

## 저농도 산소의 사용기간에 따른 미숙아 망막병증의 진행과 예후에 관한 연구

대구파티마병원 소아청소년과

이필상 · 최재원 · 이상길

= Abstract =

### The outcomes of retinopathy of prematurity in relation to duration of low dose oxygen therapy

Pil Sang Lee, M.D., Jae Won Choi, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

**Purpose :** This study aimed to determine the influence of low-dose oxygen ( $FiO_2 < 25\%$ ) therapy through nasal cannulae on the progress and prognosis of retinopathy of prematurity (ROP) as well as methods of preventing ROP.

**Methods :** Our subjects comprised premature infants (gestation period  $< 37$  weeks; birth weight  $< 1,750$  g) born in Daegu Fatima Hospital between February 1, 2001 and January 31, 2006. We retrospectively reviewed and analyzed the medical records of 273 patients who were available for eye examination and follow up over 6 months.

**Results :** The factors maximally influencing the occurrence of ROP were low gestation age and low birth weight. We observed that the incidence of ROP increased with the increasing duration of low-dose oxygen therapy. ROP onset was delayed during ongoing oxygen therapy; however, rapid progression of ROP occurred after the discontinuation of oxygen therapy among premature infants up to the prethreshold stage.

**Conclusion :** To prevent occurrence of severe ROP and its rapid progression, the period of low-dose oxygen therapy needs to be shortened. Moreover, frequent eye examinations should be performed after the discontinuation of oxygen therapy. (Korean J Pediatr 2009;52:50-55)

**Key Words :** Retinopathy of prematurity, Risk factors, Low dose oxygen therapy, Lung disease, Chronic

### 서 론

최근 신생아 집중치료의 발달로 초극소저출생체중아를 포함한 저체중 미숙아의 생존율이 증가함에 따라, 미숙아 망막병증의 발생빈도 또한 증가하는 것으로 보고되었다<sup>1)</sup>. 미숙아 망막병증은 망막혈관의 이상으로 초래되는 질환으로, 미성숙되고 불완전한 혈관을 가진 미숙아의 망막에서 출생 후 정상적인 발달이 안 되는 경우 신생혈관 및 육아조직의 증식이 일어나면서 경과에 따라 실명에 이르게 될 수도 있는 증식성 망막질환이다<sup>2)</sup>.

1942년 Terry<sup>3)</sup>에 의해 수정체후섬유증식증으로 명명되어 처음으로 보고된 이후 미숙아 망막병증의 원인 및 발생 위험인자에

대한 많은 연구가 행해진 결과 재태 연령, 출생체중은 가장 중요한 위험인자중 하나로 알려져 있으며, 그 외 후천적인 원인에 대한 여러 가지 연구를 통해 무호흡, 폐혈증, 인공호흡기의 사용 유무, 표면 활성제 사용, 산소 사용 등도 유의한 상관관계를 가지는 위험 인자로 알려져 있다<sup>4)</sup>.

고농도의 산소 투여시 미숙아 망막병증의 발병빈도가 높다는 보고는 1950년대부터 Patz 등<sup>5)</sup>에 의해 대두되었고, 현재 정설로 받아들여지고 있다. 이후 Kinsey<sup>6)</sup>에 의해 행해진 연구에서 산소 사용을 제한함으로써 심각한 미숙아 망막병증의 발병 빈도가 줄었으며, 미숙아 망막병증은  $FiO_2$  농도보다는 산소 사용 기간과 관련이 있다는 보고가 있었고, 최근의 한 연구에서는 40% 미만의  $FiO_2$ 는 안전하다<sup>7)</sup>고 보고하는 등 아직까지 저농도 산소의 투여 및 사용 기간과 미숙아 망막병증의 발병, 경과 및 예후에 관하여는 잘 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 미숙아 망막병증의 발병에 관여하는 위험인자들을 분석해 보고 미숙아에서 nasal cannula를 통한 저농도 산소( $FiO_2$  25% 미만)의 사용여부 및 사용 기간이 미숙아 망막병증

Received : 24 April 2008, Revised : 5 August 2008.

