

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2022;61(3):214-223
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 유지치료

이정구¹ · 박원명² · 우영섭² · 정종현² · 서정석³ · 추일한⁴ · 양찬모⁵ · 김 원⁶
심세훈⁷ · 정명훈⁸ · 전덕인⁸ · 박성용⁹ · 손인기⁹ · 김문두¹⁰ · 윤보현¹¹

¹인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실, ²가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,
³중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁴조선대학교 의과대학 조선대학교병원 정신건강의학교실,
⁵원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학교실,
⁶인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,
⁷순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,
⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학교실, ⁹계요병원 정신건강의학과,
¹⁰제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학교실, ¹¹국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Maintenance Therapy

Jung Goo Lee, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD², Young Sup Woo, MD, PhD²,
Jong-Hyun Jeong, MD, PhD², Jeong Seok Seo, MD, PhD³, IL Han Choo, MD, PhD⁴,
Chan-Mo Yang, MD⁵, Won Kim, MD, PhD⁶, Se-Hoon Shim, MD, PhD⁷,
Myung Hun Jung, MD, PhD⁸, Duk-In Jon, MD, PhD⁸, Sung-Yong Park, MD⁹,
InKi Sohn, MD, PhD⁹, Moon-Doo Kim, MD, PhD¹⁰, and Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹¹

¹Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea
²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
³Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
⁴Department of Psychiatry, Chosun University Hospital, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea
⁵Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea
⁶Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea
⁷Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea
⁸Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea
⁹Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea
¹⁰Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea
¹¹Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Received June 7, 2022
Revised June 8, 2022
Accepted June 9, 2022

Address for correspondence

Won-Myong Bahk, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Yeouido St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
10 63-ro Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07345, Korea
Tel +82-2-3779-1051
Fax +82-2-761-8497
E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

Bo-Hyun Yoon, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Naju National Hospital,
1328-31 Senam-ro, Sanpo-myeon,
Naju 58213, Korea
Tel +82-61-330-4101
Fax +82-61-330-7788
E-mail byoon01@gmail.com

Objectives In this study, we investigated and organized the maintenance-treatment strategies for Bipolar I and II disorders outlined in The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar disorder 2022 (KMAP-BP 2022).

Methods The questionnaire sought to survey expert opinion on medication for bipolar disorders and was completed by a review committee consisting of 87 experienced Korean psychiatrists. It comprised 56 questions, and each question included various sub-items. The questionnaire for the maintenance treatments covered overall treatment strategies after acute mood episodes in bipolar I and II disorders, the choice of mood stabilizers and atypical antipsychotics and antidepressants, duration of medication, and treatment strategies for breakthrough symptoms.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Results In the case of bipolar I disorder, mood stabilizer monotherapy, atypical antipsychotics monotherapy, and a combination of mood stabilizers and atypical antipsychotics were selected as the first-line treatments. In maintenance management of bipolar II disorder, mood stabilizer monotherapy, atypical antipsychotics monotherapy, and combinations of mood stabilizers were selected as the preferred first-line treatments.

Conclusion There has been a growing body of evidence that atypical antipsychotics have a greater preference than observed in the previous KMAP-BP of 2018. Also, monotherapy of mood stabilizers or atypical antipsychotics was more frequently selected in KMAP-BP 2022 than in the KMAP-BP 2018.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(3):214-223

Keywords Bipolar disorder; KMAP-BP 2022; Maintenance therapy.

서론

양극성 장애는 증상이 다양한 만성 질환으로 궁극적으로 심각한 기능의 손실을 일으키는 정신 질환이다.¹⁾ 그러므로 양극성 장애에 대해서는 적절하고 지속적인 치료가 반드시 필요하다. 일반적으로 양극성 장애의 치료 과정은 다음의 세 가지의 단계로 이루어져 있다. 첫째, 급성 증상들을 경감시키는 단계의 “급성기 치료”, 둘째, 급성 증상이 관해된 상태에서 해당 기분 삽화로의 재발을 막기 위한 “유지치료”, 셋째, 회복 이후 새로운 삽화의 발생을 막기 위한 “유지치료”이다. 양극성 장애는 재발률이 높아 약 절반의 환자들은 기분 삽화로부터 회복된 지 1년 이내에 재발을 경험하며, 조증 삽화를 경험한 환자들의 80% 이상이 조증 삽화를 경험한다.²⁾ 또한 급성 증상이 호전된 이후에도 자살의 위험성, 전반적인 기능 손실 등이 나타나게 되어 유지치료가 특히 중요하며,³⁾ 유지치료를 위한 치료전략들 중에서 약물치료가 가장 중요하다. 이상적인 기분조절제가 되기 위해서는 조증 및 우울 삽화를 효과적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라 재발을 막을 수 있어야 한다. 그리고 장기간에 걸쳐 복용을 해야 하기 때문에 부작용이 없고, 내약성이 뛰어나야 하고, 급속 순환형에도 효과적이어야 한다.⁴⁾

현재까지 사용되고 있는 양극성 장애의 치료 약물 중에서 lithium이 오랜 기간 동안 양극성 장애 유지치료에 중요한 역할을 해왔다. Schou⁵⁾는 lithium이 양극성 장애 환자에서 기분 삽화의 발생과 삽화 기간을 줄여준다는 연구결과를 최초로 발표하였다. 이후 lithium이 양극성 장애의 급성 조증 치료에 효과적이고, 단극성 기분장애나 양극성 장애에서 재발을 낮춘다는 표준화된 이중 맹검 연구 결과들이 지속적으로 발표되면서, 양극성 장애의 유지치료 약물로도 lithium이 비교적 널리 사용되고 있다.⁶⁾ 그리고 valproate, carbamazepine, lamotrigine과 같은 항전간제(antiepileptic drug)가 양극성 장애에 효과가 입증되어 사용이 되고 있다.⁴⁾ 하지

