 경우, 부작용, 일반적인 의학적 금기, 약물간의 상호작용이 예견되는 경우, 또는 검토위원들이 1차 선택에 대해 동의를 하지 않는 경우)에는 초기 치료로 사용될 수 있다. 신뢰구간이 1차 선택의 범주와 중복이 되는 경우, 즉 신뢰구간이 6.5점 선상에 놓이는 경우는 '상위 2차(high second-line)'로 하였고 중복되지 않는 경우는 하위 2차(low second-line)'로 구별하였다. 어떤 문항에서는 1차 선택은 없고 2차 선택이 주류를 이루기도 하

는데, 이는 검토위원들 사이에 1차 선택에 대한 의견일치가 낮은 경우들이다. 3차 선택은 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택이나, 선택된 1, 2차 치료들이 효과가 없는 경우에는 사용해 볼 수 있다. 컨센서스가 없는 경우는 χ^2 -검증에서 반응이 무작위 분포를 해서 검토위원 사이에 의견일치가 없을 때이다.

5. 추가 설문조사

1차 설문조사의 결과에서 불분명하거나 명확하게 규명해야 할 점들이 공청회에서 제기되었고, 실무위원들도 이 점에 대해 추가조사의 필요성을 공감하였다. 추가로 조사해야 할 내용은 대개 항정신병약물에 대한 것이었다. 1차 조사는 조증, 경조증, 우울증의 초기 치료전략에서 항정신병약물로 단순하게 질문하였지만 이를 정형 항정신병약물과 비정형 항정신병약물로 나눌 필요가 있었다. 정형과 비정형으로 구분하여 조사한다면 선호도가 크게 달라질 것이라는 지적이 많았다. 그리고 조증 삽화 후 유지치료에서 선택할 치료를 1차 조사에서는 기본조절제 또는 비정형 항정신병약물로 하였으나 추가 조사에서는 기본조절제 약물 이름을 구체적으로 제시하였다. 추가 조사에서는 32명의 위원들이 응답하였다.

6. 치료지침 및 알고리즘의 제재

설문조사의 결과를 분석하여 앞에서 언급한 범주에

따라 치료전략이나 약물에 대한 평가를 한 후, 다음 단계는 이러한 평가(검토위원들의 선호도)를 사용하기 편한 치료 지침으로 요약 및 정리하는 것이다. 주요 임상상황에서 치료전략의 선호도를 보여주는 지침표(guideline table)를 만들었고 이를 토대로 하여 검토위원회에서 토의를 한 다음, 실무위원회에서 지침서를 완성하였다. KMAP-BP 2002와 마찬가지로 KMAP-BP 2006에서 기술되는 지침내용은 1차 및 추가 설문조사의 결과에 의한 것이며 국내외 문헌 등의 약물연구 결과를 포함하진 않았다. 그러나 후속 논문에서 제시되는 알고리즘은 이러한 설문조사의 결과를 근간으로 하면서 객관적인 약물연구의 자료를 보완하여 완성될 것이다. 그 이유는 KMAP-BP 2006의 제작 원칙으로 알고리즘에선 '최선의 치료'를 지향하면서도 '현실 상황'을 반영하는 쪽으로 목표를 설정하였기 때문에 전문가들의 집약된 의견과 학문적인 연구결과를 통합하여 알고리즘을 만들었다.

결 과

검토위원들은 여러 유형의 조증(유쾌성, 혼재성, 정신병적 조증 및 경조증), 우울증, 급속순환형의 급성기 치료 및 유지치료에 대한 치료전략에 있어 상당 부분 합의에 도달했다. 그러나 선호하는 치료법에서도 9점의 최고 점수로 평가하기보다는 7점이나 8점으로 점수를 주는 경향이 있어서 최우선 치료는 극히 드물었다. 중요한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 조증의 치료

조증의 치료에서 가장 선호되는 1차 선택은 기분조절제(divalproex 또는 lithium)와 비정형 항정신병약물의 병합치료였다(표 1). 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독치료도 선호도가 매우 높았고, 알고리즘에는 약물연구를^{3-5,16-22)} 근거로 하여 1차 선택에 포함하였

다. Divalproex와 lithium은 급성기와 유지기 치료 모두에 있어서 가장 의미 있는 약물이었고 단독치료 또는 병합치료로 사용한다. Carbamazepine은 선호도가 매우 저하되어 1차 약물로는 선택되지 않았다. Topiramate, lamotrigine과 같은 새로운 항경련제들은 급성 조증에서 carbamazepine과 마찬가지로 1차 약물은 아니었지만, 1차 기분조절제에 반응이 없거나 부작용 등으로 사용이 어려운 경우에 대체 약물로 쓸 수 있다.

