

Original article

http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2012.19.2.71
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

미숙아 망막병증을 가진 극소 저체중 출생아에서 수술의 위험인자

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김남호 · 이순민 · 은호선 · 박민수 · 박국인 · 남궁란 · 이철

Risk of Surgery for Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants

Nam Hyo Kim, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Sun Eun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D., and Chul Lee, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The main postnatal risk factors of retinopathy of prematurity (ROP) were described as prolonged oxygen therapy and lower gestational age. Recent data suggest poor early weight gain during the first weeks of life, which can be an additional predictor of severe ROP. We aimed to analyze the risk factors associated with requiring operation for ROP in preterm infants with very low birth weight (VLBW).

Methods: In a retrospective case control study, from January 2004 to June 2010, 140 VLBW infants diagnosed as ROP by the International classification of ROP were recruited. There were 14% of infants with stage 1 disease, 65.7% stage 2, and 20% stage 3 or more. A group requiring a laser surgery for ROP was 66 infants, and a group not requiring surgery was 74 infants.

Results: By a univariate analysis, antenatal steroid, chorioamnionitis, gestational age, birth weight, days on oxygen, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia and sepsis were significantly associated with ROP requiring surgery. Weight differences between birth and each from 4 to 12 weeks were significantly lower in the infants requiring surgery ($P < 0.05$). However, after adjustment for gestational age in logistic regression, weight difference between birth and 8th week was a significant predictive factor for the requirement of surgery in infants with ROP (OR, 0.998; 95% CI, 0.996-0.999, $P = 0.013$).

Conclusion: We suggest that careful monitoring of weight change and aggressive nutritional support for poorly growing infants, during the first 8 weeks of life, may possibly prevent laser surgery of ROP in preterm VLBW infants.

Key Words: ROP, Risk factor, Weight gain, VLBW

서론

미숙아 망막병증은 소아 실명의 주된 원인으로, 미숙아로 출생한 이후 망막의 혈관 발달이 정상적으로 이루어지지 못하여 일부는 소실되고 일부는 비정상적인 신혈관들을 형성하게 되면서 망막의 변

화를 일으키는 질환이다¹⁻³. 대부분 특별한 치료 없이 저절로 좋아지는 것을 관찰할 수 있지만 10% 이내에서는 망막박리로 진행되는 것을 막기 위한 레이저 광응고술이나 냉동요법 등과 같은 수술적 치료가 필요하게 된다⁴.

미숙아 망막병증 발생의 위험인자로는 과도한 산소 사용, 낮은 재

Received: 30 April 2012, Revised: 9 May 2012, Accepted: 11 May 2012

Correspondence to: Ran Namgung, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-313-4614, E-mail: Ranng@yuhs.ac

This study was announced at the 61th Annual Meeting of Korean Pediatric Society, Seoul, Korea, October, 2011.

태주령과 적은 출생 체중이 주된 요인으로 보고되었으며, 그 외 만성 폐질환, 패혈증, 저혈압, 동맥관 개존증과 괴사성 장염, 수혈 횟수, 뇌실내 출혈 등도 연관된다고 알려져 있다⁵⁻⁷⁾. 최근 출생 후 체중증가가 중요한 미숙아 망막병증 발생의 위험인자로 제시되고 있는데, 출생 후 6주의 체중 증가가 중증 미숙아 망막병증의 독립된 위험인자로 보고되었고, 수술적 치료가 필요한 미숙아 망막병증 환아가 출생 후 첫 4주에서 8주 사이 체중증가율이 낮았다는 보고도 있었다⁸⁻¹⁰⁾.

이에 저자들은 미숙아 망막병증을 진단 받은 극소 저체중 출생아에서 레이저 광응고 수술을 필요로 하는 중증 미숙아 망막병증의 발생에 영향을 미치는 위험인자들을 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2004년 1월부터 2010년 6월까지 세브란스 어린이병원 신생아중환자실에 입원하였던 1,500 g 미만의 미숙아 중에서 미숙아 망막병증을 진단받았던 140명의 환아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 안과적 검사는 미국소아과학회 권장사항에 따라 출생 후 4-7주 또는 월경 후 연령 31-33주 중 빠른 시기에 첫 선별 검사를 진행하였으며, 이후 안과 전문의에 의해 추적 검사하였다. 미숙아 망막병증 진단은 미숙아 망막병증의 국제분류법(International Classification of Retinopathy of Prematurity)에 따라서 stage 1, stage 2, stage 3 이상으로 분류하였고, 이 중 문턱 단계 또는 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ET-ROP)에 따른 type 1 미숙아 망막병증으로 진단된 경우와 stage 4로 진단된 경우는 stage 3 이상으로 포함하였다^{11,25,26)}. 진단 후 미숙아 망막병증이 진행되었으나 수술적 치료를 받지 않은 경우에는 제일 높은 stage로 진단된 것을 채택하였다.

