

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 : 급속 순환

연세대학교 의과대학 정신과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실², 국립나주병원³, 중앙대학교 의과대학 정신과학교실⁴, 인제대학교 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소⁵, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실⁶, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실⁷, 건국대학교 의과대학 정신과학교실⁸, 서울대학교 의과대학 정신과학교실⁹, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소¹⁰, 서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉¹¹, 한림대학교 의과대학 정신과학교실¹²

이 은¹ · 박원명² · 윤보현³ · 민경준⁴ · 김 원⁵ · 신영철⁶
주연호⁷ · 서정석⁸ · 안용민⁹ · 이정구¹⁰ · 김병수^{7,11} · 전덕인¹²

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2010 : Rapid Cycling

Eun Lee, MD¹, Won-Myong Bahk, MD², Bo-Hyun Yoon, MD³, Kyung Joon Min, MD⁴,
Won Kim, MD⁵, Young Chul Shin, MD⁶, Yeon Ho Joo, MD⁷, Jeong-Seok Seo, MD⁸,
Yong Min Ahn, MD⁹, Jung Goo Lee, MD¹⁰, Byungsu Kim, MD^{7,11} and Duk-In Jon, MD¹²

¹Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

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

³Naju National Hospital, Naju, Korea

⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

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

⁷Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁸Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

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

¹⁰Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital and Paik Institute for Clinical Research, Busan, Korea

¹¹Stress Clinic, Health Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea

¹²Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : Bipolar disorder is an illness with significant morbidity and mortality that contributes to disturb social function. Our objective for this study is to revise Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006 for rapid cycling. **Methods :** The questionnaires to survey the expert opinion of medication for rapid cycling were completed by the review committee consisting of 70 Korean expert psychiatrists. We classified the experts' opinion to 3 categories based on the lowest category in which the confidence interval fall ($6.5 \leq$ for first-line and $3.5 \leq$ for second-line treatment). **Results :** The first-line treatment is the combination of a mood stabilizer and an atypical antipsychotic. Combination of two mood stabilizers was preferred as next strategy. The first-line medications in all cases are valproic acid, lithium, quetiapine, and olanzapine. For the treatment of depressive phase, lamotrigine is the first-line medication. **Conclusion :** Compared to the surveys in 2006, the preference for lamotrigine and atypical antipsychotics has increased while that of carbamazepine and antidepressant has decreased. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:103-108)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Rapid cycling · Korean medication algorithm · Revision.

투고일자 : 2011년 3월 2일 / 심사일자 : 2011년 5월 26일 / 게재확정일자 : 2011년 5월 29일

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

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

교신저자 : 전덕인, 431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896 한림대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (031) 380-3750 · 전송 : (031) 381-3753 · E-mail : cogni@naver.com

서론

Dunner와 Fieve¹⁾가 lithium 치료에 반응하지 않는 양극성 장애의 예측인자의 하나로서 ‘급속 순환(rapid cycling)’이라는 단어를 처음 사용한 이래로, 급속 순환은 양극성 장애 경과와 세부 진단(course specifier)의 하나로 사용되어 왔다. 급속 순환은 양극성 장애의 아형과는 상관 없으며 일 년 동안 최소 4번의 기분 삽화가 있는 경우를 말한다. 이 때, 기분 삽화는 최소 8주 이상의 보통의 기분 상태(euthymic state)로 구분 지어지거나 반대 방향의 기분 삽화로 바뀌는 것으로 구분지어져야 한다.²⁾

급속 순환의 원인이 무엇인지에 대한 연구는 여러 차례 이루어졌지만 명확히 밝혀진 것은 아직 하나도 없다. 갑상선 기능 저하, 호르몬의 영향, 뇌손상, 항우울제를 포함한 약물의 영향 등이 원인으로 제기되었지만 그 결과는 아직 일관적이지 않다.³⁻⁶⁾ 급속 순환의 유병율에 대해 국내에서는 보고된 바 없지만 외국 연구들은 양극성 장애 환자의 14~56%가 급속 순환에 해당한다고 보고하고 있다.⁷⁾ 이렇듯 급속 순환은 임상 상황에서 흔히 발생하고 있지만, 치료는 어려운 편이다.

