중심장액맥락망막병증에서 광역학치료의 장기 결과 및 재발과 지속 위험인자에 대한 고찰

Long-term Outcomes of and Recurrence Risk Factors Associated with Photodynamic Therapy to Treat Central Serous Chorioretinopathy

이수찬¹ · 공민귀^{1,2} · 손준홍¹

Suchan Lee, MD¹, Mingui Kong, MD^{1,2}, Joon Hong Sohn, MD¹

한길안과병원¹, 가톨릭관동대학교 의과대학 안과학교실²

HanGil Eye Hospital¹, Incheon, Korea

Department of Ophthalmology, Catholic Kwandong University College of Medicine², Gangneung, Korea

Purpose: We sought risk factors for the development of persistent or recurrent central serous chorioretinopathy (CSC) in patients under long-term follow-up (>1 year) after photodynamic therapy (PDT).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who received PDT to treat CSC from January 2005 to February 2016. CSC was considered persistent if subretinal fluid (SRF) was evident for longer than 3 months or if additional treatment was required before 3 months. Also, CSC was regarded as recurrent when SRF re-appeared after initial complete resorption.

Results: We enrolled 73 patients (77 eyes). The mean follow-up period was 48.9 ± 31.3 months (12 to 144 months). The persistent group consisted of 10 eyes (13%) and the recurrent group 17 eyes (22%). The mean time to recurrence was 39.8 ± 23.3 months, ranging from 3 to 91 months. Fifty patients (52 eyes) were enrolled in the treatment-naïve group. The persistent group consisted of four eyes (8%) and the recurrent group 10 eyes (19%). The mean time to recurrence was 48.4 ± 30.0 months. On chi-squared analysis of recurrence risk factors in all patients, the odds ratio for eyes with a history of both focal laser and anti-vascular endothelial growth factor treatments prior to PDT was 2.94 ($p = 0.031$).

Conclusions: CSC patients with histories of other treatment are likely to exhibit persistent or recurrent disease after PDT.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(4):356-366

Keywords: Central serous chorioretinopathy, Photodynamic therapy, Persistent, Recurrence

중심장액맥락망막병증은 장액성 감각망막박리를 특징으로 하는 질병으로 자연적으로 호전되는 경우가 많기 때문

에 우선 1-3개월 가량 경과 관찰을 시행하지만, 자연회복이 되지 않거나 환자가 빠른 시력 회복을 원하는 경우, 또는 자주 재발하면서 만성화될 경우 나쁜 시력예후를 보일 수 있기에 치료가 필요할 수 있다.¹⁻⁵ 임상적으로 주로 사용되는 치료 방법으로는 국소망막광응고술, 광역학치료, 유리체강내 항혈관내피성장인자주입술, 선택적 망막치료를 등이 있으며, 이 중 광역학치료의 경우 중심장액맥락망막병증의 재발률을 낮추고 병변이 황반부 근처에 있을 때 큰 합병증 없이 좋은 시력예후를 보였다는 다수의 보고가 있어 최근 널리 사용되고 있다.⁶⁻²³

■ Received: 2019. 6. 28. ■ Revised: 2019. 11. 11.

■ Accepted: 2020. 3. 24.

■ Address reprint requests to Joon Hong Sohn, MD
HanGil Eye Hospital, #35 Bupyeong-daero, Bupyeong-gu,
Incheon 21388, Korea
Tel: 82-32-503-3322, Fax: 82-32-504-3322
E-mail: jhsohn19@hanafos.com

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

© 2020 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.

그러나 광역학치료 후에도 지속되거나 재발되는 환자들에 대한 보고도 다수 있으며, 광역학치료 이후 중심장액맥락망막병증이 지속되거나 재발되는 위험인자에 대한 소수의 국외 보고는 있으나 국내 보고는 이루어진 바 없다.^{19,20} 이에 저자들은 광역학치료 이후 1년 이상 장기 경과 관찰이 이루어진 환자를 대상으로 중심장액맥락망막병증이 지속될 및 재발률, 그리고 이와 관련된 위험인자에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

2005년 1월부터 2016년 2월까지 광역학치료를 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 연구에 앞서 본원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심사를 통과하였다(IRB 승인 번호: 19005). 상기 기간 동안 본원에서 7명의 망막전문의에게 광역학치료를 받은 환자는 총 295명이었으며, 이 중 140명 149안에서 중심장액맥락망막병증의 치료 목적으로 광역학치료가 이루어졌다. 중심장액맥락망막병증의 진단은 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서(Optos OCT SLO, Optos, London, UK; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) 황반부에 장액성 감각망막박리가 관찰되고, 형광안저촬영에서(Heidelberg retina angiography, Heidelberg Engineering) 이와 연관된 누출점이 있을 경우로 정의하였다. 나이관련황반변성, 노른자 모양 황반변성, 근시신생혈관을 포함한 다른 황반질환이 의심되는 환자들은 제외하였으며, 경과 관찰기간이 1년 미만이거나 경과 관찰 중 포도막염, 당뇨황반부종, 망막혈관폐쇄, 나이관련황반변성이 발생한 환자는 대상에서 제외하였다. 광역학치료가 이루어지기까지의 유병기간은 증세 발현 시점이 명확할 경우 증세 발현시점부터 광역학치료가

시행된 시점까지의 기간으로 보았으며 증세 발현시점이 명확하지 않은 경우 본원 혹은 타 병원에서 진단을 받은 시점부터 광역학치료가 이루어진 기간으로 평가하였다.

