

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(II) : 조증 삽화

신영철¹ · 박원명² · 김 원³ · 조현상⁴ · 서정석⁵ · 민경준⁶ · 하규섭⁷ · 이 은⁸ · 전덕인⁹
권준수⁷ · 정상근¹⁰ · 윤보현¹¹ · 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 연구그룹¹²

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

ABSTRACT

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006(II) : Manic Episode

Young Chul Shin, MD¹, Won-Myong Bahk, MD², Won Kim, MD³,
Hyun Sang Cho, MD⁴, Jeong-Seok Seo, MD⁵, Kyung Joon Min, MD⁶,
Kyoo-Seob Ha, MD⁷, Eun Lee, MD⁸, Duk-In Jon, MD⁹,
Jun Soo Kwon, MD⁷, Sang-Keun Chung, MD¹⁰, Bo-Hyun Yoon, MD¹¹ and
Study Group of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006¹²

¹Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul,

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

³Department of Psychiatry and Stress Research Institute, College of Medicine, Inje University, Seoul,

⁴Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju,

⁶Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,

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

⁸Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang,

⁹Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang,

¹⁰Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju,

¹¹Naju National Hospital, Naju,

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

Objective : As clinician, it is very difficult to choose the pharmacotherapeutic strategies of bipolar disorder because of various clinical feature according to each episode, recurrence, breakthroughs, treatment resistance, switching and worsening of its course. Recently, rapid development in the research of bipolar disorder and

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

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

psychopharmacology, including atypical antipsychotics and new anticonvulsants, make it more difficult to choose the appropriate pharmacological options. Therefore, we decided to revise the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2002 (KMAP-BP 2002) in order to provide more proper guideline for clinicians. **Methods** : Like the previous version, KMAP-BP 2002, we performed the first survey using questionnaire comprising 37 special clinical situations and 645 selection items. Fifty-three members of the review committee completed the first survey. After the discussion of the results at the review committee meeting, we performed the second adjunctive survey. Finally, the executive committee analyzed the results and discussed the final production of algorithm considering scientific evidences. **Results** : The first-line pharmacotherapeutic strategy for acute manic episode is combination of mood stabilizer and atypical antipsychotics, monotherapy of mood stabilizer, or monotherapy of atypical antipsychotics. As mood stabilizers, divalproex and lithium are accepted as the first-line agents. As atypical antipsychotics, quetiapine, olanzapine and risperidone are recommended as the first-line. Overall, atypical antipsychotics and combination therapy are accepted more widely than before. Among mood stabilizers, the preference of divalproex are increasing and that of carbamazepine are decreasing. **Conclusion** : Based on the results of two surveys, the discussion in executive committee and review of evidences, we developed new algorithm presented here for manic episode. We expect this algorithm may provide clinicians good informations and advices about the treatment of bipolar disorder, manic episode. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(4): 362-373)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Manic episode · Korean Medication Algorithm.

서 론

정신과 치료에 있어서 약물치료는 임상주의 판단에 의해 결정되고, 임상주의 판단은 환자 상태에 대한 평가와 약물에 대한 경험이 밀바탕이 된다. 그러나 최근에는 정신과 영역에서 쓰일 수 있는 새로운 약물들이 많이 개발되고 있어서 임상주의 주관적 경험과 지식만으로는 약물선택에 상당한 어려움이 있을 수 있다. 물론 정신약물학의 기초 및 임상 연구가 활발히 진행되고 있어 임상주의 판단에 도움을 주고 있지만 임상주의 개인이 수많은 연구들을 수집하여 객관적으로 평가하고 이용하기는 쉽지가 않다.

이런 문제를 극복하기 위해서 몇몇 국가에서는 이미 전문가들에 의해 주요 정신 장애에 대한 약물치료 알고리즘이 개발되어 이용되고 있다.¹⁻⁶⁾ 그러나 나라마다 약물에 대한 인종간의 특성, 사회경제적인 여건, 정신보건법, 정신병의 장애 등급화, 의료 보험 정책 등의 진료 환경이 서로 다르고 국내의 제한된 임상연구 여건, 임상주의 진료행위특성 등이 반영되지 못한 지침은 효용성이 매우 떨어지기 때문에 외국의 자료를 그대로 우리나라에 적용하기에는 문제가 많다. 이에 따라 우리나라에서도 2002년에 '대한정신약물학회'와 '대한정신분열병학

회'가 공동으로 양극성 장애와 정신분열병에 대한 한국형 약물치료 알고리즘을 최초로 개발하였고 2003~2005년에 적용가능성(feasibility) 연구들을 통하여 그 유용성을 검증하였다.⁷⁻¹²⁾ 그러나 2002년 이후 정신약물학의 발전은 매우 빠르게 진행되었고 양극성 장애의 치료 경향도 새로운 치료 약물의 사용이 증가하는 등, 큰 변화가 있었다. 따라서 2002년의 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2002, 이하 KMAP-BP 2002)⁸⁾을 현재 상황에 맞게 개정할 필요성이 대두되었다.

양극성 장애는 다른 정신 장애에 비해 임상 양상이 매우 다양하여 적절한 치료의 선택이 쉽지 않은 특성을 지닌다.¹³⁾ 예를 들어 조증, 우울증 및 혼재성 삽화 등 삽화의 종류도 많을 뿐 아니라 조증의 경우 경조증, 윤패성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증 등 아형이 다양하다. 더욱이 증상의 심한 정도에 따라서도 분류할 수 있으며 거기에 덧붙여서 각종 특정 양상(specifier)까지 생각한다면 양극성 장애를 치료함에 있어 고려해야 할 임상 상황이 너무 많아 치료 선택을 어렵게 한다. 또한 기존의 치료 약물들은 종류가 제한되어 있고 부작용이 많아서 임상들이 어려움을 많이 겪었다. Lithium과 carbamazepine, divalproex가 그동안 조증 치료에 기본적인

으로 널리 사용되었지만 이들 약물의 효과가 임상양상에 따라 차이가 많고 각 약물의 부작용도 약물 선택에 상당한 제한점이 된다. 그러나 최근에는 기존의 기분조절제 외에 lamotrigine, topiramate 등의 새로운 항경련제들과 olanzapine, quetiapine, risperidone 등의 비정형 항정신병약물이 양극성 장애에 효과가 있는 것으로 알려지고 있으며 잘 디자인된 연구에 의한 신뢰성 높은 결과들이 속속 발표되고 있다. 특히 비정형 항정신병약물은 정신분열병뿐 아니라 양극성 장애에서도 빼놓을 수 없을 정도로 가치가 인정되고 있어서 양극성 장애를 치료할 수 있는 선택의 폭은 과거에 비해 매우 넓어졌다. 하지만 한편으로 이러한 약물의 다양성은 임상의로 하여금 약물 선택을 더욱 어렵게 하고 사람마다 상이한 치료를 받을 수 있다는 문제를 야기하기도 한다.

