

소아 청소년 양극성장애 환아군에서의 첫 기분 삽화의 극성에 따른 단기 예후 비교 : 단일 기관 연구

서울대학교병원 어린이병원 소아청소년정신건강의학과
권국주 · 박수빈 · 이수민 · 김재원 · 신민섭 · 유희정 · 조수철 · 김봉년

The Comparison of the Short-Term Prognosis According to the Polarity of First Episode in Children and Adolescent with Bipolar Disorder : A Single Center Study

Kukju Kweon, MD, Subin Park, MD, PhD, Soo-min Lee, MD, Jae-Won Kim, MD, PhD, Min-Sup Shin, PhD, Hee-Jeong Yoo, MD, PhD, Soo-Churl Cho, MD, PhD and Bung-Nyun Kim, MD, PhD
Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study was conducted to evaluate the association between first episode polarity of pediatric bipolar disorder and prognosis.

Methods : We analyzed the clinical records of 66 inpatient subjects with DSM-IV defined pediatric bipolar disorder. The patients were split into 2 groups according to the polarity of the illness onset [depressive onset (DO) vs. manic/hypomanic/mixed onset (MO)]. Clinical feature and prognosis were compared between the two groups of patients.

Results : In our sample, 68% of patients experienced a depressive onset. In DO patients, rates of suicidal attempt, episodic illness course and comorbid disruptive behavior disorder were higher than rates in MO patients.

Conclusion : Findings from this study suggest that polarity of illness onset may be useful in predicting the prognosis of pediatric bipolar disorder. (Anxiety and Mood 2013;9(2):101-105)

KEY WORDS : Bipolar disorder · First episode polarity · Children and adolescents · Prognosis.

서 론

소아, 청소년기 양극성장애의 존재 여부는 지난 수십 년 간 임상가들에게 논란의 대상이었다.¹ 일반적으로 1980년대 이전의 연구자들은 양극성장애가 성인의 정신질환이며, 소아의 조증 혹은 경조증 삽화는 매우 드문 현상이라고 여겼다.² 하지만 Kraepelin 등을 비롯한 임상가들에 의해, 소아 청소년기에 양극성장애의 기분 삽화가 관찰된다는 보고가 있었으며, 이후 다수의 연구를 통해, 양극성장애환자의 기분 증상이 상당

부분 그들의 소아, 청소년기에 시작된다는 사실이 알려졌다.^{3,4} 그 결과 양극성장애의 발병에 관련된 학문적 관심이 점차 그들의 사춘기 혹은 그 이전 시기로 옮겨오게 되었으며 이 시기의 양극성장애 삽화의 특성에 대한 연구 결과가 누적되기 시작하였다.

연구자들은 소아 청소년기의 양극성장애 유병률은 성인과 비슷한 수준이며, 기존에도 소아 양극성장애는 존재하였으나 임상가들에 잘 발견되지 않았고 다른 질환으로 오진되고 있었다고 하였다.⁵⁻⁸ 그 이유에 대해서는 아래와 같은 이유를 제시하고 있다. 소아 청소년기의 조증은 성인 양극성장애 환자와는 다르게 다행감을 주 증상으로 호소하지 않으며, 불안정한 정동을 동반한 자극과민성이나 지속적인 분노 폭발로 나타나는 등, 비전형적인 양상을 보이는 경우가 많다.⁹ 또한 첫 삽화가 우울증으로 나타나는 경우가 많고, 성인에서처럼 뚜렷한 삽화를 구분하기 어려운 만성적인 경과를 보이는 경우도 흔해

Received : August 2, 2013 / Revised : September 23, 2013

Accepted : September 29, 2013

Address for correspondence

Bung-Nyun Kim, M.D., Ph.D., Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, 28 Yungun-dong, Chonglo-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel : +82-2-2072-3647, Fax : +82-2-747-5774
E-mail : kbn1@snu.ac.kr

다른 기분장애로 진단되곤 한다는 것이다.¹⁰ 또한 다른 정신 질환과의 공존율이 높은 점도 진단을 어렵게 하는데, 소아 청소년 양극성장애의 기타 정신질환 공존율은 약 50%에 달하며 특히 행동장애, 주의력 결핍/과잉행동장애(attention deficit/hyperactivity disorder 이하 ADHD)의 공존율이 높으며, 우울증, 불안장애, 정신지체도 흔히 동반된다.^{10,11}

