



Effects of Oxygen Saturation Fluctuations on Retinopathy in Infants Younger than 30 Weeks' Gestational Age

Chae Woo Jeon, MD¹, Ji Su Kim, MS², Bumhee Park, PhD^{2,3}, and Jang Hoon Lee, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

²Office of Biostatistics, Medical Research Collaborating Center, Ajou Research Institute for Innovative Medicine, Ajou University Medical Center, Suwon, Korea

³Department of Biomedical Informatics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the risk factors and effects of fluctuations in oxygen saturation on the occurrence and severity of retinopathy of prematurity (ROP).

Methods: From January 1, 2013 to January 31, 2020, 260 patients hospitalized in the neonatal intensive care unit of Ajou University Hospital were retrospectively analyzed.

Results: Sixty-six patients (25%) were diagnosed with ROP; of them 39 required treatment. In the multivariate regression analysis of ROP severity, the odds ratio (OR) of gestational age was 0.32 (95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.47; $P < 0.0001$). The OR of saturation of peripheral oxygen (SpO_2) fluctuations at the 4th week after birth was 1.02 (95% CI, 1.02 to 1.12; $P = 0.041$).

Conclusion: SpO_2 fluctuations in premature infants younger than 30 weeks' gestational age affects ROP severity, especially at the 4th week of life.

Key Words: Retinopathy of prematurity; Risk factors; Oxygen

Received: 29 July 2020

Revised: 14 October 2020

Accepted: 15 October 2020

Correspondence to: Jang Hoon Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, 164 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5167

Fax: +82-31-219-5169

E-mail: neopedlee@gmail.com

서론

미숙아망막병증(retinopathy of prematurity)은 미숙아에서 망막 혈관의 비정상적인 발달로 일부는 소실되고 일부에서는 비정상적인 신생 혈관들이 형성되어 망막에 변화를 일으키는 질환으로, 소아 실명의 주요 원인으로 알려져 있다¹⁻³). 1950년대 고농도 산소를 사용하였던 미숙아에서 미숙아망막병증 발생의 위험도가 증가한다는 사실이 밝혀졌고, 그 이후 산소 사용을 제한함으로써 미숙아망막병증의 발생률이 감소하는 듯 보였으나 최근 의학 기술의 발달로 미숙아의 생존율이 높아지며 그 빈도가 다시 증가하는 추세이다⁴). 미숙아망막병증의 대다수는 특별한 치료 없이 저절로 호전되지만, 약 10%에서는 냉동응고술이나 레이저광응고술과 같은 수술적 치료가 필요한 미숙아망막병증으로 발전하며, 그중 일부는 그러한 치료에도 불구하고 심각한 시력 손상을 가지게 된다.

미숙아망막병증의 위험요인으로 가장 중요한 것으로 출생체중과 재태연령으로 알려져 있고^{5,6}), 그 외에도 신생아 호흡곤란 증후군, 만성 폐질환, 폐혈증, 동맥관개존증, 괴사성 장염, 수혈,

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

뇌실내출혈 등이 있으며^{7,9)}, 미숙아 출생 이후 상태에 영향을 미치는 여러 요인들이 복합적으로 관여한다고 생각되어진다¹⁰⁻¹⁴⁾.

미숙아망막병증은 2단계에 걸쳐 일어나는 것으로 알려져 있다. 1 단계에서는 고농도 산소를 공급받음으로써 미숙아의 안구 내에서 혈관형성인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현 억제제가 일어나며, 모체로부터 태반을 통해 전달되던 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1)가 소실됨에 따라 망막의 정상 혈관 성장이 멈추고, 미성숙한 망막 혈관의 폐쇄가 일어나 망막 주변부가 무혈관 상태에 이른다. 그 후 2단계에서는 미숙아의 안구가 성장하며 산소 요구량이 많아져 상대적으로 저산소 환경에 놓이면 VEGF가 증가하게 되고 이와 더불어 혈관 성장에 필요한 IGF-1이 미숙아 체내에서 만들어지면서 신생 혈관이 증식하게 된다^{6,15-18)}.