Divalproex 또는 lithium을 단독 사용하다가 조증이 재발하면 투여중인 기분조절제 용량을 적절하게 높이거나 비정형 항정신병약물을 병합투여하는 것이 우선 전략이었고 다른 기분조절제 추가가 그 뒤를 이었다. Divalproex와 lithium의 병합 또는 기분조절제와 항정신병약물의 병합에도 반응을 보이지 않는 조증에는 3가지 약물의 병합, 항정신병약물의 교체(clozapine 포함), 전기경련요법 등이 추천되었다.

검토위원들은 경조증을 제외한 모든 조증에서 항정신병약물과 기분조절제의 병합을 우선적으로 선호하였을 뿐 아니라 정신병적 조증에서는 최우선 치료로 추천하였다. 항정신병약물로는 대부분 비정형 항정신병약물이 권장되며 정형 항정신병약물은 선호도가 크게 줄어들었다. 비정형 항정신병약물에서는 특히 olanzapine, quetiapine, risperidone 등이 폭넓은 지지를 받았다. 근래 들어 국내에서 사용되기 시작한 ziprasidone, aripiprazole 등은 아직까지 임상 경험이 적어 선호도가 떨어지는 편이었다.

2. 양극성 우울증의 치료

우울증을 경도(mild), 중등도-중증(moderate-severe), 정신병적, breakthrough 등으로 나눈 KMAP-BP 2002와 달리 이번 개정에서는 우울증을 경도-중등도, 중증, 정신병적, breakthrough 등으로 구분하였다. 경도-중등도의 우울증에 대해 선호하는 1차 치료전략은 없었으나 기분조절제 단독치료가 높은 점수를 받았다

Table 1. First-line strategies in the initial treatment for manic episode

Clinical presentation	First-line strategies
Hypomania	MS (lithium or divalproex) monotherapy
Euphoric mania	MS (lithium or divalproex) + AAP (quetiapine, olanzapine, or risperidone)
Mixed mania	MS (divalproex) + AAP (olanzapine, quetiapine, or risperidone)
Psychotic mania	MS (divalproex or lithium) + AAP (olanzapine, risperidone, or quetiapine)

MS : mood stabilizer, AAP : atypical antipsychotic, Bold italics : treatment of choice

Table 2. First-line strategies in the initial treatment for bipolar depression

Clinical presentation	First-line strategies
Mild-moderate depression	No first-line strategy
Severe depression	MS (lithium or divalproex) + antidepressant
Psychotic depression	MS (lithium or divalproex) + AAP (olanzapine, quetiapine, or risperidone) MS+AAP+antidepressant

MS : mood stabilizer, AAP : atypical antipsychotic

(표 2). 심한(중증) 우울증에서 정신병적 증상을 동반하지 않으면 기분조절제와 항우울제를 병합투여하는 전략을, 정신병적 증상을 동반하면 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 또는 여기에 항우울제를 추가하는 세 약물의 병합을 1차로 선호하였다. 1차로 선택되는 기분조절제는 lithium과 divalproex였으며 carbamazepine의 선호도는 감소하여 1차 약물에서 제외되었다. 또한 lamotrigine은 선호도가 크게 증가하였지만 1차로 선택되는 약물은 아니었다. 그러나 실무위원회에서는 약물연구를^{3-5,23)} 참조하여 lamotrigine을 1차 기분조절제로 조정하여 알고리즘을 만들었다. 만일 비정형 항정신병약물을 추가한다면 olanzapine과 quetiapine이 선호되었고 정형 항정신병약물은 이번 조사에서 3차 약물로 내려갔다.

기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 반응이 불충분한 경우에는 그 다음 전략으로 항우울제를 추가하기 보다는 기분조절제를 추가하는 전략이 선호되었다. 항우울제의 선호도는 대개 2차 약물에 해당되었다. 기분조절제에 추가할 약물로 항우울제를 사용한다면 bupropion과 paroxetine이 선호되었지만 약물들 간에 큰 차이를 보이지 않았고 대체로 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)들이 높은 점수를 받았다. 한편 과거에는 비교적 높은 점수를 받았던 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)의 선호도는 크게 낮아져서 거의 선택되지 않았다. Breakthrough depression에 대한 치료전략은 과거 항우울제나 기분조절제를 추가 또는 교체에서 2가지 기분조절제 사용 후에 항우울제를 추가하는 전략으로 변하였다.

