



# 신경 발달 장애에서 정신병 혹은 양극성 장애로의 전환 확률

<sup>1</sup>양산부산대학교병원 정신건강의학과, <sup>2</sup>라라 정신건강의학과의원  
안성은<sup>1</sup> · 최범성<sup>1</sup> · 유은라<sup>2</sup> · 정지운<sup>1</sup> · 허성영<sup>1</sup>

## Probability of Transition to Psychosis and Bipolar Disorder in Individuals With Neurodevelopmental Disorders

Seongeun An, MD<sup>1</sup>, Bum-Sung Choi, MD, PhD<sup>1</sup>, Eun-Ra Yu, MD<sup>2</sup>, Ji-Woon Jeong, MD<sup>1</sup>, and Sung-Young Huh, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan,

<sup>2</sup>RaRa Psychiatric Clinic, Busan, Korea

**Objectives:** The clinical trajectories of adolescent-onset psychosis and bipolar disorder are worse than that of adult-onset cases. Although psychosis and bipolar disorder are more prevalent among those with neurodevelopmental disorders such as ADHD and autism spectrum disorder compared with the general population, the incidence during adolescence has not yet been explored.

**Methods:** Out of 3,730 patients who visited the Department of Pediatric Psychiatry at Pusan National University Yangsan Hospital between November 2008 and May 2021, patients with neurodevelopmental disorders who did not meet the criteria for psychosis or bipolar disorder and had at least one year of the follow-up period were selected. A Kaplan-Meier analysis was performed to examine the cumulative incidence of psychosis and bipolar disorder in patients with neurodevelopmental disorders.

**Results:** The sample included 591 patients with neurodevelopmental disorders (mean age 12.6 years, range 10–18 years). The 9-years cumulative incidences of psychosis and bipolar disorder are 1.3% (95% CI=0.2%–2.4%), 11.6% (95% CI=7.4%–15.6%), respectively.

**Conclusion:** Patients with neurodevelopmental disorders showed a high incidence of psychosis and bipolar disorder during adolescence. This suggests that patients diagnosed with neurodevelopmental disorders should be continuously evaluated and monitored of the occurrence of comorbidities during adolescence. (Korean J Schizophr Res 2022;25:62-68)

**Keywords:** Bipolar disorder; Incidence; Neurodevelopmental disorder; Probability; Psychotic disorder; Schizophrenia.

## 서론

신경발달장애는 유전적, 환경적 요인이 신경 발달에 미치는 영향에서 비롯되는 조기 뇌 이상을 특징으로 한다.<sup>1)</sup> 뇌 이상은 전반적인 발달 과정에 영향을 미치며, 정신과적 동반 질환이 많이 발생하는 특징을 가진다.<sup>2)</sup> 대표적인 신경발달장애인 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)의 경우, 어린 시절 ADHD 환자를 10년 경과 관찰한 연구에서 ADHD는 58% 지속되었으며, 정상군과 비교해서 중증 정신병리(주요 우울증, 양극성 장애, 정신병) 반사회적 장애(품행 장애, 적대

성 반항 장애, 반사회성 인격 장애), 발달장애(유뇨증, 유분증, 언어 장애, 틱 장애)의 위험 비율(hazard ratio)가 통계적으로 유의미하게 높게 나타났다.<sup>3)</sup> 자폐스펙트럼장애의 경우, 어린 시절에 자폐스펙트럼장애 진단을 받은 환자를 장기 추적 관찰하여 정신과적 동반 질환을 확인하는 선행 연구에서 환자군의 69%는 정신과적 동반 질환이 있었으며, 불안 장애, 강박 장애, 우울증, 정신병 순으로 동반 질환이 있음을 확인하였다.<sup>4)</sup>

대표적인 정신과적 중증 질환인 조현병과 양극성 장애 또한 조기 뇌 이상이 있고, 관련 뇌 영역이 기능적 성숙에 도달하는 특정 발달 단계에 증상이 나타나거나 임상 발병 전 정신 운동 이정표 상의 지연, 연성 신경학적 징후의 이상, 인지 영역의 결손 등으로 병리 징후를 보이는 신경발달장애의 일부라는 가설에 대해 최근 연구가 늘어나고 있다.<sup>1)</sup> 조현병 환자와 이 질환의 위험이 있는 어린이에서 뇌실 확장증 등의 비진행적 뇌구조 변화에 대한 연구 결과는 병리생리학적으로 초기

Received: September 25, 2022 / Revised: October 14, 2022

Accepted: October 17, 2022

Address for correspondence: Sung-Young Huh, Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea

Tel: 055-360-2123, Fax: 055-360-2153

E-mail: darkx2001@gmail.com

신경 발달 중개의 강력한 증거로 간주되어 왔다.<sup>5,6)</sup> 유사하게, 양극성 장애 환자 및 건축 쌍생아에서 발견된 더 큰 미상핵, 증가된 전두 고랑 부피, 감소된 백질 부피 등의 연구 결과는 양극성 장애 원인이 될 수 있는 병전 구조적 뇌 변화를 제시할 수 있다.<sup>7,8)</sup> 신경발달장애, 정신병 및 양극성 장애는 별개의 장애로 개념화되지만 중복되는 임상적 특징, 병리생리학적 위험 요인을 공유한다.<sup>1)</sup>

조기발병조현병(early-onset schizophrenia)와 극조기발병조현병(very early-onset schizophrenia)를 성인기발병조현병(adult-onset schizophrenia)와 비교한 최근 연구에서는 성인기발병조현병에 비해서 조기발병조현병, 극조기발병조현병에서 긴 미치료기간(duration of untreated psychosis), 더 심한 증상, 낮은 교육 수준을 가짐을 확인하였으며, 조기발병조현병과 극조기발병조현병을 비교했을 때에는 극조기발병조현병에서 더 긴 미치료기간, 심한 증상, 낮은 교육 수준을 가짐을 확인하였다.<sup>9)</sup> 또한 조기발병조현병과 성인기발병조현병의 장기간 결과(outcome)를 비교하는 메타분석연구에서 조기발병조현병은 성인기발병조현병 보다 더 좋지 않은 결과가 있음을 확인하였다.<sup>10)</sup> 또한 소아청소년 양극성 장애는 성인 양극성 장애에 비하여 증상이 심하며, 기능 장애를 더 잘 일으키며, 동반 질환이 많은 것을 확인할 수 있었다.<sup>11)</sup> 이전 연구에 따르면 조현병은 18세 이전에 4.7%가 발병을 하며, 10세 이전에는 0.5%~1%가 발병을 한다고 한다.<sup>12)</sup> 또한 양극성 장애의 27.7%는 13세 이전에, 37.6%는 13세와 18세 사이에 발병을 한다고 한다.<sup>13)</sup> 조현병과 양극성 장애의 이른 발병에 따른 안 좋은 예후를 고려하였을 때 임상적으로 신경발달장애에서 소아청소년기 정신병 및 양극성 장애의 발병에 대한 연구의 필요성이 제기된다.

대표적 신경발달장애인 소아청소년 ADHD에서 차후 정신병적 장애를 확인한 메타 연구에서 4.74의 상대위험도를(95% CI, 4.11-5.46;  $I^2=43%$  [95% CI, 0%-70%])로 확인하였다.<sup>14)</sup> Autism Spectrum Disorder (ASD)의 메타연구에서는 정신병 합동 유병률(pooled prevalence)은 9.4% (45 studies, N=63,657, 95% CI=7.52, 11.72), 양극성 장애 합동 유병률은 5.9% (27 studies, N=48,973, 95% CI=3.89, 8.78)를 확인하였다.<sup>15)</sup> 뚜렛 증후군 환자를 대상으로 장기간(25-32년) 추적 관찰한 연구가 있었으나, 추적 관찰할 때에 자가 보고로 정신과적 동반 질환을 보고하여 정확성이 떨어지며, 양극성 장애, 조현병에 대한 보고 없이 ADHD (35%), 우울증(26%), 불안장애(37%)에 대한 결과만 확인되었다.<sup>16)</sup> 학습 장애 환자를 대상으로 장기간(20년) 추적 관찰하였을 때에 42%가 정신과적 진단을 받음을 확인하였으나, 대상자 수가 적고, 정신질환 분포에 대해

명확한 숫자 언급이 없었다.<sup>17)</sup> 덴마크에서 언어 장애에 대해 레지스트리 기반 장기 연구(평균 34.7년)를 했었을 때, 일반 인구에 비해서 조현병 스펙트럼 장애가 유의미하게 교차비가 높게 (3.66) 확인되었으나, 기분 장애에 대해서는 유의미한 결과도 도출되지 않았으며, 지적 장애를 제외하였으며, 단극성 우울증을 포함하여 결과를 도출했다는 제한이 있다.<sup>18)</sup> 위의 연구들은 신경발달장애의 하위 그룹인 단일 질환을 모집단으로 추적 관찰하였고, 추적 관찰 했을 때의 진단의 정확성이 떨어졌다.

