대한안과학회지 2017년 제 58 권 제 6 호
J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(6):725-730
ISSN 0378-6471 (Print) · ISSN 2092-9374 (Online)
https://doi.org/10.3341/jkos.2017.58.6.725

Case Report

각막기질 수화 과정에서의 관류 바늘에 의한 각막기질 관통 손상의 1예

A Case of a Corneal Stromal Penetrating Injury via an Ejected Needle during Stromal Hydration

김주은 · 이명원
Ju Eun Kim, MD, Myung Won Lee, MD

단국대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: We report a case of a horizontally penetrating injury of corneal stroma via an ejected irrigating needle during stromal hydration in cataract surgery.
Case summary: A 79-year-old woman presented with decreased visual acuity in her right eye. Her best corrected visual acuity in the right eye was 0.3. The cataract score of her right eye was nuclear opacity 3, cortical opacity 1−2, and posterior subcapsular opacity 1. She underwent phacoemulsification using a clear corneal approach while under topical anesthesia, and an intraocular lens was successfully implanted in the bag. A plastic syringe with an irrigating needle was used to hydrate the corneal stroma at the clear cornea site. As a result of the increased pressure applied to the connection between the syringe and irrigating needle, the loosened irrigating needle was forcefully ejected toward the corneal endothelium, horizontally penetrating the stroma without injuring the corneal epithelium. On the 1st postoperative day, her right eye exhibited a visual acuity of 0.5, astigmatism of -1.25 diopter (D) cyl., corneal edema with Descemet's folds, and insignificant scarring of the corneal endothelium. Three weeks after surgery, the visual acuity was 0.9, the astigmatism was -0.50 D, and any other abnormalities such as corneal opacity were no longer present.
Conclusions: Despite a penetrating needle injury through the corneal endothelium and stroma, the corneal wound healing process did not result in corneal opacity or worsened astigmatism. To prevent sequela due to an ejected irrigating needle, operators and assistants should be actively aware of tight locking between the needle and syringe.
J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(6):725-730

Keywords: Corneal opacity, Corneal wound healing, Irrigating needle injury

최근 백내장수술이 비약적으로 증가함에 따라 수술에 따른 합병증도 상대적으로 증가하고 있다.[1] 그중 백내장수술의 많은 단계에 이용되는 관류 바늘에 의한 안내 구조물의 기계적 손상은 예후에 중요한 합병증 중 하나이다. 관류 바늘은 관류액을 이용한 수력분층술을 포함하여 전방 내 점탄 물질 및 관류액 주입, 각막기질수화 과정에서 직접 안구 내로 들어가 역할을 한다. 이 과정에서 주사기와 바늘 사이에 순간적으로 많은 압력이 가해지며 일부 부주의한 경우에 헐거워진 바늘은 안구 내로 분출되어 안구에 직접적인 손상을 일으키기도 한다. 이전 사례들을 보면 분출된 관류 바늘에 의한 홍채 손상, 후낭 파열, 섬모체소대 파열, 유리

■ **Received:** 2017. 2. 16. ■ **Revised:** 2017. 4. 25.
■ **Accepted:** 2017. 5. 25.

■ Address reprint requests to **Myung Won Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital, #201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-6479, Fax: 82-41-561-0137
E-mail: persica79@naver.com

ⓒ 2017 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.

체 출혈, 망막 찢김 등의 후유증이 발생하였으며 대부분 예후는 좋지 않았다.[2-5] 각막기질 수화과정에서 분출된 관류 바늘에 의한 각막기질 관통에 대한 사례가 보고된 적은 있으나[6] 수술 후 경과나 예후에 대한 기술은 없었다. 저자들은 백내장수술 중 각막기질 수화 과정에서 관류 바늘이 각막 후면에서 기질층을 수평으로 관통한 사례를 경험하였고 그 회복 경과와 예후를 보고하고자 한다.