3. 급속순환형의 치료

급속순환형은 이번 조사에서 2002년과 달리 알고리즘에서 삽화의 유형(조증, 우울증)을 구분하지 않았다.

급속순환형의 특성상 이런 구분은 무의미하다고 판단했기 때문이었다. 급속순환형에서 최우선 치료는 없었지만, 가장 선호하는 치료는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이었고 다음 단계의 전략은 두 가지 기분조절제의 병합투여였다. 기분조절제로는 divalproex와 lithium이 선호되었고 lamotrigine이 뒤를 이었으나 carbamazepine의 선호도는 매우 낮았다. 급속순환형에서 항우울제의 사용은 대체로 권장되지 않았다. 항우울제로 인해 순환이 빨라지는 반복성 우울증에는 다른 기분조절제의 추가가 높은 점수를 받았다.

4. 유지치료

양극성 장애 I형의 유지치료에서 검토위원들은 우울증의 병력이 없는 경우에는 기분조절제 단독치료를 선호하였으나, 항우울제로 유발된 조증의 경우와 우울증의 병력이 있으나 과거 항우울제 치료가 없었던 경우에서는 뚜렷이 선호하는 치료전략이 없었던 대신에 기분조절제 단독 혹은 기분조절제와 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine의 병합이 권장되었다. 장기간 유지치료에서 선호하는 기분조절제로는 divalproex와 lithium, 그리고 선호하는 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, risperidone 등이었다.

양극성 장애 II형의 유지치료에서 최근 경조증인 경우에는 기분조절제 단독을 선호하였으며, 최근 우울증인 경우에는 1차 치료전략은 없었으나 상위 2차 치료전략으로 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 기분조절제 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 그리고 기분조절제와 항우울제의 병합 순으로 선호하였다.

고 찰

1. 조증의 치료

검토위원들은 조증의 치료에서 가장 선호하는 전략으

로 기분조절제(divalproex 또는 lithium)와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 꼽았으며, 이러한 선호전략은 경조증을 제외한 모든 조증의 유형에서 같았다. 하지만 정신병적 조증에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료로 선택되었던 반면에 유쾌성 조증이나 혼재성 조증에서 최우선 치료는 없었다. 이러한 결과는 미국의 The Expert Consensus Guideline Series—Medication Treatment for Bipolar Disorder 2004(이하 ECG-BP 2004)³⁾에서 유쾌성 조증의 경우는 기분조절제 단독이 최우선 치료였고 정신병적 조증에서는 병합치료가 최우선 치료였던 결과에 비해 신중한 선택이다. 아마도 이번 조사에서 검토위원들은 선호도를 표시함에 있어 매우 조심스러웠던 것으로 보인다. 이러한 경향은 다른 치료선택에서도 마찬가지로 최우선 치료는 거의 나오지 않았다. 경조증에서는 기분조절제 단독치료가 가장 높은 평가를 받았다. KMAP-BP 2006에서 달라진 점은 2002년의 연구에 비해 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 기분조절제 단독치료의 선호도 차이가 더욱 커진 것이다. 조증의 치료에서 단독치료와 병합치료에서 어느 것을 우선하느냐는 아직도 결정하기 어려운 문제이다. 모두 2005년에 발표되었으나 미국의 TIMA(Texas Implementation of Medication Algorithms)⁴⁾는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독치료를 첫 단계로 하고 있으며, 캐나다의 CANMAT(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments)⁵⁾은 단독치료와 병합치료를 모두 1차 전략으로 인정하고 있을 만큼 아직 충분한 컨센서스를 이루지 못했다. 따라서 이번 KMAP-BP 2006에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 각각의 단독치료와 이들의 병합치료 모두를 1차 선택으로 인정하였다.