이 연구는 소아청소년 신경발달장애 환자를 모집단으로 장기간 추적조사를 하여 동반 질환 프로파일의 변화 및 조현병과 양극성 장애의 발생률을 살펴보고자 한다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 부산대학교병원 어린이병원 소아정신건강클리닉에서 2008년 11월부터 2021년 5월 31일까지 정신과 진료를 목적으로 내원한 신경발달장애 환자들을 대상으로 하였다. 대상 집단에 대하여 정신건강의학과 의사가 진료기록을 검토, 수집하였으며, 후향적 연구로 진행하였다. 의무기록에서 연령, 성별, 진료 날짜, 진단명을 분석하였다. 연구 참여 기준으로는 10-18세, 신경발달장애(DSM-5)인 경우(지적장애, 언어장애, 말소리장애, 아동기 발병 유창성장애, 사회적 의사소통장애, 명시되지 않는 의사소통장애, 자폐스펙트럼장애, 주의력결핍 과잉행동장애, 특정학습장애, 발달성 협응장애, 상동증적 운동장애, 투렛장애, 지속성(만성) 운동 또는 음성 틱장애, 잠정적 틱장애, 달리 명시된 틱장애, 명시되지 않는 틱장애)이다. 한국표준질병·사인분류(KCD) 제8차 개정판 기준으로 작성된 환자의 진단명 기록에 대하여 DSM-5 분류의 신경발달장애 군으로 분류하였다.<sup>19)</sup> 모집시점에서 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애(조현병, 조현형 성격 장애, 망상장애, 조현양상장애, 조현정동장애, 단기 정신병적 장애, 달리 명시된 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애, 양극성 및 관련 장애(양극성 장애, 순환성 장애)에 해당하는 경우, 진료 본 기간이 1년 미만인 경우 제외하였다. 또한 의무 기록상 임상적인 신경과적 질환 및 외상성 뇌손상 존재 시, 현재 혹은 이전 약물 혹은 물질 남용이 있을 경우 제외하였다. 정신병 그룹(Psychosis group)은 모집단에서 연구 종료 시점까지 Schizophrenia spectrum and other Psychotic disorders 진단을 받은 경우로 정의하였다. 양극성 장애 그룹(Bipolar group)은 모집단에서 연구 종료

시점까지 Bipolar and Related Disorders 진단을 받은 경우로 정의하였다. 정신병-양극성 장애 그룹(Psychosis-Bipolar group)은 정신병 그룹과 양극성 장애 그룹의 합으로 정의하였다. 본 연구는 양산부산대학교병원 임상시험심사위원회에서 심의를 받았다(IRB No. 05-2022-270).

**통계 분석**

기술 통계는 성별, 나이, 추적 관찰 기간, 발병 시점까지의 시간, 동반질환 등 연구 변수에 대해 시행하였다. 카플란-마이어 생존 분석(Kaplan-Meier Survival Analysis)은 모집단에서 정신병, 양극성 장애, 정신병-양극성 장애 진단을 받은 확률(누적 발생률)을 추정하는 데에 사용되었다. 모든 추정치는 95%의 신뢰 구간을 별도로 보고하였다. 이 연구의 모든 통계 분석은 통계적 분석은 R 프로그램(version 4.0.0)을 이용하여 수행하였으며, 유의 수준은 p value 0.05를 기준으로 하였다.

**결 과**

**연구 대상자의 일반적 특성**

모집 전 피험자는 총 3,730명이었으며, 처음 추적 관찰 기간을 1년 이상으로 하였을 경우 총 1,084명임을 확인하였다. 그 중 모집 시점에 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애 및 양극성 및 관련 장애 진단이 있는 경우, 신경발달장애 진단이 없는 경우는 연구 대상 집단이 아니므로 제외하였다(N=474). 모집 시점에 조현병 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애 및 양극성 및 관련 장애의 진단 없이 신경발달장애를 진단받은 환자는 총 610명이었으며, 그 중 신경학적 동반 질환이 있는 경우(epilepsy, brain tumor, encephalitis 등) 15명을 제외하여 총 595명이었다(그림 1).

모집단 595명을 대상으로 인구사회학적 특성을 살펴보면

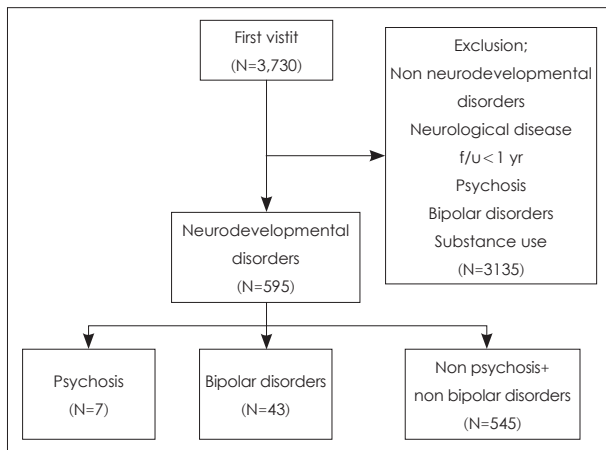


Fig. 1. Flow chart of study population selection.

