

미숙아 망막증의 예후인자

조용수 · 김태연 · 권오웅

= 요약 =

미숙아 망막증의 위험인자가 있었던 환자 782명을 검진한 결과 105명(13.4%)에서 미숙아망막증이 발견되었다. 정상군과 미숙아 망막증군 사이에서는 출생체중, 제태연령, 출생과 초진사이의 간격, 총 산소투여시간, 동맥혈 가스검사의 최대산소 분압이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 미숙아 망막증의 진행 양상에 따라 위험 인자를 비교해 본 결과 미숙아 망막증이 퇴행한 환아와 prethreshold disease로 진행한 환아사이에서는 출생체중, 제태연령, 초진시 무혈관대의 범위가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. Prethreshold disease의 35%에서 threshold disease로 진행하였고, 진행에 걸린 시간은 평균 3.6주였다 (한안지 36:45~51, 1995).

= Abstract =

Prognostic Factors of Retinopathy of Prematurity

Yong Su Cho, M.D., Tae Yon Kim, M.D., Oh Woong Kwon, M.D.

Of 782 premature babies who had been examined, 105(13.4%) were found to have retinopathy of prematurity(ROP). Between normal group and ROP group, there was statistically significant difference in birth weight, gestational age, duration of oxygen therapy and maximum arterial oxygen concentration. Between the group of regression(stage 1,2 to normal) and the group of progression (stage 1,2 to prethreshold disease) there was statistically significant difference in birth weight, gestational age and the circumferential extent of avascular zone, The 35% of prethreshold ROP eyes progressed to threshold ROP and mean interval from prethreshold to threshold ROP was 3.6 weeks(J Korean Ophthalmol Soc 36:45~51, 1995).

Key Words : Prognosis, Retinopathy of prematurity

<접수일 : 1994년 3월 30일, 심사통과일 : 1994년 7월 14일>

연세대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea.

1942년 Terry가 미숙아의 수정체 뒷면에 생긴 회백색 막을 발견하고 이것을 수정체 후부 섬유증식증(Retroental fibroplasia)로 보고한 이후^{1,2)}이 질환에 대한 이해가 넓어짐에 따라 미숙아 망막증(Retinopathy of Prematurity)이라 부르게 되었다. 1950년대에 미숙아에 대한 산소투여가 미숙아 망막증의 주원인으로 알려진후 산소투여를 제한하여 미숙아 망막증의 발생이 줄어들었으나 최근 미숙아의 생존률이 높아지면서 미숙아로 인한 실명을 예방하기 위한 진단과 치료가 관심있는 문제로 떠오르게 되었고 미숙아를 검진할때 그 미숙아의 예후가 어떠한 것인지가 관심의 초점이 되었다. 이에 저자들은 미숙아 망막증의 위험이자가 있었던 환자의 임상기록을 분석하여 예후에 영향을 주는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1988년 1월 부터 1992년 12월까지 본원에서 출생한 신생아중 임신주수가 36주 이하이거나 출생체중이 2000gm 미만, 산소치료를 받았던 경우와 타 병원에서 출생하여 미숙아 망막증에 대한 검진이 의뢰된 신생아등 782명을 대상으로 하였다. 안저검사는 1% Mydriacyl(tropicamide)와 2.5% Neo-Synephrine(phenylephrine-hydrochloride)를 양안에 점안하여 산동시키고 국소 마취제로 Alcaine(0.5% proparacaine)점안후 도상검안경과 공막 압박기를 사용하였다. 검진은 출생후 1-20주, 전신적인 상태가 검사 가능한대로 바로 첫검사를 시행하였고, 2-4주 간격으로 검사를 하였다. 미숙아 망막증의 분류는 미숙아 망막증 분류위원회의 국제 분류를 따랐고^{3,4)}, prethreshold disease와 threshold disease의 정의는 Cryotherapy for ROP Group에서 정한 것으로 하였다⁵⁾. 저자들은 이와는 별도로 미숙아 망막증을 추적하면서 망막증의 진행양상에 따라 초진시 stage 1, 2 에서 자연퇴행한 경우를 Group I, 초진시 Stage 1, 2 에서 prethreshold disease로 진행한 경우를 Group II, 초진시 threshold disease 였던 경우를 Group III, 초진시 이미 Stage 3, 4 였던 경우를 Group IV 로 정의하였다. 모든 대상 환자의 성별, 출생 체중, 재

