

ORIGINAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2014;53(5):310-319  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

Received May 19, 2014  
Revised June 5, 2014  
Accepted August 4, 2014

Address for correspondence  
Se-Hoon Shim, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Cheonan Hospital,  
College of Medicine,  
Soonchunhyang University,  
31 Suncheonhyang 6-gil,  
Dongnam-gu,  
Cheonan 330-930, Korea  
Tel +82-41-570-3853  
Fax +82-41-592-3804  
E-mail shshim2k@daum.net

## 양극성장애 부모의 자녀에서 정신 질환

순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실

조영성 · 이화영 · 권영준 · 정희연 · 신정이 · 심세훈

### Mental Disorders in Offspring of Parents with Bipolar Disorder

Young Sung Cho, MD, Hwa-Young Lee, MD, PhD, Young-Joon Kwon, MD, PhD,  
Hee-Yeun Jeong, MD, PhD, Jung-Yi Shin, PhD, and Se-Hoon Shim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University,  
Cheonan, Korea

**Objectives** Information on the specificity of associations between parents with bipolar disorder (BPD) and risk of psychopathology in their offspring is limited. The aim of this study was to examine the prevalence of mental disorders in the offspring of individuals with BPD in South Korea.

**Methods** The sample consisted of 100 child and adolescent offspring (aged 6.0–18.9 years) from 65 nuclear families having at least one parent with BPD. Probands, offspring, and biological co-parents were interviewed using a semi-structured diagnostic interview and the offspring were evaluated using the Korean version of the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL).

**Results** Sixty one of the 100 participants met the criteria for at least one mental disorder. Of these, 35 participants had a mood disorder, 35 had an anxiety disorder, and 29 had attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Thirty nine of the offspring had no psychiatric diagnosis. Of the 35 with a mood disorder, 16 (45.7%) had comorbid ADHD and 18 (51.4%) had comorbid anxiety disorders.

**Conclusion** Offspring of parents with BPD are at high risk for mental disorders. These findings further support the heredity of BPD and indicate the need for early identification and treatment.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2014;53(5):310-319

**KEY WORDS** Bipolar disorder · Offspring · Child · Adolescent.

## 서 론

부모의 정신장애는 자녀들의 정신병리의 위험을 증가시키고, 자녀양육의 질을 결정하는 중요한 요인 중 하나이다.<sup>1)</sup> 특히 양극성장애는 유전적 요인과 관련된 위험성이 85%에 이르는 유전성이 매우 높은 질환으로, 양극성장애의 가족력은 양극성장애 발병을 예견할 수 있는 강력한 위험요인이다. 양극성장애가 있는 어머니의 자녀들은 질환이 없는 어머니의 자녀들에 비하여 소아청소년기의 정신장애 비율이 더 높게 나타나는 것으로 보고되었으며, 특징적으로 사회적, 행동적, 학업적인 문제가 많이 동반될 수 있다고 하였다.<sup>2)</sup> 또한 최근의 연구와 메타분석에서 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에서 양극성장애의 비율이 4~15%로 보고되었고, 건강한 부모의 자녀들에서 0~2%로 보고되는 것에 비하여 높은 비율을 보였다.<sup>3)</sup> 정동장애뿐 아니라 기타 정신장애에 있어서도 모두

위험성이 높은 것으로 보고된 연구결과들<sup>4,5)</sup>처럼 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에게 정동장애 외에도 기타 정신장애를 평가하는 것이 중요하므로, 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에서 정신병리를 주의 깊게 평가하고 추적관찰하여 건강한 부모의 자녀들과 비교하는 것은, 양극성장애의 유전성을 밝혀낼 뿐 아니라 조기에 정신장애를 감별해내는 데 매우 중요한 역할을 한다. 특히 양극성장애 환자 자녀들에서 높은 비율로 나타나는 양극성장애는 초기에는 우울증의 형태로 나타나기도 하며, 양극성장애의 증상이 겹쳐서 나타나거나 주의력 결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD), 파괴적 행동장애와 같은 소아청소년기 정신장애와 혼동되는 증상을 보이기도 하여 정확한 감별 및 진단이 필요하다.

그동안 양극성장애 부모의 자녀들에서 나타나는 정신장애에 관한 연구는 국내에서 드물게 이루어져 왔으며, 정신장

애뿐 아니라 사회인구학적 특징, 임상 척도에 있어서도 보고된 바가 거의 없다. 이에 본 연구에서는 우리나라 대학병원에서 입원 및 외래 통원 치료를 받고 있는 양극성장애 환자와 그 자녀들에서 주요 정동장애는 물론 기타 정신의학적 질환을 조사하고 평가하여, 정신장애의 유병률과 동반 질환, 임상 척도 등의 관계를 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 부모 중 적어도 한 명이 제1형 혹은 제2형 양극성장애를 진단 받은 만 6세 이상 18세 미만의 자녀를 대상으로 하였다. 부모는 2012년 1월부터 2013년12월까지 순천향대학교 천안병원 정신건강의학과에서 양극성장애로 진단되어 입원하였거나 외래치료를 받고 있는 남녀 환자를 대상으로 하였다. 양극성장애를 진단받은 부모가 직접 면담에 참여하도록 하였고, 평상기분(euthymic mood)이 유지되는 상태에서 평가하였다. 최종 연구 참여 대상자는 65명의 양극성장애 환자와 그 자녀 100명으로 남아 55명, 여아 45명이었다. 연구에 영향을 미칠 수 있는 심각한 전신 질환이나 정신지체, 신경학적 질환 혹은 기질적 뇌질환이 있는 사람은 제외하였다. 본 연구는 순천향대학교 천안병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 심사 후 승인을 받아 대상자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 사전에 충분히 설명하고 서면동의를 받았으며, 참여 아동의 경우 그 부모나 법적 보호자에게 서면동의를 받은 후 연구를 진행하였다.