모집시점에서의 평균 연령은 12.67세(range 10-18, SD 2.13)이었으며, 마지막 진료 시 평균 연령은 17.11세(range 11-30, SD 3.76)이었다. 성별은 남자는 469명(78.85%), 여자는 126명(21.14%)이었다. 평균 추적 관찰 기간은 58.51개월이었으며, 최단 추적 관찰 기간은 1년, 최장 추적 관찰 기간은 162.25개월이었다. 모집단 중 정신병 그룹은 7명, 양극성 장애 그룹은 47명이었다. 모집단에서 정신병 그룹, 양극성 장애 그룹, 정신병-양극성 장애 그룹의 사건 발생 시점까지의 평균 기간은 각각 33.69개월(range 0.75-117.86), 35.54개월(range 0.11-149.5), 35.28개월(range 0.11-149.5)이었다.

연구대상자들의 임상적 특성으로는 표 1에 제시하였다. 외래 모집 시점에서의 신경발달장애는 123.15% (734명)이었고, 우울장애는 7.21% (43명), 불안장애는 5.7% (34명)의 동반 질환이 있음을 확인하였다. 마지막 외래 진료 시에는 신경발달장애는 128.85% (768명)이었고, 우울장애는 6.04% (36명), 불안장애는 8.05% (48명)의 동반 질환이 있음을 확인하였다.

연구대상자들의 모집시점의 신경발달장애 분포는 표 2에 제시하였다. 연구대상자들의 외래 모집 시점에서의 신경발달장애 분포를 확인했을 때에 ADHD가 가장 많았으며(85.06%), 다음으로 운동 장애(20.46%), 지적 장애(9.22%) 임을 확인할 수 있었다.

모집단에서 정신병 그룹, 양극성 장애 그룹, 정신병-양극성 장애 그룹의 누적 발생률 카플란-마이어 생존 분석으로 모집단의 정신병 발생하는 시점마다 구간 발생률을 구하고 이들의 누적 발생률을 추정하여 도식화하였다.

그림 2는 시간(개월)에 따른 모집단에서의 정신병 그룹의 생존율을 분석한 카플란-마이어 생존 곡선이다. 1년, 3년, 9년 누적 발생률은 0.3% (95% CI=0.0%-0.8%), 1% (95% CI=0.1%-1.9%), 1.3% (95% CI=0.2%-2.4%)로 확인되었다.

그림 3은 시간(개월)에 따른 모집단에서의 양극성 장애 그룹의 생존율을 분석한 카플란-마이어 생존 곡선이다. 1년, 3년, 9년 누적 발생률은 2.7% (95% CI=1.4%-4.0%), 4.8% (95% CI=3.0%-6.4%), 11.6% (95% CI=7.4%-15.6%)로 확인되었다.

그림 4는 시간(개월)에 따른 모집단에서의 정신병-양극성 장애 그룹의 생존율을 분석한 카플란-마이어 생존 곡선이다. 1년, 3년, 9년 누적 발생률은 3.0% (95% CI=1.6%-4.4%), 5.8% (95% CI=3.7%-7.7%), 12.8% (95% CI=8.5%-16.9%)로 확인되었다.

**고 찰**

본 연구에서는 후향적으로 의무기록을 분석하여, 신경발달

**Table 1.** Demographic and Clinical characteristics

	Baseline (N=595) (%), (N)	Follow up (N=595) (%), (N)
Measure		
Gender (% male (n))	78.85 (470)	78.85 (470)
Age (years)	12.67	17
DSM-5 comorbidities		
Neurodevelopmental disorders	123.15 (734)	128.85 (768)
Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders	0 (0)	1.17 (7)
Bipolar and related disorders	0 (0)	8.22 (49)
Depressive disorders	7.21 (43)	6.04 (36)
Anxiety disorders	5.70 (34)	8.05 (48)
Obsessive-compulsive and related disorders	2.01 (12)	2.34 (14)
Trauma- and stressor- related disorders	0.67 (4)	0.67 (4)
Dissociative disorders	0 (0)	0 (0)
Somatic symptom and related disorders	0.67 (4)	0.67 (4)
Feeding and eating disorders	0 (0)	0.16 (1)
Elimination disorders	0.16 (1)	0.50 (3)
Sleep-wake disorders	0 (0)	0.33 (2)
Sexual dysfunctions	0 (0)	0
Gender dysphoria	0 (0)	0
Disruptive, impulse-control, and conduct disorders	2.01 (12)	3.02 (18)
Substance-related and addictive disorders	0 (0)	0
Neurocognitive disorders	0 (0)	0
Personality disorders	0 (0)	1 (0.16)
Paraphilic disorders	0	0
Miscellaneous	2.51 (15)	1.67 (10)

**Table 2.** Proportion (%) and raw numbers (n) of Neurodevelopmental disorders

Disorder	Baseline (N=595)	Follow up (N=595)
Intellectual disabilities	9.22 (55)	10.23 (61)
Communication disorders	0.50 (3)	0.33 (2)
Autism spectrum disorder	6.87 (41)	7.71 (46)
Specific learning disorder	1.00 (6)	0.67 (4)
Motor disorders	20.46 (122)	23.82 (142)
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	85.06 (507)	86.07 (513)

