

Review Articles	
71	Long COVID Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, Management Yoon Jeong Cho, DaeHyun Kim
75	Exploring the Possibility of Death Education through Literature from the Perspective of Medical Humanities Mei Ling Song, Jae Hyun Kim, Choon-Yi Kim, Kyung-Ju Jang, Bong-Doh Choi
Original Articles	
80	Study on the Learning Environment of Medical Students in the COVID-19 Yu Ra Kim, Hye Jin Park, Saeyoon Kim
87	Value of TMEM115 as a Potential Prognostic Biomarker in Liver Hepatocellular Carcinoma Hye-Ran Kim, Jongwan Kim
97	Fluoroscopic Landmark to Optimize the View of the Foramen Ovale Using the Neighboring Structure Ji Hee Hong, Se Nyung Huh, Ki Beom Park
103	Characteristics of Pulmonary Nodules in Current Smoker BangBu Youn, Seongwan Hong, DaeHyun Kim, Jea Chul Ha, Insung Chung
Case Reports	
107	A Rare Case of Malignant Solitary Fibrous Tumor on the Scalp Kwang-Ryeol Kim, Ki Hong Kim
114	Cardiac Arrest as the Initial Presentation of Leigh Syndrome Associated with Novel <i>NDUFS1</i> Mutation Na Hyun Lee, Do-Hoon Kim, Jun Chul Byun
118	Pneumococcal Cerebrospinal Meningitis: A Rare Complication of Pediatric Temporal Bone Fracture Jun Chul Byun, El Kim
123	Treatment of Primary Cerebral Ventricular Abscess: Use of Dual Catheters and Ommaya Reservoir Jun Chul Byun, El Kim

pISSN 2092-8335
eISSN 2733-5380

42

계명 의 대 학 술 지

KEIMYUNG MEDICAL JOURNAL

DECEMBER 2023

VOLUME 42 NUMBER 2

KEIMYUNG UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

계명대학교 의과대학



Vol. 42, No. 2, 15 December 2023

Aims and Scope

Keimyung Medical Journal (KMJ) is the official publication of Keimyung University School of Medicine, a journal published in Korean or English with an abstract of English. The abbreviation is Keimyung Med J. KMJ publishes articles in all medical fields, including clinical research, basic medicine and nursing, with the goal of contributing to the treatment of diseases and promoting human health by sharing the latest information on medical and medical development. KMJ publishes articles on creative and informative original articles, case reports, review articles, and editorials that can encourage and promote medical research. KMJ was first published in 1982, and is published two times a year (June 15 and December 15), and is available for free of charge from the first issue to the latest issue at <http://www.e-kmj.org>

Open Access

Keimyung Medical Journal is an Open Access journal. All articles are 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.

Editorial Board

Dae Hyun Kim, Sang Hee Kim, Shin Kim, Yaerim Kim, Gi-Young Park, Dong Hun Suh, Young Shin, Keun Soo Ahn, Kyung Jae Lee, Moo Sik Lee, Mi Young Lee, Sang Hwa Lee, Jae Ho Lee, Ju Yup Lee, Byeong Churl Jang, Yong Hyun Jun, Wonho Jung, Eun Young Jung, Jae Ho Cho, Jong Kil Joo, Sang Taek Heo, Yun Seok Heo, Tae Gu Lee

Publisher
Hee Cheol Kim, MD

Editor-in-Chief
Dae Hyun Kim, MD

Published by
Keimyung University School of Medicine

Editorial Office
Medical Library, Keimyung University School of Medicine,1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-53-258-7585 Fax: +82-53-258-7589 E-mail: tinlib@dsmc.or.kr <http://www.kmu-med.ac.kr>

Printing Office
M2PI
#805, 26 Sangwon 1-gil, Seongdong-gu, Seoul 04779, Korea
Tel: +82-2-6966-4930 Fax: +82-2-6966-4945 E-mail: support@m2-pi.com

Published on December 15, 2023

Volume 42 Number 2, December 2023

Review Articles

- 71 Long COVID Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, Management
Yoon Jeong Cho, DaeHyun Kim
- 75 Exploring the Possibility of Death Education through Literature from the Perspective of Medical Humanities
Mei Ling Song, Jae Hyun Kim, Choon-Yi Kim, Kyung-Ju Jang, Bong-Doh Choi

Original Articles

- 80 Study on the Learning Environment of Medical Students in the COVID-19
Yu Ra Kim, Hye Jin Park, Saeyoon Kim
- 87 Value of TMEM115 as a Potential Prognostic Biomarker in Liver Hepatocellular Carcinoma
Hye-Ran Kim, Jongwan Kim
- 97 Fluoroscopic Landmark to Optimize the View of the Foramen Ovale Using the Neighboring Structure
Ji Hee Hong, Se Nyung Huh, Ki Beom Park
- 103 Characteristics of Pulmonary Nodules in Current Smoker
BangBu Youn, Seongwan Hong, DaeHyun Kim, Jea Chul Ha, Insung Chung