양극성장애의 초기 임상양상에 대한 연구가 진행되면서 연구자들은 환자의 초기 삽화의 극성이 환자들의 예후와 연관되어 있다는 보고를 하였다. 첫 정동삽화가 조증, 경조증 삽화인지, 혹은 우울 삽화인지에 따라 환자의 경과와 예후에 차이가 보인다는 것이다. 이에 따르면 첫 삽화가 우울 삽화로 시작되었을 때 급속 순환형 경과(rapid cycling course)가 더욱 흔하며^{12,13} 삽화의 재발 빈도가 높고¹⁴ 우울 삽화가 반복될 가능성이 높으며¹³⁻¹⁶ 자살 시도도 더욱 흔하게 나타난다.^{12-14,17} 따라서 이들은 양극성장애의 첫 삽화가 환자의 예후를 예측할 수 있는 주요한 인자 중 하나라고 주장하였다.

하지만 기존의 양극성장애 첫 삽화 극성과 예후와의 연관성에 관련된 연구들은 성인기에 진단된 양극성장애 환자들을 대상으로 하였고, 연구에서 분석한 첫 삽화 역시 대부분 성인의 삽화를 대상으로 분석하였다. 결과적으로 연구에 참여한 시점과 과거 첫 삽화간의 사이의 시간 간격이 짧게는 평균 13년에서 길게는 평균 25년에 이르러 회상편향(recall bias)을 피할 수 없었다.^{12-14,16-18} 이러한 회상 편향을 줄이기 위해서는 소아 청소년기의 양극성장애 환자를 대상으로 한 연구가 이상적이나 아직까지 소아 청소년을 대상으로 첫 삽화의 극성과 예후의 연관성을 분석한 연구가 진행된 적이 없었다.

본 연구의 목적은 소아 청소년 양극성 장애 환자들의 첫 삽화 극성과 그들의 예후와의 연관성을 알아보고자 하는 것이다. 이를 위해 우리는 소아 청소년기에 양극성장애를 진단받아 청소년 보호병동에 입원한 환자를 대상으로 연구를 진행하였다.

방 법

본 연구에서는 행동 혹은 정서상의 문제로 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 소아 정신건강의학과 병동에 입원한 만 6세 이상 18세 이하의 소아 청소년 양극성장애 환자들을 대상으로 환자들을 대상으로 그들의 의무기록을 검토하였다. 서울대학교 병원 소아 정신건강의학과 병동은¹⁹ 병상의 보호 병동으로 소아, 청소년만을 입원대상으로 하고 있으며 검토에 포함된 환자군 역시 보호병동 입원치료 대상이 되는 정서, 행동 혹은 정신병적 증상의 치료를 위해 입원한 환자들이었다. 소아 정신건강의학과 인증 전문의, 정신건강의학과 전공의,

임상심리 전문가를 포함한 의료진이 병동 내 경과관찰, 신경심리검사, 임상적 면담을 시행한 뒤 의무기록을 작성하였고 이후 의무기록 검토 시점에서 소아 정신건강의학과 인증 전문의에 의해 환자의 최종적인 주 진단명과 부 진단명을 재 검토하였다. 이때 주 진단명이 DSM-IV 진단기준¹⁹에 근거, 1형 양극성장애(bipolar I disorder), 2형 양극성장애(bipolar II disorder) 혹은 달리 분류되지 않는 양극성장애(bipolar disorder not otherwise specified)로 진단 된 환자들의 의무기록이 연구에 포함되었다. 연구자들의 토의 끝에 본 연구가 의무기록 검토를 통한 후향적 연구이며 환자에게 피해를 줄 가능성이 희박하다 판단하여 추후 서면 동의는 받지 않았다.

환자의 첫 기분 삽화의 임상 양상 역시 입원 과정에서 평가되었다. 입원 당시 시점이 환자의 첫 기분삽화인 경우 주치의가 환자의 삽화의 극성을 평가 하였고, 입원 이전 시점에 환자가 첫 기분 삽화를 경험한 경우 기존 의무기록과 환자, 보호자 면담을 통해 첫 삽화의 극성을 평가하였다. 단 소아 청소년 양극성장애의 경우 성인에서처럼 뚜렷한 조증 삽화가 나타나는 경우가 드물고, 비전형적인 경과를 보이는 경우가 많은 점을 감안하여 첫 삽화로 조증, 경조증 그리고 흔재성 삽화로 시작한 집단(Manic onset 이하 MO)과 우울삽화로 시작한 집단(Depressive onset 이하 DO)으로 구분하였다.