광역학치료는 3가지 방법으로 시행되었는데(Treatment of Age-related macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]) 연구에서²⁴ 제시한 프로토콜대로 체표단위 면적(m^2)당 6 mg의 verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland)을 정맥주사 후 689 nm의 다이오드 레이저(Visulas 690S; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)를 이용하여 600 mW의 에너지로 83초간 조사한 전 용량/전 에너지 방법, verteporfin 용량을 절반으로 줄인 절반 용량/전 에너지 방법, 다이오드에너지를 300 mW로 줄인 전 용량/절반 에너지 방법이 술자의 선호에 따라 시행되었다.

광역학치료 후 시력회전 여부에 상관없이 3개월 이상 망막하액이 남아있거나 추가적인 치료(국소망막광응고술, 유리체강내 항혈관내피성장인자주입술, 2차 광역학치료) 3개월 이전에 이루어진 경우는 중심장액맥락망막병증이 지속되었다고(지속군) 판단하였으며 망막하액이 완전히 흡수된 후 다시 발생한 경우는 재발되었다고(재발군) 판단하였다. 이러한 지속 및 재발군을 비성공적 반응군으로, 술 후 망막하액이 없거나 단순 망막색소박리만 남은 경우는 성공적 반응군으로 분류하였다. 추가적으로 과거력상 중심장액맥락망막병증과 관련하여 치료(국소망막광응고술, 유리체강내 항혈관내피성장인자주입술, 광역학치료)를 시행받지 않은 환자군만을 선별하여 치료 경험이 없는(treatment naïve) 군으로 분류하였다.

광역학치료 후 효과 판정을 위해 치료 후 1개월 혹은 3개월 시점에 경과 관찰하여 최대교정시력을 소수점시력(decimal)으로 측정하였으며, 안저검사 및 빛간섭단층촬영을 시행하

Table 1. Patients' follow up period and visual acuity change (total patients)

Parameter	Successful group	Unsuccessful group		Total
		Persistent	Recur	
Patients/eyes	49/50	10/10	17/17	73/77
Follow-up (months)				
Mean	49.1 ± 32.9	50.0 ± 32.4	57.7 ± 23.3	48.9 ± 31.3
Recur	-	-	39.8 ± 23.3	-
BCVA change (logMAR)				
Pre	0.39 ± 0.44	0.36 ± 0.34	0.36 ± 0.48	0.39 ± 0.48
1Y	0.20 ± 0.28	0.22 ± 0.21	0.15 ± 0.31	0.23 ± 0.37
Recur	-	-	0.35 ± 0.43	-
p-value	<0.001*	0.180†	0.410† 0.780†	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

*Compared t-test; †Wilcoxon signed rank test.

였고 통계 분석 시에는 대수시력으로(logMAR) 변환하여 평가하였다. 병변이 지속되거나 재발되었을 경우 환자와 협의하여 2차 치료를(국소망막광응고술, 유리체강내 항혈관 내피성장인자주입술, 2차 광역학치료) 시도하였으며 환자

가 원치 않을 경우 경과 관찰을 시행하였다. 이후 환자 상태에 따라 3개월-1년 단위로 경과 관찰을 시행하였다.

통계분석은 광역학치료 전 임상 특성에 대해 Fisher exact test, Mann-Whitney *t*-test, Independent *t*-test, chi-squared

Table 2. Patients' follow up period and visual acuity change (treatment-naïve patients)

Parameter	Successful group	Unsuccessful group		Total
		Persistent	Recur	
Patients/eyes	37/38	4/4	10/10	50/52
Follow-up (months)				
Mean	48.9 ± 33.1	38.3 ± 17.7	70.5 ± 16.7	48.9 ± 31.3
Recur	-	-	48.4 ± 30.0	-
BCVA change (logMAR)				
Pre	0.41 ± 0.46	0.60 ± 0.27	0.18 ± 0.19	0.38 ± 0.43
1 year	0.25 ± 0.32	0.21 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.21 ± 0.28
Recur	-	-	0.19 ± 0.16	-
<i>p</i> -value	<0.001*	0.11 [†]	0.462 [†] 0.889 [†]	<0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

*Compared *t*-test; [†]Wilcoxon signed rank test.

Table 3. Patient demographics and clinical results (total patients)

Parameter		Successful group	Unsuccessful group		Total
			Persistent	Recur	
Patients/eyes		49/50	10/10	17/17	27/27
Sex (male/female)		41/8	6/4	15/2	21/6
Age (years)		49.9 ± 6.5	49.9 ± 6.5	48.5 ± 7.7	49.0 ± 7.3
Past history	DM	3/50	0/10	1/17	1/27
	HTN	10/50	2/10	1/17	3/27
	Steroid	2/50	0/10	3/17	3/27
Occur	Right	20/50	3/10	4/17	7/27
	Left	18/50	4/10	7/17	11/27
	Both	12/50	3/10	6/17	9/27
Baseline BCVA (logMAR)		0.39 ± 0.44	0.36 ± 0.34	0.36 ± 0.48	0.39 ± 0.44
Pre-treatment	None	38/50	4/10	10/17	14/27
	Focal laser	4/50	1/10	4/17	5/27
	Anti-VEGF	8/50	3/10	2/17	5/27
	Both	0/50	2/10	1/17	3/27
Leaking type	1-2 point	26/35	5/9	10/16	15/25
	Multiple	2/35	2/9	1/16	3/25
	Diffuse	7/35	2/9	5/16	7/25
OCT	Turbidity	11/50	5/10	5/17	12/27
	RPED	23/50	5/10	7/17	12/27
Duration of CSC		35.9 ± 52.0	17.1 ± 13.9	27.5 ± 37.2	24.0 ± 31.5
PDT type	Full	1/43	1/10	1/17	2/27
	1/2 dose	38/43	9/10	14/17	23/27
	1/2 fluence	4/43	0/10	2/17	2/27
Spot size		3,544 ± 1,203	3,100 ± 811	3,070 ± 932	3,081 ± 875

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicate.

