

전반적 발달지연 환자의 조기 발견 및 정밀 평가

국민건강보험 일산병원 소아청소년과

정희정

Global Developmental Delay (GDD): Early Detection & Evaluation

Hee Jung Chung, MD, PhD

*Departments of Pediatrics,
National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Developmental disability is one of the most common health problems in children, with a prevalence of 5-10% of all children. However, early detection is difficult. In Korea, the National Health Screening Program for Infants and Children has been implemented nationwide since November, 2007. This program includes developmental screening tests. As a result, infants and children with developmental problems are found earlier. Conditions with developmental components are termed neurodevelopmental disorders (NDD), and include congenital visual and hearing impairments, major motor delay (MD), cerebral palsy (CP), developmental language disability (DLD), global developmental delay (GDD), autistic spectrum disorders (ASD), intellectual disability (ID), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and learning disabilities (LD). The purpose of this article is review precise diagnoses and follow-up management protocols of patients with GDD, who are referred to developmental clinics after developmental screening in the National Health Screening Program for Infants and Children. The diagnostic protocol is roughly divided into three stages. The first step is to judge whether a confirmative developmental evaluation is needed after a development specialist examined the patient (step 1). NDD is then diagnosed, as appropriate (Step 2), through confirmative developmental tests. In the final step (step 3), visual acuity and hearing tests are performed, and a specific test is conducted when a specific etiology for GDD is suspected. If a specific etiology is not suspected, results from Steps 1 and 2 are used for diagnosis. The goal of early detection, early treatment, and better prognosis of NDD can be achieved through this protocol, which allows treatment to proceed continuously at every stage of diagnosis regardless of whether the underlying etiology is identified.

Key Words: Diagnostic protocol, Global developmental delay(GDD), Neurodevelopmental disorders(NDD)

서 론

발달장애(developmental disability)는 소아에서의 가장 흔한 건강문제의 하나로 전체소아의 약 5-10% 정도에서 발생하는 높은 유병률을 보이는 질환이나^{1,2} 이러한 발달장애를 조기에 발

견하는 것은 쉽지 않다. 아주 심한 발달장애가 아니면 영아기나 유아기에는 잘 드러나지 않으며, 특히 자폐장애나 행동장애, 정서장애 등은 3-4세 이전에는 발견하기 힘들어 조기에 진단하기 어렵다. 발달장애의 조기 진단이 매우 어려움에도 불구하고 조기교육이나 재활 서비스 등 적절한 조기 관여(early intervention)를 함으로써 이들에게서 초래될 수 있는 장기적인 장애를 최대한 줄일 수 있기 때문에 변화가능성이 높은 결정적 시기(critical period)에 발달장애를 조기 발견하는 것은 매우 중요하다.³

비정상적인 발달에는 발달 지연(developmental delay), 발달 이탈(developmental deviance), 발달 분리(developmental dissociation) 등이 있다. 연령이 증가됨에 따라 단계적으로 일정하게 신체기능을 획득해 나가지 못하는 경우, 특히 발달의 속도가

책임저자: 정희정
10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100
국민건강보험 일산병원 소아청소년과
전화: (031)900-0530, 팩스: (031)-900-0343
E-mail : agathac@nhimc.or.kr
* 본 연구는 질병관리본부 정책연구 연구비 지원으로 이루어졌음
(2015-E33008-00).

평균 기대연령보다 늦어지는 것을 발달 지연이라 하고, 발달의 5대 영역(대근육 운동, 소근육 운동, 언어, 인지, 사회성) 중 한 가지가 다른 영역에 비해 훨씬 뒤지는 경우를 발달 이탈이라 하며(예: 뇌성마비 환자에서 운동 발달이 다른 영역의 발달보다 훨씬 뒤지는 것), 발달이정표의 순서를 건너뛰거나 순서가 뒤바뀌는 것(예: 강직성 하지 마비의 경우 목과 상체의 근 긴장도가 발달하기 전에 하지의 긴장도가 먼저 발달되는 것)을 발달 분리라 한다. 발달 장애란 일정 간격으로 추적관찰 할 경우 심각한 발달지연이 계속되거나, 발달 분리나 이탈 등의 발달 왜곡이 나타나는 경우를 일컬으며, 매우 다양한 범주의 질환들을 포함하는데 이러한 질환들을 신경발달질환(neurodevelopmental disorders)이라 한다.

신경발달질환의 진단은 발달의 5대 중요한 영역 중 주로 어느 영역의 발달에 심각한 발달지연이 있느냐에 따라 달라지며, 심각한 발달지연이란 또래의 평균 기대연령에서 표준편차의 두 배수 이상 지연된 수준을 의미한다. 두 가지 이상 발달영역의 심각한 지연이 관찰될 때 전반적 발달지연(global developmental delay, GDD), 주로 운동영역의 심각한 발달지연이 관찰될 때 운동발달지연(predominantly motor delay, MD), 운동영역의 지연과 함께 자폐나 근 긴장도의 이상이 관찰될 때 뇌성마비(cerebral palsy, CP), 주로 언어 영역의 심각한 발달지연이 관찰될 때 발달성 언어장애(developmental language disorder, DLD), 언어 발달이 늦으면서 의사소통과 사회적 상호작용의 문제가 함께 있는 경우 자폐스펙트럼장애(autistic spectrum disorders, ASD)로 진단한다. GDD라는 용어는 주로 5세 이전의 어린 나이에서 사용되며, 비교적 신뢰할 수 있는 지능검사를 실시할 수 있는 5세 이후의 연령에서는 지적 장애(intellectual disability, ID)라는 용어를 사용하고 인지적 결함과 더불어 적응 능력의 결핍이 있는 경우를 일컫는다.

일반적으로 발달장애의 범주에 포함되는 신경발달질환 중 발생빈도는 비교적 낮으나 심각한 장애를 보이는 특수 감각장애, 뇌성마비, 자폐스펙트럼 장애 등은 주로 영유아기에 발견되는데 비하여(예: 뇌성마비의 평균 발견 연령은 10개월), 발생빈도는 높으면서도 장애 정도는 상대적으로 경미한 주의력결핍과잉행동장애, 학습장애 등은 훨씬 더 늦은 시기인 학동기에 주로 나타난다.

본 고에서는 영유아 건강검진에서 발달선별검사 후 유소견자로 의뢰된 GDD 영유아의 적절한 정밀 진단 및 사후관리에 대한 표준 프로토콜을 제시함으로써 발달관련 전문가뿐만 아니라 영유아검진을 담당하는 일차 진료의에게도 심화평가를 위해 의뢰된 유소견자들이 어떤 과정을 거쳐 진단받고 치료받게 되는지를 안내하고자 한다. 본 고의 내용 중 일부는 2016 질병관리본부 정책연구 “발달장애 정밀진단 및 사후관리 표준 프로토콜 개발” 연구 보고서(정희정 외, 2016)⁴에서 발췌하여 정리하였다.