태 연령, 초진시의 연령(chronologic and post-conceptual age) 쌍쌍아 여부, 산소 투여의 방법과 시간, 동맥혈 가스검사 결과를 조사하였다.

결 과

대상환아 782명중 남아가 421명(53.8%), 여아가 361명(46.2%)이었고 이들중 미숙아 망막증 소견이 관찰된 환아는 105명(13.4%) 이었다 (Table 1). 미숙아 망막증 소견을 보인 환자의 초진시 stage는 stage 1이 100안(47.6%), stage 2가 26안(12.4%), stage 3이 47안 (22.4%), stage 4가 24안(11.4%), stage 5가 13안(6.2%) 이었다 (Table 2). 정상군과 미숙아 망막증군의 비교에서 출생체중은 정상군이 1866.9 ± 453.4 gm, 미숙아 망막증군이 1501.1 ± 400.3 gm으로 통계학적으로 유의한 차이가 있었고($p < 0.05$) 제태연령은 정상군이 33.6 ± 3.0 주, 미숙아 망막증군이 31.3 ± 3.0 주로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 출생과 초진사이의 간격은 정상군이 5.7 ± 4.2 주, 미숙아 망막증군이 7.7 ± 5.4 주로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 총산소투여시간은 정상군이 157.6 ± 289.3 시간이고 미숙아 망막증군에서 366.0 ± 440.9 시간으로 통계적으로 유의한 차이가 있으나 환아에 따라 산소 투여 시간의 차이가 크기 때문에 산소 투여 시간만 가지고 망막증의 진행을 예측하는 것은 어려운 것으로 생각되었다. 동맥혈 가스검사에서 최대산소 분압에서 정상군은 135.8 ± 74.2 mmHg이고 미숙아 망막증 군에서는 165.9 ± 80.3 mmHg로

Table 1. Sex distribution of patients

	Male	Female	Total
Normal	362	315	677
ROP	59	46	105
Total	421	361	782

Table 2. Number of eyes in stage ROP*

Stage	1	2	3	4	5	Total
No. of eyes	100	26	47	24	13	210

* at first examination

Table 3. Comparison of systemic factors

	Normaal	ROP	
Birth weight (gm)	1866.9±453.4	1501.1±400.3	p<0.05
Gestational age (wks)	33.6±3.0	31.3±3.0	p<0.05
Postconceptional age at first exam (wks)	39.1±4.8	39.1±5.9	p<0.05
Interval between birth and exam (wks)	5.7±4.2	7.7±5.4	p<0.05
Multiple birth (%)	87/677 (12.9)	21/105 (20.0)	p<0.05
Ventilator time (hrs)	46.2±142.8	66.3±167.1	p<0.05
Oxyhood time (hrs)	28.1±69.6	56.9±103.4	p<0.05
Room O ₂ time (hrs)	83.2±154.0	243.4±353.8	p<0.05
Total O ₂ Tx. time (hrs)	157.6±289.3	366.0±440.9	p<0.05
*Mean CO ₂ level (mmHg)	36.6±8.3	38.7±7.6	p<0.05
*Mean O ₂ level (mmHg)	91.6±30.9	87.4±23.5	p<0.05
*Maximum O ₂ level (mmHg)	135.8±74.2	165.9±80.3	p<0.05

*by arterial blood gas analysis

Table 4. Eyes examined 4 wks period with eyes that ultimately reached threshold ROP (%)