초기 전략으로 기분조절제 단독투여 또는 비정형 항정신병약물과의 병합치료를 충분한 기간동안 하였음에도 불충분한 치료반응을 보이는 경우에는 다른 기분조절제의 추가(divalproex 또는 lithium)가 다음 치료전략이었다. 약물투여 중에 조증이 재발한 경우(breakthrough mania)에는 사용하는 기분조절제를 우선 증량하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. Lithium과 divalproex를 고용량으로 병합투여하고 있다면 비정형 항정신병약물의 추가가 우선 전략이었다. 재발한

조증에서 비정형 항정신병약물의 선호도는 매우 높아져서 관련 임상연구의 결과와 최근 경험이 이번 조사에 많이 반영되었음을 알 수 있었다.¹⁸⁻²²⁾

2. 양극성 우울증의 치료

경도-중등도 우울증을 제외하고는 단독치료보다는 병합치료를 선호도가 높았다. 경도-중등도에서 비록 1차 선택은 없었으나 알고리즘에서는 기분조절제(lithium 또는 divalproex) 단독치료를 초기 치료전략으로 채택하였다. 이 때 단독치료를 불충분한 반응을 보인다면 기분조절제를 바꾸거나 두 가지 기분조절제를 사용하는 것이 다음 선택이었다. 중증의 우울증이나 정신병적 우울증에서는 기분조절제와 항우울제 병합투여가 선호되는 편이었고 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합투여도 비슷하게 선호되었다. 불충분한 반응을 보일 때에는 우선 다른 기분조절제를 추가하는 것을 권장하였다. 치료 전략에 있어 KMAP-BP 2002와 크게 달라지진 않았으나 이번 조사에서는 항우울제에 대한 선호도가 떨어지는 경향을 보였다. 이는 조증으로의 전환 때문에 항우울제의 사용을 조심하라는 연구결과나^{4,24,25)} 실제 임상 경험을 반영한 것으로 보인다. 뿐만 아니라 최근 국내에서 개최된 양극성 장애에 대한 많은 강좌도 영향을 주었으리라 추정된다. 그러나 외국에서도 아직 논란이 있는 상태라는 점을 고려할 때, 항우울제의 사용에 대한 결론은 아직 유보적이라고 보는 편이 타당하다.^{4,5,24-30)}

불충분한 반응의 경우에 우선적으로 기분조절제를 추가한다는 선택도 2002년과 달라진 것이다. 2002년에는 항우울제를 교체한다는 치료전략이 가장 높게 평가되었다. 이 경우에도 항우울제의 선호도가 예전보다 크게 낮아진 것을 알 수 있다. Breakthrough depression이 발생한 상황에서는 사용하던 기분조절제의 증량을 우선 권장하였고 효과가 불충분하면 역시 기분조절제 추가를 권하였다.

3. 급속순환형의 치료

기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 급속순환형에서 가장 권장되는 치료전략이며, 그 다음으로는 두 가지 기분조절제의 병합이다. 급속순환형에서 단독치료는 별로 유용하지 않다고 평가하고 있으며 처음부터 병합치료를 선호하는 경향이였다. 2002년에 비해 항우울

제는 낮게 평가되어 사용을 점차 꺼리는 경향이었고, 대신 비정형 항정신병약물이 좋은 점수를 받았다. 급속순환형은 치료가 어려운 경우로 여기고 있으며 항우울제는 가급적 사용하지 않겠다는 의미로 해석된다.

4. 유지치료

KMAP-BP 2006에서는 2002년과 달리 유지치료에 대한 설문내용을 크게 변경하였다. 양극성 장애 I형의 경우는 조증 삽화 후의 3가지 상황으로 구분하였다. 조증 삽화 후 우울증의 병력이 없는 경우에는 기분조절제 단독이 권장되었다. 항우울제로 유발된 조증의 경우와 우울증의 병력이 있으나 항우울제로 치료 받지 않은 경우에 대해서는 우선 선호되는 치료전략이 없었으나, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기분조절제 단독 그리고 기분조절제와 lamotrigine의 병합이 선호되었다. 유지치료에서 기분조절제로는 divalproex와 lithium이 선호되었고, 비정형 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, risperidone 순으로 선택되었다. KMAP-BP 2002에서는 기분조절제의 선호도를 묻는 항목은 없었으나, 항정신병약물로는 risperidone과 olanzapine이 선호되었다. 2002년 당시와 비교할 때 quetiapine이 부각된 결과는 최근에 양극성 장애의 치료에 많이 사용되고 있는 상황을 반영한 것으로 생각된다. 한편 ECG-BP 2004에서는 olanzapine이 단독으로 추천되고 있다.