증례보고

79세 여자 환자가 일주일 전부터 시작된 우안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 고혈압과 치매로 경구약을 복용하고 있었으며 검사에 협조는 잘 되었다. 초진 시 우안의 나안 시력은 0.3이었으며 안경으로 교정되지 않았고 좌안은 과거 백내장 수술을 받았으며 최대 교정 시력은 0.5였다. 자동굴절검사기를 이용한 검사에서 우안은 +3.75 D sph의 원시와 -2.0 D cyl × 100의 난시를 나타내었고 경면현미경 검사기(Specular Microscope SP-3000P, Topcon, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정한 각막내피세포의 밀도는 우안 3,433 cells/mm^2, 좌안 2,124 cells/mm^{2}였다. The Lens Opacity Classification System III (LOCS III) 기준 사진에 따른 우안의 백내장은 nuclear opacity (NO) 3, cortical opacity (CO) 1–2, posterior subcapsular opacity (PSC) 1으로 분류되었으며 그 외 전안부 및 망막 검사에서 이상소견은 없었다.

우안 백내장 수술은 점안마취하에 진행되었으며 이측 투명각막절개를 통한 성공적인 수정체 유화술 및 낭내 인공수정체 삽입술이 시행되었고 BSS PLUS® 관류액을 이용하여 각막기질 수화로 절개창 폐쇄를 시도하였다. 27 gauge 관류 바늘이 2 mL 주사기에 밀어서 끼우는 방식('slip-lock' syringe system)으로 고정되었으며 각막기질수화 과정에서 관류 바늘이 각막 중앙부위를 향했을 때 평소보다 많은 저항이 느껴지며 관류액이 잘 나오지 않아 더 강하게 피스톤을 밀었다. 이때 주사기와 바늘의 연결 부위에 높은 압력이 가해지면서 관류 바늘이 투명각막절개 부위에서 각막 기질층 방향으로 분출되어 각막기질층을 수평으로 관통하였다(Fig. 1A). 바늘은 즉시 제거되었고 9시 방향의 투명각막절개창에서 각막 중앙방향으로 각막기질층에 선상의 창상이 발생하였다(Fig. 1B).

수술 후 우안에 0.5% moxifloxacin (Vigamox®, Alcon, Seoul, Korea)을 1일 4회, 1% prednisolone acetate (Predforte®, Samil Pharm., Seoul, Korea)를 2시간마다 점안하게 하였다. 수술 당일은 고령인 환자의 컨디션 저조 및 창상 감염의 위험이 있어 세극등현미경 검사 및 전안부 빛간섭단층촬영검사(Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 시행하지 못하였다. 수술 후 1일째 우안의 나안 시력은 0.5였으며 굴절값은 +0.50 D sph, 난시값은 -1.25 D cyl × 30으로 측정되었다. 세극등현미경 검사상 각막부종 및 데스메막주름이 관찰되었으며 선상의 기질층 손상은 수술 직후보다 감소되었고(Fig. 2A) 각막내피층으로 생각되는 부위에 생긴 반흔이 각막 중심 부근에서 관찰되었다(Fig. 2B). 각 손상부위를 촬영한 전안부 빛간섭단층촬영