Accepted : 7 November 2008

Address for correspondence : Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, 576-31 Sinam-dong, Dong-gu, Daegu 701-600, Korea

Tel : +82.53-940-7242, Fax : +82.53-954-7417

Email : sglee@korea.com

의 발생과 임상 경과 및 예후에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2001년 2월 1일부터 2006년 1월 31일까지 대구 피티마 병원에서 태어난 신생아 중 재태 연령 37주 미만이면서, 출생체중 1,750 g 미만의 생존한 미숙아를 대상으로, 안저 검사를 받고 최소 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 273명을 대상으로 하였다.

**2. 방법**

모든 대상아를 상대로 실시된 선별 안저 검사는 대개 출생 후 3주에서 5주 사이에 이루어졌으며, 추적 안저 관찰은 혈관이 망막의 주변부까지 완전히 자랄 때까지 통상 1-2주 간격으로 시행하였으나, 미숙아 망막병증이 발견된 경우는 중등도에 따라 검사 간격을 개별 조정하였다.

안저 검사 상 발견된 미숙아 망막병증의 분류는 미숙아 망막병증 분류 위원회의 국제 분류<sup>8,9)</sup>를 따랐다. 만성 폐질환은 생후 28일, 혹은 재태 연령 36주가 되는 시점에 산소 의존도가 있었던 경우로 정의<sup>10,11)</sup>하였다. 미숙아 망막병증의 퇴행은 비측 및 이측 망막의 거상연 부근까지 혈관화가 될 경우로 정의하였다.

수술적 치료는 첫째, 양안이 모두 threshold level인 경우, 둘째, 적어도 한 눈이 threshold level이고, 다른 눈이 prethreshold level이더라도, zone 1 혹은 zone 2이면서 plus 징후가 분명한 경우, 셋째, 양안 모두가 prethreshold level이더라도 plus 징후가 분명하면서 zone 1 이거나 zone 2 후반부인 경우에 시행하였고, 최소 3개월까지 경과 관찰하였다.

**3. 통계**

통계학적 분석은 후향적으로 수집한 대상 환자의 자료를 SAS (version 9.1)를 이용하여 실시하였다. 재태 연령 및 출생체중에 따른 미숙아 망막병증의 발생 빈도 및 미숙아 망막병증으로 인한 수술 빈도를 조사하였다.

이전 연구에서 미숙아 망막병증에 영향을 미친다고 알려져 있는 개개의 위험인자와 미숙아 망막병증과의 연관성을 T-test를 이용하여 통계학적으로 검증하였으며, 인자들과의 상호 연관관계를 보정하기 위하여 multiple logistic regression analysis를 시행하고 상대적 위험도를 측정하였다. General lineal model을 이용한 trend analysis를 통해 저농도 산소(FiO<sub>2</sub> 25% 미만) 사용 기간에 따른 미숙아 망막병증의 발생 및 진행, 수술적 치료의 상대적 위험도를 조사하였다. 모든 분석에서 P값 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

**결 과**

**1. 연구군의 임상적 특성**

전체 273명의 환자 중 154명에서 미숙아 망막병증이 발생하여 미숙아 망막병증의 빈도는 56.4%로 나타났으며, 미숙아 망막병증 발생 후 자연퇴행은 78명에서 관찰되었고, 76례는 경공막 다 이오드 레이저 광응고술을 받았고, 그 중 13례에서 망막 박리가 있었다. 만성 폐질환 환자 40례 중 36례(90%)에서 미숙아 망막병증이 발생하였고, 자연 퇴행은 9례(22.5%)이었으며, 27례(67.5%)에서 수술적 치료를 하였다. 망막박리는 4례에서 관찰되었다.

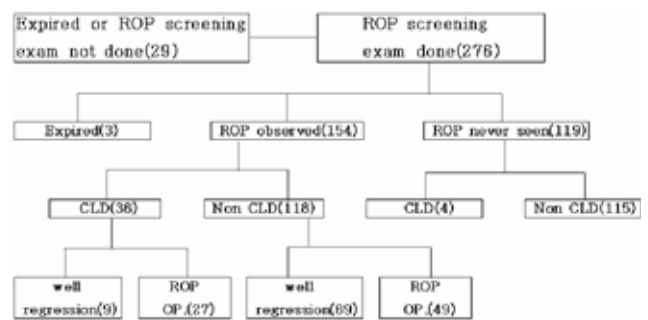
만면 만성 폐질환이 없었던 환자 233례 중 118례(50.6%)에서 미숙아 망막병증이 발생하였고, 자연퇴행은 69례(58.4%)에서 관찰되었으며, 49례(41.5%)에서 수술적 치료를 하였다(Fig. 1).