의무기록 검토를 통해 각 집단 별 환자의 인구학적 정보와 임상양상에 대한 정보를 수집하였다. 환자의 성별과 입원 시 연령, 기분장애 발병연령, 양극성장애 진단 연령, 지능, 입원기간, 입원 전 치료 경험, 양극성장애와 기타 정신건강의학과 질환의 가족력에 대한 정보를 얻었다. 환자의 지능은 입원 당시 임상심리전문가에 의해 한국교육개발원 웨슬러 지능검사(KE-DI-WISC-R)²⁰로 평가하였으며 가족력은 입원 당시 부모의 보고를 바탕으로 평가하였다.

입원 시 주치의의 평가 및 퇴원 이후 외래에서의 주치의 평가기록을 통해 환자들의 치료의 반응 및 예후에 대한 정보를 얻었다. 퇴원 시점에서의 치료반응, 퇴원 후 재입원 횟수, 자살 시도 횟수, 경과의 양상[삽화성 경과 혹은 만성적 경과(episodic/chronic course)], 약물 순응도를 평가하였다. 퇴원시점의 치료 반응은 주치의가 Clinical Global Impressions Scale-Improvement(CGI-I)[1=very much improved ; 7=very much worse]²¹로 평가하였고, 퇴원 이후 외래관찰을 통해 기간 동안의 재입원 횟수에 대한 정보를 얻었다. 경과의 양상은 임상증상의 뚜렷한 악화가 최소 7일 이상 유지되고, 증상이 환자의 발병 이전 수준으로 호전되는 기간이 한달 이상 지속되는 경우 삽화성 경과를 보이는 것으로 평가하였으며, 환자가 뚜렷한 삽화를 보이지 않거나 첫 삽화 이후 증상이 발병 이전 수준으로 회복되지 않는 경우 만성적 경과를 밝는 것으로 평

가하였다. 약물 순응도는 주치의의 외래 인터뷰 및 환자 및 보호자의 보고를 통해 평가하였으며, 외래 관찰 중 환자의 투약 거부로 실제 투약이 이루어지지 않은 경우가 존재할 경우 약물 불순응 환자로 구분하였다. 또한 본 연구는 서울대학교병원의 윤리위원회(Institute Review Board, 이하 IRB)에서 승인을 받았다.

모든 통계 분석은 SPSS(version 19.0 SPSS inc. Chicago IL.)를 사용하였다. 연속변수에 대해서는 독립표본 T검정을 범주형 변수에 대해서는 Chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 사용하였다. 통계적 유의도는 0.05 미만으로 지정하였다.

결 과

대상군의 인구학적 특성 및 임상양상(Table 1)

총 66명의 소아, 청소년 양극성장애 환자의 기록을 분석하

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants

	Number (%)
Sex (male)	36 (54.5)
Family history of psychiatric disease	31 (46.9)
Family history of bipolar disorder	12 (18.2)
Treatment experience before admission	57 (86.4)
Polarity of first episode	
Manic/Hypomanic/Mixed	21 (31.8)
Depressive	45 (48.2)
	Mean (SD)
Age at admission	13.71 (2.49)
Duration of admission (weeks)	9.08 (5.01)
Age at first mood episode	11.35 (2.82)
Age at first diagnosis of psychiatric disease	11.80 (3.24)
Age at first diagnosis of bipolar disorder	13.62 (2.46)
Intelligence (IQ)	98.73 (17.45)
Duration of follow up (months)	15.89 (14.18)
Readmission after discharge	0.39 (0.62)