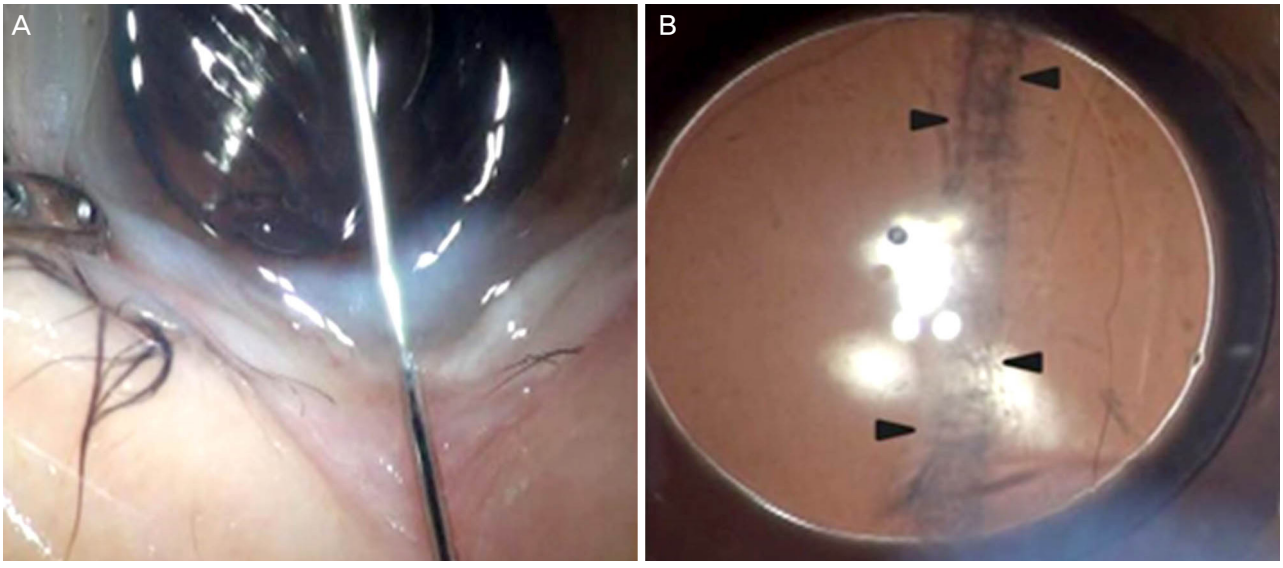

Figure 1. In process of hydration of corneal stroma during cataract surgery, the loosed irrigating needle was ejected. (A) The 27 gauge needle penetrated through the corneal stroma horizontally from the 9 o'clock clear cornea incision site. (B) After removing the needle, the linear wound remained across the corneal stroma (arrowheads).

