

2형 미숙아망막병증의 발생 후 진행에 관련된 위험인자 분석

Risk Factors that Affects Progression of Type 2 Retinopathy of Prematurity

한가희^{1,2} · 장지웅^{1,2}

Ga Hee Han, MD^{1,2}, Ji Woong Chang, MD^{1,2}

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실¹, 연세대학교 인지과학협동과정²

Department of Ophthalmology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Goyang, Korea
Graduate Program in Cognitive Science, Yonsei University², Seoul, Korea

Purpose: To identify risk factors that affect the development of type 2 retinopathy of prematurity (ROP) and progression to type 1 or threshold ROP requiring treatment.

Methods: The medical records of premature infants born with a birth weight $\leq 1,500$ g or a gestational age ≤ 32 weeks were retrospectively reviewed. Potential risk factors were divided into systemic and ophthalmic factors and analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses.

Results: Three hundred and twenty-four eyes met the screening criteria. Among them, 41 eyes (12.65%) progressed to type 2 ROP and 21 eyes (6.48%) received treatment after progression to type 1 or threshold ROP. The systemic risk factor associated with progression from type 2 ROP was periventricular leukomalacia and the ophthalmic factor was the existence of nasal ROP at the time of diagnosis of type 2 ROP.

Conclusions: Careful examination was needed when type 2 ROP with periventricular leukomalacia or nasal ROP developed because there was a high probability of progression and treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(10):953-958

Keywords: Retinopathy of prematurity, Risk factors, Type 2 retinopathy of prematurity

미숙아망막병증(retinopathy of prematurity, ROP)은 1942년 Terry¹에 의해 처음 기술된 이후로 신생아의 실명을 유발하는 가장 중요한 질병으로 여겨지고 있다.² 이는 미숙아로 출생한 신생아 망막의 발달 과정 중에 이상 혈관증식이 나타나는 질병으로서 지속적으로 진행되는 경우 섬유조직의 망막전인에 의한 망막박리의 발생으로 실명에 이르게

할 수 있다.³ 미숙아는 출생 후 저산소 상태에 있게 되며 이를 극복하기 위한 고농도의 산소 공급은 미숙아망막병증을 유발하는 가장 중요한 위험 요인이다.^{4,5} 미숙아망막병증의 발생과 진행을 예측할 수 있는 태아 자체의 위험 요인은 짧은 재태기간과 출생 당시의 저체중 출생이다.⁶ 미숙아망막병증에 의한 실명을 예방하기 위해서는 선별검사를 시행하여야 하며, 미숙아망막병증이 발생하여 진행하게 되면 시력을 보존하기 위하여 이에 대한 치료를 하여야 한다.⁷ 미숙아망막병증을 치료하기 위해서 초기에는 냉동요법을 시도하였으며 이에 대한 효과는 Multicenter Trial of Cryotherapy for ROP (CRYO-ROP study)⁸에 의해 입증되었다. 냉동요법 치료를 받았던 눈은 치료를 받지 않았던 눈에 비해 17% 실명을 줄일 수 있었다.⁹ CRYO-ROP study에 의해 문턱 미숙아망막병증(threshold ROP) 치료 효과가 입증된 이후에

■ Received: 2019. 4. 4. ■ Revised: 2019. 5. 4.

■ Accepted: 2019. 9. 24.

■ Address reprint requests to Ji Woong Chang, MD
Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik Hospital, #170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea
Tel: 82-31-910-7240, Fax: 82-31-911-7241
E-mail: naizzima@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

는 진행된 미숙아망막병증에 대한 치료 시기를 앞당겨 실명을 더 줄일 수 있는지 알아보는 Early Treatment for ROP study (ETROP study)¹⁰가 시행되어 치료가 권장되는 1형 미숙아망막병증(type 1 ROP)와 경과 관찰 후 진행 여부를 판단하게 되는 2형 미숙아망막병증(type 2 ROP)로 구분하였다.

미숙아망막병증의 진행에 대한 위험인자는 산소 공급, 짧은 재태기간, 출생 시 저체중이 가장 큰 위험인자로 알려져 있으며, 망막검사에서는 추가 징후(plus sign)가 가장 중요한 요인으로 알려져 있다.^{8,11,12} 그러나 이 외에도 많은 위험인자들이 미숙아망막병증의 발병과 진행에 연관되어 있다고 알려져 있다.