모든 대상아들의 재태연령은 30.8±2.0주, 출생체중은 1,430±232 g 이었고, 만성 폐질환 환자들의 재태연령은 28.7±1.37주, 출생체중은 1,184±167 g 이었으며, 만성 폐질환이 없었던 환자들의 재태연령은 31.2±1.79주, 출생체중은 1,487±190 g 이었다. 각 군간의 남녀 성별의 차이는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

**2. 발병 위험 인자 분석**

재태 연령에 따른 미숙아 망막병증의 발생 빈도는 32주 이상의 환자에서는 33.7%, 28주 미만의 환자에서는 100%의 발생률을 보여 재태 연령이 어릴수록 증가하는 경향을 보였으며, 수술 위험도 또한 재태 연령이 어릴수록 유의하게 증가하는 경향을 보였다(Table 1). 출생체중에 따른 미숙아 망막병증의 발생 빈도는 1,500 g 이상 1,750 g 미만에서 39.2%, 1,000 g 이상 1,250 g 미만에서 70.7%, 1,000 g 미만에서 100%의 발생률을 보여 출생체중이 적을수록 미숙아 망막병증의 발생 빈도가 증가하는 경향을 보였고, 수술 위험도 또한 출생체중이 적을수록 유의하게 증가하는 경향을 보였다(Table 2).

미숙아 망막병증의 발병과 관련하여 분석 가능한 위험인자들



**Fig. 1.** Flowchart showing sequence of events in infants with retinopathy of prematurity in this study. Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; CLD, chronic lung disease; OP, operation.

에 대하여 재태 연령을 보정한 후 비교위험도를 비교한 결과, 무호흡, 표면활성제의 사용, 인공호흡기 사용, 신생아 호흡곤란 증후군, 뇌실내 출혈의 순서로 미숙아 망막병증 발생의 위험도가 높았다(Table 3).

### 3. 저농도 산소 사용 기간에 따른 미숙아 망막병증의 진행과 예후

#### 1) 미숙아 망막병증 발생 빈도

다변량 회귀 분석을 이용하여 재태 연령을 보정한 후, 저농도 산소 사용 기간에 따른 미숙아 망막병증 발생 빈도 조사에서 저농도 산소 사용 기간이 길어질수록 미숙아 망막병증의 발생률도 증가하는 경향을 보였다( $P < 0.001$ , Table 4).

#### 2) 미숙아 망막병증 발생 시점

미숙아 망막병증이 발병한 환자(154례)를 대상으로, 다변량 회

**Table 1.** Incidence of Retinopathy of Prematurity and Surgery for Retinopathy of Prematurity Related to Gestational Age

GA (weeks)	Subtotal (n=273)	With ROP (n=154)	ROP OP. (n=76)
< 28, n (%)	13 ( 4.8)	13 ( 100)	11 (84.6)
28-29, n (%)	30 ( 11)	26 ( 86)	18 ( 60)
29-30, n (%)	36 (13.2)	29 ( 80)	20 (55.5)
30-31, n (%)	56 (20.5)	33 (58.9)	20 (35.7)
31-32, n (%)	55 (20.1)	25 (45.4)	5 ( 9)
32-37, n (%)	83 (30.4)	28 (33.7)	2 ( 2.4)

Abbreviations : GA, gestation age; ROP, retinopathy of prematurity; OP., operation

**Table 2.** Incidence of Retinopathy of Prematurity and Surgery Retinopathy of Prematurity Related to Birth Weight

Birth weight (g)	Subtotal (n=273)	With ROP (n=154)	ROP OP. (n=76)
<1,000, n (%)	12	12 ( 100)	9 ( 75)
1,000-1,249, n (%)	41	29 (70.7)	22 (53.6)
1,250-1,499, n (%)	90	62 (68.8)	31 (34.4)
1,500-1,749, n (%)	130	51 (39.2)	14 (10.7)