	-32*	33-36	37-40	41-44	45-48	49-
AVZ zone2	16 8(50.0)	99 6(6.0)	114 4(3.5)	53 0	9 0	7 0
Stage 1	7 0	27 2(7.4)	47 4(8.5)	24 2(8.3)	15 0	1 0
Stage 2	2 0	7 2	17 3(17.6)	12 3(25.0)	4 0	
Stage 2+		2 2	1 0	2 2		
Stage 3		5 4	18 12(66.7)	11 6(54.5)	9 6	
Stage 3+		8 8	22 22	15 15	2 2	5 5

* postconceptional age

통계학적으로 유의있는 차이를 보여 미숙아 망막증 군에서 좀더 고농도의 산소에 노출되었다는 것을 알 수 있다. 그러나 초진시의 postconceptional age, 쌍생아의 비율 등에서는 통계학적인 차이가 없었다 (Table 3).

미숙아를 검진할 때의 postconceptional age와 검진당시의 소견을 기준으로 해당 환아수와 그중 threshold disease로 이행한 환아수를 나타낸 것이 Table 4이다. 가로축은 검진시의 postconceptional age이고 세로 축은 검진시의 안소견이다. 해당되는 검진수가 10안 이상인 경우에는 threshold disease로 이행한 비율을 백분율로 표시하였다. 예를 들어 postconceptional age가 37-40주 일때 검진한 환아는 114안이고 이중 3.5%인 4안에서 threshold disease로 이행하였음을 나타낸다. 대상 환아수가 충분하지 않아 정확한 상관관계를 이끌어

낼수는 없지만 같은 안소견이라면 postconceptional age가 작을수록, 같은 postconceptional age라면 안소견이 나쁠수록 threshold disease로의 이행이 많음을 볼 수 있다. 저자들의 분류에 의한 Group I은 47명, Group II는 16명, Group III는 22명, Group IV는 20명 이었다. 이들중 초진시의 소견은 stage 1, 2로 같으나 망막증의 퇴행과 진행으로 구분한 Group I과 II에 대한 비교 결과 출생체중, 제태연령, 초진시의 postconceptional age에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나 출생과 초진사이의 간격은 통계학적인 차이가 없었다 (Table 5). 검진시 무혈관대 (avascular zone)의 범위는 zone과 sector로 표현하였는데 초진시 Group I과 II사이래 무혈관대의 sector수는 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나 무혈관대의 zone에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 5). 초진시의 소

Table 5. Comparison between ROP Group I and Group II

	Group I	Group II	
Birth weight(gm)	1568.0±313.3	1288.1±413.9	p<0.05
Gestational age(wks)	31.9±2.8	30.5±3.1	p<0.05
Postconceptional age	37.7±4.8	36.6±5.0	p<0.05
Interval between birth and first exam(wks)	5.9±4.9	6.1±4.4	p<0.05
AVZ sectors(hrs)	5.8±2.6	9.9±2.6	p<0.05
Extent of (zone 3=0, zone 2=1)	0.47±0.50	0.63±0.50	p<0.05

Table 6. Comparison between ROP Group I, II and Group I, II

	Group I, II	Group I, II	
Birth weight(gm)	1490.9±338.8	1514.7±459.9	p<0.05
Gestational age(wks)	31.5±2.8	30.9±3.1	p<0.05
Postconceptional age	37.4±4.9	41.4±6.0	p<0.05
Interval between birth and first exam(wks)	6.0±4.3	10.5±5.6	p<0.05

견에 따라 Group I, II가 prethreshold disease 이하, Group III, IV가 threshold disease 이상으로 나누어 살펴보았는데, Group I, II와 Group III, IV의 비교에서는 출생체중과 제태연령은 통계학적인 차이가 없었다. 그러나 초진시의 postconceptional age, 출생과 초진사이의 간격은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 6). Prethreshold disease에서 계속 추적 관찰한 경우는 23인이었고, 23인중 8인(34.8%)은 threshold disease로 진행하였고 진행에 걸린 시간은 3.6±1.0주였다.