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy; PDT = photodynamic therapy.

test를 이용하여 1차 분석을 하였으며 재발과 지속군의 위험인자에 대해 로지스틱 회귀분석을 사용하여 2차 분석을 하였다. 마지막으로 Kaplan-Meier 생존그래프를 확인하였다. 통계프로그램은 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 p -value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

중심장액맥락망막병증으로 광역학치료를 받은 140명 149안 중 경과 관찰기간이 1년 미만인 66명 71안과 경과 관찰 중 포도막염이 발생한 1명 1안을 제외하여 최종적으로 73명 77안이 연구에 포함되었다. 경과 관찰기간은 평균 48.9 ± 31.3 개월로 12개월부터 최대 144개월이었다(Table 1). 전체 77안 중 10안(13%)이 지속군, 17안(22%)이 재발군에 포함되어 비성공적 반응군은 총 27안(35%)이었다. 재발까지의 평균기간은 39.8 ± 23.3 개월로 3개월에서 91개월이었다(Table 1). 이 중 치료 경험이 없는 환자는 50명 52안으로 4안(8%) 지속군, 10안(19%) 재발군에 포함되어 비성공적 반응군은 총 14안(27%)이었다(Table 2).

전체 환자를 대상으로 하였을 때 광역학치료 전 시력은

(logMAR) 평균 0.39 ± 0.48 이었으며 술 후 1년에 0.23 ± 0.37 로 통계적으로 유의하게 호전되었다($p < 0.001$) (Table 1). 치료 반응군의 경우 평균 0.39 ± 0.44 에서 0.20 ± 0.28 로 통계적으로 유의하게 호전된 반면 비성공적 반응군은 통계적으로 유의한 시력호전은 보이지 않았다. 치료 경험이 없는 환자군에서도 유사하게 치료 반응군에서 술 후 통계적으로 유의한 시력호전을 보인 반면 비성공적 반응군은 통계적으로 유의한 시력호전을 보이지 않았다(Table 2).

과거력상 광역학치료 전 치료 경험이 없는 경우가 52안(68%)으로 가장 많았으며 본원 혹은 타 병원에서 항혈관내피세포 유리체강내주입술을 시행받은 경우가 13안(17%), 국소망막광응고술을 시행받은 경우는 9안(12%), 두 가지 치료를 모두 받은 경우는 3안(4%)이었다. 전체 환자에서 광역학치료를 시행 받기까지 평균 유병 기간은 31.6 ± 46.0 개월로 2개월에서 120개월의 분포를 보였고, 치료 경험이 없는 환자군에서는 평균 24.7 ± 34.7 개월로 2개월에서 120개월로 같은 분포를 보였다(Table 3, 4). 광역학치료 방법은 70안에서 확인할 수 있었는데 절반 용량/전 에너지 방법이 61안(87%)으로 대부분을 차지했으며, 전 용량/절반 에너지 방법이 6안(9%), 전 용량/전 에너지 방법이 3안에서(4%) 시행되었고 조사 영역의 평균 크기는 $3,381 \pm 1,125 \mu\text{m}$ 였

Table 4. Patient demographics and clinical results (treatment-naïve patients)

Parameter		Successful group	Unsuccessful group		
			Persistent	Recur	Total
Patients/eyes		37/38	4/4	10/10	14/14
Sex (male/female)		33/4	3/1	9/1	12/2
Age (years)		49.4 ± 6.8	48.5 ± 5.1	49.2 ± 8.9	49.0 ± 8.0
Past history	DM	3/37	0/4	1/10	1/14
	HTN	8/37	0/4	1/10	1/14
	Steroid	2/37	0/4	2/10	2/14
	Occur				
	Right	20/38	0/4	2/10	2/14
	Left	15/38	2/4	5/10	7/14
	Both	3/38	2/4	3/10	5/14
Baseline BCVA (logMAR)		0.41 ± 0.46	0.60 ± 0.27	0.18 ± 0.19	0.30 ± 0.29
Leaking type	1-2 point	20/25	2/4	6/9	8/13
	Multiple	1/25	0/4	0/9	0/13
	Diffuse	4/25	2/4	3/9	5/13
OCT	Turbidity	6/38	1/4	2/10	3/14
	RPED	17/38	3/4	4/10	7/14
Duration of CSC		22.3 ± 31.4	21.0 ± 19.1	34.2 ± 45.6	31.2 ± 41.4
PDT type	Full	1/32	0/4	1/10	1/14
	1/2 dose	27/32	4/4	9/10	13/14
	1/2 fluence	4/32	0/4	0/10	0/14
Spot size		$3,400 \pm 1,169$	$3,750 \pm 750$	$2,670 \pm 893$	$2,979 \pm 984$

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation unless otherwise indicate.

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy; PDT = photodynamic therapy.

다(Table 3). 광역학치료 후 합병증이 발생한 경우는 없었다.

