

# 미숙아망막병증 예방과 치료

## Retinopathy of Prematurity: Current Understanding and Treatment

조희윤

한양대학교 의과대학 안과학교실

Hee Yoon Cho, M.D.

Department of Ophthalmology, School of Medicine,  
Hanyang University, Guri, Korea

책임저자 주소: 471-802, 경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 구리병원 안과

Tel: 031-560-2353, Fax: 031-564-9479

E-mail: hycho@hanyang.ac.kr

투고일자: 2009년 9월 16일, 심사일자: 2009년 9월 25일, 게재확정일자: 2009년 10월 3일

### Abstract

Retinopathy of prematurity (ROP) is a major cause of blindness that affects premature infants. With advances in neonatology, ROP is likely to emerge as a more significant problem of vision loss in children in developing countries. With the recent advances in basic science research, our understanding of the pathophysiology of ROP has rapidly evolved. Clinical trials along with natural history of the disease have lead to updated screening and treatment guidelines. For successful control of ROP, timely and accurate screening is very important because early treatment leads to favorable outcomes. New treatment modalities are being explored with pharmacologic agents targeting the modulation of angiogenesis. The improved surgical intervention offers the potential for preservation of vision for eyes of ROP-related retinal detachment. The body of information germane to caring for ROP from infancy to adulthood continues to grow up. Improved surveil-

lance and treatment programmes are likely to be most effective in reducing blindness caused by ROP in developing countries.

**Key words:** Retinopathy of prematurity, Screening, Vascular endothelial growth factor

### 서론

미숙아망막병증은 미숙아에서 망막혈관의 이상으로 소아 실명을 유발하는 중요질환이다. 1942년 Terry 등에 의해 후수정체섬유증식증(Retrolental fibroplasias, RLF)로 명명되어졌다.<sup>1</sup> 그러나, 그 당시는 미숙아망막병증에 대한 치료가 이루어지지 못하였으며 미숙아망막병증 치료의 큰 발전은 1980년과 1990년에 급격히 이루어졌다. 대규모 연구인 International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)와 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP)는 미숙아망막병증을 진단하고, 치료하는 것에 큰 반향을 불러일으켰다. 연구들과 임상결과들이 쌓여가면서 현재는 기존의 ICROP와 CRYO-ROP에서 제시되었던 병의 기전 및 치료방향 등이 수정되어지고 있다. 또한 신생아학의 발전으로 저출생체중아의 생존율이 올라가면서, 미숙아망막병증에 대한 중요성을 더욱 부각되고 있으며, 적극적인 진단과 치료가 필수적인 신생아관리가 되었다.

### 본론

#### 1. 역학

1950년대 미숙아에서 산소요법에 따른 미숙아망막병증의 발생에 대한 위험성이 알려진 이후 산소요법의 효율적인 조절을 통하여, 발생률이 다소 감소되는 경향을 보이다 최근 산과학과 신생아학의 발달로 전체적인 발생률은 점차

증가되고 있다.<sup>2, 3</sup>

1986년부터 1987년까지 다기관연구인 CRYO-ROP 연구는 1,250 g 미만의 미숙아를 대상으로 그 중 65.8%에서 미숙아망막병증이 발생되며, 미숙아망막병증의 발생빈도가 출생체중 및 재태연령과 밀접한 연관관계가 있음을 제시하였다.<sup>4, 5</sup> 대부분의 미숙아망막병증은 특별한 치료 없이 경과관찰 중 의미 있는 합병증을 남기지 않고 퇴행되나, 10~15%에서는 치료가 필요한 미숙아망막병증으로 발전하고, 일부에서는 치료에도 불구하고, 심각한 시력소실이 남게 된다.