만 최근 valproate의 경우에는 젊은 여성들에게 사용을 하였을 때 발생하는 여러 부작용이 보고가 되고 있어 사용에 신중을 기해야 한다.⁷⁾ 이러한 약물들 뿐만 아니라 olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone 등과 같은 비정형 항정신병약물도 양극성 장애 환자의 치료를 위해서 널리 사용이 되고 있다.⁸⁾ 이렇듯 양극성 장애의 약물치료에 있어서 여러 종류의 약물들이 진료 현장에서 사용되고 있지만, 대다수의 정신건강의학과 의사들에게는 자신들의 경험과 지식만으로는 어떠한 약물을 어떻게 적절하게 사용할 것인가에 대한 지침이 없어 임상현장에서 적절한 약물의 선택에 큰 어려움이 있다. 이러한 어려움에 대한 해결책 중 하나는 치료 지침서(treatment guideline)나 치료 알고리즘(treatment algorithm)을 활용하는 것인데, 이미 국외에서는 미국을 비롯한 여러 나라에서 양극성 장애의 약물치료에 대한 각종 지침서나 알고리즘이 만들어졌다.⁹⁾ 하지만 외국의 치료 지침서나 알고리즘을 국내의 임상현장에 그대로 적용하기에는 문화적인 차이 및 한국인의 생물학적 특성, 처방을 할 수 있는 약물의 여부, 의료보험정책의 차이 등으로 인하여 어려운 상황이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 대한정신약물학회 주관으로 양극성 장애 환자의 효과적인 약물치료를 위한 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP)을 2002년에 최초로 개발하였고(KMAP-BP 2002),^{10,11)} 또한 세계적으로 유래가 드문 적용가능성(feasibility) 연구들을 통하여 그 유용성을 입증하였다.¹²⁻¹⁵⁾ 그리고 KMAP-BP 2002가 완성된 이후에도 국내외에서 약물치료에 대한 연구 결과들이 지속적으로 발표되었고, 외국의 치료지침서나 알고리즘도 여러 차례 개정되는 등의 변화가 있었다.¹⁶⁾ 이러한 변화들을 반영하여 2006년, 2010년, 2014년, 2018년에 각각 KMAP-BP 2006, 2010, 2014, 2018이 지속적으로 제작되어 공식적으로 발표되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

앞서 언급한 바와 같이 양극성 장애 약물치료 알고리즘을

보면 최근 들어서는 유지치료에 대한 중요성이 특히 강조되고 있는데, 이는 양극성 장애를 가진 환자들에게서 높은 자살의 위험성, 높은 재발률, 재발 시 발생하는 전반적인 기능의 저하 등이 나타나기 때문이다.¹⁹⁾ 이 외에도 일반적으로 양극성 장애로 진단되기까지 환자들은 이미 여러 차례의 기분 삽화를 경험하며, 양극성 장애를 가진 사람들의 상당수는 약물 치료를 종료할 정도의 지속적으로 안정된 기분 상태를 유지하지 못한다는 연구 결과 등을 볼 때, 양극성 장애의 유지치료와 임상 지침이 반드시 필요하다.²⁰⁻²²⁾ KMAP-BP 역시 개정판이 만들어 질 때 마다 유지치료에 대한 부분을 이전에 비해서 강화하였으며, 특히 우울 삽화 이후 유지치료의 중요성을 강조하였다.²³⁾ 이번 KMAP-BP 2022에서도 저자들은 양극성 장애의 급성 삽화 후 유지치료에 대한 질문들을 추가 및 수정하였으며, 약물의 선택에 대한 질문도 보완하였다. 이후 수정된 설문지를 통해서 국내의 양극성 장애의 치료 전문가들의 의견을 취합하고 이를 토대로 2022년판 KMAP-BP 유지치료의 지침을 제시하고자 하였다.

방 법

지침 개발 방법: 개요

이번 KMAP-BP 2022 개정 작업은 이전 KMAP-BP 2002, 2006, 2010, 2014, 2018과의 비교를 위해 설문지 및 개발 방법을 가능한 동일하게 유지하였다. 또한 국내 대단위 연구 결과를 기반으로 한 근거의 부족을 고려하여 이전 연구방법과 마찬가지로 전문가 의견 수렴방식을 유지하였고, 이후에 실무위원회에서 다양한 자료를 검토하여 최신 및 적절한 근거를 보충하여 지침서 초안을 작성하고, 전문가들의 공청회를 거쳐 최종 지침서를 작성하였다.

설문지

성인 부분 설문지는 1) 조증/경조증 삽화, 2) 우울 삽화, 3) 혼재성 양상, 4) 급속 순환형, 5) 유지치료, 6) 안전성 및 비순응, 7) 공존 신체 질환 및 임신 수유, 8) 노인 등 8개의 부분으로 나누어 총 56문항, 189개의 세부문항으로 구성하였다.