지난 20년 동안 여러 관찰 연구 및 코호트 연구들에서 미숙아망막병증을 예방하기 위한 적절한 산소포화도(saturation of peripheral oxygen)의 목표를 제시하였다. 대부분의 연구에서 낮은 산소포화도(70%~90%¹⁹⁾, 83%~89%²⁰⁾를 가진 미숙아에서 심각한 미숙아망막병증의 발생이 감소된다고 보고하였다. 또한 동물 실험 연구에서 산소포화도의 변동과 미숙아망막병증 발생률 사이에 연관성이 있다는 사실이 밝혀졌다^{21,22)}. 하지만 이전에는 정확하고 신뢰할만한 방법으로 산소포화도를 측정하는 것이 어려워 산소포화도 변동에 의한 미숙아망막병증의 영향을 평가하는 것이 불가능했으나, 최근 pulse oximetry를 이용하여 비교적 쉬운 방법으로 미숙아의 경피적 산소 측정을 위한 산소포화도의 정확한 절대값을 얻을 수 있게 되었다. 본 연구에서는 이러한 데이터를 이용하여 미숙아에서 산소포화도의 변동이 미숙아망막병증의 발생과 중증도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 1월 1일부터 2020년 1월 31일까지 본원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원한 미숙아 중 재태연령 30주 미만이며 미숙아망막병증을 확인하기 위해 안저 검사를 받은 환아를 대상으로 하였다. 첫 안저 검사를 받기 전 전원 가거나 사망한 경우는 제외하였다.

본원에서 미숙아망막병증의 선별검사는 생후 4주 이후 또는 재태연령 31주 이후 시행되었으며, 추적 안저 검사는 혈관이 망막의 주변부까지 완전히 형성될 때까지 1-2주 간격으로 시행하였고, 선별 검사에서 미숙아망막병증이 발견된 경우에는 검사 간격을 중증도에 따라 안과 전문의의 소견에 의해 개별적으로 조정하여 시행되었다.

의무기록을 통해 재태연령, 출생체중, 출산 방법, 1분 및 5분 아프가 점수, 신생아 호흡곤란증후군, 기관지폐이형성증, 신생아 지속성 폐고혈압 등의 신생아 질환을 조사하였고, 미숙아망막병증

의 중증도는 3군으로 나누어, 미숙아망막병증이 발생하지 않은 군(control group), 미숙아망막병증이 발생하였지만 치료 없이 호전된 군(untreated group), 레이저 광응고술 또는 avastin 투여와 같은 치료가 필요한 군(treated group)으로 구분하였다. 뇌출혈은 뇌초음파에서 stage 1 이상의 출혈이 있는 경우를 포함하였고, 동맥관개존증은 3군으로 나누어 동맥관개존증이 없는 군, 동맥관개존증이 발견되었지만 약물적 치료나 수술적 치료 없이 저절로 호전된 군(spontaneous), 약물적 치료나 수술적 치료가 개입된 군(symptomatic)으로 나누었다. 기관지폐이형성증은 2000년 미국 국립보건원에서 제시한 기준(National Institutes of Health consensus definition)을 사용하였으며, 출생 후 최소 28일간 산소 치료를 받은 환아에서 교정연령 36주 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 산소 의존도가 없을 경우를 경증(mild), fraction of inspired oxygen (FiO₂) 0.3 미만의 산소가 필요한 경우에는 중등도(moderate), FiO₂ 0.3 이상의 산소나 양압 환기가 필요한 경우에는 중증(severe)의 기관지폐이형성증으로 구분하였다. 신생아 지속성 폐동맥고혈압은 심장초음파로 확인된 폐고혈압 또는 기계환기를 유지한 상태에서 고농도산소분압과 동시에 흡입 일산화질소(inhaled nitric oxide)를 사용한 경우로 정의하였다. 괴사성 장염은 2A 이상의 단계로 한정하였으며, 초기 소생술 유무는 출생 당시 흉부 압박(cardiac massage)이 필요한 경우, 패혈증은 혈액에서 균주가 확인된 경우로 정의하였다. 본원에서 산소포화도의 목표 범위는 생후 첫 1주간은 90%~95%, 그 후는 93%~98%였으며, 본 연구에 사용된 산소포화도는 전산화로 자동 기록된 시간당 산소포화도를 기준으로 하루 동안의 산소포화도 변동을 산출했으며, 산소포화도의 변동은 출생 후 첫 4주의 기간 동안 산소포화도의 최대값과 최소값 절대값 차이 및 산소포화도의 표준편차로 정의하였다.