양극성 장애 II형의 유지치료는 KMAP-BP 2006에 새롭게 추가된 항목이다. 양극성 장애 II형의 유지치료는 2가지로 구분하여 치료전략을 선택하도록 하였다. 최근 경조증 삽화 후의 유지치료는 기분조절제 단독이 선호되었고, 최근 우울증 삽화 후 유지치료는 1차 치료전략은 없었으나 기분조절제와 lamotrigine 병합, 기분조절제 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 순으로 선호되었다. 양극성 장애 II형 유지치료에서도 마찬가지로 기분조절제로는 lithium과 divalproex가 선호되었고, 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, risperidone이 선호되었다. 양극성 장애 II형의 우울증 삽화 후의 유지치료에서 lamotrigine에 대한 관심이 증가하였는데, ECG-BP 2004에서도 우울증 삽화 후의 유지치료에 lamotrigine 단독 혹은 기분조절제와 병합을 권장하고 있었다.

5. 기분조절제

Divalproex와 lithium은 지금까지 발표된 ECG-BP^{2,3)}에서 모든 형태의 조증에 있어 우선 선택되는 기분조절제로 나타났다. 한편으로 ECG-BP 2004에서는 divalproex의 선호도가 유효성 조증을 제외하고는 lithium보다 높았다. 우리의 이번 조사에서도 유효성 조증이나 경조증의 경우에는 lithium이, 혼재성이나 정신병적 조증에서는 divalproex가 가장 선호되는 기분조절제였다. 치료가 어려운 유형에서는 divalproex의 사용이 늘어나고 있는 것으로 보이며 이러한 결과는 최근의 임상연구의 결과들과 일치하는 소견이다.^{17,31-35)} Carbamazepine은 부작용과 약물상호작용 등의 이유로^{1,4,5)} 사용이 줄고 있으며 이를 반영하듯 이번 조사에서는 2002년도와 달리 2차 기분조절제로 평가가 떨어지고 말았다. 그러나 divalproex나 lithium이 효과적이지 못한 경우에는 대체할 수 있는 기분조절제로 생각되므로 임상에서는 아직 유용할 수 있다. Lamotrigine과 topiramate는 조증의 치료에서 낮은 평가를 받아 2차 약물로 선택되었으며, 필요에 따라 대체 또는 추가 약물로도 사용할 수 있을 것이다.

양극성 우울증의 경우, 크게 다르진 않았으나 lithium의 선호도가 divalproex보다는 높았다. ECG-BP 2004에서는 divalproex가 양극성 우울증에서 높은 점수를 받지 못했는데, 아마도 연구자료의 근거가 약해서 일 것이다. 이번 조사에서 두 약물 모두 1차 약물이었던 반면에 lamotrigine은 2차 약물로 평가되었다. Lamotrigine이 양극성 우울증에서 가장 우선적으로 고려되는 외국의 알고리즘²⁻⁵⁾과는 다른 결과이다. 이는 국내에서 아직까지 사용 경험이 충분치 않아서인 것 같다. 그러나 KMAP-BP 2006 알고리즘에서는 근거에 의해 lamotrigine도 1차 선택약물로 정했다.

6. 비정형 항정신병약물

최근 양극성 장애의 치료에 있어 비정형 항정신병약물의 사용과 중요성은 점차 증가하고 있다.^{3-5,22)} Olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole, ziprasidone 등은 한국과 미국에서 조증 치료에 허가를 받았으며, olanzapine과 fluoxetine의 병합제인 Symbyax(이하 OFC)는 양극성 우울증에 치료약물로 미국에서 허가를 받았

다. 이번 조사에서도 olanzapine, quetiapine, risperidone은 조증에서 골고루 높은 평가를 얻어 1차 약물로 인정받았다. 반면에 aripiprazole, ziprasidone 등은 국내에 들어온 지 얼마 되지 않아 아직 임상경험이 적은 이유로 저평가된 것 같다.