의무기록을 통해 태태연령, 출생 체중, 1분 및 5분 아파가 점수, 산소 사용일수, 유리질막병과 기관지폐이형성증 등을 포함한 신생아 질환들과 산모의 병력을 조사하였는데, 뇌출혈은 뇌초음파에서 stage 3 이상의 뇌실내 출혈이 있었고 월경 후 연령 37주 때 자기공명영상(MRI)으로 확인된 경우만 포함하였고, 기관지폐이형성증은 진단 기준에 따라서 생후 28일째, 혹은 월경 후 연령 36주때 30% 미만의 산소가 필요한 중등도의 기관지폐이형성증과 30% 이상의 산소나 양압환기요법이 필요한 중증의 기관지폐이형성증을 포함하였다. 자궁내 성장지연은 출생당시 체중이 10th percentile 미만인 경우로 정의하였고, 패혈증은 혈액에서 균주가 확인된 경우로, 이 중에서 진균이 자란 경우는 진균 패혈증으로 분류하였다. 출생 후 체중은 출생당일부터 시작해 1주 간격으로 측정하여 출생 체중과의 차이 값을 구해 분석하였다.

통계 분석은 통계 프로그램인 SPSS for Windows version 18 (SPSS, Chicago, IL, USA)와 SAS 9.1 (SAS Institute INC., Cary, NC)를 이용하여 각각의 항목에 대한 분석방법으로 chi-square test, student t-test, Linear mixed model for repeated measures covariance pattern model을 채택하였다. 위험인자 분석을 위해서 다중 로지스틱 회귀분석을 채택하여 relative risk와 95% 신뢰구간을 확인하였고, 유의수준은 P 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결과

미숙아 망막병증을 진단받은 환아는 총 140명은 평균 월경 후 연령 32.9 ± 1.6 주에 안과 검진을 시작하였고, 평균 월경 후 연령 36.7 ± 4.1 주에 미숙아 망막병증을 진단받았으며, 이후 소실 판정을 받은 시기는 평균 월경 후 연령 50.6 ± 11.6 주였다. 진단 당시 stage는 환아 140명 중 101명(72.1%)이 stage 2 미숙아 망막병증으로 진단되었고, 이 중에서 plus sign이 동반된 경우는 9명(8.9%)으로 나타났으며, stage 3 이상의 미숙아 망막병증으로 진단된 경우는 19명(13.6%), 이 중 plus sign을 동반한 경우는 8명(42.1%)이었다.

미숙아 망막병증을 진단받은 환아 140명 중 레이저 광응고 수술을 시행 받은 군 66명(47.1%)과 시행 받지 않은 군 74명(52.9%)을 대조군으로 나누어 비교 분석하였다. 안과적 검사는 수술군이 월경 후 연령 32.4 ± 1.5 주, 대조군이 33.2 ± 1.6 주에 검사를 시작하였고, 미숙아 망막병증을 진단받은 시기는 수술군이 월경 후 연령 35.5 ± 4.6 주, 대조군이 37.8 ± 3.3 주였다. 진단 당시 stage는 수술군에서 stage 2가 46명(69.7%), 이 중 plus sign을 동반한 경우가 9명(13.6%)으로 나타났고, 대조군은 55명(74.3%)이었으나 plus sign을 동반한 경우는 없었다. stage 3 이상은 수술군에서 17명(25.7%), 이 중에서 plus

Table 1. Comparison of the Examination for Retinopathy of Prematurity between Surgery Group and Non-surgery Group