본 연구의 데이터는 후향적으로 수집한 대상 환자의 임상자료로 연속형 변수는 정규성과 등분산성을 만족하지 않아 중앙값(사분위수)을 제시하였으며, 범주형 변수는 발생에 따라 수(percent)를 제시하였다. 각 변수별로 세 집단 간 차이를 비교하기 위해 Kruskal-Wallis H test와 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 각각 연속형 및 범주형 변수에 사용하였으며, 집단 간 차이를 보기 위하여 *post hoc* test를 시행하였다. 미숙아망막병증에 영향을 미치는 위험요인을 분석하기 위해 cumulative ordinal logistic regression analysis를 시행하였고, 잠재적 혼란 요인을 조정하면서 주요 결과와 관련된 요인을 식별하기 위해 모형의 적합성(fitting)의 측도인 Akaike information criterion criteria를 기준으로 단계적 회귀분석(stepwise regression)을 통해 변수를 선택하여 multivariable cumulative ordinal logistic regression analysis를 시행하였다.

R software version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 사용하여 통계를 시행하였으며, 모든 분석에서 P-value 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였

다(*post hoc* test의 경우 Bonferroni correction 방법에 따라 *P*-value 0.0167 [=0.05/3] 미만을 기준으로 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다).

결과

전체 330명 환자 중 연구 기준에 부합하는 환자는 총 260명이었 다. 260명 대상 환자 중 미숙아망막병증으로 진단받은 환자는 66명 (25%)이었으며, 미숙아망막병증으로 진단받은 환자 중 27명(10%)

이 저절로 호전된 반면, 39명(15%)이 수술적 치료를 필요로 하였으 며(Table 1), Zone 1에서의 발생은 3명(1%)이었다. 각 군에서 성별 과 출산 방법은 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

1. 위험요인

본 연구에서 재태연령과 출생체중, 1분 및 5분 아프가 점수가 미 숙아망막병증 중증도에 따른 세 군 사이에 통계적인 차이가 있었고 (Table 1), 치료가 개입된 동맥관개존증, 산소 사용일수, 인공호흡 기 사용일수, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 신생아 지속성 폐 동맥 고혈압, 수혈 횟수, 괴사성 장염, 신생아집중치료실 재원 기간

Table 1. Patients' Demographic Characteristics

Characteristic	ROP severity			<i>P</i> -value
	Control (n=194)	Untreated ROP (n=27)	Treated ROP (n=39)	
Male sex	112 (57.7)	14 (51.9)	22 (56.4)	0.8440
GA (wk)	28 (24–29)	26 (24–28)	25 (23–29)	<0.0001
Birth weight (g)	1,175 (540–1,770)	970 (670–1,260)	800 (420–1,100)	<0.0001
C-sec	140 (72.2)	18 (66.7)	24 (61.5)	0.3857
Apgar at 1 min	4 (0–8)	4 (1–7)	3 (0–6)	0.0042
Apgar at 5 min	6 (0–9)	6 (2–8)	4 (1–8)	0.0007

Values are expressed as number (%) or median (range).

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; GA, gestational age; C-sec, cesarean section.

Table 2. Patients' Clinical Characteristics

Characteristic	ROP severity				<i>Post hoc</i>		
	Control (n=194)	Untreated ROP (n=27)	Treated ROP (n=39)	<i>P</i> -value	Control vs. Untreated	Control vs. Treated	Untreated vs. Treated
PDA				<0.0001	0.2003	<0.0001	0.0054
None	70 (36.1)	6 (22.2)	1 (2.6)				
Spontaneous	68 (35.1)	9 (33.3)	7 (17.9)				
Symptomatic	56 (28.9)	12 (44.4)	31 (79.5)				
IVH	0 (0–4)	1 (0–3)	1 (0–4)	<0.0001	0.5463	<0.0001	0.0078
O ₂ apply duration (d)	37 (2–274)	56 (4–125)	91 (16–316)	<0.0001	0.0103	<0.0001	0.0016
Ventilator duration (d)	2 (0–274)	10 (0–115)	41 (0–316)	<0.0001	0.0007	<0.0001	0.0065
Mild BPD	130 (7.6)	25 (92.6)	37 (84.9)	0.0006	0.1830	0.0009	1.0000
Moderate to severe BPD	42 (21.6)	12 (44.4)	33 (84.6)	<0.0001	0.0156	<0.0001	0.0832
RDS	136 (70.1)	24 (88.9)	33 (84.6)	0.0308	0.0410	0.0770	0.7270
PPHN	24 (12.4)	6 (22.2)	15 (38.5)	0.0003	0.2712	0.0002	0.2611
RBC transfusion	2 (0–48)	5 (0–38)	8 (0–132)	<0.0001	0.0002	<0.0001	0.0296
Initial resuscitation	16 (8.2)	2 (7.4)	12 (30.8)	0.0009	1.0000	0.0004	0.0314
Sepsis	20 (10.3)	8 (29.6)	13 (33.3)	0.0002	0.0101	0.0006	0.7942
NEC	8 (4.1)	3 (11.1)	5 (12.8)	0.0417	0.1375	0.0469	1.0000
HOD (d)	57 (30–173)	66 (46–154)	109 (51–231)	<0.0001	0.0117	<0.0001	0.0007