치료 방침의 변화와 더불어 양극성 장애의 진단과 평가에 대한 변화도 최근 들어 매우 활발하다. 그동안 간과되었던 양극성 우울증에 대한 관심이 높아지면서 주요 우울장애로 진단되었던 많은 환자들이 양극성 장애로 재진단되고 있고, 양극성 장애 제 II형의 진단도 늘어났으며 임상들이 혼재성 삽화와 급속순환형에 이전보다 많은 관심을 가지고 평가하고 있는 추세이다. 이런 여러 가지 이유로 양극성 장애의 치료 원칙과 경향은 2002년에 비해 많이 달라졌다. 그러므로 본 저자들은 주관 학회인 '대한정신약물학회', '대한우울·조울병학회', '대한정신분열병학회'의 알고리즘 개정 방침에 따라 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘의 개정작업을 시행하였다.

실무위원으로 선정된 본 저자들은 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006, 이하 KMAP-BP 2006)의 방향을 KMAP-BP 2002와 같은 방식으로 진행하였다. 먼저 검토위원으로 선정된 전문가들을 대상으로 양극성 장애 치료에 대한 1차 설문 조사를 시행하였고 의견일치가 되지 않거나 미진한 부분에 대하여 다시 2차 설문 조사를 시행하였다. KMAP-BP 2002와 같은 방식을 채택한 이유는 첫째, KMAP-BP 2002의 개발방법과 그에 따른 연구결과가 적절했다고 판단되었기 때문이다. 적용가능성 조사에서도 신경정신과 전문의들 대부분은 알고리즘에 따라 약물투여를 했으며

그 효과도 만족할 정도였다. 둘째, 지난 4년의 시간동안 있었던 컨센서스의 변화를 정확히 파악하기 위해서는 개정 과정도 KMAP-BP 2002와 같은 틀에서 이루어져야 한다고 생각하였다. 설문 조사 결과를 분석한 후에는 이 결과를 바탕으로 국내외 문헌검토와 실무위원의 토의를 통해 최종적으로 KMAP-BP 2006을 제작하였는데 본 논문에서는 조증 삽화의 조사 결과와 약물치료 알고리즘에 대해 다루고자 한다.

대상 및 방법

1. 1차 설문 조사의 활용

저자들은 양극성 장애의 전문가 70명을 검토위원으로 선정하고 중요한 임상적인 문제들에 대한 1차 설문 조사를 실시하였다. 70명 중 53명(75.7%)이 설문에 충실히 응답하였다. 설문 조사는 총 37가지의 특수한 임상 상황과 여기에 부수적으로 나누어지는 114가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 645개의 치료적 선택 문항에 대해 적절성을 9점 척도로 평가하게 되어 있다. 2002년판에 비해 설문지 내용을 간략히 하려고 노력하였고 경조증과 유지치료 부분을 보강한 반면에, 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 포함시키지 않았다. 구체적인 문항과 평가 방법, 검토위원의 선정 등에 대해서는 저자들이 발표한 한국형 양극성 장애 약물치료 지침서 2006¹⁴⁾을 참고하기 바란다.

2. 검토위원회와 2차 설문지의 제작

본 연구자들은 1차 설문 조사의 결과를 2005년 10월 14일에 검토위원회를 개최하여 발표하였다. 여기서 설문지 제작 및 응답 상의 문제점이 지적되었고, 1차 조사 결과에 대한 다양한 의견이 제시되었다. 이 토론에서 문제가 제기되었던 여러 문항들에 대하여 실무위원들의 제토론이 있었고 다시 설문지 필요하다고 판단한 문항과 기존의 임상 연구 결과가 반영되지 않았던 문항들에 대해서 2차 설문 조사를 하였다.

1차 조사 결과, 급성 조증 삽화에서 항정신병약물에

대한 선호도가 2002년에 비해 월등히 증가하였기 때문에 실무위원들은 단순히 항정신병약물로 표기된 설문 항목을 비정형 항정신병약물과 정형 항정신병약물로 구분하여 질문할 필요성을 느끼게 되었고 2차 추가 설문에서 구분하여 질문하였다. 그러나 2002년에 비해 2차 설문 조사로 추가된 항목이 적었는데 이는 2002년의 경험이 바탕이 되어 1차 설문이 더 완성도 높게 제작되었기 때문으로 생각하였다.

3. 실무위원회의 토의

2차 설문 조사 결과의 분석이 끝난 후 실무위원들은 1, 2차 설문 조사 결과를 통합하고 기존의 국내외 임상 연구 결과를 근거로 하여 충분한 논의를 하였으며 이를 바탕으로 알고리즘에 반영할 약물 치료 지침을 결정하였다.

결 과

1. 1차 설문 조사 결과

1) 조증 삽화의 초기 치료

(1) 치료방법의 선택

검토위원들은 조증 삽화 시 초기 치료로 기분조절제와 항정신병약물을 함께 사용하는 것을 가장 선호하였다. 이는 유쾌성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증의 3가지 아형에서 모두 마찬가지였다. 이들 중 특히 정신병적 조증에서는 두 약물의 병합치료가 최우선치료(treatment of choice)로 선정되었다. 혼재성 조증과 유쾌성 조증에서도 기분조절제와 항정신병약물의 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. 기분조절제 단독 사용은 유쾌성 조증에서 상위 2차 전략으로 선택되었고, 혼재성 조증에서

는 하위 2차 전략으로 선택되었으나 컨센서스가 부족하였으며 정신병적 조증에서는 3차 전략으로 선호도가 매우 낮았다. 항정신병약물 단독 사용은 3가지 유형의 조증에서 모두 하위 2차 전략으로 선택되었다. 경조증에서는 기분조절제 단독 사용이 1차 전략으로 선택되었고 기분조절제와 항정신병약물의 병합치료는 하위 2차 전략으로, 항정신병약물 단독 사용도 하위 2차 전략으로 선택되었다(표 1).

