

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(V) : 유지치료

윤보현¹ · 박원명² · 배승오³ · 정상근⁴ · 김 원⁵ · 신영철⁶ · 조현상⁷권준수⁸ · 서정석⁹ · 하규섭⁸ · 민경준¹⁰ · 이 은¹¹ · 전덕인¹²한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006 연구그룹¹³

국립나주병원,¹ 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실,² 광주보훈병원 정신과,³ 전북대학교 의과대학 정신과학교실,⁴ 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소,⁵ 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실,⁶ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,⁷ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,⁸ 건국대학교 의과대학 정신과학교실,⁹ 중앙대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰ 국민건강보험공단 일산병원 정신과,¹¹ 한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹² 대한정신약물학회, 대한우울·조울병학회 및 대한정신분열병학회¹³

ABSTRACT

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006(V) : Maintenance Therapy

Bo-Hyun Yoon, MD,¹ Won-Myong Bahk, MD,² Seung-Oh Bae, MD,³Sang-Keun Chung, MD,⁴ Won Kim, MD,⁵ Young Chul Shin, MD,⁶Hyun Sang Cho, MD,⁷ Jun Soo Kwon, MD,⁸ Jeong-Suk Seo, MD,⁹Kyuseob Ha, MD,⁸ Kyong Joon Min, MD,¹⁰Eun Lee, MD,¹¹ Duk-In Jon, MD¹² andStudy Group of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006¹³¹Naju National Hospital, Naju,²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,³Department of Psychiatry, Gwangju Veterans Hospital, Gwangju,⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Chonbuk University, Jeonju,⁵Department of Psychiatry and Stress Research Institute, College of Medicine, Inje 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, College of Medicine, Seoul National University, Seoul,⁹Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju,¹⁰Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul,¹¹Department of Psychiatry, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang,¹²Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang,¹³Korean College of Neuropsychopharmacology, Korean Society for Depressive and Bipolar Disorders, and Korean Academy of Schizophrenia, Seoul, Korea

접수일자 : 2006년 9월 12일/ 심사완료 : 2006년 9월 21일

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

Objective : Since the previous publication of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in 2002, there has been a substantial need for the revision of treatment algorithm due to rapid progress in the management for bipolar disorder. We focused on the maintenance treatment of bipolar I and bipolar II disorders of KMAP-BP revised in 2006. **Method** : The questionnaire to survey the expert opinion of medication for bipolar disorder was completed by the review committee consisting of 70 experienced psychiatrists. It was composed of 37 questions, and each question includes various sub-items. We classified the expert opinion to 3 categories (the first-line treatment, the second-line, the third-line) by χ^2 test. A part of this revision regarding maintenance treatment had 6 items ; 2 on bipolar I and 4 on bipolar II disorder. **Results** : There was no 'treatment of choice' in maintenance treatment. In case of bipolar I mania without history of depression, mood stabilizer (MS) monotherapy was 1st-line treatment. In maintenance management for bipolar II disorder, two treatment options were recommended. Treatment with MS alone or combinations of MS and atypical antipsychotics were preferred in recently recovered patients from hypomania. Atypical antipsychotics were more favored in the maintenance treatment for bipolar I and II disorders than previous KMAP-BP. **Conclusions** : There is no 'treatment of choice' in maintenance strategies for bipolar disorder. Atypical antipsychotics are more preferred than the previous KMAP-BP. Also there is an increasing interest on the maintenance use of lamotrigine in bipolar depression. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(6):528-537)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Maintenance · Pharmacotherapy · Algorithm.

서 론

20세기에 들어서 lithium이 양극성 장애에 본격적으로 사용되기 시작하면서 divalproex, carbamazepine과 같은 항전간제와 lamotrigine, topiramate 등과 같은 2세대 항전간제, 그리고 최근 들어서는 risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone 등과 같은 비정형 항정신병약물에 이르기까지 양극성 장애 치료에 대한 수많은 약물들이 비교적 빠른 기간 내에 도입되어 사용되고 있지만, 임상상의 경험과 지식만으로는 어떠한 약물을 어떻게 적절하게 사용할 것인가에 대한 지침이 없어 약물사용에 어려움이 많은 것이 현실이다. 이러한 어려움에 대한 해결책 중 하나는 치료 지침서나 알고리즘을 활용하는 것이며, 이미 외국에서는 각종 지침서나 알고리즘들이 꾸준히 발표되고 또 개정되고 있다.¹⁻⁵⁾

하지만 외국의 치료 지침서나 알고리즘을 그대로 한국에 적용하기에는 한국의 문화적인 차이 및 한국인의 생물학적 특성, 사용가능한 약물의 차이, 한국의 의료보험정책 등과 같은 의료외적 환경의 차이 등으로 이를 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 이에 대한정신약물학회와 대한정신분열병학회는 KMAP(Korean Medication Algorithm Project)이란 task force team을 만들어

한국 내 양극성 장애 환자의 효과적인 약물 치료를 위한 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2002, 이하 KMAP-BP 2002)을 2002년에 개발하였고^{6,7)} 또한 적용가능성(feasibility) 연구들을 통하여 그 유용성을 이미 입증한 바 있다.⁸⁻¹¹⁾

