

## 외안근을 침범한 원발 국소아밀로이드증

### Primary Localized Amyloidosis in Extraocular Muscles

한선협 · 김윤덕 · 우경인

Sun Hyup Han, MD, Yoon-Duck Kim, MD, PhD, Kyung In Woo, MD, PhD

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Primary localized amyloidosis is a disease characterized by the deposition of abnormal protein fibrils in a specific tissue without systemic involvement. We report a rare case of primary amyloidosis involving the extraocular muscle.

**Case summary:** A 51-year-old female visited our clinic due to diplopia. There was a 3 mm exophthalmos and restricted ocular motility in infraduction. Right hypertropia with 25 prism diopters was observed in the primary position. Orbital imaging scans showed fusiform enlargement of the inferior and medial rectus muscles with significant contrast enhancement in the right eye. A calcified nodule embedded in the medial rectus muscle was observed. Empirical steroid pulse therapy was conducted, but the patient showed little response. Subsequently, an incisional biopsy of inferior rectus muscle was performed. A histopathological examination showed amyloid deposits in hematoxylin and eosin staining, and a positive birefringence in Congo-red staining under polarized light, confirming amyloidosis. A systemic work up showed no evidence of systemic amyloidosis besides increased levels of rheumatoid factor.

**Conclusions:** When infiltrative myopathy of the extraocular muscle is suspected in a patient with exophthalmos and enlargement of extraocular muscles, primary amyloidosis should be considered in the differential diagnosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1301-1306

**Keywords:** Extraocular muscles, Infiltrative myopathy, Primary amyloidosis

원발아밀로이드증은 선행 전신질환 동반 없이 비정상 단백질이 체내 장기의 세포 외부에 침착되어 쌓이는 병을 말하며,<sup>1</sup> 특정 부위만을 침범하면 국소아밀로이드증으로 분류한다.<sup>2</sup> 병리조직검사상 hematoxylin & eosin 염색에서 분홍빛 결절성 침착물이 관찰되며 Congo-red 염색에서 편광 현미경 아래 녹색의 이색성과 복굴절 소견을 보일 경우 아

밀로이드증을 진단할 수 있다.<sup>3</sup> 안와 및 주변 조직에서는 주로 눈물샘, 눈꺼풀, 결막 등을 침범하는 것으로 알려져 있으나 그 빈도는 매우 적고,<sup>4</sup> 대부분 원발 국소성으로 나타난다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 외안근에서 발생한 원발 국소아밀로이드증은 매우 드문 질환으로 아직까지는 국내에서 보고된 바가 없어 본 증례에서는 안구돌출, 복시를 주소로 내원한 환자에서 안와영상검사, 외안근의 조직생검검사와 면역형광 염색, 전신질환 가능성에 대한 검사를 통해 원발 국소아밀로이드증을 확진하여 이에 대해 보고하는 바이다.

■ Received: 2019. 8. 9.      ■ Revised: 2019. 9. 4.  
■ Accepted: 2019. 12. 6.

■ Address reprint requests to **Kyung In Woo, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81  
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: 82-2-3410-3562, Fax: 82-2-3410-0074  
E-mail: eyeminded@skku.edu

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

### 증례보고

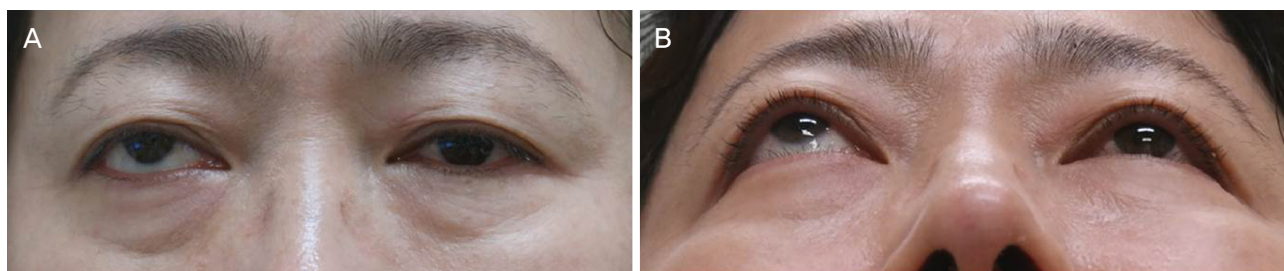
53세 여자 환자가 6개월 전부터 지속된 복시를 주소로 내원하였다. 내원 1개월 전 타 병원에서 시행한 자기공명영

상검사상 우안의 외안근비대 및 혈액검사상 류마티스인자의 상승 소견을 들었다고 하며 안근염 의증 소견하 고용량 부신피질호르몬 치료 및 경구 면역억제 치료 시행하였으나 큰 호전이 없다고 하였다. 만성염증질환, 면역결핍질환 등의 전신적인 기저질환은 없었다.