(2) 기분조절제의 선택

Divalproex는 모든 경우에 있어서 1차 약물로 선택이 되었고 lithium은 혼재성 조증을 제외한 모든 경우에 있어서 1차 약물로 선택되었다. 각각을 살펴보면 유쾌성 조증의 경우 두 약물 모두 1차 약물로 선택되었으나 lithium의 선호도가 divalproex보다 조금 높았다. 혼재성 조증의 경우에는 divalproex만이 1차 약물로 선택되었고 lithium은 2차 약물로 분류되었다. 정신병적 조증의 경우 두 약물 모두 1차 약물로 선택되었으나 divalproex의 선호도가 약간 높았고, 경조증의 경우에는 두 약물이 거의 같은 선호도를 보였다.

Carbamazepine은 모든 경우에서 1차 약물이 아니고 2차 약물로 선택되었다. 또한 양극성장애 치료에 사용이 늘고 있는 lamotrigine과 topiramate도 모든 경우에서 하위 2차 약물로 선택되었다.

(3) 항정신병약물의 선택

검토위원들은 정신병적 조증을 비롯한 대부분의 조증의 경우에 기분조절제와 항정신병약물 병합치료를 선호하였다. 이 때 어떤 항정신병약물을 선호하는가에 대한 조사 결과, 모든 경우에서 olanzapine과 quetiapine이

Table 1. General strategies in the initial treatment for manic episode

Clinical presentation	First-line strategies	High second-line strategies	Low second-line strategies
Euphoric mania	MS+AP	MS alone	AP alone
Mixed mania	MS+AP		MS alone* AP alone
Psychotic mania	MS+AP		AP alone MS alone
Hypomania	MS alone		MS+AP AP alone

* : No consensus

MS : mood stabilizer, AP : antipsychotic

Bold italics : treatment of choice

Table 2. Selection of antipsychotics in the initial treatment for manic episode

Clinical presentation	First-line antipsychotic	High second-line antipsychotic	Low second-line antipsychotic
Euphoric mania	Quetiapine Olanzapine Risperidone		Ziprasidone
			Zotepine
			Aripiprazole
			Amisulpride
			Typical antipsychotic
Mixed mania	Olanzapine Quetiapine Risperidone	Ziprasidone	Zotepine
			Aripiprazole
			Amisulpride
			Typical antipsychotic
Psychotic mania	Olanzapine Risperidone Quetiapine	Ziprasidone	Zotepine
			Amisulpride
			Aripiprazole
			Typical antipsychotic
Hypomania	Olanzapine Quetiapine	Risperidone Ziprasidone	Aripiprazole
			Amisulpride
			Zotepine
			Typical antipsychotic

1차 약물로 선택되었고 risperidone은 경조증을 제외한 모든 경우에서 1차 약물로 선택되었다. Ziprasidone, zotepine, aripiprazole, amisulpride 등의 비정형 항정신병약물과 정형 항정신병약물은 2차 약물로 선택되었다. 정형 항정신병약물은 모든 경우에서 가장 낮은 선호도를 보였다(표 2).

2) 초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계

(1) 두 번째 기분조절제의 추가

초기 치료에 반응이 좋지 않으면 사용하고 있던 기분조절제에 덧붙여 다른 기분조절제를 추가할 필요가 있다. 이런 경우 검토위원들은 현재 lithium을 사용하고 있는 경우에는 divalproex를, 현재 divalproex를 사용하고 있는 경우는 lithium을 1차로 선택한다고 답하였다. 현재 carbamazepine을 사용하고 있는 경우는 lithium 또는 divalproex가 1차 약물로 선택되었다. Topiramate와 lamotrigine도 모든 경우에서 추가할 수 있는 2차 약물로 선택되었다.

(2) 항정신병약물의 교체

기분조절제와 항정신병약물을 병합투여할 때 치료 효

과가 없다면 항정신병약물을 교체해 보는 것이 고려될 수 있다. 검토위원들은 초기 항정신병약물에 대해 전혀 반응이 없는 경우 10~20일 정도 기다려 볼 것을 권유하였고, 부분적인 반응을 보일 경우 2~4주정도 기다린 후 필요시 다른 항정신병약물을 사용할 것을 권유하였다. 또 초기 사용한 항정신병약물의 종류와 상관없이 약물을 교체할 때에는 비정형 항정신병약물로 교체하는 것을 선호하였다.

(3) 지속적인 치료 저항을 보이는 조증 : lithium과 divalproex의 병합사용에도 불충분한 반응을 보이는 경우

Lithium과 divalproex의 병합투여에도 효과가 없을 경우의 치료에 대해 검토위원들은 현재 약물을 유지하면서 다른 기분조절제를 추가할 것을 가장 많이 권유하였다. 추가할 기분조절제 선택에는 의견이 일치되지 않았지만 그 중에서는 carbamazepine이 가장 높은 점수를 얻었다. 정신병적 조증의 경우에는 carbamazepine과 함께 clozapine이 2차 치료로 선택되었다. 기분조절제 추가나 변경 이외에 전기경련치료(Electroconvulsive therapy, 이하 ECT)도 2차 치료로 선택되었으나 컨센서스가 없

고 비교적 낮은 점수를 보였다.

3) 유지치료 중 발생한 조증(breakthrough mania)의 치료전략

(1) 치료방법의 선택

Lithium이나 divalproex 단독사용 시 조증이 재발한 경우, 일단 용량을 증가하거나 비정형 항정신병약물을 병합투여하는 것이 1차 전략으로 널리 선택되었다. 각각의 경우를 살펴보면 lithium 저용량을 단독 사용하고 있을 경우에 조증이 재발했다면 lithium 증량과 함께 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. Lithium을 증량하고 다른 기분조절제를 추가하는 것이 그 뒤를 이었고 Lithium 증량만 하는 것도 상위 2차 전략으로 선택되었다. Lithium 고용량을 단독으로 사용하고 있는 경우에는 비정형 항정신병약물 추가와 다른 기분조절제 추가가 1차 전략으로 선택되었다.

