

아벨리노각막이상증으로 진단된 한국인 환자의 각막병변의 분류 및 임상양상

정소향 · 김창엽 · 김응권

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발 연구소

목적 : 아벨리노각막이상증을 각막병변의 중증도에 따라 3군으로 분류하고 임상양상의 차이를 나타내는 인자를 분석하고자 한다.

대상과 방법 : 아벨리노각막이상증으로 진단되어진 45가계, 98명의 환자를 대상으로 45가계 중 1명 이상의 혈액을 채취하여 유전자 검사로 확진하였다. 이형접합자 환자의 세극등 사진을 분석하여 각막병변의 중증도에 따라 3군으로 분류하고 표준사진을 선정하였다.

결과 : 98명의 환자 중 6명이 동형접합자, 92명이 이형접합자로 확진되었다. 6명의 동형접합자 중 1명은 현재까지 보고된 바와 다른 전혀 새로운 형태의 아형으로 밝혀졌다. 이형접합자 3군의 차이를 분석한 결과 3군으로 갈수록 연령이 높아졌고, 3군에서 여성의 비율이 높았다. 3군에서 레이저각막절삭성형술을 받은 사람의 빈도가 높았으며, 1군에서 익상편을 가진 사람의 빈도가 높았다.

결론 : 아벨리노각막이상증 환자는 연령이 증가할수록 각막혼탁의 정도가 심하고 익상편의 존재 및 라식이 질환의 자연경과를 변화시킬 수 있다.

〈한안지 46(6):938-944, 2005〉

각막이상증은 원인불명으로 대개 유전적 원인이 있는 양안성 병변으로써 염증이 없이 각막에 혼탁이 오는 질환이다.¹ 병변부위에 따라 각막앞이상증, 각막기질이상증, 테스메막이상증, 각막내피이상증으로 나눌 수 있으며 그 원인과 임상양상에 따라 더욱 세분된다.²

각막기질이상증 중 하나인 과립각막이상증에는 크게 세가지 아형(type I, II, III)이 있는데, 5번 염색체의 단완(5q31 locus)에 위치한 BIGH3 유전자(transforming growth factor beta-induced gene, TGFB1)의 고유한 변이로 인해 우성유전되는 유전 질환이다.^{3,4} 변이에 의해 생성된 비정상적인 단백질(keratoepithelin)이 hyaline과 함께 각막에 침착된다.³ 그 중 두번째 아형(type II)은 특별히 아벨리노각막이상

증이라고 부르며,⁵ BIGH3 유전자 중 Exon4, codon 124의 변이로 인해 arginine이 histidine으로 대체된 것이 발견되었다.⁴ 초기 소견은 작은, 경계가 명확한 과립상의 침착물이 각막상피하 및 각막전기질부위에 생기다가, 시간이 지나면서 크기와 개수가 증가하고 선상 또는 성상의 침착물이 각막기질 중간부 및 후반부까지 진행되는 것으로 보고되고 있다.⁶ 아벨리노 각막이상증의 동형접합자(homozygote)에서는 심한 각막혼탁으로 인해 시력에 심각한 손상을 일으키는 반면 이형접합자(heterozygote)에서는 경도의 각막혼탁을 일으키며 연령이 증가함에도 불구하고 좋은 시력을 유지하는 것으로 알려져 있다.⁵ 일본에서도 보고된 과립각막이상증은 유전자 분석결과 모든 경우가 아벨리노 각막이상증으로 밝혀졌으며,⁶ 현재까지 국내에서 보고된 과립각막이상증도 대부분 아벨리노각막이상증으로 밝혀졌다.⁷

본 연구에서는 현재까지 본원에서 임상적으로 아벨리노각막이상증으로 진단받고 경과관찰 중인 98명의 환자군을 대상으로 유전자 검사를 시행하여 확진한 후, 세극등 사진을 기초로 각막병변을 중증도에 따라 3군으로 분류하고 임상양상의 차이를 나타내는 인자를 분석하고자 한다.