Values are expressed as number (%) or median (range).

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; RBC, red blood cell; NEC, necrotizing enterocolitis; HOD, hospital day.

이 미숙아망막병증 중증도의 각 군 사이에 유의한 차이를 보였다 (Table 2).

단변량분석과 사후검정에 따르면 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 수혈 횟수, 패혈증은 대조군과 미숙아망막병증 발생군(미치료군과 치료군) 사이에 유의한 차이를 보였고, 산소사용일수, 기계환기일수, 신생아집중치료실 재원 기간은 모든 집단 사이에 유의한 차이가 있었다(Table 2).

2. 산소포화도 변동과 미숙아망막병증 중증도

미숙아의 신생아집중치료실 재원 기간 중 생후 4주간의 평균 산소포화도 변동(절대값 차이, 표준편차)은 미숙아망막병증의 중증도에 따른 차이를 보였다($P=0.0003$, $P<0.0001$) (Table 3). 또한, 출생 후 1주 차부터 4주 차까지 모든 주 수에서의 산소포화도 변동(절대값 차이, 표준편차) 역시 각 군 사이에 유의한 차이가 있었다(Table 3).

3. 미숙아망막병증 위험요인의 단변량분석

재태연령의 비교 위험도는 0.31 (95% confidence interval [CI], 0.24–0.40; $P<0.0001$)로 재태연령이 1주 증가할수록 미숙아망막병증의 발생은 0.31배 감소하였으며, 출생체중의 비교 위험도는 0.99 (95% CI, 0.99–0.99; $P<0.0001$)로 출생체중이 200 g 증가할수록 미숙아망막병증의 발생률이 0.99배 감소하였다. 치료가 개입된 동맥관개존증의 비교위험도는 8.57 (95% CI, 3.59–20.45; $P<0.0001$), 중등도 이상의 기관지폐이형성증의 비교위험도는 5.16 (95% CI, 2.87–9.28; $P<0.0001$), 괴사성 장염의 비교위험도는 3.06 (95% CI, 1.16–8.06; $P=0.024$)으로 확인되었다(Table 4). 또한 출생 후 첫 4주간의 산소포화도 변동(절대값 차이, 표준 편차)의 비교 위험도는 각

각 1.07, 1.34 (95% CI, 1.03–1.12; 95% CI, 1.12–1.59)였고, 출생 후 3주 차를 제외하고 4주 차까지 산소포화도 변동의 비교위험도가 1 이상으로 미숙아망막병증과의 양의 상관관계가 통계적으로 유의하였다(Table 4).

4. 미숙아망막병증 위험요인의 다변량분석

재태연령과 출생체중의 비교위험도는 각각 0.32, 1.00 (95% CI, 0.22–0.47; 95% CI, 0.99–1.00; $P<0.05$)이었고, 중등도 이상의 기관지폐이형성증은 비교위험도가 2.38 (95% CI, 0.99–5.71; $P=0.0519$), 출생 후 4주 차의 산소포화도의 변동(절대값 차이)의 비교위험도는 1.02 (95% CI, 1.02–1.12; $P=0.041$)로 확인되었다(Table 5).

5. 출생 주 수에 따른 산소포화도 변동과 미숙아망막병증 중증도의 상관관계

출생 후 1주 차에서 4주 차까지의 산소포화도 변동(절대값 차이와 표준편차)의 상관계수는 0.1 이상으로 미숙아망막병증의 중증도와 약한 양의 상관관계를 가지고 있었고($P<0.05$), 특히 출생 후 1주 차의 산소포화도 변동(절대값 차이와 표준편차)의 상관계수가 0.27, 0.30 ($P<0.0001$)으로 다른 주에 비해 높은 상관관계에 있었다(Table 6).