Abbreviations : ROP, retinopathy of prematurity; OP., operation

**Table 3.** Other Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity

Risk factor	Without ROP (n=119)	With ROP (n=154)	Odds ratio (95% CI)	P value
Apnea	17	67	5.339 (2.849-10.006)	<0.001
Surfactant ventilator	56	118	4.222 (2.510-7.103)	<0.001
RDS	47	114	4.103 (2.425-6.992)	<0.001
IVH	59	119	3.956 (2.348-6.663)	<0.001
	28	53	1.887 (1.086-3.244)	0.024

Abbreviations : CI, confidence interval; ROP, retinopathy of prematurity; RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage (inclusion of all grade of IVH)

귀 분석을 이용하여 재태 연령을 보정한 후, 저농도 산소 사용 일수에 따른 미숙아 망막병증의 발생에 이르는 기간을 측정하였고, 산소 사용이 길어질수록 미숙아 망막병증의 발생 시기는 지연되는 경향을 보였다( $P < 0.05$ , Table 6).

#### 3) 미숙아 망막병증 진행

저농도 산소 사용기간이 길어질수록 심각한 미숙아 망막병증으로 인한 수술적 치료 위험도 또한 유의하게 증가하는 경향을 보였다( $P < 0.001$ , Table 5).

또한 저농도 산소 사용기간이 길어질수록 수술적 치료에 이르는 기간 또한 길어지는 경향을 보였으나( $P > 0.05$ ), 통계적 유의성은 없었다(Table 6).

**Table 4.** Incidence of Retinopathy of Prematurity Related to Duration of Low Dose Oxygenation

Duration of oxygen (day)	Subtotal (n=273)	With ROP (n=154)	Odds ratio (95% CI)
0	7	2 (28.5%)	(ref)
1-4	91	25 (27.4%)	0.495 (0.084-2.936 )
4-7	46	23 ( 50%)	0.974 (0.150-6.316 )
7-14	43	30 (69.7%)	2.071 (0.307-13.958)
14-28	46	38 (82.6%)	3.332 (0.447-24.829)
>28	40	36 ( 90%)	4.657 (0.508-42.700)
P trend			<0.001

Abbreviations : CI, confidence interval; ROP, retinopathy of prematurity

**Table 5.** Incidence of Surgery for Retinopathy of Prematurity Related to Duration of Low-Dose Oxygenation

Duration of oxygen (day)	Subtotal (n=273)	ROP OP. (n=76)	Odds ratio (95% CI)
1-4	91	1 ( 1.1%)	(ref)
4-7	46	10 (21.7%)	14.290 (1.716-119.026)
7-14	43	15 (34.9%)	22.866 (2.795-187.094)
14-28	46	25 (54.3%)	31.831 (3.840-263.891)
>28	40	27 (67.5%)	29.430 (3.240-267.316)
P trend			<0.001

Abbreviation : CI, confidence interval; ROP, retinopathy of prematurity; OP., operation

**Table 6.** Retinopathy of Prematurity Onset and Surgical Interval for Retinopathy of Prematurity Related to Duration of Low-Dose Oxygenation

Duration of oxygen (day)	ROP onset (day)	ROP OP. (day)
1-4	27.71	39.99
4-7	28.57	38.14
7-14	31.73	52.05
14-28	34.63	46.48
>28	36.32	54.46
P trend	0.0016	0.0605

Abbreviations : ROP, retinopathy of prematurity; OP., operation

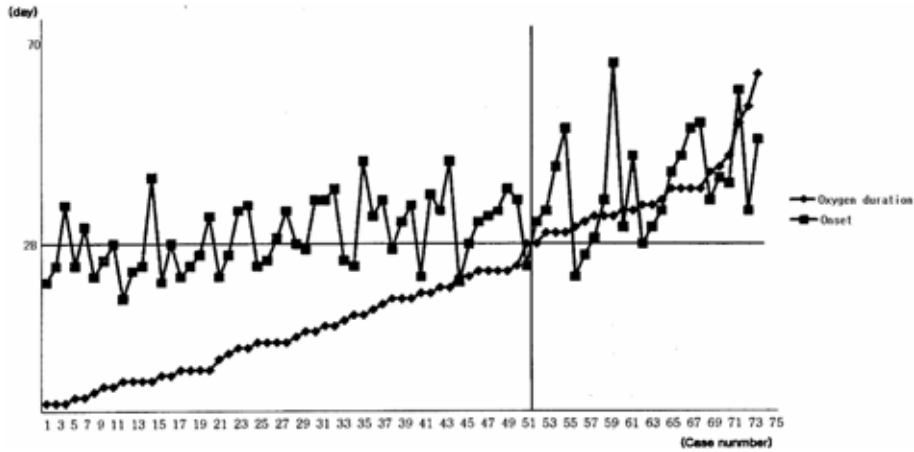


Fig. 2. Prethreshold onset time according to duration of low-dose oxygenation; ROP rapidly progressed up to the prethreshold stage after the discontinuation of oxygen therapy.