통계청에서 제시한 우리나라의 저출생체중아 발생률을 보면, 1993년에 2.6%에서 1995년 3.0%, 2007년 4.7%로 점차 증가되고 있으며, 다태아 출산율의 증가 뿐 아니라, 다태아 중 저체중아 출생구성비 또한 증가되어 이에 따른 미숙아망막병증의 관리가 더욱 중요하게 부각되고 있다.<sup>6, 7</sup>

## 2. 위험인자

미숙아망막병증 발생의 가장 중요한 위험인자는 출생체중과 출생시 재태연령이다.<sup>8, 9</sup> 산소투여요법이 또 하나의 중요한 조절인자로 작용될 것으로 생각되어, 세심한 산소투여 모니터링을 통하여 미숙아망막병증으로 인한 시력저하를 감소시킬 수 있었다. 산소 이외에도 미숙아망막병증의 위험인자로 알려진 것들에는 비타민 E 결핍, 빛 조사, 반복되는 무호흡증, 패혈증, 수혈, 뇌실내 출혈, 호흡곤란증후군, 동맥관개방(patent ductus arteriosus) 등이 있으며 이렇듯 태아의 출생 이후 상태를 위협하는 여러 요소들이 복합적으로 영향을 줄 수 있다고 여겨진다.<sup>10-14</sup> 최근에는 출생 후 IGF-1측정치와 출생 후 체중증가 정도가 중요한 위험인자로 알려지며, 미숙아망막병증 발생의 예측에 적용될 수 있다고 보고되었다.<sup>15</sup>

## 3. 미숙아망막병증의 선별검사

미숙아는 정의상 재태연령 37주 이전에 출생한 모든 신생아를 의미하지만, 모든 미숙아들을 검사 대상으로 시행하는 경우 불필요한 검사횟수가 크게 증가되어 적절한 검진기준을 정하는 것이 치료에 앞서 필요하다. 미숙아망막병증의 치료에 있어 중요한 다기관연구인 CRYO-ROP연구와 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial (ETROP)의 결과는 치료의 시기와 선별검사의 기준에 큰 변화를 가져왔다. CRYO-ROP연구에서 제

시한 치료의 절대시기인 문턱질환(Threshold ROP)를 놓치지 않기 위한 선별검사의 시기에 대한 연구들이 진행되어 기준들이 제시되었다.<sup>16, 17</sup> 2006년 미국소아과학회, 미국안과학회, 미국소아안과사시학회는 함께 논의하여, 미숙아 선별검사에 대한 정리된 기준을 제시하였다.<sup>18</sup> 1500 g 미만이거나, 재태연령 32주 미만에 출생한 모든 신생아와 1,500~2,000 g의 출생체중을 보였거나 재태연령 32주 이상이지만 불안정한 생후상태를 가진 경우로 신생아전문의가 고위험군으로 판단한 경우를 선별검사의 대상으로 정의하였다. 처음 안저검사를 시행하는 시기는 출생 시 재태주수에 따라 Table 1과 같이 제시하였다. 이런 여러 적절한 기준을 통해 불필요한 선별검사 횟수를 줄이는 것이 미숙아의 전신적인 상황을 고려할 때 중요한 부분일 수 있지만, 무엇보다 우선시 되는 것은 어떤 기준을 선택하여 적용하더라도 궁극적으로 미숙아망막병증의 치료시기를 놓치지 않는 것이 임상에서 가장 중요한 과제일 것이다. 따라서, 신생아관리를 맡은 소아과전문의와 안과의사와의 여러 상황을 고려한 선별검사가 보다 중요할 것으로 생각된다.

**Table 1.** Timing of first eye examination based on gestational age at birth

Gestational Age at Birth (weeks)	Age at Initial Examination (weeks)	
	Postmenstrual	Chronologic
22*	31	9
23*	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31†	35	4
32†	36	4

Shown is a schedule for detecting prethreshold ROP with 99% confidence, usually before any required treatment.

\*This guideline should be considered tentative rather than evidence-based for infants with a gestational age of 22 to 23 weeks because of the small number of survivors in these gestational age categories.