	Surgery (n=66)	Non-surgery (n=74)	P- value
Screening PMA (wks, mean±SD)	32.4±1.5	33.2±1.6	0.003
Diagnosis PMA (wks, mean±SD)	35.5±4.6	37.8±3.3	0.001
Diagnosed stage			<0.001
Stage I (%)	3 (4.5)	17 (23.0)	
Stage II (%)	37 (56.1)	55 (74.3)	
Stage II with plus sign (%)	9 (13.6)	0	
Stage III (%)	9 (13.6)	2 (2.7)	
Stage III with plus sign (%)	8 (12.1)	0	
Involved, both (%)	49 (74.2)	59 (79.7)	0.164
Regressed PMA (wks, mean±SD)	47.6±9.3	53.1±12.7	0.005

Abbreviations: SD, standard deviation; PMA, postmenstrual age.

sign을 보인 경우가 8명(12.1%) 이었고, 대조군은 2명(2.7%), plus sign은 없었다. 소실된 시기는 각각 월경 후 연령 47.6±9.3주, 53.1±12.7주로 차이를 보였다(Table 1).

수술군은 평균 재태주령 27.2±1.7주, 출생체중 960.5±239.1 g 으 로, 대조군 28.8±1.9주, 1,047.9±220.7 g 에 비해 재태주령은 더 낮 았고 출생 체중은 유의하게 적었다. 자궁내 성장지연, 성별, 심폐소생 술, 5분 아프가 점수에서는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았으나, 1 분 아프가 점수는 수술군에서 유의하게 낮았고(2.7 vs 3.3, $P=0.021$), 입원기간과 산소사용기간은 더 길었으며, 수혈 횟수(9.7 vs 5.7, $P<0.001$)가 유의하게 더 많았다. 또한, 진단 당시 인공환기요법 치료 와 총정맥영양 투여 기간은 수술군에서 더 길었지만, 장관 영양 기간 은 더 짧았다($P<0.001$) (Table 2). 모성 인자에서는 수술군에서 대조 군보다 산전 스테로이드 치료를 받은 경우가 더 적었고, 용모양막염 은 더 많았다. 동반 질환은 기관지폐이형성증, stage 3 이상의 뇌출 혈, 뇌실주변 백질연화증, 패혈증이 수술군에서 유의하게 더 많이 발 생하였다(Table 3).

출생 체중과 1주 간격으로 측정된 체중값과의 차이를 분석하였을 때, 수술군에서 대조군보다 생후 4주에서 12주까지 체중증가율이 유의하게 낮음을 확인하였고, 반복측정법에 의한 선형 혼합형 모델 분석에서도 수술군과 대조군에서 생후 4주 이후 체중증가에 유 의한 차이를 보였다($P<0.05$) (Fig. 1). 이 중 미숙아 망막병증을 진단받

Table 2. Demographic Characteristics between Surgery Group and Non-surgery Group

	Surgery (n=66)	Non-surgery (n=74)	P-value
Gestational age (wks, mean±SD)	27.2±1.7	28.8±1.9	<0.001
Birth weight (gm, mean±SD)	960.5±239.1	1047.9±220.7	0.026
IUGR (%)	7 (10.6)	14 (18.9)	0.127
Male (%)	32 (48.5)	33 (44.6)	0.386
APGAR score (mean±SD)			
1 min	2.7±1.6	3.3±1.9	0.021
5 min	5.1±1.8	5.3±2.1	0.467
Hospital day (mean±SD)	116.1±56.4	94.2±58.3	0.026
Ventilator use day (mean±SD)	55.1±43.5	39.9±57.9	0.089
Days on oxygen (mean±SD)	88.8±55.2	64.9±62.1	0.020
Transfusion (n, mean±SD) at ROP diagnosis	9.7±6.1	5.7±5.1	<0.001
Ventilator use (%)	31 (47.7)	9 (12.2)	<0.001
TPN use (%)	55 (84.6)	19 (25.7)	<0.001
Enteral feeding (%)	48 (73.8)	73 (98.6)	<0.001

Abbreviations: SD, standard deviation; IUGR, intrauterine growth retardation; ROP, retinopathy of prematurity; TPN, total parenteral nutrition.