소아/청소년 부분 설문지는 소아청소년 정신건강의학과 분과 전문의를 대상으로 별도로 제작하여 조사하였는데, 총 7문항, 23개 세부문항으로 구성하였다. 설문에서 약물의 종류를 선택하도록 경우에는 다음과 같이 약물의 종류를 분류하였다. 비정형 항정신병약물에는 양극성 장애에 대하여 적응증을 가지고 있는 약물들, 즉 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone이 포함되었고, 이 외의 비정형 항정신병약물인 amisulpride, blonanserin, paliperi-

done, zotepine은 기타 비정형 항정신병약물로 구분하였다. 기분조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine이 포함되었고, lamotrigine은 개별적으로 구분되었다.

검토위원회

이전 연구에 참여하였던 국내 기분장애 전문가를 우선 포함하여 최근에 기분장애 관련 연구를 활발히 하거나 기분장애 임상 경험이 뛰어난 전문가를 실무위원회에서 추가로 선정하여 총 93명의 국내 전문가에게 의견을 구하였다. 이 중 87명(93.5%)이 응답하였으며, 이 중 대학병원에 근무하는 전문가는 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원에 근무하는 전문가는 19명(21.8%), 개원의는 7명(8.0%)이었다. 소아청소년 양극성 장애의 약물치료의 검토위원회는 소아청소년 정신의학에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 소아청소년 정신건강의학과 분과 전문의 60명으로 구성하였다. 총 40명(66.7%)이 응답하였으며, 이 중 대학병원 근무는 31명(77.5%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원은 1명(2.5%), 개원의는 8명(20.0%)이었다.

평가 척도

검토위원들의 의견 일치도를 조사하기 위해 ①부터 ⑨까지의 9점 척도를 사용하여 각 치료선택의 적절성을 평가하도록 제작하였으며 약물의 사용기간이나 약물 교체 횟수 등은 평가자들이 직접 기술하게 구성하였다. 이 척도에서는 9점: 치료자가 선택한 가장 적절한 치료, 7-8점: 적절한 치료, 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점: 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점: 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점: 절대 사용하지 않는 가장 부적절한 치료로 평가되며, 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 설문 응답 중 'q' 항을 선택하여 평가하지 않도록 하였다.

평가 척도의 결과 분석 및 알고리즘의 제작

수집된 검토위원들의 회신 결과를 바탕으로 의견의 일치 여부와 권고의 수준을 분석하였다. 이를 위하여 각 항목에 대한 설문 응답을 χ^2 검증을 통해 분석하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지 분석하여 의견의 일치 여부를 결정하였다. 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우는 합의에 이른 것으로 하였고, 무작위 분포하는 경우는 컨센서스를 이루지 못한 것(non-consensus)으로 하였다. 또한 선택 항목의 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)에 근거하여 각 선택 항목을 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice), 2차/대체 선택(second-line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-

line/usually inappropriate)의 3가지 범주로 구분하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 CI의 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 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다. 실무위원회는 분석 결과와 기존의 국내외 근거를 비교, 검토하여 권고 수준을 확정하였고, 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치되는 경우에는 실무위원회의 문헌 검토 결과를 바탕으로 한 논의를 반영하여 KMAP-BP 2022를 제작하였다.

결 과

1형 양극성 장애의 유지치료

조증 삽화 후 유지치료 전략

기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 치료로 권고되었다. 2차 치료로는 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합, 두 가지 기분조절제의 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류 병합, lamotrigine 단독, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 항우울제 3종류 병합, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제와 항우울제 병합이 선택되었다(표 1). KMAP-BP 2018에서는 lamotrigine 단독치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류 병합치료가 하위 2차 전략이었으나, 이번 KMAP-BP 2022에서는 상위 2차 전략으로 변경되었다.

조증 삽화 후 유지치료 시 항정신병약물의 선택

기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합으로 유지치료를 할 때에 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, que-

tiapine, olanzapine이 1차 약물로 권고되었다. Risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려되었다. 비정형 항정신병약물을 단독치료로 유지할 때에도 aripiprazole, quetiapine, olanzapine을 1차 약물로 권고하였으며, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 선택되었다. 이는 KMAP-BP 2018의 결과와 유사하였다.

조증 삽화 후 유지치료 시 항정신병약물의 사용기간

급성 조증 삽화가 관해 된 후 유지치료시 비정형 항정신병약물의 평균 사용기간을 조사하였다. 검토위원들은 비정형 항정신병약물을 가능한 계속 유지한다는 응답이 73.6% (64명)였고, 일정기간 사용한다고 응답한 경우 그 기간의 평균은 최소 16.1주에서 최대 42.3주였다. 기타 비정형 항정신병약물을 사용한 경우에는 계속 유지한다는 응답이 54.0% (47명)였고, 일정기간 사용한다고 응답한 경우 그 기간은 최소 10.5주에서 최대 27.8주였으며, clozapine을 사용한 경우에는 계속 유지가 63.2% (55명)이고 일정기간 사용한다고 응답한 경우 그 기간은 최소 13.2주에서 최대 30.7주였다.