본 연구는 2형 미숙아망막병증에서 1형 혹은 문턱 미숙아망막병증으로 진행하여 치료를 시행한 경우를 분석하여 어떤 위험인자들이 미숙아망막병증의 발생과 진행에 관련이 있는지를 알아보고 이를 바탕으로 미숙아망막병증의 선별검사 중 향후 진행 가능성과 치료를 필요로 하는 경우를 예측하는 데에 도움이 되고자 한다.

대상과 방법

2010년부터 2015년까지 본원 신생아중환자실에 입원한 미숙아 중 출생 체중이 1,500 g 이하이거나 재태연령이 32주 미만인 환아를 대상으로 미숙아망막병증의 발병에 대한 선별검사를 시행하였으며,⁷ 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board) 승인하에(승인 번호: 2019-01-006) 이들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 미숙아망막병증의 단계는 국제 미숙아망막병증 분류 위원회에 의해 정해진 방법을 따라 분류하였다.¹³ 안저검사는 Phenylephrine HCl 5 mg/mL와 Tropicamide 5 mg/mL 복합제제(Mydrin-P®, Santen, Osaka, Japan)를 10분 간격으로 3회 점안 후 30분 경과 시점에서 산동 여부를 확인하여 추가 점안 여부를 결정하였다. 적절한 산동 후에는 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)을 사용하여 점안마취 후 도상검안경과 20D와 30D 렌즈를 사용

하여 안저를 관찰하였으며 주변부 망막은 공막누르개를 이용하여 망막거상연까지 관찰하였다. 미숙아망막병증의 발병 후 2형 미숙아망막병증에 도달한 경우에는 2일에서 1주일 내로 안저검사를 반복하였으며, 계속 진행하여 1형 미숙아망막병증이나 문턱미숙아망막병증에 도달하게 되면 치료를 고려하였다. 미숙아망막병증의 진행 위험인자는 크게 전신인자와 눈 인자로 구분하여 분석하였다. 비측 미숙아망막병증은 선별검사 시 비측이 이측보다 더 일찍 병변이 발견되거나, 더 심한 양상을 보이는 경우 stage에 상관없이 미숙아 망막병증이 비측에 위치한다고 정의하였다.

위험인자 분석을 위한 통계 방법은 선별검사를 시행한 미숙아 중 2형 미숙아망막병증에 도달한 경우와 이후 계속 진행하여 1형 혹은 문턱 미숙아망막병증에 도달하여 치료를 시행한 치료군에 대해 관련 가능성이 있는 위험인자들을 선별하였다. 통계분석은 IBM SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 logistic regression analysis로 분석하였다. 그러나 공격적 후극부미숙아망막병증(aggressive posterior retinopathy of prematurity)은 전형적인 미숙아망막병증의 진행 단계를 따르지 않아 2형 망막증에서 진행하지 않았으므로 치료를 시행한 경우라 하더라도 치료군에서 제외하였다.

결 과

총 162명 324안이 미숙아망막병증 선별검사의 대상이 되었다. 대상 환아의 평균 체중은 1,224.9 g이었으며 평균 재태연령은 28.5주였다(Table 1). 이 중 어떤 미숙아망막병

Table 1. Baseline characteristics of the participants

Variable	Value
Birth weight (g)	1,224.9 ± 376.2 (530-2,170)
Gestational age (weeks)	28.5 ± 3.0 (21-36)
Male (%)	88.0/54.3

Values are presented as mean ± standard deviation (range) unless otherwise indicated.

Table 2. Development and progression of retinopathy of prematurity

Characteristic	Eyes	Total eyes (n = 324, %)	ROP development (n = 157, %)	Type 2 ROP development (n = 41, %)
ROP screening	324	100.0	-	-
ROP development	157	48.5	100	-
Type 2 ROP development (zone 1)	13	17.0	35.0	31.71
Type 2 ROP development (zone 2)	28	8.64	17.83	68.29
ROP progression and treatment (zone 1)	9	2.78	5.73	21.95
ROP progression and treatment (zone 2)	13	4.01	8.28	31.71

ROP = retinopathy of prematurity.