본 론

1. 정밀진단

1) 정밀진단 과정 소개

발달 지연으로 내원한 경우 진단 과정은 다음의 3단계에 걸쳐 이루어지게 된다. 제 1단계로 전문가가 진료한 후에 발달지연 여부를 판단하여 정밀평가를 실시할 것인지 여부를 결정하는 전문가 평가 과정은 면담 및 환자의 행동관찰, 진찰소견, 신경학적 검사 등을 통해 발달 영역 중 어느 영역의 지연이 있는지를 파악한다. 이후 제 2단계는 발달 확진 검사(diagnostic developmental test)를 통해 특정한 신경발달질환(neurodevelopmental disorders, NDD)을 진단하게 된다(발달 정밀평가). 여기까지는 모든 발달 지연 아동에서 공통되는 부분이나 다음 제 3단계인 원인 정밀평가부터는 NDD의 진단에 따라 내용이 달라질 수 있다. 발달 정밀평가 후 NDD만 진단된 상태에서도 치료적 개입은 필요하며, 원인 정밀평가 이후 원인질환 진단여부와 상관없이 모든 경우에 치료적 개입이 필요하며 조기에 치료적 개입을 할 필요가 있다(Fig. 1, 2)

이와 같이 전문가에 의한 진단, 발달 정밀평가 및 원인 정밀평가 후 치료계획을 수립하고 우선 순위에 따라 치료를 진행한 경우에도, 질병관리본부 정책연구에서는 일정 기간(6개월-1년) 후에 재평가를 실시하여 처음 진단한 진단명이 맞는지 여부를 확인하고 그 동안의 치료에 따른 환자 상태의 진전(progression or regression)과 변화, 동반 질환(comorbidities) 여부를 찾아내어 치료 계획을 재수립한 후 지속적으로 치료하면서 환자 상태를 계속 추적 관찰할 것을 권고하고 있다.

2) 전문가 평가 (제 1단계)

이 과정은 과거력, 발달력과 가족력을 포함한 환자 문진, 일반 신체검진, 신경학적 검진, 안면 이형성증 검사(dysmorphologic examination)를 하는 진료행위로 면담, 진찰소견 및 동반 문제 확인으로 구성된다.

a) 면담

부모와의 면담을 통하여 산모의 임신력, 환자의 출생력, 과거력, 3대에 걸친 가족력, 양육환경에 관한 병력청취, 발달력과 이와 관련된 문제들(퇴행 여부, 자폐스펙트럼장애 관련 사항 등)을 확인한다. 퇴행이 있을 경우는 퇴행성신경질환이나 대사성 질환을 의심할 수 있으며, 눈맞춤이 떨어지거나, 동일한 행동이나 같

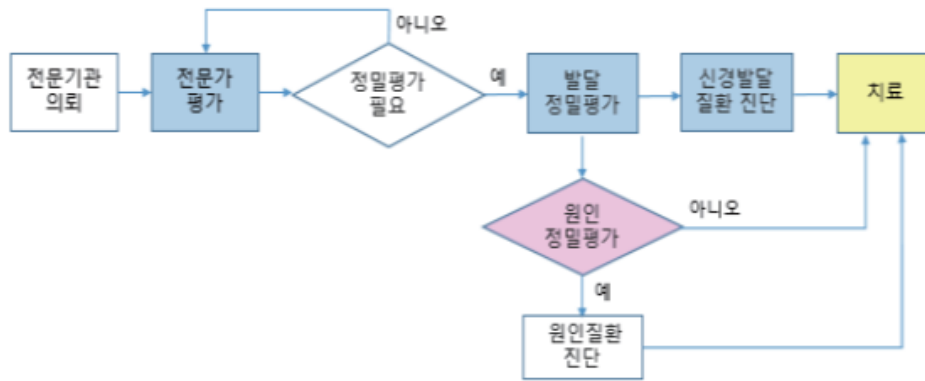


Fig. 1. Overall diagnostic & therapeutic protocol for developmental screening cases referred to the developmental special clinic, suggested by 2016 policy research

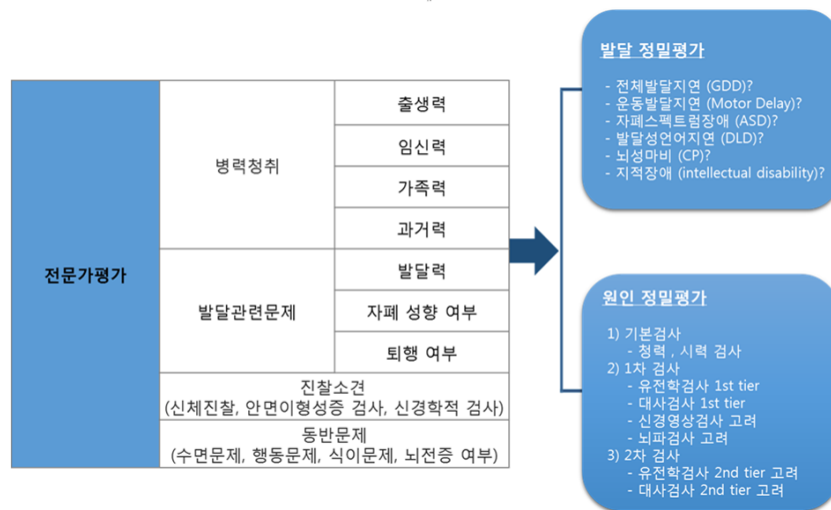


Fig 2. Diagnostic process of developmental delay patients in developmental special clinic, suggested by 2016 policy research

은 말을 반복하거나, 어느 것에 집착하거나, 변화를 좋아하지 않거나, 문제 해결 방식이 유연하지 못하는 등의 자폐장애와 관련된 행동이 관찰되는지 확인이 필요하다. 이외에 수면문제, 행동문제, 식이문제, 뇌전증 동반 여부를 확인한다.

임신 및 출산과 관련된 병력에는 임신 전 만성질환 및 복용 약물이 있었는지, 임신 기간의 어느 삼분기(trimester)에 감염, 외상 및 기타 내과적 문제가 산모에게 있었는지, 임신 기간의 어느 삼분기에 검사의 이상이나 이상 징후가 태아에게 있었는지, 술, 담배, 일반 의약품을 포함한 모든 종류의 약물 복용력이 있는지, 분만 준비과정 및 진행과정에서 태아 가사와 연관된 검사결과나 징후가 있었는지, 출생 직후 보육기치료나, 산소치료, 호흡기 보조(가사), 항생제 치료(감염)가 필요했는지, 뇌 초음파 등 특수검사가 필요했는지, 재원기간이 평균보다 길었는지 등을 확인해야 한다.