〈접수일 : 2005년 3월 22일, 심사통과일 : 2005년 6월 1일〉

통신저자 : 김 응 권

서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 신촌세브란스병원 안과
Tel: 02-2228-3577, Fax: 02-312-0541
E-mail: eungkim@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 02-PJ1-PG1-CH02-0003).

대상과 방법

1. 환자군 대상 선정

2000년 1월부터 2004년 9월까지 아벨리노각막이상증으로 진단되어진 45가족, 98명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 환자와 가족은 세극등검사에서 나타나는 특징적인 혼탁의 양상을 기준으로 아벨리노각막이상증으로 진단받았다. 의무기록 조사로 연령, 성별 및 자각증상 발현시기를 조사하였으며 안구에 영향을 줄 수 있는 전신질환 여부와 안과적 질환, 외상, 수술여부 그리고 안경 및 콘택트렌즈 착용여부 및 기간을 조사하였다. 모든 환자에게 나안시력, 최대교정시력, 안압측정 및 산동 후 안저검사를 실시하였다.

2. 유전자 검사

아벨리노각막이상증의 확진을 위해 환자 동의 하에 45명의 가계 중 적어도 1명의 가계구성원의 혈액을 채취하고 QIAamp DNA Blood Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 genomic DNA를 채취하였다. R124를 포함하는 exon4의 primer를 이용하여 Polymerase chain reaction (PCR)을 수행하였다. 반응이 끝난 PCR생산물의 일정량을 1.5% agarose gel에서 전기영동을 한 후 ethidium bromide 염색을 통해 확인하였다.

추가적인 염기서열의 변이 여부를 관찰하기 위해 PCR 생산물을 IQA Quick Gel Extraction Kit (Qiagen, Hilden, Germany)을 이용하여 정제한 후 PCR에서 사용된 primer를 이용하여 DNA sequencing kit (BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit: Applied Biosystems, Foster City, CA)로 직접적인 염기서열 분석을 하였다.

3. 환자군 분류 및 임상양상 분석

모든 환자의 세극등 사진을 분석하여 각막병변의 중증도에 따라 경도(1군), 중등도(2군), 고도(3군)의 표준사진을 선정하였다(Fig. 1). 1군은 10개 미만의 경계가 명확한 병변이 있는 군으로 정의하였고 2군은 10개에서 25개 미만의 병변이 있는 군으로 정의하였으며, 25개 이상의 혼탁한 병변이 있는 군을 3군으로 정의하였다. 환자의 각막병변을 표준사진에 따라 분류한 후 각군의 분포를 연령에 따라 분석하고 관련된 임상양상을 분석하였다.

통계적 분석은 ANOVA 및 Chi-Square를 이용하였고 p-value는 0.05 이하일 때만 통계학적으로 의

의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

대상 환자의 연령은 평균 42세(6세~81세)였으며 남자 33명 여자 65명이었다. 이형접합자로 의심된 환자에서 경계가 명확한 과립상의 각막침착물이 각막전기질부위에서 관찰되었으며 진행된 경우 선상 또는 성상의 침착물이 각막기질 중간부 및 후반부에서 관찰되었다. 동형접합자로 의심된 환자에서는 각막전기질에 분포하는 수많은 점상모양 또는 환상모양의 각막혼탁을 보였다. 의무기록 조사상 6명의 환자가 단안 또는 양안 백내장수술을 시행받았으며 9명의 환자에서 단안 또는 양안 레이저각막절삭성형술(라식)을 시행받았고 단안 홍채고정 유수정체용 인공수정체 삽입술을 시행받은 환자도 1명 있었다. 이형접합자 환자에게 질환의 발생시기를 알기 위해서 진단시의 나이와 문진을 통한 증상발현시기를 조사하였으나 서서히 진행되는 병의 특성상 시기를 파악할 수 없었다. 안경을 착용한 사람은 33명이었고 연성콘택트렌즈를 착용한 사람은 5명, 경성콘택트렌즈를 착용한 사람은 3명이었다.