심각한 미숙아 망막병증으로 수술적 치료를 받은 환아들(76례)에서 일단 미숙아 망막병증이 발병한 후에는 수술적 치료가 필요한 정도의 심각한 미숙아 망막병증으로 진행되는 기간 간격은 짧아지는 경향을 보였으며, 특히 28일 이상 저농도 산소( $FiO_2$  25% 미만)를 사용한 만성 폐질환 환아군이 만성 폐질환이 없었던 환아군에 비해 저농도 산소 사용을 중단한 이후 심각한 미숙아 망막병증으로 급격히 진행되는 경향을 보였다(Fig. 2).

## 고 찰

정상적인 망막 혈관 신생은 재태 15주에서 18주 사이에 optic disc로부터 시작되어 유리체를 지나 점차로 주변으로 뻗어나가며, 36주경에 비측 망막에까지 이르며, 재태 40주경에 이측 망막에까지 혈관화가 완료된다<sup>12)</sup>.

미숙아 망막병증은 망막 혈관 신생의 이상으로 초래되는 질환으로 미성숙되고 불완전한 혈관을 가진 미숙아의 망막에서 출생 후 정상적인 발달이 안 되는 경우 초래되는 질환이다. 그 기전은 아직 완전히 규명되지 않았으나 Smith<sup>13)</sup>는 혈관 신생에 관여하는 insulin like growth factor type 1 (IGF-1) 및 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 level이 출생 후 갑작스런 환경 변화에 따른 여러 가지 발병 위험 요인에 의해 비정상적으로 조절되면서 주위 환경에 따라 혈관 신생이 멈추거나 또는 급격히 진행하게 되면서 초래된다고 보고하였다.

미숙아 망막병증 발생의 위험인자로 미숙한 망막과 짧은 재태 연령 및 적은 출생체중은 이미 여러 보고에서 공통적으로 확인되었으며, 그 외의 위험인자에 대해서는 여러 다른 결과들이 보고되고 있는데, 아직 관련성들이 불확실하며, 현재까지도 여러 위험 인자들에 대한 지속적인 연구가 진행되고 있다. 재태 연령에 따른 미숙아 망막병증 발생 빈도는 Hussain 등<sup>14)</sup>은 37주 미만에서 21%의 발생률을 보고하였고, Maheshiwari 등<sup>15)</sup>은 34주 미만에서 22%의 발생률을 보고하였으며, 국내에서는 Cho와 Koo<sup>16)</sup>

는 32주 미만에서 41%의 발생률을 보고하였다. 본 연구에서는 32주 미만의 환아 190명 중 126명에서 미숙아 망막병증이 발생하여 66.3%의 발생률을 보였으며, 32주 이상 37주 미만의 환아에서는 33.7%, 28주 미만의 환아에서는 100%의 발생률을 보여 재태 연령이 짧을수록 미숙아 망막병증 발생빈도가 명확하게 증가하는 결과를 볼 수 있었으며, 이전 연구와 부합되었다.

출생체중에 따른 미숙아 망막병증의 발생률은 Good 등<sup>17)</sup>은 1,251 g 미만에서 68%를 보고하였고, Palmer 등<sup>18)</sup>은 1,250 g 미만에서 65.8%, 1,000 g 미만에서 81.6%를 보고하였으며, 국내에서는 Cho와 Koo<sup>16)</sup>에 의해 1,500 g 미만에서 48%의 발생률을 보고하였다. 본 연구에서는 1,250 g 이상 1,500 g 미만에서 68.8%, 1,000 g 이상 1,250 g 미만에서 70.7%, 1,000 g 미만에서 100%의 발생률을 보여 출생체중이 감소할수록 미숙아 망막병증의 발생 빈도는 증가함을 볼 수 있었다.