고 찰

미숙아에 대한 치료가 발달하면서 미숙아 망막증의 발생이 늘어났고 이에대한 적절한 진단과 치료가 필요하게 되었다. 미숙아 망막증의 대부분은 자연회행하나 일부는 threshold disease이상 진행하여 냉동 치료, 레이저 치료, 공막돌출술, 초자체절제술등을 필요로 하게 된다. 그러면 과연 어떤 조건을 가진 환아가 치료를 요하는 수준의 미숙아 망막증에 도달할 것이냐가 관심사가 된다. 미숙아 망막증의 발생에 관계하는 위험 인자로는 출생체중, 제태연령, 산소치료 여부와 투여 방법, 빈혈, 출생시 질식, 수혈 등이 제시되었다. 출생시의 체중은 이미

잘 알려진 위험인자로서 Campbell등은 72명의 환자중 8.3%가 1500gm 이하였다 하였고 미숙아 망막증의 발생빈도는 1001-1500gm 집단에 비해 1000gm 이하에서 약 3배 높였다고 하였다⁶⁾. Flynn 등은 1300gm 미만의 미숙아망막증 환자 214명을 조사하여 망막증의 정도와 출생체중사이에 강한 상관관계가 있다 하였다⁷⁾. 본 연구에서는 미숙아 망막증 환자의 61.9%가 출생체중 1500gm이하였고, 망막증의 초진시 stage와 출생체중사이에 약한 상관관계를 보였다(Fig. 1). 또한 threshold disease에 도달한 환자의 출생체중이 도달하지 않은 환아에 비해 통계학적으로 유의하게 가벼웠다(Table 5). 이는 출생체중이 미숙아 망막증의 발생뿐 아니라 그 진행에도 영향을 준다 할 수 있겠다. 제태연령 즉 임신주수와 망막증과의 관계에 대해서 Francois는 대부분의 환아가 제태연령 32주 이하였다 하였고⁸⁾, Schaffer등은 제태연령이 1주 증가할때마다 threshold disease에 도달한 확률이 19%씩 줄어든다 하였다⁹⁾. 본 연구에서는 미숙아 망막증 환자의 70.5%가 제태연령 32주 이하였고 초진시 stage와 제태연령 사이에 약한 상관관계가 나타났다 (Fig. 2). Group I과 Group II의 제태연령 비교에서도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 초진시의 postconceptional age를 조사해본 결과 정상군과 미숙