전체 환자에서 여성은 13명(17.8%)으로 남성에 비해 적었고 평균연령은 49.6 ± 6.8 세로 여성 평균연령이(48.5 ± 7.2 세) 남성의 평균연령(49.8 ± 6.8 세)보다 적었으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.606$, Mann-Whitney t -test). 당뇨 및 고혈압의 유병률은 각각 4명(6%), 13명(18%)이었고 과거력상 스테로이드를 사용하였던 경우는 5명(7%)으로 스테로이드 사용하였던 환자들은 모두 진단 후 스테로이드 사용을 중지하였다(Table 3). 치료 경험이 없는 환자군에서 여성은 5명으로(10%) 전체 환자군에 비해 좀 더 적은 비율을 보였으며 당뇨 및 고혈압 유병률 및 스테로이드 과거력은 비슷한 유병률을 보여 각각 4명(8%), 9명(18%), 4명(8%)이었다(Table 4).

중심장액맥락망막병증이 발생한 방향은 우안만 발생한 경우가 27명(35%), 좌안만 발생한 경우가 29명(38%), 동시 혹은 시차를 두고 양안에서 발생한 경우가 15명(27%)이었으며 실제 광역학치료는 우안이 33명(45%), 좌안이 36명(49%), 양안 모두 시행된 경우가 4명(5%)으로 차이를 보였다. 전체 환자군에서 술 전 시행한 빛 간섭단층촬영에서 탁한(turbid) 망막하액이 관찰되는 경우는 21안(27%)이었고, 망막색소상피박리(retinal pigment epithelial detachment, RPED)가 관찰되는 경우는 35안(46%)이었으며 치료 경험

이 없는 환자군에서는 탁한 망막하액이 관찰되는 경우는 9안(17%), 망막색소상피박리가 관찰되는 경우는 24안(46%)이었다(Table 3, 4). 전체 환자 77안 중 60안에서 형광안저촬영검사를 확인할 수 있었으며 1-2개의 누출점을 보이는 경우가 41안(68%)으로 가장 많았고, 3군데 이상의 누출점을 보이는 경우가 5안(8%), 누출점이 모호하고 전반적으로 스며 나오는 형태가 14안(23%)이었다(Table 3). 치료 경험이 없는 환자에서는 38안에서 황광안저촬영검사를 확인할 수 있었고 각각 28안(74%), 1안(3%), 9안(24%)의 분포를 보였다(Table 4).

전체 환자를 대상으로 성공적 반응군과 비성공적 반응군의 술 전 임상 특성을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 변수는 술 전 치료 과거력 한 가지로 교차비는 2.94였다($p=0.031$) (Table 5). 하지만 지속군과 재발군의 하위그룹별 분류에서는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 6). 치료 경험이 없는 환자군에서 성공적 반응군과 비성공적 반응군을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 변수는 없었다(Table 7).

전체 환자군이나 치료 경험이 없는 환자군에서 지속 및 재발의 위험인자에 대해 다변수 분석을 하였을 때 통계적으로 유의하게 위험도가 높아지는 변수는 없었다. 전체 환자를 대상으로 단변수 분석을 하였을 때 재발군 및 지속군에서 통계적으로 유의하게 교차비(unadjusted odd ratio [OR])가 증가하거나 감소하는 변수는 없었으며 치료 경험

Table 5. Comparison of baseline clinical characteristics according to success of PDT (total patients)

Parameter		Unsuccessful group (odd ratio)			Unsuccessful group (p -value)		
		Persistent	Recur	Total	Persistent	Recur	Total
Sex (male/female)		0.286	1.429	0.667*	0.101*	1.000*	0.545*
Age (years)		-	-	-	0.874†	0.453†	0.601‡
Past history	DM	1.068	1.048	0.638	1.000*	1.000*	1.000*
	HTN	1.075	0.264	0.529	1.000*	0.268*	0.521*
	Steroid	1.042	5.143	3.000	1.000*	0.099*	0.337*
Occur	Unilateral	-	-	-	-	-	-
	Both	1.357	1.727	1.583	0.700*	0.364*	0.380§
Baseline BCVA (logMAR)		-	-	-	0.391†	0.453†	0.747‡
Pre-treatment	No	-	-	-	-	-	-
	Yes	4.750	2.217	2.940	0.052*	0.217*	0.031§
Leaking type	1-2 point	-	-	-	-	-	-
	Multiple or diffuse	2.311	1.733	1.926	0.414*	0.510*	0.272§
OCT	Turbidity	3.545	1.477	2.086	0.112*	0.528*	0.186*
	RPED	1.174	0.822	0.939	1.000*	0.784*	1.000*
Duration of CSC		-	-	-	0.909†	0.675†	0.236‡
PDT type	Full	-	-	-	-	-	-
	Half dose or fluence	0.214	0.381	0.298	0.345*	0.490*	0.555*
Spot size		-	-	-	0.213†	0.129†	0.094‡

PDT = photodynamic therapy; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Fisher exact test; †Mann-Whitney t -test; ‡independent t -test; §chi-squared test.

Table 6. Risk factors for persistence and recurrence after photodynamic therapy and statistical results (total patients)