우울 삽화 후 유지치료 전략

우울 삽화가 관해 된 후에 유지치료를 시행할 때에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine 병합치료, lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 그리고 두 가지 기분조절제의 병합치료를 1차 전략으로 권고되었다. 기분조절제 그리고 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 혹은 항우울제 3종류 병합치료, 기분조절제나 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합치료는 2차 전략으로 고려되었다(표 2). KMAP-BP 2018의 연구 결과와 비교를 하여 보면 KMAP-BP 2018에서 1차 전략이었던 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류

Table 1. Treatment strategies of maintenance therapy after bipolar I disorder, manic episode

First-line	High second-line	Low second-line
MS monotherapy	MS+LMT	MS+AAP+AD
MS+AAP	MS+MS'	AAP+AD
AAP monotherapy	AAP+LMT	MS+AD
	MS+AAP+LMT	
	LMT monotherapy	

MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; LMT, lamotrigine; MS', another mood stabilizer; AD, antidepressant

Table 2. Treatment strategies of maintenance therapy after bipolar I disorder, depressive episode

First-line	High second-line	Low second-line
MS+AAP	MS+AAP+LMT	MS+AAP+AD
MS+LMT		MS+AD
LMT monotherapy		AAP+AD
AAP monotherapy		
MS monotherapy		
AAP+LMT		
MS+MS'		

MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; LMT, lamotrigine; MS', another mood stabilizer; AD, antidepressant

병합치료는 KMAP-BP 2022에서 상위 2차 전략이었다. 반면 두 가지 기분조절제의 병합치료는 2018년 상위 2차 전략에서 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 또한 2018년에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 항우울제의 3종류 병합이 상위 2차 전략이었으나, 이번 개정판에서는 하위 2차 전략으로 나타났다.

우울 삽화 후 유지치료 시 항우울제의 선택

우울 삽화 이후 유지치료 시 항우울제를 사용할 경우에 1차 선택 약물은 bupropion이었다. 상위 2차 약물로는 escitalopram과 sertraline이 선택되었으며 나머지 항우울제들은 하위 2차 약물로 선택되었다. KMAP-BP 2018과 비교를 하면 KMAP-BP에서는 bupropion과 함께 escitalopram, sertraline도 1차 약물로 권고되었으나 KMAP-BP 2022에서는 bupropion만이 1차 약물이었다고 escitalopram과 sertraline은 2차 약물로 선택되었다.

우울 삽화 후 유지치료 시 항우울제의 사용기간

우울 삽화가 관해가 된 후 유지치료를 시행할 때 항우울제의 사용기간을 조사하였다. 검토위원들은 경도-중등도 우울 삽화의 경우에 13.8% (12명)만이 항우울제 치료를 유지한다고 하였다. 일정 기간 사용 후 중단한다고 응답한 경우 평균 사용 기간은 최소 9.3주에서 최대 20.8주였다. 정신병적 양상을 동반하지 않은 심한 우울 삽화의 경우에는 19.5% (17명)가 항우울제를 유지한다고 하였고 일정 기간 사용 후 중단하는 경우에는 최소 11.1주에서 최대 26.0주를 사용한다고 하였다. 그리고 정신병적 양상을 동반한 심한 우울 삽화에서는 26.4% (23명)가 항우울제를 지속 사용하며, 일정 기간 사용 시 기간은 최소 11.0주에서 최대 25.9주로 나타났다.

한 종류의 약물로 유지치료 중에 조증 발현(breakthrough) 시 치료전략

기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료 혹은 두 가지 기분조절제 병합치료 중 조증이 발현한 경우, lithium이나 valproate 단독치료 혹은 lithium과 valproate 병합치료와 같이 기분조절제만 사용하였다면 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 최우선 치료로 권고되었다. 만약 비정형 항정신병약물 단독치료 중이었다면, 기분조절제 추가, 기존 비정형 항정신병약물 증량, 다른 비정형 항정신병약물 추가를 1차 치료로 권고되었다.

Lithium을 단독으로 사용하고 있을 때는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 최우선 치료로 권고하였으며, 다른 기분조절제 추가, lithium 증량을 1차 전략으로 선택되었다. 비

정형 항정신병약물로 교체하거나 다른 기분조절제로 교체하는 것은 2차 전략으로 권고되었다. Valproate를 단독 사용하고 있을 때는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 최우선 치료로 권고하였으며, 다른 기분조절제 추가, valproate 증량을 1차 전략으로 권고되었다. 비정형 항정신병약물로 교체하거나 다른 기분조절제로 교체하는 것은 2차 전략으로 선택되었다. Lithium과 valproate 병합 사용일 때는 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 최우선 치료로 권고하였으며, lithium이나 valproate를 증량하는 것을 1차 치료로 권고되었다. 비정형 항정신병약물로 교체, 다른 기분조절제 추가, 다른 기분조절제로 교체하는 것은 2차 치료로 고려되었다. 비정형 항정신병약물 단독을 사용하고 있을 때는 기분조절제나 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 것, 그리고 기존 비정형 항정신병약물을 증량하는 것을 1차 치료로 권고되었다. 정형 항정신병약물 추가나 전기경련치료(electroconvulsive therapy)는 2차 치료로 고려되었다.

조증 발현 시 추가할(add-on) 기분조절제의 선택

현재 lithium을 사용 중일 때는 valproate 추가를, valproate를 사용 중일 때는 lithium 추가를 최우선 치료로 권고되었다. 현재 carbamazepine이나 lamotrigine을 사용 중일 때는 lithium이나 valproate 추가를 1차 치료로 권고되었다. KMAP-BP 2018에서는 기분조절제 단독치료 시 lithium이나 valproate 추가가 1차 치료였으나, KMAP-BP 2022에서는 최우선 치료로 선택되었다.

조증 발현 시 추가할 항정신병약물의 선택

조증 발현 시 추가할 비정형 항정신병약물로 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물로 권고되었으며, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물이었다. KMAP-BP 2018년에는 quetiapine, olanzapine이 최우선 치료였으나 2022년에는 aripiprazole, risperidone과 함께 1차 치료로 권고되었다.