KMAP-BP 2002^{6,7)}가 완성된 이후에도 국내외에서 많은 연구들이 진행되었고 양극성 장애의 치료 경향 또한 바뀌었으며 이에 따라 몇몇 외국의 치료지침서나 알고리즘들도 이미 개정^{3,4)} 되는 등 의료현실이 빠르게 변화하고 있어, 국내의 한국형 알고리즘도 현재 상황을 반영할 수 있도록 개정할 필요성이 대두되었다. 또한 양극성 장애 환자들은 높은 자살의 위험성,^{1,5,12)} 높은 재발률,⁵⁾ 재발 시 전반적인 기능상의 악화⁵⁾ 등의 이유로 유지치료의 중요성이 강조되고 있다. 이 외에도 일반적으로 양극성 장애로 진단되기까지 환자들은 이미 몇 차례의 삽화를 경험한다는 보고는¹³⁾ 현재까지 대부분 동의하고 있는 2번 이상의 삽화가 있는 경우에 유지치료를 하자고 하는 권고사항³⁾과 맞아 떨어지며, 또한 환자들의 상당수는 치료를 종료할 정도의 지속적인 기분 안정 상태를 유지하지 못한다는 연구결과^{14,15)} 등을 볼 때 유지치료에 대한 지침이 필요한 실정이다.

실제로 최근에 발표된 양극성 장애에 대한 지침서 및 알고리즘에서도 대부분 유지치료를 권장하거나 이에 대

해 언급하고 있으나,^{1,3,5,12)} KMAP-BP 2002는 이에 대한 부분이 미약한 것이 사실이었다. 따라서 새로 개정되는 알고리즘에서는 유지치료를 대한 부분을 이전에 비해 강화하고 또한 그동안 강조되지 않았던 양극성 장애 II형에 대한 유지치료 부분도 개정판에는 포함시켜서 이에 대한 국내의 전문가들의 의견을 종합하고 이를 토대로 치료지침을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 설문지 제작 및 평가

2005년에 새로이 구성된 실무위원회는 KMAP-BP 2002의 구조를 가능한 그대로 유지하기로 개정 방향을 정하였다. 그 이유는 첫째, 2002년의 개발방법과 그에 따른 연구결과가 적절했다고 판단되었기 때문이다. 적용가능성 조사에서도 대부분의 정신과 전문의들은 알고리즘에 따라 약물투여를 했으며 그 효과가 만족할 정도였다.^{9,10)} 둘째, 지난 4년의 시간동안 있었던 컨센서스의 변화를 정확히 파악하기 위해서는 개정 과정도 KMAP-BP 2002와 같은 틀에서 이루어져야 한다고 생각하였다. 그러므로 설문조사를 수행하는 검토위원회의 인적 구성도 가급적 크게 바뀌지 않도록 배려했으며, 개정 지침서의 틀도 기존의 틀에 유지치료를 추가하고 양극성 장애에서 새롭게 사용되는 약물을 보강하는 수준에서 변화를 주기로 하였다. 그러나 KMAP-BP 2002에서 개념이 모호하고 중복이 되었던 부분들은 가급적 단순화하고 명확하게 정리하는 것을 원칙으로 하였다. 특히 경조증과 조증 삽화 후의 유지치료 부분은 문항을 새롭게 신설하거나 문항을 보강하여 보다 자세한 내용을 파악할 수 있도록 설문지를 제작하였다.

조증삽화 후 유지치료의 경우, 양극성 장애 I형의 경우에는 조증 삽화 후의 3가지 상황, 즉 ① 현재의 조증에서 회복된 상태 : 우울증의 병력이 없는 경우, ② 우울증의 병력이 있으며 당시 기분조절제를 사용하지 않고 항우울제만을 사용하여 조증 삽화가 유발되었던 경우 (항우울제로 유발된 조증), ③ 우울증의 병력이 있으나 과거 항우울제 치료는 없었던 경우로 구분하여 장기 유지치료 전략을 평가하도록 하였다. 또한 양극성 장애 II

형의 경우에는 2가지의 상황, 즉 ① 양극성 장애 II형, 최근 경조증인 경우의 유지치료 전략, ② 양극성 장애 II형, 최근 우울증인 경우의 유지치료 전략으로 구분하여 평가하도록 하였다.

구체적인 문항, 평가방법 및 검토위원회의 구성 등은 저자들이 발표한 양극성 장애 약물치료 지침서 2006¹⁶⁾에 제시되어 있다.

이렇게 제작된 설문지는 먼저 검토위원으로 선정된 전문가들을 대상으로 양극성 장애 치료에 대한 1차 설문조사를 시행하였고, 의견일치가 되지 않거나 미진한 부분에 대하여 다시 2차 설문조사를 시행하였다. 설문조사 결과를 분석한 후에는 이 결과를 바탕으로 국내외 문헌검토와 실무위원의 토의를 통해 최종적으로 KMAP-BP 2006을 제작하였는데, 본 연구에서는 유지치료의 조사 결과 및 치료지침에 대해 다루고자 한다.