Divalproex 저용량을 단독사용하고 있을 경우에도 증량과 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략이었다. 증량만 하는 것, 증량과 함께 다른 기분조절제를 추가하는 것, 그리고 비정형 항정신병약물을 추가하는 것, 세 가지가 상위 2차 전략으로 선택되었다. Divalproex 고용량을 단독사용하고 있을 때에도 마찬가지로 비정형 항정신병약물을 추가하는 것과 다른 기분조절제 추가하는

것이 1차 전략으로 선택되었다.

Lithium과 divalproex를 고용량으로 병합투여하고 있는 경우는 비정형 항정신병약물의 추가가 1차 전략으로 선택되었다.

(2) 추가할 기분조절제의 선택

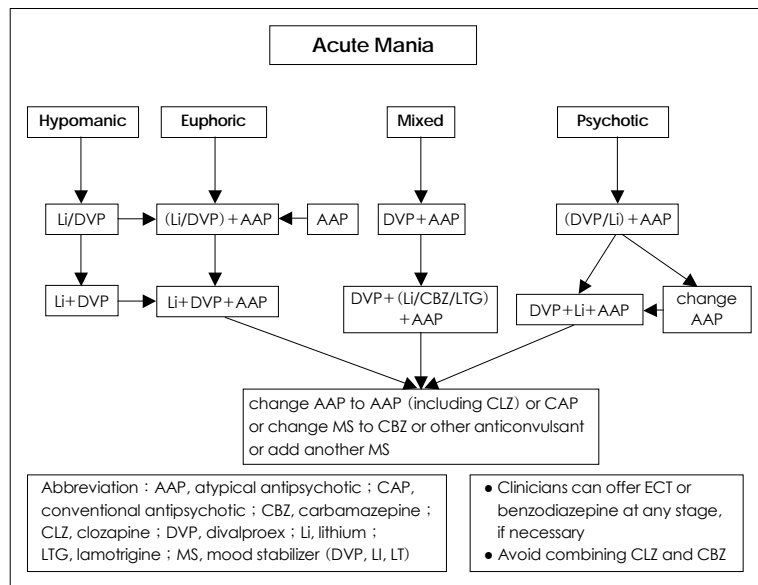
조증이 다시 발생하여 기분조절제를 추가할 필요가 있을 경우, 현재 사용하고 있는 약물에 따라 lithium이나 divalproex가 1차 약물로 선택되었고 carbamazepine은 상위 2차 약물로 선택된 경우가 많았으며 lamotrigine과 topiramate는 하위 2차 약물로 선택되었다.

2. 2차 설문 조사 결과

1차 설문에서 충실히 응답한 53명의 검토위원에게 2차 설문 조사를 시행한 결과, 32명의 검토위원이 2차 설문에도 충실히 응답해주었다.

1차 설문 조사 결과, 저자들은 KAMP-BP 2002에 비해 항정신병약물에 대한 선호도가 월등히 증가된 이유로 비정형 항정신병약물에 대한 연구와 경험 및 사용이 늘어난 때문으로 추정하였다. 하지만 1차 설문 조사에서는 2002년의 설문과 같이 항정신병약물을 비정형과 정형으로 나누어 제시하지 않았기 때문에 이런 저자들의 추론을 확인할 수 없었다. 그래서 추가로 실시한 2차 설문에서는 해당 질문의 각 항목(질문 1과 질문 34)¹⁴⁾을

Figure 1. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 : manic episode.



비정형과 정형으로 구분하여 다시 조사하였다. 그 결과, 경조증을 제외한 모든 조증에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선택되었다. 특히 혼재성 조증과 정신병적 조증의 경우에는 이것이 최우선 치료로 선정되었다. 비정형 항정신병약물 단독 사용도 선호도가 더 높아져서 혼재성 조증과 정신병적 조증의 경우 기분조절제 단독 사용보다 높은 선호도를 보였다. 정형 항정신병약물의 선호도는 매우 낮아서 하위 2차나 3차 전략에 머물렀다.

경조증의 경우에도 검토위원들은 비정형 항정신병약물 단독 사용을 상위 2차 전략으로 선택하여 기분조절제 단독 사용 다음으로 선호하였다.

3. 알고리즘의 제작

저자들은 최종적으로 알고리즘을 제작하기 위해 두 차례의 설문 조사에서 나온 자료 중 결정점(decision point)이 되는 상황에 관한 문항을 우선 선정하였고, 이를 근간으로 하여 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 개정판을 제작하였다(그림 1). 단, 임상 경험 혹은 임상 연구 결과의 부족 등으로 인해 검토위원회의 견해가 잘 모아지지 않았거나 문제가 제기된 일부는 실무위원회 회의에서 방대한 논문을 검토하고 충분한 논의를 거쳐서 보완하였다.

고 찰

1. 조증 삽화의 초기 치료

조증은 임상양상에 따라 여러 유형으로 분류될 수 있고 각 유형에 따라 치료적 접근이 다를 수 있기 때문에 다양한 형태의 알고리즘이 만들어 질 수 있다. 실무위원회에서는 문헌고찰과 토의를 거쳐 조증의 유형을 유클레성 조증, 혼재성 조증, 정신병적 조증의 세 아형으로 구분하고, 경조증을 따로 추가하여 알고리즘을 만들기로 하였다. KMAP-BP 2002의 1차 조사에서는 불쾌성 조증을 따로 구분하여 질문하였고 혼재성 조증과 불쾌성 조증의 약물 치료에 대한 응답이 다르게 나타났지만, 불쾌성 조증과 혼재성 조증의 개념이 명확하지 않다는 문제제기가 있었고 두 유형에 대한 연구나 임상 경험도 매우 부족하여 자의적인 결과일 것이라는 의견이 많았

다. 또한 불쾌성 조증은 DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 2000)¹⁵⁾에도 기준이 없기 때문에 이번 설문에서는 제외하였다. 또한 KMAP-BP 2002에서는 benzodiazepine의 사용에 대한 항목이 포함되었었지만 이번에는 임상 의사의 판단에 따라 사용할 수 있다고 명시하고 치료 선택 항목에서는 모두 제외하였다.