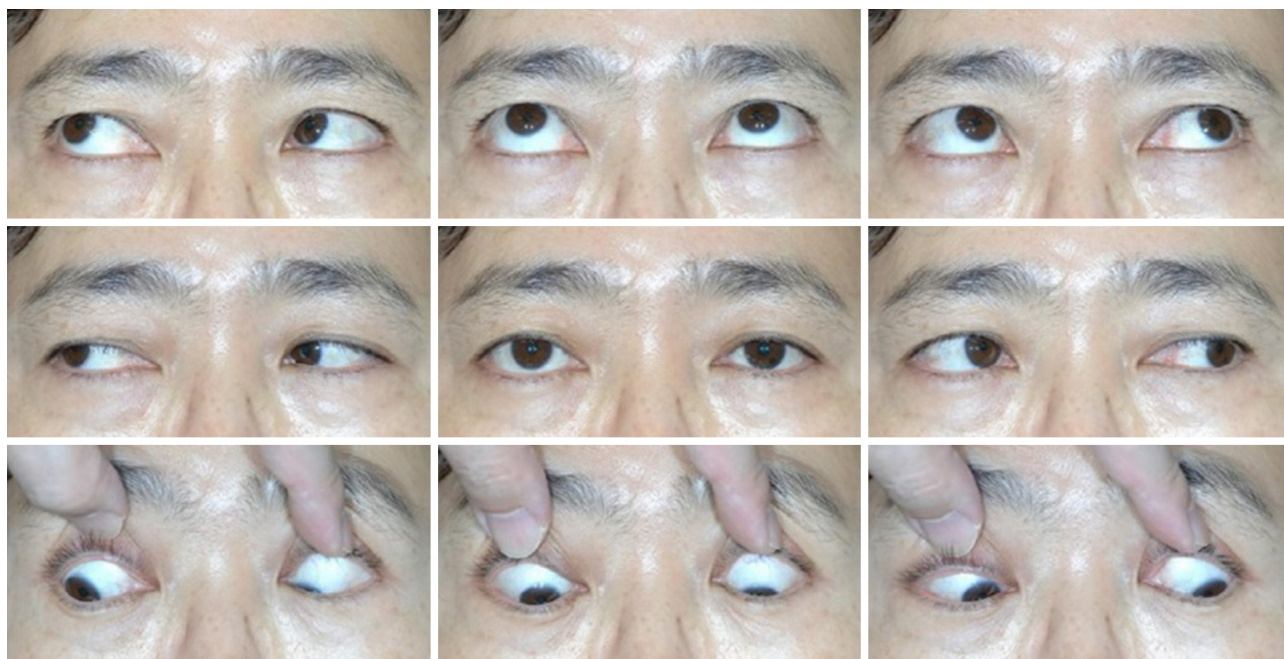
안과검사상 양안 교정시력은 각각 1.0이었으며, 안압은 골드만압평안압계로 측정 시 우안 13 mmHg, 좌안 14 mmHg로 정상 범위였고 전안부 및 안저검사상 특이 이상 소견은 발견되지 않았다. 안구돌출계검사상 우안 3 mm 안구돌출이 있었고 안검의 부종 및 발적 등은 동반하지 않았으며 촉진 시 종괴가 만져지지는 않았다(Fig. 1). 안구운동검사상 우안의 하전장애 소견이 보였으며 사시각검사상 25프리즘 디옵터 우상사시가 관찰되었고 골드만시야검사상 전시아복시 소견을 보였다(Fig. 2).

본원에서 시행한 자기공명영상에서 T1 강조 및 T2 강조 측면 영상에서 우안의 동등한 신호 강도를 보이는 내직근의 비대가 보이며 주변 조직으로의 침범은 관찰되지 않았고(Fig. 3A, B), T1 조영증강 측면 영상에서 내직근의 조영증강 및 내부의 조영되지 않는 결절성 병변이 보였다(Fig. 3C). T2 강조 관상면 영상 및 T1 조영증강 관상면 영상에서 우안의 내직근, 하직근의 비후 및 조영증강, 내직근 내부의 조영되지 않는 결절 병변이 보였으며(Fig. 3D, E), 전산화 단층촬영 측면 영상에서 내직근 내의 석회화된 결절 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 3F).