Table 3. Systemic risk factor evaluation by univariate logistic regression analysis for type 2 retinopathy of prematurity development and retinopathy of prematurity progression and treatment

Variable	Type 2 ROP development				ROP progression and treatment			
	<i>p</i> -value*	OR	95% CI for OR		<i>p</i> -value*	OR	95% CI for OR	
Patient	0.222	1.448	0.799	2.624	0.056	3.056	0.971	9.614
Gestational age	<0.001	0.541	0.459	0.638	0.527	0.917	0.701	1.200
Birth weight	0.994	0.994	0.993	0.996	0.514	1.001	0.998	1.004
Multiple birth	0.014	2.118	1.166	3.850	0.878	0.917	0.303	2.772
Apgar score of 1 minute	<0.001	0.636	0.545	0.742	0.770	1.045	0.777	1.407
Apgar score of 5 minutes	<0.001	0.552	0.431	0.708	0.764	0.950	0.679	1.329
Total mechanical ventilator period	<0.001	1.308	1.028	1.049	0.391	0.992	0.973	1.011
Total O2 supply period	0.439	1.004	0.994	1.013	0.895	0.999	0.985	1.013
Apnea	0.183	0.651	0.346	1.224	0.267	2.087	0.569	7.651
Respiratory distress syndrome	0.226	3.025	0.504	18.154	-	-	-	-
Bronchopulmonary dysplasia	0.001	3.941	1.792	8.668	0.475	0.537	0.098	2.954
Patent ductus arteriosus	0.020	2.244	1.133	4.445	0.792	1.208	0.297	4.923
Necrotizing enterocolitis	0.192	3.346	0.546	20.513	-	-	-	-
Chorioamnionitis	0.637	1.201	0.562	2.569	0.645	1.417	0.322	6.228
Sepsis	0.001	5.992	2.098	17.113	0.561	1.833	0.238	14.133
Disseminated intravascular coagulation	0.135	3.046	0.706	13.142	-	-	-	-
Operation history	<0.001	3.684	1.951	6.957	-	-	-	-
Number of RBC transfusion	<0.001	1.339	1.232	1.455	0.315	0.943	0.841	1.057
Intraventricular hemorrhage	<0.001	3.778	2.018	7.073	0.061	3.176	0.947	10.651
Hydrocephalus	<0.001	3.479	1.779	63804	0.135	2.667	0.736	9.664
Periventricular leukomalacia	0.001	3.268	1.632	6.547	0.029	63000	1.20	30.011

ROP = retinopathy of prematurity; OR = odds ratio; CI = confidence interval; CPAP = continuous positive airway pressure; RBC = red blood cell.

*Logistic regression analysis, statistically significant ($p < 0.05$).

Table 4. Ophthalmic risk factor evaluation by univariate logistic regression analysis for retinopathy of prematurity progression and treatment from type 2 retinopathy of prematurity

Characteristic	ROP progression and treatment			
	<i>p</i> -value*	OR	95% CI for OR	
Initial zone at type 2 ROP	0.331	0.570	0.184	1.770
Initial stage at type 2 ROP	0.782	1.088	0.600	1.970
ROP at nasal retina	0.010	4.889	1.459	16.381

ROP = retinopathy of prematurity; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

*Logistic regression analysis; statistically significant ($p < 0.05$).

증이라도 발병한 경우는 157안(48.5%)이었으며 2형 미숙아망막병증으로 진행한 경우는 41안(12.65%)이었고 1형 혹은 문턱 미숙아망막병증으로 진행하여 치료를 시행한 경우는 21안(6.48%)이었다. 2형 미숙아 망막병증을 진단받고 치료를 시작했던 평균 시간은 23.32일로 관찰되었다. 2형 미숙아망막병증에서 zone 1의 경우 13안 중 9안(69.23%)에서, zone 2의 경우 28안 중 13안(46.43%)에서 치료를 요하는 1형 혹은 문턱 미숙아망막병증에 도달하였다(Table 2). 2형 미숙아망막병증의 발병에 관련한 위험인자와 진행 후 치료를 시행한 군에 대한 전신 위험인자에 분석 결과는

Table 3에 제시하였으며, 뇌실주위백질연화증(periventricular leukomalacia)만이 위험인자로 관찰되었다. 2형 미숙아망막병증에 도달하였을 당시 미숙아망막병증의 단계와 구역은 향후 진행에 관련성이 없었으나, 비측 망막에 존재하는 미숙아망막병증은 향후 치료를 요하는 경우로 진행하게 되는 위험인자로 판명되었다(Table 4).