45가족 중 1명 이상의 구성원에게 시행한 유전자 검사상 BIGH3 유전자 중 Exon4, 124 codon의 변이로 인해 염기서열 CGC가 CAC로 대체된 것을 확인하여 아벨리노각막이상증으로 확진하였다. 98명 대상환자의 세극등 사진을 분석하여 3군으로 분류하였다. 6명의 동형접합자 환자 중 6세에 병변을 가진 환자가 관찰되었으며 병변은 크게 두가지 형태를 보였다(Fig. 2).

92명의 이형접합자 환자사진을 표준사진의 기준에 따라 각막병변을 분류하였는데 1군에 속하는 환자는 19명, 2군에 속하는 환자는 40명, 3군에 속하는 환자는 33명이었다. 세군의 성별의 분포를 비교해 보았을 때 3군에서 여자의 비율이 1,2군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다(Table 1, p=0.001). 각 군의 연령에 따른 분포를 비교하여 보았을 때 1군은 대부분 10대와 20대에 분포되어 있었으며 2군은 20대에서 60대까지 분포되었고 3군은 20대에서 80대까지의 분포를 보였다(Fig. 3). 3군의 연령을 비교해 보았을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1, p=0.001).

그러나 연령에 부합되지 않게 분포된 환자들이 발견되어 분석해본 결과 1군에서 40대에 속하는 환자의 병변은 3군에 속하는 같은 연령대의 자매에 비해 현저히 작은 각막혼탁을 보였는데 30년이상 경성콘택트렌즈를 착용한 과거력이 있었다. 그러나 나머지 두명의 경성콘택트렌즈 착용자는 나이에 적합한 병변을 보였다.

또한 1군의 50대 환자 2명은 단안 익상편을 가지고 있었는데 익상편의 침부로부터 각막중심부까지 각막혼탁이 존재하지 않는 부분을 관찰할 수 있었으며 반대안

에 비해 적은 각막혼탁을 보였다(Fig. 4).

세군의 익상편 유무의 차이를 분석해 본 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1, $p=0.025$).

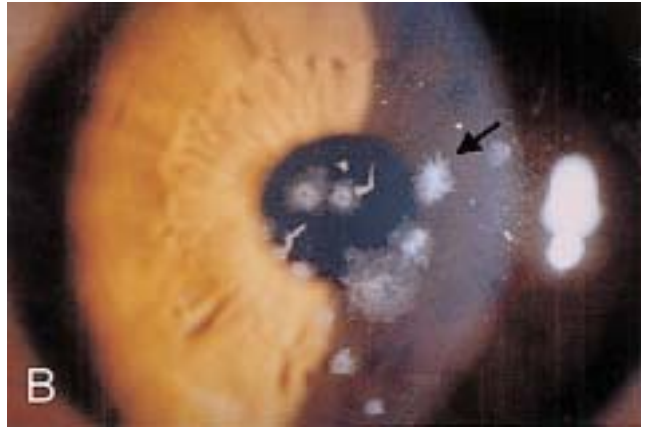


Figure 1. (A) Group I: slit lamp photography showing 5 round and punctate opacities in the anterior stroma. (B) Group II: slit lamp photography showing 16 annular or punctate opacities (arrow) in the anterior stroma and 3 thick lattice lines in the posterior stroma. (C) Group III: slit lamp photography showing more than 20 annular or punctate opacities (arrow) in the anterior stroma with many superimposed thick lattice lines in the posterior stroma.