염증성 병변인 안근염을 가장 의심할 수 있었기에 경구 부신피질호르몬 치료 및 면역억제제 복용을 시작하였고 초기에 고용량을 투여할 때는 복시가 소량 완화되고 안구운동장애도 호전을 보였으나 복용량을 감소시키면 다시 예전



**Figure 1.** Photograph of the patient's eyes. (A) There was no eyelid swelling or erythema in the right eye. (B) Three mm exophthalmos was observed in the right eye.



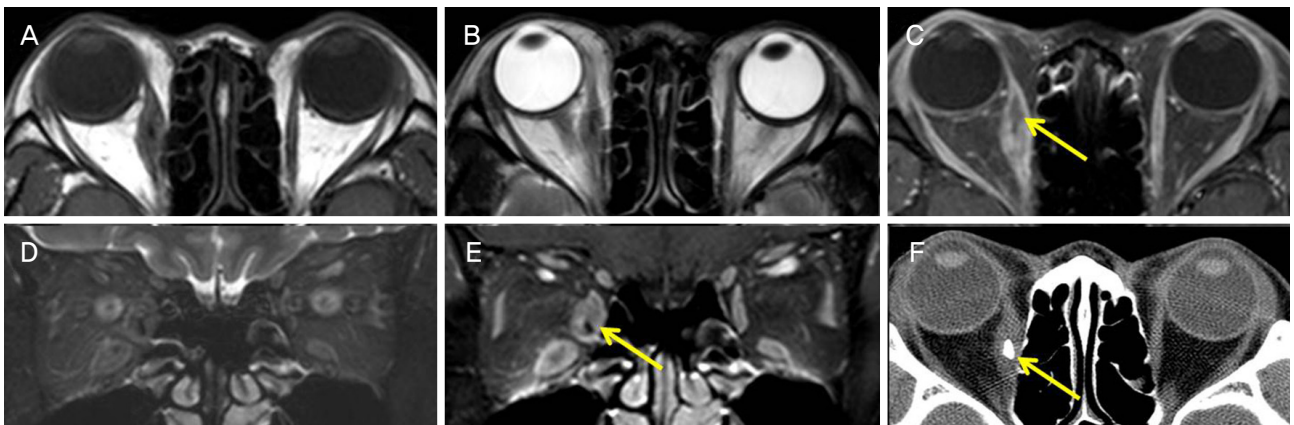
**Figure 2.** Nine-gaze photo of the patient. Twenty-five prism diopters of hypertropia in the primary position was observed in the right eye. A significant limitation of ocular motility in down gaze and a mild adduction limitation were observed in the right eye.

양상을 보였다.

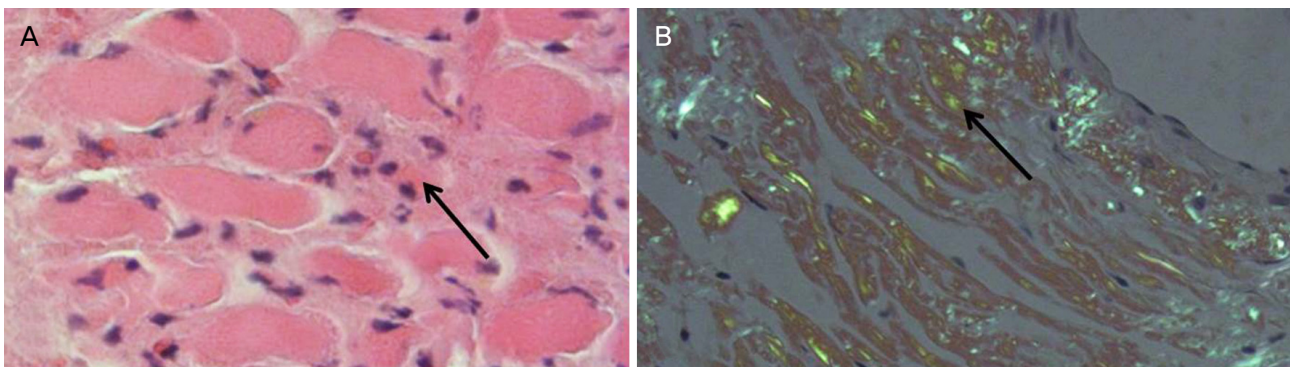
병변의 확진을 위해 우안의 외안근조직검사를 시행하였다. 전신마취 후 아래내측결막구석을 단극소작기로 열고 하직근의 위치를 파악하였다. 하직근의 경계를 따라 안구 뒤쪽으로 무딘 박리를 하고 하직근을 주변 조직으로부터 분리하였다. 구후부에서 뿔족한 Wescott 가위를 사용하여 하직근 배부위의 내측면에서 너비 2 mm, 높이 2 mm, 길이 4 mm 크기로 근육의 절개생검을 시행하였다. 병리조직검 사상 hematoxylin & eosin 염색에서 분홍빛 결절성 침착물이 관찰되었으며(Fig. 4A), Congo-red 염색 및 편광현미경 검사상 이색성 및 복굴절 소견을 보여(Fig. 4B) 아밀로이드 증을 진단할 수 있었다.