†If necessary

#### 4. 미숙아망막병증의 진단 및 추적관찰

미숙아망막병증의 상태는 Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity에 의하여 1984년 제안된 International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP)의 형식에 따라 기술하며 전세계적으로 공통적으로 사용되는 기준이다.<sup>19</sup> 미숙아망막병증을 혈관의 형성범위(zone I~III), 미숙아망막병증의 단계(stage 1~5), 병변의 범위(extent, clock hour)로 표시하여 기술한다.<sup>20</sup> 세가지 표현기준에 더하여, 'Plus disease'는 후극부의 동정맥 shunt의 활동성이 강해져서 동맥은 구불구불한 주행을 보이고 정맥이 확장된 것을 말하며 질병의 활동성을 반영하고 모든 단계에서 동반될 수 있다. 그 중 zone I 미숙아망막병증이란 망막의 혈관형성이 zone I에만 국한되어 있으면서 미숙아망막병증이 나타난 경우로 그 중에서도 극히 일부 망막에만 혈관형성이 되면서 심한 plus disease를 보이는 상태를 러시형 미숙아망막병증으로 따로 분류하며, 진행이 매우 빠르며 그 예후가 구별되게 나쁜 것을 알 수 있다.<sup>21</sup>

미숙아망막병증은 첫 진료시의 상태를 바탕으로 변화되는 양상을 추적 관찰하여 치료의 유무와 적절한 시기를 결정하는 것이 중요한데, 일반적으로 병기에 따른 관찰간격을 제시하고 있다(Table 2).

#### 5. 미숙아망막병증의 치료

미숙아망막병증 전체 환자 중 자연 퇴행하는 경우가 많기 때문에 치료를 시행하게 되는 것은 일부이다. 그러나, 미숙아망막병증의 위험인자가 미숙아출생에 연관된 출생시 체중과 재태연령이라는 점에서 아직까지 효과적인 예방법이 없기 때문에 미숙아망막병증을 진단하는 것과 함께 적기에 치료를 시작하는 것이 시력예후에 있어 필수적이다.

최근 미숙아망막병증의 치료는 알맞은 산소포화농도의 유지와 함께, 적절한 시기의 냉동응고술 또는 레이저광응고술을 통한 주변부 망막의 응고술이 기본적인 치료 방향이며, 진행된 병기에서는 유리체망막수술을 통한 망막유착을 위한 치료가 시행되기도 한다.

미숙아망막병증의 대표적인 치료로 알려진 냉동치료나 레이저광응고술은 병의 단계 중 extraretinal fibrovascular proliferation (EFP)가 생긴 경우(stage 3) 이의 퇴행을 위

해 주변 무혈관 망막의 허혈부위를 응고시켜 간접적으로 EFP의 관해를 유도하는 것으로, 이들 치료는 주변부 망막에 대한 파괴라는 측면에서 근본적인 한계점을 가지고 있다.<sup>16</sup> 따라서, 꼭 필요한 시기에 치료를 하기 위한 정확한 판단이 중요하다.

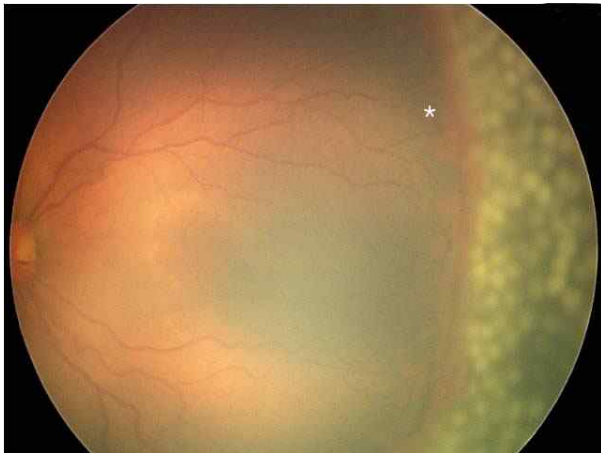
미숙아망막병증의 치료에서 냉동치료술은 CRYO-ROP 연구에서 문턱(threshold)시기의 미숙아망막병증에서 시행하여 해부학적으로 좋은 결과(favorable outcome)을 의미있게 향상시킬 수 있다는 보고가 있는 후, 대표적인 치료 방법으로 사용되어 왔다. 그러나, zone I 미숙아망막병증은 거의 항상 문턱질환에 도달하게 되기에 조기치료에 대한 ETROP 연구가 진행되었다.<sup>22</sup> ETROP 연구에서 zone I 범위에서 plus 동반된 모든 단계의 미숙아망막병증과 zone I 범위에서의 stage 3 ROP, plus 보이는 zone II 범위의 stage 2 또는 stage 3 ROP에서는 조기에 치료하는 것이 효과적임을 제시하였다. ETROP 연구에서 2년 경과 시 망막 주름이나 망막박리의 좋지 않은 결과가 15.4%에서 9.1%로 감소되는 것을 보고하였다.<sup>23</sup> 또한, 장기적인 해부학적인 변화와 치료효과에서 레이저광응고술이 냉동응고술보다 우월하다는 보고들이 나오면서 현재는 도상검안경을 이용한 레이저광응고술이 치료의 기본이 되고 있다.<sup>24-28</sup> 냉동치료술은 안구 외벽을 통하여 2~3초 정도의 냉동으로 냉동응고반을 형성시키고, 무혈관부위에 빠짐없이 채워지도록 시행한다. 레이저 치료 시 레이저응고반이 회백색으로 되도록 중등도 세기로 치료하되, 응고반간격은 응고반크기의 0.5~1배 간격으로 하거나, 다소 좁게 하는 것이 나을 것이