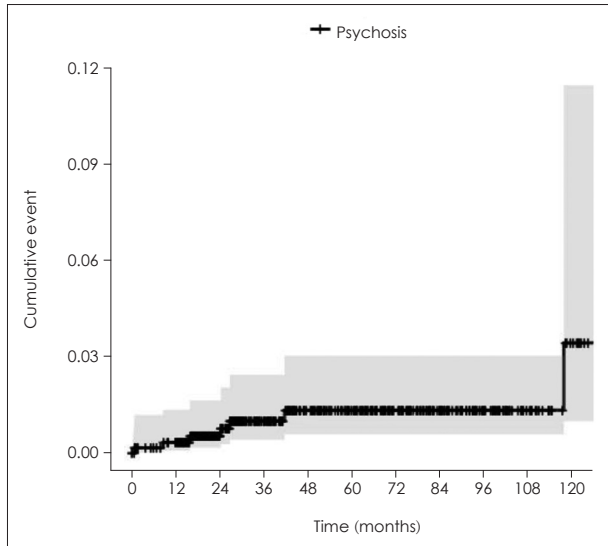
장애를 진단받은 외래 진료 환자의 동반 질환의 변화 및 정신병 및 양극성 장애의 발생률을 확인하였다. 신경발달장애에서 대부분에서 동반 질환이 발생하며, 그 중 우울장애, 불안장애 순서로 동반함은 외래 모집시점에서의 및 이후 마지막 추적 관찰 시점에서도 동일한 결과를 확인하였다.

소아청소년 신경발달질환군에서 정신병 그룹, 양극성 장애 그룹, 정신병-양극성 장애 그룹의 9년 발생률은 각각 1.3%, 11.6%, 12.8%로 확인되어 소아청소년 신경발달장애 환자 군에서 임상적 진료 시 주요 정신질환 발병에 초점을 맞춰야 되는 근거를 제시한다.

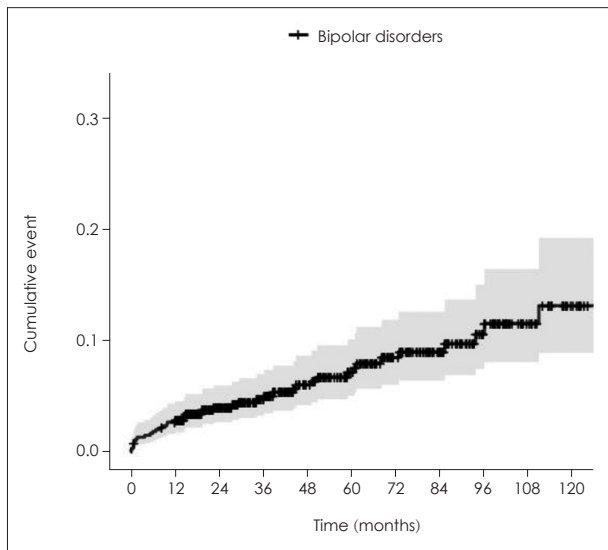
선행 연구에서는 16세에서 35세 까지의 ASD 환자에서 정신병과 양극성 장애의 발생을 보았고, 정신병은 7.90% (95% CI 6.70–9.31) 양극성 장애는 1.35% (95% CI 0.89–2.04)으로 확인되었다.<sup>20)</sup> 본 연구의 연구에서는 양극성 장애의 발생 비율이 더 높아, 연구 결과와 상반된 결과를 확인되었으며(정신병 1.3%, 양극성 장애는 11.6%), 이는 본 연구에서는 모든 신경발달장애 환자를 모집단으로 하였고, ADHD, 틱 장애 등 다른 신경발달장애 질환의 비율이 더 높은 것으로 상반된 결과를 설명할 수 있다. 이는 ASD는 정신병 발병율이 높고, ADHD는 양극성 장애 발병율이 높을 수 있음을 시사한다.

대표적인 신경발달장애인 ADHD와 자폐스펙트럼장애 환자의 소아청소년기 조현병 및 양극성 장애 발생을 본 연구와 비교를 했을 때에 첫째로 전향적으로 소아청소년 ADHD 환자에서 양극성 장애 발생을 보는 메타분석 연구에서 10.01% (95% CI: [6.47%; 15.19%])의 결과를 확인하였으며, 본 연구 결과(11.6% [95% CI=7.4%–15.6%])와 유사함을 확인하였다.<sup>21)</sup> 소아청소년 ADHD 환자에서 추후 정신병적 장애의 연관을 보는 메타분석 연구에서 0.7%–12.5% (median, 2.7%; IQR, 2.0%–3.2%)의 유병률(prevalence)을 확인했고, 정상군과 비교했을 때에 4.74 (95% CI, 4.11–5.46;  $I^2=43%$  [95% CI, 0%–