전신적 질환 감별을 위해 혈액 및 요검사를 통해 아밀로

이드증 특이 단백질 및 기타 감염성, 자가 면역성 질환에 대한 검사를 시행하였고 흉부 방사선검사, 심초음파검사, 심전도검사 등을 통해 전신적 침범 여부가 없음을 확인하여 원발 국소아밀로이드증을 진단할 수 있었다. 류마티스 인자 수치가 상승된 소견을 보였으나 전신 다른 부위에 임상적으로 연관된 자가 면역성 병변 및 증상을 보이지 않아 비특이적인 소견으로 생각된다. 환자는 수술 후 18개월째에도 특별한 치료 없이 복시 및 우안의 상사시가 유지되는 소견을 보였으며, 복시에 대한 교정을 위해 우안 상직근 후 전술 및 조정봉합술을 시행받고 증상이 호전된 상태로 경과 관찰 중이다. 본 증례는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였고 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 면제받아 작성되었다.



**Figure 3.** Orbit magnetic resonance imaging (A-E) and computed tomography (F). The T1-weighted (A) and the T2-weighted (B) axial images showed iso-intense enlarged medial rectus muscle on the right eye. The contrast-enhanced T1-weighted axial view showed the well-enhanced medial rectus with a non-enhanced portion (yellow arrow) (C). The T2-weighted (D) and T1-weighted contrast-enhanced (E) coronal images showed enlarged medial and inferior recti muscles with good contrast enhancement with a non-enhanced portion (yellow arrow). The pre-contrast axial view of the CT scan (F) showed a calcified nodule (yellow arrow) embedded in the medial rectus muscle.



**Figure 4.** Muscle biopsy findings. (A) A histopathologic examination showed amorphous, eosinophilic deposits in the extracellular matrix (black arrow) (hematoxylin and eosin,  $\times 200$ ). (B) The amorphous extracellular material with Congo-red staining demonstrated apple-green birefringence under the polarized light (black arrow) (Congo-red,  $\times 100$ ).



## 고 찰

아밀로이드증은 안와 및 주변 조직을 침범할 수 있으며 이미 국내에서 각막, 결막, 안와, 눈꺼풀, 눈물샘 등 다양한 부위에서 발생할 수 있음이 보고되었다.<sup>5-16</sup> 하지만 외안근에서 발생한 아밀로이드증은 아직까지 국내에서 보고된 바 없는 임상적으로 매우 드문 경우로 본 증례에서의 감별 진단 과정을 공유하고자 한다. 외안근에서의 아밀로이드증은 기타 만성 염증 혹은 양성 종양과의 감별이 어려워 적절한 진단이 지연되거나 이루어지지 않는 경우가 많다.<sup>17,18</sup> 본 증례는 복시를 주소로 내원한 환자에서 다발성 외안근비대가 관찰되었고 이에 대한 감별 진단으로 갑상샘눈병증, 원발성 혹은 전이성 암, 또는 만성 염증성/자가면역질환들을 먼저 의심할 수 있었다.