고역가의 정형 항정신병약물은 2002년의 조사에서는 정신병적 조증이나 혼재성 조증의 경우 1차 약물로 평가되었으나 2006년에는 2차 약물로 떨어졌다. 정형 항정신병약물은 저렴한 가격 외에는 양극성 장애의 치료에는 별다른 매력이 없으며 오히려 우울증을 유발할 가능성이 있어서 평가절하된 것으로 추측된다.³⁶⁾ 이런 이유로 국내의 현실에서도 정형 항정신병약물의 사용이 점차 줄어들고 있는 것으로 보인다.¹³⁾

비정형 항정신병약물은 특히 기분조절제와 병합하였을 때 그 효과가 가장 뛰어나지만 단독으로도 급성기 조증 증상을 충분히 조절할 수 있으며 국내 및 미국 등에서 이미 조증의 단독치료로 허가를 받았다. 따라서 비록 검토위원들이 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료만을 1차 약물로 가장 높게 평가하였지만, 실무위원회는 임상연구의 결과 및 식약청 허가 사항을 종합하여 비정형 항정신병약물의 단독치료도 조증의 초기 치료전략으로 인정하여 알고리즘에 반영하였다.^{3-5,18-22)}

양극성 우울증에서도 비정형 항정신병약물의 선호도는 예전보다 높은 편이었다. 정신병적 우울증에서 최우선 치료는 아니지만 기분조절제와 병합치료약물로 1차 선택되었다. 중등도나 중증의 우울증에서는 상위 2차 약물로 평가받았다. OFC가 미국 FDA에서 양극성 우울증에 유일하게 허가를 받았지만 검토위원들의 평가는 상위 2차에 머물렀다. 이는 ECG-BP 2004에서도 마찬가지였다. Olanzapine³⁷⁾이나 quetiapine³⁸⁾이 단독치료로서 항우울 효과가 뛰어나다고 보고되었지만 아직 반영되고 있지는 않고 있다. 추후 조사에서는 크게 달라질 분야로 생각된다.

7. 항우울제

양극성 우울증인 경우, 특히 항우울제의 선택에 있어서 기초 자료가 국내 뿐 아니라 외국에도 많지 않다. 이번 설문조사에서는 우울증의 양상이나 심각도에 따라 다소 차이가 있기는 하였으나 주로 SSRI와 bupropion

이 높은 평가를 받았다. 2002년 조사에서 bupropion이 2차 항우울제로 평가되었지만 이번 조사에서는 선호도가 1차 약물로 높아졌다. 대개의 SSRI는 비슷한 수준의 평가를 받았다. 2002년 조사와 달리 중등도 우울증에서 mirtazapine과 venlafaxine 같은 항우울제는 하위 2차 선택에 머물렀다. 아마도 심하지 않은 우울증에서는 조증으로의 전환 때문에 새로운 기전의 약물은 피하고 있는 것으로 보인다.^{24,25)} TCA는 3차 선택이거나 컨센서스를 이루지 못해서 양극성 우울증에서는 선호도가 매우 낮았다.

앞서도 밝혔지만 이번 조사에서 항우울제와 관련된 가장 큰 변화는 선호도의 저하이다. 거의 모든 치료전략에 있어서 KMAP-BP 2002보다 낮은 단계의 선택에 속하고 있었다. 항우울제 투여에 의한 조증으로의 전환, 효능의 불확실성 등이 많이 강조된 때문일 것이다.^{4,24,25,29)}

8. 용량 및 치료 기간

저자들은 이번 조사에서도 약물의 치료용량에 대해 질문하지 않았다. 검토위원들은 조증의 치료시 초기 기분조절제와 함께 항정신병약물을 함께 사용하였으나 적절한 반응이 없을 경우 최소 10일에서 최대 4주 정도(부분적인 반응 시 : 2~4주, 무반응 시 : 10~20일) 기다린 후 항정신병약물을 교체할 것을 선호하였다. 양극성 우울증의 경우, 병합치료로 성공적일 때 기분조절제에 병합한 항우울제나 항정신병약물은 바로 끊거나 가능한 오래 유지하기 보다는 평균 5~12주 정도만 사용하겠다고 답했다.

9. 전기경련요법(Electroconvulsive therapy, ECT)

전반적으로 전기경련요법은 대부분의 임상 상황에서 초기 치료로 선호되지 않았으며 전문가들 사이에 의견이 일치하지 않았다. 이 결과는 2002년의 조사와도 크게 다르지 않다. 이처럼 아직도 국내에서 전기경련요법은 양극성 우울증에서 우선순위가 낮다는 것을 알 수 있다. 모든 우울증 유형에서 3가지 이상의 기분조절제와 3가지 이상의 항우울제를 사용하고도 반응이 없는 경우에 전기경련요법을 고려하는 것으로 파악되었다.