### 연구방법 및 평가척도

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision(이하 DSM-IV-TR)에 근거하여 정신건강의학과 의사가 직접 반구조화된 면담을 시행하여 양극성장애 부모의 진단을 재확인하였고, 양극성장애 부모 외의 생물학적 부모와 자녀들의 정신건강의학적 상태를 진단하였으며 2차 친족내의 정신과적 과거력까지 확인하였다. 자녀들은 the Korean Kiddie-Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(이하 K-SADS-PL)을 이용하여 면담하였고, 최종 진단은 DSM-IV-TR에 근거하여 진단의 객관성을 높였다. 양극성장애 부모와 생물학적 부모의 연령, 성별, 교육 수준, 직업, 결혼상태, 동거상태, 사회 경제적 상태 등 사회인구학적 특성과 정신건강의학과 질환의 현재력과 과거력 등 임상적 특징을 면담을 통하여 조사하였으며, 생물학적 부모가 직접 면담에 참여할 수 없는 경우 양극성장애 부모가 대신 정보를 제공하

였다. 달리 분류되지 않은 양극성장애는 기타 조증 증세와 함께 고양된 기분이 나타나지만 그 기간이 4일 미만으로 지속되는 경우이거나 제1형 혹은 제2형 양극성장애의 DSM-IV-TR 진단기준의 모든 항목을 만족시키지 못하는 경우 진단하였다.

### Korean Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version(K-SADS-PL)

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version은 소아청소년의 정신과적 질환을 진단하기 위하여 사용할 수 있는 반구조화된 면담 도구로, 32가지의 소아청소년 정신과 질환과 현재 및 평생 심각도를 평가할 수 있다. 1997년 Kaufman 등<sup>6)</sup>에 의해 신뢰성 있고 믿을 만한 도구로 보고되었고, 한국어판인 K-SADS-PL-K는 2004년 Kim 등<sup>7)</sup>에 의하여 번안되었으며, ADHD, 틱장애, 반항적 도전장애, 불안장애 및 우울장애 등의 질환에 대해서 신뢰도와 타당도가 보고되었다.

### 한국판 기분장애 설문지(Korean version of Mood Disorder Questionnaire, K-MDQ)

Mood Disorder Questionnaire(이하 MDQ)는 양극성장애를 선별하기 위하여 Hirschfeld 등<sup>8)</sup>이 고안한 자기보고식 설문지로, 과거에 조증 또는 경조증의 증상들이 있었는지 알아보는 13개의 문항과 이러한 증상들이 같은 시기에 벌어졌는지, 그리고 이러한 일들로 인하여 금전적, 법적인 문제가 있었는지를 답하는 문항으로 구성되어 있다. MDQ의 원 저자들은 13개의 문항 중 7개 이상에서 '예'라고 답하고, 이들 증상이 동일한 시기에 나타나며, 이로 인하여 중등도 이상의 기능장애가 초래된 경우, 양극성장애가 있다고 판단하였다. K-MDQ는 Jon 등<sup>9)</sup>이 표준화하였고, 원 저자들과는 다르게 발생한 시기나 기능장애와 관계없이 총점(절단값 7점 이상)으로만 양극성장애를 평가하였다. 본 연구에서도 K-MDQ 기준에 따라 검사를 시행하였다.

### 한국어판 부모 및 교사용 ADHD 평가 척도(Korean ADHD Rating Scales for Parents and Teachers, K-ARS)

Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scales for Parents and Teachers(이하 ARS)는 1991년 DuPaul<sup>10)</sup>에 의해 개발된 아동용 행동 평가척도로서 So 등<sup>11)</sup>에 의하여 번안되었으며 K-ARS는 총 18문항 즉, 부주의성과 과잉활동 및 충동성과 관련된 문항으로 구성되어 있다. 각각의 문항은 아동의 문제 행동 빈도에 따라서 '전혀 혹은 그렇지 않다'의 0점에서 '매우 자주 그렇다'의 3점까지 4점 척도로 평가되며 홀수

**Table 1-1.** Demographic characteristics of parents (n=65)

	Variables	n	%
Academic level (father)	Uneducated	1	1.5
	Elementary school	3	4.6
	Middle school	6	9.2
	High school	33	50.8
	College, University	18	27.7
	Graduate school	4	6.2
	No response	0	0.0
Academic level (mother)	Uneducated	0	0.0
	Elementary school	5	7.7
	Middle school	7	10.8
	High school	40	61.5
	College, University	11	16.9
	Graduate school	2	3.1
	No response	0	0.0
Married at intake	Single	0	0.0
	Married	53	81.5
	Divorced	8	12.3
	Bereaved	3	4.6
	Remarried	1	1.5
Number of children	One	16	24.6
	Two	35	53.8
	Three	13	20.0
	>Four	1	1.5
Economic status	High	5	7.7
	Mid	26	40.0
	Low	34	52.3
Age, year (mean±SD)	Father	46.5±6.6	
	Mother	42.6±6.4	
Occupation (father)	No	1	1.5
	Simple labor	12	18.5
	Technician, office worker	23	35.4
	Merchant	10	15.4
	Middle/higher administrator	9	13.8
	Own business, professionals	2	3.1
	Teacher	3	4.6
Occupation (mother)	Farmer	5	7.7
	No	38	58.5
	Simple labor	7	10.8
	Technician, office worker	2	3.1
	Merchant	10	15.4
	Middle/higher administrator	0	0.0
	Own business, professionals	4	6.2
	Teacher	1	1.5
	Farmer	3	4.6

**Table 1-1.** Continued

	Variables	n	%
Living with any biological parent	Both	46	70.8
	Mother only	8	12.3
	Father only	7	10.8
	None	1	1.5
Number of family	Two	8	12.3
	Three	13	20.0
	Four	33	50.8
	Five	10	15.4
	>Six	1	1.5

SD : Standard deviation

문항의 총점은 부주의성을, 짝수 문항의 총점은 과잉활동 및 충동성을 시사한다.

#### 소아우울척도(Children's Depression Inventory, CDI)

Children's Depression Inventory(이하 CDI)는 Kovacs<sup>12)</sup>가 소아의 우울 정도를 측정하기 위하여 백우울척도를 연령에 맞게 수정한 것으로 한국형 소아우울척도는 Cho와 Lee<sup>13)</sup>가 번안하고 표준화하였다. CDI는 7~17세의 소아청소년 스스로 지난 2주일 동안의 자신의 우울 수준을 평가하도록 하는 27가지 항목으로 구성되어 있으며, 증상의 심각한 정도에 따라 0에서 2점까지 3점 척도로 평가되고 총점이 높을수록 주관적인 우울감이 높은 아동임을 시사한다.

#### 소아표출불안척도(Revised Children's Manifest Anxiety Scale, RCMAS)

Castenda 등<sup>14)</sup>의 Children's Manifest Anxiety Scale(이하 CMAS)을 Reynolds와 Richmond<sup>15)</sup>가 RCMAS로 재구성한 것으로, 불안과 관련된 37개의 항목에 대하여 '예', '아니오'로 답하게 되어있다. 각 문항에서 '예'는 1점으로, '아니오'는 0점으로 평가되고 안정성을 측정하는 4개의 문항은 역채점을 하며 총점이 높을수록 불안 성향이 높은 아동임을 시사한다. 본 연구에서는 Cho와 Choi<sup>16)</sup>가 번안한 한국어판을 사용하였다.

#### 자료 정리 및 분석

대상군의 사회인구학적, 임상척도에 대해서 평균과 표준편차를 산출하고 분석하였다. 수집된 자료는 IBM Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) statistics version 19.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 통계 분석하였고, 각 변수의 특성에 따라 Fisher's exact test를 이용하였으며, p 값이 <0.05이면 통계적으로 유의한 것으로 설명하였다.

## 결 과

### 사회인구학적 특징

양극성장애로 진단받은 남녀 환자 65명의 6~18세 자녀들 100명을 대상으로 하였다. 전체 대상군의 사회인구학적 특징은 표 1-1과 표 1-2와 같다. 100명의 대상군은 남아 55명(55.0%)과 여아 45명(45.0%)으로 구성되었고, 평균 연령은  $13.6 \pm 3.8$ 세였다. 54명(54.0%)이 형제간이었으며, 36명(36.0%)은 자녀들 중 혼자 포함되었고 쌍둥이는 없었다. 대상군의 평균 교육기간은  $7.7 \pm 3.8$ 년이었다. 100명의 대상군 중에서 과거 정신의학적 문제에 대해서 전문가에게 치료를 받은 적이 있었던 경우가 14명(14.0%)이었고, 5명(5.0%)은 정신과적 문제로 입원치료를 받은 적이 있는 것으로 나타났다(표 1-2). 연구에 참여한 65가족의 부모 중 39명(60.0%)이 여성이었고, 아버지 연령은  $46.5 \pm 6.6$ 세였으며, 어머니 연령은  $42.6 \pm 6.4$ 세였다. 제1형 양극성장애는 35명(53.8%), 제2형 양극성장애는 30명(46.2%)이었고 한 가족(2명의 자녀)은 두 부모 모두 양극성장애 환자였으며, 아버지는 제1형 양극성장애, 어머니는 제2형 양극성장애를 진단 받았다. 양극성장애를 진단 받은 부모들 중 30명이 정동장애의 첫 증상이 20세 이전(평균  $25.2 \pm 8.8$ 세)에 발생하였다고 보고하였다. 65가족 중에서 46가족이 생물학적 부모 모두와 함께 거주하고 있었으며 7가족은 아버지와, 8가족은 어머니와만 거주하고 있었고, 한 가족은 부모 모두 자녀와 함께 거주하지 않고 있었다. 연구 참가 당시 부모가 결혼상태인 가족은 53가족이었고, 8가족은 이혼, 세 가족은 사별 상태였으며, 한 가족은 재혼하여 새어머니와 함께 생활하고 있었다. 가족 관계상 총 가족수는 평균  $3.8 \pm 1.0$ 명이었으며, 총 자녀수는 평균  $2.0 \pm 0.8$ 명이었다(표 1-1).

### 일차 진단명 및 공존 진단명

대상군의 DSM-IV-TR에 따른 진단 분포를 표 2에 나타내었다. 1차 진단명에서 한 가지 이상의 정신의학적 질환을 진단받은 경우는 61명(61.0%)이었다. 이 61명의 대상군 중에서 우울장애로 진단된 경우는 23명이었으며, 7명은 주요 우울장애, 16명은 달리 분류되지 않은 우울장애였다. 양극성장애로 진단된 경우는 총 12명으로, 제1형 양극성장애가 1명, 제2형 양극성장애가 3명, 달리 분류되지 않은 양극성장애가 8명이었다. 불안장애는 35명으로 그 중 10명은 분리불안장애가 있었다. ADHD는 29명으로 진단되었으며, 파괴적 행동장애는 15명이었다. 그 외 DSM-IV-TR의 1축 질환으로는 틱장애 2명, 자폐장애 1명, 조현병 1명이 있었다. 남아의 경우에는 우울장애 14명(주요우울장애 4명, 달리 분류되지 않은

우울장애 10명), 양극성장애 6명(제2형 양극성장애 3명, 달리 분류되지 않은 양극성장애 3명), 불안장애 18명, ADHD 12명, 파괴적 행동장애 9명으로 나타났고, 여아에서는 우울장애 9명(주요우울장애 3명, 달리 분류되지 않은 우울장애 6명), 양극성장애 5명(제1형 양극성장애 1명, 달리 분류되지 않은 양극성장애 5명), 불안장애 17명, ADHD 17명, 파괴적 행동장애 6명으로 나타났다. 각 질환별로 남녀 집단 간에 유의한 차이는 나타나지 않았다(표 2).

정동장애를 진단받은 35명의 대상군 중에서 ADHD가 공존하는 경우는 총 16명(45.7%)으로, 우울장애와 공존하는 경우는 6명, 양극성장애와 공존하는 경우는 10명이었다. 정동장애와 ADHD가 공존하는 16명의 대상군들은 정동장애가 발병하기 적어도 1년 전에 ADHD를 진단받았거나, 증상을 나타냈다고 보고하였다.

정동장애를 진단받은 대상군( $n=35$ ) 중에서 15명(42.9%)은 첫 정동장애 증상이 우울삽화로 나타났다고 보고하였고, 기분증상이 처음 나타난 평균연령은  $11.7 \pm 2.4$ 세였다.

### 임상평가척도

연령에 관계 없이 100명의 참가자를 대상으로 임상척도를 측정하였으며, 양극성장애를 선별하기 위하여 시행한 K-MDQ 점수의 총점은 평균  $2.8 \pm 2.8$ 점이었다. 대상군의 평균 K-ARS 총점은  $12.0 \pm 8.2$ 점이었으며, 과잉활동 및 충동성을 시사하는 짝수 문항의 총점의 평균은  $4.2 \pm 3.8$ 점이었다. 대상군의 우울 정도를 측정하기 위하여 CDI를 시행하였고 총점 평균은  $15.7 \pm 5.6$ 점이었다. 대상군에는 CDI의 권고연령인 7~17세의 범위를 벗어나는 청소년도 포함되어 있었으나, 전

**Table 1-2.** Demographics and clinical characteristics of offspring ( $n=100$ )

Child variables	Mean $\pm$ SD	n (%)
Demographics		
Female		45 (45.0)
Age, year	$13.6 \pm 3.8$	
Years of schooling	$7.7 \pm 3.8$	
Clinical characteristics		
ARS	$12.0 \pm 8.2$	
ARS (even number)	$4.2 \pm 3.8$	
MDQ	$2.8 \pm 2.8$	
CDI	$15.7 \pm 5.6$	
RCMAS	$17.5 \pm 7.6$	
On psychiatric medications		14 (14.0)
Psychiatric hospitalization		5 (5.0)

ARS : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating-Scale, CDI : Children's Depression Inventory, MDQ : Mood Disorders Questionnaire, RCMAS : The Revised Children Manifest Anxiety Scale, SD : Standard deviation



원 CDI를 시행하여 점수를 비교하였다. 대상군의 불안 정도는 RCMAS로 측정하였고, 총점 평균은  $17.5 \pm 7.6$ 점으로 나타났다(표 1-2).

### 부모의 양극성장애 아형에 따른 차이점

연구에 참여한 부모들을 제1형과 제2형 양극성장애로 분류하여 자녀들의 정신장애와의 연관성을 알아보았다(표 3). 제1형 양극성장애로 진단받은 부모의 자녀는 총 52명이었고, 제2형 양극성장애를 가진 부모의 자녀는 총 48명이었다. 두 집단

간에 달리 분류되지 않은 우울장애와 달리 분류되지 않은 양극성장애에서 유의미한 차이를 나타내었다. 특히, 제1형 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에서 제2형 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에 비하여 우울장애가 유의하게 높게 진단된 것으로 확인되었다. 다른 질환들에서는 부모의 양극성장애 아형에 따른 집단 간에 유의한 차이는 나타나지 않았다.

### 대상군의 연령에 따른 차이점

연구에 참여한 대상군들을 연령에 따라 6세 이상 12세 미

**Table 2.** Primary and comorbid diagnoses of the offspring of parents with bipolar disorder (n=100)

	Male (n=55)		Female (n=45)		Total (n=100)		p value
	n	%	n	%	n	%	
Primary diagnosis*							
Any depression	14	25.5	9	20.0	23	23.0	0.344
MDD	4	7.3	3	6.7	7	7.0	0.612
Depressive episode, NOS	10	18.2	6	13.3	16	16.0	0.353
Bipolar disorder	6	10.9	5	11.1	11	11.0	0.472
Bipolar I disorder	0	0.0	1	2.2	1	1.0	0.450
Bipolar II disorder	3	5.5	0	0.0	3	3.0	0.162
Bipolar disorder, NOS	3	5.5	5	11.1	8	8.0	0.252
Anxiety disorder	18	32.7	17	37.8	35	35.0	0.375
ADHD	12	21.8	17	37.8	29	29.0	0.063
DBD	9	16.4	6	13.3	15	15.0	0.447
Autistic disorder	1	1.8	0	0.0	1	1.0	0.550
Tic disorder	2	3.6	0	0.0	2	2.0	0.300
Schizophrenia	1	1.8	0	0.0	1	1.0	0.550
No psychiatric disorder	21	38.2	18	40.0	39	39.0	0.508

\* : Comorbidities are possible. ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder, DBD : Disruptive behavior disorders, MDD : Major depressive disorder, NOS : Not otherwise specified

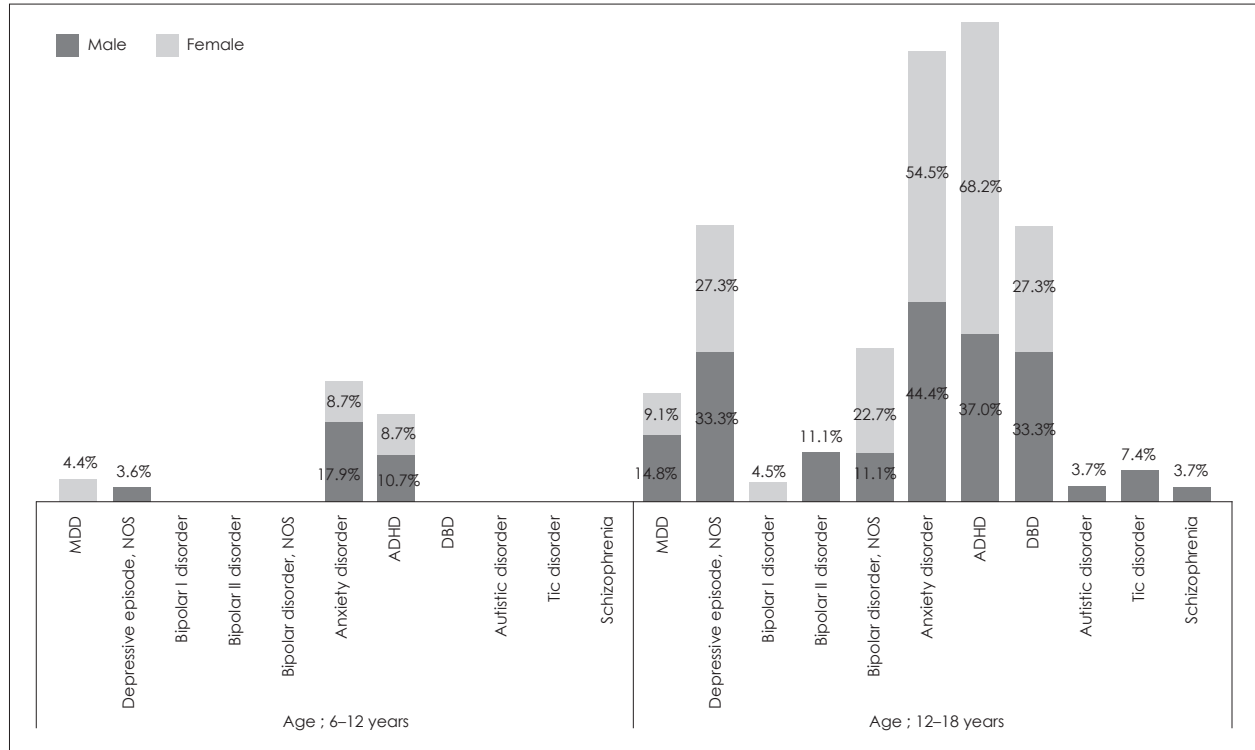
**Table 3.** Comparison of primary diagnoses of the offspring of parents with bipolar I and II disorders (n=100)

Diagnoses of offspring	BID (n=52)		BIID (n=48)		Group difference p value
	n	%	n	%	
Primary diagnosis*					
Any depression	17	32.7	6	12.5	0.014
MDD	5	9.6	2	4.2	0.253
Depressive episode, NOS	12	23.1	4	8.3	0.040
Bipolar disorder	8	15.4	4	8.3	0.220
Bipolar I disorder	0	0.0	1	2.1	0.480
Bipolar II disorder	1	1.9	2	4.2	0.470
Bipolar disorder, NOS	7	13.5	1	2.1	0.039
Anxiety disorder	22	42.3	13	27.1	0.083
ADHD	17	32.7	12	25.0	0.266
DBD	7	13.5	8	16.7	0.432
Autistic disorder	0	0.0	1	2.1	0.480
Tic disorder	0	0.0	2	4.2	0.228
Schizophrenia	1	1.9	0	0.0	0.520
No psychiatric disorder	17	32.7	22	45.8	0.127

\* : Comorbidities are possible. ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder, BID : Bipolar I disorder, BIID : Bipolar II disorder, DBD : Disruptive behavior disorders, MDD : Major depressive disorder, NOS : Not otherwise specified

만, 12세 이상 18세 미만으로 분류하여 연령과 정신장애와의 연관성에 대해 알아보았다(그림 1, 표 4). 6세 이상 12세 미만은 총 27으로 남아 15명, 여아 12명이었고, 12세 이상 18세 미만 집단은 총 73명으로 남아 40명, 여아 33명이었다. 연령별 두 집단의 정신장애 발병률을 교차분석한 결과 12세 이상 18세 미만 집단에서 6세 이상 12세 미만 집단에 비하여 아형에

관계없는 전체 우울장애, 달리 분류되지 않은 우울장애, 아형에 관계없는 전체 양극성장애, 달리 분류되지 않은 양극성장애, ADHD와 파괴적 행동장애가 유의하게 많이 진단되는 것으로 확인되었다. 주요우울장애, 제1형 및 제2형 양극성장애 등의 질환 발병률에서는 두 집단 간에 유의한 차이는 나타나지 않았다(표 4). 한편 두 집단 각각에서 남녀의 성별에



**Fig. 1.** Incidence of mental disorders classified by age and sex of offspring (n=100). ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder, DBD : Disruptive behavior disorders, MDD : Major depressive disorder, NOS : Not otherwise specified.

**Table 4.** Incidence of mental disorders classified by age and sex of offspring (n=100)

Age	6.0–11.9 (n=27)		12.0–17.9 (n=73)		Total (n=100)		p value
	n	%	n	%	n	%	
Primary diagnosis*							
Any depression	2	7.4	21	28.8	23	23.0	0.018
MDD	1	3.7	6	8.2	7	7.0	0.389
Depressive episode, NOS	1	3.7	15	20.5	16	16.0	0.033
Bipolar disorder	0	0.0	12	16.4	12	12.0	0.018
Bipolar I disorder	0	0.0	1	1.4	1	1.0	0.730
Bipolar II disorder	0	0.0	3	4.1	3	3.0	0.385
Bipolar disorder, NOS	0	0.0	8	11.0	8	8.0	0.072
Anxiety disorder	11	40.7	24	32.9	35	35.0	0.307
ADHD	4	14.8	25	34.2	29	29.0	0.045
DBD	0	0.0	15	20.5	15	15.0	0.006
Autistic disorder	0	0.0	1	1.4	1	1.0	0.730
Tic disorder	0	0.0	2	2.7	2	2.0	0.531
Schizophrenia	0	0.0	1	1.4	1	1.0	0.730

\* : Comorbidities are possible. ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder, DBD : Disruptive behavior disorders, MDD : Major depressive disorder, NOS : Not otherwise specified

**Table 5.** Family psychiatric histories of the offspring of bipolar parents (n=65)

Psychiatric disorders*	Non-informant parent, <sup>†</sup> n (%)	Second-degree relatives
Any mood disorders	5 (7.7)	32
Any depressive disorder	3 (4.6)	21
Any bipolar disorder	2 (3.1)	11
Alcohol/drug dependence	4 (6.2)	19
Anxiety disorders	1 (1.5)	21
ADHD	0 (0.0)	2
Schizophrenia	0 (0.0)	5
Tic disorder	0 (0.0)	0
Autistic disorder	0 (0.0)	0
No psychiatric disorders	57 (87.7)	

\* : Comorbidities are possible, † : Spouse of the bipolar informant parent. ADHD : Attention-deficit hyperactivity disorder

따른 차이를 교차분석 하였을 때는 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 1).

### 가족력

양극성장애를 가진 생물학적 부모 외에 대상군들의 형제를 포함한 2차 친족의 정신의학적 질환의 과거력을 조사하였다(표 5). 주로 양극성장애를 진단받은 부모에 의해서 정보가 수집되었고, 직접 면담에 참여한 생물학적 부모에게서도 친족에 대한 정보를 수집하였다. 65개의 가족 중에서 40개의 가족이 친척 중에 정신의학적 질환을 진단 받은 사람이 있다고 답하였으며, 19가족은 2명 이상의 친척이 정신의학적 질환을 앓고 있다고 보고하였다. 정동장애가 32명(우울장애 21명, 양극성장애 11명)으로 가장 많았고, 알코올 의존은 19명으로 두 번째로 많이 보고되었다.

## 고 찰

본 연구에서는 양극성장애 환자의 자녀들에게서 나타나는 정신의학적 질환과 그 비율에 대하여 연구하였다. 대상군의 61.0%가 적어도 한 가지 이상의 정신의학적 질환을 진단받았고, 이는 이전에 스위스에서 시행된 Vandeleur 등<sup>17)</sup>의 연구(6~17.9세, 평균 11.5세)에서 61.9%로 보고된 것과 유사한 결과를 보였으나, Vandeleur 등<sup>17)</sup>의 연구에서는 본 연구와 달리 제1형 및 제2형 양극성장애 외에도 분열형 정동장애를 진단받은 환자의 자녀들도 대상군에 포함시켰다. Zappitelli 등<sup>18)</sup>이 시행한 연구(6~17세, 평균 12.5±2.9세)에서는 35명의 대상군 중에서 71.4%가, Singh 등<sup>19)</sup>의 연구(8~17세, 평균 10.2±2.5세)에서는 37명의 대상군 중에서 78%가 한 가지 이상의 질환을 진단받았다. Birmaher 등<sup>20)</sup>의 연구를 비롯한 최

근 연구들에서 생물학적 부모의 양극성장애가 덜 심한 유형인 경우, 자녀들에서 양극성장애의 비율이 더 낮을 것으로 제안되었던 것을 고려하였을 때, 두 연구 모두에서 대상자를 제1형 양극성장애를 가진 환자의 자녀들로만 제한하였기 때문에,<sup>18,19)</sup> 제2형 양극성장애까지 포함시킨 본 연구에 비하여 자녀들의 정신의학적 질환의 비율이 본 연구에 비하여 다소 높게 나타난 것으로 생각해 볼 수 있다. 한편, Birmaher 등<sup>20)</sup>은 본 연구와 마찬가지로 제1형 양극성장애나 제2형 양극성장애를 가진 환자의 6~18세 사이의 자녀를 대상으로 연구하여, 52.1%가 정신장애를 진단 받았다고 보고하여 본 연구보다는 적은 비율을 보였다. 건강한 부모의 자녀들을 대조군으로 한 Singh 등<sup>19)</sup>과 Birmaher 등<sup>20)</sup>의 연구 모두에서 대조군에 비하여 대상군에서 정신장애가 유의하게 높은 비율로 진단되었고, Lapalme 등<sup>3)</sup>은 메타분석을 통하여 양극성장애 환자의 자녀가 정상부모의 자녀에 비하여 정신장애가 생길 확률이 2.7배, 정동장애가 발생할 위험이 4배에 이른다고 보고한 바 있으며 Birmaher 등<sup>20)</sup> 또한 양극성장애 부모의 자녀들에게서 정신장애의 유병률이 4~6배 정도로 유의한 수준으로 높게 조사되었다고 보고하여, 본 연구에서 양극성장애 부모의 자녀들에서 정신장애 비율이 높게 보고된 것 또한 의미 있는 결과이며, 양극성장애 부모의 자녀들의 경우 정신장애에 대한 조기 진단 및 개입이 필요하다는 근거가 될 수 있다.

본 연구에서는 정동장애가 35.0%의 비율로 나타났는데, Vandeleur 등<sup>17)</sup>이 시행한 연구에서 34.5%의 비율로 나타난 것과 비슷한 결과를 보였으며, 동일한 연구에서 건강한 부모를 가진 대조군 자녀들에서 정동장애가 22.8%로 보고된 것에 비하여 더 높게 나타났다. Singh 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 66%가 정동장애를 진단 받았다고 보고되었으나, 본 연구와 달리 기분저하증(dysthymia), 순환기질장애(cyclothymia) 등의 진단 또한 포함시켰기 때문에 본 연구보다 높은 정동장애 비율을 보였을 것으로 생각해 볼 수 있다. Birmaher 등<sup>20)</sup>과 Zappitelli 등<sup>18)</sup>의 연구에서는 정동장애가 각각 21.1%, 28.6%로 본 연구보다는 약간 낮은 비율로 나타났으나 이 또한 자녀들의 정동장애에 대한 정의, 진단적 면담방법, 표본 선택 등을 포함한 방법적인 차이에서 비롯된 것으로 보인다. 일반인구에서 주요우울장애의 유병률은 12~20%로 알려져 있으나,<sup>21-23)</sup> 본 연구에서는 주요우울장애(7.0%)와 달리 분류되지 않는 우울장애(16.0%)가 23.0%로 나타나 일반인구의 유병률에 비하여 높게 나타났으며 이는 양극성장애 환자의 자녀들이 정동장애에 이환될 위험이 높다는 것을 의미한다. 양극성장애 환자의 자녀들에 관한 종단연구에서 일반적으로 첫 조증 삽화 이전에 우울증상이 선행한다고 조사된 바 있는데,<sup>5,24,25)</sup> 본 연구에서 우울장애로 진단 받은 대상군들 또한 추후 양극

성장애로 진단될 수도 있다는 가능성을 제시할 수 있다. 양극성장애를 진단 받은 대상군 12명 중에서 8명이 달리 분류되지 않은 양극성장애로 진단되었는데, 이전의 연구들에서 성인기에 발병하는 양극성장애와 달리 사춘기 이전에 발병한 양극성장애는 뚜렷한 삽화를 보이지 않고 혼재성 삽화를 보이며 자극 과민성을 주된 증상으로 보인다는 것과 유사한 결과<sup>26-28)</sup>이므로 양극성장애 부모의 경우 자녀들의 자극과민성을 좀 더 주의 깊게 관찰하고 양극성장애를 감별해야 할 것이다.

대상군들의 불안장애 비율은 35.0%로 조사되었는데, 이는 Singh 등<sup>19)</sup>의 연구에서 32.4%로 보고되었던 것과 비슷한 결과를 보였으나, Birmaher 등(25.8%)<sup>20)</sup>과 Zappitelli 등(20.0%)<sup>18)</sup>의 연구에 비해서는 다소 높은 결과를 보였으며, 이는 Singh 등의 연구에서 아증후불안장애(subsyndromal anxiety disorders)까지 포함시킬 경우 그 비율이 37.8%로 증가한다고 보고<sup>19)</sup>한 것처럼 진단적 면담방법에 있어서의 차이로 비롯된 것으로 생각할 수 있다.

Attention-deficit hyperactivity disorder에 이환된 비율은 29.0%로 나타났는데, 이는 이전의 연구에서 Birmaher 등<sup>20)</sup>이 27.5%, Singh 등<sup>19)</sup>이 29.7%로 보고한 것과 비슷한 결과를 보였다. 공존진단을 허용한 경우에서 정동장애를 진단 받은 대상군 35명 중에서 ADHD가 정동장애와 동반되어 있는 비율이 45.7%로 조사되어, 사춘기 이전에 발병하는 양극성장애는 많은 공존 질환을 가지는 것이 특징이며, 특히 ADHD와 공존하는 경우가 많다는 기존의 연구와 유사한 결과를 보였다.<sup>29,30)</sup> Birmaher 등<sup>20)</sup> 또한 양극성장애 부모의 자녀에서는 특히 4세 이상에서 8배 높은 ADHD 유병률, 2가지 이상 정신과적 질환을 가질 비율이 유의하게 높게 나타났다고 언급한 바 있다. 즉, ADHD가 조기 발병 양극성장애의 신호로 여겨질 수 있으며, 불안한 정서, 공격성, 심한 ADHD의 동반이 양극성장애의 표지자가 될 수 있다.<sup>31,32)</sup> 이러한 결과들로 미루어보아, 양극성장애와 외현화 장애를 감별 진단하는 것 또한 매우 중요한데, 소아청소년기 조증과 ADHD의 경우 감정의 불안정성, 과잉행동, 산만성, 충동성 등 중첩되는 증상이 많기 때문에 구별이 쉽지 않다.<sup>33)</sup> 하지만 양극성장애와 ADHD를 정확히 감별할 수 있는 특성이나 발달학적 또는 임상적 연구가 부족한 것이 현실이므로 추후 추가적인 연구가 필요할 것이며, 양극성장애 부모의 자녀들 중 ADHD를 진단받은 경우 양극성장애에 대하여 주의 깊은 관찰이 필요하고, 본 연구의 대상자들도 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

대상군의 CDI 점수 평균은  $15.7 \pm 5.6$ 점으로, Craighead 등<sup>34)</sup>이 총점 19점 이상으로 제시한 절단점에 비하여 높게 확인된 아동은 전체 표본의 31.2%에 해당하였다. 이러한 결과

는 2293명의 만 11세 일반아동을 대상으로 한 연구에서 CDI 평균점수가  $13.95 \pm 7.11$ 점으로 보고되었던 것에 비하여 높게 나타났으며,<sup>35)</sup> Cho와 Lee<sup>13)</sup>가 제안한 절단점수 13점보다 높게 나타났다. RCMAS 역시 평균점수  $17.5 \pm 7.6$ 점으로 Choi와 Cho<sup>36)</sup>가 제안한 절단점수인 11~13점<sup>36)</sup>에 비해 상당히 높게 나타났다. 즉, 양극성장애 환자의 자녀들의 경우, 정신과적 질환 유무와는 관계없이 주관적으로 느끼는 우울감과 불안감이 일반인구에 비하여 의미 있게 높은 것으로 확인되었다.

Gershon 등<sup>37)</sup>은 분열정동장애, 제1형 양극성장애와 제2형 양극성장애, 단극성장애와 정상군의 가계에서 나타나는 정신장애들을 조사하여 제1형 양극성장애와 제2형 양극성장애가 서로 유전적 경향을 공유하는 연속선상의 질환이라고 주장하였다. 한편, 제1형 양극성장애 환자의 가계에는 제1형 양극성장애 환자가 많고, 제2형 양극성장애 환자의 가계에는 제2형 양극성장애가 호발한다고 보고된 연구들도 다수 있으며, 저자들은 이를 토대로 두 질환은 유전적 성향이 다른 질환이라고 주장하기도 하였다.<sup>38,39)</sup> 이에 부모의 양극성장애 아형에 따른 자녀들의 정신병리에 차이점이 있는지 알아보기 위하여, 본 연구 결과를 토대로 부모의 질환을 제1형과 제2형 양극성장애 두 군으로 나누어 자녀들의 정신장애를 비교하였다. 제1형 양극성장애를 가진 부모의 자녀들에서 제2형 양극성장애 부모의 자녀에 비하여 달리 분류되지 않은 양극성장애와 달리 분류되지 않은, 특히 아형을 분류하지 않은 전체 우울장애가 유의하게 더 높은 비율로 나타났다. 이는 양극성장애, 특히 제1형 양극성장애를 진단받은 부모의 자녀들에서 정동장애, 특히 우울장애가 나타날 확률이 높다는 것을 나타내는 결과이며, 임상가가 부모는 물론 자녀의 정신병리에도 지속적인 관심을 가져야함을 의미한다. 하지만 제2형 양극성장애가 제1형 양극성장애와 비슷하거나 더 늦게 발병하며, 단극성 우울증의 발병 연령이 가장 늦다는 기존의 연구 결과들<sup>40,41)</sup>을 토대로 하면, 본 연구에서는 대상군의 나이를 만 6세 이상 18세 미만으로 제한하였기에, (경)조증 삽화가 명확히 나타나지 않았거나, 양극성장애의 아형을 정확히 감별하기에 근거가 부족한 경우가 포함되어 있으므로, 추후 장기적인 추적관찰을 통하여 부모의 양극성장애 아형에 따른 자녀들의 유전성향에 대해 연구해볼 필요가 있다.

전체 대상군을 6세 이상 12세 미만, 12세 이상 18세 미만의 두 집단으로 나누어 각 질환별 발병률을 비교해 보았을 때 고연령 집단에서 아형에 관계없는 전체 우울장애, 달리 분류되지 않은 우울장애, 아형에 관계없는 전체 양극성장애, 달리 분류되지 않은 양극성장애, ADHD와 파괴적 행동장애가 유의하게 높게 진단된 것으로 미루어 보아 양극성장애 부모의 자녀들에 있어 연령이 증가할수록 주요 정동장애는 물론



ADHD와 파괴적 행동장애 등 다수의 정신장애 또한 발병 위험이 높아지는 것을 알 수 있다. 그러므로 청소년기 자녀들의 정신병리에 대한 적절한 진단 및 치료는 물론 소아기부터 주의 깊은 관찰과 조기개입이 중요할 것이다.

본 연구는 양극성장애 부모의 자녀들에 있어 정신장애의 높은 유병률과 관련 임상적도를 근거로 양극성장애의 유전적 위험성을 다시 한번 일깨우고, 양극성장애 부모의 자녀들에게 정신의학적인 조기 진단 및 개입의 필요성을 강조했다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 그러나 본 연구는 대학병원 정신건강의학과에서 치료받고 있는 환자를 대상으로 하였기 때문에 비교적 증상이 심한 환자들을 포함시켰을 가능성이 있어 이를 한국 양극성장애 부모의 특성으로 일반화하기 어렵다. 또 소아청소년기에 비교적 드문 정신장애의 유병률을 정확하게 예측하기에는 비교적 작은 표본 크기를 가지고 있으며, 정상대조군이 포함되지 않는 연구로서 자녀들의 특성을 건강한 부모의 자녀들과 비교하지 못한 한계점이 있다. 그러므로 후속연구에서는 건강한 부모의 자녀 집단과의 비교를 통하여 양극성장애 부모의 자녀들에 있어 특징적인 정신병리 및 일반인과의 차이점을 분석한다면 적절한 조기 진단 및 개입에 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

## 결 론

양극성장애 부모의 자녀들에서 보이는 정신장애의 비율 및 동반 질환, 임상평가척도 등을 분석한 결과, 정동장애를 포함한 기타 정신의학적인 질환의 유병률이 높고 행동장애의 동반 비율이 높으며 주관적 우울, 불안 정도가 높음이 밝혀졌다. 이는 기존의 연구들과 방향을 같이 하는 결과로서 부모의 양극성장애는 자녀에 있어 정신장애의 발병을 예측할 수 있는 요인으로 생각해 볼 수 있겠다. 그러므로 양극성장애 환자를 치료하는 임상가들은 그 자녀들의 정신병리에 대해서도 주의 깊게 살펴보아야 하며, 행동문제에 있어서도 양극성장애의 감별을 염두에 두고 조기개입, 조기치료를 통하여 자녀들의 정신장애를 약화시키거나 예방할 수 있어야 할 것이다. 또한 이러한 고위험군에 있어서는 대규모 종적 연구가 활발히 진행되어야 할 것이다.

**중심 단어 :** 양극성장애 · 자녀 · 소아 · 청소년.

## Acknowledgments

본 연구는 석사 논문으로 진행된 연구임.

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Weissman MM, Gammon GD, John K, Merikangas KR, Warner V, Prusoff BA, et al. Children of depressed parents. Increased psychopathology and early onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:847-853.
- 2) Hammen C, Gordon D, Burge D, Adrian C, Jaenicke C, Hiroto D. Maternal affective disorders, illness, and stress: risk for children's psychopathology. *Am J Psychiatry* 1987;144:736-741.
- 3) Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42:623-631.
- 4) Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:453-460.
- 5) Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7:344-350.
- 6) Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
- 7) Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version- Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45:81-89.
- 8) Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-1875.
- 9) Jon DI, Yoon BH, Jung HY, Ha KS, Shin YC, Bahk WM. A validation study of the Korean Version Mood Disorder Questionnaire (K-MDQ). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:583-590.
- 10) DuPaul GJ. Parent and teacher ratings of ADHD symptoms: psychometric properties in a community-based sample. *J Clin Child Adolesc Psychol* 1991;20:245-253.
- 11) So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG, Koh YJ. The reliability and validity of Korean parent and teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:283-289.
- 12) Kovacs M. The children's depression inventory: a self-rating depression scale for school-aged youngsters. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh;1982.
- 13) Cho S, Lee Y. Development of the Korean form of the Kovacs' Children's Depression Inventory. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1990; 29:943-956.
- 14) Castaneda A, McCandless BR, Palermo DS. The children's form of the manifest anxiety scale. *Child Dev* 1956;27:317-326.
- 15) Reynolds CR, Richmond BO. Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS): Manual. Los Angeles: WPS, Western Psychological Services;1985.
- 16) Cho S, Choi J. Development of the Korean form of the state-trait anxiety inventory for children. *Seoul J Psychiatry* 1989;117:150-157.
- 17) Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Vidal S, Favre S, et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 2012;14:641-653.
- 18) Zappitelli MC, Bordin IA, Hatch JP, Caetano SC, Zunta-Soares G, Olvera RL, et al. Lifetime psychopathology among the offspring of Bipolar I parents. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:725-730.
- 19) Singh MK, DelBello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102:131-136.
- 20) Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study.

- Arch Gen Psychiatry 2009;66:287-296.
- 21) Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:980-989.
- 22) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1427-1439.
- 23) Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1263-1271.
- 24) Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2007;9:828-838.
- 25) Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry* 2009;195: 457-458.
- 26) Townsend LD, Demeter CA, Wilson M, Findling RL. Update on pediatric bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:529-534.
- 27) Tillman R, Geller B. Diagnostic characteristics of child bipolar I disorder: does the "Treatment of Early Age Mania (team)" sample generalize? *J Clin Psychiatry* 2007;68:307-314.
- 28) Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, et al. How cardinal are cardinal symptoms in pediatric bipolar disorder? An examination of clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005;58:583-588.
- 29) Geller B, Warner K, Williams M, Zimmerman B. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord* 1998;51:93-100.
- 30) Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Bolhofner K, Craney JL, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:11-25.
- 31) Biederman J, Faraone SV, Chu MP, Wozniak J. Further evidence of a bidirectional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:468-476.
- 32) Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1046-1055.
- 33) Carlson GA. Classification issues of bipolar disorders in childhood. *Psychiatr Dev* 1984;2:273-285.
- 34) Craighead WE, Smucker MR, Craighead LW, Ilardi SS. Factor analysis of the Children's Depression Inventory in a community sample. *Psychol Assessment* 1998;10:156-165.
- 35) Park JI. Factor analysis of Children's Depression Inventory: in a population of general children in a small city in Korea. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2008;47:555-560.
- 36) Choi J, Cho S. Assessment of anxiety in children reliability and validity of Revised Children's Manifest Anxiety Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1990;29:691-702.
- 37) Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1157-1167.
- 38) Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:461-469.
- 39) Heun R, Maier W. The distinction of bipolar II disorder from bipolar I and recurrent unipolar depression: results of a controlled family study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:279-284.
- 40) Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19 Suppl 2:47-52.
- 41) Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Deutsch SI, Rubinstein ME. Age of onset of affective illness. *Psychiatr Clin (Basel)* 1982;15:124-132.