

동맥관개존증과 그 치료 방법이 미숙아망막병증에 미치는 영향

윤명현¹ · 백완기² · 문연성¹

인하대학교 의과대학 안과학교실¹, 흥부외과학교실²

목적: 동맥관개존증(PDA)의 병발 및 이에 대한 치료 방법이 미숙아망막병증(ROP)의 발생 및 진행에 미치는 영향을 확인한다.

대상과 방법: 본원 신생아 중환자실 입원 중 ROP에 대해 선별검사를 시행한 408명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 전체 대상 중 ROP는 23.5%에서 발생하였고(96/408) 치료가 필요한 경우는 7.4%였다(30/408). 대조군과 ROP군의 출생 시 체중과 재태연령의 평균은 1406.1 g과 30.67주, 979.8 g과 27.46주였다($p < 0.001$). 전체 환자 및 극소저체중출생아 모두에서 ROP의 발생 빈도는 PDA군이 더 높았으나 PDA는 극소저체중출생아에서만 독립적인 위험인자였다($p = 0.033$). 두 군 사이에 문턱 질환의 발생 빈도 차이는 유의하지 않았다($p = 0.757$). 또한 PDA의 치료 방법에 따른 ROP와 문턱 질환의 발생 빈도 차이도 유의하지 않았다($p = 0.441, 0.276$).

결론: 극소저체중출생아에서 PDA가 병발된 경우 ROP의 발생 빈도가 높아지므로 ROP 선별검사를 보다 철저히 해야 하나 PDA 치료 방법에 따라서는 ROP 발생 및 진행에 유의한 차이가 없었다.

〈대한안과학회지 2013;54(5):728-735〉

미숙아망막병증은 미숙아의 망막 혈관의 미성숙 때문에 발생하는 국소 망막 허혈과 이에 따른 신생혈관 형성에 의한 복합적 증식성 망막 혈관 질환이다. 임상 양상은 주변부 망막의 경미한 일시적인 변화에서부터 심각한 진행성 혈관 증식과 반흔, 망막박리에 이르기까지 다양하며 그에 따른 예후 역시 시력에 영향이 없는 경미한 후유증으로부터 양안의 비가역적인 실명에 이르기까지 다양하다.^{1,2}

미숙아망막병증의 발생빈도는 조사대상 미숙아의 출생 체중과 재태연령의 기준에 따라 매우 다양하게 보고되며 신생아중환자실의 진료 수준에 따라 달라질 수 있으나 대체적으로 미숙아의 20-30% 내외로 알려졌고 6% 정도에서 치료가 필요한 심한 망막병증으로 진행하는 것으로 알려졌다.³⁻⁶ 국내 보고로는 발생빈도가 14-25% 정도이나 숫자가 극히 적은 한정된 미숙아집단에서의 보고들이며 비교적 오래된 보고들이다.⁷⁻¹⁴ 우리나라의 신생아 집중치료의 수준이 거의 선진국의 수준에 도달한 것으로 볼 때 최근

의 발생빈도와 양상은 선진국의 경과와 큰 차이가 없을 것으로 보인다.

미숙아망막병증의 가장 직접적인 위험 인자는 출생시 주수와 체중으로 알려졌다.³ 또한 여러 보고에서 산소투여가 중요한 요인임이 알려졌다.^{1,2} 그 외 보고된 위험인자들로는 인공호흡, 계면활성제 사용, 비타민E 결핍, 반복되는 무호흡증, 패혈증, 빈혈, 수혈, 뇌실 내 출혈, 호흡곤란증후군, 동맥관개존증 등 미숙아의 출산 후 상태를 위협하는 요소들이 알려졌다.¹⁵⁻²¹ 이 중 동맥관개존증의 경우 미숙아망막병증의 발생이나 진행의 위험 요인으로서 관련이 있는지에 대한 몇 가지 연구가 있었으나 연구마다 관련성 여부에 대한 결과가 상이하였다.^{20,22-25}

미숙아망막병증의 발생 기전을 살펴 보면, 미숙아의 경우 망막의 주변부에 아직 혈관 형성이 완성되지 않은 상태로 태아가 모체 밖으로 나와 외기의 상대적 고산소분압에 노출되게 되므로 자궁 내 환경에서 생리적인 농도로 생성되던 VEGF 등의 혈관 형성 인자가 발현이 억제되고 망막혈관은 혈관 무형성 부위와 혈관화된 망막 부위의 경계에서 성장을 멈추게 된다. 이후 안구가 성장하면서 무혈관망막이 상대적으로 커지고, 망막이 대사활동을 시작함에 따라 산소 요구가 높아지게 되어 망막은 더욱 저산소 환경에 놓이게 된다. 이에 따라 VEGF 같은 혈관형성인자(angio-genic factor)들이 비정상적으로 높은 수준으로 발현이 되고 새로운 혈관이 증식하게 되는 혈관증식 단계에 이르게 된다.^{2,26}

■ 접수 일: 2012년 10월 5일 ■ 심사통과일: 2012년 12월 4일
■ 게재허가일: 2013년 2월 5일

■ 책임저자: 문연성

인천광역시 중구 인항로 27
인하대학교병원 안과
Tel: 032-890-2400, Fax: 032-890-2417
E-mail: DrMYS@inha.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