또한 발달에 이상을 줄 수 있는 급성 혹은 만성 질병력이 있었는지, 발달검사, 신경영상검사, 유전자검사 등 특수검사를 받은 적이 있었는지, 있으면 결과가 어땠는지, 물리치료 등을 받은 적이 있는지, 1주일 이상 장기간 복용한 약물이 있는지의 질병력을 확인해야 하며, 이와 더불어 3대에 걸친 상세한 가족력을 조사할 필요가 있고, 그 내용은 다음과 같다. (1) 뇌전증, 경련 발작, 지능저하, 난청, 난시, 뇌출혈, 뇌경색, 반복적인 두통, 근 골격계 질환, 말초신경질환, 정신질환 등의 신경계 질환 (2) 갑상선 질환, 자가면역질환 등의 기타 내과 질환 (3) 이른 나이에 사망한 가족력이 있는지 (4) 반복적인 자연 유산 혹은 사산이 있는지 (5) 근친 결혼을 한 가계가 있는지 (6) 순수 한국인이 아닌 혈통이 가계에 있는지 확인이 필요하다.

양육 환경에 관한 병력 청취로는 주 양육자가 누구인지, 가족

구성은 어떻게 이루어져 있으며 갈등은 없는지, 사회경제적 상황은 어떤지, TV, 비디오, 스마트폰 등 영상매체의 노출이 많은지 확인해야 하고, 적응 발달 관련하여 연령에 맞는 언어발달을 이루고 있는지, 배변 훈련에 어려움이 없었는지, 어린이 집이나 유치원에서 학습, 친구, 선생님과의 문제가 없었는지 등 사회적응에 관련하여도 확인하여야 하며 가정에서 가족들과 갈등 및 행동 문제가 없는지 여부도 확인해야 한다.

b) 일반 신체검진, 신경학적 검진 및 안면이형성증 검사 등의 진찰 소견

일반 신체검진 중 확인할 수 있는 항목에는 생체 징후(예, 혈압, 맥박, 호흡수, 체온), 두경부(예, 구개열 등), 심흉부(예, 심잡음), 복부(예, 간 비장 비대), 뇌신경 기능, 안구의 이상(예, 눈 움직임 이상, 추시 불가능, red reflex 소실 등), 근 긴장도, 근력 및 감각, 심부 건반사 및 원시반사, 소뇌기능 등이 있다. 이학적 검진 중 아래와 같은 소견이 보이는 경우 단일 징후로도 신경발달이상을 시사하는 소견일 수 있기 때문에 특히 주의를 기울일 필요가 있다(Table 1).⁵

c) 수면문제, 행동문제, 식이문제, 뇌전증 여부 등의 동반문제 확인

이외에도 잠들기 어려움, 자다가 한 번씩 깬, 코골이, 구강 호

흡 등 수면문제는 없는지, 어린이집이나 유치원에서 학습, 친구, 선생님과 문제 없는지, 가족들과의 갈등이나 불안, 우울, 공격성, 분노조절, 자해 등 행동문제는 없는지, 폭식, 거식, 이식, 편식 등의 식이문제는 없는지 등을 확인하고 뇌전증의 동반 유무도 확인할 필요가 있다. 또한 ASD 관련 상호작용 문제나 제한된 관심, 혹은 반복적 행동은 없는지 확인이 필요하다

d) 발달 선별 검사

면담 및 진찰과 함께 발달 지연 유무의 판별을 간단하게 도와주는 검사는 발달 선별검사이다. 그 동안 국내에서 사용 가능한 선별 검사 도구는 한국판 DENVER-II, 한국판 영유아 발달선별검사, K-ASQ 검사가 있었고 이 중 K-ASQ 검사가 초기 영유아 건강검진 사업에서 주로 사용되어 왔다. 그러나 2015년 한국영유아 발달선별검사(Korean developmental screening test, K-DST)가 국내에서 새로이 개발되어 2015년 7월부터 이 선별 검사가 영유아 건강검진사업에서 사용되고 있다.

3) 발달지연이 있는 경우 정밀평가 과정

면담 및 진찰 과정에서 발달지연이 있다고 확인된 경우 두 번째 단계인 발달 정밀평가 과정에서 발달 선별검사가 아닌 확진 검사(diagnostic developmental test)를 실시한 후 특정한 신경발달질환을 진단한다(Fig. 3). 정밀평가는 발달 정밀평가와 원인 정밀평가로 구분할 수 있다. 발달 정밀평가란 NDD 중 어느 것에 해당하는지를 판정하는 것이고(신경발달질환 진단), 원인 정밀평가는 발달장애의 원인을 찾는 과정이다(원인질환 진단).

Table 1. 단일 징후로도 신경발달이상을 시사하는 소견⁵

휴식 시 자세	생후 2개월 후에도 주먹을 항상 꼭 쥐고 있음
모로반사	비대칭이거나 6개월 이후에도 지속
목 가누기	4개월 이후에도 불완전
따라보기	2개월에 수평으로, 4-5개월에 상하좌우 따라보기 불가능
소리에 반응	소리에 고개를 돌리지 않음
비대칭 경반사	4-6개월 이후에도 지속
정위 반사	9개월에도 나타나지 않음
주 사용 손 (Hand dominance)	18개월 이전에 보임
앉기	7개월에도 혼자 앉아 있지 못함
서기	10개월에 잡아 주어도 서지 못함
낙하산 반응	9개월에도 나타나지 않음
평형반응 (Hopping response)	18개월 이후에도 나타나지 않음
발달의 퇴행	이전에 습득한 기술을 잃어버림 (퇴행)

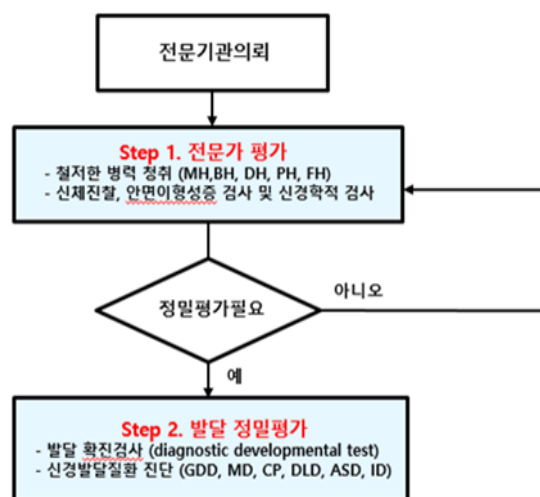


Fig 3. Step 1 and step 2 for all Neurodevelopmental disorders(NDD), suggested by 2016 policy research

a) 발달 정밀평가 (제 2단계)