2형 양극성 장애의 유지치료

경조증 삽화 후 유지치료 전략

경조증 삽화 후 유지치료 시 기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 전략으로 권고되었다. 이 외의 치료 전략은 모두 2차 전략으로 고려되었다(표 3). KMAP-BP 2018에서 하위 2차 전략이었던 lamotrigine 단독치료가 상위 2차 전략으로 변경된 것 외에 큰 변화는 없었다.

경조증 삽화 후 유지치료 시 약물의 선택

기분조절제로는 lithium과 valproate가 1차 약물로, carbamazepine은 2차 약물로 고려되었다. Lamotrigine도 2차 약물로 고려되었다. 비정형 항정신병약물 중에는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone이 1차 약물로 권고되었고, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려되었다. KMAP-2018에서 상위 2차 약물이었던 risperidone도 이번 KMAP-2022에서는 1차 약물에 포함되었다.

우울 삽화 후 유지치료 전략

우울 삽화 후 유지치료 시 lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료가 1차 치료로 권고되었다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류 병합치료, 비정형 항정신병약물, lamotrigine 그리고 항우울제 3종류 병합치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 항우울제 3종류 병합치료는 2차 전략으로 고려되었다(표 4).

우울 삽화 후 유지치료 시 약물의 선택

우울 삽화 후 유지치료 시 사용할 약물로는 lithium, lamotrigine, valproate, 비정형 항정신병약물을 1차 약물로 권

Table 3. Treatment strategies of maintenance therapy after bipolar II disorder, hypomanic episode

First-line	High second-line	Low second-line
MS monotherapy	MS+LMT	MS+AAP+AD
AAP monotherapy	AAP+LMT	AAP+AD+LMT
MS+AAP	LMT monotherapy MS+AAP+LMT	MS+AD

MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; LMT, lamotrigine; AD, antidepressant

Table 4. Treatment strategies of maintenance therapy after bipolar II disorder, depressive episode

First-line	High second-line	Low second-line
LMT monotherapy	MS+AAP+LMT	AAP+LMT+AD
MS+LMT		MS+AD
AAP+LMT		MS+AAP+AD
MS+AAP		
AAP monotherapy		
MS monotherapy		

LMT, lamotrigine; MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; AD, antidepressant

고하며, carbamazepine은 2차 약물로 고려되었다. 비정형 항정신병약물 중에는 aripiprazole을 최우선 치료로, quetiapine, olanzapine을 1차 약물로 권고하였으며, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려되었다. 만약 항우울제 사용이 필요한 경우에는 bupropion을 1차 약물로 권고하며, 삼환계 항우울제는 3차 약물로 고려할 수 있고, 다른 항우울제들은 2차 약물로 고려되었다. Moclobemide의 경우, 2차 약물 범위에 포함되었으나 컨센서스는 없었다. KMAP-BP 2018에서는 aripiprazole, olanzapine, quetiapine이 모두 1차 약물이었고, KMAP-BP 2022에서는 이 중 aripiprazole이 최우선 치료로 상향되었다. 항우울제 중에는 2018년 escitalopram과 bupropion이 1차 약물로 권고되었으나 2022년에는 bupropion만 1차 약물로 권고되었다.

혼재성 양상의 유지치료

혼재성 양상 후 유지치료 시 기분조절제의 사용기간

조증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 90.8%가 기분조절제를 특정 기간 없이 계속 사용을 한다고 하였다. 기분조절제의 최소 유지 기간은 평균 22.8주였으며 최대 유지기간은 평균 47주였다. 우울증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 90.8%가 기분조절제를 특정 기간 없이 계속 사용을 한다고 하였다. 기분조절제의 최소 유지 기간은 평균 29.3주였으며 최대 유지기간은 평균 47주였다. 조증과 우울증이 비슷하였던 상태인 경우에는 검토위원의 90.8%가 기분조절제를 특정 기간 없이 계속 사용을 한다고 하였다. 기분조절제의 최소 유지 기간은 평균 28.8주였으며 최대 유지기간은 평균 48주였다.

혼재성 양상 후 유지치료 시 비정형 항정신병약물의 사용기간

조증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 77.0%가 비정형 항정신병약물을 계속 유지한다고 하였다. 비정형 항정신병약물의 최소 유지 기간은 평균 15.9주였으며 최대 유지기간은 평균 51.6주였다. 우울증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 74.7%가 비정형 항정신병약물을 계속 유지한다고 하였다. 비정형 항정신병약물의 최소 유지 기간은 평균 16.1주였으며 최대 유지 기간은 평균 37.0주였다. 조증과 우울증이 비슷한 상태의 경우에는 검토위원의 79.3%가 비정형 항정신병약물을 계속 사용한다고 하였다. 비정형 항정신병약물의 최소 유지 기간은 평균 13.7주였으며 최대 유지 기간은 평균 45.3주였다.

혼재성 양상 후 유지치료 시 항우울제의 사용기간

조증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 11.5%가 항우울제를 계속 유지한다고 하였다. 항우울제의 최소 유지 기간은 평균 6.7주였으며 최대 유지기간은 평균 16.6주였다. 우울증이 우세한 상태인 경우에는 검토위원의 25.9%가 항우울제를 계속 유지한다고 하였다. 항우울제의 최소 유지 기간은 평균 9.6주였으며 최대 유지 기간은 평균 24.1주였다. 조증과 우울증이 비슷한 상태의 경우에는 검토위원의 19.5%가 항우울제를 계속 사용한다고 하였다. 항우울제의 최소 유지 기간은 평균 8.0주였으며 최대 유지 기간은 평균 19.5주였다.