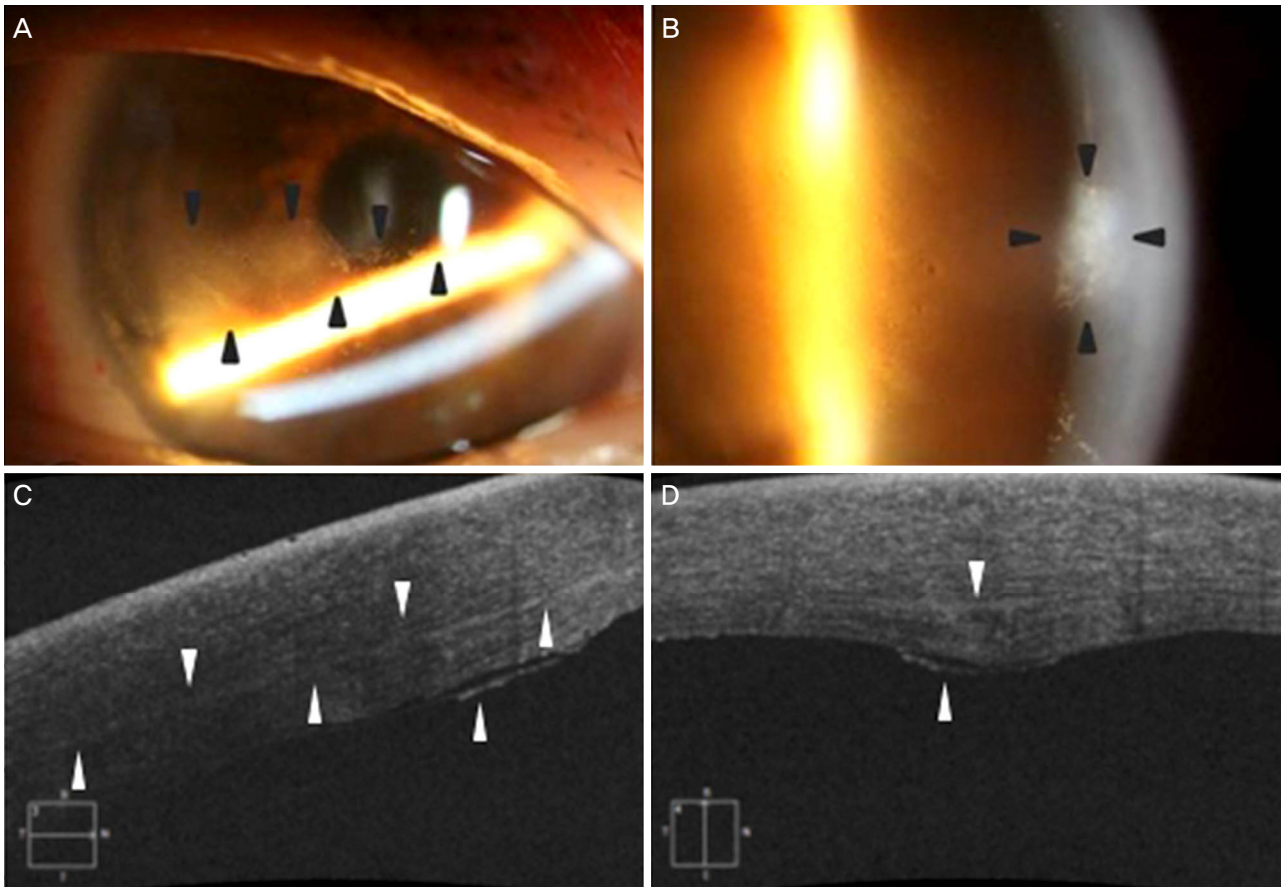

Figure 2. On the 1st postoperative day, the cornea was edematous and Descemet's membrane folds were detected. (A) The stromal linear wound was remarkably healed compared to that of the operation day, and (B) the opacity of endothelium was at the around center of the cornea (arrowheads). Anterior segment optical coherence tomography showed (C) linear wound of stroma and (D) minimal enlargement of stroma with detachment of Descemet's membrane (arrowheads).

검사에서 기질층에 관류바늘의 분출 방향 및 각도와 일치하는 선상의 병변이 관찰되고(Fig. 2C) 각막내피층의 반흔으로 생각되는 부위에서는 데스메막의 박리 및 기질층 비대 소견을 보였지만 내피 세포 탈락 및 기질내 공동 형성 등의 혼탁을 남길 만한 병변은 관찰되지 않았다(Fig. 2D). 경면현미경 검사기로 각막내피세포의 상태를 확인하려 하였으나 각막실질 비대 등의 변화로 정확한 사진을 얻지 못하였다.

이후 1% prednisolone acetate를 1일 4회로 점안 횟수를 변경하고 수술 후 6일째 우안 나안 시력은 0.5로 측정되었으며 각막 부종 및 선상의 데스메막 주름은 거의 관찰되지 않았으며, 내피세포층 부위의 혼탁 병변만 미세하게 남아 있었다(Fig. 3A, B). 수술 후 22일째 우안의 나안 시력은 0.9로, 굴절값 +0.00 D sph, 난시값 -0.50 D cyl × 59로 측정되었다. 각막 부종 및 데스메막 주름과 외상으로 인한 난시 발생 및 혼탁 소견을 보이지 않았고(Fig. 3C), 전안부 빛간섭단층촬영에서도 뚜렷한 기질 변성 및 정렬 이상으로 인한 혼탁 소견을 보이지 않았다(Fig. 3D).

고 찰

인간의 각막은 총 5개의 층으로 구성되어 있으며 가장 바깥에서 안구를 보호하는 역할을 하는 상피세포층, 그 밑에 섬유다발조직으로 이루어진 보우만층, 콜라겐으로 구성되어 전체 각막 두께의 90%를 차지하는 기질층이 그 아래 있다. 그리고 그 밑에서 데스메막이 가장 아래에 위치한 단일층의 내피세포층을 지지하는 역할을 하고 있다. 각막의 투명도와 굴절값 및 난시값을 결정하는 것은 각 층을 이루고 있는 세포들의 적절한 정렬과 균질성이다. 특히 상피세포층의 평균 두께는 53 μm 정도로 전체 두께의 10%만을 차지하지만[7] 상피세포 배열의 균질성이 각막 전체의 굴절값과 투명도를 결정하게 된다.[8] 상피세포층의 표재성 손상은 보우만층을 침범하지 않으면 세포의 균질성에 영향을 주지 않고 반흔 없이 치유되지만 보우만층이 제거되고 기