발달 정밀평가 과정에서는 환자의 연령에 따라 전문가에 의한 발달 영역별 발달평가와 함께 발달 평가도구를 사용하여 평가한 후 특정한 NDD를 진단한다. 평가 도구는 가장 신뢰도가 높고 보편적으로 사용할 수 있는 표준화된 검사 도구를 사용할 것을 권장하되 실제 진료환경에 따라 발달전문가가 유연하게 적용할 필요가 있다. 환자의 연령에 따라 국내에서 표준화된 발달평가 도구(예: 베일리 영유아발달검사, Gesell 발달검사 등), 인지평가 도구(예: 카우프만 아동용 지능검사, 웨슬러 유아지능검사, 웨슬러 아동 지능검사 등), 언어평가 도구(예: SELSI, PRES 등), 사회성 및 정서행동 평가도구(예: SMS, K-CARS, K-CBCL 등), 운동 및 작업평가 도구 등을 사용할 수 있다. 신경발달질환의 분류는 연령별로 다음과 같다(Table 2).

자폐 장애 진단기준과 관련하여, DSM-IV에서는 전반적발달장애 기준 하에, 자폐장애, 아스퍼거증후군, 레트장애, 소아기붕괴성장애, 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애가 포함되어 있었으나, DSM-5로 개정된 후에는 레트장애, 소아기붕괴성장애는 제외되었고, 아스퍼거증후군도 독립된 진단으로 간주하지 않게 되었으며, 그 밖의 하위 진단은 모두 자폐스펙트럼장애로 통합하게 되었다.⁶

b) 원인에 대한 정밀 평가 과정(제 3단계)

면담과 진찰, 정밀 평가 과정을 거쳐 NDD가 진단된 이후 원인 정밀평가부터는 진단된 NDD의 종류에 따라 내용이 달라질 수 있으므로 본고에서는 GDD 환자에 대한 원인 정밀평가에 대해서만 살펴보겠다. 원인 정밀평가란 원인 질환을 찾기 위하여 주로 사용하는 검사를 의미하며, 환자의 증상 및 발달전문가의 판단에 따라

유전자검사, 대사이상 검사, 뇌 영상검사, 뇌파검사 등을 시행할 수 있다.

2016 질병관리본부 정책연구에서는 GDD 환자의 경우 기본검사로 시력/청력 평가를 시행한 후, 특정한 원인 질환이 의심되는 경우 그 질환에 대한 특정 검사를 실시하도록 하고, 특정 원인질환이 의심되지 않는 경우는 문헌고찰 및 국내 현실을 고려하여 1차 검사(1st line investigation) 및 2차 검사(2nd line investigation)의 순서로 진행하도록 제안하였다.⁴

(1) 특정한 원인질환이 의심되는 GDD 환자의 경우

3대에 걸친 가족력에서 사촌 이내에 GDD 환자가 있으면서 유전자 이상, 대사 이상, 혹은 중추신경의 구조적 이상이 진단된 경우 그 질환에 대한 특정검사를 실시한다. 퇴행의 증거가 있는 경우 뇌 MRI의 이상 부위에 따라 감별진단이 가능할 수 있다. 즉 대뇌피질의 위축이 현저하면 neuronal ceroid lipofuscinosis (PPT1, TPP1 ...)를 의심하여 볼 수 있고, 백질변성이 관찰되면 Krabbe disease(GALC), metachromatic leukodystrophy (ARSA), Alexander disease(GFAP1)을 의심할 수 있으며, 양측 기저핵의 변성이 관찰되면 미토콘드리아 병증의 하나인 Leigh 병을 의심할 수 있다. 퇴행과 함께 거친 얼굴(coarse facial features) 및 골격계 기형이 관찰되면 뮤코다당증을 의심할 수 있고, 이외 간/비 종대를 비롯한 장기비대 및 특징적인 망막소견 등이 관찰되면 Gaucher병(GALC) 등의 리소좀 축적질환을 의심할 수 있다. 특징적인 피부 소견을 나타내는 유전질환으로 다발성갈색 피부반점(cafe au lait spots)이 특징인 신경섬유종(NF1), 탈색소반점이 특징인 결절성경화증(TSC1/TSC2)이 의심될 때 특정 검사를 실시한다. 특징적인 심장기형과 얼굴 형태를 동반하는 유전질환으로 DiGeorge 증후군(22q11.2 deletion), Williams 증후군(7q11 deletion), Noonan 증후군(PTPN11, SOS1, ...), Alagille 증후군(JAG1) 등이 있다. 경련 발작이 관찰되거나 언어의 퇴화, 퇴행성신경질환이 의심될 때 뇌파검사를 시행할 것을 추천한다.

(2) 특정질환이 의심되지 않는 GDD 환자의 경우

2016 질병관리본부 정책 연구에서는 미국 신경과학회(2011)⁷ 및 미국 소아과학회의(2014)⁸ 임상지침 등의 문헌고찰과 국내 현실을 고려하여 국내 임상지침의 알고리즘을 다음과 같이 제안하였다(Fig. 4).

① 1차 검사(1st line investigation)

2016 질병관리본부 정책연구에서는 특정원인을 의심할 수 없

Table 2. 연령별 신경발달질환의 종류

연령	발달 장애
~1세	중증 시각 장애 중증 청각 장애 뇌성 마비(CP)
~2세	발달성 언어 장애(DLD) 경증 시각 및 청각 장애 전반적 발달지연(GDD)
3~5세	전반적 발달지연(GDD) 자폐스펙트럼 장애(ASD) 지적 장애(ID)
6세~	지적 장애(ID) 학습 장애(LD) 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)