**Table 2.** Recommended schedule of follow-up examination on the basis of retinal findings classified according to the international classification

1 week or less follow-up
Stage 1 or 2 ROP : zone I
Stage 3 ROP : zone II
1-to 2-week follow-up
Immature vascularization: zone I - no ROP
Stage 2 ROP: zone II
Regressing ROP: zone I
2-week follow-up
Stage 1 ROP: zone II
Regressing ROP: zone II
2-to 3-week follow-up
Immature vascularization: zone II - no ROP
Stage 1 or 2 ROP: zone III
Regressing ROP: zone III

란 보고도 있다.<sup>29</sup>(Fig. 1)

미숙아망막병증이 진행되어 유리체건인과 망막박리를 유발하게 되면, 공막두르기(scleral buckle encircling)와 유리체절제술을 종종 시행하게 된다. 그러나, 유리체망막 수술을 시행받게 되는 환자의 경우 망막유착이 성공적으로 이루어진 경우에도 일반적으로 시력예후가 좋지 못할 수 있다.<sup>30</sup> 숙련된 술자에 의해 시행된 수정체보존 유리체절제술이 부분망막박리를 보인 미숙아망막병증의 경우 67~90%에서 해부학적으로 좋은 수술결과를 보였다는 보고들이 있다.<sup>31-33</sup> 공막두르기 후 발생하는 안구의 변형과 과도한 근시발생을 줄일 수 있는 면에서 조기에 시행하여 예후를 개선할 수 있는 좋은 술기이나, 술기의 어려움과 수술가능 시기 측면 등 충분한 경험을 가진 술자에 의해 신중히 선택되어야 한다. 최근 다른 질환에서 보편적으로 적용되고 있는 무봉합 25게이지 유리체절제술을 미숙아망막병증에 시도한 결과, 무봉합이라는 장점을 유지하기 힘들었으며, 기존의 20게이지 수술의 15% 재수술율에 비해 25~33% 정도의 높은 재수술율을 보여 현재까지 개발된 25게이지 수술 도구로는 미숙아망막병증을 적응증으로 하기는 힘든 것으로 판단되었다.<sup>34</sup>



**Fig. 1.** Retinal finding after laser photocoagulation in threshold ROP with plus disease and extensive extraretinal fibrovascular proliferation (EFP, white asterisk). There are moderately intense, gray-white laser burns spacing of less than or equal to one-half burn widths on peripheral avascular retina. (quoted from: Kim JH, Yu YS. Assessment of retinopathy of prematurity (ROP) revised. Korean J Pediatr 2009;52:22-7).