초기 치료방법의 선택으로는 유클레성 조증의 경우 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 가장 선호도가 높았지만 기분조절제 단독치료와 비정형 항정신병약물 단독치료도 상위 2차 치료 이상으로 선택되었기 때문에 알고리즘에는 세 가지 전략을 모두 채택하였다. 설문 조사 결과로만 본다면 1차 치료로 선택된 병합치료만을 알고리즘 초기 전략으로 할 수도 있지만, 기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독 치료가 여러 나라에서 급성 조증 치료에 대해 사용 허가를 받았고 비정형 항정신병약물 단독 치료 연구가 지금까지 많이 보고되었으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 유클레성 조증에서는 증상의 심각도가 낮은 경우 단독 치료가 선호된다는 실무위원들의 의견이 설득력을 얻었다. 사실 단독치료와 병합치료 중에서 어느 하나를 우선으로 정하느냐는 아직도 결정하기 어려운 문제이다. 2005년에 개정된 미국의 TIMA(Texas Implementation of Medication Algorithms)¹⁹⁾에서는 기분조절제 또는 비정형 항정신병약물 단독치료를 첫 단계로 하고 있지만, 캐나다의 CANMAT(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments)²⁰⁾의 경우 단독치료와 병합치료가 모두 1차 전략으로 인정받고 있을 만큼 아직 충분한 컨센서스를 이루지 못했다. 결국 이를 종합하여 이번 KMAP-BP 2006에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 각각의 단독치료와 이들의 병합치료 모두를 1차 선택약물로 인정하였다. 혼재성 조증의 경우는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 2차 설문에서 최우선 치료로 선택되어 다른 전략에 비해 선호도가 월등히 높았기 때문에 두 약물의 병합치료만이 초기 전략으로 알고리즘에 반영되었다. 정신병적 조증에서도 두 약물의 병합치료가 1, 2차 설문에서 모두 최우선치료로 선정되었으나, 비정형 항정신병약물 단독 치료도 상위 2차 전략으로 선정되었고 넓은 의미의 기분조절제에 비정형 항정신병약물이 포함되어야 한다는

연구도 늘고 있어서 이를 알고리즘에 반영하였다. 이를 2002년의 결과와 비교해보면 전반적으로 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 높아진 것이 두드러진 특징이었다. 유쾌성 조증의 경우를 살펴보더라도 KMAP-BP 2002에서는 기분조절제 단독 사용이 기분조절제와 항정신병약물 병합치료와 거의 동등한 평가를 받아 1차 선택에 포함되었으나 이번에는 2차 선택으로 선호도가 줄었다. 정리해보면 전반적으로 조증 치료에 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 높아지면서 기분조절제와 항정신병약물 병합치료가 늘어났고 상대적으로 정형 항정신병약물의 사용과 선호도는 급격히 낮아졌다. 결국 저자들은 비정형 항정신병약물이 양극성 장애의 치료에 널리 사용되는 기분조절제로 점차 자리매김하고 있음을 확인하였는데, 이는 최근 조증에 대한 항정신병약물의 효과를 보고한 연구들이 많아지고 조증 치료에 공인을 취득한 비정형 항정신병약물이 많아진 것에 따른 결과로 생각된다. 정신과 영역의 약물치료에 있어 오랫동안 단독 치료가 권장되었지만,⁶⁾ 새로운 약물들의 효과와 적은 부작용으로 인해 병합치료에 대한 선호도가 연구나 임상상황 모두에서 늘어나고 있다.²¹⁻²⁴⁾ 외국의 보고서나 우리나라 일 대학병원에서의 항정신병약물 사용 경향 보고를 보더라도 비정형 항정신병약물 도입 후 정신분열병 이외의 다양한 질환에서의 항정신병약물 사용이 증가하였고²⁵⁻²⁹⁾ 양극성 장애에서도 항정신병약물 사용이 점차 늘어나고 있음을 알 수 있다.³⁰⁾

미국에서도 2004년에 Expert Consensus Guideline - Treatment of Bipolar Disorder 2000(이하 ECG-BP 2000)⁶⁾의 개정판인 Expert Consensus Guideline - Treatment of Bipolar Disorder 2004(이하 ECG-BP 2004)³¹⁾가 발간되었기 때문에 본 결과를 ECG-BP 2004와도 비교해보았다. 본 지침에서는 경조증을 제외한 모든 조증 삽화에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 선택되었으나 ECG-BP 2004에서는 유쾌성 조증에 기분조절제 단독치료가 1차 전략일 뿐 아니라 최우선 치료로 선정되었다. 또한 정신병적 조증에서는 최우선 치료인 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료 다음으로 항정신병약물 단독치료가 1차 전략에 포함되었다. 전체적으로 ECG-BP 2004는 본 지침보다 조증 삽화의 아형에 따른 치료전략의

차이가 좀 더 뚜렷했다. 이는 유쾌성, 혼재성 조증의 진단적 감별에 있어 두 나라 간의 차이가 반영되었을 가능성이 있다. 또한 저자들은 국내의 검토위원들이 선호도 결정에 있어 더 신중한 특성을 보였다고 추정하였다.