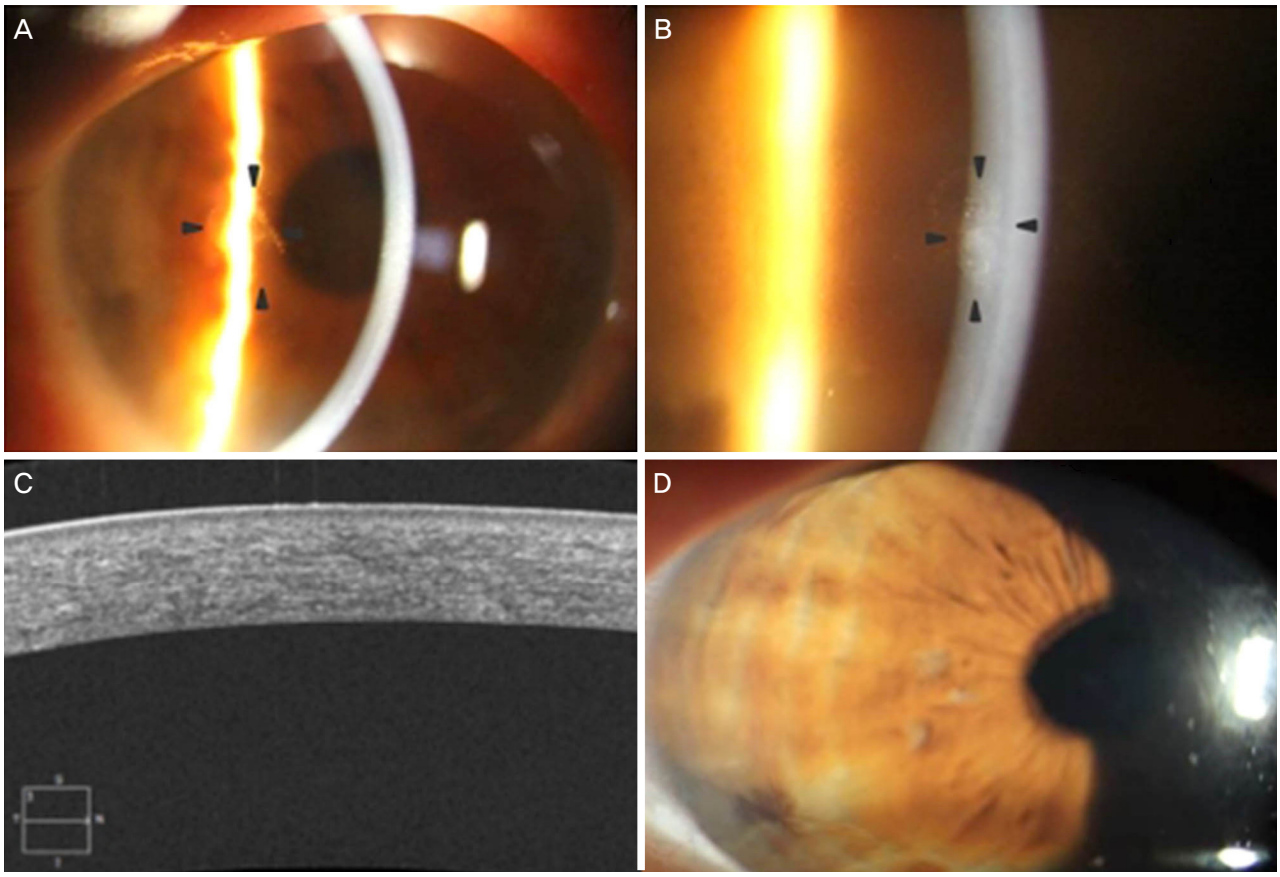

Figure 3. On the 6th postoperative day, corneal edema and Descemet's membrane folds were greatly improved. (A) Stromal lesion was almost disappeared and (B) endothelial opacity was also nearly faded (arrowheads). About 3 weeks after surgery, visual acuity of affected eye was 0.9 and astigmatism wasn't induced by the penetrating injury. (C) No corneal opacity remained and (D) rebuilding process of corneal stroma, Descemet's membrane and endothelium was fairly successful without any sequela.