2002년에 국내 전문가들의 의견을 수렴하여 만들어졌던 최초의 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2002(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP 2002)⁸⁾와 4년뒤인 2006년에 개정된 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2006(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP 2006)⁹⁻¹³⁾은 임상에서 유용하게 적용될 수 있는 의미 있는 연구였음이 확인된 바 있다. 그동안 KMAP-BP는 다른 주요 정신질환의 치료 알고리즘 개발^{14,15)}의 견인차 역할을 해 왔으며, 국제적으로도 출판되어^{16,17)} 한국의 양극성 장애 치료 방침을 세계에 알리는 역할도 해왔다. 이번 2차 개정은 그 동안의 치료 환경의 변화를 반영하기 위하여 2002년과 2006년의 주요 구조를 유지하면서 현 상황에 적합한 설문을 추가하는 방향으로 이루어졌다. 본 논문에서는 2010년도 KMAP-BP(이하 KMAP-BP 2010)의 개정 결과 중 급속순환에 대한 약물치료 지침을 다룰 것이다.

연구 방법

2010년의 개정작업은 KMAP-BP 2006의 설문 내용을 큰 틀에서 그대로 유지하려 하였고, 이를 통하여 이전 결과와의 비교를 시도하였다. 그러나, 설문의 보기는 그 동안 발전된 연구결과와 축적된 경험을 반영하여 일부는 삭제, 일부는 추가하였다.

저자들은 양극성 장애의 전문가 90명을 검토위원으로 선정하고 중요한 임상적인 문제들에 대한 1차 설문 조사를 실시하였다. 90명 중 65명(72.2%)이 설문에 충실히 응답하였다.

급속 순환 부분은 총 6개 문항으로 되어있다. 이중 3개 문항은 급속 순환에 대한 전반적 전략, 항우울제 유지 기간, 단독 치료시의 약물 선택 등과 같이 치료에 대한 전반적 전략을 평가하기 위해 만들어졌으며 3개 문항은 약물치료 중의 조증 발현, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI) 치료 중의 우울증 발현, 모든 치료에 반응이 없는 급속 순환 상태와 같은 임상 상황에서의 대안 치료 선택을 평가하기 위한 것이었다. 급속 순환 부분의 전반적인 설문의 구조는 2006년 것을 유지하였다. 각 문항에서 치료전략 또는 약물선택의 적합성을 9점 척도로 평가하게 하였다. 임상에서 빈번하게 사용되고 있는 비정형 항정신병약물은 각각을 보기에 추가하였고(예, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone), 거의 사용되지 않는 치료제에 대한 보기(예, amisulpride, zotepine, gabapentin, calcium channel blocker)를 삭제하였다. 또한, 대체 치료에 대한 보기 항목에 최근 등장한 반복적 경두개 자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS)를 추가하였고 사용이 적은 buspirone이나 light therapy는 삭제하였다.

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 계산하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 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 치료 전략 또는 약물들이었다. 이들 선택은 검토위원들이 보기에 주어진 상황에서 매우 적절한 치료들이었다. ‘최우선 치료’는 1차 치료 중 가장 강력히 권고되는 것으로서 검토위원들의 절반 이상이 ‘9’로 평가한 것이었다. 2차 선택은 1차로 선택한 치료를 유지할 수 없거나 반응이 없는 환자들에 대해 적절한 치료였다. 신뢰구간이 1차 선택의 범주와 중복이 되는 경우, 즉 신뢰구간이 6.5점 선상에 놓이는 경우는 ‘상위 2차로 하였고 중복되지 않는 경우는 ‘하위 2차로 구별하였다. 3차 선택은 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택이다. 설문 조사의 결과를 분석하여 주요 임상상황에서 선호된 치료 전략을 보여주는 지침표를 만들었으며 이를 토대로 실무위원회에서 지침서를 완성하였다.