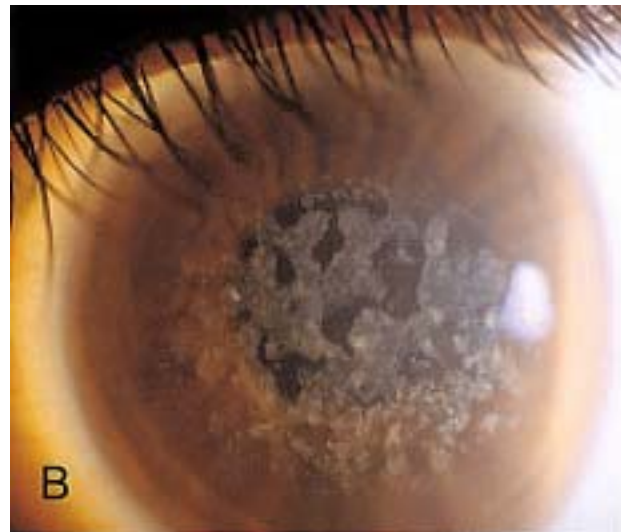
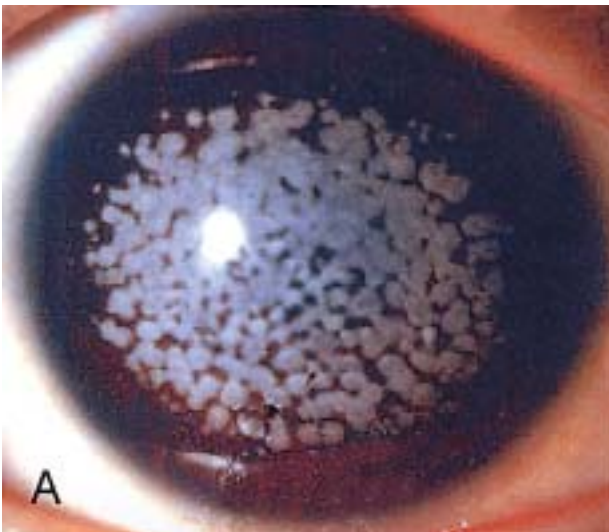


Figure 2. Two subtypes of homozygous Avellino corneal dystrophy (A) Gray-white spot-like opacities present in the anterior stroma cover the central and paracentral regions of the cornea: classified as type I (B) Placoid gray-white confluent opacities are seen in the anterior stroma of the cornea, but several translucent spaces are present among the diffuse opacities: classified as the novel type.

Table 1. Difference of patients'characteristics between groups

	Group I (19)	Group II(40)	Group III(33)	p-value
M: F	10:9	19:21	4:29	0.001
Age (years) (mean ±SD)	23.16±13.77	40.78±13.04	53.34±15.8	0.001
Pterygium	2/19	0/40	0/33	0.025
History of LASIK*	0/19	0/40	8/33	0.001
Duration of wearing glasses (years) (mean±SD)	2.58±4.36	4.47±7.73	3.76±6.95	0.581

LASIK*: Laser in situ keratomileusis.

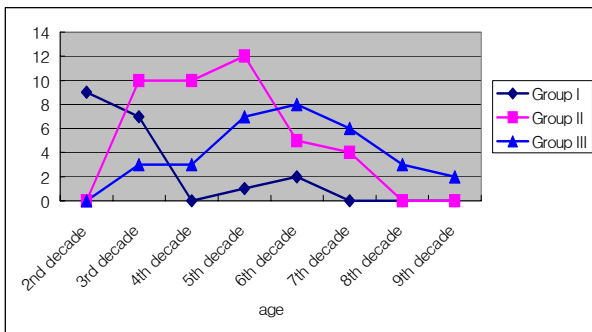


Figure 3. Distribution of heterozygous Avellino corneal dystrophy according to the age. Group I is distributed between second and seventh decade. Group II is distributed between third and seventh decade. Group III is distributed between third and ninth decade.

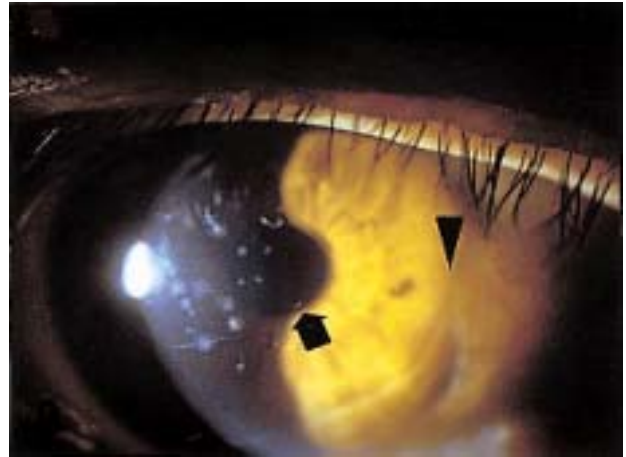


Figure 4. Slit lamp photography of a eye with pterygium. There is a clear intervening space from pterygium head (arrowhead). Corneal opacities incline toward corneal temporal periphery (arrow).



Figure 5. Slit lamp photography of 25-year-old female patient after LASIK on the right eye. (A) The left eye showing 7 punctate opacities in the anterior stroma, which belongs to Group I. (B) The right eye after LASIK showing severe round and confluent opacities in the anterior stroma and interface, which belongs to Group III.

반면에 3군에 속하는 젊은 연령층인 20대 및 30대 환자 6명을 분석한 결과 모두 평균 2년전 라식을 받은 과거력이 있었고 단안 라식을 받은 2명은 반대안에 비해 매우 심한 병변을 보였다(Fig. 5).

세군의 라식 유무의 차이를 분석해본 결과 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1, p= 0.001).

92명의 이형접합자 환자 중 시력의 저하를 가져오는 다른 질환을 가진 사람을 제외하고 최대교정시력을 조

사한 결과 1,2군에서는 모두 20/25 이상의 교정시력을 보였으며 3군에서는 20/20에서 최소 20/40 이상의 교정시력을 보였다. 이형접합자 환자 중 나이가 가장 어린 환아는 12세였으며 단안에 한 개의 흰 점이 관찰되었고 양안에서 병변을 보인 경우는 14세부터 관찰할 수 있었다. 대부분의 환자에서 양안이 비슷한 정도의 혼탁을 보였다. 초기 병변은 눈을 살짝 찡그렸을 때 자외선에 노출되는 부위에서 관찰되었으며 모든 환자에게 눈을 살짝 찡그리게 하였을 때 역시 자외선에 노출되는 부위에 병변이 많이 분포되어 있음을 알 수 있었다. 이러한 임상적인 관찰을 바탕으로 안경이 자외선을 차단할 것이라는 가정아래 세 군의 안경을 쓴 기간을 비교해 보았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1, p=0.581).

고 찰

아벨리노각막이상증은 TGF-beta와 관련된 BIGH3 유전자의 codon 124에서 arginine이 histidine으로 바뀌으로써 생기는 우성유전되는 돌연변이이다.^{4,6} 반면 과립각막이상증은 BIGH3 유전자의 codon 555에서 돌연변이가 생길 때 만들어진다.⁴ 임상적으로 과립각막이상증으로 진단받은 환자의 91%에서 BIGH3의 codon 555에서 돌연변이가 아닌 codon 124에서 돌연변이가 있다고 밝혀져 그동안 과립각막이상증으로 알려졌던 많은 질환이 아벨리노각막이상증이었던 것으로 보고된 바 있다.⁸ 따라서 각막이상증의 감별진단을 위해서는 유전자 검사가 필수적이며 우리의 연구결과에서도 유전자 검사를 실시한 45명에서 39명이 아벨리노각막이상증 이형접합자로 6명이 아벨리노각막이상증 동형접합자로 확진되었다.

아벨리노각막이상증은 유전적 배경에 따라 형태학적으로 다양한 정도의 혼탁양상을 보인다. 이형접합자에서는 진행속도가 느리며 병변사이의 정상각막조직을 통해서 볼 수 있기 때문에 시력저하를 늦게 호소한다.⁸ 본 연구에서도 1,2군에서는 모두 20/25 이상의 최대교정시력을 보였고 3군에서만 최대교정시력의 저하를 관찰할 수 있었다. Holland et al⁹은 아벨리노각막이상증 이형접합자 환자에서 6살에서 16살 사이에 단안의 각막혼탁이 발생하며 그 후 양안성 병변으로 진행된다고 보고하였다. 본 연구결과에서도 12살 환자에서 최초로 단안 각막혼탁을 관찰할 수 있었으며 14살 환자에서 양안 각막혼탁을 관찰할 수 있었다. 주목할 만한 점은 이형접합자의 초기 병변은 눈을 찡그렸을 때 자외선에 노출되는 부위에서 시작하였으며 모든 환자에게 눈을 찡그리게 하였을 때 역시 같은 부위에 병변이 대부분 분

포되어 있음을 발견할 수 있었다. 이러한 임상적인 관찰을 근거로 저자들은 자외선이 각막전기질의 병변을 악화시킬 수도 있다는 가설을 세우고 안경을 쓴 기간과 각막혼탁의 정도를 분석해 보았으나 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수는 없었다. 그러나 환자의 자외선 노출 빈도와 안경 렌즈의 자외선 흡수정도 등의 여러가지 변수가 있기 때문에 향후 더욱 정확한 연구대상 선정 및 분석이 요구된다.