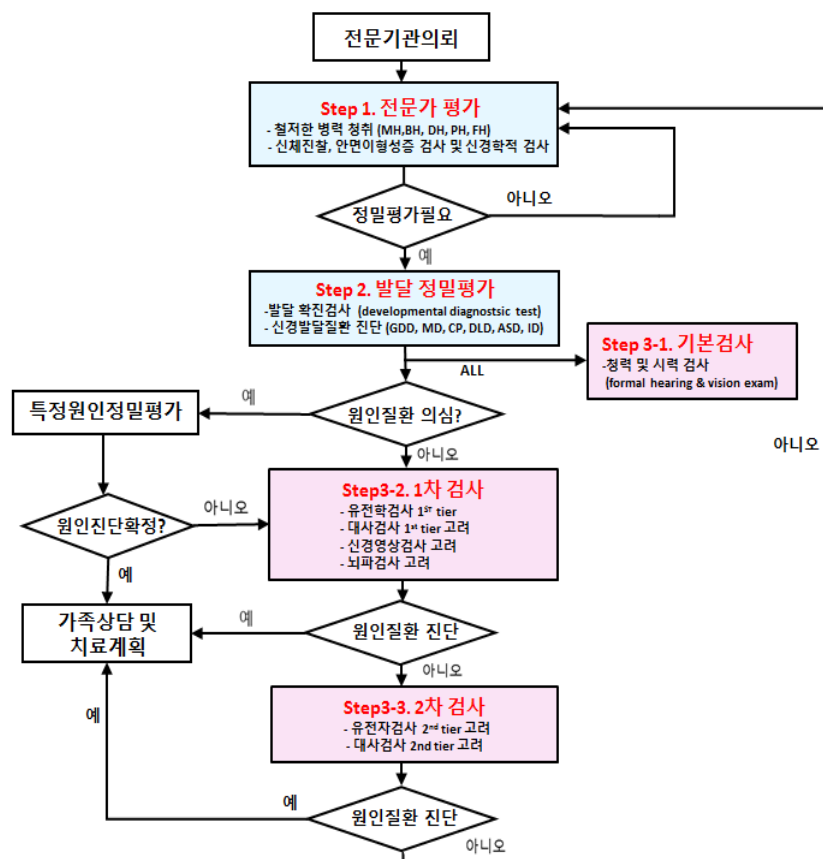


Fig. 4. Precise etiologic evaluation step (step 3) for the global developmental delay (GDD) patients, suggested by 2016 policy research

는 GDD 환자에서 일차검사 항목으로 염색체 마이크로어레이, 치료 가능한 대사이상 질환에 대한 선별검사, 뇌영상검사 (두위 이상, 발작, 국소신경학적징후, 상위운동신경원징후가 있는 경우) 시행을 제안하였다. 염색체마이크로어레이를 일차검사로 제안한 이유는 기존의 염색체검사에 비해 1Mb 미만의 미세결실 및 중복 까지 확인이 가능하여 진단율이 획기적으로 개선되었기 때문이다. 미국 신경과학회 근거 보고(2011년)⁷에 의하면 그 동안의 연구결과를 분석한 결과 염색체마이크로어레이를 시행하여 GDD 환자 중 7-12%에서 이상을 발견할 수 있었으며, 이는 3-4%의 진단율을 보이는 일반 염색체검사에 비해 2-3배 정도 높은 수치라고 하였다. 염색체마이크로어레이는 국내에서 아직 신의료기술 인정 및 수가화 되어있지 않으나 국내에서도 이미 제도권 밖에서 다수 시행하고 있고, 미국 및 유럽에서 대부분 일차검사로 인정하고 있어 국내에도 빠른 도입이 필요하다고 인정되어 일차검사로 추천하였다고 한다. 그러나 염색체마이크로어레이가 도입될 때까지는 국내현실을 고려하여 특정원인을 의심할 수 없는 전체발달 지연 환자에서 고식적 염색체검사를 일차검사로 추천하고 있다.

최근 치료 가능한 대사이상질환에 대한 지식이 증가하면서 대사이상검사를 적극적으로 시행할 것을 권고하는 추세이다. 아래 표는 미국소아과학회(2014년)⁸에서 추천하는 1차 대사이상검사 항목이다. 일반적으로 대사이상검사를 통해서 GDD나 지적장애의 원인을 발견할 수 있는 경우를 1-5% 범위로 낮게 보고하고 있으나,⁸ 치료 가능한 대사이상질환을 정확히 진단하여 그 원인을 치료할 경우 환자 상태를 호전시킬 수 있는 잠재력이 높은 것으로 추정하기 때문에 적극적으로 대사이상검사를 시행할 것이 권고되고 있다. 우리나라의 경우 일부 검사는 국내에서 시행이 제한적이고 또한 통계자료도 보고되어 있지 않으나, 진단율은 비슷할 것으로 판단되어 2016 질병관리본부 정책연구에서는 아래 항목을 일차 대사이상검사 항목으로 추천하였다(Table 3).

최근 미국과 유럽에서는 특정한 임상적인 특징이 있을 때 대사이상검사를 실시할 것을 추천하고 있으나, 비특이적인 증상도 많기 때문에 임상주의 판단이 중요하다. 대사이상검사가 필요할 수 있는 환자의 임상적 특징은 Table 4에서 나열하였다(Table 4).⁹

뇌 MRI에 대해서는 아직 충분한 근거는 부족하지만 2016 질

Table 3. 일차 대사선별검사 항목 (2014년 미국 소아과학회 추천)⁸

검체	검사
혈액	Amino acids Homocysteine Acylcarnitine profile
소변	Organic acid GAA/creatinine metabolites Purines and pyrimidines Mucopolysaccharide screen Oligosaccharide screen

Table 4. 대사이상 검사가 필요할 수 있는 환자의 임상 특징⁹

• 전반적 발달장애 / 학습장애	• 눈 관련 이상 증상
• 대사질환의 가족력	• 청력 이상
• 근친결혼	• 구토
• 특정 인종집단	• 패혈증
• 안면 이형성증	• 인공 호흡
• 저혈당	• 성장장애
• 경련	• 기면
• 소두증/대두증	• 대사성 산증
• 근 긴장도 저하	• 혈중 lactate 상승
• 간 비대	• 혈중 ammonia 상승
• 혈중 creatine phosphokinase 증가	

병관리본부 정책연구에서는 두위 이상(소두증, 대두증), 경련 발작, 국소 신경학적 징후, 상위 운동신경원 징후 등이 동반되어 있으면서 원인을 알 수 없는 GDD 환자에 대해 임상상의 판단에 따라 뇌 MRI를 일차검사로 고려할 것을 추천하였다. 하지만, 뇌 MRI에서 발견된 이상소견 모두가 원인 진단에 도움을 주는 것은 아니며, 영유아에서 검사 시 필요한 진정 치료에 대한 주의가 필요하기 때문에 임상상의 판단이 중요하다.

또한 발작 및 언어퇴행 등의 증상이 있으면 뇌파검사를 1차 검사로 고려할 것을 추천하였다.