질과 함께 손상을 받으면 그 정도에 따라 각막 반흔이 발생한다. 그 이유는 각막상피세포와 기질 사이에 존재하는 유착복합체가 손상을 받게 되면 상피와 기질층의 유착이 불안정해져 정상적인 각막상피 유지에 어려움이 있기 때문이다.[9] 기질층을 포함한 각막상피층의 손상이 있을 때 양막반(amniotic membrane patch)을 시행할 수 있는데 이는 기저막으로 작용하여 상피의 이동과 분화를 도와주고 유착복합체의 기능을 강화시키면서[10] 염증반응을 억제하고 신생혈관 및 상흔반응을 억제시키기 때문에 각막 창상치유를 촉진하는 역할을 한다고 알려져 있다.[11-16] 각막기질층을 구성하고 있는 층판, 콜라겐섬유, 당단백은 각각 혹은 서로 촘촘히 짜여지고 배열되어 각막의 투명도를 유지하는 구조를 하고 있다.[17] 각막 후면에 위치한 각막 내피세포 또한 누출성 장벽 기능 및 능동적 펌프 작용의 동적 평형을 통해 수분이동을 조절함으로써 각막의 투명도를 유지하는 데 중요한 역할을 한다.[18,19]

이처럼 5개의 각 층을 이루고 있는 세포들과 구성물질들은 균질한 배열과 평형에 의해 각막의 투명도를 유지하게 된다. 외상이나 감염 등에 의해 침윤이 일어나는 경우 회복불가능한 세포 정렬의 이상이 발생하거나 변형이 발생한다면 빛의 투과를 방해하는 각막 혼탁이나 반흔이 발생한다. 백내장 수술을 포함한 안내수술에 의한 각막 창상 발생 시, 각막의 창상 치유 과정은 창상 미끄러짐(slippage), 기질 내 근섬유아세포 구축(contracture), 국소적 내피세포 비대, 국소적 데스메막 침착의 과정을 통해 이루어지며, 뒷 창상 정렬 불량(misalignment) 또는 틈 벌어짐, 내피세포 정렬 불량이 발생하지 않으면 성공적인 창상 치유가 일어난다.[20] 본 증례에서는 관류 바늘이 각막상피세포를 포함하지 않고 내피세포 및 기질층을 수평 관통하였으나, 그로 인한 데스메막의 박리가 심하지 않아 다시 부착되었고 기질층과 내피세포의 비대와 정렬이 적절히 이루어졌기 때문에 기질 내 공동 형성이 되지 않았다. 이러한 창상 치유 과정으로 인해 각막 부종과 혼탁이 심하게 발생하지 않고 창상 회복이 되어 굴절값, 난시값에 큰 영향을 주지 않고 시력을 유지할

수 있었다고 생각된다.

각막상피편을 만드는 레이저각막절삭성형술(Laser *in situ* keratomileusis, LASIK)의 경우에는 기질층을 절삭하여 굴절 교정하게 되는데 수술 후 절삭연을 따라 생기는 미세한 반흔이 생긴다. 이 반흔은 각막절삭이 각막상피에서 접근하여 그 밑에 있는 보우만층을 통과하여 각막실질에 접근하기 때문에 그 치유과정에서 생긴 것으로 생각된다. Asano-Kato et al[21]에 의하면 각막절개각도가 비스듬하여 상피기저층의 유착이 불안정해지면 사이토카인에 의한 염증반응이 활성화되어 상피내생, 각막혼탁 등의 위험성 또한 증가하므로 상피기저층 및 보우만층의 안정성이 각막투명도에 영향을 주는 중요한 인자라고 할 수 있다. 이에 비해 레이저각막상피절삭가공성형술(Laser subepithelial keratomileusis, LASEK)이나 최근 도입된 스마일라식술의 경우 상피절편을 만들지 않고 보우만층도 보존되기 때문에 각막반흔이 생기지 않는 것으로 생각된다.[22] 본 증례의 경우에도 창상이 각막 안쪽에서 기질층을 관통하였지만 각막상피의 바닥세포층을 포함하지 않고 보우만층의 손상이 없었기 때문에 각막상피하 혼탁이 남지 않았을 것으로 추측할 수 있다.

Melles et al[23]에 의해 소개된 데스메막을 선택적으로 이식하는 데스메막 각막내피이식술(Descemet's membrane endothelial keratoplasty, DMEK)은 수여 각막에서 데스메막 및 내피세포만을 박리하고 공여 각막에서 각막 실질을 일부 제거하고 데스메막과 내피세포를 박리한 뒤 채취한 절편을 전방에 삽입한 후 부착시키는 방법을 이용한다. 이식거부에 따른 혼탁은 남을 가능성은 있지만 절단된 기질층 간의 접합 및 데스메막, 내피세포의 박리가 동반된 술기임에도 불구하고 오히려 각막 실질 두께의 불규칙함을 없애고 각막후면의 균일함을 호전시켜[24] 각막 혼탁 및 난시를 거의 유발하지 않는다. 이에 볼 수 있듯이 본 증례처럼 관류바늘이 비교적 수평하게 기질을 관통하여 내피세포를 포함한 데스메막의 박리를 일으켰지만 기질층의 불균일함이나 내피세포의 영구적인 손상을 일으킬 만한 세포 탈락이 발생하지 않는다면 각막후면 혼탁 등의 합병증이 발생하지 않는다는 것을 알 수 있다. 수술 이후 내피세포 부전이 발생하지 않은 것에 대해 경면현미경 검사를 통해 내피세포의 밀도 및 육각형세포 비율을 측정하려 했으나 수술 후 1일째에는 각막실질세포의 비대 및 데스메막의 박리로 인해 정확한 측정이 어려웠다. 이후 경과관찰 중에도 환자의 전신 상태 등으로 인해 경면현미경 검사를 시행하지 못하였고 이는 내피세포 손상의 가능성이 있는 본 증례 보고의 단점이 될 수 있다.

일반적으로 사용되는 밀어서 고정하는('slip-lock' syringe system) 관류 바늘에 의한 안구 손상을 예방하기 위해 돌려서 고정하는('luer-lock' syringe system) 방식의 관류 바늘이 개발되었지만 그럼에도 불구하고 분출된 바늘에 의해 외상성 망막 박리가 유발된 사례가 있었으며 시력 예후는 좋지 않았다.[3,25] 본 증례는 밀어서 고정하는 관류 바늘이 백내장 수술의 각막기질수화과정에서 각막 후면에서 기질층을 수평 관통한 첫 사례로, 각막 혼탁, 난시 등의 후유증을 유발하지 않았다. 이는 관류바늘이 내피세포를 포함하여 기질을 관통하였지만 각막상피층 및 보우만층을 침범하지 않았고 기질세포의 배열 이상 및 창상 틈 벌어짐이 없었기 때문으로 생각된다.

관류 바늘은 점탄 물질을 이용한 전방유지 등 수술의 많은 과정에서 이용되고 있으며 특히 기질수화과정에서는 바늘과 주사기 연결부위에 순간적으로 높은 압력이 가해지므로, 그로 인해 우발적으로 분출된 바늘에 의해 직간접적인 안구 손상이 발생할 수 있으므로 수술자와 수술 보조자는 항상 연결부위를 주의 깊게 확인하여야 한다.

REFERENCES

1) Yoon SC, Jung JW, Sohn HJ, Shyn KH. Cataract and refractive surgery in; a survey of KSCRS members from 1995~2006. Korean J Ophthalmol 2009;23:142-7.
2) Rumelt S, Kassif Y, Koropov M, et al. The spectrum of iatrogenic intraocular injuries caused by inadvertent cannula release during anterior segment surgery. Arch Ophthalmol 2007;125:889-92.
3) Prenner JL, Tolentino MJ, Maguire AM. Traumatic retinal break from viscoelastic cannula during cataract surgery. Arch Ophthalmol 2003;121:128-9.
4) Munshi V, Sampat V, Pagliarini S. Zonular dialysis and vitreous loss with a J-shaped hydrodissection cannula during phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 2005;31:450-1.
5) Saha N, Price NC. Iatrogenic retinal tear and vitreous hemorrhage with Rycroft cannula during phacoemulsification cataract surgery. Eye 2003;17:260-1.
6) Wiggins MN, Uwaydat SH. Cannula ejection into the cornea during wound hydration. Br J Ophthalmol 2008;92:181.
7) Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. J Refract Surg 2008;24:571-81.
8) Dohlman CH. The function of the corneal epithelium in health and disease. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. Invest Ophthalmol 1971;10:383-407.
9) Zagon IS, Sassani JW, Ruth TB, McLaughlin PJ. Epithelial adhesion complexes and organ culture of the human cornea. Brain Res 2001;900:205-13.
10) Taylor RJ, Wang MX. Rate of re-epithelialization following amniotic membrane transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39:S1038.
11) Meller D, Pires RT, Mack RJ, et al. Amniotic membrane trans-