갑상샘눈병증은 다발성 외안근비대를 일으키며 특히 내직근과 하직근의 비대가 가장 흔하게 나타나므로 반드시 이 질환과 감별하여야 한다.<sup>19</sup> 근병증을 보이는 갑상샘눈병증에서는 제한성 안구운동장애를 보이며 영상검사상 외안근 비대가 동반되어 있고 힘줄은 비교적 정상적인 모습을 보이는 게 특징이다.<sup>20,21</sup> 본 증례에서는 초기 진료 당시 갑상샘호르몬기능검사 및 항체검사가 모두 정상이었으며 안검부종, 안검발적, 결막출혈 등 갑상샘눈병증에서 보일 수 있는 염증 소견들이 보이지 않았다는 점과 안구운동장애 양상이 갑상샘눈병증에서 보이는 제한성 운동장애와는 달랐다는 점에서 갑상샘눈병증 가능성을 배제할 수 있었다.

다음 감별 진단으로 원발 종양 혹은 전이성 암을 의심해 볼 수 있었다. 한 쪽에만 생기는 비대칭적인 외안근의 비대가 관찰되었고 압통이나 안구 운동시 통증이 없다는 점에서 전이성 암 혹은 림프종 등의 가능성을 강하게 의심할 수 있다.<sup>22</sup> 하지만 외안근만을 침범하는 악성 종양은 매우 드물며,<sup>23</sup> 영상의학적 검사상 비대가 있는 외안근의 경계가 매끄럽고 주변 조직과 잘 구분되며 암 특유의 침윤성, 결절성 병변이 관찰되지 않았다는 점에서 외안근을 침범하는 원발 또는 전이암과의 소견과는 거리가 있음을 알 수 있었다.<sup>24</sup>

외안근비대를 일으킬 다른 원인으로는 안와 근염, 면역글로불린 G4 연관 질환, 전신 홍반성 루푸스, 유육종증 등의 염증성 혹은 자가면역성 병변을 의심해 볼 수 있다. 특발외안근염은 영상검사상 보통 비대칭적인 단일 외안근비대를 보이며 급성 통증이 동반되는 것이 특징적이다.<sup>19</sup> 그렇지만 여러 근육을 침범하거나 만성적으로 심한 염증 소견을 보이지 않는 경우도 있기 때문에 영상학적 소견과 임상양상을 종합적으로 판단하여 조직검사를 먼저 시행하기 전에 면역억제 치료를 먼저 시도하는 것이 권유된다.<sup>19</sup> 물

론 다양한 면역항체검사와 철저한 전신검사를 통해 자가면역질환에 대한 감별도 같이 진행해야 할 것이다.

외안근에서 발생하는 아밀로이드증은 매우 드물게 보고되고 있다.<sup>25</sup> 외안근 침범 시 주로 한쪽 눈의 단일 근육에 많이 발생하지만 양안을 침범하며 복수 근육에서 진단된 사례도 드물게 있다.<sup>26,27</sup> 아밀로이드증의 외안근 침범 시 안구돌출, 안구운동장애 소견이 보이나 안검부종, 눈꺼풀뒤당김, 결막출혈 등의 염증 소견은 동반되지 않아 이러한 소견들이 갑상샘눈병증과의 감별 진단에 도움이 된다 하였다.<sup>28</sup> 또한, 아밀로이드 침착으로 인한 외안근마비는 악화, 호전을 반복하며 면역억제 치료에 내성을 보이는 반면, 미세혈관성 뇌신경마비는 초기 급성기에 가장 심한 눈근육마비를 보이고 6-12개월 사이에 대부분이 호전을 보이거나 안정기에 접어든다.<sup>29</sup> 이러한 임상양상이 마비성 안구운동장애의 감별 진단에 도움이 될 수 있다. 외안근의 아밀로이드증에 대한 특징적인 영상의학적 소견을 보고한 논문들을 살펴보면 전산화단층촬영영상에서 점상 석회 침착이 비대된 외안근 내부에서 발견될 수 있다고 보고된 바 있다.<sup>4</sup> 또한, Okamoto et al<sup>30</sup>이 발표한 논문에 의하면 자기공명영상에서 외안근의 저장도 신호가 T2 강조영상에서 나타나고 균질한 조영증강이 T1 강조 조영증강영상에서 나타난다고 하였다. 본 증례에서 전산화단층촬영 및 자기공명영상에서 내직근 내부에 석회화된 결절이 발견되었으며, T1 조영증강 영상에서 내직근의 조영증강 소견을 보여 이전에 발표된 아밀로이드증의 영상의학적 소견과 부합하였다. 그러나 외안근에서 발생하는 아밀로이드증은 매우 드물기 때문에 영상 소견만으로 진단하는 것은 매우 어렵다고 생각된다.