Parameter		95% confidence interval		Unadjusted odd ratio		<i>p</i> -value	
		Persistent	Recur	Persistent	Recur	Persistent	Recur
Sex (female)		0.8-15.3	0.1-3.7	3.50*	0.70*	0.096*	0.673*
Age (years)		0.9-1.1	0.9-1.1	1.00*	0.97*	1.000*	0.478*
Past Hx	DM	-	0.1-10.9	0.00*	1.05*	0.999*	0.969*
	HTN	0.2-5.5	0.4-32.3	1.00*	3.78*	1.000*	0.224
	Steroid	-	0.8-33.9	0.00*	5.14*	0.999*	0.089
Occur	Right	-	-	-	-	-	-
	Left	0.3-7.5	0.5-7.8	1.48*	1.94*	0.636*	0.346*
	Both	0.3-9.6	0.6-10.7	1.67*	2.50*	0.568*	0.217*
Baseline BCVA (logMAR)		0.3-6.9	0.3-3.6	1.54*	1.03*	0.574*	0.963*
Pre-treatment	None	-	-	-	-	-	-
	Focal laser	0.2-20.0	0.8-17.9	1.85*	3.80*	0.613*	0.092*
	Anti-VEGF	0.6-18.6	0.2-5.2	3.47*	0.95*	0.147*	0.953*
	Both	-	-	1.49*	6.1*	0.999*	1.000*
Leaking type	1-2 point	-	-	-	-	-	-
	Multiple	0.6-46.1	0.1-16.0	5.20*	1.30*	0.138*	0.838*
	Diffuse	0.2-9.4	0.5-7.2	1.49*	1.86*	0.673*	0.372*
OCT	Turbidity	0.9-14.5	0.4-5.1	3.55*	1.48*	0.078*	0.537*
	RPED	0.3-4.6	0.3-2.5	1.17*	0.82*	0.817*	0.730*
Duration of CSC		1.0-1.0	1.0-1.0	0.99*	1.00*	0.320*	0.548*
PDT type	Full	-	-	-	-	-	-
	1/2 dose	0.0-4.2	0.0-6.3	0.24*	0.37	0.325*	0.491*
	1/2 fluence	-	0.0-12.9	0.00*	0.50	0.999*	0.676*
Spot size		1.0-1.0	1.0-1.0	1.00*	1.00	0.297*	0.153*

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy; PDT = photodynamic therapy.

*Logistic regression.

Table 7. Comparison of baseline clinical characteristics according to success of PDT (treatment-naïve patients)

Parameter		Unsuccessful group (odd ratio)			Unsuccessful group (<i>p</i> -value)		
		Persistent	Recur	Total	Persistent	Recur	Total
Sex (male/female)		0.455	1.364	0.909	0.474*	1.000*	1.000*
Age (years)		-	-	-	0.757†	0.950†	0.845‡
Past history	DM	1.091	1.375	0.917	1.000*	1.000*	1.000*
	HTN	1.286	0.438	0.292	0.566*	0.661*	0.237*
	Steroid	1.056	4.500	3.000	1.000*	0.187*	0.291*
Occur	Unilateral	-	-	-	-	-	-
	Both	4.429	1.898	2.460	0.196*	0.414*	0.267§
Baseline BCVA (logMAR)		-	-	-	0.157†	0.132†	0.409‡
Leaking type	1-2 point	-	-	-	-	-	-
	Multiple or diffuse	4.000	2.000	2.500	0.238*	0.649*	0.263*
OCT	Turbidity	1.778	1.333	1.455	0.532*	0.666*	0.688*
	RPED	3.706	0.824	1.235	0.333*	1.000*	0.764*
Duration of CSC		-	-	-	0.571†	0.968†	0.445‡
PDT type	Full	-	-	-	-	-	-
	Half dose or fluence	1.032	0.290	0.419	1.000*	0.424*	0.521*
Spot size		-	-	-	0.499†	0.053†	0.248‡

PDT = photodynamic therapy; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Fisher exact test; †Mann-Whitney *t*-test; ‡independent *t*-test; §chi-squared test.

이 없는 환자를 대상으로 한 단변수 분석에서도 통계적으로 유의하게 교차비가 높아지거나 낮아지는 변수는 없었다 (Table 7, 8).

그 외 통계적으로 유의하지는 않았지만 전체 환자군을 대상으로 하였을 때 지속군에서 여성의 교차비가 높았으며 (OR 3.50, $p=0.096$), 스테로이드 사용 과거력은 재발군에서 교차비를 높였다 (OR 5.14, $p=0.089$). 술 전 빛간섭단층촬영에서 망막색소상피박리의 유무에 따라 지속군과 재발군에서 통계적으로 유의한 교차비 차이는 없었고 (OR 1.17, $p=0.817$; HR 0.82, $p=0.730$), 망막하액이 탁할 경우 통계적으로 유의하지는 않았지만 지속군과 재발군에서 모두 교차비가 증가하였다 (OR 3.55, $p=0.078$; HR 1.48, $p=0.537$). 조영점사상 누출점 역시 통계적으로 유의하지 않으나 1-2점에 비해 3점 이상 여러 점이 존재할 경우 지속군과 재발군에서 교차비가 증가하였고 (OR 5.20, $p=0.138$; OR, 1.30, $p=0.838$), 누출점이 명확하지 않을 경우도 교차비가 다소 증가하였다 (OR 1.49, $p=0.673$; HR 1.86, $p=0.372$) (Table 7). 광역학치료를 받기까지의 유병기간이나 광역학치료 방법에 따른 위험도 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며 광역학치료 조사 영역의 크기는 치료반응군에서 $3,544 \pm 1,203 \mu\text{m}$ 로 가장 컸지만 통계적으로 유의한 위험도 차이를 보이지 않았다 (Table 3, 5). 치료 경험이 없는 환자군에서도

비슷한 경향성을 보였으나 재발군에서 술 전 시력(logMAR)에 따른 교차비는 0.10으로 전체 환자군과 차이를 보였다 ($p=0.162$) (Table 7, 8). 전체 환자군을 대상으로 하였을 때 재발의 누적 생존확률은 3년에 88%, 5년에 63%였으며 술 전 치료 경험이 없는 환자군에서는 재발의 누적 생존 확률은 3년에 91%, 5년에 73%였다 (Fig. 1).