2. 1차 및 2차 설문조사

저자들은 지침서 개정을 위해 작성된 설문지를 이용하여 1차 설문조사를 실시하였다. 1차 설문조사에서는 70명의 검토위원 중 53명이 양극성 장애에 대한 총 37개의 임상상황 및 여기에 세부적으로 나누어지는 114가지의 개별적인 상황을 포함하는 총 645개의 치료적 선택에 대한 질문에 응답하였다. 1차 설문조사를 토대로 저자들은 검토위원회를 구성하여 1차 설문조사의 결과에서 불분명하거나 명확하게 규명해야 할 점들에 대해 추가조사의 필요성을 공감하여 2차 설문조사를 다시 실시하였다. 2차 설문조사에서는 특히 조증, 경조증, 우울증의 초기 치료전략에서 항정신병약물을 정형과 비정형으로 구분하였고, 조증 삽화 후 유지치료를 사용하는 기분조절제를 구체적으로 제시하였는데, 2차 설문조사에는 32명의 검토위원들이 질문에 응답하였다.

3. 치료지침 및 알고리즘의 제작

제작된 1차, 2차 설문조사를 통합하였으며, 특히 실제로 임상가가 사용하기에 편한 지침서가 될 수 있도록 검토위원회에서 충분한 논의가 이루어졌다. 이러한 지침 내용은 순전히 1차 및 2차 설문조사의 결과에 의한 것이며 국내외 약물연구 결과를 포함하지는 않았다.

결 과

1. 급성기 조증 삽화 후 유지치료

1) 유지치료의 전략

(1) 현재 조증 삽화에서 회복된 상태이며 우울증의 병력이 없는 경우

기본조절제 단독 치료가 선호하는 치료전략으로 평가되었다. 상위 2차 치료전략으로는 급성기 치료 약물을 그대로 유지하는 전략과 기본조절제와 비정형 항정신병약물의 병합을 선택하였으며, 하위 2차 전략으로는 두 가지 기본조절제의 병합, 비정형 항정신병약물 단독, 기본조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 그리고 기본조절제와 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합 순으로 선택되었다(표 1).

(2) 우울증의 병력이 있으며, 당시 기본조절제를 사용하지 않고 항우울제만을 사용하여 조증 삽화가 유발되었던 경우(항우울제로 유발된 조증)

최우선 또는 선호 치료전략은 없었으나, 기본조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기본조절제 단독, 그리고 기본조절제와 lamotrigine의 병합이 상위 2차 유지치료 전략이었다(표 1).

(3) 우울증의 병력이 있으나 과거 항우울제 치료는 없었던 경우

최우선 혹은 선호 치료전략은 없었으나, 기본조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기본조절제 단독, 기본조절제와 lamotrigine의 병합이 상위 2차 유지치료 전략으로 선택되었다(표 1).

2) 조증 삽화 후 장기간 유지치료 시 기본조절제의 선택

이는 2차 설문에 포함된 문항으로 장기 유지치료 시 선호하는 기본조절제는 divalproex와 lithium이었으며, 비정형 항정신병약물은 상위 2차 약물이었고 carbamazepine과 lamotrigine은 하위 2차 약물로 선택되었다.

3) 장기간 유지치료 시 항정신병약물의 선택

비정형 항정신병약물을 기본조절제와 병합하는 경우에는 quetiapine, olanzapine, risperidone 순으로 선호하였으나, 항정신병약물 단독으로 유지치료하는 경우에는 olanzapine, quetiapine, risperidone이 1차 약물이었다.

2. 양극성 장애 II형의 유지치료

1) 양극성 장애 II형, 최근 경조증인 경우의 치료전략

선호하는 유지치료의 전략은 기본조절제 단독치료였으며 기본조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는

Table 1. Maintenance treatment of bipolar I disorder

	Preferred strategy	High 2 nd line alternatives	Low 2 nd line alternatives
No history of depression	MS alone	MS+AAP (quetiapine, olanzapine, risperidone)	2MS, AAP alone, MS+LTG, AAP+LTG
Antidepressant-induced mania	No preferred treatment	MS+AAP, MS alone, MS+LTG	2MS, AAP+LTG, LTG alone, MS+AAP+LTG
History of depression, but no treatment of antidepressants	No preferred treatment	MS+AAP, MS alone, MS+LTG	2MS, AAP+LTG, LTG alone

MS : indicates mood stabilizer, AAP : atypical antipsychotics, LTG : lamotrigine

Table 2. Maintenance treatment of bipolar II disorder

	Preferred strategy	High 2 nd line alternatives	Low 2 nd line alternatives
Recently hypomanic	MS alone (DVP or Li)	MS+AAP (quetiapine, olanzapine, risperidone)	AAP alone, MS+LTG, LTG alone, AAP+LTG
Recently depression	No preferred treatment	MS+LTG, MS alone (DVP, Li, LTG), MS+AAP, MS+AD	AAP+LTG, LTG, alone AAP alone

MS : indicates mood stabilizer, DVP : divalproex, Li : lithium, AAP : atypical antipsychotics, LTG : lamotrigine, AD : antidepressant

상위 2차 전략이었다. 하위 2차 전략으로는 비정형 항정신병약물 단독, 기분조절제와 lamotrigine의 병합, lamotrigine 단독, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합의 순으로 선택되었다(표 2).