임상적으로나 영상의학적으로 진단을 내리기 어려운 경우에는 반드시 조직검사를 하는 것이 필요하다. 특히 잠정적으로 생명을 위협할 수 있는 악성 신생물 등의 가능성이 있기 때문에 이러한 경우에는 지체없이 조직검사를 시행하는 것이 중요하겠다. 본 증례에서는 두 차례 경구 부신피질호르몬 처방 후에 잘 듣지 않는 외안근비대 및 안구운동장애에 대하여 외안근 절개 생검을 시행하였고 병리조직검사상 외안근에 발병한 아밀로이드증을 진단할 수 있었다.

원발아밀로이드증의 치료는 침범된 위치에 따라 치료가 달라질 수 있다. 안구 및 부속기에 발병한 국소아밀로이드증의 경우 전절제 혹은 방사선 등 적극적인 치료를 해볼 수 있고 또는 증상이 경미할 경우 경과 관찰하며 증상에 대한 대증 치료만 필요할 수도 있다.<sup>31</sup> Kourelis et al<sup>32</sup>이 발표한 논문에 의하면 아밀로이드증이 안구 및 부속기에 발병한 환자에서 절제술을 시행 받은 경우 약 70%가 수술 후 호전을 보였다고 한다. 외안근에서 발생한 아밀로이드증의 경우 병변이 계속 진행하거나 이로 인해 심각한 복시, 사시,

안구운동장애 등이 있을 경우 방사선 치료를 시도해 볼 수 있다. 안와 아밀로이드증에 대해 방사선 치료를 받은 경우 약 70%에서 호전을 보였다고 하며 부피감소수술과 같이 시행할 경우 치료 효과가 더 좋다고 보고된 바 있다. 하지만 적극적 치료가 필수는 아니며 병변이 진행하지 않고 이로 인한 증상이 심하지 않을 경우 경과 관찰하며 대증 치료만 하여도 악화 없이 안정된 상태가 유지될 수 있다.<sup>32</sup> 본 증례에서도 환자는 경구 부신피질호르몬 제제에 대해 반응이 미미해 투여는 중단하고 악화 소견 없이 경과 관찰 중이며, 복시에 대해 사시수술 후 호전된 상태 유지 중이다.

결론적으로 외안근비대 소견 및 마비성 외안근 운동장애를 보이는 만성 외안근 근육병증환자에서 면역억제제 치료에 반응을 보이지 않는 경우 진단을 위한 조직검사를 반드시 고려해야 한다. 만성적인 외안근 침윤성 질환에서 아밀로이드증이 감별 진단의 하나로 고려되어야 할 것이다.