고 찰

이전 보고에 따르면 광역학치료 후 1년 내에 망막하액이 완전히 흡수되는 비율은 85-100%였으며 재발률은 25-80개월 경과 관찰에서 2-20%였다.¹³⁻²¹ 국내 한 연구에서는 3개월에 망막하액이 완전히 흡수되는 비율이 83.7%라고 보고하였으며, 또 다른 연구에서는 3년간 경과 관찰하였을 때 12개월에 망막하액이 100% 흡수되고 재발된 경우는 없었다고 보고하였다.^{22,23} 다만 광역학치료 후 지속 및 재발에 영향을 미치는 요인에 대해 국내 보고는 이루어진 바 없으며 국외 보고에 따르면 중심맥락망막병증의 양안 발병, 많은 나이, 낮은 술 전 시력 등이 위험 요인이라고 하였으나 일치하는 위험 요인은 없었다.^{13,14}

본 연구에서 확인하였던 위험인자 중 통계적으로 유의한 것은 전체 환자군을 대상으로 하였을 때 술 전 치료 과거력

Table 8. Risk factors for persistence and recurrence after photodynamic therapy and statistical results (treatment-naïve patients)

Parameter	95% confidence interval		Unadjusted odd ratio		p-value	
	Persistent	Recur	Persistent	Recur	Persistent	Recur
Sex (female)	0.2-25.5	0.1-7.1	2.20*	0.73*	0.528*	0.789*
Age (years)	0.8-1.1	0.9-1.1	0.98*	1.00*	0.786*	0.924*
Past Hx						
DM	-	0.1-15.0	0.00*	1.38*	0.999*	0.794*
HTN	-	0.0-4.0	0.00*	0.44*	0.999*	0.466*
Steroid	-	0.5-36.9	0.00*	4.50*	0.999*	0.161*
Occur						
Right	-	-	-	-	-	-
Left	-	0.5-18.1	2.31*	3.04*	0.998*	0.223*
Both	-	0.5-26.8	4.62*	3.64*	0.998*	0.204*
Baseline BCVA (logMAR)	0.3-14.4	0.4-2.5	2.11*	0.10*	0.445*	0.162*
Leaking type						
1-2 point	-	-	-	-	-	-
Multiple	-	-	0.00*	0.00*	1.000*	1.000*
Diffuse	0.5-46.7	0.4-14.4	5.00*	2.50*	0.158*	0.306*
OCT						
Turbidity	0.2-20.1	0.2-7.9	1.78*	1.33*	0.642*	0.751*
RPED	0.3-38.9	0.2-3.4	3.71*	0.82*	0.275*	0.788*
Duration of CSC	0.9-1.0	1.0-1.0	1.00*	1.01*	0.942*	0.360*
PDT type						
Full	-	-	-	-	-	-
1/2 dose	-	0.2-5.9	2.39*	0.33*	1.000*	0.454*
1/2 fluence	-	-	1.00*	0.00*	1.000*	0.999*
Spot size	1.0-1.0	1.0-1.0	1.00*	1.00*	0.562*	0.085*

DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; OCT = optical coherence tomography; RPED = retinal pigment epithelial dystrophy; CSC = central serous chorioretinopathy; PDT = photodynamic therapy.

*Logistic regression.

한 가지였다. 광역학치료 전 중심장액맥락망막병증에 대해 치료를 받은 과거력이 있는 환자들의 비성공적 치료의 교차비는 2.94였다($p=0.031$). 2차적으로 지속 및 재발의 하위 그룹으로 나누어 각 치료 방법별 로지스틱 회귀분석을 하였을 때 통계적으로 유의한 결과는 얻을 수 없었지만 재발 환자군에서 국소망막광응고술의 과거력을 가질 경우 교차비가 3.80이었다($p=0.092$).

이러한 결과는 술 전 치료가 재발의 원인으로 작용하였다기보다 술 전 치료가 중심장액맥락망막병증의 높은 중증도를 반영하여 결과로서 작용했을 가능성이 가장 높다. 하지만 술 전 치료가 실제 원인으로 작용했을 가능성도 완전히 배제하기는 어려울 것으로 생각된다. 이전 보고에 따르면 중심장액맥락망막병증에서 형광누출 부위의 활동성이 높을수록 광역학치료에 대한 반응이 좋았다는 보고가 있다.²⁵ 광역학치료의 경우 verteporfin이 레이저에 반응하여 치료 효과를 일으키는데 형광누출 부위의 활동성이 낮으면 verteporfin이 병변에 충분히 공급되지 않아 치료 효과를 얻을 정도의 반응이 일어나지 않을 수 있기 때문이다. 국소망막광응고술이나 유리체강내 항혈관내피성장인자주입술의 경우 비정상적인 맥락막 혈관의 과투과성을 감소시켜 증상을 호전시키기 때문에 광역학치료의 치료 효과에 영향을 끼쳤을 가능성을 완전히 배제하기 어렵다.⁶⁻¹⁰ 다만 이러한 가정을 확인하기 위해서는 국소망막광응고술이나 유리체강내 주입술 시행 전 조영검사와 치료 후 조영검사, 광역학치료 전 조영검사와 광역학치료 후 조영검사 4가지를 비교해야 가장 명확할 것이나 본 연구에서는 이러한 조영검사 결과를 확인하지 못하였기 때문에 이러한 기전은

가설로서 제한된다. 이에 따라 저자들은 술 전 치료 여부가 혼란 요인으로서 통계에 영향을 미칠 수 있다는 점을 감안하여 이러한 혼란 요인을 배제하기 위해 치료 경험이 없는 환자군을 대상으로 추가 분석을 시행하였다. 전체 환자를 대상으로 하였을 때와 다르게 술 전 시력이 재발군에서 비례위험도에 영향을 미치는 것으로 나타났으며 그 외 다른 요인에서는 위험도의 방향성이나 유의성에서는 큰 차이를 보이지는 않았다. 술 전 logMAR 시력이 증가할수록(시력이 낮을수록) 재발군에서 비례위험도가 낮아지는 이유로 술 전 치료의 과거력에서 제시한 가설과 비슷하게 형광누출부의 활동성이 높을수록 시력은 낮아질 수 있기에 이러한 결과를 보였을 가능성이 있다.