그 외의 위험인자에 대해서 Volker와 Otwin<sup>4)</sup>은 피사성 장염, 수혈, 인공호흡기, 자간전증(preeclampsia)을, Repka 등<sup>19)</sup>은 빈혈과 산소 치료를 보고하였고, 국내에서는 Kim 등<sup>20)</sup>은 인공호흡기 사용, 무호흡, 표면활성제를 위험인자로 보고하였으며, Ahn과 Oh<sup>21)</sup>는 산소 투여 기간과 산소 분압 최고치를 보고하였다. 이전 연구에서 이미 제기된 가능한 위험인자들을 검토하여 본 연구에서는 무호흡, 표면활성제의 사용, 인공호흡기 사용, 신생아 호흡곤란 증후군, 뇌실내 출혈이 있는 경우에 대해 재태 연령을 보정한 이후에 각각의 인자들의 비교 위험도를 살펴보았으며, 각각의 인자들 모두 미숙아 망막병증의 발생과 의미있는 연관성을 볼 수 있었다. 본 연구에서 검토한 위험인자들 중 무호흡이 가장 높은 비교위험도를 나타내었다. 이와 같은 저자들의 관찰 결과는 무호흡으로 인하여 초래되는 망막 저산소증이 혈관 신생을 촉발하는 혈관 내피세포 성장 인자의 분비를 유발한다는 Shweiki 등<sup>22)</sup>의 보고로 일부 설명될 수 있겠으나 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

1950년대 Patz 등<sup>5)</sup>이 고농도 산소 투여시 미숙아 망막병증의

빈도가 높았다고 보고하여 산소 사용은 미숙아 망막병증의 위험 인자로 가장 먼저 제기되었다. 이후 Kinsey<sup>5)</sup>는 산소 농도보다 산소 치료 기간이 미숙아 망막병증의 발생에 더욱 큰 영향을 미친다고 하였다. 또 다른 연구에서 Kinsey 등<sup>23)</sup>은 산소 투여 기간과 미숙아 망막병증의 심한 정도는 상당한 관계가 있는 것으로 보고하였고, 특히 1,200 g 미만의 극소 저출생체중아에서 투여된 산소의 농도와 미숙아 망막병증의 발병은 상당한 연관이 있다고 보고하였다. Flynn 등<sup>24)</sup>에 의해 행해진 인공 호흡기를 48시간 이상 사용한 군과 그렇지 않은 군과의 비교 연구에서 산소 치료의 의미 있는 위험 인자로서 작용하였으며, 산소 포화도를 가능한 낮추어 PO<sub>2</sub>가 80%를 넘지 않게 유지함에도 불구하고 여전히 미숙아 망막병증의 발생에 영향을 미친다고 보고하였다. Pierce 등<sup>25)</sup>은 동물 실험을 통해 고농도의 산소가 VEGF의 발현을 억제하여 미숙아 망막의 혈관 성장에 영향을 미침으로써 미숙아 망막병증의 발생을 야기한다고 보고하였다. Simons와 Flynn<sup>26)</sup>은 미숙아 망막병증의 가장 유의한 위험인자로 알려진 재태 연령 및 출생체중과 밀접한 연관성을 가지는 IGF-1이 미숙아 망막병증의 발생에 직접적인 원인일 가능성을 제시하였다. 실제로 IGF-1은 태반 및 양수를 통해 태아에게 전해지며, 미숙아에서는 낮은 농도를 보인다<sup>27)</sup>. 최근 Hellstrom 등<sup>28)</sup>은 IGF-1 및 VEGF 모두 미숙아 망막병증에 영향을 미친다고 보고하며, 미숙아 출생 후 IGF-1의 농도가 감소하게 되고 VEGF 또한 고농도 산소에 의해 감소하게 되면서, 망막 혈관 성장이 멈추게 되고, 이로 인해 무혈관 상태인 망막이 hypoxia에 이르게 되면서 망막 및 초자체에서의 IGF-1 및 VEGF 농도가 증가함에 따라 재태 연령 34주경 IGF-1의 농도가 threshold에 이르면서 급격한 육아조직 증식 및 혈관 신생으로 인해 미숙아 망막병증이 발생하게 되고, 지속적으로 VEGF 농도가 높게 유지될 경우 혈관 신생 및 섬유화가 진행되면서 망막 박리까지 이를 수 있다고 보고하였다.

본 연구에서는 FiO<sub>2</sub> 25% 미만의 저농도 산소 사용에도 불구하고 산소 치료 기간이 늘어날수록, 미숙아 망막병증 발생 빈도 및 수술적 치료 위험도가 증가하는 경향을 보였다(Table 4, 5). 조기 분만 없이 만삭까지 생리적으로 유지될 경우에는 IGF-1 및 VEGF의 농도가 생리적 범위 내에서 유지되거나 또는 활성화됨으로써, 혈관 신생 및 기저 망막의 발육이 균일하면서 일정한 속도로 발달이 가능하나, 조기 출생 시 망막의 과산소 또는 저산소의 상태가 반복됨으로써 망막 혈관의 생리적 발달은 진행과 정지를 반복하게 되어 정상적인 망막 혈관의 신생 및 발육이 장애받은 결과 미숙아 망막병증의 형태로 나타난다고 추정해 볼 수 있다. 산소 투여를 하지 않은 환아에서도 미숙아 망막병증이 발생함으로써<sup>29, 30)</sup> 미숙 망막 자체가 망막증 발생의 주된 원인이며 미숙한 망막이 공기에 노출되는 것 자체가 상대적 과산소에 노출되는 것이므로 미숙아 망막병증의 근본적인 예방은 불가능하다고 생각되어지나, 저농도의 산소라도 장기간 투여하는 것은 미숙아 망막병증으로의 진행을 더욱 심화시킨다고 볼 수도 있으므로, 미숙아에 대한 과도한 산소 사용을 줄임으로써 미숙아 망막병증의 발생 빈

도를 다소 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. Fig. 2에서 산소 사용을 중단한 이후에 미숙아 망막병증이 급속히 진행하여 pre-threshold level 이상으로 진행되는 것을 관찰할 수 있었고, 만성 폐질환 환아군에서 그렇지 않은 환아군에 비해 산소 사용 중단 이후에 더욱 급속히 prethreshold level 이상으로 진행되는 경향을 볼 수 있었다. 이는 미숙아 망막병증 발생 이후 망막 저산소증이 지속되어 VEGF 농도가 계속 높게 유지되다 산소 사용 중단 이후 상대적 망막 저산소증이 심해지면서 VEGF에 의해 혈관 신생 및 섬유화가 더욱 가속화되는 기전<sup>28)</sup>으로 설명될 수 있을 것이나 이번 저자들의 연구에서는 IGF-1 및 VEGF에 대한 분석은 시행하지 못하여 추가 연구가 필요한 상황이다. 그러나 본 연구에서는 정량, 정성 분석은 시행하지 못하였고, 이에 따른 안저 검사와 임상 경과의 일치 여부는 추후 추적 연구를 통해 확인하는 것이 좋을 것으로 사료된다. 저자들의 이번 연구에서 재태 연령과 출생체중이 미숙아 망막병증의 발생에 가장 큰 영향을 미치는 위험인자를 확인하였고, 기타 무호흡, 표면활성제의 사용, 인공호흡기의 사용, 신생아 호흡곤란 증후군, 뇌실내출혈 등도 발병에 관련되는 위험인자를 알 수 있었다. 또한 미숙아 망막병증의 발병 및 급속한 진행은 지속적으로 사용하던 저농도 산소를 중단한 이후에 이루어지는 것으로 나타났다. 따라서 미숙아 망막병증 발생의 고위험군에서 심각한 미숙아 망막병증으로 진행되는 것을 예방하기 위해서는 저농도 산소라도 가능한 한 사용 기간을 줄이고, 산소 사용 중단 이후에는 좀 더 적극적인 안저 검사 및 추적관찰 계획이 필요하다고 사료되는 바이다.