② 2차 검사(2nd line investigation)

2차 선별검사에는 일차에서 특정 소견이 없어 뇌 MRI를 시행하지 않은 경우 시행해 볼 수 있으며 유전 검사로 FMR1 및 MECP2 검사 혹은 조금 더 자세한 치료 가능한 대사이상검사(2nd tier metabolic investigation)를 고려해 볼 수 있다. 미국 신경과학회 근거보고(2011년)⁷에 의하면 FMR1 및 MECP2 검사는 전형적인 취약X 증후군 및 Rett 증후군의 특징이 없는 GDD 환자에서도 중증도에 따라 1.5~2% 정도의 양성율을 보인다고 하였다. 그러나 국내에서는 관련된 연구결과가 부족하고, 모든 기관

에서 검사시행이 용이하지 않기 때문에 질병관리본부 정책연구에서는 국내 현실과 환자의 상황을 고려하여 임상사의 판단에 따라 이차검사로 시행할 것을 추천하였다.

경증~중등도 지적장애의 경우 FMR1 검사를, 중등도~중증 지적장애가 있는 여아의 경우 MECP2 검사를 실시하면 진단 양성률을 높일 수 있다고 보고되고 있으며, 특히 FMR1 유전자검사나 subtelomeric microdeletion 검사를 실시할 때 체크리스트를 사용하여 일정 절단점 이상일 때 실시하면 진단 양성률을 현저히 높일 수 있다.^{10,11} deVries 등(1999)¹¹은 취약X 증후군을 의심할 수 있는 7가지 체크리스트(ID의 가족력, elongated face, large ears, hyperextensible joint, soft & velvety skin, large testis, shy personality)를 0, 1, 2의 점수를 매겨 절단점 5점 이상을 기준으로 FMR1 검사 실시여부를 결정했을 경우, 835명의 남아 중 716명(86%)에서 취약X증후군의 진단을 놓치지 않으면서도 필요 없는 검사를 배제할 수 있었다고 보고하여(특이도 0.87, 95% CI 0.84-0.89; 민감도 1.00. 95% CI 0.66-1.00), 환자의 임상 양상이나 진단기준에 따라 체크리스트를 이용하면 진단 양성률을 훨씬 더 높일 수 있다고 하였다.

이외에도 X연관지적장애(X-linked Intellectual disability, XLID) 유전자패널, 차세대염기서열(next generation sequencing, NGS), 전엑솜시퀀싱(whole exom sequencing, WES)과 같은 기법은 아직 정식검사로 추천하고 있지는 않으나 연구를 포함한 특수한 상황에서는 시행을 고려해 볼 수 있다.

미국소아과학회(2014년)⁷에서는 1차 대사이상검사에서 진단이 명확하게 확립되지 않은 경우 환자의 증상과 상태를 고려하여 특정 대사질환을 위한 2차 대사이상검사를 추천하고 있으며, 이런 특수 대사이상검사 항목은 지역에 따라 제한점이 있긴 하지만, 2016 질병관리본부 정책연구에서는 우리나라에서도 확진을 위해 2차 대사이상검사를 실시할 것을 추천하고 있다. 특히 2014년 캐나다 그룹12에서 제시한 89개의 치료 가능한 대사이상질환에 대하여 우선적으로 정밀평가할 것을 추천하고 있다.

amino acids disorders (12/89) / cholesterol and bile acids disorders (3/89) / creatine disorders (3/89) / fatty aldehydes disorders (1/89) / glucose homeostasis and transport disorders (2/89) / hyperhomocysteinemia disorders (7/89) / lysosomes disorders (12/89) / metals disorders (5/89) / mitochondria disorders (2/89) / neurotransmission disorders (8/89) / organic acids disorders (19/89) / peroxisomes disorder (1/89) / purines and pyrimidines disorders (3/89) / urea cycle disorders (8/89) / vitamins or co-factors disorders (10/89)

* (N/89): 치료 가능한 대사이상 질환 89개 중 해당되는 질환의 수를 의미

그러나 모든 검사를 프로토콜화 해서 기계적으로 시행하기보다는 진료상황에 맞게 유연하게 적용하는 것이 필요하며, 원인진단으로 시간이 지체되어 발달지연에 대한 치료가 늦어지는 것을 최대한 지양할 필요가 있다. 또한, 원인 정밀평가를 실시하는 경우나 혹은 유보하는 경우 모두 조기 치료개입은 항상 필요하다.

결론적으로 특정 원인을 의심할 수 없는 경우, 질병관리본부 정책연구 알고리즘에 의하면, Step 3의 원인 정밀평가에서 청력 검사 이외에 환자의 임상소견에 따라 일차 검사 혹은 이차 검사로 뇌 MRI, 염색체검사, 취약X증후군의 FMR1 검사, Rett 증후군의 MECP2 검사, 대사이상검사 등의 시행을 고려해 볼 수 있다.

4) 대표적인 발달 확진 검사 도구

a) 언어평가 도구

(1) 영유아 언어발달검사(Sequenced Language Scale for Infants, SELSI)¹³

적용연령은 4-35개월이며 국내 표준화된 검사이다. 3세 이전의 영유아가 대상으로 자녀의 행동에 익숙한 보호자를 대상으로 검사자가 아동의 생활연령에 따른 시작 문항부터 질문하면 보호자가 예/아니오로 대답하는 방법으로 시행된다. 국내에서 표준화는 되어있는 검사로 언어발달 지체 여부를 판단하고 수용언어 및 표현언어 차이를 분석하며 전반적인 언어발달 정도를 측정해 언어발달을 촉진할 수 있는 치료 방법에 대한 향후 계획을 설정할 수 있는 검사이다.

(2) 취학 전 아동의 수용언어 및 표현언어 척도(Preschool Receptive-Expressive Language Scale, PRES)¹⁴

적용연령은 2-6세이며, 국내 표준화된 검사이다. 2-6세의 아이를 대상으로 아이의 수행 능력에 따라 기초선과 최고한계선을 정하고 검사자의 지시에 따라 피 평가자가 수용/표현 문항을 실시하는 방법으로 시행된다. 국내에서 표준화되어 있는 검사로 취학 전 아동들의 언어발달 정도를 평가할 수 있으며, 지체나 장애를 조기 진단할 수 있다. 이를 통해 중재계획을 세우거나 연구용으로도 사용 가능한 검사이다.

(3) 수용·표현 어휘력검사(Receptive & Expressive Vocabulary Test, REVT)¹⁵

2세 6개월-16세 아동을 대상으로 국내에서 표준화된 검사이

다. 연령에 따른 시작문항이 있으며 이를 바탕으로 기초선과 최고한계선을 찾아 검사를 시작하고 끝내는 방법으로 시행된다. 표현 어휘력 검사는 그림을 보고 물음에 답하는 방법이며 수용어휘력의 경우에는 검사자가 말하는 단어를 듣고 4개의 그림 중 맞는 단어를 지시하는 방법이다.