동맥관개존증이란 원래 태아기 순환 때 존재하는 대동맥과 폐동맥을 이어주는 통로인 동맥관이 출생 직후 정상적으로 막혀야 함에도 불구하고 막히지 않아 대동맥과 폐동맥 사이에 비정상적인 혈액 순환 통로가 유지되는 질환으로, 전신으로 가는 대동맥의 혈액과 폐로 가는 산소포화도가 낮은 폐동맥의 혈액이 섞이게 되어 혈액학적 불안정을 초래하는 질환이다.²⁷ 이러한 질환의 속성상 망막으로 가는 혈액의 산소포화도에도 영향을 미치게 되어 망막의 저 산소환경을 가속화시킬 수 있는 만큼 미숙아망막병증의 발생 및 악화에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다.

이에 본 연구에서는 미숙아망막병증의 발생 빈도 및 미숙아망막병증의 가장 직접적인 위험 인자인 출생시 주수와 체중³의 차이를 비교해 봄으로써 국내 미숙아망막병증 발생의 최근 경향을 알아보고, 동맥관개존증의 유무와 서로 다른 치료 방법이 미숙아망막병증의 발생 및 악화에 미치는 영향에 대해 알아보하고자 하였다.

대상과 방법

인하대병원 신생아 집중 치료실 입원환자 중 2000년 1월부터 2010년 12월 사이 기간 중 미숙아망막병증에 대한 선별 검사를 받은 환자들의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 그 중 의무기록이 자세하고 정확하게 기술되어 있는 환자들을 대상으로 선정하였다.

미숙아망막병증에 대한 선별검사는 출생 시 체중이 1500 g 미만이거나 재태연령 32주 미만인 경우에 시행하였다.²⁸ 검사는 수태 후 31-33주 혹은 출생 후 4-6주에 시행하였고 미숙아망막병증의 위험인자로 알려진 뇌실 내 출혈, 심혈관 질환, 인공호흡기 치료, 계면활성제 사용, 패혈증 등이 있는 경우에는 재태연령과 출생체중에 상관없이 검사를 시행하였다. 안저검사 방법은 1% tropicamide와 2.5% phenylephrine을 점안하여 산동을 하였고, 도상검안경, 20D 렌즈, 안구압박기를 이용하였다. 미숙아망막병증이 있을 경우 병기는 international classification of retinopathy of prematurity의 분류를 사용하여 기록하였으며,²⁹ 문턱질환은 CRYO-ROP study의 기준에 따라 제3기 질환이 zone I 또

는 II에 연속해서 5시간 이상 혹은 8시간 이상에 걸쳐있고, plus 징후가 있는 경우로 정하였다.³⁰ 양안의 stage가 비대칭인 경우 높은 쪽을 기준으로 통계에 이용하였고, 모든 환자의 재태연령, 출생체중, 동맥관개존증 여부, 경과와 치료를 후향적으로 추적 관찰하였다.

측정된 자료는 SPSS (Version 19.0 for Window) 프로그램을 이용하여 통계 처리하였고 미숙아망막병증 환자군과 문턱질환 군, plus 징후군, 미숙아망막병증을 진단받지 않은 군의 성별 및 출생체중과 재태연령을 비교하기 위하여 independent *t*-test를 시행하고 범주형 변수는 chi-square test를 시행하여 통계적 유의성을 확인하였다. 또한 이분형 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression analysis)을 통해 독립적인 위험인자들을 알아보았다. 극소저체중출생아에서 동맥관개존증 여부에 따른 출생체중 및 재태연령을 비교하기 위하여 independent *t*-test를 시행하여 통계적 유의성을 확인하였고 극소저체중출생아에서 동맥관개존증 여부에 따른 미숙아망막병증의 발병률, 극소저체중출생아에서 미숙아망막병증 환자 중 동맥관개존증 병발 여부에 따른 문턱질환의 발병률을 비교하기 위하여 chi-square test를 시행하여 통계적 유의성을 확인하였다. 극소저체중출생아 중 동맥관개존증 환자에서 치료 방법에 따른 미숙아망막병증의 발병률을 비교하기 위해서는 Fisher's exact test를 시행하여 통계적 유의성을 확인하였다.

결 과

본 연구를 통해 분석한 미숙아는 모두 408명으로 이중 남자는 224명(54.9%), 여자는 184명(45.1%)이었고, 분포는 23주에서 38주(평균 30.06 ± 2.63주)였으며, 출생체중은 평균 1305.8 ± 325.16으로 최소 체중은 500 g이었다. 미숙아망막병증 여부에 따라 재태연령과 출생체중을 비교한 결과 미숙아망막병증을 진단 받지 않은 환아들은 평균 30.76 ± 2.44주에 출생하였고, 출생체중은 평균 1406.1 ± 273.31 g이었다. 반면 미숙아망막병증이 발생한 환아들의 재태연령은 평균 27.79 ± 1.84주였고, 출생체중은 979.8 ± 260.80 g이었다. 이 중 plus징후를 보인 환아들의 재태