(1) 기분조절제의 선택

경조증의 장기 유지치료를 위해 1차로 선호하는 기분조절제는 divalproex와 lithium이었다. 2차 선택 약물로는 carbamazepine과 lamotrigine의 순이었으며, topiramate는 낮은 점수를 얻었다.

(2) 항정신병약물의 선택

경조증의 장기 유지치료를 위해 1차로 선호하는 항정신병약물은 quetiapine, olanzapine, risperidone의 순서였다. 상위 2차 약물로는 ziprasidone, 그리고 하위 2차 약물로는 aripiprazole, amisulpride, zotepine의 순서로 선택되었다.

2) 양극성 장애 II형, 최근 우울증인 경우의 유지치료 전략

양극성 장애 II형의 최근 우울증에 대한 유지치료로서 1차 선호하는 치료전략은 없었으나, 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 기분조절제의 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기분조절제와 항우울제의 병합이 상위 2차 전략으로 선택되었다(표 2).

(1) 기분조절제의 선택

양극성 장애 II형의 우울증 유지치료를 사용하는 기분조절제로서 선호하는 약물로는 lithium, divalproex, lamotrigine의 순서였다.

(2) 항우울제의 선택

양극성 장애 II형의 우울증의 유지치료 전략으로 항우울제의 사용은 적극적으로 고려되지 않고 기분조절제와의 병합이 상위 2차 치료전략 중의 하나로 선택되었다. 선호하는 항우울제로 고려되는 항우울제는 없었으며, 상위 2차로 선호하는 항우울제들은 우울을 가리기 어려울 정도로 비슷한 점수를 얻었다.

(3) 항정신병약물의 선택

양극성 장애 II형의 우울증에 대한 유지치료를 사용하는 비정형 항정신병약물로는 quetiapine과 olanzapine이 1차 선택약물로 선호되었다. 상위 2차 약물로는 ris-

peridone, 그리고 하위 2차 약물로는 ziprasidone, aripiprazole, amisulpride의 순으로 선호되었다.

고 찰

1. 급성기 조증 삽화 후 유지치료

KMAP-BP 2006에서는 KMAP-BP 2002와 달리 유지치료를 대한 설문내용을 크게 변경하였다. 양극성 장애 I형의 경우는 조증 삽화 후의 3가지 상황으로 구분하였다. 먼저 조증 삽화 후 우울증의 병력이 없는 경우에는 기분조절제 단독이 권장되었다. 항우울제로 유발된 조증의 경우와 우울증의 병력이 있으나 항우울제로 치료받지 않은 경우에 대해서는 우선 선호되는 치료전략이 없었으나, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기분조절제 단독 그리고 기분조절제와 lamotrigine의 병합이 선호되었다.

본 연구의 결과와 다른 치료 지침서 또는 알고리즘을 직접적으로 비교하기는 무리가 따르지만 유지치료를 대해 2004년까지 출판된 치료 지침서들 간에 일치하는 점들은 대개 급성기 치료에서 효과가 있는 약물을 그대로 유지기에도 사용을 하고^{1-3,17,18)} 필요한 경우 외에는 급성기 치료에 이용하였던 항정신병약물이나 benzodiazepine과 같은 약물은 줄여서 끊는 것을 권고하고 있다. 또한 대부분 기분조절제 단독요법을 권장하였으며, 특히 초기의 치료 지침서나 알고리즘에서는 lithium이나 divalproex와 같은 기분조절제를 선호하였지만,^{12,17,19-21)} 최근에 만들어지거나 개정된 치료 지침서에서는 이들 약물 외에도 olanzapine과 같은 비정형 항정신병약물^{1,3,5,18)}과 우울삽화에서는 lamotrigine이 선호되는 등^{1,3-5)} 최근의 연구들에 따라 변화되는 모습을 알 수 있다. 더 나아가 2005년에 개정된 Texas Medication Algorithm Project(이하 TMAP)⁴⁾에서는 유지기 치료에서 비정형 항정신병약물이 단독 혹은 병합 요법 형태로 일차 선택 약물로 권장된다는 사실은 그동안 기분조절제 단독요법이 권장되었던 결과와 다른 점이며 이러한 결과는 역시 2005년에 개정된 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment(이하 CANMET)⁵⁾에서도 유지치료로 lithium, lamotrigine, divalproex, olanzapine등의 단독요법이 선택될 수 있다는 점에서 마찬가지로 결과를

보이고 있다.