Table 2. Comparison of clinical characteristics between two groups

	DG (45) Mean (SD)	MG (21) Mean (SD)	t	p
Age at admission	13.91 (2.24)	13.29 (2.95)	0.951	0.345
Duration of admission (weeks)	8.87 (4.50)	9.52 (6.05)	-0.494	0.623
Intelligence (IQ)	98.02 (18.46)	100.44 (15.03)	-0.493	0.624
Age at first mood episode	11.36 (2.54)	11.33 (3.41)	0.300	0.976
Age at first diagnosis of Bipolar disorder	13.80 (2.27)	13.24 (2.84)	0.862	0.392
Duration of follow up period after discharge (months)	15.40(13.63)	16.95 (15.58)	-0.412	0.682
	N (%)	N (%)	χ^2	p
Sex (male)	22 (48.89)	14 (66.67)	1.825	0.177
Family history of Bipolar disorder	8 (17.78)	4 (19.05)	0.51	0.822
Coexistence of DBD	19 (42.22)	2 (9.52)	7.057	0.008

DG : depressive group, MG : manic group, SD : standard deviation, N : numbers, DBD : disruptive behavior disorder

였다. 이중 남자는 36명(54.5%), 여자는 30명(45.5%)이었다. 입원시점 평균 연령은13.7±2.49세였으며, 평균 지능지수는 98.73±17.45였다. 이중 57명(86.4%)이 기존 정신건강의학과적 치료 경험이 있었으며 31명(47.0%)이 일차 친족 안에 정신건강의학과적 가족력을 가지고 있었고 12명은(18.2%) 양극성장애의 가족력이 있었다. 평균적으로 11.35±2.82세에 첫 기분 삽화가 나타났다. 정신건강의학과 첫 방문 연령은 평균 11.8±3.24세, 양극성장애를 첫 진단 받은 연령은 13.6±2.46세였다. 평균 9.1±5.0주 동안 입원치료를 받았고 퇴원 후 추적기간은 15.9±14.18개월, 퇴원 후 재 입원 횟수는 평균 0.4±0.6회였다. 첫 삽화의 극성이 우울삽화인 경우(DO)가 45명(68.2%) 조증, 경조증 혹은 혼재성 삽화를 보인 환아(MO)가 총 21명(31.8%)이었다.

첫 삽화의 극성에 따른 인구학적 특성, 임상 양상의 비교 (Table 2)

환자군을 첫 삽화의 극성에 따라 첫 삽화가 우울삽화인 집단(DO)과 조증, 경조증 혹은 혼재성 삽화인 집단(MO)으로 구분하였다. 양 집단의 입원 당시 연령, 입원기간, 지능지수, 기분 증상 발병연령, 양극성장애 진단연령, 양극성장애 가족력 여부, 퇴원 후 추적관찰기간은 양 집단에서 유의한 차이가 발견되지 않았다. 성별의 경우 MO집단이 DO집단에 비해 높은 남아 비율을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 입원 시 평가한 환아의 동반진단의 중 파탄행동장애(disruptive behavior disorder)가 동반된 경우가 총 21명 있었고 그 중 19명이 DO 집단에 속해있어 양 집단간의 유의한 차이가 있었다(p=0.008).

첫 삽화의 극성에 따른 예후 비교(Table 3)

양 집단의 외래 경과 관찰 기간 중 자살시도 유무 비율에 유의한 차이가 보였다. DO집단에서 경과 관찰 중 자살 시도를 한 환아의 수는 14명(31.1%)으로 MO집단의 1명(4.8%)과 유

Table 3. Comparison of prognosis between two groups

	DG (45) Mean (SD)	MG (21) Mean (SD)	t	p
CGI-I	1.73 (0.65)	1.71 (0.64)	0.111	0.912
Readmission after discharge	0.41 (0.63)	0.33 (0.59)	0.463	0.645
	N (%)	N (%)	χ^2	p
Compliance of medication	25 (61%)	13 (76.5%)	1.277	0.258
Suicidal attempt	14 (31.1%)	1 (4.8%)	5.660	0.017
Episodicity	36 (80%)	9 (42.9%)	9.105	0.003

N : numbers

의한 차이를 보였다(OR : 9.0 p=0.017). 또한 외래경과 양상도 양 집단에 유의한 차이가 있었는데 DO집단의 경우 총 36명(80%)의 환자가 삽화성 경과를 보인 반면, MO집단은 총 9명(42.9%)이 삽화성 경과를 보였다(p=0.003). 즉 MO집단에서 만성 경과를 보인 환자의 비중이 높았다. 이에 MO집단을 초발 삽화의 극성에 따라 세분하면 초발 삽화가 조증 삽화인 12명 중 5명, 경조증 삽화인 4명 중 4명, 혼재성 삽화인 7명 중 1명이 만성 경과를 보였으며(p<0.001) 세부 집단 별 경과 관찰 기간은 조증 삽화 집단 18.42±11.68개월 경조증 삽화집단 23.50±27.84개월 혼재성 삽화 집단 10.14±9.42개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.323). 그 외에 입원치료 반응 및 퇴원 후 재입원 횟수는 MO집단과 DO집단 간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

연구를 통한 주요 발견 점은 다음과 같다. 1) 소아 청소년 양극성 장애 환자에서 초발 삽화가 우울삽화로 나타난 경우(DO집단), 초발 삽화가 조증, 경조증, 혹은 혼재성 삽화로 시작한 환자(MO집단)에 비해 자살 시도 빈도가 높았다. 2) 초발 삽화가 우울삽화로 나타난 경우(DO집단) 경과 관찰 기간 동안 삽화성 경과를 보이는 경우가 많았다. 3) 초발 삽화가 우울 삽화로 시작된 집단(DO집단)에서 파탄행동장애가 동반되어 있는 경우가 많았다.

DO집단에서 MO집단에 비해 자살시도 빈도가 높게 나타난 것은 이전의 연구 결과와 일치한다. Perugi 등¹²이 그들의 연구를 통해 첫 삽화가 우울삽화로 시작한 양극성장애 환자에서 자살시도 빈도가 높게 나타난다는 보고를 한 이후, 다수의 연구자들이 이와 유사한 보고를 하였다.^{13,14,17} 우울삽화로 시작한 양극성장애 환자는 이후 기분삽화 중 우울 삽화의 빈도가 높고, 우울삽화기간에 양극성장애 환자의 자살위험도가 높아지므로, 결과적으로 첫 기분삽화로서의 우울 삽화가 이후의 높은 자살 시도율과 연관성이 있는 것으로 보인다.¹³⁻¹⁶ 소아 청소년 양극성 장애에서도 성인에서와 같은 경향을 보

였다.

본 연구에서 조증, 경조증 및 혼재성 삽화로 시작한 소아 양극성장애 환자들이 우울 삽화로 시작한 환자들에 비해 보다 만성적인 질병 경과를 보였다. 연구자들에 따라 '만성적' 경과에 대한 정의가 상이하어 그대로 적용하기 어려운 바가 있으나, Perugi 등¹²의 연구에서, 기분 삽화가 뚜렷한 호전 없이 2년 이상 지속되는 경우를 만성적 경과를 밟는 것으로 정의하여 본 연구와 유사하게 정의하였으며, 이 경우 첫 삽화가 혼재성 삽화를 보이는 환자군에서 만성적인 질병 경과를 보이는 비율이 높다고 보고 하였다. 본 연구의 경우 MO 집단을 첫 삽화의 극성에 따라 세분하여 분석하였을 때 이와 유사한 경향을 보였다. 하지만 분석에 포함된 환자 수가 부족하여 향후 더 큰 표본을 이용한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

마지막으로 우울삽화로 시작한 양극성장애 환자에서 파탄행동장애의 공존율이 상대적으로 높았다. 파탄행동장애의 경우 소아 청소년 양극성 장애와 높은 공존율을 보인다고 알려져 있다. 조증, 경조증, 혹은 혼재성 삽화로 시작한 양극성 장애 환자의 경우 파탄행동장애 환자에서 나타나는 충동성, 산만함 등의 정신병리가 조증, 혹은 경조증 삽화에 의한 것으로 여겨지면서 파탄행동장애의 진단이 배제 되었을 가능성이 있다. 기존 연구를 통해서도 소아기 발병 조증의 경우 다행감과 과대망상이 흔히 나타나지 않아 파탄행동장애와의 감별진단이 어렵다는 주장도 있었다.²²

본 연구는 다음과 같은 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째로 본 연구는 대학병원 보호병동에 입원한 환자를 대상으로 하였기 때문에 상대적으로 증상이 심하고 약물에 반응이 좋지 않았던 환자가 선택적으로 포함되었을 가능성이 높다. 따라서 모든 소아청소년 환자를 대상으로 일반화하여 적용하는데 한계가 있다. 또한 다수의 공존질환을 가진 환자군이 포함되어, 실제 연구 결과가 공존질환에 의한 결과인지 양극성장애만의 특징인지 구분하기 어렵다. 하지만 소아 양극성 장애의 경우 높은 공존 질환율을 보여 소아 양극성 장애 만을 충족시키는 환자군을 모집하기 어려운 면이 있다.

둘째로 비교적 짧은 추적관찰 기간이 문제가 된다. 본 연구

에서 모집된 환자군의 추적기간은 평균 15.89±14.18개월이었으며, 대부분 소아, 청소년기에 한정되어 있다. 소아의 양극성 장애가 성인기까지 연결되는 경향을 보인다는 점을²³ 감안할 때 장기 예후에 대한 평가를 위해 성인기에서의 추가적인 경과 관찰이 필요할 것으로 보인다.

마지막으로 본 연구는 과거 의무기록과 환자, 보호자의 보고를 통해 과거의 기분 삽화를 후향적으로 검토한 연구로서 회상편향(recall bias)가 존재한다. 다만 기존 연구에서 첫 기분삽화와 연구에 참여한 평균 시간간격이 최소 10년 이상 있었던 데 비해, 본 연구의 경우 평균 2.35년으로 상대적으로 회상 편향에 의한 오류의 가능성이 낮을 것으로 예상된다. 이 외에도 연구 대상에 대한 평가가 대부분 평가도구가 아닌 임상적 평가 위주로 구성되어 있고, 약물 순응도 평가도 환자와 보호자의 보고로 이루어진 점 역시 제한적이다.

결론

본 연구는 양극성장애 첫 기분삽화 극성에 따른 단기 예후 차이를 소아 청소년 양극성 장애 입원 환자를 대상으로 분석한 연구이다. 그 결과 첫 기분 삽화가 우울삽화로 시작한 환자들에서 자살시도의 비율이 높고 삽화성 경과를 보이며, 파탄 행동장애가 동반되어 있는 경우가 많았다. 단일 보호병동에서 시행한 소규모의 연구라는 제한점이 있으나, 소아 청소년 양극성 장애에서의 첫 기분삽화의 극성을, 성인에서와 마찬가지로 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자로 활용할 수 있는 가능성을 제시한 점에서 의의가 있다. 향후 보다 넓은 범위의 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 소아 청소년·양극성장애·첫 기분 삽화 극성·단기 예후.

REFERENCES

- Duffy A. Does bipolar disorder exist in children? A selected review. *Canadian Journal of Psychiatry* 2007;52:409-417.
- Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995;34:454-463.
- Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003;160:1636-1642.
- Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1104-1111.
- Weller RA, Weller EB, Tucker SG, Fristad MA. Mania in prepubertal children: has it been underdiagnosed? *J Affect Disord* 1986;11:151-154.
- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DM-DA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-294.
- Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984;14:145-149.
- Carlson GA, Fennig S, Bromet EJ. The confusion between bipolar disorder and schizophrenia in youth: where does it stand in the 1990s? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:453-460.
- Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *Journal of Clinical Psychiatry*;1994.
- Caron C, Rutter M. Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:1063-1080.
- Kim BN, Cho SC. How can we tell the difference between bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder? Park WM, Jon DI, et al. *bipolar disorder*. Seoul: Sigmappress;2009. p.423-424.
- Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-18.
- Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-437.
- Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord* 2011;129:39-46.
- Perlis RH, Delbello MP, Miyahara S, Wisniewski SR, Sachs GS, Nierenberg AA, et al. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biol Psychiatry* 2005;58:549-553.
- Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord* 2009;11:82-88.
- Chaudhury SR, Grunebaum MF, Galfalvy HC, Burke AK, Sher L, Parsey RV, et al. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder? *J Affect Disord* 2007;104:245-250.
- Kassem L, Lopez V, Hedeker D, Steele J, Zandi P, Bipolar Disorder Consortium NGL, et al. Familiality of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1754-1759.
- Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Pub;2000.
- Park K, Yoon J, Park H, Park H, Kwon J. Development of the Korean Educational Development Institute Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (KEDI-WISC-R), individual intelligence test for Korean children. Korean Educational Development Institute, Seoul; 1986.
- Connors C, Barkley R. Rating scales and checklists for child psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin* 1985;21:809.
- Biederman J, Faraone SV, Chu MP, Wozniak J. Further evidence of a bidirectional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38:468-476.
- Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Archives of General Psychiatry* 2008;65:1125.