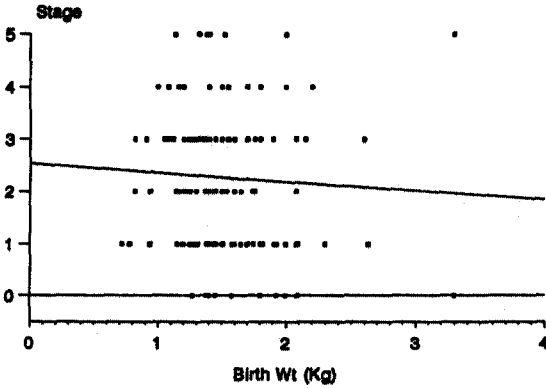


Fig. 1. Birth weight and ROP stage

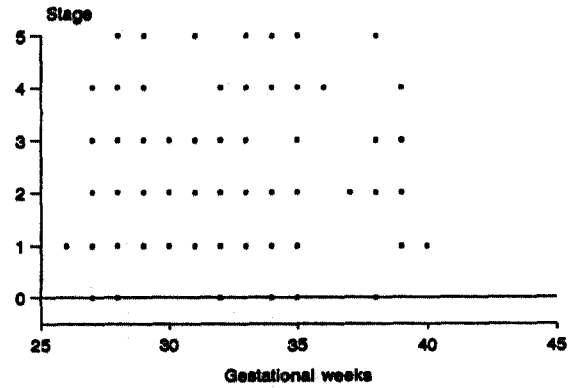


Fig. 2. Gestational weeks and ROP stage

아 망막증군 전체와는 차이가 없었으나. Group I 과 Group II의 비교, Group I, II와 Group III, IV의 비교에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 이것은 초진의 시기가 늦을수록 환아에게 불리하게 작용한 것으로도 볼 수 있으나 초진이 늦어질 만한 사유자체 (환아의 전신 상태가 좋지않아 검진이 연기된 경우)가 위험 인자가 된 것으로 볼 수 있겠다. 저자들의 경우 Group I, II와 Group III, IV 사이에서는 출생 체중과 제태연령에서 뚜렷한 차이가 보이지 않아 좀 더 연구가 필요하다고 생각한다. 초진의 연령은 1-20주 (평균 5.9주)였는데, Flynn등은 생후 4주에서 9주 사이에 미숙아 망막증을 진단하였다 하였고 postconceptional age가 32주가 되면 첫 검사를 시행하였다⁷⁾. McNamara등도 생후 4주에서 6주사이에 첫 검사를 할 것을 권장하였다¹⁰⁾. 산소치료가 미숙아 망막증을 일으킨다는 것은 이미 1950년대 초부터 여러 보고가 있었고¹¹⁻¹³⁾, 실험동물로도 입증되었다¹⁴⁾. 산소의 투여기간, 투여방법, 산소의 농도 모두가 중요한 변수이고 산소의 투여기간이 길수록, 호흡 보조기구의 사용이 많을수록, 투여한 산소의 농도가 높을수록 미숙아 망막증의 발생이 많았음은 여러 저자들에 의해 이미 잘 알려졌다¹⁵⁻¹⁹⁾. 저자들의 경우 총산소투여시간, 호흡기 사용시간, 산소hood의 사용시간, room air로 산소를 준 시간에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 산소의 농도는 P_aO_2 를 100mmHg이하로 유지했을때 망막증의 발생이 적었다는 보고가 있다¹⁷⁾. 위와 이는 투여한 산소의 농도를 40%이하 ($FiO_2 \leq 0.4$)였을때 발생이 적었다고 하였다²⁰⁾. 투여한 산소

의 농도(FiO_2)는 수시로 변경되었기 때문에 지속적으로 추적하기가 어려웠고 환아의 혈액내의 산소농도가 더 의의가 있을것으로 생각하여 출생시부터 산소투여를 중단할때까지의 동맥혈 가스검사를 분석하였다. 산소나 이산화탄소 혈중 농도의 평균값은 정상군과 미숙아망막증군 사이에 차이가 없었으나 측정된 산소의 최대농도값은 미숙아 망막증군에서 유의하게 높았다. 환아마다 동맥혈가스검사의 횟수가 다르고 환아의 전신상태가 나쁠수록 더 많은 검사를 했다는 것을 감안하더라도 높은 농도의 산소는 위험인자로 작용했다고 생각되었다. 그러나 산소치료와 망막증의 stage, 산소치료와 망막증의 진행양상과는 통계적인 상관관계를 보이지 않았다. 첫 검진시의 안소견은 당연히 예후의 중요 인자로 작용한다. 본 연구에서는 무혈관대의 sector수가 의의있는 요소였는데 sector의 개념은 이미 threshold disease의 정의에 이용되었고, 무혈관대의 sector수가 큰 환아일수록 망막증의 퇴행보다는 진행이 일어나는 경우가 많았다. 즉 망막 혈관이 거상연까지 자란 곳이 많을수록 환아의 예후는 낙관적이다. 무혈관대의 sector수와 더불어 무혈관대가 어느 zone까지 있는가에 대해서는 통계학적으로 유의한 차이는 아니었으나 threshold disease에 도달한 환아에서 좀더 후극부에 가까운 곳까지 걸쳐있었다. 그러므로 검진시 stage뿐만 아니라 무혈관대의 범위에 대해서도 충분한 관찰과 기록이 있어야 할 것으로 생각된다. Schaffer등의 발표에 의하면 prethreshold disease에서 threshold disease로 진행은 1333안중 448안(33.5%)으로 본 연구의 34.8%와 유사하였으