치료 경험이 없는 환자군을 대상으로 하였을 때 술 전 시력이 낮을수록 지속 위험도는 통계적으로 유의하지는 않으나 높아지는 반면 재발 위험도는 통계적으로 유의하게 낮아지는 경향을 보였으며, 망막색소상피박리나 양안 중심맥락막병증의 발병 역시 통계적으로 유의하지는 않으나 지속 위험도가 높아지는 반면 재발 위험도는 낮아지는 경향을 보였다(Table 7). 이러한 결과는 위험인자에 대한 기존 보고와 상충된다고 판단하기 어려운데 기존 보고의 경우 재발 및 지속 환자군을 분류하지 않고 한 번에 분석하였기 때문이다.^{13,14} 이러한 결과는 광역학치료 후 위험도 평가 시 지속군과 재발군을 따로 분류해서 분석해야 할 필요성을 시사한다.

그 외 통계적으로 유의하지는 않았으나 전체 환자를 대상으로 하였을 때 누출점 개수, 망막하액의 탁도가 재평가할 만한 가치가 있을 것으로 생각된다. 누출점의 개수가 1-2개일

Figure 1. Cumulative survival probability in patients with recurrence after photodynamic therapy (PDT). (A) Kaplan-Meier survival analysis showed that recurrence rate in total patients. (B) Kaplan-Meier survival analysis by pre-treatment history. FU = follow-up; VEGF = vascular endothelial growth factor.

때보다 3개 이상일 경우와 망막하액이 탁할 경우 교차비와 비례위험도가 증가하는 경향을 보였다. Haga et al¹⁴의 보고에 따르면 많은 나이는 망막색소상피기능저하를 반영하기에 위험 요인으로 작용할 수 있다고 제시하였는데 마찬가지로 누출점의 개수나 망막하액의 탁도는 망막색소상피의 기능저하 정도를 반영하여 위험도가 증가할 가능성이 있을 것으로 생각된다.

물론 본 연구는 여러 제한점을 가진다. 먼저 이번 연구는 장기간(2005년-2016년까지 12년간의 자료)의 자료를 후향적으로 분석하였기에 자료 중 광역학치료 방법 및 술 전 시행한 형광안저촬영검사의 자료 소실이 있는 환자들이 있었다. 다만 자료가 소실된 부분은 본 연구에서 평가한 14개 위험인자 중 한가지 인자로 제한되며 소실된 부분도 전체 중 25% 정도로 통계분석에 미치는 영향은 크지 않았을 것으로 생각된다.

두 번째로 광역학치료를 받은 환자 139명 148안 중 1년 이상 경과 관찰을 시행한 환자들은 73명 77안으로 52% 정도만 계획된 경과 관찰이 이루어졌다는 점도 중요한 변수 중 하나로 볼 수 있다. 본 연구에서 광역학치료 후 1년 이상 경과 관찰이 시행된 73명 77안의 환자들 중 지속군에 속하는 환자들의 경우 예정된 경과 관찰기간을 지키지 않은 환자가 10안 중 2안(20%)이었던 것에 반해 재발 환자들의 경우 1년 이상 혹은 재발 시점까지 내원하지 않은 환자의 비율은 17안 중 7안(41%)이었다. 즉 환자들의 경우 질병이 호전된 상태에서는 병원에 잘 내원하지 않는 경향을 보였고, 1년 이상 경과 관찰이 이루어지지 않은 66명 71안의 경우 본 연구에 포함된 환자들에 비해 성공적 치료군에 속하는 환자의 비율이 높을 가능성이 있다. 따라서 광역학치료 후 망막하액이 지속되는 경우가 0-16%, 2-7년 경과 관찰에서 재발되는 경우가 2-20%라는 기존 연구와 비교하여,^{13,23} 본 연구의 13%의 지속률 및 4년 경과 관찰에서 22%의 재발률은 상대적으로 높게 보일 수 있는데 이러한 요인 때문에 실제 임상결과보다 지속 혹은 재발의 비율이 좀 더 높게 측정되었을 수 있다.

기존 연구와 비교하여 재발 및 지속 비율이 상대적으로 높게 나오고 위험인자의 위험도 평가가 다르게 분석된 또 다른 이유는 제외 기준이 달랐기 때문으로 생각된다. 재발의 위험도를 평가한 기존 논문의 경우 술 전 치료를 받거나 스테로이드 사용 과거력이 있을 경우 제외 기준에 포함되었다.^{13,14} 하지만 본 연구에서는 스테로이드 사용을 포함하여 술 전 중심맥락망막염에 대해 치료 받은 과거력에 상관없이 분석하였으며 술 전 치료는 중요한 위험인자 중 하나일 가능성을 확인하였다. 술 전 치료의 과거력이 중요한 교란 요인으로 작용하여 통계 결과의 신뢰도에 대해 논쟁의

여지가 있을 수 있기에 치료 경험이 없는 환자군만 대상으로 추가적인 분석을 시행하였고 그 둘을 비교할 수 있도록 하였다.