한편 급성기 치료 후 관해 상태에서 과연 유지치료를 해야 하는지에 대해서는 아직도 논란의 여지는 있는 듯하다. 어떤 전문가들은 단지 1회의 삽화 후에 관해가 되었다 할지라도 유지치료를 해야 한다고 주장하지만, 다른 전문가들은 2회 이상의 조증 삽화 후에 유지치료를 하자고 주장하기도 한다.^{3,18,21)} 치료 지침서들도 유지치료를 받아야 될 적응증에 대해서 명확하게 제시하지는 않지만, 몇몇 지침서에서는 이에 대한 언급이 있다. CANMET¹⁹⁾에서는 첫 삽화에서도 6~12개월 동안 유지치료를 할 것을 권장하고 있으며, 여러 차례의 삽화가 있거나 기분장애의 가족력이 있는 경우는 훨씬 더 장기간 동안 유지치료를 할 것을 권장하고 있다. 또한 TMAP¹⁸⁾에서도 급성기에 효과가 있었던 약물을 최소한 3개월은 유지할 것을 권장하고 있는데, 만약 2회 이상의 삽화가 있었거나 1회의 삽화만 있었다면 기분장애에 대한 가족력이 있는 경우는 평생 동안 유지치료를 할 것을 권장하고 있다. Guideline from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark²¹⁾에서는 최근 5년 내에 2회의 삽화가 있거나 1회의 삽화만 있지만 아주 심한 경우에는 5년에서 10년 동안 유지치료를 할 것을 권유하고 있는데, 이러한 지침서에서 언급된 유지치료의 기간에 대해 종합해보면, 대개는 2회 이상의 삽화가 있거나 1회의 삽화만 있을 때는 삽화가 아주 심하거나 기분장애의 가족력이 있는 경우는 유지치료를 해야 한다고 권고하였으며 유지치료의 기간에 대해서는 적게는 6개월에서 많게는 평생 동안 할 것을 권유하고 있었다. 또한 본 연구는 ECG-BP 2000²⁾을 근간으로 설문지를 작성하였는데 새로 개정된 ECG-BP 2004³⁾에서도 조증 삽화의 유지치료에 대해 2회 이상의 조증 삽화가 있는 경우 84%의 전문가들은 지속적인 유지치료를 권장하고 있었다.

본 연구에서는 조증 삽화 후 유지치료를 다른 지침서들과 달리 더 세분하여 3가지로 나누어 조사하였지만 우울증 삽화 후 유지치료에 대해서는 따로 조사하지 않고 양극성 우울증 항목에서 이를 언급하고 유지치료 편에서는 이를 다루지 않았다. 본 연구와 다르게 World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar di-

sorders(이하 WFSBP-BP),²²⁾ 2005년도에 수정된 TMAP⁴⁾ 그리고 ECG-BP 2004³⁾등 2004년 이후에 개정되거나 재개정된 지침서들은 유지치료를 크게 조증 삽화 후와 우울증 삽화후로 나누어 그 치료 지침을 설명하고 있다. 이를 구체적으로 살펴보면 WFSBP-BP²²⁾에서는 조증 삽화 후 유지치료는 lithium 또는 비정형 항정신병약물을 일차 약물로 선택하고 실패 시에는 병합요법을 권장하고 있으며, 우울증 삽화 후 유지치료는 주로 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI) 제제의 항우울제와 lithium, lamotrigine, divalproex, carbamazepine과 같은 기분조절제의 병합을 권장하였다. 2005년도에 수정된 TMAP⁴⁾에서는 lamotrigine의 연구 결과에 따른 영향으로 가장 최근 삽화가 조증인 경우, 과거 빈번한 조증 삽화가 있었을 경우 lithium 혹은 valproate가 유지치료제로 권장되지만, 과거력에서 빈번하거나 심한 조증이 없을 경우는 lamotrigine 사용도 권장이 되었고, 만약 가장 최근 삽화가 우울증이었던 경우에는 lamotrigine 사용이 권장되는데, 이 경우에는 먼저 심한 조증의 과거력이 있었던 환자에서는 기존 항조증 약물과 병용하여 사용하고, 그 외에는 lamotrigine 단독 요법을 권장하여 초기 지침서와는 많은 차이를 보이고 있다. lamotrigine이 특히 양극성 우울증처럼 유지기의 치료제로도 많은 관심을 갖게 된 것은 18개월의 lamotrigine 유지연구^{23,24)} 결과, 최근에 조증 혹은 우울 삽화를 보인 환자에게 우울 삽화의 예방 효과가 유의하게 있음이 발표되면서 이에 대한 선호도가 증가하게 되었고 2005년도에 발표된 TMAP⁴⁾에서도 이러한 연구 결과가 반영이 되었다.

KMAP-BP 2006¹⁶⁾의 결과와 이전의 KMAP-BP 2002⁶⁾와는 질문하는 문항이 완전히 다르므로 개별적인 비교는 어렵지만 2002년 당시에는 급성기 삽화에서 lithium 또는 divalproex를 단독으로 사용하는 경우에는 단독 그대로 유지하고, lithium과 divalproex를 병합한 경우에는 병합을 동일하게 유지하는 전략을 선호하였다. KMAP-BP 2006¹⁶⁾에서는 우울증 병력이 없는 경우에는 기분조절제 단독을 선호하였으나, 우울증의 병력이 있는 경우에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, 기분조절제 단독 혹은 기분조절제와 lamotrigine의 병합이 상위 2차로 추천되었다. 특히 우울증의 병력이 있

는 경우에는 국내 임상가들에서도 lamotrigine에 대한 관심이 증가하고 있음을 알 수 있었다. ECG-BP 2004³⁾에서도 급성기 삽화에서 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물을 단독으로 사용한 경우, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물을 병합한 경우 모두에서 현재의 약물을 동일한 용량으로 그대로 장기 유지하도록 권고한 점은 KMAP-BP 2002와 같은 결과임을 알 수 있으나 KMAP-BP 2006¹⁶⁾에서는 기분조절제 단독을 가장 선호하였던 것은 ECG-BP 2004³⁾와는 조금 차이가 있음을 알 수 있다. 또한 2005년도에 개정된 CANMET⁵⁾과 TMAP⁴⁾에서는 앞에서 설명하였던 것과 같이 본 연구와는 조금 다른 치료 지침을 제시하고 있다.