Table 1. Demographic characteristics of study group and control group

| | All subject screened (n = 408) | No ROP (n = 312) | ROP with plus disease (n = 58) | ROP with threshold disease (n = 30) | All infant with ROP (n = 96) | p-value |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------|---------|
| Male (%) | 224 (54.9%) | 171 (54.8%) | 34 (58.6%) | 18 (60.0%) | 53 (55.2%) | 0.585 |
| Female (%) | 184 (45.1%) | 141 (45.2%) | 24 (41.4%) | 12 (40.0%) | 43 (44.8%) | |
| Mean birth weight, g | 1305.8 ± 325.16 | 1406.1 ± 273.31 | 922.5 ± 227.85 | 848.5 ± 195.87 | 979.8 ± 260.80 | 0.000 |
| Mean GA, weeks | 30.06 ± 2.63 | 30.76 ± 2.44 | 27.36 ± 1.74 | 27.01 ± 1.81 | 27.79 ± 1.84 | 0.000 |

Values are presented as n (%) or mean ± SD.

GA = gestational age.

연령과 출생체중은 평균 27.01 ± 1.81주와 922.5 ± 227.85 g이었고 문턱질환 환자들의 재태연령과 출생체중은 평균 27.36 ± 1.74주와 848.5 ± 195.87 g이었다. 미숙아망막병증 환자들은 미숙아망막병증을 진단받지 않은 환아들보다 재태연령과 출생체중이 모두 낮았고 특히 plus 징후와 문턱질환을 동반한 경우 그 차이는 더 컸다. 각 군의 재태연령과 평균 체중은 의미 있는 차이를 보였다($p < 0.001$) (Table 1).

미숙아망막병증은 선별검사를 받은 408명 중 96명의 환아에서 진단되었다(23.5%). 이중 치료가 필요한 문턱질환은 30명으로 7.4%의 빈도를 나타내었다. 동맥관개존증 환아에서 미숙아망막병증이 발생한 경우는 50.0% (62명 중 31명)로 동맥관개존증이 없는 환아에서의 18.8% (346명 중 65명)보다 현저하게 높았고 그 차이는 유의하였다($p < 0.001$) (Table 2). 그러나 여러 위험 인자들과 미숙아망막병증의 발생간의 관계를 더욱 구체적으로 알아보고 독립적인 위험인자를 찾기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 전체 환아를 대상으로 하였을 때, 재태연령과 출생체중은 독립적인 위험인자로 작용하였으나 성별과 동

맥관개존증은 독립적인 위험인자가 아닌 것으로 나타났다 (Table 3).

조사 대상을 극소저체중출생아로 한정된 경우에는 동맥관개존증이 있는 군의 출생체중은 평균 29.11 ± 2.24주와 1088.05 ± 261.02 g으로 동맥관개존증이 없는 군의 출생체중 평균인 29.28 ± 2.36주와 1148.84 ± 230.59 g과 비교하여 모두 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.61, 0.05$) (Table 4). 그러나 동맥관개존증이 있는 환아 60명 중에서 미숙아망막병증이 발생한 경우는 48.3% (29명)로 동맥관개존증이 없는 환아에서의 발병률인 29.2% (64/219명)보다 현저히 높았으며 이는 유의하였다($p = 0.005$) (Fig. 1, Table 5). 또한 독립적인 위험인자를 알아보기 위해 시행한 이분형 로지스틱 회귀분석에서도 동맥관개존증과 미숙아망막병증은 유의한 양의 상관 관계를 보여주었고(β coefficient = 0.814, $p = 0.033$) 동맥관개존증이 있는 환아는 동맥관개존증이 없는 환아에 비해 미숙아망막병증이 걸릴 확률이 2.257배 높아짐을 확인하였다(odd ratio = 2.257, $p = 0.033$) (Table 6). 출생체중을 독립변수에서 제외한 경우에는 odd ratio는 2.772, p 값 0.005로 여전히 동맥관개존

Table 2. ROP incidence of PDA group and control group

| | All patients (n = 408) | |
|--------------------------|------------------------|---------|
| | ROP incidence (%) | p-value |
| Sex | | |
| Male | 53/171 (23.7) | 0.945 |
| Female | 43/141 (23.4) | |
| Patent ductus arteriosus | | |
| Yes | 31/62 (50.0) | 0.000 |
| No | 65/346 (18.8) | |

ROP = retinopathy of prematurity; PDA = patent ductus arteriosus.

Table 5. ROP incidence of PDA group and control group in VLBW patients

| | VLBW patients (n = 279) | |
|--------------------------|-------------------------|---------|
| | ROP incidence (%) | p-value |
| Sex | | |
| Male | 51/155 (32.9) | 0.865 |
| Female | 42/124 (33.9) | |
| Patent ductus arteriosus | | |
| Yes | 29/60 (48.3) | 0.005 |
| No | 64/219 (29.2) | |

ROP = retinopathy of prematurity; PDA = patent ductus arteriosus; VLBW = very low birth weight; GA = gestational age.