고 찰

1형 양극성 장애의 유지치료

이번 KMAP-BP 2022에서 1형 양극성 장애 조증 삽화 후 유지치료 전략으로는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 권고되었으며, KMAP-BP 2018과 차이는 없었다. 이러한 결과는 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders 2018 (이하 CANMAT-2018)에서의 유지치료 전략과도 유사한 결과이다.²⁴⁾ CANMAT-2018에서는 lithium이나 valproate와 같은 기분조절제의 단독 사용, lamotrigine 단독 사용, quetiapine 단독 사용 등을 1차 치료 선택으로 권장하였다. 그리고 CANMAT-2018에서 추가로 언급한 점은 기분조절제를 병합하는 치료는 실제 임상현장에서 선택되는 치료전략이지만 근거는 부족하다고 하였다.²⁴⁾ 이번 KMAP-BP 2022에서 비정형 항정신병약물 단독이나 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합 유지치료를 할 때에 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine을 1차 약물로 권고하였고, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 권고하였다. KMAP-BP 2018과 마찬가지로 KMAP-BP 2022에서도 aripiprazole에 대한 선호도가 가장 높았다. 하지만 CANMAT-2018에서는 우울 삽화를 방지하기 위해서 aripiprazole 단독으로만 유지치료를 시행하는 것은 권장하지 않았다.²⁴⁾

1형 양극성 장애 우울 삽화 후 유지치료를 시행할 때에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 병합치료, lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 그리고 두 가지 기분조절제의 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다. 그리고 기분조절제, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 혹은 항우울제 3종류 병합치료, 기분조절제나 비정형 항정신

병약물과 항우울제의 병합치료는 2차 전략으로 고려하였다. KMAP-BP 2018에서 1차 전략이었던 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류 병합치료는 KMAP-BP 2022에서는 상위 2차 전략으로 선택되었다. 반면 두 가지 기분조절제의 병합치료는 2018년 상위 2차 전략에서 2022년 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 또한 2018년에는 기분조절제, 비정형 항정신병약물 그리고 항우울제의 3종류 병합이 상위 2차 전략이었으나, 이번 개정판에서는 하위 2차 전략으로 하향되었다. 즉 이번 KMAP-BP 2022에서 항우울제를 사용하는 전략은 모두 하위 2차 전략으로 나타나, 항우울제 사용이 좀 더 신중해짐을 알 수 있었다. CANMAT-2018에서는 1형 양극성 장애 유지치료를 있어서 항우울제의 사용은 권고되지 않았다.²⁴⁾

기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료 혹은 두 가지 기분조절제 병합치료 중 조증이 발현한 경우의 치료전략은 lithium이나 valproate 단독치료 혹은 lithium과 valproate 병합치료와 같이 기분조절제만 사용하였다면 비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 최우선 치료로 권고하였고, 비정형 항정신병약물 단독치료 중이었다면 기분조절제 추가, 기존 비정형 항정신병약물 증량, 다른 비정형 항정신병약물 추가를 1차 치료로 권하였다. 기분조절제 단독치료 혹은 병합치료 시 비정형 항정신병약물을 추가하는 것은 KMAP-BP 2018과 동일하게 이번 KMAP-BP 2022에서도 최우선 치료였다. 그러나 KMAP-BP 2018에서 기분조절제 단독치료 시 상위 2차 전략이었던 기분조절제 증량과 다른 기분조절제 추가 전략은 KMAP-BP 2022에서는 1차 치료 전략으로 상향되었다. 두 가지 기분조절제 병합치료 시에도 기분조절제 증량이 이전 상위 2차 전략에서 1차 전략으로 권고 수준이 상승하였다. 비정형 항정신병약물 단독치료 시에도 KMAP-BP 2018에서는 기분조절제 추가만이 1차 전략이었으나 이번 개정판에서는 비정형 항정신병약물 증량과 다른 비정형 항정신병약물 추가 역시 1차 전략에 포함되어 전반적으로 KMAP-BP 2018에 비해 좀 더 다양한 치료 전략들이 1차 전략으로 권고되었다. 현재 lithium을 사용 중일 때는 valproate를 추가하는 것을, valproate를 사용 중일 때는 lithium 추가를 최우선 치료로 권고하였다. 현재 carbamazepine이나 lamotrigine을 사용 중일 때는 lithium이나 valproate를 추가하는 것을 1차 치료로 권고하였다. 조증 발현에 대해 항정신병약물을 추가할 때에는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone을 1차 약물로 권고하였으며, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 권고하였다.

이러한 본 연구의 결과를 국외의 연구 결과들과 비교하여 보면, The World Federation of Societies of Biological Psy-

chiatry Guidelines²⁵⁾에서는 유지치료 효과에 대한 약물들의 증거를 모두 6단계로 구분하여 평가를 하였으며, asenapine이나 cariprazine과 같이 국내에서는 도입이 안되어 사용할 수 없는 비정형 항정신병약물이 유지치료 지침에 포함되어 있지만 지침의 전반적인 내용은 KAMP-BP 2022와 거의 유사했다. 그리고 CANMAT-2018의 유지치료와 비교하여 보면, CANMAT-2018에서는 유지치료기의 약물선택에 있어서 특정 약물이 효과가 없다는 것을 강조한 것과 장기지속형 주사제와 기분조절제의 병합 사용을 2차 치료지침으로 선택을 하게 한 것이 다른 점이라고 볼 수는 있으나, 전반적인 약물선택에 있어서는 KMAP-BP 2022와 별다른 차이는 없었다. 영국정신약물학회에서 만든 British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treating Bipolar Disorder에서는 유지치료를 크게 조증 삽화 후와 우울 삽화 후로 나누어 그 치료 지침을 설명하고 있는데, 조증 삽화 후 유지치료는 lithium, aripiprazole, quetiapine, valproate 또는 olanzapine을 1차 약물로 권장하고 있으며, 우울 삽화 후 유지치료로는 quetiapine, lamotrigine을 권장하였다.²⁶⁾ 아시아 국가들 중에서는 KMAP-BP에 이어서 두 번째로 만들어진 일본의 Guideline for Treatment of Bipolar Disorder by the Japanese Society of Mood Disorders에서는 유지치료에 lithium 단독을 1차 약물로 추천하지만, valproate 단독, lamotrigine 단독, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합은 2차 약물로 추천을 하고 있다.²⁷⁾ 이는 같은 아시아권의 국가지만 양극성 장애 유지치료에 대한 관점에 차이가 있음을 보여준다.

이번 KMAP-BP 2022 결과에서는 1형 양극성 장애 유지치료에 비정형 항정신병약물 선호가 지속되고 있음이 확인되었다. 이는 비정형 항정신병약물의 양극성 장애 유지치료에 대한 적응증 획득과 의미 있는 임상 연구 결과들이 실제 임상 진료에도 반영이 되었음을 짐작할 수 있다. Olanzapine에 대한 연구를 살펴보면 lithium과의 무작위 이중맹검 12개월 유지치료 연구에서, 우울 삽화 시 재발하는 경우에 lithium과 동등한 효과를 보였으나, 조증과 혼재성 삽화 시 재발하는 경우에는 lithium보다 olanzapine이 효과가 더 우월했다.²⁸⁾ 또한 기분조절제에 olanzapine을 병합할 경우 기분조절제 단독요법에 비해 관해 상태를 더 오래 유지시켜주고 재발을 지연시켜준다.²⁹⁾ Quetiapine 역시 단독 또는 병합 요법 시 유지치료에 효과가 있으며,³⁰⁾ aripiprazole도 유지치료에 효과적인 약물이고 특히 대사 증후군과 같은 부작용의 발생 빈도가 낮은 장점을 가지고 있다.³¹⁾

2형 양극성 장애의 유지치료

이번 KMAP-BP 2022에서는 KMAP-BP 2018과 마찬가지로 2형 양극성 장애의 유지치료를 경조증 삽화 이후와 우울 삽화 이후로 구분하여 치료전략을 선택하도록 하였다. 경조증 삽화 이후 유지치료를 시행할 때에는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다. 이외의 치료 전략은 모두 2차 전략으로 권고하였다. 경조증 삽화 이후 사용할 기분조절제로는 lithium과 valproate를 1차 약물로 권고하였으며, carbamazepine과 lamotrigine은 2차 약물로 권고되었다. 비정형 항정신병약물 중에는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone을 1차 약물로 권고하였고, ziprasidone과 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려되었다.

우울 삽화 이후 유지치료를 시행할 때에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다. 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 lamotrigine 3종류 병합치료, 비정형 항정신병약물, lamotrigine 그리고 항우울제 3종류 병합치료, 기분조절제와 항우울제 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 그리고 항우울제 3종류 병합치료는 2차 전략으로 고려되었다. 우울 삽화 이후 유지치료 시 사용할 기분조절제로는 lithium, valproate와 별도로 구분된 lamotrigine을 1차 약물로 선택되었으며, carbamazepine은 2차 약물이었다. 비정형 항정신병약물 중에는 aripiprazole을 최우선 치료로, quetiapine, olanzapine을 1차 약물로 권고하였으며, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 고려되었다. 만약 항우울제 사용이 필요한 경우에는 bupropion을 1차 약물로 권고하였고, 삼환계 항우울제는 3차 약물로 고려할 수 있고, 다른 항우울제들은 2차 약물로 고려되었다. Moclobemide의 경우, 2차 약물 범위에 포함되었으나 컨센서스가 없었다.

2형 양극성 장애 경조증 삽화 후 유지치료 전략을 살펴보면 KMAP-BP 2018과는 미세하지만 조금 다른 결과가 나타났는데, 그 차이점을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 이번 KMAP-BP 2022에서는 기분조절제 단독이 가장 선호하는 1차 치료 전략으로 선택되었는데, 이는 KMAP-BP 2018에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합을 가장 선호하던 것에서 변화된 결과이다. 둘째, 비정형 항정신병약물 단독 사용의 선호도가 KMAP-BP 2018보다 더 높아진 것도 확인하였다. 이외에 경조증 삽화 이후에 기분조절제로 선택할 약물은 KMAP-BP 2018과 같이 valproate와 lithium이 선호하는 약