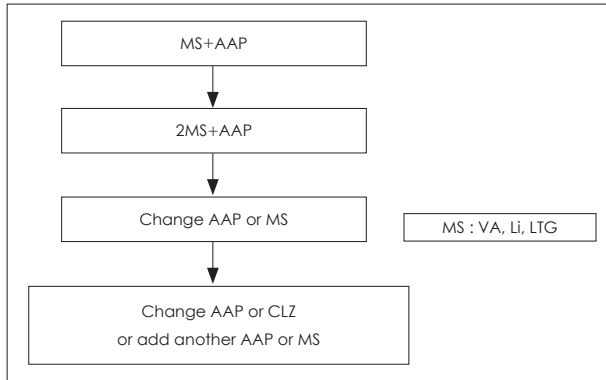


Fig. 1. Korean Medication Algorithm Project for bipolar disorder 2010 : Rapid Cycling. Electroconvulsive therapy and benzodiazepine can be applied by clinician's decision in anytime. Lamotrigine should be considered as first line treatment only for depressive state. MS : Mood stabilizer, AAP : Atypical antipsychotics, VA : Valproic acid, Li : lithium, LTG : Lamotrigine, CLZ : Clozapine.

결 과

급속 순환에 대한 전반적 전략들

저자들은 설문조사 결과를 바탕으로 하고 실무위원회의 토의를 거쳐 급속 순환 알고리즘을 완성하였다(그림 1). 이전에 전혀 치료받은 적이 없는 급속 순환 환자가 현재 상태가 조증 혹은 우울증이든 모든 경우에서 기분조절제에 비정형 항정신병약물을 병합하는 방법이 1차 치료 전략으로 평가되었다. 비정형 항정신병약물의 단독 사용, 두 가지 기분조절제의 병합, 기분조절제의 단독 사용, 기분조절제와 정형 항정신병약물의 병합은 모두 2차 치료로 선택된 전략이었다. 우울 상태에서는 lamotrigine의 단독 사용이 기분조절제에 비정형 항정신병약물을 병합하는 전략 다음으로 가장 많이 선호된 상위 2차 전략이었다.

기분조절제를 사용하고 있지만 반응이 불충분한 급속 순환 조증 상태의 환자에게는 검토위원들은 기분조절제에 비정형 항정신병약물을 병합하는 것을 1차 치료로 선택하였을 뿐 아니라 최우선 치료(Treatment of choice)로 평가되었다. 다른 기분조절제를 추가하는 방법 역시 1차 치료 전략으로 평가되었다. 비정형 항정신병약물로의 약물변경이 상위 2차 전략으로 평가되었다. 기분조절제와 항우울제의 병합에 불충분한 반응을 보이는 급속 순환 우울 상태의 환자에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, lamotrigine의 추가, 기분조절제의 추가가 1차 치료 전략으로 평가되었다. 이 밖에도 기분조절제를 변경하는 방법이 상위 2차 치료로, 항우울제를 변경, 비정형 항정신병약물의 단독 사용 및 항우울제를 추가하는 방법이 하위 2차 전략으로 평가되었다.

급속 순환에서 단독치료를 위한 기분조절제의 선택

정신병적 증상이 없는 급속 순환 환자의 단독 치료를 위해

하나의 약물을 선택할 경우 양극성 장애 I형 우울 상태를 제외한 모든 경우에서 valproic acid가 가장 선호되는 1차 치료 약물로 평가되었다. 양극성 장애 I형 우울 상태의 경우에는 lamotrigine이 가장 선호되는 약물이었다. 어떤 상태이든 간에 valproic acid, lithium, quetiapine, olanzapine이 공통되게 1차 전략으로 선호된 단독 치료약물이었다.

급속 순환에서 항우울제의 유지 기간

하나의 기분조절제와 항우울제를 병용 투여하여 4주 동안 관해된 상태로 지내고 있는 급속 순환 환자에게 효과적인 항우울제를 지속하는 기간에 대해 검토위원들은 양극성 장애 I형과 II형에서 항우울제를 2개월 후 줄여서 끊는 전략을 상위 2차 전략으로 선호하였다. 1차 치료 전략으로 평가된 방법은 없었으며 양극성 장애 I형의 경우, 함께 제시되었던 3~6개월간 유지하는 전략, 6~12개월간 유지하는 전략 및 조증이나 경조증 상태로 전환하지 않는 한 지속하는 전략 모두가 하위 2차 전략으로 평가되었다. 양극성 장애 II형의 경우에는 3~6개월간 유지 혹은 6~12개월간 유지하는 전략만이 2차 전략으로 평가되었다.