plantation for acute chemical or thermal burns. Ophthalmology 2000;107:980-9.
12) Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. Ophthalmology 1999;106:1504-11.
13) Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. Br J Ophthalmol 2000; 84:826-33.
14) Kim JS, Kim JC, Hahn TW, Park WC. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. Cornea 2001;20:720-6.
15) Solomon A, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. Ophthalmology 2001;108:449-60.
16) Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. Am J Ophthalmol 2001;131:324-31.
17) Labat-Robert J, Robert L. Fifty years of structural glycoproteins. Pathol Biol (Paris) 2012;60:66-75.
18) Bourne WM. Clinical estimation of corneal endothelial pump function. Trans Am Ophthalmol Soc 1998;96:229-39; discussion 239-42.
19) Riley MV, Winkler BS, Starnes CA, et al. Regulation of corneal endothelial barrier function by adenosine, cyclic AMP, and protein kinases. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:2076-84.
20) Wang L, Dixit L, Weikert MP, et al. Healing change in clear corneal cataract incisions evaluated using Fourier-domain optical coherence tomography. J Cataract Refractive Surg 2012;38:660-5.
21) Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, et al. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: clinical features and possible mechanisms. Am J Ophthalmol 2002;134:801-7.
22) Kong HY, Ko IH, Lee JB. Comparison of laser epithelial keratomileusis (LASEK) in one eye and photorefractive keratectomy (PRK) in other eye for low to moderate myopia. J Korean Ophthalmol Soc 2001;42:825-31.
23) Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Cornea 2006;25:987-90.
24) Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, et al. Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. Ophthalmology 2012;119:528-35.
25) Gupta D, Burton B, Goldsmith C, et al. Iatrogenic retinal detachment due to canuula slippage despite use of luer-lock syringe system. J Cataract Refractive Surg 2008;34:1612.

= 국문초록 =

각막기질 수화 과정에서의 관류 바늘에 의한 각막기질 관통 손상의 1예

목적: 백내장 수술의 각막기질 수화 과정에서 분출된 관류 바늘에 의해 각막기질이 수평 관통 손상된 사례를 경험하였고 회복 과정 및 경과를 보고하고자 한다.

증례요약: 우안 시력저하를 주소로 79세 여자 환자가 내원하였다. 환자는 초진 시 최대 교정 시력은 우안 0.3이었고 우안의 백내장은 nuclear opacity 3, cortical opacity 1-2, posterior subcapsular opacity 1으로 분류되었다. 백내장 수술은 점안마취하에 진행되었으며 투명각막절개를 통해 성공적인 수정체 유화술 및 낭내 인공 수정체 삽입술이 시행되었고 관류 바늘이 끼워진 주사기를 이용하여 각막기질 수화로 절개창 폐쇄를 시도하였다. 이 과정에서 헐거워진 관류 바늘이 전방 내에서 각막내피 방향으로 분출되었고 각막기질층을 수평으로 관통하였으나 각막상피로의 관통은 없었다. 수술 후 1일째 우안의 나안 시력은 0.5였으며 난시값은 −1.25디옵터(D) cyl × 30으로 측정되었고 각막부종 및 데스메막주름과 각막내피세포의 미세한 흉터만 관찰되었다. 수술 후 3주째 우안의 나안 시력은 0.9였으며, 난시값 −0.50 D cyl × 59로 측정되었고 각막 혼탁 등의 특이사항은 관찰되지 않았다.

결론: 관류 바늘에 의해 관통 손상된 각막내피세포 및 기질세포는 보상 기전에 의해 각막 부종과 혼탁이 심하게 발생하지 않고 창상 회복이 되어 굴절 변화에 큰 영향을 주지 않고 시력을 유지할 수 있었다. 분출된 바늘에 의한 합병증을 예방하기 위해 수술자와 수술 보조자는 항상 관류 바늘 연결부위를 주의 깊게 확인하여야 한다.

〈대한안과학회지 2017;58(6):725-730〉