검사 대상자의 어휘능력 지체 여부 및 생활연령과의 차이를 제공해 치료 진행 시 목표어휘의 선정과 치료 효과를 점검하는데 활용 할 수 있으며, 특정 집단 산 어휘 능력 비교 등의 연구에도 활용할 수 있다.

(4) 취학 전 아동 조음 음운 검사(Assessment of phonology & articulation for children, APAC)

만 3세 이상의 취학 전 아동이나 취학 전 아동 수준의 조음음운 능력을 보이는 아동이 대상으로 하여 단어 검사와 연결발화 검사를 시행하며 자극반응도 검사는 아동이 틀리게 발음했던 말소리를 검사자의 발음을 듣고 보면서 따라 말하게 해서 바르게 발음하는지 평가한다. 국내에서 표준화된 검사로 조음음운발달이 정상적으로 이루어지는지 알아보며 구체적으로 어떤 말소리에 문제가 있는 지까지 살펴볼 수 있어 치료 계획이나 치료 후 효과를 살펴볼 때에도 유용하다.

(5) 학령기 아동 언어검사(Language Scale for School-aged Children, LSSC)

5-13세의 학령기 아동을 대상으로 문제 상황이 표현된 그림판을 보여주며, 그 그림과 관련된 검사자의 질문을 듣고 답하게 하는 방식으로 시행된다. 국내에서 표준화 된 검사로 학령기 아동의 언어장애 유무를 판단하는데 사용될 수 있으며, 상황이나 사건에 대한 이해능력을 증진시키고 상황에 맞는 언어사용 능력을 증진시키는 등 문제해결 시 언어사용 지도를 위한 기초자료로도 사용될 수 있다.

b) 전반적인 발달평가 도구

(1) Gesell Developmental schedules

2.5-9세에 적용할 수 있으며, 인지와 언어, 운동, 개인-사회성 영역을 평가하는 검사이다. 정상 대조군과의 비교를 통해 평가하며, 표준연령과 두 개의 인접연령과의 비교를 통해 표시한다. 가장 오래된 발달 및 인지 평가도구로 3세에서 6세사이의 아동들의 발달상태를 평가하는데 유용하며 환자들에게 필요한 치료를 추천하는데 이용된다.

(2) 베일리 영유아 발달검사¹⁶

1-42개월 아동을 대상으로 전문가가 직접 관찰하여 평가하는 대표적인 발달 평가 도구이다. 검사 결과는 또래들의 발달 대비 아동의 상대적 발달 상태를 수치로 보여주는 '발달지수(developmental index score)'를 산출해준다. 동일 연령 대비 현재 발달 수준이 어느 수준인지 상대적인 위치를 보여주는 검사로 국내에서 표준화 된 검사이다. 발달지연의 선별뿐 아니라 영역별 발달 수준과 개별 아동의 발달의 강점, 약점을 파악할 수 있는 유용한 검사이다. 제 3판은 2판에 비하여 점수가 높게 측정되는 경향이 있어 해석에 주의를 요한다.¹⁷

c) 지능평가 도구

(1) 한국 웨슬러 지능검사(K-WPPSI-IV, K-WISC-IV)¹⁸

대표적인 지능검사로, 연령에 따라 WPPSI나 WISC를 사용할 수 있는데, K-WPPSI-IV는 2세 6개월-7세 7개월의 유아 대상으로, K-WISC-IV는 6세부터 16세까지의 아동을 대상으로 한다. K-WPPSI-IV는 어린 아동의 경우 주의력이 짧기 때문에 2세 6개월에서 3세 11개월의 어린 아동을 위한 검사세트(7개 소검사)와 4세 이상에서 7세 7개월까지의 아동을 위한 검사세트(15개 소검사)의 두 가지로 나뉜다. 전문가가 직접 아동에게 과제를 제시하고 이를 측정하는 방식으로 실시되며, 검사 결과는 전체 IQ와 더불어 언어이해, 시공간, 유동적 추론, 작업기억, 처리 속도 등의 특정 인지영역 지표점수를 산출하여 아동의 영역별 지적 능력을 평정할 수 있다.

(2) 카우프만 아동용 지능검사(Korean Assessment Battery for Korean Children, K-ABC)

일반적으로 현장에서 웨슬러 검사 이외의 다른 지능검사 도구로 종종 활용되는 검사로 카우프만 아동용 지능검사(K-ABC)는 2세에서 12세까지의 아동을 대상으로 한다. 이 역시 전문가가 개별적으로 아동에게 과제를 주고 수행능력을 측정하며, 검사 결과는 동시처리, 순차처리, 인지처리과정, 습득도, 비 언어성 등 5가지 지수를 산출하게 된다. 이 지능검사에 의한 지능점수의 기술적인 분류는 90-109를 평균으로 10점 단위마다 최우수/영재, 우수, 평균 상, 평균, 평균 하, 경계선, 경도 지체, 중등도 지체, 중증 지체로 구분한다.

2. 치료

전반적 발달지연의 경우 발달을 증진하기 위한 치료는 아래와

같다.

1) 언어치료

어린이집 생활 등 또래집단 생활을 시작하는 시기로 의사소통 능력이 중요하므로 표현언어, 수용언어 모두에서 언어발달 및 언어기술을 향상시키고 언어적, 비언어적 의사소통 능력을 향상시키기 위하여 언어치료를 시행한다.

2) 인지치료

언어발달의 지연과 함께 인지발달의 지연이 눈에 띄는 취학 전 시기에 인지증진을 위한 치료를 개별로 시행한다.

3) 작업치료

소근육운동 발달의 지연은 일상생활 참여 뿐 아니라 다양한 사물탐색 및 인지발달에도 제한 요소가 되므로 작업치료사가 기구나 다양한 치료도구를 이용하여 소근육 운동 기능 증진 및 일상생활에서 필요한 활동의 수행능력을 향상시키기 위하여 작업치료를 시행할 수 있다.

4) 놀이치료

발달의 척도로서 대인관계 및 사회성 영역의 발달이 중요한 시기이므로 행동 수정 및 사회적 기술 습득이 필요한 아동을 대상으로 다양한 놀이기법을 이용하여 놀이치료를 시행할 수 있다.

5) 감각통합치료

세부평가에 의해 전정감각, 고유수용성감각, 촉각 정보의 효율적 처리에 문제가 있는 아동의 경우 작업치료사가 신체 및 기구를 이용하여 다양한 자극을 제공함으로써 아동의 감각 통합 향상을 위하여 감각통합치료를 할 수 있다.

