



Risk Factors for Retinopathy of Prematurity Requiring Laser Treatment in Preterm Infants Born Before 28 Weeks of Gestation

Ju Young Kim, Yung Zu Park, Min Jeong Seok, Song Yi Song, and Tae-Jung Sung

Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: To investigate the risk factors for retinopathy of prematurity (ROP) requiring laser treatment in preterm infants born before a gestational age (GA) of 28 weeks.

Methods: This was a single-institution retrospective case-control study of high-risk preterm infants (GA \leq 28 weeks) with ROP who were, born between January 2008 and December 2016. Patients who underwent laser treatment for severe ROP were enrolled. Infants in the control group were matched to preterm infants with a similar GA and mild ROP who, did not require laser treatment. Various prenatal and postnatal risk factors were compared between the two groups.

Results: One hundred and twenty-two infants were included in this study (61 cases and 61 controls). The average birth weight was similar between the two groups (895.2 ± 172.9 g vs. 938.5 ± 168.0 g, $P=0.164$). There was no significant difference in the duration of invasive ventilation; however, the duration of noninvasive mechanical ventilation was significantly longer in patients (with ROP) who underwent laser treatment ($P=0.036$). The proportion of infants at a postnatal age of 28 days who were receiving oxygen treatment was significantly higher (60/61 [98.4%] vs. 51/61 [83.6%], $P=0.004$) in the severe ROP group. However, the rates of oxygen treatment for infants with a GA of 36 weeks were not significantly different (59%, for both groups). Other prematurity-associated morbidities were similar between the two groups.

Conclusion: Altogether, a judicious reduction of oxygen therapy might reduce the incidence of laser treatment. Early diagnosis and treatment through periodic ophthalmologic examination are necessary in preterm infants receiving oxygen treatment at 28 days after birth.

Key Words: Infant, premature; Retinopathy of prematurity; Risk factors

서론

우리나라는 2016년 출산율이 1.17%로 매년 점차 감소하고 있으나 결혼, 출산 연령이 늦어지고 불임 시술이 늘어나면서 37주 미만의 미숙아와 같은 고위험 신생아 수는 해마다 급격하

Received: 22 August 2018

Revised: 3 February 2019

Accepted: 6 February 2019

Correspondence to: Tae-Jung Sung

Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07441, Korea

Tel: +82-2-829-5142

Fax: +82-2-829-4469

E-mail: neosung@hallym.or.kr

<https://orcid.org/0000-0002-5406-5550>

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.

게 증가하고 있다^{1,2)}. 극소 저체중출생아에서 생존율 향상은 인공 폐 표면 활성제 투여, 기계적 환기 요법과 총 정맥 영양 등 신생아 집중치료의 발달 및 치료 인력 전문화 노력의 결과로 생각되지만, 더 작고 더 어린 미숙아 생존율의 증가는 생존 환자에서 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP)과 기관지폐형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)과 같은 합병증 및 장기적인 신경학적 후유증에도 영향을 미치게 된다³⁾.

미숙아 망막증은 미숙아에서 망막 혈관의 정상적 발달이 지연되면서 주변 망막으로부터 신생 혈관이 증식하면서 발생하는 질환으로 소아 연령대의 실명을 일으키는 주된 원인 질환 중 하나이다⁴⁾. 1986년부터 1987년까지 진행한 다기관 연구인 CRYO-ROP 연구는 1,250 g 미만의 미숙아를 대상으로 중 65.8%에서 미숙아 망막증이 발생되며, 미숙아 망막증의 발생 빈도가 출생체중 및 재태 연령과 밀접한 연관 관계가 있음을 제시하였다⁵⁾.