기분조절제의 선택에서는 전문가들의 의견이 대체로 일치되었다. 대부분의 경우 divalproex와 lithium을 1차 치료로 선택하였는데 혼재성 조증에서는 divalproex만이 1차 치료로 선택되었다. 2002년의 결과와 비교해보면 2002년에는 전반적으로 lithium의 선호도가 다소 높았으나 이번 조사에서는 divalproex의 선호도가 lithium보다 더 높아진 경향이 있었다. 2002년에 lithium은 유쾌성 조증과 경조증에서 최우선치료로 혼재성 조증에서는 1차 치료로 선택되었지만, 이번에는 모두 한 단계씩 선호도가 줄었다. 이는 혼재성 조증에서 divalproex가 lithium보다 효과가 좋다는 보고들과 일치하는 결과였고,^{32,33)} 대체로 조증의 다양한 아형에서 divalproex의 사용 빈도가 높아지고 있다는 연구 결과와도 일치하였다.³⁴⁾ 한편, 기분조절제 중 carbamazepine의 선호도는 매우 낮게 조사되어 여러 차례 회의에서 논란이 되었다. Carbamazepine은 어떤 경우에도 1차 약물로 선택되지 못하였고 혼재성 조증에서만 상위 2차 약물로 선택되었다. 몇몇 전문가들은 carbamazepine의 선호도가 감소한 것은 확실하지만 기분조절제로 오랫동안 사용된 것을 감안하여 알고리즘에 2차 선택으로는 명시해야 한다는 의견을 제기하기도 하였다. 그러나 lithium 투여에 치료저항을 보이는 혼재성 조증에 효과가 있다는 보고³⁵⁾ 이외에는 carbamazepine에 대한 최근 연구가 거의 없다는 점과 검토위원들의 응답이 현재 실정을 정확히 반영하고 있다는 의견이 받아들여져 알고리즘에는 혼재성 조증에만 2차 약물로 명시되고 나머지 경우에선 3차 약물로만 인정되었다. Lamotrigine과 topiramate는 모두 하위 2차 약물로 포함되어 carbamazepine의 선호도와 비슷한 결과를 보였다. 이 두 약물은 국내에 소개된지 오래되지 않아 사용 경험이 적음에도 불구하고 최근 국내의 연구들을 통해 임상가들의 주목을 받고 있음을 알 수 있었다.³⁶⁻³⁸⁾ 또한 gabapentin은 연구도 적고 경험도 거의 없어 이번 선택 항목에선 제외되었는데, 급성기 조증에 대한 효과는 없더라도 1년 간의 장기적인 예방 효과는 있었다는 이중 맹검 연구가 최근에 보고되어 앞으

로 유지치료에서의 효능에 관한 추가 연구가 주목된다.³⁹⁾ 기분조절제 선택에 대해 미국 ECG-BP 2004의 결과와 본 지침은 거의 동일함을 알 수 있었다. 두 지침에서 모두 기분조절제로는 divalproex와 lithium이 선호되었고, divalproex의 선호도가 이전에 비해 높아졌으며 carbamazepine의 선호도가 매우 낮아진 특성을 보였다. 한 가지 다른 점은 ECG-BP 2004의 검토위원들이 역시 선호도 선택을 더 분명하게 하여 유쾌성 조증에는 lithium, 혼재성 조증에는 divalproex가 1차 전략뿐 아니라 최우선 치료로 선정되었다는 점이었다.

항정신병약물의 선택은 모든 경우에서 olanzapine, quetiapine이 1차 약물로 선택되었고 risperidone은 경조증을 제외한 모든 경우에서 1차 약물로 선택되었다. Ziprasidone, zotepine, aripiprazole, amisulpride 등의 비정형 항정신병약물과 정형 항정신병약물은 2차 약물로 선택되었다. 정형 항정신병약물은 모든 경우에서 가장 낮은 선호도를 보였다. 2002년의 결과와 비교할 때 이번 결과의 특징은 첫째, quetiapine에 대한 임상 경험이 늘면서 선호도가 매우 높아졌다는 점과 둘째, 정형 항정신병약물이 어떤 경우에도 1차나 상위 2차 약물로 선택되지 못했다는 점이다. 2002년에는 정형 항정신병약물의 사용에 대한 논란이 많았었는데 이번에는 확실히 정형 항정신병약물의 사용은 권장되지 않는 쪽으로 의견이 모아졌고 이것이 알고리즘에 반영되었다. 항정신병약물의 선택에 대해 미국 ECG-BP 2004와 본 지침을 비교한 결과로는 두 지침이 큰 차이가 없어서 olanzapine, risperidone, quetiapine이 대부분의 경우에 1차 약물로 선택되었다. 차이가 있었던 점은 ECG-BP 2004의 경우, aripiprazole과 ziprasidone이 모든 경우에 있어 상위 2차 약물로 선택되었으나 본 지침에서는 선호도가 비교적 낮았다. 이는 aripiprazole과 ziprasidone이 국내에서 사용되기 시작한지 얼마 되지 않아 임상경험이 적었기 때문으로 판단된다.

2. 초기 치료에 부적절한 반응 시 다음 단계

초기 기분조절제 치료에 대해 적절한 치료 반응이 없는 경우 다른 기분조절제를 추가하는 것이 권장된다.⁶⁾ 설문 결과, 현재 사용하고 있는 기분조절제가 lithium인 경우에는 divalproex가, 현재 divalproex를 사용하고 있

는 경우는 lithium이 1차로 선호되었다. 실무위원회의 토의에서도 별다른 이의가 없어서 알고리즘에는 유쾌성 조증의 경우 lithium과 divalproex의 병합치료를 다음 단계로 하였다. 그러나 추가할 기분조절제로서의 carbamazepine에 대한 선호도는 2002년에 비해 매우 감소하였다. 본 조사와 마찬가지로 해외 지침이나 알고리즘에서도 carbamazepine의 선호도는 점차 감소되는 것으로 나타났는데 이는 carbamazepine의 부작용 우려가 많고 효과에 대한 최근 연구 검증이 없었기 때문으로 추정된다. 이에 대해 실무위원회 토의에서는 비록 선호도는 낮았지만 carbamazepine은 전통적인 기분조절제이므로 이를 초기 치료 다음 단계에 명시해야 한다는 의견이 제기되었다. 하지만 검토위원들의 낮은 선호도를 그대로 반영하여 기타 기분조절제와 함께 알고리즘의 마지막 단계에만 포함시켜야 한다는 의견이 더욱 우세하였다. 결국 알고리즘에는 두 의견을 종합하여 carbamazepine은 근거가 명확한 혼재성 조증의 다음 단계에만 명시하도록 의견을 모았다. Lamotrigine과 topiramate도 검토위원들은 하위 2차 약물로 선택하였지만 혼재성 조증에서 lamotrigine이 효과가 있다는 연구³⁸⁾를 고려하여 carbamazepine과 함께 초기 치료 다음 단계에 명시하였다. 정신병적 조증의 경우, 초기 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 효과 없을 경우 기분조절제를 추가할 수도 있고 비정형 항정신병약물을 교체할 수도 있다. 그래서 알고리즘에서는 비정형 항정신병약물의 교체와 lithium+divalproex+비정형 항정신병약물의 두 가지 방향으로 갈 수 있도록 하였다.