고 찰

미숙아망막병증의 위험인자에 대한 국내 연구를 살펴보

면 1993년 Cho and Koo¹⁴가 미숙아망막병증 발병 유무를 환자-대조군 연구를 통해 비교하여 산소투여기간과 최대산소농도가 발병에 관련이 있다고 하였으며, 1995년 Cho et al¹⁵은 미숙아망막병증의 퇴행 군과 문턱 전 미숙아망막병증으로 진행한 군을 비교하였을 때 두 군의 출생체중, 재태연령, 초진 시 무혈관대 범위에서 유의한 차이를 보였다고 하였다. 2002년 Rhim et al¹⁶은 미숙아망막병증의 발병 위험인자로 적은 출생체중과 재태연령, 인공호흡기 및 계면활성제 사용을 확인하였다. 이들 연구에서는 그 대상을 출생체중 2,000 g 미만이거나 재태연령 36주에서 37주 미만으로 하여 현재 적용되고 있는 선별검사 기준의 대상에 대해 그대로 적용하기에 차이가 있을 수 있겠다. 2006년 Choi and Ham¹⁷의 연구에서는 출생체중을 1,500 g 이하인 미숙아를 대상으로 하였으며 이들을 1,000 g 미만과 1,000 g 이상 1,500 g 이하의 체중 군으로 나누어 각각의 미숙아망막병증의 발병과 광응고술을 시행하게 된 경우의 위험인자를 확인하였다. 이 연구에서 인공호흡과 계면활성제 사용은 미숙아망막병증 발생의 위험인자였으며, 악화 후 광응고술을 시행하게 되는 경우에는 뇌실내출혈이 위험인자임을 확인하였으나 체중군에 따른 위험 요인이 다를 수 있음을 보여주었다.

본 연구에서는 미숙아망막병증의 진행과 이에 관련한 위험인자를 알아보기 위하여 ETROP study 결과를 바탕으로 주의 깊게 관찰하여야 하는 단계인 2형 미숙아망막병증과 이후 진행하여 치료를 시행한 군에 대한 위험인자를 전신인자와 눈인자로 구분하여 분석하였다. 선별대상 기준에 합당한 미숙아 중 2형 미숙아망막병증으로의 진행에 관련된 전신위험인자로 재태연령,¹⁸⁻²¹ 다태출산,¹²⁻²² 낮은 아프가점수,²³ 기계인공호흡기간,²³⁻²⁶ 기관지폐형성 이상,²⁷ 동맥개존증, 패혈증,²⁰⁻²¹ 수술병력, 적혈구 수혈 횟수,²⁰⁻²⁴ 뇌실내출혈,^{21,28} 수두증, 뇌실주위백질연화증 등이 관련 있음을 확인할 수 있었다. 2형 미숙아망막병증에서 지속적으로 진행한 후 1형 미숙아망막병증 혹은 문턱 미숙아망막병증에 도달하여 치료를 시행하게 되었던 경우와 관련된 전신위험인자로는 뇌실주위백질연화증이 유일하게 유의한 상관관계를 보였다.

신생아 관리의 발달로 미숙아의 사망율과 질병 이환율의 비율은 지속적으로 감소하고 있다.²⁹ 그러나 미숙아의 생존 후 발생하게 되는 여러 합병증 중 호흡곤란증후군과 같은 호흡기계 질환의 이환율은 꾸준히 줄어들고 있음에도 불구하고 뇌실내출혈의 빈도는 여전히 줄어들고 있지 않고 있는 실정이며,³⁰ 이 때문에 발생할 수 있는 뇌성마비와 신경발달 장애는 미숙아 성장과 발달에 영향을 주는 문제로 남게 된다.³¹ 뇌실내출혈은 태아의 발달 과정 중에 뇌에 존재

하는 총자바탕질(germinal matrix)의 혈관 파열에 의한 출혈로 인해 발생하는데, 그 출혈은 총자바탕질 혈관의 미성숙에 의한 취약함, 뇌혈류의 불안정, 그리고 혈액응고의 장애가 원인으로 제시되고 있다.³² 이러한 뇌실내출혈의 기전은 자세히 비교해 본다면 망막의 미성숙한 혈관 발달과 불안정한 산소 공급 상태에서 발생하는 미숙아망막병증과도 발병기전을 공유하는 것으로 추측할 수 있다.³³ 본 연구에서 확인된 2형 미숙아망막병증 이후의 진행 위험인자로 확인된 뇌실주위백질연화증은 뇌실내출혈과 밀접한 관련성이 있다. 뇌실내출혈은 1-4단계로 나누어지며,³⁴ 이 중 중증 단계로 분류되는 3-4단계가 뇌실주위백질연화증과 관련되어 있다.³⁵ 따라서 본 연구에서 2형 미숙아망막병증의 지속적인 진행을 예측할 수 있는 위험인자로 뇌실주위백질연화증이 확인되었던 이유는 뇌실내출혈이 2형 미숙아망막병증으로의 진행에 관련이 있으므로, 심한 뇌실내출혈이 발생하여 이로 인한 뇌실주위백질연화증을 야기할 수 있는 뇌내 환경과 병인이 미숙아망막병증의 지속적인 진행에 유사한 영향을 미쳤을 가능성을 추측해볼 수 있다.