은 시기인 두 군의 월경 후 연령이 평균 출생 후 8주의 시기이므로 체 중증가가 수술적 치료의 위험인자인지 알아보기 위해 생후 8주차의 체중값을 선택하였고, 이를 단변수 분석에서 의미있는 위험인자들

Table 3. Characteristics of Maternal History and Comorbidities between Surgery Group and Non-surgery Group

	Surgery (n=66)	non-Surgery (n=74)	P-value
Maternal history			
Mother age (yr, mean±SD)	31.7±2.9	31.8±4.1	0.909
Normal delivery (%)	17 (26.6)	40 (54.1)	0.001
Pre-eclamsia (%)	13 (22.4)	25 (35.2)	0.081
Oligohydramnios (%)	7 (12.7)	12 (16.9)	0.348
PROM (%)	28 (45.9)	22 (30.6)	0.050
Antenatal steroid (%)	19 (33.9)	36 (51.4)	0.037
Chorioamnionitis (%)	25 (49.0)	17 (25.4)	0.007
Placenta abruptio (%)	3 (6.1)	4 (6.0)	0.633
Perinatal and Postnatal comorbidities			
HMD (%)	65 (98.5)	72 (97.3)	0.543
Apnea (%)	62 (93.9)	65 (87.8)	0.171
BPD (%)	59 (89.4)	57 (77.0)	0.042
PDA (%)	41 (63.1)	37 (50.0)	0.084
NEC (%)	12 (18.5)	8 (10.8)	0.149
IVH/ICH (%)	15 (23.1)	6 (8.1)	0.013
PVL (%)	24 (36.9)	8 (10.8)	<0.001
Sepsis (%)	36 (56.3)	23 (31.1)	0.002
Fungal sepsis (%)	7 (10.9)	3 (4.1)	0.110

Abbreviations: SD, standard deviation; HMD, hyaline membrane disease; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; ICH, intracranial hemorrhage; PVL, periventricular leucomalacia.

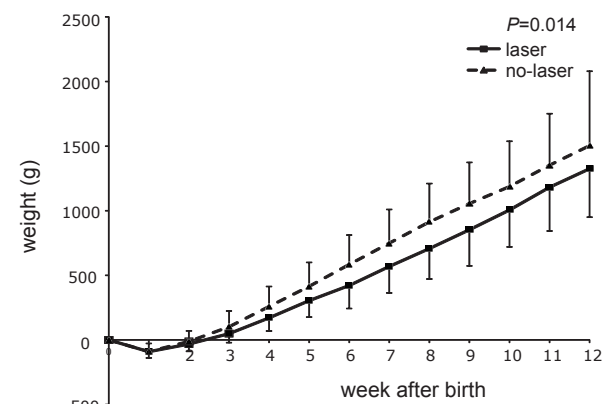


Fig. 1. Weight Difference Measurement between Birth and Each of 12 Weeks after Birth in Each Group. By linear mixed model for repeated measures covariance pattern model with unstructured covariances within groups, the difference between birth and each from 3rd to 12th week was significantly lower in surgery group than in non-surgery group ($P=0.014$).

Table 4. Multivariate Logistic Regression of Risk Factors in Laser Surgery of Retinopathy of Prematurity

Predictor	Relative risk	95% Confidence interval	P-value
Intercept			0.056
Gestational age	0.791	0.596-1.049	0.104
Chorioamnionitis	2.153	0.817-5.676	0.801
BPD	0.547	0.098-3.050	0.492
PVL	2.027	0.692-5.935	0.197
Weight difference between birth and the 8th week	0.998	0.996-0.999	0.013

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leucomalacia.

과 함께 다중 로지스틱 회귀분석법으로 재태주령을 보정해 분석한 결과, 생후 8주차 체중증가율이 통계적으로 유의한 위험인자였다 (Table 5).

고찰

초극소 미숙아의 생존율이 높아지면서 중증 미숙아 망막병증의 발생 또한 증가해 1990년대에는 22.8%의 유병률을 보였으나 2000년대에는 41.5%로 증가하는 추세이고, 레이저 광응고술을 필요로 할 수 있는 중증 미숙아 망막병증의 경우도 7%에서 14%로 상승되었다. 하지만 이로 인한 실명은 27%에서 14%로 감소하여 이는 신생아 집중치료의 향상 및 미숙아 망막증 조기진단의 노력에 기인한다고 여겨진다^{4,27,28}.

미숙아 망막병증은 출생 체중 1,000 g에서 1,251 g사이의 미숙아에서는 47%, 1,000 g미만의 미숙아에서는 81.6%의 발생률을 보이고, 재태주령 28-31주의 미숙아에서 60%, 재태주령 28주 미만에서는 80%이상의 발생률을 보여 재태주령이 낮고 출생 체중이 적을수록 많이 발생한다고 보고하였다¹¹. 국내에서는 1998년 이전에 56.6%의 발생률이 보고되었고¹², 그 이후 극소 저체중 출생아에서 49.0%, 초극소 저체중 출생아에서 70.5%에서 미숙아 망막병증이 발생하였다고 보고하였다¹³. 본 연구에서는 재태주령 28-32주미만의 미숙아에서 33.5%, 재태주령 28주 미만의 미숙아에서 57.5%의 발생률을 보였으며, 미숙아 망막병증으로 수술이 진행된 재태주령 28주 미만의 미숙아는 32.1%, 재태주령 28-32주 미만의 경우는 15.7%를 보였다.

미숙아 망막병증의 발생기전은 명확히 알려져 있지 않으나, 대개 월경 후 연령 30-32주까지는 망막 주변 말초로 혈관 무형성 구역이 존재하는 혈관형성 억제 단계를 보이다가 점차 성숙해지면서 혈관형성 억제 구역에 대사가 촉진되어 조직내 저산소증이 유발되면

서 망막내 신혈관형성과정(neovascularization)이 월경 후 연령 32-34주에 시작되게 된다. 저산소증은 혈관내 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), erythropoietin과 같은 전혈관형성 성장인자들의 생성을 과다 촉진시켜 신혈관형성과정을 진행시킨다. 한편, 정상적인 혈관 형성에도 중요한 작용을 하는 VEGF는 출생 후 고산소혈증에 노출되게 되면 그 기능에 영향을 받아 망막의 혈관형성이 억제되게 된다^{14,15}. 또한, 성장호르몬과 insulin-like growth factor-1 (IGF-1)도 미숙아 망막병증의 발생에 관여하여 IGF-1 knockout 쥐에서 정상적인 망막 혈관 발달이 정상 쥐보다 더 천천히 진행됨을 확인하였고, 실제 IGF-1 수치가 미숙아 망막병증이 있는 환아에서 정상아보다 연령대비 병의 단계별로 수치가 낮게 측정되어 이는 혈관형성 과정에서 IGF-1도 관여된다고 볼 수 있다¹⁵⁻¹⁷.

미숙아 망막병증과 과다한 산소 투여의 연관성은 초기부터 밝혀져서, 85-93%의 낮은 산소포화도 적용과 산소 투여량의 증량을 엄격하게 관리를 하였음에도 불구하고 여전히 중증도의 미숙아 망막병증의 유병률이 높다⁴. 이는 초극소 미숙아의 생존율 증가에 따른 만성폐질환의 증가와도 관련되며, 본 연구에서도 만성폐질환을 가진 환아가 수술군에서 더 많았다.

따라서 산소치료, 재태주령과 출생 체중 이외에 다른 위험 요인들에 대한 연구가 진행되고 있다. 한 연구에서는 조기 패혈증에서 중증 미숙아 망막병증이 더 많이 발생하고(OR 1.9; 1.02-3.2), 후기 패혈증에서는 문턱단계의 미숙아 망막병증이 더 많이 발생한다고 보고하였는데(OR 1.8; 1.16-2.9)¹⁸, 본 연구에서도 패혈증의 빈도가 통계학적으로 유의하게 더 높았다. 또한 뇌실내 출혈이 중증 미숙아 망막증이 있는 경우 더 많이 발생하였음을 확인하여 중증 뇌출혈이 있는 경우 미숙아 망막병증이 더 심해질 수 있음도 보고된 바 있다¹⁰. 또한 수혈횟수가 많을수록 미숙아 망막병증이 더 많이 발생하고, indomethacin나 surfactant 사용, erythropoietin 투여, 남자, 다태아도 미숙아 망막병증 발생과 관련된다고 보고되었다¹⁹. 본 연구에서는 동맥관 개존증이나 신생아 호흡곤란 증후군 등은 빈도의 차이가 없었으나 stage 3 이상의 뇌출혈은 레이저 응고술을 시행한 중증 미숙아 망막증에서 더 많이 발생하였음을 확인하였고, 뇌실주변 백질연화증의 빈도도 더 높았다.