물로 나타났으나 선호도는 lithium이 valproate보다 조금 높은 것으로 나타났으며, 항정신병약물을 선택하는 경우에는 KMAP-BP 2018에서도 1차 선택 약물이었던 aripiprazole, quetiapine, olanzapine 외에 risperidone도 1차 선택 약물로 추가되었다는 점이다. 또한 우울 삽화 후 유지치료 시에도 KMAP-BP 2018과는 조금 다른 결과가 나타났다. 첫째, 이번 KMAP-BP 2022에서도 비정형 항정신병약물 중 1차 선택 약물은 aripiprazole, quetiapine, olanzapine으로 차이가 없었으나, aripiprazole이 최우선 치료로 선호도가 더욱 높아졌다. 둘째, 우울 삽화 이후에 항우울제를 선택하는 경우에 KMAP-BP 2018와 비교하여 거의 모든 항우울제의 선호도가 이번 연구에서 낮아졌음에도 불구하고, bupropion만 선호도가 증가하고 항우울제 중 유일한 1차 선택 약물로 유지되었다. 반면 KMAP-BP 2018에서 1차 선택 약물이었던 escitalopram은 이번 KMAP-BP 2022에서는 선호도가 가장 많이 떨어지면서 2차 약물로 내려갔다. 이는 유지치료 시 bupropion과 escitalopram의 효능과 경조증 전환에 대한 검토 위원들의 임상경험이 반영된 결과라고 생각할 수 있다. 이번 결과에서 보듯 국외의 양극성 장애 치료 지침서나 알고리즘에는 대부분 2형 양극성 장애의 유지치료에 대한 구체적인 언급이 없는 실정에서 KMAP-BP가 이에 대한 연구를 지속적으로 하는 것은 큰 의의가 있다고 할 수 있다.¹⁸⁾

결론

이번 KMAP-BP 2022에서 1형 양극성 장애 조증 삽화 후 유지치료 전략으로는 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 1차 치료로 권고되었으며, 비정형 항정신병약물 단독이나 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합 유지치료를 할 때에 사용할 비정형 항정신병약물로는 aripiprazole, quetiapine, olanzapine을 1차 약물로 권고하였고, risperidone, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물은 2차 약물로 권고하였다. 또한 1형 양극성 장애 우울 삽화 후 유지치료를 시행할 때에는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 혹은 lamotrigine 병합치료, lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 그리고 두 가지 기분조절제의 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다.

2형 양극성 장애 경조증 삽화 이후 유지치료를 시행할 때에는 기분조절제나 비정형 항정신병약물 단독치료, 그리고 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다. 또한 2형 양극성 장애 우울 삽화 이후 유지치

료를 시행할 때에는 lamotrigine, 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 단독치료, 기분조절제 혹은 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료, 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 1차 전략으로 권고하였다. 종합하면 양극성 장애 유지치료 전략에서 비정형 항정신병약물의 선택이 좀 더 보편화 되고 있다.

중심 단어: 양극성 장애; KMAP-BP 2022; 유지치료.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jung Goo Lee, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Jung Goo Lee, Young Sup Woo, Jong-Hyun Jeong, Jeong Seok Seo, Myung Hun Jung, Sung-Yong Park, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Jung Goo Lee, Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Jung Goo Lee. Writing—review & editing: Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
IL Han Choo	https://orcid.org/0000-0001-6547-9735
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Myung Hun Jung	https://orcid.org/0000-0003-2393-3930
Duk-In Jon	https://orcid.org/0000-0002-1565-7940
Sung-Yong Park	https://orcid.org/0000-0002-8685-620X
Inki Sohn	https://orcid.org/0000-0002-5724-5901
Moon-Doo Kim	https://orcid.org/0000-0002-6441-630X
Bo-Hyun Yoon	https://orcid.org/0000-0002-3882-7930

REFERENCES

- 1) Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur Psychiatry* 2010;25:328-333.
- 2) Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 2):269-280.
- 3) MacQueen GM, Young LT. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment. *Psychiatr Serv* 2001;52:358-361.
- 4) Goodwin GM, Malhi GS. What is a mood stabilizer? *Psychol Med* 2007;37:609-614.
- 5) Schou M. Bibliography on the biology and pharmacology of lithium. 5. *Neuropsychobiology* 1978;4:40-64.
- 6) McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. Lithium revisited

- ed. *Can J Psychiatry* 2001;46:322-327.
- 7) Bilo L, Meo R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: a review. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:562-570.
 - 8) Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262 Suppl 1:1-48.
 - 9) Jeong JH, Lee JG, Kim MD, Sohn I, Shim SH, Wang HR, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014: comparisons with other treatment guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1561-1571.
 - 10) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. The Korean medication guideline for bipolar disorder 2002. Seoul: Choong-Ang-Moonwhasa;2002.
 - 11) 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.
 - 12) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yun 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, Yun 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, Yun 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) 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(4 Pt 3):846-855.
 - 17) Shin YC, Min KJ, Yoon BH, Kim W, Jon DI, Seo JS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: second revision. *Asia Pac Psychiatry* 2013;5:301-308.
 - 18) Jon DI, Woo YS, Seo JS, Lee JG, Jeong JH, Kim W, et al. The Korean medication algorithm project for bipolar disorder (KMAP-BP): changes in preferred treatment strategies and medications over 16 years and five editions. *Bipolar Disord* 2020;22:461-471.
 - 19) Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, Shim SH, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder: third revision. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:493-506.
 - 20) 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;31:281-294.
 - 21) Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. Bipolar depression: an underestimated treatment challenge. *Depress Anxiety* 1997;5:73-83.
 - 22) 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.
 - 23) Lee JG, Bahk WM, Yoon BH, Jon DI, Seo JS, Kim W, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: maintenance therapy. *Mood Emot* 2018;16:86-95.
 - 24) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170.
 - 25) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154-219.
 - 26) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:495-553.
 - 27) Kanba S, Kato T, Terao T, Yamada K, Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders, 2012. Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013;67:285-300.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) McIntyre RS, Yoon J, Jerrell JM, Liauw SS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar disorder: a review of available evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:319-323.