Table 3. Logistic regression result for predicting retinopathy of prematurity

| | β Coefficient | S.E β | p | OR | 95% CI |
|--------------------------|---------------------|-------------|-------|-------|-------------|
| Female | 0.316 | 0.306 | 0.303 | 1.371 | 0.752-2.500 |
| Gestational age* | -0.290 | 0.077 | 0.000 | 0.749 | 0.643-0.871 |
| Birth weight† | -0.004 | 0.001 | 0.000 | 0.996 | 0.994-0.997 |
| Patent ductus arteriosus | 0.635 | 0.366 | 0.083 | 1.887 | 0.921-3.867 |

OR = odd ratio; S.E β = standard error of β coefficient.

* $p < 0.05$.

Table 4. Demographic characteristics of PDA group and control group in VLBW

| | All subject screened (n = 279) | No PDA (n = 219) | PDA (n = 60) | p-value |
|-----------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|---------|
| Male (%) | 155 (55.6) | 124 (56.6) | 31 (51.7) | 0.496 |
| Female (%) | 124 (44.4) | 95 (43.4) | 29 (48.3) | |
| Mean birth weight (g) | 1135.7 ± 238.29 | 1148.8 ± 230.59 | 1088.0 ± 261.02 | 0.080 |
| Mean GA (weeks) | 29.24 ± 2.33 | 29.28 ± 2.36 | 29.10 ± 2.24 | 0.610 |

Values are presented as n (%) or mean ± SD.

PDA = patent ductus arteriosus; VLBW = very low birth weight; GA = gestational age.

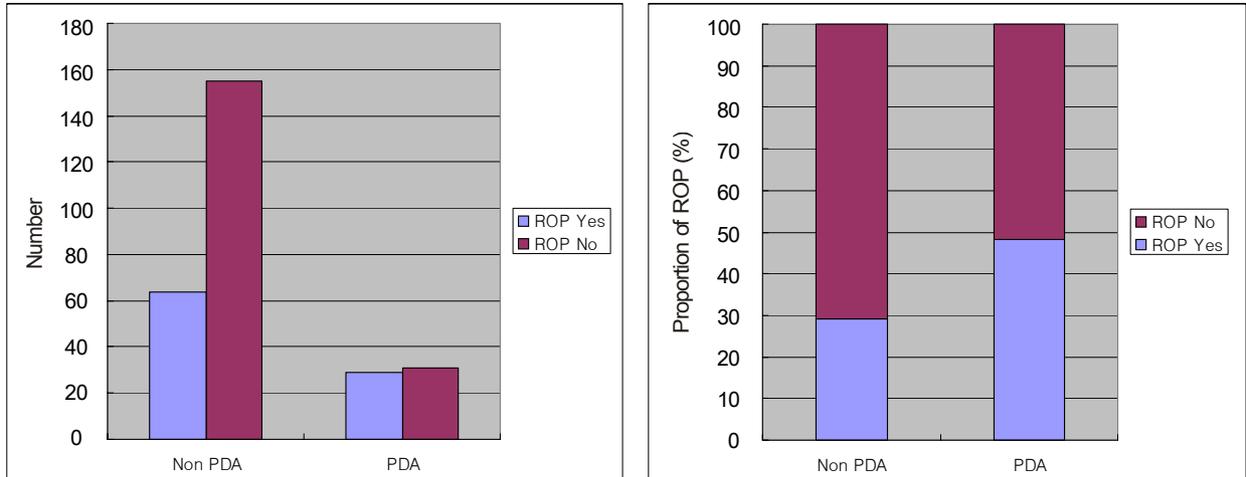


Figure 1. ROP incidence of PDA group and control group in VLBW patients. This illustration shows that VLBW patients with PDA have much higher risk of ROP than patients without ROP. ROP = retinopathy of prematurity; PDA = patent ductus arteriosus; VLBW = very low birth weight.

Table 6. Logistic regression result for predicting retinopathy of prematurity in VLBW patients

| | β Coefficient | S.E β | <i>p</i> | OR | 95% CI |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|-------|-------------|
| Female | 0.419 | 0.325 | 0.198 | 1.520 | 0.804-2.875 |
| Gestational age* | -0.471 | 0.118 | 0.000 | 0.624 | 0.496-0.786 |
| Birth weight† | -0.003 | 0.001 | 0.000 | 0.997 | 0.995-0.998 |
| Patent ductus arteriosus* | 0.814 | 0.381 | 0.033 | 2.257 | 1.070-4.761 |

OR = odd ratio; S.E β = standard error of β coefficient.
**p* < 0.05.

Table 7. Threshold disease incidence of PDA group and control group in VLBW + ROP patients

| | VLBW + ROP patients (n = 93) | |
|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| | ROP incidence (%) | <i>p</i> -value |
| Sex | | |
| Male | 18/51 (35.3) | 0.490 |
| Female | 12/42 (28.6) | |
| Patent ductus arteriosus | | |
| Yes | 10/29 (34.5.0) | 0.757 |
| No | 20/64 (31.3) | |

PDA = patent ductus arteriosus; VLBW = very low birth weight; ROP = retinopathy of prematurity.