본 연구에서 확인된 2형 미숙아망막병증에서의 지속적인 진행의 눈 위험 요인은 비측 망막의 미숙아망막병증의 발생이었다. 태아 배아기의 발달과정 중의 망막은 약 4개월까지 혈관이 없는 상태로 남아 있다가 시신경으로부터 시작된 방추세포(spindle cell)의 증식과 그에 따른 모세혈관계의 발달이 이루어지게 된다. 망막의 혈관계와 신경계의 발달은 비측 망막이 먼저 거상연에 도달하게 되고 이때 이측 망막은 적도 부위에 도달하게 된다.³⁶ 따라서 비측 망막에 비해 이측 망막의 무혈관 부위가 더 넓으므로 대부분의 미숙아망막병증은 이측 망막에서 나타나게 된다. 그러나 Nissenkorn et al³⁷은 stage 3 미숙아망막병증이 발병한 경우의 35%에서 이측 망막보다 비측 망막에 약 2주 일찍 미숙아망막병증이 발병하였다고 보고하였으며, 특히 이들 대부분은 1,000 g 미만의 초극소저체중출생아였다고 하였다. Lee et al³⁸은 미숙아망막병증이 비측에 먼저 발생한 경우가 이측에 발생한 경우보다 발생 시기가 더 빠르고, 레이저 광응고술 치료를 받게 되는 시기도 더 빨랐으며, 레이저 치료 회수도 더 많았고 레이저 치료 후에도 진행하는 경우가 더 빈번했다고 보고하였다. 결국 비측 미숙아망막병증의 발생은 향후 미숙아망막병증의 진행과 관련이 있음을 간접적으로 보여주었는데, 비측 미숙아망막병증이 더 나쁜 경과를 보이는 이유로는 비측 미숙아망막병증의 발생 시기가 더 빨랐기 때문이라고 하였다. 이는 앞서 밝혔던 Nissenkorn et al³⁷의 관찰 결과와 동일한 것으로 비측 미숙아망막병증이 발병은 추후 이측에서 미숙아망막병증이 더 심한 단계로 진행할 수 있음을 추측할 수 있는 단서로 활용될 수 있음을

보여주었다. 본 연구에서도 2형 미숙아망막병증이 도달했을 당시의 구역과 단계는 향후 진행 여부는 관련성이 없었으나 2형 미숙아망막병증에 이르렀을 때의 비측 미숙아망막병증의 존재는 향후 치료가 필요한 단계로 진행할 수 있는 가능성과 밀접한 상관관계가 있었다. 비측 미숙아망막병증의 존재 유무가 앞으로의 진행을 예측할 수 있는 근거가 되는 기전은 정확하게 설명할 수 없다. 그러나 망막의 비측과 이측은 단지 시신경을 기준으로 나뉘는 좌측적인 위치 차이의 의미보다는 황반의 존재 유무와 같은 근본적인 해부학적 차이가 있을 수 있으며, 이와 관련된 신경망막층과 망막 혈관의 발달에 관련된 조직학적인 차이와 이에 따른 성장인자의 분포 차이에 따라 비측 미숙아망막증의 발병하는 경우가 더 악화된 상황을 보여주는 것이라고 생각한다.