나, prethreshold disease에서 threshold disease로의 이행기간은 Schaffer 등이 발표한 unfavorable outcome의 8.7주, favorable outcome의 13.2주로 본 연구의 3.6주와는 다른결과를 보였다⁹⁾. 대상 환자 수가 많지 않기 때문에 그대로 비교하는 것은 의미가 없으나 망막증의 진행이 빨랐던 경우에 예후가 나빴으므로 안소건의 변화를 보이는 환아는 더 자주 관찰하고 가능하면 동일인이 검진하는 것이 바람직하다고 생각된다.

미숙아 망막증의 발생과 진행에 모두 영향을 준 인자는 출생체중, 제태연령이었고, 무혈관대의 범위는 망막증의 진행여부와 관련이 있었다. 예후가 나쁜 환자의 색출을 위해서 가능한 빠른 시기에 초진을 시행하고, 초진시 환자의 과거력을 면밀히 조사하고 무혈관대의 범위를 정확히 기록해야하며 적절히 추적 관찰 할 수 있도록 환자 보호자에 대한 계몽이 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Terry TL : *Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. Am J Ophthalmol* 25:203-204, 1942
- 2) Terry TL : *Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Report of cases-clinical aspects. Arch Ophthalmol* 29:26-53, 1943
- 3) Committee for the classification retinopathy of prematurity : *An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol* 102:1130-1134, 1984.
- 4) International committee for the classification of the late stage of retinopathy of prematurity : *An international classification of prematurity. The classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol* 105:906-912, 1987
- 5) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity : *Preliminary results. Arch Ophthalmol* 106:471-479, 1988.
- 6) Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, Bryson CQ, Lemons JA, Schreiner RL : *Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intensive care unit. Arch Ophthalmol* 101:1689-1688, 1983.
- 7) Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, Feuer W, Gillings S, Sim E, Roberts J : *Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity and natural history. Ophthalmology* 94:620-629, 1987.
- 8) Francois J : *Risk factors for retrolental fibroplasia. Ophthalmologica* 186:189, 1983.
- 9) Schaffer DB, Palner EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn Jt, Tung B, Hardy RJ : *Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. Ophthalmol* 100:230-237, 1993
- 10) MrNamara JA, Tasman WS : *Retinopathy of prematurity. Ophthalmology clinics of North America* 3:413-427, 1990
- 11) Kinsey VE, Zacharias L : *Retrolental fibroplasia : Incidence in different localities in recent years and a correlation of the incidence with treatment given the infants. JAMA* 139:572, 1949
- 12) Crosse NM, Evans PJ : *Prevention of retrolental fibroplasia. Arch Ophthalmol* 48:83, 1952
- 13) Campbell K : *Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia : A clinical approach. Med J Aust* 2:48, 1951
- 14) Patz A, Eastham A, Higginbotham DH : *The production of the microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. Am J Ophthalmol* 36:1511, 1953
- 15) Hammer Me, Mullen PW, Ferguson JG, Pai S, Cosby C, Jackson KL : *Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol* 102:1-6, 1986
- 16) Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, Milley JR : *Risk factors associated with retrolental fibroplasia. Ophthalmol* 91:1504-1511, 1984
- 17) Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM, Eliot JH, Payne J, Patz A : *PaO₂ levels and retrolental fibroplasia : A report of the cooperative study Pediatrics* 60:655-668, 1977

— 조용수 외 : 미숙아 망막증 —

- 18) Shahinian L, Malachowski N : *Retrolental fibroplasia : A new analysis of risk factors based on recent cases.* *Arch Ophthalmol* 96:70-74, 1978
- 19) Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV : *Risk fibroplasia.* *Pediatrics* 65:1096-1100, 1980
- 20) 위원량, 이재홍 : 미숙아망막증에 대한 임상적 고찰, *한안지* 26:1003-1010, 1985