## 요 약

**목적 :** 최근 신생아 집중치료의 발전으로 미숙아의 생존율이 증가하면서 미숙아 망막병증도 증가하는 추세이다. 재태 연령 및 출생체중과 미숙한 망막이 중요한 위험인자이지만, 이 외에 무호흡, 패혈증, 인공호흡기의 사용, 장기간의 산소사용 역시 유의한 위험 인자로 알려져 있다. 이에 본 연구는 만성 폐질환 환아에서 nasal cannula를 통한 저농도 산소(FiO<sub>2</sub> 25% 미만)의 사용 기간이 미숙아 망막병증의 진행에 미치는 영향을 알아보고, 미숙아 망막병증의 예방 및 진행의 완화에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** 2001년 2월 1일부터 2006년 1월 31일까지 본원 출생아 중 재태 연령 37주 미만인면서 출생체중 1,750 g 미만의 생존한 미숙아들로, 안저 검사를 받고 최소 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 273명의 미숙아를 대상으로 의무기록을 기초로 후향적 분석을 통해 미숙아 망막병증의 발생에 영향을 미치는 여러 위험인자들을 검토하고, 저농도 산소의 사용 기간이 미숙아 망막병증의 발생과 임상경과 및 예후에 미치는 영향을 조사하였다. 만성 폐질환은 생후 28일 혹은 재태주령 36주가 되는 시점에 산소 의존도가 있었던 경우로 정의하였다.

**결과 :** 미숙아 망막병증의 발생에 가장 큰 영향을 미치는 인자

로는 짧은 재태연령과 적은 출생체중이었고, 기타 무호흡, 표면활성제의 사용, 인공호흡기, 신생아 호흡곤란 증후군, 뇌실내 출혈 등의 순으로 상대적 위험도가 높았다. 저농도 산소 사용 기간이 길어질수록 미숙아 망막병증의 발생률은 높아지고, 미숙아 망막병증의 발병 시기는 지연되는 경향을 보였다. 수술적 치료를 받은 환아들에서 일단 미숙아 망막병증이 발병한 후에는 수술적 치료가 필요한 정도의 심각한 미숙아 망막병증으로 진행되는 기간 간격은 짧아지는 경향을 보였으며, 특히 만성 폐질환 환아군에서 산소를 투여하고 있는 기간 중보다는 산소를 중단한 이후에 미숙아 망막병증이 급격하게 진행되는 경향을 보였다.

**결론**: 심각한 미숙아 망막병증의 발병 및 급속한 진행을 예방하기 위하여 가능한 한 저농도 산소라도 사용기간을 줄이고, 산소 사용 중단 이후에는 좀 더 적극적인 추적 안전 검사를 해야 할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Wagner RS. Increased incidence and severity of retinopathy of prematurity in developing nations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:208-12.
- 2) Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, Wiggins S, McCormic AQ. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-92.
- 3) Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. I. Preliminary reports. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
- 4) Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-5.
- 5) Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kleh T. Oxygen studies in retrolental fibroplasia II. The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1511-22.
- 6) Kinsey VE. Etiology of retrolental fibroplasia: preliminary report of a cooperative study of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1955;40:166-74.
- 7) Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004;113:394-6.
- 8) The International Committee for the classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-12.
- 9) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen acuity and structural outcome at 5½ years after randomization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:417-24.
- 10) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 11) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
- 12) Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977;84:636-40.
- 13) Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005;88:237-44.
- 14) Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;104:e26.
- 15) Maheshwari R, Kumar H, Paul VK, Singh M, Deorari AK, Tiwari HK. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care newborn unit in New Delhi. *Natl Med J India* 1996;9:211-4.
- 16) Cho YU, Koo BS. Incidence and Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:851-9.
- 17) Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
- 18) Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
- 19) Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;99:531-6.
- 20) Kim TI, Sohn JH, Yoon YH, Kim KS, Pi SY. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1229-35.
- 21) Ahn BS, Oh SY. Risk factors of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:757-64.
- 22) Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-5.
- 23) Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Driscoll JM Jr, et al. PaO<sub>2</sub> level and retrolental fibroplasia. a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-68.
- 24) Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology* 1987;94:630-8.
- 25) Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1219-28.
- 26) Simons BD, Flynn JT. Retinopathy of prematurity and associated factors. *Int Ophthalmol Clin* 1999;39:29-48.
- 27) Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW, King RA, Haslam RR, Stuart MC, et al. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986;13:37-46.
- 28) Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-1 suppresses VEGF survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-8.
- 29) Adamkin DH, Shott RJ, Cook LN, Andrews BF. Nonhyperoxic retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1977;60:828-30.
- 30) Naiman J, Green WR, Patz A. Retrolental fibroplasia in hypoxic newborn. *Am J Ophthalmol* 1979;88:55-8.