본 연구의 제한점으로 미숙아망막병증의 분류에 안저사진 자료를 확보할 수 없었다는 점과 2형 미숙아망막병증에서 치료를 요하는 심한 미숙아망막병증의 진행에 연관성을 확인한 뇌실주위백질연화증과 비측 미숙아망막병증의 존재에 대해 그 기전을 명확히 설명할 수 없다는 것이다. 그러나 본 연구는 숙련된 한 연구자가 지속적으로 미숙아망막병증을 관찰하고 기술하여 그 신뢰성을 유지할 수 있었을 것으로 생각하며, 미숙아망막병증의 지속적인 진행과 위험인자의 관련성에 대한 기전은 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구에서는 미숙아망막병증 발생 후 2형 미숙아망막병증에 도달하는 것과 관련된 위험인자들을 확인해보았고 이 중 지속적으로 진행하여 치료가 필요했던 경우와 관련된 전신위험인자로 뇌실주위백질연화증과 눈인자로 비측 미숙아망막병증의 존재를 확인할 수 있었다. 따라서 2형 미숙아망막병증의 도달한 경우 뇌실주위백질연화증과 비측미숙아망막병증이 존재하는 경우에는 더 주위 깊은 관찰이 필요하다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Clemett R, Darlow B. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10:155-63.
- 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) Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984;73:82-96.
- 5) Garner A. The role of hyperoxia in the aetiology of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 1990;74:187-93.
- 6) Avery GB, Glass P. Retinopathy of prematurity: progress report. *Pediatric annals* 1988;17:528-33.
- 7) Wilkinson AR, Haines L, Head K, et al. UK retinopathy of prematurity guideline. *Eye (Lond)* 2009;23:2137-9.
- 8) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of Cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
- 9) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1110-8.
- 10) Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP). *Ophthalmology* 2001;108: 1013-4.
- 11) An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-4.
- 12) Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;100:230-7.
- 13) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 14) Cho YU, Koo BS. Incidence and risk factors in retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:851-9.
- 15) Cho YS, Kim TY, Kwon OW. Prognostic factors of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:45-51.
- 16) Rhim WI, Lew HL, Yun YS. Clinical features of risk factors and regression of retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1199-205.
- 17) 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.
- 18) Darlow BA, Horwood LJ, Clemett RS. Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:62-80.
- 19) Chen M, Citil A, McCabe F, et al. Infection, oxygen, and immaturity: interacting risk factors for retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2011;99:125-32.
- 20) Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-7.
- 21) Holmström G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:204-7.
- 22) Yang MB, Donovan EF, Wagge JR. Race, gender, and clinical risk index for babies (CRIB) score as predictors of severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10:253-61.
- 23) Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:169-78.
- 24) Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980;65:1096-100.
- 25) Hammer ME, Mullen PW, Ferguson JG, et al. Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1986;102:1-6.

- 26) Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, et al. Neonatal risk factors for treatment-demanding retinopathy of prematurity: a Danish national study. *Ophthalmology* 2016;123:796-803.
- 27) Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National collaborative study on patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1985;76:339-44.
- 28) Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:268-71.
- 29) Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230-8.
- 30) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-8.
- 31) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:55-62.
- 32) Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:590-5.
- 33) Procianny RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, et al. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:473-7.
- 34) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 35) Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol* 2009;24:1158-70.
- 36) Kuwabara T, Cogan DG. Studies of retinal vascular patterns. I. Normal architecture. *Arch Ophthalmol* 1960;64:904-11.
- 37) Nissenkorn I, Kremer I, Cohen S, Ben-Sira I. Nasal versus temporal preretinal vasoproliferation in retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1989;73:747-9.
- 38) Lee DC, Kim KS, Kim YC. A review of nasal retinopathy of prematurity cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1485-9.

= 국문초록 =

2형 미숙아망막병증의 발생 후 진행에 관련된 위험인자 분석

목적: 2형 미숙아망막병증 발생 후 진행하여 치료를 필요로 하게 되는 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 출생 체중 1,500 g 이하 또는 재태연령 32주 미만으로 출생한 미숙아를 대상으로 선별검사를 시행하였다. 이 중 2형 미숙아망막병증에 도달한 경우와 더 진행하여 1형 미숙아망막병증 또는 문턱 단계 미숙아망막병증으로 발전하여 치료를 시행한 경우에 대한 위험인자를 분석하였다. 위험인자는 전신 위험인자와 눈 위험인자로 구분하여 분석하였다.

결과: 162명의 324안이 선별검사 대상이 되었으며 41안(12.65%)에서 2형 미숙아망막병증으로 진행하였고, 1형 혹은 문턱 미숙아망막병증으로 진행하여 치료를 시행한 경우는 21안(6.48%)이었다. 2형 미숙아망막병증에서 진행하여 치료를 시행하게 하는 전신 위험인자는 뇌실주위백질연화증이었으며, 눈 위험인자는 2형 미숙아망막병증 진단 당시 비측 망막의 미숙아망막병증 병변의 발생이었다.

결론: 제2형 미숙아망막병증에 도달한 경우 뇌실주위백질연화증과 비측 미숙아망막병증이 존재하면, 치료가 필요한 미숙아망막병증으로 진행할 가능성이 커지므로 보다 주위 깊은 관찰이 필요하다.

(대한안과학회지 2019;60(10):953-958)

한가희 / Ga Hee Han

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Ilisan Paik Hospital,
Inje University College of Medicine