유지치료에서 기분조절제로는 divalproex와 lithium이 선호되었고, 비정형 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, risperidone 순으로 선택되었다. KMAP-BP 2002⁶⁾에서는 기분조절제의 선호도를 묻는 항목은 없었으나 항정신병 약물로는 risperidone과 olanzapine이 선호되었다. 대개 급성기 조증 증상이 사라지면 항정신병 약물을 감량하여 중단하는 경우가 일반적이지만 일부 환자들에게는 장기간 유지하는 것이 도움이 된다. 특히 비정형 항정신병약물은 양극성 장애에 대한 적응증을 얻고 나서 그 사용이 증가되고 있는 실정이다. 2002년 당시와 비교할 때 quetiapine이 부각된 결과는 최근에 양극성 장애의 치료에 많이 사용되고 있는 상황을 반영한 것으로 생각된다. 한편 ECG-BP 2004³⁾에서는 olanzapine이 단독으로 추천되고 있으며 risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone은 차선택으로 사용되고 있는 점은 본 연구와 다른 점이다.

최근에 개정된 지침서나 알고리즘의 두드러진 특징은 과거에는 유지기에 기분조절제로 divalproex와 lithium과 같은 기분조절제가 선호되었지만, 최근에 비정형 항정신병약물의 효과에 대한 관심이 증가되면서 olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone과 같은 비정형 항정신병약물의 양극성 장애에서의 효과에 대한 연구들의 결과가 속속 발표되면서 이러한 일부 약물의 단독요법도 유지기의 1차 선택제로도 선택되고 있는 실정이다.

Olanzapine에 대한 연구는 먼저 급성기 치료에서의 olanzapine의 효과에 대한 연구^{25,26)}들이 있었고, 이후

12개월의 lithium과의 무작위 대조연구 결과 우울 삽화에서 재발하는 경우에는 lithium과 유사한 효과를 보였으나 조증과 혼재성 조증 삽화의 재발에서는 lithium보다 오히려 더 효과적임이 보고되었다.²⁷⁾ 또한 기분조절제에 olanzapine을 병용할 경우 기분조절제 단독요법에 비해 증상적 관해를 오래 유지시켜주며, 증상의 재발을 지연시켜준다는 보고²⁸⁾와 또 다른 연구²⁹⁾에서는 olanzapine 단독요법이 divalproex 단독요법에 비해 삽화의 관해를 빨리 가져오고, 유지기에서의 재발 예방 효과에는 차이가 없었고 47주 종료시점에서의 탈락률도 양 구간 큰 차이가 없었다. 이러한 연구들을 통해 급성 조증에 대한 효과뿐 아니라 유지기 치료에서 비정형 항정신병약물의 단독 혹은 부가치료제로서의 적용 가능성에 많은 증거(evidence)를 제공하기 시작하였다.

Quetiapine 역시 급성기 치료에 대한 효과가 입증되었으며,³⁰⁻³³⁾ 유지기에서의 효과에 대한 연구는 비록 개방연구이지만 단독^{34,35)}으로 또는 병합 요법^{36,37)} 모두에서 효과가 있음이 입증되었다. Ziprasidone도 마찬가지로 급성 조증^{38,39)} 뿐만 아니라 각각 52주와 104주 동안의 추적연구를 통해 양극성 장애의 유지 치료^{40,41)}에서도 치료 효과가 유지되었고 낮은 부작용 발현율과 높은 내약성을 나타내었다. Risperidone^{42,43)}과 aripiprazole⁴⁴⁾등도 여러 연구들에서 그 효과가 입증되었다. 대부분의 지침서들에서 병용요법으로 사용된 비정형 항정신병 약물의 경우는 시간을 두고 약물을 서서히 끊기를 권유하고 있는데 ECG-BP 2004에서도 82%의 전문가들은 비정형 항정신병약물을 20주 정도는 사용하기를 권유하였다.

2. 양극성 장애 II형의 유지치료

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 치료 전략은 없었으나 기분조절제와 lamotrigine 병합, 기분조절제 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 순으로 선호되었다.

양극성 장애 II형에 대한 유지치료는 ECG-BP 2004³⁾

에서 구체적으로 이를 언급하고는 있으나 다른 대부분의 지침서나 알고리즘에서는 이에 대한 구체적인 언급은 없는 실정에서 KMAP-BP 2006¹⁶⁾에서 이를 하나의 항목으로 포함시켜 조사하였다는 점은 큰 의의가 있다고 할 수 있다. 특히 ECG-BP 2004³⁾에서는 주로 우울삽화 후의 장기간 유지치료에 대해서만 언급하였고 최근 경조증 삽화 후의 유지치료에 대한 부분은 언급하지 않았다.