결 론

발달지연이 의심되는 환자를 정확히 진단하고 진료하기 위하여, 특히 전체발달지연(GDD) 환자를 대상으로 단계별 진단 과정 및 원인 정밀평가에 대한 알고리즘과 치료를 설명하였다.

발달지연이 의심될 때는 진료실에서 과거력, 발달력 및 가족력을 포함한 환자 문진, 일반 신체검진, 신경학적 검진, 안면 이형성 증 검사를 실시하는 등 전문가의 평가(제 1단계)가 가장 중요하다. 이 때 K-DST 등의 발달 선별검사가 도움이 될 수 있다.

발달지연이 뚜렷하면 다음 단계인 발달 확진 검사를 시행하여 NDD 여부와 중증도를 진단한다(발달 정밀평가, 제 2단계). 더불어

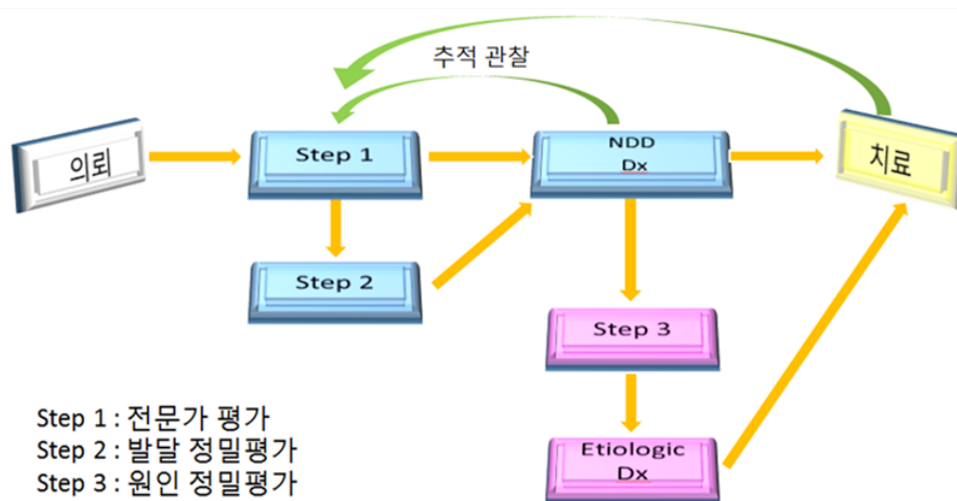


Fig. 5. Overall diagnostic process & therapeutic process for developmental delay cases, suggested by 2016 policy research

어 적응증이 되는 경우 원인 정밀평가를 진행하여 가능한 최대한 원인을 밝히도록 노력한다(원인 정밀평가, 제 3단계). 발달 정밀평가 후 NDD만 진단된 상태에서도 치료적 개입은 필요하며, 원인 정밀평가 이후에도 원인진단 여부와 상관없이 모든 경우에 조기에 치료적 개입이 필요하다(Fig. 5).

전문가에 의한 NDD 진단 및 원인 정밀평가 후 치료계획을 수립하고 우선 순위에 따라 치료를 진행한 이후, 일정 기간(6개월-1년) 후에 재평가를 실시하여 처음 진단한 진단명이 맞는지 여부를 확인하고 치료에 따른 환자 상태의 진전(progression or regression)과 변화, 동반 질환(comorbidities) 여부에 따라 치료계획을 재수립하여 지속적으로 치료하면서 환자를 계속 추적 관찰한다.

발달장애 진단 이후에도 치료 경과의 확인 및 사후 평가, 다양한 정서, 행동, 인지 문제에 대한 개입, 부모 교육 등의 사후관리는 필수적인 과정이나 현재는 보호자에 의해 시행 여부가 결정되는 경우가 흔하다. 이것이 사후관리가 제대로 이루어지지 못하게 되는 가장 큰 요인에 해당되므로, 향후 사후관리의 필요성을 제도적으로 명료화함으로써 발달장애 환자와 가족들이 장기적인 계획을 가지고 적절한 치료 개입과 올바른 교육을 받을 수 있도록 하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Drillen CM, Pickering RM, Drummond MB. Predictive value of screening for difficult areas of development. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:294-305.
2. Simeosson RJ, Sharp MC. Developmental delays. In: Hoekman RA, Friedman SB, Nelson NM, et al. editors. *Primary Pediatric Care*. St Louis: Mosby-Year Book; 1992: 867-70.
3. Shonkoff HP, Hauser-Cram P. Early intervention for disabled infants and their families: a quantitative analysis. *Pediatrics* 1987;80:650-8.
4. 최윤정, 오신영, 김은영, 김영택, 정희정. 영유아 발달장애 정밀 진단 및 사후관리 표준 프로토콜 개발. 2016 질병관리본부 정책 연구 최종보고서.
5. Soonhak Kwon, Neurologic examination after the newborn period until 3 Years of Age. *Korean J Pediatr* 2004; 47:1142-8.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
7. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2011;77:1629-35.
8. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134:e903-18.
9. O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy FP, King MD, Rotts DR, Mayne PD and Sharif F. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice for first line assessment & genetic/metabolic/radiologic investigations. *Ir J Med Sci*. DOI 10.1007/s11845-015-1284-7, published online: 21 April 2015.
10. de Vries BB, Mohkamsing S, van den Ouweland AM, et

- al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The collaborative fragile X study group. J Med Genet 1999;36:467-70.
11. de Vries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. J Med Genet 2001;38:145-50.
12. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. Mol Genet Metab 2014;111:428-38.
13. 김영태. 영유아 언어발달검사(Sequenced Language Scale for Infants, SELSI) 개발 연구: 문항 및 신뢰도 분석. 언어청각장애 연구 2002;7:1-23.
14. 김영태. 취학전 아동의 수용언어 및 표현언어 척도(Preschool Receptive-Expressive Language Scale, PRES)의 개발: 문항 및 신뢰도 분석. 언어청각장애연구, 2000;5:1-25.
15. 김영태, 홍경훈, 심경희. 수용 표현 어휘력 검사(Receptive and Expressive Vocabulary Test, REVT)의 개발연구: 문항개발 및 신뢰도 분석을 중심으로. 언어청각장애연구 2009;14:34-45.
16. 조복희, 박혜원. 한국 베일리 영유아 발달검사 표준화연구. 한국 심리학회지 2004;17:191-206
17. 대한소아재활발달의학회. 소아장애의 기능적 평가, 소아재활의학 2013 p70-71.
18. 박혜원 외(2005). 한국 웨슬러유아지능검사 4판의 준거타당도 연구. 한국아동학회 2005;36:65-83.