증이 있는 환아가 미숙아망막병증에 걸릴 위험이 높았다. 극소저체중출생아 중에서 미숙아망막병증을 가진 환아를 대상으로 동맥관개존증이 있는 환아와 동맥관개존증이 없는 환아 사이의 문턱 질환의 발병률을 비교해 본 결과 동맥관개존증이 있는 환아에서는 문턱 질환이 34.5% (10/29명)에서 발생하였고 동맥관개존증이 없는 환아에서는 31.3% (20/64명)에서 발생하여 유의한 차이를 보이지 않았다 (*p*=0.757) (Table 7).

극소저체중출생아 중 동맥관개존증을 가진 환아에서 동맥관개존증의 치료 방법에 따른 미숙아망막병증의 발생을

Table 8. ROP and threshold disease incidence according to treatment modality of PDA

| | VLBW + PDA patients (n = 60) | |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------|
| | ROP incidence (%) | <i>p</i> -value |
| Treatment modality of PDA | | |
| Observation | 11/21 (52.4) | 0.441* |
| Medical treatment | 6/17 (35.3) | |
| Surgical treatment | 12/22 (54.5) | |
| | VLBW + ROP + PDA patients (n = 29) | |
| | Threshold disease incidence (%) | <i>p</i> -value |
| Treatment modality of PDA | | |
| Observation | 5/11 (45.5) | 0.276† |
| Medical treatment | 3/6 (50.0) | |
| Surgical treatment | 2/12 (16.7%) | |

ROP = retinopathy of prematurity; PDA = patent ductus arteriosus; VLBW = very low birth weight.

*Pearson chi-square test; †Fisher's exact test.

비교해 본 결과 특별한 치료를 하지 않은 군은 52.4% (11/21명), 약물 치료를 시행한 군은 35.3% (6/17명), 수술적 치료를 시행한 군은 54.5% (12/22명)에서 미숙아망막병증이 발생하였으며 유의한 차이를 보이지 않았다 (*p*=0.441) (Table 8). 극소저체중출생아 중 미숙아망막병증과 동맥관개존증을 모두 가진 환아에서 동맥관개존증 치

료 방법에 따른 문턱 질환의 발생을 비교해 본 결과는 경과 관찰 군에서 45.5% (5/11명), 약물 치료 군에서 50.0% (3/6명), 수술적 치료군에서 16.7% (2/12명)에서 미숙아 망막병증이 발생하여 수술적 치료 군에서 미숙아 망막병증의 발생이 낮은 경향을 보이긴 하였으나 이 역시 유의하지는 않았다($p=0.276$) (Table 8).

고 찰

1942년 미숙아망막병증이 Terry³¹에 의해 처음으로 기술된 이래로 미숙아망막병증에 대한 많은 연구가 진행되어 왔고, 그 중 대규모 다기관 연구에서 자연사의 일부로서 발생빈도 또한 많은 연구가 있었다.³⁻⁶ 최근 발표되는 발생빈도는 신생아 집중치료의 비약적인 발달에도 불구하고 이전의 발생률과 큰 차이가 없다.³² 이러한 결과는 극소저체중출생아의 생존율이 과거에 비해서 월등히 높아짐에 따라 미숙아망막병증 발생의 고위험군이 증가한 데 따른 것이다.^{27,32} 우리나라에서는 미숙아망막병증의 발생빈도가 1985년 25%로 처음 보고되었는데¹³ 32명의 미숙아 중 8명에서 미숙아망막병증이 발생하였다고 한다. 이후 다른 연구에서 14-25%의 발생빈도를 보였으나 모두 숫자가 극히 적은 한정된 미숙아집단에서의 보고들이었다.² 1996년 동일 병원에서 출생하고 집중 관리를 받은 미숙아 166명 중 71명 (42.3%)에서 미숙아망막병증이 발생하였고 12명(16.9%)에서 냉동치료가 필요하였으며 출생 시 체중이 1500 g 미만인 경우 56.8%에서 미숙아망막병증이 발생하였다는 국내 보고가 있었고¹² 비교적 최근 연구로는 2006년 308명 중 141명(49.0%)에서 미숙아망막병증이 발견되었으며 1500 g 미만에서 70.5%, 1000 g 미만에서는 36.7%의 빈도를 보였다는 연구도 있었다.³³ 본 연구는 국내 동일 병원에서 출생하고 집중 관리를 받은 비교적 큰 규모의 미숙아 (408명)를 대상으로 한 가장 최근의 연구로서, 미숙아망막병증 선별검사를 받은 408명 중 96명의 환자에서 미숙아망막병증이 발견되었고(23.5%), 이 중 치료가 필요한 문턱 질환은 30명으로 7.4%의 빈도를 나타내어 이전의 국내외 연구와 빈도가 비슷한 경향을 보인다는 점을 확인할 수 있었다.