두 종류의 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료에도 불충분한 반응을 보이는 경우, 즉 지속적인 치료저항을 보이는 경우에는 다른 기분조절제를 추가하는 것이 가장 높은 점수를 얻었다. 추가할 기분조절제로는 의견이 일치되지는 않았지만 carbamazepine이 선호되었고, 정신병적 조증에서는 clozapine을 사용하는 것도 많은 검토위원들에 의해 선택되었다. 또한 사용하고 있는 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물 또는 정형 항정신병약물로 교체하는 전략, 사용하고 있는 기분조절제를 기타 기분조절제로 교체하거나 추가하는 전략이 알고리즘의 최종 단계에 포함되었다. Clozapine은 치료저항성 조증에 효과가 있는 것으로 알려져 있

고,^{40,41)} topiramate, lamotrigine 등의 새로운 항경련제 도 임상경험은 많지 않지만 기분조절제로서의 가능성에 대한 보고⁴²⁻⁴⁶⁾가 많아 치료저항성 조증의 경우에 시도할 수 있는 대안으로 생각하였다. 그리고 ECT는 검토위원의 의견이 일치하지는 않았지만 실무위원회의 토의를 거쳐 어떤 경우라도 임상 의사가 필요하다고 판단할 때 시행할 수 있다고 명시하였다. 전기경련치료는 여러 가지 제약이 있어서 사용이 감소하고 있지만 치료 효과는 여러 연구를 통해⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 잘 알려져 있으므로 알고리즘에 꼭 반영되어야 한다고 판단하였다.

이외에도 verapamil 같은 calcium channel blocker와 nimodipine 같은 약물들이 이전 2002년 조사에서는 포함되었지만 실제 임상에서 거의 사용되지 않고 국내외 자료도 충분하지 않아서 이번 조사에서는 처음부터 배제하였다. 또한 저자들은 본 설문조사에서 용량이나 증량 방법, 약물의 추가 또는 교체시기에 대해서는 질문하지 않았다. 그리고 약물의 부작용, 독성 작용, 약물 상호작용에 대한 내용도 포함시키지 않았다. 이런 제한 문제들이 실제 임상 상황에서 중요하기는 하지만 이를 모두 포함시킬 경우 설문 조사의 내용이 너무 복잡해지고 실질적인 알고리즘 제작에는 큰 도움이 되지 못할 것이라고 판단했기 때문이다.

3. 유지치료 중 발생한 조증(breakthrough mania)의 치료전략

기분조절제 단독으로 유지치료 중 조증이 재발한 경우에는 기분조절제의 증량과 함께 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략으로 추천되고 다른 기분조절제를 추가하는 것은 상위 2차 전략으로 추천되었다. 2002년에는 기분조절제를 단독으로 사용하고 있을 때, 일단 용량을 증가하거나 다른 기분조절제를 병합투여하는 것이 1차 전략으로 선택되었지만 이번 조사에서는 비정형 항정신병약물의 추가가 더 높은 선호도를 보여서 비정형 항정신병약물의 선호도 증가를 다시 한 번 확인하였다. 미국 ECG-BP 2004에서는 조증이 재발현(breakthrough)했을 때 단독치료였으면 병합치료를 하고, 병합치료였을 때는 기분조절제를 더 추가하라는 일반적인 지침을 권고하였다. 본 지침에서는 각 약물을 사용하고 있

을 경우를 세분하여 조사하였고, 전반적으로 두 지침이 비슷한 결과를 보였다. 이렇게 유지치료 중 발생한 조증의 치료전략을 알고리즘에 따로 명시하지는 의견도 있었지만, 일반적인 급성 조증 삽화의 알고리즘 진행과 다른 점이 없기 때문에 알고리즘에는 포함시키지 말자는 의견이 더 많았다. 그러므로 유지치료 중 발생한 조증의 경우에는 그 삽화의 아형에 따라 그림 1에 제시한 알고리즘을 그대로 적용시키도록 하였다.

이러한 과정을 거쳐 저자들은 국내 전문가들을 대상으로 급성 조증 삽화의 치료에 대한 1차 설문과 검토위원회의 토의, 부족한 부분에 대한 2차 설문, 마지막으로 여러 차례의 실무위원회 토의를 거쳐 국내 실정에 적합한 급성 조증 삽화의 약물치료 알고리즘을 제작하였다. 그러나 설문대상 전문가 수가 제한되어 있고, 국내 임상 경험에 대한 보고나 연구가 많지 않아서 결과에 다소 제한점이 있을 것으로 생각한다. 그러나 2002년에 국내 최초로 제작된 KMAP-BP 2002는 여러 임상가들에게 도움이 되었고 실제 적용가능성에 대한 연구에서도 적절하다는 평가⁹⁻¹²⁾를 받았기 때문에 이를 개정한 본 KMAP-BP 2006은 임상가들에게 급변하는 양극성 장애 약물치료에 한 단계 더 향상된 지침을 제공할 수 있을 것으로 생각한다.

전문가의 견해와 근거중심의학의 원칙을 조화시킨 치료 지침이나 알고리즘의 제작은 효과적인 새로운 치료 방법을 임상에 빨리 적용할 수 있는 좋은 방법이다. 그러나 저자들은 이 치료 지침이 환자의 임상상황에 따라 임상가에 의해 적절하게 적용되어야 하며 본 알고리즘이 치료자의 임상적인 판단을 대신할 수 없다는 것을 분명히 하고자 한다. 또한 향후 새로운 연구 자료와 임상 적용을 통해 본 치료 지침의 유효성은 계속 검증받아야 한다. 앞으로 저자들은 본 알고리즘의 문제점들을 보완하고 국내 임상 경험을 바탕으로 더 적절한 알고리즘으로 개정해 나갈 것이며, 이 지침이 양극성 장애 환자의 치료에 널리 이용되어 치료 및 치료 전략의 개발에 많은 도움이 되기를 기대한다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 조증 삽화 · 한국형 약물치료 알고리즘 · 개정.