## REFERENCES

- Aryasit O, Preechawai P, Kayasut K. Clinical presentation, treatment, and prognosis of periocular and orbital amyloidosis in a university-based referral center. *Clin Ophthalmol* 2013;7:801-5.
- Tyradellis C, Peponis V, Kulwin DR. Surgical management of recurrent localized eyelid amyloidosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2006;22:308-9.
- Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:545-51.
- Gean-Marton AD, Kirsch CF, Vezina LG, Weber AL. Focal amyloidosis of the head and neck: evaluation with CT and MR imaging. *Radiology* 1991;181:521-5.
- Chung EH, Oum BS, Lee SH, Hong SH. A case of corneal amyloidosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1983;24:383-6.
- Kim DS, Kim CH, Kim YK. A case of corneal amyloidosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:554-8.
- Park YH, Lee JY, Chung SK, Myong YW. Corneal amyloidosis developed after penetratioin keratoplasty. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:3093-7.
- Nam H, Cho KR. Primary systemic amyloidosis involved the conjunctiva. *J Korean Ophthalmol Soc* 1991;32:604-8.
- Song BR, Kim YK, Yoo JH, Chu YC. Primary localized amyloidosis of bulbar conjunctiva and cornea. *J Korean Ophthalmol Soc* 1993;34:352-6.
- Lee JH, Kim YD. Primary localized orbital amyloidosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:1793-7.
- Kim WT, Kim JS, Park HB. A case of vitreous amyloidosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1948-53.
- Choi HJ, Choung HK, Khwang SI. Primary localized amyloidosis of the lacrimal gland. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1567-72.
- Kim YT, Kim JY, Kim YD. Primary localized amyloidosis of the lacrimal gland. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1573-7.
- Kim JT, Kim EY, Lee HI, et al. A report of localized corneal amyloidosis secondary to the trichiasis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:2035-40.
- Kim B, Song JH, Yang SW, Kim MS. A case of bilateral conjunctival amyloidosis treated with mass excision and cryotherapy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:628-32.
- Lyu IJ, Woo KI, Kim YD. Primary Orbital MALT lymphoma associated with localized amyloidosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:1109-13.
- Mora-Horna ER, Rojas-Padilla R, López VG, et al. Ocular adnexal and orbital amyloidosis: a case series and literature review. *Int Ophthalmol* 2016;36:281-98.
- Demirci H, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA. Conjunctival amyloidosis: report of six cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2006;51:419-33.
- Mombaerts I, Rose GE, Verity DH. Diagnosis of enlarged extraocular muscles: when and how to biopsy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:514-21.
- Vargas ME, Warren FA, Kupersmith MJ. Exotropia as a sign of myasthenia gravis in dysthyroid ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:822-3.
- Chen CS, Lee AW, Miller NR, Lee AG. Double vision in a patient with thyroid disease: what's the big deal? *Surv Ophthalmol* 2007;52:434-9.
- Shafi F, Mathewson P, Mehta P, Ahluwalia HS. The enlarged extraocular muscle: to relax, reflect or refer? *Eye (Lond)* 2017;31:537-44.
- Trokel SL, Hilal SK. Recognition and differential diagnosis of enlarged extraocular muscles in computed tomography. *Am J Ophthalmol* 1979;87:503-12.
- Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Whiting AS. Computed tomographic features of nonthyroid extraocular muscle enlargement. *Ophthalmology* 1989;96:1038-47.
- Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol* 1999;44:187-213.
- Holmström GE, Nyman KG. Primary orbital amyloidosis localised to an extraocular muscle. *Br J Ophthalmol* 1987;71:32-3.
- Erie JC, Garrity JA, Norman ME. Orbital amyloidosis involving the extraocular muscles. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1428-9.
- Monteiro ML, Gonçalves AC, Bezerra AM. Isolated primary amyloidosis of the inferior rectus muscle mimicking Graves' orbitopathy. *Einstein (Sao Paulo)* 2016;14:553-6.
- Shah VS, Cavuoto KM, Capo H, et al. Systemic amyloidosis and extraocular muscle deposition. *J Neuroophthalmol* 2016;36:167-73.
- Okamoto K, Ito J, Emura I, et al. Focal orbital amyloidosis presenting as rectus muscle enlargement: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1799-801.
- Stack RR, Vote BJ, Evans JL, Elder MJ. Bilateral ptosis caused by localized superficial eyelid amyloidosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003;19:239-40.
- Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2017;92:908-17.

= 국문초록 =

## 외안근을 침범한 원발 국소아밀로이드증

**목적:** 원발 국소아밀로이드증은 선행 전신질환 동반 없이 비정상 단백질이 국소적으로 조직에 침착되어 생기는 질환이다. 저자들은 외안근에 발생한 원발 아밀로이드증을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 51세 여자 환자가 복시를 주소로 내원하였다. 오른눈에 3 mm의 안구돌출 및 25프리즘디옵터의 상사 시 소견을 보였으며 안구운동검사상 우안의 하전장애가 있었다. 안와 자기공명영상검사서 오른눈 하직근 및 내직근의 크기가 증가되어 있고 조영증강 소견을 보였다. 내직근에서 근육 내 석회화 소견이 관찰되었다. 경험적 전신스테로이드 치료를 시행하였으나 반응이 좋지 않아 우안의 외안근 절개 생검을 시행하였다. 병리조직검사상 H&E 염색에서 분홍빛 결절성 침착물이 관찰되었으며 Congo-red 염색 및 편광 현미경검사상 양성 소견을 보여 아밀로이드증을 진단할 수 있었다. 이차성 아밀로이드증 배제를 위해 시행한 흉부 방사선검사, 심장 초음파검사, 혈액 및 소변검사상 상승된 류마티스인자 외 다른 이상 소견을 보이지 않았다.

**결론:** 안구돌출이 있는 환자에서 외안근비대와 외안근마비를 보이는 침윤성 외안근증이 있는 경우 아밀로이드증을 감별 진단의 하나로 고려하여야 한다.

〈대한안과학회지 2019;60(12):1301-1306〉

한선협 / Sun Hyup Han

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine

