

소아청소년 우울증에서의 환경적 위험 인자들과 임상적 의미

이 문 수

고려대학교 의과대학 구로병원 신경정신과학교실

Environmental Risk Factors for Children and Adolescents Suffering from Depressive Disorder : Clinical Aspects

Moon-Soo Lee, M.D.

Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

This summary of literature during the past year reviews published studies relating to risk factors for depressive disorders in children and adolescents. Risk factors include environmental toxins, socio-environmental, and genetic factors. As depression has a complex, multifactorial causal mechanism, it is likely that the accumulation and/ or interaction among multiple risk factors lead to depression. Findings related to the result of toxin exposure have been difficult to interpret given that risk factors tend to interact and that higher mental functions are not easily measurable. However, some findings have been consistent. Clinical research data has also shown that the risk for negative outcomes may be modified both by genetic and environmental factors through a gene environment interplay mechanism.

KEY WORDS : Child · Adolescent · Toxin · Risk Factor · Depressive Disorder · Gene · Environment.

서 론

아동기에서의 정신건강문제는 아동기에만 그치는 것이 아니라 성장하여 성인이 되어서의 정신 건강에도 영향을 미치기 때문에 그 중요성이 점차 크게 인식되고 있다. 이러한 정신건강 문제들 중에서 우울증의 경우 16세까지의 누적 유병률(cumulative prevalence)이 9.5%에 달할 정도로 높은 질환이다.¹⁾ 또한 우울증이 발생한 후 5년 이내에 70%의 소아청소년들은 재발을 경험한다.²⁾ 따라서 이렇게 높은 유병률을 조절할 수 있다면 이는 사회경제학적, 공중보건학적으로도 큰 이득을 가져올 수 있을 것이다. 이처럼 소아청소년의 우울증이 중요하기 때문에 이에 영향을 미치는 여러 가지 인자들에 대한 관심이 커지게 되었다. 위험 인자(risk factor)들은 원인 기전(causal mechanism)들과 구분할 필요가 있다. 위험 인자들은 이러한 인자들이 어떻게 해서 해당 질병의 발

병률을 높이는 지 그 과정을 설명하여 주지는 못하지만, 특정 질병에 선행하여서 질병의 발생빈도를 증가시킨다.³⁾ 이는 이미 타고 나서 노출 여부를 어찌할 수 없는 고정된 위험인자-예를 들면 성, 유전형 등-들과 그 노출 정도에 변화를 줄 수 있는 유동성 위험 인자로 구분이 가능하다. 우울증에 영향을 미치는 것으로 알려진 위험 인자들로는 성,⁴⁾ 유전자,⁵⁾ 부모의 우울증,⁶⁾ 정동증상과는 독립적인 정신병리로서의 불안, 역치 하의 우울증상들,⁷⁾ 신경생물학적 조절 이상,⁸⁾ 기질/성격, 부정적 인지, 자기 조절 및 대처에서의 문제들, 스트레스가 되는 생활 사건들 및 대인관계에서의 어려움⁹⁾들이 있다. 각각의 위험 인자들이 어떠한 경우에 우울증의 위험도를 높이는 지에 대해서는 Table 1에 제시되어 있다. 또한 흥미 있는 연구 보고는 청소년기에 발생하는 우울증과 이후의 성인기에 발생하는 우울증 사이에는 원인적으로 서로 구별된다는 연구보고들이 나오고 있고,^{10,11)} 두 다른 시기에 발생하는 우울증 사이에서는 각기 초기 아동기의 위험인자들에서도 차이가 있다는 것이다. 청소년기에 발생하는 우울증 환자의 경우에는 성인기에 발생하는 우울증 환자의 경우보다 더 많은 출생전후기의 손상(perinatal insult), 운동 능력 결손(motor skill deficit), 보호자의 불안정, 가족들에서의 범 죄발생 및 정신병리, 그리고 아동기의 행동 및 사회정서적

접수완료 : 2010년 9월 20일 / 심사완료 : 2010년 10월 11일

Address for correspondence : Moon-Soo Lee, M.D., Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 80 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel : +82.2-2626-3163, Fax : +82.2-852-1937
E-mail : npboard@korea.ac.kr

Table 1. Risk factors for depression in children and adolescents³⁾

Risk factors	General findings
Gender	Rates of depression are greater in females than males
Genes	Depression is heritable, but not inevitable
Parental depression	Offspring of depressed parents are at greater risk for depression compared to offspring of non-depressed parents
Subsyndromal depressive symptoms	Subsyndromal depressive symptoms predict later major depressive disorder
Anxiety	Anxiety tends to precede and predict depression
Temperament/personality	Negative emotionality predicts depression, and may mediate the link between genes and depression
Biology	Depression is characterized by neurobiological dysregulation and left frontal hypoactivation
Negative cognitions	Negative cognitions predict depression, particularly under conditions of stress
Stress and trauma	Recent stress and early adversity predict depression, Depressed persons generate stress
Responses to stress	Maladaptive responses (e.g., rumination, avoidance) mediate and moderate the relation between stress and depression
Interpersonal relationships	Problems in interpersonal relationships (e.g., dysfunctional families, peer rejection) are associated with depression in children and adolescents

문제들을 갖고 있다고 한다.¹⁰⁾ 아동의 우울증에 영향을 미치는 이러한 다양한 인자들은 유전학적, 사회환경적인 인자 및 환경 독성 인자에의 노출로 편의상 구분하여 볼 수 있다. 소아청소년의 우울증에 영향을 미치는 인자들로서 사회 환경 및 유전적인 인자들은 많은 관심을 받아온 반면, 여러 환경에서 접하게 되는 독성물질들의 영향은 중요한 역할을 할 것으로 생각되나 이에 대한 연구보고는 상대적으로 적은 것으로 생각된다.¹²⁾

다양한 화학물질에대한 노출에 의하여 생기는 신경기능의 손상을 경험하는 많은 환자들은 국소적인 신경기능 손상을 뚜렷하게 보이기 보다는 주관적인 호소가 주가 되어서 진단시에 독성 노출을 의심하지 못할 수 있다.¹³⁾ 예를 들어 납에 의하여 발생하는 우울증상의 경우 주의 깊은 평가 없이는 쉽게 오인하기 쉽다. 또한 장기간에 걸친 독성물질들에의 저농도의 노출이 뚜렷하게 단시간 내의 중독 증상으로 나타나기 보다는 덜 뚜렷한 여러 독성 증상들-지적 손상, 행동 문제들, 자연 유산 및 조산-등으로 나타날 수 있다는 것들이 보고되고 있다.¹⁴⁾ 이러한 점들은 임상적으로도 특정 인자가 영향을 미쳤을 가능성을 찾아내는 데에 난점으로 작용한다. 또한 연구에서도 만성적인 인자들의 노출에 의하여 발생할 수 있는 우울증에서 특정 인자가 우울증에 유의한 영향을 미친다는 객관적인 근거들을 연구를 통하여 밝혀 내는 데에는 여러 가지 제약이 있게 된다.

그럼에도 불구하고 일부 연구들에서는 여러 특정인자들이 소아청소년의 우울증에 영향을 미친다고 보고하였으므로, 본고에서는 소아청소년들의 우울증에 영향을 미치는 유전학적, 사회적 및 환경물질과 같은 특정 요인들에 대한 연구들을 소개하고 더 나아가서 임상적인 의미에 대해서 다루어 보도록 하겠다.

본 론

본 논문에서는 편의성을 위하여 각각의 특정 인자들에 대하여 구분하여서 기존의 연구들을 소개하도록 하겠다.

1. 환경적 독성 인자에의 노출과 우울증의 영향

산전 노출이 과연 이후에 태어난 아동에게 어떠한 영향을 주는가에 대한 연구가 많은 관심을 끌고 있다. Williams 등은 임신기간 동안의 약물 사용이 이후에 소아 청소년에서의 정신건강에 어떠한 영향을 미치는가에 대해서 코호트 연구가 이루어진 것들을 체계적으로 조사하여 7개의 종설과 95개의 원저들을 대상으로 분석결과를 보고하였다.¹²⁾ 이 연구에서는 1) 환경에서 노출되는 독소들로 납·폴리염화비페닐 (polychlorinated biphenyl, PCB)·수은, 2) 일반적으로 처방되는 약물들로 항우울제·항경련제, 3) 기타 약물들로 흡연·알코올·마리화나·코카인 등에 대한 연구들을 소개하였다. 이 중에서 마리화나는 미국 시카고에서 행하여진 역학연구인 인간발달 연구계획(Project on Human Development in Chicago Neighborhoods, PHDCN)에서 소아청소년에서의 우울증과의 관련성이 보고되었다. 산전에 마리화나에 노출이 된 아동들은 10~12세 경에 증가된 우울증상을 보였으며, 주의력의 저하가 있어서 이후의 비행행동과 연결되는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾ 마리화나의 경우에는 지능지수보다는 아동의 주의집중력에 영향을 주며 특히 이 영향은 출생 직후보다는 좀 더 시간이 경과하여서 이후의 아동청소년들에서 서서히 우울증상 및 품행에서의 문제 등으로 나타나기 시작한다고 하였다. 산전의 독소에의 노출의 효과를 밝히는 데에는 여러 가지 어려움이 있었으나, 그럼에도 불구하고 여러 연구

결과들을 종합하여 보면, 약물들은 단순히 전반적인 뇌에의 영향의 결과로서보다는 좀 더 특이적인 각 약물 고유의 기전 효과들(mechanism-specific effects)에 의하여 태아에 영향을 주어서 여러 정신과적 증상들을 유발하는 것으로 생각된다.¹²⁾

다른 연구에서는 소아들에서의 납의 신경독성에 대하여 연구 보고가 된 바가 있다. 납은 가장 오래된 독소들 중의 하나이다. 납은 우리 환경에 토양, 대기, 물 등에 정상적으로 존재하는 금속으로 피복재, 합금, 축전지의 극판, 크리스탈 유리, 염화비닐 안정제, 안료, 농약, 살충제, 방사선 차폐제, 탄환 등의 다양한 용도로 사용하여 왔다. 우리나라 환경부에서는 납의 노출경로를 크게 직업성과 비직업성으로 나누고 여기에서 비직업성 납중독에 의한 경로로 납을 포함한 급수관을 통한 급수, 페인트칠이 된 환경에 노출된 경우, 휘발유 등에 의한 공기 흡입, 토양의 오염, 신문지의 연소, 그 외 통조림통, 조리기구 등을 예로 들었다. 이외에도 한약제에 의한 납중독이 임상에서 볼 수가 있는데, 80년대 이후에 국내에서는 직접적인 요인에 의한 중독증은 발표된 바가 없었으며 비직업적 노출의 대부분은 한약에 의한 것이었다고 한다.¹⁶⁾ 이러한 납에 초기에 아동들이 노출이 될 경우에는 사회정서적인 발달에도 영향을 미친다. Sciarillo 등은 201명의 2~5세 사이의 아동들을 대상으로 혈중 납농도와 함께 아동행동평가 척도(Child Behavior Checklist, CBCL) 및 교란 변수로 어머니의 우울정도를 보기 위하여 역학연구센터 우울증 척도(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)를 조사하였다. 이 연구에서는 고농도 노출군-혈중 납 농도 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 이상-이 대조군에 비하여 유의하게 높은 문제행동증후군 총점, 내재화 문제, 외현화 문제 점수들을 보였으며 어머니의 우울의 영향을 통제한 이후에도 문제행동증후군 총점에서의 차이는 유의하게 남아있었다고 한다.¹⁷⁾ 납에의 노출이 아동청소년에서 문제 행동을 증가시키는 것은 확실하지만 이러한 문제행동들이 납의 의한 직접적인 뇌손상에 의하여 나타나는지, 아니면 납에 의한 인지기능의 손상에서 발생하는 여러 문제들에 의하여 이차적으로 발생하는지는 확실하지 않다.¹⁸⁾

소아청소년기의 환경적 독성인자들에 대한 노출은 점진적이면서 소량의 노출도 해로울 수 있다는 특성이 있다. 점진적인 노출에 의하여 장시간에 걸쳐서 발생하기 때문에 개별 환경독성인자들의 우울증에의 직접적인 영향을 확인하기에는 어려움이 있다. 아동에서의 환경 독소에서의 영향을 평가하기 위하여 인위적인 환경에서 실시되는 것이 동물들을 대상으로 하는 발달 신경독성 검사(Testing for developmental neurotoxicity, DNT)이다.¹⁴⁾ 그러나 DNT라는 것은 역

설적으로 이미 사전에 특정 물질이 해롭다는 것이 알려져 있는 경우에 주로 시행되는 관계로 새로운 물질들의 독성이 이 실험을 통해서 밝혀지는 경우는 거의 없다는 한계점이 있다. 또한 이 DNT를 한다고 하여도 이것이 알아볼 수 있는 것은 성체 동물들에서의 아주 대략적인 생리적 변수들-생존여부, 체중, 기관 기능부전-에 대한 결과이기 때문에 이 결과가 인간 중에서도 아동청소년에서, 또한 기분의 변동이라는 아주 미묘한 변화에 대해서 충분한 정보를 제공하여 주는 데에는 한계가 있을 수 밖에 없다. 따라서 동물실험에서는 미묘하게 보일 수 있는 변화이나 실제 아동에서는 그 물질이 임상적으로 중요한 변화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 연구를 통하여 특정 물질에 대한 결론이 나오기는 쉽지 않다.

우울증과의 관련성이 있는 다른 물질들로는 니코틴과 알코올이 있다. 이 물질들은 우울증에의 위험인자로서의 연구 결과들은 제한적이거나, 각기 우울증의 정신병리와의 관련성은 아동청소년에서도 보고되고 있다. Fergusson 등은 16세 청소년 코호트에서의 연구를 통하여, 니코틴 의존과 정동 장애 특히 우울증 간에는 유의한 연관이 있음을 보고하였다.¹⁹⁾ 흡연과 우울증 사이에는 강한 상관성이 있으며 우울증의 정도가 심하여 흡연의 빈도 및 흡연 시작의 가능성도 증가하며, 금연의 가능성은 감소하는 것으로 생각된다.²⁰⁾ Deykin 등의 보고에 따르면 알코올을 포함하는 약물의존이 있는 청소년에서 우울증의 위험도는 유사한 연령대의 다른 청소년들에 비하여 우울증의 빈도가 대략 3배 정도 높았다고 한다.²¹⁾ 국내에서도 음주나 흡연 같은 중독성 물질사용이 청소년 우울과 관련성이 있다는 연구들이 보고된 바가 있다.²²⁾

2. 사회환경적 인자들에의 노출과 우울증에의 영향

사회환경적인 요인들이 우울증에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구들이 있어왔다. Goodyer는 연구결과들을 종합하여 본 결과 약 50%의 청소년기 우울증은 어떠한 급성 생활 사건들이 없이 우울증이 발생을 하였지만, 거의 95%의 청소년기 우울증에서 만성적인 12개월 이상의 장기적인 심리사회적인 문제가 있었다고 하여 사회환경적인 요인들의 중요성을 강조하였다.²³⁾

우울증은 임신한 여성에서는 흔하여 대략 20%에서 영향을 미친다.²⁴⁾ 기존연구에서는 어머니의 산전 우울증이 아동청소년 특히 영유아에서 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구는 많이 보고되고 있다. 우울증 어머니들의 신생아들은 자신의 어머니의 생화학적/생리적 특성들을 닮아서, 증가된 코티솔 농도, 더 낮은 수준의 도파민과 세로토닌 농도, 상대적으로 더 큰 우측 전두엽의 뇌파 활성화 및 더 낮은 미주신경

긴장도를 보인다고 한다.²⁵⁾ 그러나 어떠한 특정 산전 환경 인자들이 니중의 소아청소년에서의 우울증에 영향을 주는가에 대해서는 연구는 아직은 부족하다.

영유아기를 벗어나 이후의 성장기에도 부모의 상실, 이혼, 신체적/성적 학대, 가족 구성원들의 질병이나 사망은 아동청소년의 우울증의 위험인자로 작용한다.²⁶⁾ 방임 및 학대는 단지 우울증의 위험도만 높이는 것이 아니라, 약물 오남용, 파탄 행동, 외상후 스트레스 장애 및 자살 시도의 위험도도 높게 된다.²⁷⁾ 소아에게 가장 중요한 영향을 주는 환경은 가정이고, 이에 따라서 국내에서도 가정환경과 소아우울에 관련된 요인에 관한 연구가 이루어진 바가 있으며, 여기에서는 어머니의 양육태도, 소아의 학업성적, 과거력상의 문제, 성별 등이 소아우울과 관련이 있었다.²⁸⁾ 우울증 부모의 아동들에게서는 정신병리가 발생할 위험성이 높아지고 이러한 가능성이 있는 정신병리 들 중의 하나로 역시 아동들에서도 우울증을 이야기할 수 있다.

3. 유전자와 환경 간의 상호작용과 우울증에 미치는 영향

유전자 자체는 고정된 위험인자에 속한다. 유전적 연관 연구들은 아직까지 강력하고 일관된 유전적 위험인자들을 밝혀 내지는 못하고 있으며, 아직까지는 동물 모델을 만들어내기 위하여 사용할 수 있는 특정 우울증 유전자라는 것을 찾아내지는 못했다. 유전적인 소인은 아마도 환경적인 위험 인자들과 상호작용하여 우울증을 발생시키는 것으로 생각된다.²⁹⁾ 이에 따라서 과거의 인성(nature)이나 양육(nurture)인가의 문제에서 이제는 유전자와 환경간의 상호작용에 의하여 우울증이 발생한다는 개념이 중요하게 되었다.³⁰⁾ 현재 우울증에서의 환경의 중요성을 이야기하게 될 때에, 같은 환경하에서도 개인에 따라서 발병 여부가 달라지기 때문에 이러한 차이를 이해하기 위해서는 내재한 유전적인 특성과 환경과의 연관관계를 보는 것이 중요하다. 유전자가 환경과 서로 관계(interplay)하는 방식에는 유전자-환경 상호작용 (gene X environment interaction, GxE)과 유전자-환경 상관(gene environment correlation, rGE)이 있어서 각기 다른 연구 전략을 취할 필요가 있다. GxE에서는 특정 환경들에 대한 감수성에서의 유전적인 차이점들을 말한다면, rGE에서는 환경과 유전적 위험성들 사이의 상관을 말하는 것으로 유전형에서의 차이가 행동의 경향에서의 차이를 가져오고, 이를 통하여 간접적으로 특정 환경에 대한 노출 정도에도 영향을 미치게 된다는 것이다.³¹⁾

이러한 유전자-환경 상호작용을 다룬 것 중에 대표적인 것으로는 세로토닌 시스템에 대한 것으로 Eley 등의 연구³²⁾가 있다. 여기에서는 377명의 청소년들을 각기 우울증상이

높은 군과 낮은 군, 그리고 환경적 위험성이 높은 군과 낮은 군으로 구분하여서 총 4개의 군을 구성하였고 또한 세로토닌과 관련이 있는 각각의 유전자들 즉, 세로토닌 수송체 관련 전사조절부위(serotonin transporter promoter region, 5HTTLPR), 세로토닌 수용체 2A(serotonin receptor 2A), 세로토닌 수용체 2C(serotonin receptor 2C), 모노아민 산화효소 A형(monoamine oxidase type A, MAOA), 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase)를 유전형을 구분하여 보았다. 이 때에 환경적인 인자들만 놓고 보면, 우울증에 대한 유의한 예측인자가 되지 못하였으나, 여기에 여성 청소년들만을 대상으로 하여서, 5HTTLPR의 유전자형에 따른 분석을 더할 경우에는, 단축형 대립유전자(short allele)가 두 개 있는 군에서는 환경적인 인자들에 따라서 우울증상군의 비율이 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다. 이후에도 아동을 대상으로 한 Kaufman의 연구에서도 부정적 생활 경험에 뒤이은 우울증의 발병과 5HTTLPR의 유전형 사이에 관련성이 있음이 보고되었다.³³⁾

Kaufman 등에 의한 또 다른 연구³⁴⁾에서는, 109명의 학대 경험이 있는 아동들과 87명의 학대경험이 없는 아동들 사이에 비교를 하였으며, 여기에서는 두 가지 뇌유래 신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)와 5HTTLPR의 유전형을 조사하였으며, 또한 각 아동들에서의 정신과적 증상들과 사회적 지지에 대한 정보를 얻었다. BDNF 유전자에서 met allele이 있으면서, 5HTTLPR에 short allele이 두 개 있을 때에 학대 경험이 있는 아동과 학대 경험이 없는 아동 사이에서는 우울증 척도에서의 점수 차이가 확실하였다. 여기에 사회적 지지에 관한 변수를 추가하여 분석을 하였을 때, 학대 경험이 있는 아동에서 사회적 지지를 받았을 경우에는 유전형에 상관없이 일반 대조군과 우울증 점수가 유사하였으나, 학대 경험이 있는 아동이 사회적 지지가 빈약하였을 경우에는 BDNF 유전자에서 met allele이 있으면서, 5HTTLPR에 short allele이 두 개 있을 때에 특히 우울증 척도 점수가 가장 높았다. 즉, BDNF, 5HTTLPR 유전자 및 학대의 경험 간에는 유의한 상호작용이 있었고, 추가로 사회적 지지까지 분석에 포함시켰을 때에는 역시 사회적 지지가 우울증에 유의한 차이를 가져오는 인자가 되어서 사회적 지지가 유전적 및 환경적 인자들에 의한 정신병리적 우울증에의 이환 위험성에 대하여 보호역할을 한다는 것을 보여주고 있다.

다른 신경전달물질 체계에 관한 연구들로는 모노아민 시스템에 관한 것이 있는데, 기존의 연구들에서는 성인에서 아동기의 부정적인 경험이 성장 이후에 성인의 정신병리로 이어지는 데에 MAOA 유전자의 촉진염기서열 영역 다형성

(promoter region polymorphism)의 영향을 받는다고 하였다.³⁵⁾ Kim-Cohen 등은 이 연구의 대상을 아동으로 확대하였다.³⁶⁾ 이 연구에서는 975명의 7세 남아들에서 아동기의 신체적 학대 경험 여부, 아동의 정신건강 지표 및 MAOA promoter region polymorphism을 조사하여 아동기의 학대 경험 여부가 아동의 정신 건강 지표에 미치는 영향에 MAOA promoter region에서의 다형성이 관여하는 지를 보았다. 이 연구에서도 역시 MAOA 활성도가 낮은 군에서 각기 아동의 정신 건강 지표 중 반사회성, 주의력 문제 및 정서적 문제의 하부 척도 점수가 상승한 것을 볼 수 있었다. 이처럼 학대 경험이 있는 아동에서 정신병리의 발생에 MAOA의 다형성이 영향을 미치고 있었고, 이러한 영향은 성인기 이전에 확대와 시간 간격이 가까운 아동기에서도 이미 나타나고 있는 것을 볼 수 있었다. 또한 이 연구 자료를 기존의 성인에서의 연구 데이터와 함께 메타 분석도 하였는데, 역시 이러한 관련성은 특히 남성군에서 더 두드러지게 나타났다고 한다.

결론

다양한 환경 인자들과 소아청소년의 우울증 간의 관련성에 대한 연구가 있어왔다. 구체적인 환경 독소들과 우울증 간의 관련성에 대해서는 아직까지 특이적인 인자들에 의한 결과들이 제시된 것은 부족하며 이는 장기간에 걸친 노출에 의하여 발생하고, 우울증이라는 뇌에서의 정신병리적 현상을 평가하는 것이 다른 기관에서의 기능 이상을 진단하는 것보다 더 복잡하다는 특성과의 관련이 있다. 이러한 환경적인 요인이 영향을 미치는 데에는 소아청소년에 내재한 유전형이 중요한 역할을 하며 이 역할에 대해서는 점차 구체적인 연구결과들이 보고되고 있다.

중심 단어 : 소아 · 청소년 · 독소 · 위험인자 · 우울증 · 유전자 · 환경.

References

- 1) Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-844.
- 2) Rao U, Ryan ND, Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Kaufman J, et al. Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:566-578.
- 3) Garber J. Depression in children and adolescents: linking risk research and prevention. *Am J Prev Med* 2006;31:S104-125.
- 4) Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 1998;107:128-140.
- 5) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-1562.
- 6) Beardslee WR, Versage EM, Gladstone TR. Children of affectively ill parents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:1134-1141.
- 7) Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997;45:5-17.
- 8) Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894-902.
- 9) Abela JR, Hankin BL, Haigh EA, Adams P, Vinokuroff T, Trayhern L. Interpersonal vulnerability to depression in high-risk children: the role of insecure attachment and reassurance seeking. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005;34:182-192.
- 10) Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, Fombonne E, Poulton R, Martin J. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 215-222.
- 11) Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry* 2001;49:980-1001.
- 12) Williams JH, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:243-253.
- 13) Hartman DE. Missed diagnoses and misdiagnoses of environmental toxicant exposure. *The psychiatry of toxic exposure and multiple chemical sensitivity. Psychiatr Clin North Am* 1998;21: 659-670.
- 14) Lanphear BP, Vorhees CV, Bellinger DC. Protecting children from environmental toxins. *PLoS Med* 2005;2:203-208.
- 15) Caldwell BM, Bradley RH. Home observation for measurement of the environment (HOME), Revised Edition. Project on Human Development in Chicago Neighborhoods. Little Rock: University of Arkansas;1984.
- 16) Kim JY, Kim JH, Kim HW, Roh JH, Lee KH, Cheon BC, et al. A review of lead poisoning cases reported for recent 30 years in Korea. *Kor J Med* 2004;66:617-624.
- 17) Sciarillo WG, Alexander G, Farrell KP. Lead exposure and child behavior. *Am J Public Health* 1992;82:1356-1360.
- 18) Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 2003;126:5-19.
- 19) Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1043-1047.
- 20) Saban A, Flisher AJ. The Association Between Psychopathology and Substance Use in Young People: A Review of the Literature. *J Psychoactive Drugs* 2010;42:37-47.
- 21) Deykin EY, Buka SL, Zeena TH. Depressive illness among che-

- mically dependent adolescents. *Am J Psychiatry* 1992;149:1341-1347.
- 22) **Byoung Duk S.** A study on the multi-dimensional variables influencing adolescents' depression. *J Kor Counc Child Rights* 2009; 13:481-510.
- 23) **Goodyer IM.** Emanuel Miller Lecture: early onset depressions--meanings, mechanisms and processes. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:1239-1256.
- 24) **Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, Barry KL.** Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:373-380.
- 25) **Field T, Diego M, Hernandez-Reif M.** Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav Dev* 2006; 29:445-455.
- 26) **Paykel ES.** Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*:2003. p.61-66.
- 27) **Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM.** Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1490-1496.
- 28) **Park JS, Choi YM, Lee JH.** Studies on Factors Involved in Children's Depression-Especially on Home Environment, Rearing Attitude, School Achievement. *Kor J Neuropsychiatr Assoc* 1995;34: 1485-1491.
- 29) **Caspi A, Moffitt TE.** Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7: 583-590.
- 30) **Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG, Banaschewski T, Sonuga-Barke EJ, Rietschel M, et al.** From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:199-210.
- 31) **Silberg J, Rutter M, Neale M, Eaves L.** Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry* 2001;179:116-121.
- 32) **Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al.** Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004; 9:908-915.
- 33) **Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, et al.** Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17316-17321.
- 34) **Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al.** Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006;59:673-680.
- 35) **Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al.** Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-854.
- 36) **Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al.** MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006;11:903-913.