미숙아망막병증의 위험 인자에 대해서 역시 그 동안 국내외에서 수 많은 연구가 있어 왔고 그 중에는 여러 위험인자 중의 하나로서 동맥관개존증을 포함한 연구도 몇몇 있었지만 동맥관개존증이 미숙아망막병증의 위험인자로 작용하는지 여부에 대해서는 연구마다 결과가 상이하였다. 이에 대한 최근 연구들을 살펴보면, Sarikabadayi et al²²은 2011년 터키에서 시행한 연구에서 동맥관개존증은 32주 미만의 미숙아들에서 미숙아망막병증의 독립적인 위험 인자라고

하였고, Kumar et al²⁵의 연구에서는 약물 혹은 수술적 치료가 필요한 동맥관개존증의 경우 미숙아망막병증의 독립적인 위험 인자라고 하였다. 또한 미숙아망막병증의 발생뿐만 아니라 진행의 위험인자에 대한 연구도 있었는데 Bourla et al²³은 동맥관개존증이 다이오드 레이저 치료에도 불구하고 미숙아망막병증이 진행되는 위험을 높인다고 보고하였다. 하지만 Giapros et al²⁴에 의한 연구에서는 동맥관개존증은 미숙아망막병증의 독립적인 위험인자는 아니었다. 본 연구에서는 전체 환자(n=408)를 대상으로 한 분석에서 동맥관개존증이 있는 환자들에서 동맥관개존증이 없는 환자들보다 미숙아망막병증이 훨씬 높은 빈도로 발생하였으나(50.0% vs. 18.8%; $p<0.001$) (Table 2) 이는 출생체중과 재태연령 같은 강력한 혼란변수의 작용에 의한 결과일 가능성이 있으며, 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하여 이들 혼란 변수의 영향을 배제하였을 때 동맥관개존증은 미숙아망막병증의 독립적인 위험인자는 아닌 것으로 나타났다($p=0.083$) (Table 3). 이와 같은 결과는 미숙아망막병증처럼 동맥관개존증 역시 출생체중과 재태연령이 낮은 환자군에서 더욱 호발하므로 동맥관개존증을 가진 군이 대조군보다 출생체중과 재태연령이 낮게 되어 미숙아망막병증이 더욱 호발하는 것처럼 보이기 때문이다. 이처럼 미숙아망막병증과 동맥관개존증의 관련성에 대하여 비교하기 위하여 모든 미숙아를 대상으로 분석을 하게 되면 동맥관개존증 군이 대조군 보다 출생체중과 재태연령이 낮은 경향이 있기 때문에 미숙아망막병증이 더 많이 발생하는 것처럼 보이는 통계적 오류가 발생할 가능성이 우려된다.

이에 따라 본 연구에서는 극소저체중출생아만을 대상으로 동맥관개존증이 있는 환자들과 동맥관개존증이 없는 환자들을 비교하여 두 군 사이에 출생체중 및 재태연령에 유의한 차이가 없는 것을 확인한 후(Table 4), 미숙아망막병증과 동맥관개존증의 관련성을 분석해 보았다. 그 결과 여전히 동맥관개존증 환자 군에서 동맥관개존증이 없는 군보다 미숙아망막병증이 훨씬 더 많이 발생함을 확인하였는데 (48.3% vs. 29.2%, $p=0.005$) (Table 5) 이번에는 이분형 로지스틱 회귀분석에서도 동맥관개존증이 미숙아망막병증의 독립적인 위험인자임이 확인되었고 동맥관개존증 군은 동맥관개존증이 없는 군보다 미숙아망막병증이 걸릴 위험이 2.257배 높은 것으로 나타났다(odd ratio=2.257, $p=0.033$). 또한 이 결과는 조사 대상을 이미 극소저체중출생아로 제한한 후의 분석이기 때문에 출생체중을 독립변수에서 제외하고 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행해 보았다. 이 경우에도 odd ratio는 2.772, p 값 0.005로 여전히 동맥관개존증이 있는 환자가 미숙아망막병증에 걸릴 위험이 높은 것으로 나타났다. 이는 앞서 서술한 바와 같이 동맥관개존증에

의해 대동맥과 폐동맥 사이에 비정상적인 혈액 순환 통로가 유지될 경우 망막을 포함하여 전신으로 가는 산소 포화도가 높은 대동맥의 혈액과 산소포화도가 낮은 폐동맥의 혈액이 섞이게 되어 망막의 저산소 환경이 더욱 심화되기 때문으로 생각한다. 하지만 일단 미숙아망막병증이 발생한 후에 미숙아망막병증의 진행에 동맥관개존증이 영향을 미치는지 알아보기 위하여 미숙아망막병증 환자를 동맥관개존증이 있는 군과 없는 군으로 나눠 문턱 질환의 발생 빈도를 비교한 결과에서는 두 군간에 발생 빈도가 유의한 차이를 보이지 않았는데(Table 7) 이는 동맥관개존증이 심하지 않은 경우 단순히 경과 관찰만으로 호전되는 경우도 많고 동맥관개존증 환자군에 대하여 조기에 약물 치료나 수술적 치료를 시행한 경우도 많았기 때문으로 보인다. 혹은 극소저체중출생아 중 미숙아망막병증을 진단받은 환자만을 대상으로 하였기 때문에 표본수가 적어져서 통계적 검정력을 상실하였을 가능성 또한 생각해 볼 수 있다.