최근에는 출생 후 체중증가와 IGF-1 수치, 그리고 고혈당증이 미숙아 망막병증 발생의 중요한 위험인자로 보고하고 있다²⁰. 극소 저체중 출생아의 출생 후 체중증가는 후향성 연구, 환자-대조군 연구, 전향적 코호트 연구 모두에서 적은 체중증가가 미숙아 망막병증 발생과 연관성이 있다고 보고하고 있다²⁰. 한 연구는 미숙아에서 생후 첫 4주간의 적은 체중증가가 중증도의 미숙아 망막병증의 위험인자

중 하나로 고려할 수 있다고 보고하였고⁸⁾, 다른 연구에서는 6-8주의 체중증가가 위험인자로 제시되었다^{10,21)}. 대부분 부실한 체중증가는 출생 후 영양의 결핍과 동반 질병 이환이 많은 경우에 발생하며, 열 손실을 보상하기 위한 대사율 증가도 연관이 된다고 주장하였으며, 동맥관 개존증, 호흡기 문제나 수혈의 필요성도 나쁜 체중 증가와 연관성이 있다고 제시하였다⁸⁾. 본 연구에서도 수술군이 체중증가가 나쁘고, 만성폐질환에 의한 호흡기 문제도 더 많이 가지고 있었으며, 수혈의 횟수도 더 높았음을 확인하였다. 스웨덴에서 진행한 WINROP (weight, insulin-like growth factor (IGF), neonatal ROP) 알고리즘 연구에서는 미숙아 망막병증이 없거나 stage 1 망막병증이 있는 미숙아에서 연령 대비 IGF-1 수치가 낮고 체중 증가가 더딘 경우에 중증도의 미숙아 망막병증으로 진행되었고 이는 출생 후 9주 (median) 에 확인되었다고 보고하였는데⁹⁾, 한 연구에서는 출생 직후부터 월경 후 연령 36주 때까지 체중증가와 serum IGF-1 수치를 추적 관찰할 필요가 있다고 주장하였다²⁰⁾. 한편 고혈당 수치와 관련된 인슐린 사용은 재태주령 30주 미만의 미숙아에서 미숙아 망막병증 발생의 위험인자로 보고하였는데, 이는 당뇨 쥐를 사용한 실험 결과처럼 고혈당증과 인슐린투여가 서로 다른 경로를 통해서 혈관 내 피코 성장인자를 up-regulation 시키는 작용 때문이라고 주장하였다^{22,23)}.

부당경량아와 자궁내 성장지연이 있는 환아가 미숙아 망막병증의 문턱단계로 진행할 수 있는 위험요인이 될 수 있으나²⁴⁾, 본 연구에서는 차이를 보이지 않았다. 모성인자에서 용모양막염에 노출된 경우와 산모의 전자간증이 부실한 체중증가와 함께 미숙아 망막병증을 더 발생시킬 수 있다고 제시되었으나²²⁾, 본 연구에서는 차이를 보이지 않았다.

미숙아 망막병증의 치료의 목표는 망막 박리나 흉터 생성을 막고 적정 수준의 시력을 보존하는 데 있다. 특별한 치료없이 저절로 좋아지는 경우가 대부분이고, 치료를 요하는 경우에는 레이저 광응고요법이나 냉동요법을 진행한다. 냉동요법(cryotherapy)은 추적관찰에서 실명 발생률이 더 낮고 구조적인 문제 발생률도 더 낮았으나 전체 망막박리가 22%로 여전히 높게 발생함을 보고하였다. 이에 현재까지는 레이저 광응고술이 zone I 미숙아 망막병증 치료에 가장 효과적이라고 보고하고 있다. 망막 박리 등의 구조적인 문제를 가진 stage 4 이상은 수술적 치료인 scleral buckle, vitrectomy를 시행할 수 있으며, 그 밖에 avastin의 안구내 점안 등이 시도되고 있다¹¹⁾. 본 연구에서는 66명의 환아가 평균 월경 후 연령 38.2±3.0주에 레이저 광응고술을 시행받았으며, 2회 이상 레이저 광응고술이 시행된 미숙아가 18.2%를 보였고, 이 중에서 망막박리로 scleral buckle 수술이 시행된 경우는 1명 있었으나 안구내 점안치료를 시행한 경우는 없었

다. 추적관찰기간 동안 실명한 환아는 없었다.

미숙아 망막병증으로 수술적 치료를 받았던 미숙아에서 생후 첫 8주간의 체중증가가 그렇지 않은 미숙아보다 낮았기 때문에, 미숙아 망막병증 관리를 위해 적극적인 영양관리를 통한 체중증가를 유도하는 것이 필요하다고 생각된다.