고찰

본 논문은 미숙아에서 산소포화도의 변동이 미숙아망막병증의 발생과 중증도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 연구 결과, 30주 미만의 미숙아에서 신생아집중치료실 재원 기간 중 생후 4주간

Table 3. SpO₂ Fluctuations and Retinopathy of Prematurity Severity

SpO ₂ fluctuation	ROP severity				Post hoc		
	Control A (n=194)	Untreated ROP (n=27)	Treated ROP (n=39)	P-value	Control vs. Untreated	Control vs. Treated	Untreated vs. Treated
Max-min (%)	15.9 (5.6–40.1)	19.4 (12.7–35.3)	18.9 (8.3–35.4)	0.0003	0.0125	0.0026	0.9261
1-week	14 (0.9–44.9)	18.4 (3.9–47.3)	19.9 (8.1–49.1)	0.0001	0.1858	0.0001	0.1858
2-week	15 (1.1–58.4)	17.7 (3.7–44.7)	17.3 (3.3–50.1)	0.0371	0.1462	0.1462	0.7806
3-week	17 (2.5–55.8)	21.9 (10.5–47.7)	19.6 (8–47.5)	0.0356	0.1151	0.1366	0.6737
4-week	17.8 (3–52.1)	20.7 (10.1–45.4)	20.1 (8.7–53.9)	0.0351	0.1426	0.1083	0.9915
Standard deviation	3.8 (1.5–10.1)	4.7 (3.2–8.4)	4.6 (2–9.2)	<0.0001	0.0034	0.0007	0.9967
1-week	3.2 (0.2–13.1)	4.5 (1.1–10.2)	4.6 (2.4–13.7)	<0.0001	0.0673	<0.0001	0.1334
2-week	3.6 (0.3–14.1)	4.2 (0.8–11.9)	4.4 (0.8–11.7)	0.0129	0.0740	0.0740	0.8106
3-week	4 (0.6–14.4)	4.9 (2.8–16.1)	4.7 (1.8–14.4)	0.0371	0.0717	0.2526	0.4344
4-week	4.3 (0.7–13)	4.5 (2.6–11.7)	4.9 (2–15.5)	0.0309	0.1898	0.0718	0.8315

Values are expressed as median (range).

Abbreviations: SpO₂, saturation of peripheral oxygen; ROP, retinopathy of prematurity.

Table 4. Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Severity (Univariate Cumulative Ordinal Logistic Regression Analysis)

Variable	OR	95% CI	P-value
GA	0.31	0.24–0.40	<0.0001
Birth weight	0.99	0.99–0.99	<0.0001
PDA			
Spontaneous	2.38	0.93–6.14	0.0714
Symptomatic	8.57	3.59–20.45	<0.0001
IVH	1.84	1.42–2.39	<0.0001
O ₂ apply duration	1.03	1.02–1.04	<0.0001
Ventilator duration	1.03	1.02–1.05	<0.0001
Mild BPD	6.46	2.25–18.58	0.0005
Moderate to severe BPD	5.16	2.87–9.28	<0.0001
RDS	2.63	1.22–5.65	0.0132
RBC transfusion	1.14	1.08–1.19	<0.0001
Sepsis	3.85	1.98–7.47	0.0001
NEC	3.06	1.16–8.06	0.0240
HOD	1.04	1.03–1.05	<0.0001
SpO ₂ fluctuation (max–min)	1.07	1.03–1.12	0.0021
1-week	1.05	1.02–1.09	0.0005
2-week	1.03	1.01–1.06	0.0182
3-week	1.02	1.00–1.05	0.0930
4-week	1.03	1.01–1.06	0.0164
SpO ₂ fluctuation (SD)	1.34	1.12–1.59	0.0011
1-week	1.26	1.12–1.42	0.0001
2-week	1.14	1.02–1.27	0.0175
3-week	1.07	0.98–1.18	0.1313
4-week	1.14	1.03–1.26	0.0123

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GA, gestational age; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RDS, respiratory distress syndrome; RBC, red blood cell; NEC, necrotizing enterocolitis; HOD, hospital day; SpO₂, saturation of peripheral oxygen; SD, standard deviation.

Table 5. Risk Factors of Retinopathy of Prematurity Severity (Multivariate Cumulative Ordinal Logistic Regression Analysis)

Variable	OR	95% CI	P-value
GA	0.32	0.22–0.47	<0.0001
Birth weight	1.00	0.99–1.00	0.0258
Apgar at 1 min	1.19	0.94–1.52	0.1525
Moderate to severe BPD	2.38	0.99–5.71	0.0519
SpO ₂ fluctuation average	1.33	0.97–1.82	0.0774
2-Week SpO ₂ fluctuation (max–min)	0.97	0.93–1.01	0.0961
4-Week SpO ₂ fluctuation (max–min)	1.02	1.02–1.12	0.041

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; GA, gestational age; BPD, bronchopulmonary dysplasia; SpO₂, saturation of peripheral oxygen.

Table 6. Correlation between SpO₂ by Weeks after Birth and Retinopathy of Prematurity

Variable	Correlation coefficient	P-value
SpO ₂ fluctuation (max–min)		
1-week	0.27	<0.0001
2-week	0.16	0.0122
3-week	0.15	0.0134
4-week	0.16	0.0104
SpO ₂ fluctuation (SD)		
1-week	0.30	<0.0001
2-week	0.18	0.0038
3-week	0.14	0.0206
4-week	0.16	0.0084

Abbreviations: SpO₂, saturation of peripheral oxygen; SD, standard deviation.

의 평균 산소포화도 변동(절대값 차이, 표준편차)은 미숙아망막병증의 중증도에 따른 차이를 보였고, 출생 후 4주차의 산소포화도의 변동이 커질수록 미숙아망막병증의 중증도가 증가하였다. 또한, 미숙아망막병증의 발생과 중증도에 영향을 미치는 미숙아의 여러 요인 중 재태연령이 유의미한 인자로 확인되었다. 단변량분석과 상관분석에서 다른 주수에 비해 생후 1주 차 산소포화도 변동의 비교위험도 및 상관계수가 높아 생후 1주 차 산소포화도 변동의 영향이 더 큰 것으로 보였지만, 단계적 회귀분석을 통해 선택된 변수로 보정된 다변량분석에서는 생후 4주 차의 산소포화도 변동이 중증도에 대한 유의미한 인자로 확인되었다. 이는 생후 출생 초기일수록 미숙아의 불안정한 전신 상태가 미숙아망막병증에 복합적으로 영향을 미치며, 후기로 갈수록 이러한 상태가 해결되면서 산소포화도 변동의 영향이 더 커지기 때문으로 생각된다.

취를 대상으로 한 동물 실험 연구에서 partial pressure of oxygen (PaO₂) 변동이 비정상적인 망막 혈관 성장 발달에 중요한 역할을 한다는 사실이 입증되었고, 적은 양의 산소가 지속적으로 노출되는 경우보다 산소 변동이 있었던 경우 망막 혈관의 손상이 더 심했으며, 변동의 정도와 망막 혈관 병리의 정도가 양의 상관관계가 있었다²³⁾. 이는 미숙한 망막 혈관이 저산소 또는 과산소, 대사성 산증과 같은 환경적 요인에 취약하기 때문인 것으로 생각되며, 산소 변동이 클수록 저산소 또는 과산소 환경에 자주 노출되므로 망막 혈관의 성장에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

혈중의 산소 변동이 미숙아망막병증에 영향을 미친다는 동물 실험 연구 이후 실제로 미숙아의 산소 변동과 미숙아망막병증 사이의 관계를 연구하는 많은 시도들이 있었다. Saito 등²⁴⁾에 따르면 18명의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 3단계 이상의 미숙아망막병증을 가진 환자의 PaO₂ 변동이 더 컸고, Cunningham 등²⁵⁾이 진행한 후향적 연구에서는 3단계 이상의 미숙아망막병증 환자 38명과 미숙아망막병증이 없거나 1–2단계의 환자들을 비교한 결과 생후 2주 동안의 경

피적 산소 농도의 변동이 심각한 미숙아망막병증의 진행에 유의미한 예측 인자로 작용하였다. Das 등²⁶⁾은 56명의 극소저체중아의 생후 첫 4주간 산소포화도를 평가했고, 대조군과 비교하여 중등-중증도의 미숙아망막병증을 가진 환아들의 산소포화도 변동이 유의미하게 증가함을 밝혔다. Imanishi 등²²⁾의 연구에서는 32주 미만의 미숙아에서 산소포화도 변동이 치료를 필요로 하는 심각한 미숙아망막병증의 발생과 연관이 있었다.

본 연구는 다른 연구에서 입증되었던 산소포화도의 변동과 미숙아망막병증의 사이의 연관성뿐만 아니라 산소포화도 변동이 미숙아망막병증에 가장 큰 영향을 주는 시점에 대해서 알아보고자 하였다. 그 결과 우리나라 다수의 미숙아를 대상으로 정확한 산소포화도 데이터로 진행된 본 논문에서 임상적으로 실제적인 치료를 필요로 하는 미숙아망막병증의 발생과 생후 첫 4주 차의 산소포화도 변동이 유의미한 연관이 있었다.

하지만 본 연구에는 여러 제한점이 있다. 첫 번째로 이 연구는 단일 기관에서 시행한 후향적 연구이기 때문에 계획된 프로토콜을 가지고 진행된 연구가 아니며, 표본 크기에 비해 다변량분석의 변수가 많은 것이 단일기관 소규모 연구의 한계로 생각된다. 두 번째로 산소포화도 데이터가 다른 연구에서는 분당 산소포화도로 진행되었지만 본 연구에서는 시간당 산소포화도로, 정밀한 간격으로 측정된 산소포화도가 더 정확한 결과를 도출할 것으로 보인다.

결론적으로, 미숙아망막병증에 영향을 미치는 요인 중 이전 연구에서 여러 차례 확인되었던 재태연령이 본 연구에서 유의미한 미숙아망막병증의 위험요인으로 확인되었고, 30주 미만의 미숙아에서 출생 후 첫 4주간의 산소포화도 변동이 미숙아망막병증의 중증도에 영향을 미치며, 생후 4주 차의 산소포화도 변동이 클수록 미숙아망막병증의 중증도가 증가하므로 추후 신생아집중치료실에 입원한 미숙아의 산소치료에서 정밀한 모니터링을 통해 산소포화도 변동을 최소화하는 것이 미숙아망막병증의 발생과 중증도를 줄이는 데 도움을 줄 것으로 보이며, 산소포화도의 변동이 미숙아의 적정 산소화 치료 전략에 포함되어야 할 것으로 생각된다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Ajou University Hospital (IRB No. AJIRB-MED-MDB-20-153). Informed consent was waived by the board.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conception of design: C.W.J., J.H.L.

Acquisition, analysis or interpretation of data: C.W.J., J.S.K., B.P., J.H.L.

Drafting the work or revising: C.W.J., J.H.L.

Final approval of the manuscript: C.W.J., J.H.L.

ORCID

Chae Woo Jeon <https://orcid.org/0000-0001-6119-2913>

Jang Hoon Lee <https://orcid.org/0000-0003-4765-9948>

Acknowledgments

None

REFERENCES

- 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.
- Maida JM, Mathers K, Alley CL. Pediatric ophthalmology in the developing world. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:403-8.
- Munoz B, West SK. Blindness and visual impairment in the Americas and the Caribbean. *Br J Ophthalmol* 2002;86:498-504.
- Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F78-82.
- Lutty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, Adamis AP, Berns KI, Chan CK, et al. 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.
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
- Arroe 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.
- 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.
- 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.
- Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a 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, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-68.
15. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5177-82.
16. McLeod DS, Brownstein R, Luty GA. Vaso-obliteration in the canine model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:300-11.
17. 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.
18. Mantagos IS, Vanderveen DK, Smith LE. Emerging treatments for retinopathy of prematurity. *Semin Ophthalmol* 2009;24:82-6.
19. Tin W, Milligan DW, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F106-10.
20. Noori S, Patel D, Friedlich P, Siassi B, Seri I, Ramanathan R. Effects of low oxygen saturation limits on the ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2009;29:553-7.
21. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe proliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr Res* 1994;36:724-31.
22. Imanishi Y, Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Fukushima Y, et al. Effect of fluctuation of oxygenation on the development of severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2020;40:515-21.
23. York JR, Landers S, Kirby RS, Arbogast PG, Penn JS. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:82-7.
24. Saito Y, Omoto T, Cho Y, Hatsukawa Y, Fujimura M, Takeuchi T. The progression of retinopathy of prematurity and fluctuation in blood gas tension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;31: 151-6.
25. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346:1464-5.
26. Das A, Mhanna M, Sears J, Houdek JW, Kumar N, Gunzler D, et al. Effect of fluctuation of oxygenation and time spent in the target range on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2018;11:257-63.