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 연구그룹 (가나다순) : 강응구(서울의대), 권영준(순천향의대), 권준수(서울의대), 기백석(중앙의대), 김세주(연세의대), 김승현(고려의대), 김영훈(인제의대), 김용구(고려의대), 김용식(서울의대), 김 원(인제의대), 김임렬(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), 박신(백산신경정신과의원), 박용범(용인정신병원), 박원명(가톨릭의대), 박임순(송파서울신경정신과의원), 백기청(단국의대), 서정석(건국의대), 석정호(한림의대), 신영철(성균관의대), 안용민(서울의대), 양병환(한양의대), 우용일(연세우정신과의원), 우종민(인제의대), 원승희(대구가톨릭의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 윤 탁(축령복음병원), 이상열(원광의대), 이상훈(오신경정신과의원), 이상훈(은혜병원), 이은(국민건강보험공단 일산병원), 이정구(동서병원), 이중서(한림의대), 이홍식(연세의대), 장안기(국립서울병원), 전덕인(한림의대), 정문용(서울보훈병원), 정범석(울지의대), 정상근(전북의대), 정영인(부산의대), 정인원(동국의대), 정한용(순천향의대), 정희연(보라매병원), 조성남(국립부곡병원), 조현상(연세의대), 최명수(전주허병원), 최문중(사랑마음정신과의원), 최용성(성안드레이병원), 최종혁(국립의료원), 하규섭(서울의대), 하태현(서울의대), 홍경수(성균관의대), 황태연(용인정신병원)

참고문헌

- 1) Frances A, Docherty JP, Kahn DA. *The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry* 1996;57 (Suppl 12b):1-58.
- 2) March JS, Frances A, Kahn DA, Carpenter D. *The expert consensus guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl 4):1-72.
- 3) Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA, Frances A, Carpenter D. *The expert consensus guideline series: treatment of agitation in older persons with dementia. Postgrad Med Special Report* 1998:1-88.
- 4) McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. *The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 11):1-80.
- 5) Foa EB, Davidson JRT, Frances A. *The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 16):1-76.
- 6) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. *Expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. Postgrad Med Special Report*;2000. p.1-104.
- 7) Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM. *Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I). Korean J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- 8) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder* 2002. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul; 2002.
- 9) 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.

- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, et al. *Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. Bipolar Disord* 2000;2:120-130.
- 14) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder* 2006. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul; 2006.
- 15) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. text revision. Washington, DC. American Psychiatric Press*;2000.
- 16) Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. *Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry* 2005;187:229-234.
- 17) McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. *Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania - a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:573-585.
- 18) Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. *Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: doubleblind, randomised, comparative 12-week trial. Br J Psychiatry* 2005;187:235-242.
- 19) 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.
- 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 (Suppl 3):5-69.
- 21) McIntyre RS. *Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 3):15-20.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Tohen MF, Milton DR, Davis AR. *Olanzapine versus divalproex for the treatment of acute mania. In: Congress Poster Abstracts. Munich, European College of Neuropsychopharmacology*;2000.
- 25) Kim W, Woo YS, Bahk WM, Jung YE, Chae JH, Jun TY, et al. *Changes in the antipsychotic drugs usage in the psychiatric inpatients at a university hospital between 1997 and 2003. Korean J Psychopharmacol* 2005;16:475-479.
- 26) Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, et al. *Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. Am J Psychiatry* 2002;159:1932-1935.
- 27) Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cimbolli P, Baldessarini RJ. *Antipsychotic drug use: McLean Hospital, 2002. Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:355-358.

- 28) Mond J, Morice R, Owen C, Korten A. *Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. Aust NZ J Psychiatry* 2003;34:55-61.
- 29) Santamaria B, Perez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ. *Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. Eur Psychiatry* 2002;17:471-476.
- 30) Bahk WM, Lee KU, Lee WH, Park YJ, Chae JH, Jun TY, et al. *A trend of drug use in inpatients with bipolar disorder: A 4-Year naturalistic study in one Hospital. Korean J Psychopharmacol* 2004;15:37-43
- 31) Keck PE, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The Expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder 2004. Postgrad Med: A Special Report*:2004. p.1-116.
- 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. The Depakote Mania Study Group. 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) 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.
- 35) Brambilla P, Barale F, Soares JC. *Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:421-446.
- 36) Bahk WM, Shin YC, Woo JM, Yoon BH, Lee JS, Jon DI, et al. *Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: a randomized open-label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:115-121.
- 37) McIntyre RS, Riccardelli R, Binder C, Kusumakar V. *Open-label adjunctive topiramate in the treatment of unstable bipolar disorder. Can J Psychiatry* 2005;50:415-422.
- 38) Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. *Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. Am J Psychiatry* 1999;156:1019-1023.
- 39) Vieta E, Manuel Goikolea J, Martinez-Aran A, Comes M, Verger K, Masramon X, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. J Clin Psychiatry* 2006;67:473-477.
- 40) Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. *Clozapine for treatment-refractory mania. Am J Psychiatry* 1996;153:759-764.
- 41) Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. *Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry* 2000;157:982-986.
- 42) Roy Chengappa KN, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. *Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: a case-series. Eur Psychiatry* 2001;16:186-190.
- 43) Grunze HC, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, et al. *Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. J Clin Psychiatry* 2001;62:464-468.
- 44) Calabrese JR, Keck PE Jr, McElroy SL, Shelton MD. *A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. J Clin Psychopharmacol* 2001;21:340-342.
- 45) Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. *Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. J Clin Psychiatry* 2002;63:275-283.
- 46) Ichim L, Berk M, Brook S. *Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Ann Clin Psychiatry* 2000;12:5-10.
- 47) Small JG, Klapper HM, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. *Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727-732.
- 48) 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.
- 49) Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. *Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. Br J Psychiatry* 1994;164:806-810.