요약

목적: 미숙아 망막병증의 주요한 위험인자는 낮은 재태주령과 저체중출생, 장기간의 산소 사용 등으로 보고되었는데, 최근 출생 후 첫 수 주 동안 적은 체중증가가 미숙아 망막병증을 일으키는 원인인자로 제시되어 이에 미숙아 망막병증을 진단받은 극소 저체중 출생아에서 레이저 광응고수술의 위험인자를 알아보고자 하였다.

방법: 2004년 1월부터 2010년 6월까지 세브란스 어린이병원 신생아중환자실에 입원한 1,500 g 미만의 미숙아 중 미숙아 망막병증을 진단받았던 140명의 환아를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 국제 분류법에 의해 stage 1은 20명(14.3%), stage 2는 101명(72.1%), stage 3 이상은 19명(13.6%)이 진단받았다. 이 중 레이저 광응고수술을 진행한 군은 66명, 수술을 진행하지 않은 군은 74명이었다.

결과: 수술군이 대조군보다 재태주령과 출생 체중, 1분 아프가 점수는 더 낮았고 재원일수와 산소 사용 일수, 수혈 횟수는 더 많았으며, 기관지폐이형성증, 뇌실내 출혈, 뇌실 주변 백질연화증, 폐혈증이 더 많았다. 산모의 용모양막염은 수술군에서 더 빈번하였으며, 산전 스테로이드 투여는 더 적었다. 또한, 출생체중 대비 매주 체중증가는 수술군에서 생후 4주에서 12주 사이에 통계적으로 유의하게 더 적었으나 재태주령을 보정한 다중회귀분석에서 생후 8주째 체중증가가 미숙아 망막병증에서 수술로 진행될 수 있는 위험인자로 통계적으로 유의하였다 (OR, 0.998; 95% CI, 0.996-0.999, P=0.013).

결론: 미숙아 망막병증이 있는 극소 저체중 출생아에서 생후 첫 8주간의 체중증가가 적으면 레이저 광응고수술을 진행할 가능성이 높아지므로, 적극적인 영양관리를 통한 체중 증가가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115:e518-25.
- 2) Maida JM, Mathers K, Alley CL. Pediatric ophthalmology in the developing world. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:403-8.

- 3) Muñoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002;86:498-504.
- 4) Schiari V, Matsuba C, Houbé JS, Synnes AR. Severe retinopathy of prematurity and visual outcomes in British Columbia: a 10-year analysis. *J Perinatol* 2008;28:566-72.
- 5) Arrøe M, Peitersen B. Retinopathy of prematurity: review of a seven-year period in a Danish neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 1994;83:501-5.
- 6) Fortes Filho JB, Eckert GU, Procianny L, Barros CK, Procianny RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye (Lond)* 2009;23:25-30.
- 7) Sears JE, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009;116:513-8.
- 8) Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdev O, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye (Lond)* 2011;25:725-9.
- 9) Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:443-7.
- 10) Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:831-6.
- 11) Faia LJ, Trese MT. Retinopathy of prematurity care: screening to vitrectomy. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51:1-16.
- 12) 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.
- 13) Choi SH, Ham DI. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in extremely low birth weight and very low birth weight infants. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:918-26.
- 14) McLeod DS, Crone SN, Luty GA. Vasoproliferation in the neonatal dog model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1322-33.
- 15) Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
- 16) Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5804-8.
- 17) Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
- 18) Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal bacteremia and retinopathy of prematurity: the ELGAN study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1555-63.
- 19) Bourla DH, Gonzales CR, Valijan S, Yu F, Mango CW, Schwartz SD. Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. *Retina* 2008;28:S58-64.
- 20) Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711-8.
- 21) Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 2011;127:e607-14.
- 22) Wikstrand MH, Hård AL, Niklasson A, Smith L, Löfqvist C, Hellström A. Maternal and neonatal factors associated with poor early weight gain and later retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2011;100:1528-33.
- 23) Poulaki V, Qin W, Jousen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109:805-15.
- 24) Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7:34-7.
- 25) Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
- 26) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 27) Kim JT, Park HK, Jun NL, Lim JW, Kim EA, Kim KS, et al. Recent outcome of extremely low birth weight infants at Asan Medical Center. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:133-42.
- 28) Hahn WH, Chang JY, Bae CW. Birth statistics and mortality rates for neonatal intensive care units in Korea during 2007: collective results from 57 hospitals. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:36-47.