## 6. 최근 시도되고 있는 새로운 치료법

### 1) 혈관내피세포성장인자 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

미숙아망막병증은 미숙아 망막의 불완전한 혈관형성과 정상적인 망막혈관성숙이 중단된 것에서 기인한다. 따라서, 이런 과정을 조절하고자 하는 약제들이 치료로 시도되고 있다. 미숙아망막병증은 두가지 단계를 가지는데, 첫단계는 정상망막혈관성장의 중단과 망막혈관폐쇄이고 두번째 단계는 망막 신생혈관 형성과정이다.<sup>35-38</sup>

두번째 단계에서 VEGF 발현이 중요한 인자로 알려져 있으며, 망막신생혈관이 있는 질환을 가진 유리체에서 VEGF 수치가 높으며, 나이관련황반변성, 당뇨망막증, 신생혈관 녹내장 등에서는 VEGF 억제제가 치료로 이용되고 있다.

안내사용이 FDA 공인 받은 VEGF 억제제는 Macugen<sup>®</sup> (pegaptanib sodium)과 Lucentis<sup>®</sup> (ranibizumab)이다. Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab) 또한 off-label로 사용되며 비슷한 효과를 보인다고 보고되고 있다. 그러나, 이들 약제들은 소아에서의 사용이 허가되지 않은 약제이다. 일부 증례에서 레이저치료에도 불구하고 심하게 진행되는 홍채혈관신생, 앞섬유혈관증을 보이는 미숙아망막병증에서 VEGF 억제제를 사용하여 부작용 없이 병의 진행을 억제하였다는 경험들이 보고되었다.<sup>39, 40</sup> Mintz-Hittner 등은 3단계의 미숙아망막병증에서 bevacizumab을 사용하여 효과적인 치료가 가능하였다고 보고하였으며,<sup>41</sup> 4, 5단계 미숙아망막병증을 대상으로 한 연구에서 주사 전 측정된 전방내의 VEGF가 대조군에 비해 7~22 배가량 증가되어 있었으며, 주사 후 현저한 감소가 나타나는 것을 통해 미숙아망막병증에서 VEGF 억제제가 치료에 있어 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 제안되고 있다.<sup>42</sup> 그러나, 미숙아라는 전제가 갖고 있는 전신적인 영양 기능성과 증식막의 악화로 인한 망막박리 등의 국소적인 급격한 변화 등이 보고되는 바 미숙아망막병증에서의 VEGF 억제제의 안전성과 치료적응증이 면밀히 연구되어야 한다는 것은 공통된 의견이며, 이에 대한 연구들이 이루어지고 있다.

### 2) 인슐린 유사 성장 인자 Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)

IGF-1 은 미숙아망막병증을 예방하는데 역할을 할 것으

로 알려져 있다. 자궁내성장단계에서 IGF-1은 태반과 양수를 통해 공급되며, 출생 후에는 점점 감소된다.<sup>43</sup> IGF-1은 VEGF를 조절함으로써 영아에서의 혈관 증식을 조절하는데 관여하는 것으로 알려져 있다. IGF-1을 조절함으로써 미숙아망막병증 예방에 대한 연구들이 진행 중이다.

### 3) 다중 불포화 지방산 Polyunsaturated Fatty acid (PUFA)

최근 혈관형성과정(angiogenesis)에서 omega-3-PUFA 또는 omega-6-PUFA가 역할을 할 것으로 보고되고 있다.<sup>44</sup> 산소로 인해 발생된 망막병증을 가진 쥐를 대상으로 omega-3-PUFA를 투여가 병적인 망막혈관형성을 감소시킨다는 연구결과가 알려졌다. omega-3-PUFA는 서구적 식생활로 인해 부족해질 수 있으며, 임신 3분기(3rd trimester)에 모체로부터 태아에게 중요한 전달이 이루어지는데, 특히 미숙아 출생으로 인해 이 과정이 제대로 이루어지지 못할 수 있다고 설명하였다.<sup>45, 46</sup> 이에 omega-3-PUFA 투여의 망막병증 예방효과에 대한 연구가 진행되고 있다.

## 7. 예 후

CRYO-ROP 연구는 안저변화에 따라 결과를 favorable, unfavorable로 구분하였다. 즉 활모양 망막주름이 황반부를 침범하였을 때, zone I 또는 황반부를 침범하여 망막주름이 침범되어 있을 때, zone I 또는 후극부에 망막박리와 관찰되는 경우, 후수정체섬유막으로 후극부가 가려진 경우로 Reese 반흔성 변화 grade III 이상에 해당되는 경우를 unfavorable이라 하였고, 그보다 좋은 경우 즉, 주변망막변성이 남았거나, 황반편위를 보이는 경우에는 favorable이라 하였다. 냉동치료는 unfavorable 결과의 위험을 절반으로 줄이는 효과가 있으며, 비교적 장기간 효과가 있다고 밝혀졌다. 또한 미숙아망막병증을 가졌던 환자의 87%가 근시가 발생하며, 20%는 이미 1세경에 근시가 조기 나타나게 된다.<sup>47</sup> 급성 미숙아망막병증을 앓았던 환아는 미숙아망막병증이 없었던 환아에 비해 27~35%정도 시야가 감소되며, 망막응고치료를 시행받은 경우 5~7%정도의 추가적인 시야결손이 나타나게 된다.<sup>48</sup>

사시의 경우 미숙아망막병증과 연관없이도 미숙아라는 자체가 발생과 연관이 있으며, 기질적 망막변화 및 사시, 근시발생 등에 의한 약시 또한 정기적인 관찰을 요한다. 특히 망막의 병변이 남아 있었던 경우에는 속발성 녹내장, 망

막박리 등의 합병증이 동반될 수 있다. 미숙아망막병증 치료 후 발생하는 망막박리는 치료전, 후의 망막출혈 여부, 플러스의 잔존여부, 유리체의 기질화 등과 관련될 수 있어 이상의 소견들이 동반된 미숙아망막병증에서는 치료 후에도 망막박리의 가능성을 염두에 두고 보다 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다.<sup>49</sup>

## 결 론

미숙아망막병증이 수년간 소아실명의 중요한 원인으로 인식되고 많은 대규모 연구들을 통해서 치료 및 진단에 많은 발전이 있었다. 그러나, 여러가지 이유로, 미숙아망막병증은 최근 재증가하는 양상을 보이고 이에 국제보건기구(WHO)에서는 'vision 2020' 프로그램의 일환으로 미숙아망막병증을 실명을 막기 위해 조기진단과 치료가 요구되는 "avoidable disease"로 구분하여 관심을 지속하고 있다.<sup>50</sup>

미숙아망막병증은 단지 눈에 발생하는 질환이 아니라, 신체적 취약성을 가지고 있는 미숙아의 질환이라는 면에서 안과와 신생아학의 연계 진료가 아주 중요하다. 신생아가 자라면서 눈에 나타나는 변화들이 상당히 오랜 기간 후에도 다른 합병증의 발생을 가져올 수 있는 질환이므로 지속적인 관찰이 강조되고 있다.

WHO 에서 표현한 "avoidable disease"가 진정한 의미로 이루어지기 위해선, 더 많은 연구를 통해 병리기전 이해 및 새로운 치료방법의 개발 뿐 아니라 적절한 시기의 진단과 치료를 위한 경제적인 비용발생에 대한 사회적 공감도 필요할 것으로 생각된다.

## References

1. Terry TL. Retrolental fibroplasia in the premature infant: V. Further studies on fibroplastic overgrowth of the persistent tunica vasculosa lentis. *Tran Am Ophthalmol Soc* 1944;44:383-96.
2. Patz A, Eastham A, Higginbotham DH, Kehl T. Oxygen studies in retrolental fibroplasias II. The production of microscopic changes of retrolental fibroplasias in experimental animals. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1511-22.

3. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advance in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002;86:696–700.
4. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628–40.
5. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: One-year outcome—Structure and function. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1408–16.
6. Statistics Korea. 2007:Annual report on the vital statistics.
7. Han YJ. A Study on the Estimation of Low-birth weight, 2007, Korea institute for health and social affairs, Korea.
8. Luty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, Adamis AP, Berns KI, Chan CK, Cole CH, D'Amore PA, Das A, Deng WT, Dobson V, Flynn JT, Friedlander M, Fulton A, Good WV, Grant MB, Hansen R, Hauswirth WW, Hardy RJ, Hinton DR, Hughes S, McLeod DS, Palmer EA, Patz A, Penn JS, Raisler BJ, Repka MX, Saint-Geniez M, Shaw LC, Shima DT, Smith BT, Smith LE, Tahija SG, Tasman W, Trese MT. Proceedings of the third international symposium on retinopathy of prematurity: An update on ROP from the lab to the nursery (November 2003, Anaheim, California). *Mol Vis* 2006;12:532–80.
9. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469–73.
10. Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: The life of lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:167–74.
11. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach. *Med J Aust* 1951;2:48–50.
12. Patz A, Hoeck LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol* 1952;35:1248–53.
13. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia: A preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1953;37:513–20.
14. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, Driscoll JM Jr, Elliott JH, Payne J, Patz A. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655–68.
15. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, Smith LE, Hellström A. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1711–8.
16. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471–9.
17. Report of a Joint working Party of the Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of Prematurity, guidelines for screening and treatment. *Early Hum Dev* 1996;46:239–58.
18. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology and American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572–6.
19. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991–9.
20. Committee for Classification of late stages ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906–12.
21. Nissenkorn J, Kremer I, Gilad E, Cohen S, Ben-Sira I. “Rush” type retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol* 1987;71:559–62.
22. 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.
23. Good WV. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1378–82.
24. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: Part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;109:928–34.
25. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: Part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;109:936–41.
26. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1254–9.
27. Capone A Jr, Diaz-Rohena R, Sternberg P Jr, Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993;116:444–50.
28. Park DH, Cho YW. A Comparison of Cryotherapy Versus Transscleral Diode Laser Photocoagulation for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:331–7.
29. Banach MJ, Ferrone PJ, Trese MT. A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2000;107:324–7.
30. Oh WH, Yu YS. Clinical Outcomes of Scleral Buckle Encircling for the Retinal Detachment of Retinopathy of Prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:790–6.
31. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional Stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments *Ophthalmology* 2001;108:2068–70.
32. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2004;111:2271–3.
33. Yu YS, Kim SJ, Kim SY, Choung HK, Park GH, Heo JW. Lens-sparing vitrectomy for stage 4 and stage 5 retinopathy of prematurity. *Korean J Ophthalmol* 2006; 20:113–7.
34. Gonzales CR, Boshra J, Schwartz S. 25-gauge pars plicata vitrectomy for stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2006;26:S42–6.
35. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469–73.
36. McLeod DS, Brownstein R, Luttly GA. Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:300–11.
37. Donahue ML, Phelps DL, Watkins RH, LoMonaco MB, Horowitz S. Retinal vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression is altered in relation to neovascularization in oxygen induced retinopathy *Curr Eye Res* 1996;15:175–84.
38. Mantagos IS, Vanderveen DK, Smith LEH. Emerging treatment for retinopathy of prematurity. *Semin Ophthalmol* 2009;24:82–6.
39. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:75–6.
40. Kong L, Mintz-Hittner HA, Penland RL, Kretzer FL, Chévez-Barrios P. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor therapy for retinopathy of prematurity : Amorphologic study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1161–3.
41. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina* 2008;28:831–8.
42. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, Takai Y, Takemoto K, Nakayama A, Hayakawa M, Terasaki H. Concentration of Vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2009;29:579–85.

43. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999;5: 1390–5.
44. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007 Jul;13:868–73.
45. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE. Increased dietary intake of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868–73.
46. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr* 1997;66:1032S–41S.
47. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, Buckley E, Flynn JT, Palmer EA. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Ophthalmology* 1992;99:329–40.
48. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity. Results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1120–5.
49. Kim MJ, Kim SJ, Yu YS. The risk for retinal detachment associated with hemorrhages pre- and postlaser treatment in retinopathy of prematurity. *Retina* 2008;28: 1451–7.
50. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227–32.