대부분의 미숙아 망막증은 특별한 치료 없이 경과 관찰 중 의미 있는 합병증을 남기지 않고 퇴행하나, 10%~15%에서는 치료가 필요한 중증 미숙아 망막증으로 발전하고, 일부에서는 치료에도 불구하고, 심각한 시력 소실이 남게 된다⁶⁾. 한 연구에서는 미숙아 망막증에 대한 위험인자로 재태 연령이 낮을수록, 출생체중이 작을수록, grade II 이상의 뇌실내출혈이 발생한 경우에 미숙아 망막증의 발병이 증가하였다고 보고하였으며, 또 다른 연구에서는 치료를 요하는 미숙아 망막증의 발병에는 재태 연령 만이 유의한 위험인자로 나타났다고 보고하였다^{7,8)}. 하지만 그동안의 연구들은 주로 미숙아 망막증을 진단받은 경우와 진단받지 않은 경우를 비교한 연구들이 많았고, 같은 재태 연령의 미숙아들에게서 미숙아 망막증을 진단 후 반드시 치료가 필요한 미숙아 망막증의 위험요인에 대한 연구는 많지 않다.

이에 저자들은 재태 연령 28주 이하의 미숙아 망막증의 발생 빈도가 높은 고위험 미숙아들을 대상으로 미숙아 망막증을 진단받은 환아들 중 레이저 광응고술 치료가 필요했던 미숙아 망막증의 진행에 관련된 발생 위험 요소에 대해 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2008년 1월부터 2016년 12월까지 본원 신생아집중치료실에 입원한 환자 중 28주 이하의 미숙아들을 대상으로 본 연구를 진행하였다. 제외 대상으로는 미숙아 망막증 진단 전 사망하거나, 선천성 기형이 있는 경우, 선천성 감염이 있는 경우, 의무기록의 근거 자료가 부족한 경우로 하였다. 본원의 경우 미숙아 망막증 검사는, 미국 안과학회 및 소아과학회 권고안에 따라 재태 연령 27주 이하에서는 교정 나이 31주경, 재태 연령 28주에서는 교정 나이 32주에 숙련된 소아안과 전문의에 의해 첫 안저검사를 시행하였다.

연구대상아 중 미숙아 망막증으로 레이저 광응고술을 받은 재태

연령 28주 이하의 환자 총 64명을 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막증군(cases)으로 선정하였다. 이중 광응고술 전 아바스틴 치료를 받은 미숙아 총 11명 중 레이저 광응고술을 받지 않은 1명은 최종 연구 대상에서 제외하였고 레이저 광응고술 후 타 병원으로 전원 간 2명도 최종 대상에서 제외하였다. 대조군(controls)으로는 재태 연령을 일치시켜 미숙아 망막증 진단을 받았으나 약물치료나 레이저 광응고술을 요하지 않은 비교적 경한 미숙아를 매칭하여 치료받지 않은 미숙아 망막증군(controls)으로 선정하였다.

미숙아 망막증 선별검사의 단계와 중증도는 미숙아 망막증의 국제분류법에 따라 분류하였으며, 미숙아 망막증의 치료는 Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study (ET-ROP study)에 따른 Zone I 또는 II에 extraretinal fibrovascular proliferation이 연속하여 5시간 이상 또는 연속하지 않은 경우에는 모두 합하여 8시간 이상이면 플러스 증후가 있는 문턱 시기에 미숙아 망막증이 발생한 환자에 대해 소아안과 전문의에 의해 필요한 경우 전신 마취하에 레이저 광응고술을 시행하였다. 미숙아 망막증의 발생 유무와 치료 여부는 병록지 검토를 통해 미숙아 망막증의 선별검사 시행 여부와 치료 여부를 확인하여 조사하였다. 본 연구는 의무기록을 이용한 후향적 연구로 한림대학교 강남성심병원 임상윤리위원회에서 보호자 동의는 보류해도 된다는 승인(2019-05-022)을 받았다.

레이저 광응고술 치료가 필요한 중증 미숙아 망막증 발생의 위험요소를 확인하기 위해 산부인과적 인자로는 연구 대상에 포함된 산모의 분만 방법, 산모의 초산 여부, 조기양막파열, 임상적 용모양막염, 병리학적 용모양막염, 임신성 고혈압의 동반 여부에 대해 조사하였다. 임상적 용모양막염은 Gibbs 등⁹⁾의 정리에 따라 산모의 체온이 37.8℃ 이상, 자궁 압통, 악취나는 질 분비물, 백혈구증가증(>15,000/ μ L), 임신부 빈맥(>100회/분), 태아빈맥(>160회/분) 중 2가지 이상 존재하는 경우로 진단하였으며, 병리학적 용모양막염은 Salafia 등¹⁰⁾이 제안한 자궁 내 염종의 grading 체계에 따라 기술된 병리 소견을 바탕으로 정의하였다. 태반의 양막, 용모-탈락막, 제대, 그리고 용모판(chorionic plate)에서 각각 급성 염증 변화를 관찰하여 양막이나 용모-탈락막의 염증이 2도 이상이거나, 제대의 염증이 1도 이상인 경우 조직학적 용모양막염으로 정의하였다.

출생 후 미숙아 망막증 발생에 영향을 줄 수 있는 신생아 위험요인으로는 호흡기계(호흡곤란증후군, 기관지폐형성이상), 심혈관계(동맥관개존증), 신경계(뇌실내출혈, 뇌실주위 백질연화증), 소화기계(괴사성 장염) 질환과 기타 질환(폐혈증)으로 나누어 유병률 및 임상 양상을 조사하였다. 호흡곤란증후군은 호흡곤란의 증상과 그에 합당한 흉부 엑스선 소견을 보이고 인공 폐 표면 활성제가 투여된 경우로 하였다. 기관지폐형성 이상은 진단 기준에 따라서 생후 28일째 산소 사용 유무(BPD28)와 2001년 미국 국립보건원에서 합의된 정의를 사용하여 진단된 미숙아 중 월경 후 연령 36주 경 30% 미만의 산소가 필요한 중증도의 기관지폐형성 이상과 30% 이상의 산소

나 양압환기요법이 필요한 중증의 기관지폐형성이상(BPD36)을 포함하였다. 침습적 인공호흡기 사용은 기계적 호흡보조를 사용한 경우로 사용 기간은 24시간 중 8시간 이상 사용한 날을 모두 포함하였으며, 비침습적 인공호흡기 사용은 기관내삽관 혹은 기관절개술을 실시하지 않고 가습 고유량 비강 캐놀라(humidified high flow nasal cannula, HFNC), 경비 지속 기도 양압(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP), 경비 간헐적 양압환기(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV) 등을 통한 호흡보조를 총칭하였으며 사용 기간은 24시간 중 8시간 이상 사용한 날을 모두 포함하였다. 총 산소 사용일은 인공호흡기(침습적+비침습적) 사용 기간과 보조산소치료 기간을 모두 합한 기간으로 정의하였다.

동맥관개존증은 소아심장 전문의가 시행한 심초음파 결과로 진단 후 약물치료나 수술적 치료가 필요한 경우로 정의하였고, 뇌실내 출혈은 Papile의 4단계 분류 기준¹¹⁾을 따랐으며, 2단계 이상인 경우를 의미 있는 경우로 분류하였다. 괴사성 장염은 임상증상, 신체검사 소견, 방사선검사 및 혈액검사 소견을 고려하여 modified Bell's criteria¹²⁾에 따라서 2단계 이상으로 진단받은 환아를 진단하여 분류하였으며 패혈증은 입원 기간 중 1회 이상 혈액배양검사에서 균이 동정되어 5일 이상 항생제 치료를 받은 경우로 정의하였다. 그 외에 적혈구 수혈 횟수, 중추성 무호흡 약물로 카페인 사용 여부에 대해 병록지 검토를 통한 후향적 연구를 하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 평균 분석은 Student *t*-test를 이용하였고 교차분석에는 chi-square test, Fisher exact test 등을 이용하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 의미 있게 보았다.

결과

1. 두 군 간의 일반적인 특징

2008년부터 2016년까지 본원 신생아집중치료실에 입원하여 심한 미숙아 망막증으로 레이저 광응고술을 받은 재태 연령 28주 이하의 환자 중 중증 미숙아 망막증을 진단받은 최종 연구대상 61명의 환자의 평균 출생체중은 895.2 ± 172.9 g으로 대조군 61명의 출생체중 938.5 ± 168.0 g에 비해 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($P = 0.164$) (Table 1). 1분 아프가 점수에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 5분 아프가 점수에서는 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막증군(cases)의 경우 평균 4.2 ± 1.6 으로 대조군 평균 4.7 ± 1.6 에 비해 유의미하진 않으나($P = 0.096$) 더 낮은 경향을 보였다(Table 1).

두 군 간에 침습적 환기의 기간은 유의한 차이를 보이지 않았으나 비침습적인 기계 환기의 경우 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막증군(cases)이 18.7 ± 19.8 일로 대조군 12.2 ± 13.3 일에 비해 유의하게 길었다($P = 0.036$). 비침습적 기계 환기 기간을 출생체중과 재태 연령으로 다변량 분석을 통해 추가로 분석한 결과에서도 실험군에서 의미 있게 오래 사용한 것으로 나타났다(odds ratio [OR], 0.969; 95% confidence interval [CI], 0.942–998; $P = 0.035$). 총 산소 사용일의 경우 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막증군(cases)이 75.3 ± 32.8 일로 대조군 65.1 ± 37.5 일에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 산모 특성의 비교

산전 위험 요소를 확인하기 위하여 시행한 산모의 특성 비교에서 분만 방법, 초산 여부, 조기양막파열, 병리적 용모양막염, 임신성 고혈압에서 유의미한 차이를 보이지 않았으나 임상적 용모양막염의 경우 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막증군(cases)에서 70.5% (43/61), 치료받지 않은 미숙아 망막증군(controls)에서 55% (33/61)로 더 높은 경향을 보였다($P = 0.078$) (Table 2).

Table 1. Comparison of Characteristics of the Two Groups (Case-Control Study)

Characteristic	ROP with laser treatment (n=61)	ROP without laser treatment (n=61)	P-value
Gestational age	26.0±1.4	26.0±1.4	0.947
Birth weight	895.2±172.9	938.5±168.0	0.164
Male sex	37 (60.7)	36 (59.0)	0.853
Apgar score at 1 min	2.4±1.3	2.5±1.4	0.596
Apgar score at 5 min	4.2±1.6	4.7±1.6	0.096
Duration of invasive ventilation (d)	36.5±27.5	37.0±29.3	0.919
IMV (d)	19.9±17.8	15.5±18.0	0.178
HFOV (d)	5.5±15.1	2.9±5.9	0.213
Duration of noninvasive ventilation (d)	18.7±19.8	12.2±13.3	0.036
Duration of total oxygen (d)	75.3±32.8	65.1±37.5	0.115

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFOV, high frequency oscillatory ventilation.

3. 주요 합병증 발생 빈도의 차이

레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막중군(cases)의 98.4%에서 신생아 호흡곤란증후군을 진단받은 대조군 91.8%에 비해 더 많은 것을 확인할 수 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.094$) (Table 3).

레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막중군(cases)의 경우 생후 28일째 기관지폐형성 이상을 진단받은 경우가 대조군 83.6% (51/61)에 비해 98.4% (60/61)로 유의하게 많은 것을 확인할 수 있었다($P=0.004$). 출생체중과 재태 연령으로 다변량 분석을 통해 추가로 분석한 결과에서도 실험군에서 생후 28일째 기관지폐형성 이상을 진

단받은 경우가 의미 있게 많은 것으로 나타났다(OR, 0.045; 95% CI, 0.005–0.047; $P=0.006$).

30% 이상의 고농도 산소를 요구하는 기관지폐형성 이상 역시 60.7%로 대조군 49.2%에 비해 빈도가 더 높았으나 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.275$). 생후 28일째 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막중군(cases)에서 침습적 기계 환기 요법을 사용한 경우가 36.2% (21/61)로 대조군 24.5% (13/61)에 비해 많았으나 유의한 차이는 없었다($P=0.182$) (Table 3).

재태 연령 36주 경에 기관지폐형성 이상을 진단받은 경우는 두 군간에 유의한 차이가 없었으며($P=1.000$), 30% 이상의 고농도 산소 사용의 경우 역시 유의한 차이가 없었다($P=1.000$) (Table 3).

적혈구 수혈 횟수의 유의한 차이는 없었고, 중추성 무호흡을 감소시키는 목적으로 사용한 theophylline과 카페인 약물의 경우 대조군에서 카페인만을 사용한 경우가 40% (20/61) 정도로 레이저 광응고술을 받은 미숙아 망막중군(cases)의 경우 22% (10/61)에 비해 많았으나 유의한 차이는 없었다($P=0.114$) (Table 3).

고찰

본 연구는 28주 이하의 고위험 미숙아에서 동일 재태 연령의 미숙아를 대상으로 레이저 광응고술이 필요했던 실험군과 그렇지 않은 대조군 사이에 어떤 위험 요소의 차이가 있는지 알아보고자 하였다. 최근 들어 신생아학이 발달하여 초극소 미숙아의 생존율이 높아지면서 미숙아 망막중의 발생 또한 증가해 1990년대에는 22.8%의 유

Table 2. Maternal Risk Factors in the Two Groups

Variable	ROP with laser treatment (n=61)	ROP without laser treatment (n=61)	P-value
Cesarean section	34 (55.7)	33 (54.1)	0.856
Primipara	21 (34.4)	13 (21.3)	0.157
PPROM	24 (39.3)	27 (46.5)	0.464
Antenatal steroids	54 (88.5)	51 (85.0)	0.567
Clinical chorioamnionitis	43 (70.5)	33 (55.0)	0.078
Histological chorioamnionitis	34 (64.2)	29 (56.9)	0.447
PIH	6 (9.8)	3 (4.6)	0.491

Values are expressed as number (%).

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; PPRM, preterm premature rupture of membranes; PIH, pregnancy induced hypertension.

Table 3. Neonatal Risk Factors in the Two Groups

Variable	ROP with laser treatment (n=61)	ROP without laser treatment (n=61)	P-value
RDS	60 (98.4)	56 (91.8)	0.094
BPD28*	60 (98.4)	51 (83.6)	0.004
≥30% Oxygen at HD 28 days	37 (60.7)	30 (49.2)	0.275
Invasive ventilation at HD 28 days	21 (36.2)	13 (24.5)	0.182
BPD36†	36 (59.0)	36 (59.0)	1.000
≥30% Oxygen at HD 36 weeks	16 (26.2)	16 (26.2)	1.000
Invasive ventilation at HD 36 weeks	7 (22.6)	4 (14.8)	0.518
PDA with medication±ligation	27 (44.3)	26 (42.6)	1.000
NEC (≥grade 2)	3 (4.9)	6 (9.8)	0.491
IVH (≥stage 2)	10 (16.4)	12 (19.7)	0.814
PVL	14 (23.0)	13 (21.3)	1.000
Sepsis	33 (54.1)	29 (57.5)	0.469
Caffeine only	10 (21.7)	20 (40.0)	0.077

Values are expressed as number (%).

*BPD28: The infants who were diagnosed to have BPD at 28 days after birth; †BPD36: The infants who were diagnosed to have BPD at 36 postmenstrual ages after birth.

Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; HD, hospital day; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia.

병률을 보였으나 2000년대에는 41.5%로 증가하는 추세이고, 레이저 광응고술을 필요로 할 수 있는 중증 미숙아 망막증의 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 여겨진다¹³⁾.

본 연구에서 저자들은 미숙아 망막증의 가장 널리 알려져 있는 위험요소 중 하나인 재태 연령을 통제하여 기타 다른 위험요인을 알아보고자 하였다. 그 결과 유사한 재태 연령에서 생후 28일째 산소를 사용하는 것과 비침습적 기계 환기 사용 기간이 길수록 레이저 광응고술이 필요한 미숙아 망막증의 발생이 증가한다는 것을 확인하였다.

이는 이미 알려진 바와 같이 초극소 미숙아의 경우 산소 사용을 오래 할수록 미숙아 망막증과 기관지폐형성이상이 발생 빈도가 높으며 특히, 기관지폐형성이상이 있는 환아들에서 미숙아 망막의 발생 빈도가 높다는 것을 의미한다고 하겠다. Cho 등¹⁴⁾의 연구에서도 기관지폐형성이상이 있는 환아들에서 양압환기의 사용 기간 및 산소 사용 기간이 유의하게 길며, 통계학적으로 유의하진 않으나 레이저 광응고술 치료가 필요한 미숙아 망막증 발생 빈도가 높은 것을 확인하였다.

본 연구의 대상아처럼 28주 이하의 고위험 미숙아들에게 생후 28일 동안 사용한 경우 레이저 광응고술이 필요한 미숙아 망막증 더 많이 발생했다는 것은 미숙아의 생후 한 달 이내에 산소 요법이 망막 혈관의 형성 과정에 영향을 끼치기 때문인 것으로 보인다. 미숙아 망막증의 발생기전은 명확히 알려져 있지는 않으나, 정상 만삭아의 경우 태내에서 망막 혈관의 형성이 발달되고 출생하게 되나 미숙아의 경우 망막 혈관이 불완전하게 발달되어 가는 중에 태어나게 된다. 재태 연령 30-32주까지는 망막 주변 말초로 혈관 무형성 구역이 존재하는 혈관 형성 억제 단계를 보이다가 점차 성숙해지면서 혈관 형성 억제 구역에 대사가 촉진되고 조직 내 저산소증이 유발되면서 망막 내 신혈관 형성과정(neovascularization)이 재태 연령 32-34주에 시작되게 된다. 저산소증은 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 적혈구생성인자와 같은 전 혈관 형성 성장인자들의 생성을 과다 촉진시켜 신혈관 형성과정을 진행시킨다¹⁵⁾.

한편, 정상적인 혈관 형성에도 중요한 작용을 하는 VEGF는 출생 후 고산소혈증에 노출되게 되면 그 기능에 영향을 받아 망막의 혈관 형성이 억제된다¹⁵⁾. 개를 이용한 동물 실험에서 생후 한 달 이내에 개들에게서 산소 사용 기간이 길수록 정상 망막 혈관의 변성(vasoobliteration)이 되며 혈관의 재분포(revascularization)가 발생한다는 결과를 도출하였다¹⁶⁾. 또한 산소 독성은 미숙아에서 만성폐질환을 증가시키는 주요 인자로 인지되어 왔는데 고농도의 산소 노출 시 산화성 스트레스에 의한 폐 손상이 유발될 수 있으며 만성폐질환으로 이행한 미숙아에게서 생후 수일 이내에 채취한 폐 세척액 내

에서 산화성 스트레스의 생물학적 표지자가 높은 수준으로 발견되었다¹⁷⁾. 본 연구에서는 30% 이상의 고농도의 산소 사용이 중증 미숙아 망막증을 유발한다는 유의한 결과는 얻지 못하였으나 생후 28일째 중증 미숙아 망막증 환아들의 경우 대조군에 비해 30% 이상의 고농도 산소를 더 많이 사용하는 경향이 있음을 확인할 수 있었다.

이에 따라 조직의 저산소증과 고농도 산소 사용 모두 미숙아 망막증에 악영향을 끼친다는 것을 추정할 수 있으며 You 등¹⁸⁾의 연구에서는 극소 저체중출생아 또는 극소 조산아에서 경피적 산소포화도를 90%-94%로 유지하는 전략은 과산소증 및 잠재적인 저산소증 노출을 최소화함으로써 합병증을 줄이고 단기적 예후를 개선할 수 있다고 결론을 내렸다.

그 밖에 미숙아 망막증의 독립적인 위험요인으로서는 낮은 출생체중, 낮은 재태 연령, 1주일 이상 지속되는 기계 환기 등이 있으며 그 외 기관지폐형성이상, 폐혈증, 저혈압, 동맥관개존증과 피사성 장염, 적혈구 수혈 횟수, 뇌실내출혈 등도 연관된다고 알려져 있다^{13,19-22)}. 출생 후 체중 증가가 적은 경우와 고혈당이 유지되는 경우 역시 악영향을 끼친다는 보고도 있었다^{13,22,23)}.

한 연구에서는 조기 폐혈증에서 중증 미숙아 망막증이 더 많이 발생하고, 후기 폐혈증에서는 문턱 단계의 미숙아 망막증이 더 많이 발생한다고 보고하였는데¹⁹⁾, 본 연구에서는 조기와 후기 폐혈증으로 나눠서 조사하지는 않았지만 입원 기간 중 발생한 폐혈증의 빈도가 통계학적으로 유의하지는 않았다. 또한 뇌실내출혈이 중증 미숙아 망막증이 있는 경우 더 많이 발생하였음을 확인하여 중증 뇌출혈이 있는 경우 미숙아 망막증이 더 심해질 수 있음도 보고된 바가 있으나²²⁾, 본 연구에서는 유의한 차이는 없었다. 또한 수혈 횟수가 많을수록 미숙아 망막증이 더 많이 발생한다는 연구결과가 있으며²¹⁾, 본 연구에서도 비록 통계학적으로 유의하진 않으나 중증 미숙아 망막증 환아에게서 적혈구 수혈 횟수가 더 많은 경향을 확인할 수 있었다.

비침습적 인공호흡기는 최근 들어 신생아에게 널리 사용되고 있는 호흡보조방법으로 HFNC, nCPAP, NIPPV 등을 포함한다. 이러한 비침습적 호흡보조로 인하여 침습적 인공호흡기의 사용 기간이 줄고 빠른 발관이 가능해졌으며 때로는 분만장에서 기도 삽관을 대체하고 바로 비침습적 인공호흡기를 사용하기도 한다. 그러나 비침습적 호흡보조는 침습적 호흡보조를 완전히 대체 할 수 없으며 공급하는 산소만큼 모두 환아에게 적용되는지는 불명확하다. Kubicka 등²⁴⁾의 연구에서는 환아의 재태주수, 체중에 따라 캐놀라(cannula) 크기를 결정하고, 캐놀라 크기별로 유량(flow rate)에 따른 양압(pressure)을 확인하였으며, 가장 작은 크기의 캐놀라 3 mm로 5.0 L/minute 이상의 유량을 주어도 1.6 cm H₂O 정도의 양압만을 획득한다고 하였다. 또 다른 연구인 Iyer와 Chatburn²⁵⁾의 연구에서는 비침습적 인공환기 시에 공급하는 양압이 실제 폐에 공급되는 정도를 연구하였으며, 가장 적절한 크기의 캐놀라를 사용하였을 때 공급하는 산소량의 최대 60%-70% 정도만 폐에 도달한다는 결론을 내었다.

따라서 본 연구결과와 같이 레이저치료를 필요로 하는 군에서 비침습적 기계 환기기간이 의미 있게 길게 나온 경우처럼 비침습적 기계 환기 역시 산소농도 투여가 레이저치료가 필요한 미숙아 망막증에 영향을 미칠 수 있으므로 조심스러운 투여가 필요하고 '고농도 산소 투여'의 정의에 대해 다시 한번 확인이 필요하다고 생각된다.

한편, 최근 들어 본원의 치료방침이 침습적 인공호흡기 치료는 가능한 최소화하고 비침습적 인공환기기를 사용을 적극적으로 권장하면서 비침습적 인공환기 치료 기간이 늘어났지만, 총 산소 사용 기간이 치료군에서 75 ± 32.8 일 대조군에서 65 ± 37.8 일로 치료군에서 더 길게 사용한 것처럼 보였으나 통계학적으로 차이가 없다고 나왔다. 이는 본 연구에서 연구 대상아가 적어서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았을 것이라 추정되며 본 연구의 한계점이라고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 인공호흡기 사용 시 가장 높은 산소포화도를 확인하여 실제로 고농도 산소에 노출되는 기간이 얼마나 되는지 따로 측정하지 못했고, 후향적 연구로 의무기록을 통해 정보를 수집했다는 한계가 있다. 하지만, 동일한 주 수의 고위험 미숙아에서 레이저 광응고술이 필요한 미숙아 망막증의 발생 빈도를 줄이고자 심한 미숙아 망막증에 영향을 끼치는 요인을 알아보려고 연구를 했다는 데 의미가 있다고 하겠다.

결론적으로 본 연구결과 미숙아 망막증으로 레이저 광응고술을 받았던 미숙아에서 생후 28일간 산소요법을 사용한 경우가 많고 더 오랫동안 양압환기를 하였다. 따라서, 레이저 광응고술이 필요한 미숙아 망막증의 발생을 줄이기 위해 출생 초기에 적극적으로 산소 치료를 줄여주기 위한 노력과 함께 만약 출생 후 28일간 산소를 사용하고 있는 경우라면, 안과적인 검사를 주기적으로 실시하여 조기에 선별하여 치료받을 수 있도록 하는 노력이 필요하겠다.

이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

REFERENCES

1. Korean Statistical Information Service. Birth statistics in 2016: number of live birth and total fertility rate [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2016 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <http://kosis.kr>.
2. Kim KS, Bae CW. Trends in survival rate for very low birth weight infants and extremely low birth weight infants in Korea, 1967-2007. *Korean J Pediatr* 2008;51:237-42.
3. Kim YO, Kim SH, Cho CY, Choi YY, Kook JH, Hwang TJ. Changes in incidence, survival rate and morbidity of very low birth weight infants. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:769-76.
4. 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.
5. 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. Cho HY. Retinopathy of prematurity: current understanding and treatment. *Hanyang Med Rev* 2009;29:362-9.
7. Kim JS, Kim SY, Lee J, Kim JH, Kim EK, Kim HS, et al. Optimal timing of the first screening examination for retinopathy of prematurity. *Neonatal Med* 2013;20:454-61.
8. Yau GS, Lee JW, Tam VT, Yip S, Cheng E, Liu CC, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in multiple gestations: a Chinese population study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e867.
9. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intra-amniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
10. Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73(3 Pt 1):383-9.
11. 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.
12. Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:20-6.
13. Kim NH, Lee SM, Eun SH, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. Risk of surgery for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:71-6.
14. Cho KH, An J, Jo HS, Lee KH. Association between birth weight and bronchopulmonary dysplasia in <32 weeks of singleton infants. *Perinatology* 2017;28:35-40.
15. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
16. McLeod DS, Crone SN, Luty GA. Vasoproliferation in the neonatal dog model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1322-33.
17. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.
18. You S, Kang H, Kim M, Chang MY. The optimal pulse oxygen saturation in very low birth weight or very preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:320-7.
19. 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.
20. Celebi AR, Petricli IS, Hekimoglu E, Demirel N, Bas AY. The incidence and risk factors of severe retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants in Turkey. *Med Sci Monit* 2014;20:1647-53.
21. Cho SW, Lee SH, Oh YK. Relation between absolute nucleated red blood cell count at birth and retinopathy of prematurity. *Neonatal Med* 2016;23:29-34.
22. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy 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.
23. Kim SK, An JW, Lee SH, Oh YK. The relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Perinatology* 2017;28:127-33.
24. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008;121:82-8.
25. Iyer NP, Chatburn R. Evaluation of a nasal cannula in noninvasive ventilation using a lung simulator. *Respir Care* 2015;60:508-12.