하지만 전기경련요법의 치료적 효과는 조증과 우울증에 관한 임상 연구에서 이미 잘 입증되고 있다.^{39,40)} 이런 이유로 전기경련요법의 사용은 의사에 판단에 따라

조증, 우울증, 그리고 급속순환형 등 모든 삽화에서 어느 시기에든 가능한 것으로 검토위원회의 토의를 거쳐 실무위원회에서 결정하였다.

10. KMAP-BP 2006의 제한점과 장점

저자들은 치료 지침을 마련하기 위해 여러 임상상황에 대한 검토위원들의 의견을 설문 조사하여 공청회와 추가 조사를 거친 후에, 실무위원회의 최종 토의에 따라 약물치료 지침과 알고리즘을 확정하였다. 그러나 본 연구를 통해 마련된 지침은 각 개인의 임상 상황에 따라 적절히 적용되어야 하며, 여기서 기술된 치료 지침이 임상적인 판단을 대신할 수는 없다. 다만 우리는 국내 정신과 전문가가 선호하는 양극성 장애의 치료전략에 대해 취합하고 정리하였으며 여기에 학문적 근거를 더하였다. 어쨌든 환자들은 개개인에 따라 치료에 대한 선호도, 치료에 대한 반응, 치료 반응의 가족력, 부작용과 그에 대한 내성, 경제적 상황, 임상가의 판단 등이 다르다. 그러므로 검토위원들이 선호하는 첫 번째 치료선택들이 모든 상황에서 모든 환자에게 절대적인 것은 아니다. 따라서 우리가 이번에 이끌어낸 치료 지침의 몇 가지 제한점에 대해 유념해야 한다. 첫째, 치료 지침은 여러 검토위원들의 의견에 기반을 둔 것이다. 질문에 따라 일부 검토위원들은 다른 견해를 보일 수 있다. 둘째, 치료의 중요 단계에 대해 검토위원들의 의견이 대다수 일치로 보였다 하더라도 그들의 의견이 전적으로 옳다고 할 수는 없을 것이다. 연구결과가 앞으로 지속적으로 축적되면 더 확실하고 분명한 답을 우리는 얻게 될 것이다.

KMAP-BP가 전문가들의 설문조사에 근간을 두고 있기 때문에 응답률이나 응답 양상에 영향을 크게 받을 가능성이 있다. 이번 조사에서도 검토위원들의 보여준 신중한 응답이 지적되었다. 예를 들어 임상상황이나 치료선택에서 9점으로 평가한 경우는 흔하지 않았다. 따라서 ECG-BP와 달리 최우선 치료가 매우 적었고, 치료전략이나 선택 사이에 큰 차이가 없었던 경우도 많았다. 본인의 의사나 의견을 적극적으로 드러내지 않는 성향 때문인 것으로 여겨진다. 추후의 개정에서는 검토위원들의 적극적인 응답을 격려할 필요성이 있다.

이번 연구는 검토위원들의 합의된 견해에 연구결과를 가미했다는 특징을 가지고 있으나 정신사회 치료, 약

물의 용량, 부작용 등을 다루지 못하였으므로 추후 연구를 통해서 보완되어야 할 것이다. 임상가들은 임상연구의 발달과 보조를 맞추어 다양한 정보를 축적해야하며 검토위원들의 권장 사항도 시대에 뒤떨어지게 않게 끊임없이 개정해 나가야 한다. 따라서 우리는 이 치료 지침이 추후 새로운 연구 정보와 검토위원들의 더 많이 일치된 합의에 따라 다시 평가되고 개정되기를 바란다.

이런 일부 제한점에도 불구하고 KMAP-BP 2006은 2002년 국내에서 최초로 이루어진 알고리즘 결과와 2003~2005년 세계적으로도 연구가 드문 적용가능성 평가의 검증을 거쳐 이번에 새로이 개정하였다는 점에서 우선 의미가 매우 크다. 특히 KMAP-BP 2006은 KMAP-BP 2002에서 덜 다루어진 경조증과 유지치료 부분을 보장하고 가장 최근의 약물들을 포함하였다는 점, 개연성, 용이한 이용, 그리고 다수의 검토위원으로부터 얻은 자료에 학문적 근거를 더 하였다는 신뢰성 때문에 진일보한 알고리즘이라 할 수 있다. 본 알고리즘은 다양한 치료전략들의 상대적 장점에 대한 정보를 임상가들에게 제공하고 환자들을 위한 양질의 진료에 큰 도움이 될 것으로 기대된다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 한국형 약물치료 알고리즘 · 개정.