우울삽화 후의 유지치료에 대한 ECG-BP 2004³⁾의 지침을 구체적으로 살펴보면 우울삽화 후의 장기간 유지치료에서는 기분조절제 단독, lamotrigine 단독 또는 lamotrigine과 기분조절제 병합이 선호되었으며 그 외 항우울제와 기분조절제 병합 또는 2가지의 기분조절제 병합이 차선책으로 선택되어 본연구의 결과와 비슷하였으나 차이점은 첫째, 본 연구에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합도 상위 2차 전략으로 선택되었던 점과 둘째, lamotrigine과 관련하여 ECG-BP 2004에서는 lamotrigine 단독도 선호되는 전략으로 선택하였으나 본 연구에서는 하위 2차 전략으로 선택되었다는 점은 차이점이라 할 수 있다. 이는 lamotrigine에 대한 최근의 연구결과^{23,24)}들이 비교적 빠르게 ECG-BP 2004에서는 수용이 되었으나 우리나라의 경우 lamotrigine 단독요법에 대한 경험의 부족 및 연구의 부재, 재발에 대한 의사들의 걱정 등이 복합적으로 작용한 결과라 생각된다. 본 연구에서는 또한 ECG-BP 2004와 다르게 선호하는 기분조절제와 항우울제에 대해서도 조사하였는데 기분조절제로는 급성삽화의 초기치료와 마찬가지로 lithium과 divalproex가 선호되었고 이와 함께 lamotrigine이 선택되었다. 하지만 항우울제는 특별히 더 선호되는 약물은 없었다.

양극성 장애 II형의 최근 경조증 삽화 후의 유지치료는 개정된 본 연구에서만 언급된 내용으로 기분조절제 단독이 선호되었고 상위 2차 전략으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 선택되었다. 이는 조증 삽화의 초기 치료에서 경조증의 경우에 기분조절제 단독이 선호되었던 점과 같은 결과이며, 이때 비정형 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, risperidone이 1차 약물로 분류되었고 상위 2차 약물로 ziprasidone이 선택되었다. 이러한 결과는 KMAP-BP 2006에서 새롭게

추가되어 2002년과 비교할 수 없고 또한 ECG-BP 2004와 비교할 수는 없으나 유지치료에서 경조증 삽화 후와 우울증 삽화를 나누어 치료전략을 택하였던 점은 임상가에게 좋은 참고자료가 될 수 있을 것이다. 그러나 Judd⁴⁵⁾ 등은 양극성 장애 II형 환자를 13.4년 동안 추적조사한 결과 증상이 있는 기간은 53.9%인데, 이중 경조증은 1.3%인 반면 우울증은 50.3%로 양극성 장애 II형 환자가 증상을 보인 기간의 90% 이상은 우울증이었다는 점은 양극성 장애 II형의 유지치료는 주로 우울증에 초점을 두어야 한다는 것을 의미하며, 이러한 결과로 볼 때 과연 양극성 장애 II형의 유지치료를 양극성 장애 I형과 마찬가지로 두가지의 삽화로 나누어야 하는지에 대한 의문이 남기도 한다. 이에 대해서는 앞으로 개정될 지침서에서 반영이 되어야 할 것이다.

양극성 장애 II형의 유지치료에서 선호되는 기분조절제는 최근 경조증인 경우와 우울증의 경우 모두에서 lithium과 divalproex가 선호되었고 이외에 우울증의 경우에는 lamotrigine도 1차 선택제로 선택되어 lamotrigine에 대한 관심이 국내에서도 많이 증가되었음을 알 수 있었다. ECG-BP 2004에서는 이를 구체적으로 언급하지 않아 본 연구와 비교할 수는 없으나 항정신병약물의 경우 본 연구에서는 두가지 상황 모두에서 quetiapine, olanzapine, risperidone등이 선택되었던 것과는 달리 ECG-BP 2004의 경우는 양극성 장애 I형과 II형을 구분하지는 않았지만 olanzapine을 가장 많이 선호하였고 그 외에 차선책으로 risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone이 선택된 것은 본 연구와 차이가 있다. 이는 아마도 olanzapine에 대한 많은 연구결과²⁵⁻²⁹⁾들이 비교적 evidence가 강한 연구방법에 의해 진행되었으며 다른 약물들보다 비교적 초기에 많은 연구들이 진행되었던 결과라 생각해 볼 수 있겠다. 하지만 이에 반해 국내에서는 olanzapine으로 인한 체중증가, 대사증후군과 같은 부작용^{46,47)}으로 사용을 꺼리는 것도 다른 결과가 나온 한 가지 이유일 것이다.

양극성 장애의 유지치료 전략에 대한 본 연구는 설문 대상 전문가 수가 제한되어 있고, 국내 여러 가지 환경적인 이유로 인해 실제 임상적용에 있어서는 한계가 있을 수도 있다. 하지만 2002년도에 국내 최초로 제작된 KMAP-BP 2002에서 언급되지 않았던 유지치료에 대

한 부분을 새롭게 추가하여 국내 임상가들에게 도움을 주고자 하였던 부분과 또한 양극성 장애 치료에 있어서 더 나은 치료적 지침을 제공하였다는 점에서 그 의의가 있다고 하겠다. 하지만 이러한 치료적 지침은 절대적이지 않으며 환자의 임상상황에 따라 임상가에 의해 적절하게 사용되어질 때 가장 좋은 효과를 발휘할 수 있을 것이다. 앞으로 이 지침을 통해 양극성 장애 환자들에게 많은 도움이 되기를 기대한다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 유지기 · 약물치료 · 알고리즘.