동맥관개존증의 치료는 구체적으로 확립된 기준은 없으나 대개 각 신생아 전문의사(neonatologist)의 판단에 따라서 증상이 없고 크기가 작은 경우 경과 관찰을 할 수 있고 크기가 중등도 이상이면서 증상이 있고 호흡 보조가 필요한 경우 중증도를 고려하여 약물 치료 혹은 수술적 치료를 하게 된다.^{27,34,35} 약물 치료로는 Prostaglandin E2가 동맥관의 개통을 유지하는 역할을 하기 때문에 Indometacin이나 ibuprofen 같은 NSAID 계통의 약물로 prostaglandin의 합성을 저해함으로써 동맥관을 막히게 할 수 있고, 수술적 치료는 심장카테터 또는 흉강경을 통해 동맥관을 직접 폐쇄하는 방법이다.^{27,34,35} 본 연구에서 극소저체중출생아 중 동맥관개존증을 가진 환자에서 경과 관찰, 약물 치료, 또는 수술적 치료 등 서로 다른 치료 방법에 따른 미숙아망막병증의 발생 빈도를 비교해 본 결과 세 군 간에 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 그러므로 PDA의 서로 다른 치료 방법은 ROP의 발생과 관련이 없을 가능성을 확인하였다. 하지만 본 연구는 후향적 연구로서 확실한 결론을 내리기에 몇 가지 한계가 있다. 우선 동맥관개존증에 대한 경과 관찰군과 약물 치료군, 수술 치료군의 PDA의 정도에 대한 비교가 이루어지지 않았다. 이는 본 연구가 후향적 연구이기 때문에 발생하는 한계점으로 과거 의무기록만으로는 당시 환자의 상태나 동맥관개존증의 크기 및 정도에 대한 정보를 정확하고 상세하게 얻어낼 수 없기 때문이다. 따라서 본 연구를 통해서 동맥관개존증으로 경과 관찰, 약물 치료, 수술적 치료를 하였던 군 사이에서 미숙아망막병증 발생 및 진행에 의미 있는 차이를 발견하지 못했다는 통계적인 결과를 확인했다는 점에서 의미를 찾을 수 있겠으나 동맥관개존증의 서로 다른 치료 방법 자체가 미숙아망막병증

발생에 어떤 방식으로 어떠한 영향을 주었는지에 대한 명확한 결론을 내리기에 부족하다. 또한 동맥관개존증 환자만을 대상으로 하다 보니 증례수가 통계적 유효성을 얻을 수 있을 만큼 충분하지 못할 가능성이 있다. 따라서 동맥관개존증의 서로 다른 치료 방법이 미숙아망막병증에 미치는 영향에 대한 보다 확실한 결론을 위해서는 동맥관개존증의 정도를 고려한 좀더 정밀한 연구 설계와 함께 다기관 연구 등을 통해 더 큰 표본을 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

극소저체중출생아 중 미숙아망막병증과 동맥관개존증을 모두 가진 환아를 대상으로 동맥관개존증의 치료 방법에 따라 문턱 질환의 발생 빈도를 비교해 본 결과 동맥관개존증의 서로 다른 치료 방법은 문턱 질환의 발생에 통계적으로 유의한 영향을 보여 주지는 못하였다. 하지만 한 가지 흥미로운 점은 비록 유의하지는 않았지만 동맥관개존증을 수술적으로 치료한 경우, 단순히 경과 관찰만을 한 경우나 약물로 치료한 경우보다 문턱 질환의 발생이 현저하게 낮음을 확인할 수 있었는데 이는 동맥관개존증이 경미하여 경과 관찰만을 한 경우나 약물 치료로 동맥관개존증을 치료한 경우보다 수술적인 치료를 통해 동맥관을 기계적으로 완벽하게 막아줄 경우 미숙아망막병증의 진행을 어느 정도 예방하는데 도움이 될 가능성이 있다는 점을 시사한다. 하지만 앞서 서술한 바와 같이 후향적 연구라는 한계점과 더불어 극소저체중출생아이면서 동맥관개존증과 미숙아망막병증을 동시에 갖는 환자의 수가 극히 적어 증례수가 충분하지 못하기 때문에 통계적인 유의성을 확인하기는 어려우므로 추후 보다 대규모의 증례를 확보하고, 전향적 연구를 통해 보다 정밀한 후속 연구를 진행할 필요가 있을 것이다.

요약하면 본 연구를 통해 확인한 미숙아망막병증의 발생 빈도 및 치료가 필요한 빈도는 기존의 해외 및 국내 보고에서의 발생빈도와 비슷한 경향을 보여주었다. 미숙아망막병증이 있는 경우 정상보다 출생체중과 재태연령이 현저히 낮다는 점을 확인하였고 특히 plus 징후나 문턱 질환을 가진 경우는 그 차이가 더 크다는 점을 확인하였다. 동맥관개존증은 전체 미숙아에서 비록 유의하지는 않았지만 미숙아망막병증 발생의 위험을 높이는 경향을 보여주었고, 극소저체중출생아에서는 미숙아망막병증 발생의 위험을 유의하게 증가시키는 것이 확인되었으므로 동맥관개존증이 있는 경우는 미숙아망막병증의 선별 검사를 더욱 철저히 하여야 한다. 동맥관개존증의 치료 방법에 따라서는 미숙아망막병증의 발생 및 진행에 차이가 없음을 확인할 수 있었으나 동맥관개존증의 서로 다른 치료가 미숙아망막병증에 미치는 영향에 대해 명확한 결론을 도출하기 위해서는 보다 대규모의 표본을 대상으로 더욱 정밀한 전향적인 연구가 진행