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 연구그룹 (가나다순) : 강웅구(서울의대), 권영준(순천향의대), 권준수(서울의대), 기백석(중앙의대), 김세주(연세의대), 김승현(고려의대), 김영훈(인제의대), 김용구(고려의대), 김용식(서울의대), 김 원(인제의대), 김인철(계요병원), 김정기(부산메리놀병원), 김정현(국립감호병원), 김찬형(연세의대), 김창윤(울산의대), 김철웅(인하의대), 김철진(김철진정신과의원), 김학렬(조선의대), 김형섭(용인정신병원), 나 철(중앙의대), 노재성(아주의대), 민경준(중앙의대), 민성길(연세의대), 박민철(원광의대), 박 신(백산신경정신과의원), 박용범(용인정신병원), 박원명(가톨릭의대), 박임순(송파서울신경정신과의원), 백기청(단국의대), 서정석(건국의대), 석정호(한림의대), 신영철(성균관의대), 안용민(서울의대), 양병환(한양의대), 우용일(연세우정신과의원), 우중민(인제의대), 원승희(대구가톨릭의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 윤탁(축령복음병원), 이상열(원광의대), 이상훈(오신경정신과의원), 이상훈(은혜병원), 이 은(국민건강보험공단 일산병원), 이정구(동서병원), 이중서(한림의대), 이홍식(연세의대), 장안기(국립서울병원), 전덕인(한림의대), 정문용(서울보훈병원), 정

범석(울지의대), 정상근(전북의대), 정영인(부산의대), 정인원(동국의대), 정한용(순천향의대), 정희연(보라매병원), 조성남(국립부곡병원), 조현상(연세의대), 최명수(허병원), 최문중(사랑마을정신과의원), 최용성(성안드레아병원), 최중혁(국립의료원), 하규섭(서울의대), 하태현(서울의대), 홍경수(성균관의대), 황태연(용인정신병원)

참고문헌

- 1) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2002;159 (4 Suppl):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) 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.
- 4) Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler 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.
- 5) 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 Suppl 3:5-69.
- 6) Kim DJ, Ahn YM, Kang DY, Kim SH, Kim CY, Min KJ, et al. *Korean Medication Algorithm Projects for Major Psychiatric Disorders (II): Background, basic plan, organization of KMAP and principles, methods of algorithm development and limitation, caution when using KMAP*. *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:30-36.
- 7) Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. *Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I)*. *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- 8) 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.
- 9) Min KJ, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kwon JS, Bahk WM. *Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (III): Depressive episode*. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:336-346.
- 10) Jon DI, Yoon BH, Min KJ, Shin YC, Kwon JS, Bahk WM. *Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (IV): Rapid cycling*. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:44-50.
- 11) Yoon BH, Jon DI, Shin YC, Min KJ, Kwon JS, Bahk WM. *Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (V): Comparisons with other treatment guidelines 2004*;15:162-174.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Min KJ, Bahk WM, Jon DI, Shin YC, Kim CH, Yoon BH, et al. *Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (IV): Quality of life*. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:396-405.
- 16) 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.
- 17) 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:S31-S37.
- 18) Tohen M, Baker RW, Altshuler 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.
- 19) Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. *Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1057-1065.
- 20) Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. *Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial*. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:301-310.
- 21) Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626-637.
- 22) 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.
- 23) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, 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.
- 24) Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. *Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution*. *Bipolar Disord* 2003;5:421-433.
- 25) 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.
- 26) Moller HJ, Grunze H. *Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants?* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:57-68.
- 27) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, 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.
- 28) Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, et al. *Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up*. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252-1262.
- 29) 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.
- 30) Gijsman HJ, Geddes JR. *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-1547.
- 31) Calabrese JR, Delucchi GA. *Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-434.
- 32) Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. *Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-68.
- 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) Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, Charles G. *Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:245-252.
- 35) 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.
- 36) Vieta E, Goikolea JM. *Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. Bipolar Disord* 2005;7 Suppl 4:21-33.
- 37) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-1088.
- 38) Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry* 2005;162:1351-1360.
- 39) Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. *Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. Am J Psychiatry* 1994;151:169-176.
- 40) Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. *Electroconvulsive therapy in medication-non-responsive patients with mixed mania and bipolar depression. J Clin Psychiatry* 2001;62:552-555.