현재까지 아벨리노각막이상증 동형접합자는 2가지 아형을 갖는 것으로 알려져 왔다.¹⁰ 제 1 아형은 각막전기질에 수많은 점상양상의 혼탁으로 구성되어 있는 반면 제 2아형은 각막전기질에 둥근 투명한 공간을 가진 망상의 각막혼탁을 보인다. 본 연구에 포함된 6명의 동형접합자 환자 중 5명의 환자는 제 1 아형에 해당하였으나 1명의 환자는 각막전기질에 서로 연결된 판형의 각막혼탁을 보여 동형접합자의 새로운 아형으로 생각된다.

98명의 환자의 세극등 사진을 분석하여 중증도에 따라 1,2,3군의 표준사진을 선정하고 표준사진을 근거로 환자를 분류하였다. 최근까지 아벨리노각막이상증 환자의 병변을 분류한 보고가 없는 바 이 연구의 표준사진이 향후 질환을 분류하는 데 기초자료로 쓰일 수 있을 것으로 기대한다. 분석한 결과 지금까지 알려진 바와 같이 연령이 증가함에 따라 병변의 중증도가 심해짐을 알 수 있었다. 그러나 임상적으로 나타나는 각막병변의 정도와 연령분포가 일치하지 않는 환자군을 발견하였고 이러한 불일치에 영향을 주는 요인을 몇 가지 발견할 수 있었다. 우선 1군에서 상대적으로 높은 40대 이상의 연령을 가진 환자를 분석한 결과 30년간 경성콘택트렌즈를 착용한 과거력을 가지고 있었다. 반면 같은 유전자를 보유하고 있으나 안경이나 콘택트 렌즈를 착용하지 않은 40대의 환자의 자매는 3군에 속하는 결과를 보였다. 콘택트렌즈가 전층각막이식술 후 과립각막이상증의 재발을 방지하였다는 보고도 있는바¹¹ 저자들은 차후 좀더 많은 경험을 바탕으로 진행을 억제하는 방법으로 렌즈를 사용할 수 있을 것이라 생각한다. 그리고 50대 환자 2명을 분석한 결과 단안에 익상편을 가지고 있었으며 익상편의 침부로부터 약 3mm 정도 각막혼탁이 없는 부분을 발견하였고 이로 인해 반대안에 비해 각막혼탁이 덜 심한 것을 발견하였다. 세군의 익상편 유무의 차이를 분석해 본 결과 1군에서 통계학적으로 유의하게 높은 빈도를 보였다. 98명의 환자 모두에서 혈관이 분포한 각막윤부로부터 일정한 거리를 두고 각막혼탁이 분포하는 사실에 비추어 볼 때 저자들은 익상편과 윤부에 분포되어 있는 혈관으로부터 유리되는 혈액성분이 각막침전을 억제한다는 가능성을 염두에 두게 되었으며 향후 이를 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각한다.

다. 반면에 3군에서 오히려 20-30대의 연령층에 속한 6명의 환자들을 관찰할 수 있었는데 모든 환자에서 평균 2년전 라식을 받은 과거력이 있었다. 세군의 라식 유무의 차이를 분석해 본 결과 3군에서 통계학적으로 유의하게 높은 빈도를 보였다. 그 중 단안만 라식을 받은 2명의 환자는 반대안에 비해 현저한 각막혼탁을 보여서 라식 후 각막혼탁이 증가된다는 명백한 근거가 제시되었다. Wan et al¹²이 아벨리노각막이상증 환자에서 라식 후 각막혼탁이 증가되는 최초의 증례를 발표할 때 아벨리노각막이상증에서 라식은 금기시 되어왔다.¹³ 저자들은 라식시 각막편을 만들고 레이저로 조직을 절제하는 것이 TGF- β 를 포함하는 cytokine의 형성을 증가시켜서 결과적으로 각막편사이에 서서히 hyaline의 축적을 유도하였다고 생각한다.

결론적으로 본 연구에서는 98명의 아벨리노각막이상증 환자를 대상으로 세극등 사진에 기초하여 각막병변을 분류한 결과 양안이 비슷한 정도의 각막혼탁을 보였으며 연령이 증가할수록 각막혼탁의 정도가 심해지는 양상을 확인할 수 있었다. 그리고 경성콘택트렌즈의 착용, 익상편의 존재 및 라식이 질환의 자연경과를 변화시킬 수 있으며 향후 질환을 치료하고 진행을 억제하는데 응용될 수 있을 것으로 생각한다. 따라서 연령이 증가함에 따라 임상양상의 악화를 관찰하여야 하고, 라식이 질환의 악화를 초래할 수 있으므로 수술 전 세심한 각막 검사가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1) Cogan DG, Donaldson DD, Kuwabara T, Marshall D. Microcystic

dystrophy of the corneal epithelium. *Trans Am Ophthalmol* 1964;63:213-24.

2) Waring GO, Rodringues MM, Labison PR. Corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1978;23:71-122.

3) Kocak-Atlintas AG, Kocak-Midillioglu I, Akarsu AN, Duman S. BIGH3 gene analysis in the different diagnosis of corneal dystrophies. *Cornea* 2001;20:64-8.

4) Klintworth GK. Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1999;128:747-54.

5) Ferry AP, Benson WH, Weinberg RS. Combined granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:61-77.

6) Konishi M, Mashima Y, Nakamura Y, et al. Granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy in Japanese patients. *Cornea* 1997;16:635-8.

7) Kim HS, Yoon SK, Cho BJ, et al. BIGH3 gene mutations and rapid detection in korean patients with corneal dystrophy. *Cornea* 2001;20:844-9.

8) Jee DH, Lee YD, Kim MS. Epidemiology of corneal dystrophy in korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:581-7.

9) Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology* 1992;99:1564-8.

10) Watanabe H, Hashida Y, Tsujikawa K, et al. Two patterns of opacity in corneal dystrophy caused by the homozygous BIGH3 R124H mutations. *Am J Ophthalmol* 2001;132:211-6.

11) Severin M, Konen W, Kirchhof B. Granular corneal dystrophy: treatment with soft contact lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:291-4.

12) Wan XH, Lee HC, Stulting RD, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2002;21:223-6.

13) Jun RM, Tchah H, Kim TI, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology* 2004;111:463-8.

=ABSTRACT=

The Classification and Clinical Characteristics in Korean Patients with Avellino Corneal Dystrophy

So-Hyang Chung, M.D., Chang-Yeom Kim, M.D., Eung-Kweon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To classify Avellino corneal dystrophy (ACD) into 3 groups by slit lamp photography and to evaluate the inter-group differences.

Methods: DNA analysis was performed in one member from each of 45 families who were clinically diagnosed as ACD. Corneal opacities were classified into mild (group I), moderate (group II), and severe (group III) based on slit lamp photograph.

Results: Six patients were confirmed as homozygous ACD and ninety-two as heterozygous ACD. One homozygous patient was revealed to have a novel phenotype. The age increased with increasing severity, and the proportion of females in group III was significantly higher than that of the other two groups ($p=0.001$). The prevalence of laser in situ keratomileusis (LASIK) increased in group III ($p=0.001$), and the incidence of pterygium increased in group I compared with the other two groups ($p=0.025$).

Conclusions: ACD was aggravated with age, while pterygium and LASIK altered the natural course of ACD. J Korean Ophthalmol Soc 46(6):938-944, 2005

Key Words: Avellino corneal dystrophy, Laser in situ keratomileusis, Pterygium, Slit lamp photography

Address reprint requests to **Eung Kweon Kim, M.D., Ph.D.**

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University

#134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: 82-2-2228-3577, Fax: 82-2-312-0541, E-mail: eungkim@yumc.yonsei.ac.kr