급속 순환 환자에서 유지치료 중 조증이 발생한 경우 (Breakthrough mania)의 병합치료

급속 순환의 과거력을 가진 환자가 하나의 기분조절제에 안정되어 있던 중 조증 삽화로 발전될 경우, lithium 또는 valproic acid를 사용하고 있었다면 valproic acid 또는 lithium을 추가하는 방법과 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법이 1차 전략으로 평가되었다. 현재 carbamazepine을 사용중이었다면 비정형 항정신병약물, lithium, valproic acid의 순서로 추가하는 전략을 1차 치료로 꼽았다. 정형 항정신병약물과 lamotrigine의 추가는 하위 2차 전략으로 평가되었다.

SSRI로 인해 순환이 빨라진 급속 순환 환자에서 반복적인 우울증을 치료하기 위한 전략

기분조절제(또는 비정형 항정신병약물, lamotrigine) 및 SSRI로 유지치료를 받는 양극성 장애 I형 환자가 항우울제를 투여 받으면 순환이 잦아지거나 조증이나 경조증 상태가 되고, SSRI를 중단하면 우울 상태로 되는 경향이 있을 경우, 지난 2개월 동안 우울증 상태라고 가정할 때 어떤 치료전략을 사용할 것인지를 설문조사한 결과, 현재 사용하는 약물이 무엇이든 간에 다른 기분조절제를 추가하는 전략과 비정형 항정신병약물을 추가하는 전략이 1차 전략으로 평가되었다.

급속순환 양극성 장애에 대한 대체 치료전략

기분조절제, clozapine을 제외한 모든 항정신병약물, 그리

고 benzodiazepine 등의 다양한 복합 처방에도 계속 급속 순환을 하고 있고 항우울제에는 순환이 빨라지는 환자에 대한 추가 치료로서의 대안전략을 평가한 결과, 조증 증상에 대해서는 clozapine의 사용과 전기충격요법이, 우울 증상에 대해서는 전기충격요법이 1차 전략으로 평가되었다. 우울 증상에 대한 대체 치료 전략으로서의 clozapine은 비록 2차이기는 하였지만 신뢰기간이 1차 전략과 겹치는 수준으로 높게 선호되었다.

고 찰

2010년 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘은 KMAP-BP 2006과 마찬가지로 모든 경우의 급속순환에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합을 1차 치료 전략으로 선정하였다. 기분조절제를 사용하지만 반응이 불충분한 조증 상태의 경우에는 기분조절제에 비정형 항정신병약물을 병합하는 전략이 최우선 치료로 선택되었다. 이외에 기분조절제를 추가하는 전략도 1차 치료로 평가되었다. 한 가지 약제보다 두 가지 이상의 약물을 병합하는 것이 급속순환 치료의 1차 전략이어야 한다는 사실은 Denicoff 등¹⁸⁾의 연구 결과를 통해서도 지지된다. 그들은 3년간의 lithium과 carbamazepine의 cross over design study를 통해 기분조절제 단독치료는 (lithium은 28%, carbamazepine은 19%) 두 기분조절제의 병합요법(56%)에 비해 효과가 부족함을 보고한 바 있다.

기분조절제를 추가하는 방법은 꾸준히 1차 전략으로 선택되고 있지만 선호도가 떨어지는 추세이고, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합에 대한 선호도는 상대적으로 증가하고 있다. 비정형 항정신병약물과 병합 요법을 선호하는 결과는 우리의 이전 연구인 KMAP-BP 2006¹²⁾와도 같은 것이며 해외의 Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA)¹⁹⁾과 The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2004(ECG-BP 2004)²⁰⁾에서도 1차 치료 전략으로 평가되었다.

항우울제와 기분조절제에 불충분한 반응을 보이는 우울 상태라면 위의 두 가지 전략 외에 lamotrigine 사용도 1차 전략으로 평가되었다. 2006년 조사 때에는 lamotrigine을 설문보기로 직접 제시하지 않아 직접적인 비교는 어렵지만, 2010년 조사에 처음으로 제시된 lamotrigine 사용이 기분조절제에 반응이 불충분한 급속 순환 우울 상태 치료에 1차 전략으로 높은 평가를 받은 것은 주목할 만한 결과이다.

급속 순환에서 단독치료를 위한 약물의 선택에 대한 설문 조사시 KMAP-BP 2010이 크게 달라진 점은 항정신병약물의 종류별로 보기를 세분화했다는 점이다. 현재 우울 혹은 조울 등 어떠한 상태이든 간에 valproic acid, lithium, quetiap-

ine, olanzapine이 1차 치료 전략으로 평가되었다. 급성 조증 상태에 단독 치료 약물로 사용하였을 때 그 치료효과가 입증되어 미국 FDA 승인을 받은 항정신병약물은 risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole이다.²¹⁾ 하지만 이들 중 급속 순환에 대한 치료 효과가 입증된 체계적인 연구는 아직 많지 않다.²²⁻²⁵⁾

한편, KMAP-BP 2006에서는 2차 전략으로 평가되었던 lamotrigine이 이번에는 급속 순환 우울증의 단독 치료 약물의 1차 선택 약물로 평가되었다. 이는 최근 국내에서 lamotrigine 사용 경험이 누적된 결과^{26,27)}로 볼 수 있겠고 최근의 외국 지침서의 권장내용과도 일치하는 것이다.^{20,28)} 2006년까지 1차 전략으로 평가되었던 carbamazepine은 모든 경우에서 2차 전략으로 밀려났다. 이는 carbamazepine 사용의 문제점과 새로운 약물들의 등장이 영향을 미친 것으로 보인다. 2006년 조사에서 선호도가 매우 낮았던 topiramate와 gabapentin은 이번 설문 보기에서 삭제하였다.

약물을 유지하는 동안에도 반복적으로 조증이 발현할 경우에는 현재 사용하고 있는 약물에 lithium이나 valproic acid 또는 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법이 1차 치료전략이다. 이는 앞서 언급한 전반적인 치료 전략과 일치하는 결과이다. 또한, SSRI 사용으로 순환이 잦아진 급속 순환 우울증에 대해서도 현재 사용하고 있는 약물에 다른 기분조절제를 추가하는 전략과 비정형 항정신병약물을 추가하는 전략이 1차 치료로 평가되었다. KMAP-BP 2006과 비교해보면 비정형 항정신병약물에 대한 선호도가 크게 증가하였고 항우울제를 추가하는 방법은 선호도가 감소하였다.

한편, 급속 순환 환자에게 항우울제를 언제까지 유지할 것인가에 대한 설문에 대해 2002년 및 2006년과 마찬가지로 이번에도 일치된 1차 전략은 없었다. 항우울제를 사용하는 것이 급속 순환을 악화시킨다는 주장^{29,30)}은 항우울제 사용을 가능한 짧게 해야 함을 지지하지만, 급속 순환의 특징이 심한 우울상태의 반복이라는 연구^{31,32)}는 항우울제 투여기간을 정하기 어렵게 한다.

마지막으로, 모든 약물에 반응하지 않는 급속 순환 환자에게 대체 치료를 시행할 경우, 조증 증상에 대해서는 clozapine과 전기충격요법이, 우울 증상에 대해서는 전기충격요법이 1차 전략으로 평가되었다. 최근에 Valenti 등³³⁾은 양극성 장애 치료에 전기충격요법이 비교적 안전하고 효과적인 치료라고 보고하고 있다. 그러나, 급속순환에 대한 대체 치료로서의 효과는 아직 입증될 만한 체계적 연구가 없는 것 또한 사실이다.³⁴⁾ Clozapine 역시 급속 순환을 포함하여 난치성 양극성 장애의 치료에 사용되지 오래되었지만^{35,36)} 제대로 설계된 효과 입증 연구는 없는 실정이다. 게다가 rTMS의 양극성 장애에 대한 치료효과를 밝힌 연구는 더욱 부족하고^{37,38)} 특히 급

속 순환에 대한 연구 결과는 거의 없다.³⁹⁾ 따라서, 이들 대체 치료에 대한 효과를 입증하기 위한 체계적 연구는 급속 순환 양극성 장애 치료를 위해 앞으로 해결해야 할 과제이다.