되어야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Olitsky S, Hug D, Plummer L, Stass-Isern M. Chapter 622- disorders of the retina and vitreous. In: Kliegman R. eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2011; 2174-6.
- 2) Heo JW. Retinopathy of prematurity (ROP). In: Korea Retina Soc., eds. Retina, 3rd ed. Seoul: Jin, 2011;645-88.
- 3) Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* 2005;116:15-23.
- 4) Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
- 5) Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;338:1572-6.
- 6) Reynolds JD, Hardy RJ, Palmer EA. Incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3:321-2.
- 7) Cho YU, Koo BS. Incidence and risk factors in retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:851-9.
- 8) Jang WB, Lee SK. The clinical study of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:1049-55.
- 9) Kim JS, Park SH, Shin H. A clinical study of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;32:248-57.
- 10) Ku YJ, Han YB, Ahn CS. A clinical study of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:808-16.
- 11) Kwon OW, Lee CK, Hong YJ, Kim HB. Clinical study for retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;32:452-7.
- 12) Park JD, Kweon JH, Kim WH, et al. Incidence and risk factors of the retinopathy of prematurity. *J Korean Pediatr* 1996;39:326-37.
- 13) Wee WR, Lee JH. A clinical study on retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1985;26:55-62.
- 14) Yang SH, Lee SK, Moon NJ. Clinical analysis of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1992;33:609-15.
- 15) Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;72:159-63.
- 16) Watts P, Adams GG, Thomas RM, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000;84:596-9.
- 17) Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000;214:131-5.
- 18) Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-7.
- 19) Chen Y, Li XX, Yin H, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in six neonatal intensive care units in Beijing, China. *Br J Ophthalmol* 2008;92:326-30.
- 20) Mehmet S, Fusun A, Sebnem C, et al. One-year experience in the retinopathy of prematurity: frequency and risk factors, short-term results and follow-up. *Int J Ophthalmol* 2011;4:634-40.
- 21) Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:130-4.
- 22) Sarikabadayi YU, Aydemir O, Ozen ZT, et al. Screening for retinopathy of prematurity in a large tertiary neonatal intensive care unit in Turkey: frequency and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18:269-74.
- 23) Bourla DH, Gonzales CR, Valijan S, et al. Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. *Retina* 2008;28:S58-64.
- 24) Giapros V, Drougia A, Asproudis I, et al. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2011;87:653-7.
- 25) Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr* 2011;78:812-6.
- 26) Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5804-8.
- 27) Bernstein D. Chapter 420.8 – patent ductus arteriosus. In: Kliegman R, ed. Nelson textbook of pediatrics, 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2011;1559-61.
- 28) Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. *Early Hum Dev* 1996;46:239-58.
- 29) An international classification of retinopathy of prematurity. The committee for the classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- 30) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106: 471-9.
- 31) Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases—clinical aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:262-84.
- 32) Reynolds JD. Retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin* 2010;50:1-13.
- 33) 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.
- 34) Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012;36:123-9.
- 35) Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003;8:425-32.

=ABSTRACT=

Influence of Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment on Retinopathy of Prematurity

Myung Hun Yoon, MD¹, Wan Ki Baek, MD, PhD², Yeon Sung Moon, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Inha University School of Medicine¹, Incheon, Korea

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Inha University School of Medicine², Incheon, Korea

Purpose: This study investigated the influence of patent ductus arteriosus (PDA) and its treatment on incidence and progression of retinopathy of prematurity (ROP).

Methods: The authors retrospectively reviewed the medical records of 408 infants who underwent screening examinations for ROP at the Neonatal Intensive Care Unit of our hospital.

Results: The total incidence of ROP was 23.5% (96 out of 408) and the patients that needed treatment were 7.4% (30 out of 408). The mean birth weight and gestational age was 1406.1 grams and 30.67 weeks in patients without ROP, and 979.8 grams and 27.46 weeks in patients with ROP, respectively. In both total and very low birth weight (VLBW) patients, the incidence of ROP was higher in the PDA group than the non-PDA group, but the PDA group was an independent risk factor only in the VLBW group ($p = 0.033$). The incidence of threshold disease was not significantly different between the PDA and control groups ($p = 0.757$). There was no significant difference of incidence of ROP and threshold disease among the 3 treatment groups for PDA.

Conclusions: In VLBW patients, the presence of PDA increased the risk of ROP and its progression, thus more attention is needed for PDA patients. However, there was no significant difference in ROP incidence and progression according to different PDA treatment methods.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(5):728-735

Key Words: Patent ductus arteriosus, PDA, Retinopathy of prematurity, Risk factor, Very low birth weight

Address reprint requests to **Yeon Sung Moon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inha University Hospital
#27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: 82-32-890-2400, Fax: 82-32-890-2417, E-mail: DrMYS@inha.ac.kr