70%)의 상대 위험도(relative risk)를 확인하여, 본 연구 결과(1.3% [95% CI=0.2%~2.4%])가 범위 내에 있음을 확인하였다.<sup>14)</sup> 두 번째로 소아청소년 자폐스펙트럼 장애 환자에서 청소년기의 동반질환을 보는 대규모 연구에서 양극성 장애는 5.2%



**Fig. 2.** Kaplan–Meier curve of Psychosis group incidence. The Kaplan–Meier survival estimates per analysis showing the estimated cumulative incidences of individuals with neurodevelopmental disorders registered in Department of Pediatric Psychiatry at Pusan National University Hospital with a Psychosis group by months. The 1, 3, 9-years cumulative incidences of psychosis group are 0.3% (95% CI=0.0%–0.8%), 1% (95% CI=0.1%–1.9%), 1.3% (95% CI=0.2%–2.4%), respectively.

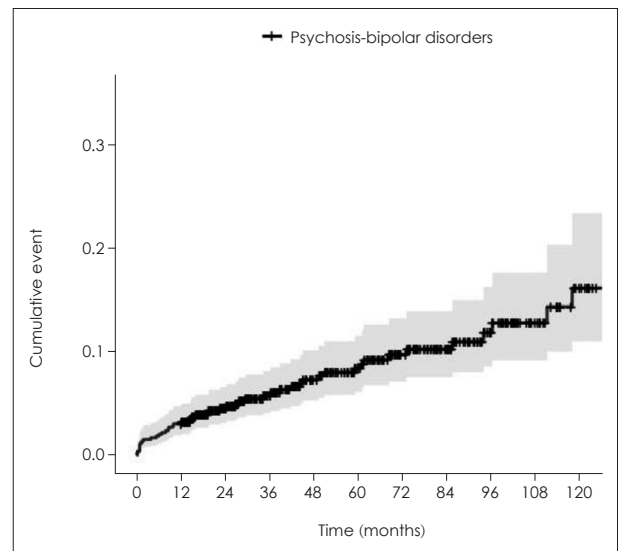


**Fig. 3.** Kaplan–Meier curve of Bipolar disorders group incidence. The Kaplan–Meier survival estimates per analysis showing the estimated cumulative incidences of individuals with neurodevelopmental disorders registered in Department of Pediatric Psychiatry at Pusan National University Hospital with a Bipolar disorder group by months. The 1, 3, 9-years cumulative incidences of bipolar disorder group are 2.7% (95% CI=1.4%–4.0%), 4.8% (95% CI=3.0%–6.4%), 11.6% (95% CI=7.4%–15.6%), respectively.

(222/4343), 조현병은 0.5% (23/4343)로<sup>22)</sup> 본 연구의 연구 결과보다 낮은 수치였으며, 부모의 동반질환 보고에 따라 자료 수집을 하였기 때문에 진단적 정확성이 떨어질 가능성이 있다.

소아청소년 양극성 장애의 역학을 연구한 최근 메타 분석 연구에서<sup>23)</sup> 소아청소년 양극성 장애의 평균 유병률은 3.9% (95% CI, 2.6%–5.8%)임을 확인하였고, 표본 연령 범위에 따라 12세 이상인 연구(k=9)에서는 8.3% (95% CI, 5.8%–11.8%), 표본 연령이 12세 이하인 연구(k=10)에서는 1.7% (95% CI, 1.3%–2.3%)임을 확인할 수 있었다. 선행연구에서 임상 인구 집단(clinical population)에서 소아청소년 양극성 장애는 6.9% (49/714)이었으며, 극조기 발병 양극성 장애는 1.5% (11/714)을 확인하였다.<sup>24)</sup> 본 연구의 피험자 연령 범위는 10–18세의 범위에서 11.6% (95% CI=7.4%–15.6%)이었으므로, 일반 인구 및 임상 인구 집단의 선행연구보다 유병률이 높음을 확인할 수 있었다.

극조기발병조현병은 2–12세에서 1만 명당 1명,<sup>25)</sup> 소아발병 조현병의 발생률은 0.04%<sup>26)</sup>으로 보고되었다. 최신 연구에서는 일반 인구 집단에서 극조기발병 조현병(13세 생일 이전)과 청소년발병 조현병(13–19세)으로 연령 범위를 나누어 1.6–1.9/100,000 (0.0019%), 0.23%으로 유병률을 보고하였으며, 소아청소년 정신과 병원에서는 소아에서는 1%–2%, 청소년에서는 약 5%로 보고하였다.<sup>27)</sup> 본 연구에서는 10–18세의 연령에서



**Fig. 4.** Kaplan–Meier curve of Psychosis-bipolar disorders group incidence. The Kaplan–Meier survival estimates per analysis showing the estimated cumulative incidences of individuals with neurodevelopmental disorders registered in Department of Pediatric Psychiatry at Pusan National University Hospital with a Psychosis-Bipolar disorder group by months. The 1, 3, 9-years cumulative incidences of psychosis-bipolar disorder group are 3.0% (95% CI=1.6%–4.4%), 5.8% (95% CI=3.7%–7.7%), 12.8% (95% CI=8.5%–16.9%), respectively.