마지막 다변수 분석에서 통계적으로 유의한 회귀식을 구하지 못하였기 때문에 저자들이 제시한 비례위험도 혹은 교차비는 보정되지 않은 위험도라는 한계점을 가진다. 이에 따라 본 연구 결과의 위험도 및 통계적 유의성을 숫자 그대로 해석하는 것은 위험도에 대한 과대평가 및 오류로 이어질 수 있으며 이번 연구의 위험인자 및 위험도는 추후 대규모 연구 시 참고할만한 위험인자를 제시한 정도의 의미를 가진다고 할 수 있다.

결론적으로 본 연구는 광역학치료 후 비성공적 치료 반응에 영향을 미칠 수 있는 요인에 대한 국내 첫 보고라는 점과 처음으로 위험 요인을 지속군과 재발군으로 나누어 지속과 재발에 영향을 끼치는 위험 요인이 다르게 작용할 수 있다는 점을 제시했다는 데 의의를 가진다고 볼 수 있다. 이러한 결과를 비추어 볼 때 광역학치료 시 술 전 여타 치료의 과거력을 가진 환자의 경우나 술 전 치료 경험이 없는 환자에서 시력이 높을 경우 재발 가능성이 높아질 수 있음을 고려하여 주의 깊은 정기 검진을 시행하여야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuro-epithelium II. Idiopathic central serous choroidopathy. Am J Ophthalmol 1967;63:587-615.
- 2) Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, et al. Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course. Ophthalmology 1984;91:1544-8.
- 3) Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol 1993;77:349-53.
- 4) Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. Retina 2003;23:1-7; quiz 137-8.
- 5) Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. Retina 2002;22:19-24.
- 6) Leaver P, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. Br J Ophthalmol 1979;63:674-7.
- 7) Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 1983;95:457-66.
- 8) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. Curr Eye Res 2010;35:91-8.
- 9) Schaal KB, Hoeh AE, Scheuerle A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. Eur J Ophthalmol 2009;19:613-7.

- 10) Seong HK, Bae JH, Kim ES, et al. Intravitreal bevacizumab to treat acute central serous chorioretinopathy: short-term effect. *Ophthalmologica* 2009;223:343-7.
- 11) Brinkmann R, Roeder J, Birngruber R. Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2006;51-69.
- 12) Roeder J, Liew SH, Klatt C, et al. Selective retina therapy (SRT) for clinically significant diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1263-72.
- 13) Lai FH, Ng DS, Bakthavatsalam M, et al. A multicenter study on the long-term outcomes of half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2016; 170:91-9.
- 14) Haga F, Maruko R, Sato C, et al. Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: a 3-year follow-up study. *PLoS One* 2017;12; e0181479.
- 15) Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008;115:1756-65.
- 16) Fujita K, Imamura Y, Shinoda K, et al. One-year outcomes with half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2015;122:555-61.
- 17) Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1070-7.
- 18) Rouvas A, Stavrakas P, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:417-22.
- 19) Lai TY, Wong RL, Chan WM. Long-term outcome of half-dose verteporfin photodynamic therapy for the treatment of central serous chorioretinopathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2015;113:T8.
- 20) Nicolò M, Eandi CM, Aloveri C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1033-7.
- 21) Nicolò M, Zoli D, Musolino M, Traverso CE. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012;153:474-80.e1.
- 22) Oh JR, Kwon OW, Kim MH, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: multicenter study of 65 cases. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:390-8.
- 23) Son BK, Kim K, Kim ES, Yu SY. Long-term outcomes of full-fluence and half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2019;241:105-15.
- 24) Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
- 25) Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;149:441-6.e1-2.

= 국문초록 =

중심장액맥락망막병증에서 광역학치료의 장기 결과 및 재발과 지속 위험인자에 대한 고찰

목적: 광역학치료 이후 1년 이상 장기 경과 관찰이 이루어진 환자를 대상으로 중심장액맥락망막병증이 지속되거나 및 재발되는 위험 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2005년 1월부터 2016년 2월까지 중심장액맥락망막병증으로 광역학치료를 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 광역학치료 후 시력 호전 여부에 상관없이 3개월 이상 망막하액이 남아있거나 추가적인 치료가 3개월 이전에 이루어진 경우는 중심장액맥락망막병증이 지속되었다고 판단하였으며 망막하액이 완전히 흡수된 이후 다시 망막하액이 발생한 경우는 재발되었다고 판단하였다.

결과: 총 73명 77안이 포함되었으며 경과 관찰기간은 최소 12개월부터 최대 144개월로 평균 48.9 ± 31.3 개월이었다. 지속군은 10안(13%)이었으며, 재발군은 17안(22%)이었고 재발까지의 평균기간은 39.8 ± 23.3 개월로 최소 3개월에서 최장 91개월의 분포를 보였다. 이 중 치료 경험이 없는 환자군은 50명 52안이었다. 지속군은 4안(8%), 재발군은 10안(19%)으로 재발까지 평균기간은 48.4 ± 30.0 개월이었다. 전체 환자를 대상으로 하였을 때 광역학치료 전 유리체강내 항혈관내피주입술 혹은 국소망막광응고술의 치료를 받은 과거력이 있을 경우 교차비가 2.94로 통계적으로 유의하였다($p=0.031$).

결론: 치료의 과거력을 가진 중심장액맥락망막병증 환자는 광역학치료 후에도 지속 및 재발 가능성이 높을 수 있음을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2020;61(4):356-366〉

이수찬 / Suchan Lee

한길안과병원
HanGil Eye Hospital