■ 알 림

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), 김입렬(계요병원), 김정기(부산메리놀병원), 김정현(국립감호병원), 김찬형(연세의대), 김창윤(울산의대), 김철웅(인하의대), 김철진(김철진정신과의원), 김학렬(조선의대), 김형섭(용인정신병원), 나 철(중앙의대), 노재성(아주의대), 민정준(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), 우종민(인제의대), 원승희(대구가톨릭의대), 윤보현(국립나주병원), 윤진상(전남의대), 윤 탁(충북복음병원), 이상열(원광의대), 이상훈(오신경정신과의원), 이상훈(은혜병원), 이 은(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(사랑마을정신과의원), 최용성(성안드레아병원), 최종혁(국립의료원), 하규섭(서울의대), 하태현(서울의대), 홍경수(성균관의대), 황태연(용인정신병원)

참 고 문 헌

- 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) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for bipolar disorder 2002*. Choong-Ang-Moonwhasa, Seoul:2002.
- 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) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Goodwin GM, Young AH. *The british association for psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary*. *J Psychopharmacol* 2003;17 (Suppl4):3-6.
- 13) Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. *The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members*. *J Affect Disord*. 1994 Aug;31:281-294.
- 14) Hlatala SA, Franke E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. *Bipolar depression: An underestimated treatment challenge*. *Depress Anxiety* 1997;5:73-83.
- 15) Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. *Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic*. *Am J Psychiatry* 1998;155:30-35.
- 16) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. *The Korean medication guideline for bipolar disorder 2006*. Choong-Ang-Moonwhasa, Seoul:2006.
- 17) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. *Am J Psychiatry* 1994;151:1-36.
- 18) Suppes T, Rush AJ, Dennehy EB, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, et al. *Texas medication algorithm project, phase 3, TMAP-3: clinical results for patients with a history of mania*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:370-382.
- 19) Kusumakar V, Yatham L, Parikh S. *Bipolar disorder: A summary of clinical issues and treatment options*. *CANMAT Monograph*, Halifax, Nova Scotia:1997.
- 20) Frances A, Docherty J, Kahn D. *The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 1996;57:1-88.
- 21) Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. *Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark*. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108 (Suppl. 419):1-22.
- 22) Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller H. *WF SBP 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.
- 23) 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.
 - 24) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-1024.
 - 25) 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. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849.
 - 26) 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.
 - 27) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-1290.
 - 28) Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-345.
 - 29) Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-1271.
 - 30) Jones M, Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder (STAMP 1 and STAMP 2). *Bipolar Disord* 2003;5 (Suppl 1):57.
 - 31) Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-121.
 - 32) 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.
 - 33) Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005;21:923-934.
 - 34) Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003;76:267-271.
 - 35) Reimherr FW. Quetiapine effectively treats bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients. Presented at the American Psychiatric Association-53rd Institute on Psychiatric Services, Orlando, FL, Oct. 2001.
 - 36) Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Carpiniello B. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with refractory bipolar I disorders. Presented at the 157th Annual Meeting of American Psychiatric Association. New York, NY, May:2004.
 - 37) Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, Lee C, et al. Long-term treatment of adjunctive quetiapine for bipolar mania. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:763-766.
 - 38) Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP (Ziprasidone Study Group). Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multi-center studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:27-35.
 - 39) Weisler R, Dunn J, English P. Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Presented at the American Psychiatric Association 55th Institute on Psychiatric Services Meeting:2003 Oct 29-Nov 2; Boston, MA.
 - 40) Weisler R, Warrington L, Dunn J, Giller EL, Mandel FS. Adjunctive ziprasidone in bipolar mania: short- and long-term data. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association:2004 May 1-6; New York NY.
 - 41) Warrington L, Keck PE, Potkin S, Loebel A, Giller E, Batzar E. Efficacy and safety of ziprasidone in bipolar disorder: longterm data. Presented at the 44th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit:2004 June 1-4; Phoenix, AZ.
 - 42) Hirschfeld R, Keck PE, Karcher K, Kramer ML, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [poster]. Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 8-12, 2002; San Juan, Puerto Rico.
 - 43) Vieta E, Khanna S, Van Kammen D, Lyons B, Grossman F, Kramer M, et al. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania [poster]. Presented at the 41st annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 8-12, 2002; San Juan, Puerto Rico.
 - 44) Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:741-748.
 - 45) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser J, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-269.
 - 46) Lee JS, Kim JY, Ahn JH, Kim CY. Diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient treated with olanzapine: a case report. *J Koreana Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:116-119.
 - 47) Ahn YM, Jeong SH, Kim YS, RODOS Investigator Group in Korea. Risperidone and olanzapine drug outcomes study in Korean patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:232-245.