1.17%의 유병률을 확인하였으며, 임상 인구 집단과 비슷한 결과를 확인할 수 있었다.

이전 연구는 소아청소년 신경발달장애 개별 질환에 대하여 주요 정신질환인 조현병, 정신병적 장애 혹은 양극성 장애 각각에 대하여 유병률을 확인한 반면에, 본 연구는 처음으로 소아청소년 신경발달장애 질환군을 가진 환자를 대상으로 정신병, 양극성 장애 질환 모두에 대해 발생률을 확인하였다. 또한 이전 진행된 연구에 비하여 신경발달장애 환자 군의 표본 수가 크며, 평균 추적 관찰 기간은 58.51개월이며, 모집시점에서 의식 평균 나이 12.6세, 마지막 진료시 평균 나이 17세로 소아청소년기 대부분을 포함하는 장기간 추적 관찰 기간을 가졌으며, 대상집단을 10-18세로 하였기 때문에 극조기 발병 정신병에 대해서도 평가를 할 수 있었다. 모집시점에서의 신경발달장애를 진단받은 환자를 대상으로 하였기 때문에 회상 바이어스가 없으며, 소아청소년 ADHD 환자군에서 양극성 장애 진단은 증상이 중복되어(i.e. distractibility, hyperactivity, talkativeness) 진단이 어려우나, 소아청소년 정신과 전문의의 진단을 기반으로 진단의 정확도를 확보할 수 있었다. 신경발달장애, 정신병 및 양극성 장애는 중복되는 임상적 특징, 병리생리학적 위험 요인을 공유하며<sup>1)</sup> 정동적 정신병의 약 10%가 장기적으로 조현병으로 진행된다는<sup>28)</sup> 보고가 있으며 특히 조기 발병시 양상이 혼재 되어 정확한 구분이 어렵다는 선행 연구들이 있다.<sup>29-31)</sup> 본 연구의 결과를 일반화하기는 어렵지만 조현병과 양극성 장애의 발생률을 묶어서 조사한 결과 역시 참고시 임상 진료에 도움이 될 수 있을 것으로 보인다. 향후 본 연구의 결과를 참조하여 잘 설계된 전향적 연구를 계획하는 것이 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 대학 병원과 같은 3차 치료 기관에서 진행 되었고, 지역사회 1차 의료기관에서 의뢰를 받은 환자이었기 때문에 선택 편향이 있을 수 있다. 이로 인하여 중증 질환인 양극성 장애과 조현병이 과대평가 되었을 수 있으며, 외래 모집시점에서의 신경발달장애를 진단 받은 환자를 대상으로 하였기 때문에 실제 신경발달장애가 발병된 시기를 파악하기 어려웠다. 본 연구는 의무기록 검토를 바탕으로 한 후향적 관찰연구 방법으로 진행되어 대상자 별로 추적 관찰 기간이 통일되지 않았다. 또한 의무기록 상 신경발달장애, 정신병, 양극성 장애를 진단코드를 부여 받은 경우에 결과 분석을 시행하여 짧은 시간 동안 진료를 시행하는 외래 진료 특성 상 질병 발생에 대해 감지하지 못하는 등의 오류가 발생할 수 있다. 최근 연구에서 청소년기 발병 양극성 장애에서 조증 전구기의 평균 기간이 10.3개월로 확인이 되었으며, 점진적 발병이 대부분이었기 때문에 조증 전구기에서 조증 삽화가 발생하는 것을 감지

하지 못하였을 가능성이 있다.<sup>32)</sup>

## 결론

본 연구는 소아청소년에서 발생시 발달과정에서 심각한 장애를 일으킬 수 있는 두 종류의 주요 정신 질환인 조현병과 양극성 장애의 소아청소년 신경발달장애 환자군에서의 발생률을 확인한 최초의 연구이다. 일반 청소년 인구 집단에 비하여 임상 인구 집단에서의 조현병 및 양극성 장애의 유병율이 높은 것을 고려할 때에 외래 진료 환경에서 신경발달장애 환자군에서 조현병 및 양극성 장애 발생에 주의를 기울이고, 적절한 시기의 중재의 중요성을 제시한다.<sup>33)</sup> 또한 조현병과 양극성 장애의 신경발달 연속체의 관점에서 신경발달장애 환자군에서 조현병 및 양극성 장애 발생률이 높을 것이라고 가설을 하였으며, 소아청소년기 정신병 및 양극성 장애의 발병에 주의를 기울여야 되는 근거를 제시한다.

**중심 단어:** 발생률; 신경발달장애; 양극성 장애; 정신병적 장애; 조현병; 확률.

## ORCID iDs

Seongeun An	<a href="https://orcid.org/0000-0002-2742-6357">https://orcid.org/0000-0002-2742-6357</a>
Bum-Sung Choi	<a href="https://orcid.org/0000-0002-1043-000X">https://orcid.org/0000-0002-1043-000X</a>
Eun-Ra Yu	<a href="https://orcid.org/0000-0003-4149-1064">https://orcid.org/0000-0003-4149-1064</a>
Ji-Woon Jeong	<a href="https://orcid.org/0000-0002-9045-2494">https://orcid.org/0000-0002-9045-2494</a>
Sung-Young Huh	<a href="https://orcid.org/0000-0001-7617-9375">https://orcid.org/0000-0001-7617-9375</a>

## REFERENCES

- Valli I, Fabbri C, Young AH. Uncovering neurodevelopmental features in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2019;215:383-385.
- Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci* 2020;22:65-72.
- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36:167-179.
- Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014;44:3063-3071.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *The Lancet* 1999;353:30-33.
- Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Tenconi F, Invernizzi G. Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature. *Schizophr Res* 1997;23:25-30.
- Kiesepää T, Erp TGMV, Haukka J, Partonen T, Cannon TD, Poutanen V-P, et al. The volumetric findings in MRI brain study of bipolar twins and their healthy co-twins. *Bipolar Disord*;2002.
- Noga JT, Vladar K, Torrey EF. A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *Psychiatry Res*;2001.

- 9) Coulon N, Godin O, Bulzacka E, Dubertret C, Mallet J, Fond G, *et al.* Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain Behav* 2020; 10:e01495.
- 10) Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*;2012.
- 11) Cirone C, Secci I, Favole I, Ricci F, Amianto F, Davico C, *et al.* What Do We Know about the Long-Term Course of Early Onset Bipolar Disorder? A Review of the Current Evidence. *Brain Sci* 2021;11:341
- 12) Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, *et al.* School performance in finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*;1999.
- 13) Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, *et al.* Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-881.
- 14) Nourredine M, Gering A, Fournier P, Rolland B, Falissard B, Cuherat M, *et al.* Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:519-529.
- 15) Varcin KJ, Herniman SE, Lin A, Chen Y, Perry Y, Pugh C, *et al.* Occurrence of psychosis and bipolar disorder in adults with autism: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;134:104543.
- 16) Lowe TL, Capriotti MR, McBurnett K. Long-Term Follow-up of Patients with Tourette's Syndrome. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6: 40-45.
- 17) Raskind MH, Goldberg RJ, Higgins EL, Herman KL. Patterns of Change and Predictors of Success in Individuals With Learning Disabilities: Results From a Twenty-Year Longitudinal Study. *Learning Disabilities Research & Practice* 1999;14:35-49.
- 18) Mouridsen SE, Hauschild KM. A longitudinal study of schizophrenia- and affective spectrum disorders in individuals diagnosed with a developmental language disorder as children. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:1591-1597.
- 19) Statistics Korea. *Korean Standard Classification of Diseases*. 8th ed. Daejeon: Statistics Korea;2020, p.297-352.
- 20) Schalbroeck R, Termorshuizen F, Visser E, van Amelsvoort T, Selten JP. Risk of non-affective psychotic disorder or bipolar disorder in autism spectrum disorder: a longitudinal register-based study in the Netherlands. *Psychol Med* 2019;49:2543-2550.
- 21) Brancati GE, Perugi G, Milone A, Masi G, Sesso G. Development of bipolar disorder in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* 2021;293:186-196.
- 22) Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA. Parent report of community psychiatric comorbid diagnoses in autism spectrum disorders. *Autism Res Treat* 2011;2011:405849.
- 23) Van Meter A, Moreira ALR, Youngstrom E. Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2019;80:3
- 24) Connor DF, Ford JD, Pearson GS, Scranton VL, Dusad A. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:875-883.
- 25) Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota Prevalence Study of Schizophrenia Presenting in Childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;1987.
- 26) Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22:539-555.
- 27) Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012;66:63-69.
- 28) Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, *et al.* Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:1395-1406.
- 29) Liu H, Tang Y, Womer F, Fan G, Lu T, Driesen N, *et al.* Differentiating patterns of amygdala-frontal functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia bulletin* 2014;40:469-477.
- 30) Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, *et al.* Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33:703-714.
- 31) Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research* 2004; 71:405-416.
- 32) Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, *et al.* Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord* 2014;16:478-492.
- 33) Magee C, Guhn M, Puyat JH, Gadermann A, Oberle E. Diagnosed Incidence of Non-Affective Psychotic Disorders Amongst Adolescents in British Columbia and Sociodemographic Risk Factors: A Retrospective Cohort Study. *Can J Psychiatry* 2022;67:295-304.