결 론

양극성 장애의 치료에 있어 어려운 점 가운데 하나는 다른 정신질환에 비해서 그 임상 양상이 매우 다양하다는 것이다. 조증, 우울증 및 혼재성 삽화 등 삽화의 종류도 많을 뿐 아니라 조증의 경우 경조증, 유패성 조증, 불쾌성 조증, 정신병적 조증 등 아형이 다양하다. 더욱이 증상의 심한 정도에 따라서도 분류할 수 있으며 거기에 각종 특정 양상(specifier)까지 생각한다면 양극성 장애 치료시 고려해야 할 임상 상황이 너무 많아 이 또한 양극성 장애의 치료 선택을 더욱 어렵게 한다. 그 중에서도 특히 양극성 장애 급속 순환은 치료가 매우 어려운 분야이다. KMAP-BP 2010에서는 급속 순환의 치료에 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료 전략이며, 이후 2차로 다른 기분조절제의 추가를 고려할 수 있다. 우울 삽화일 경우 lamotrigine의 단독 사용이 선호되는 대체 전략으로 고려될 수 있다. 급속 순환에 단독 치료 약물로서 valproic acid, lithium, olanzapine, quetiapine을 선호하였다. 마지막으로, 어떠한 치료에도 반응이 없는 급속 순환일 경우 clozapine이나 전기충격요법을 고려할 수 있겠다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 급속순환 · 한국형 약물치료 알고리즘 · 개정.

REFERENCES

- Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-233.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- Ananth J, Wohl M, Ranganath V, Beshay M. Rapid cycling patients: conceptual and etiological factors. *Neuropsychobiology* 1993;27:193-198.
- Leibenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 15:5-11.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-184.
- Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151:506-515.
- Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 11:22-27.
- Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I). *Kor J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (I). *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:349-361.
- Shin YC, Bahk WM, Kim W, Cho HS, Seo JS, Min KJ, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (II): Manic Episode. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:362-373.
- Min KJ, Bahk WM, Seo JS, Ha KS, Jon DI, Lee E, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (III): Depressive Episode. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:436-448.
- Jon DI, Bahk WM, Lee E, Yoon BH, Chung SK, Kim W, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (IV): Rapid Cycling. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:449-455.
- Yoon BH, Bahk WM, Bae SO, Chung SK, Kim W, Shin YC, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (V): Maintenance Therapy. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:528-537.
- Lee M, Lim S, Cha J, Chung S, Kim K, Kasper S, et al. The Korean Medication Algorithm for Major Depressive Disorder (KMA-MDD): Report of the Korean Society of Depressive and Bipolar Disorders. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2006;10:186-194.
- Bae SO, Ahn YM, Kwon JS, Bahk WM, Kang DY, Kee BS, et al. The Feasibility Test of Korean Medication Algorithm for the Treatment with Schizophrenic Patients (I): Analysis Focusing on the Effectiveness of Treatment. *Kor J Psychopharmacol* 2006;17:24-34.
- Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:846-855.
- Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Min KJ, Shin YC, Cho HS, et al. Algorithm-driven treatment for bipolar disorder in Korea: Clinical feasibility, efficacy, and safety. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2009;13:122-129.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-478.
- 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.
- 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.
- Yatham LN. Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 2003;5 Suppl 2:7-19.
- Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 5:26-33.
- Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 2003;73:155-161.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17:149-173; discussion 147.
- Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.
- Woo YS, Chae JH, Jun TY, Bahk WM. Lamotrigine added to valproate successfully treated a case of ultra-rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:130-131.
- Woo YS, Bahk WM, Jon DI, Joo YH, Kim W, Seo JS, et al. Rash in adult patients receiving lamotrigine to treat bipolar I disorder in Korea: A multicenter, prospective, naturalistic, open-label trial. *Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1147-1152.
- 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.

- 29) Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:555-559.
- 30) Mattsson A, Seltzer RL. MAOI-induced rapid cycling bipolar affective disorder in an adolescent. *Am J Psychiatry* 1981;138:677-679.
- 31) Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rappaport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 14:34-41.
- 32) Antai-Otong D. Treatment considerations for patients experiencing rapid-cycling bipolar disorder. *Perspect Psychiatr Care* 2006;42:55-58.
- 33) Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23:53-56.
- 34) Berman E, Wolpert E. Intractable manic-depressive psychosis with rapid cycling in an 18-year-old woman successfully treated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:236.
- 35) Suppes T, Phillips K, Judd C. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994;36:338-340.
- 36) Calabrese J, Meltzer H, Markovitz P. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:396-397.
- 37) Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009;11:76-81.
- 38) George M, Nahas Z, Molloy M, Speer A, Oliver N, Li X, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962-970.
- 39) Dell'Osso B, Altamura A. Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:673-676.