Case Reports

- 107 A Rare Case of Malignant Solitary Fibrous Tumor on the Scalp
Kwang-Ryeol Kim, Ki Hong Kim
- 114 Cardiac Arrest as the Initial Presentation of Leigh Syndrome Associated with Novel *NDUFS1* Mutation
Na Hyun Lee, Do-Hoon Kim, Jun Chul Byun
- 118 Pneumococcal Cerebrospinal Meningitis: A Rare Complication of Pediatric Temporal Bone Fracture
Jun Chul Byun, El Kim
- 123 Treatment of Primary Cerebral Ventricular Abscess: Use of Dual Catheters and Ommaya Reservoir
Jun Chul Byun, El Kim

Review Article

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):71-74
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00269>

Received: December 4, 2023

Accepted: December 8, 2023

Corresponding Author:

DaeHyun Kim, MD, PhD
Department of Family medicine,
Dongsan Medical Center, Keimyung
University School of Medicine, 1035,
Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601,
Korea
Tel: +82-53-258-4175
Fax: +82-53-258-4171
E-mail: dhkim@dsmc.or.kr

© 2023 Keimyung University School of Medicine

© 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.

Long COVID Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, Management

Yoon Jeong Cho¹, DaeHyun Kim²

¹Department of Family medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Family medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Long coronavirus disease (COVID) syndrome is persistent symptoms and complications that occurs in at least 10% of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. Symptoms associated with long COVID can vary widely from person to person but commonly include: fatigue, shortness of breath, chest pain or discomfort, joint pain, difficulty concentrating (brain fog), headache, loss of taste or smell, sleep disturbances, palpitations, persistent cough. Possible pathophysiologic theories are viral persistence, dysregulated immune response, autoimmune response, endothelial dysfunction, gut dysbiosis, damage to organs and tissues, neurological involvement, post-viral syndrome. Although current diagnostic and treatment options are insufficient, the management aim to alleviate symptoms, improve quality of life, and support recovery. The possible therapies and interventions that may be considered are symptomatic management, rehabilitation and exercise, respiratory support, cognitive and psychological support, sleep management, nutritional support, support groups and patient education, anti-inflammatory drugs, immuno-modulatory therapies. For patients enduring prolonged suffering from this long COVID syndrome, a multidisciplinary approach is essential for comprehensive management.

Keywords: Complication, Immune response, SARS-CoV-2 infection

Introduction

Long coronavirus disease (COVID) syndrome, also known as post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, refers to a condition in which individuals experience persistent symptoms and complications following the acute phase of a COVID-19 infection. Long COVID syndrome can affect individuals of all ages, including those who had mild or moderate initial COVID-19 symptoms [1].

About 10% (65 million) of COVID-19 infected people around the world have long COVID syndrome. The incidence is estimated at 10–30% of non-hospitalized cases [2], 50–70% of hospitalized cases [3], and 10–12% of vaccinated cases [4]. Long COVID is associated with the highest percentage of diagnoses between the ages of 36–50 years, and most long COVID cases are in non-hospitalized patients with a mild acute illness [5].

Clinical Presentation

The defining characteristic of long COVID syndrome is the persistence of symptoms for weeks or months after the acute phase of the illness has resolved. Symptoms associated with long COVID can vary widely from person to person but commonly include: fatigue, shortness of breath, chest pain or discomfort, joint pain, difficulty concentrating (brain fog), headache, loss of taste or smell,

Table 1. Common symptoms associated with long COVID syndrome

1. Fatigue: Profound and persistent exhaustion that can interfere with daily activities.
2. Breathlessness: Difficulty breathing or shortness of breath, even with minimal physical exertion.
3. Brain fog: Cognitive impairment, including problems with memory, concentration, and focus.
4. Joint and muscle pain: Aches, soreness, and weakness in the muscles and joints.
5. Chest pain: Discomfort or tightness in the chest.
6. Headaches: Recurring headaches or migraines.
7. Sleep disturbances: Insomnia, disrupted sleep patterns, or excessive sleepiness.
8. Loss of taste and smell: Persistent loss or alteration of the sense of taste and smell.
9. Mood disorders: Depression, anxiety, or mood swings.
10. Other symptoms: Dizziness, palpitations, gastrointestinal issues, and skin rashes.

sleep disturbances, palpitations, persistent cough (Table 1).

The World Health Organization (WHO) defines a symptom that occurs within three months of COVID-19 confirmation and lasts more than two months as "long COVID-19." The most common symptoms are fatigue, decreased vitality, and shortness of breath [6]. In Korea, a research team of Seoul National University Hospital followed 147 patients confirmed with COVID-19 for more than three months and 55.8% of them complained of long COVID-19 symptoms. The most common persistent symptoms were chronic fatigue (32.7%), memory loss (15%), olfactory disorders (14.3%), anxiety (9.5%), myalgia (7.5%), hypogeusia (6.8%), and dizziness (6.8%) [7].

Long COVID-19 increases adverse outcomes, with new-onset cardiovascular, thrombotic and cerebrovascular diseases, type 2 diabetes, myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), dysautonomia, and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). These symptoms can last for years, and new-onset ME/CFS and dysautonomia are expected to be lifelong.

Pathophysiology

The exact cause and pathophysiology of the persistent symptoms are not fully understood, and many studies are still in progress. Possible pathophysiologic theories are viral persistence [8], dysregulated immune response [9], autoimmune response [10], endothelial dysfunction [11,12], gut dysbiosis [13], damage to organs and tissues [14], neurological involvement [15], post-viral syndrome [16,17] (Table 2).

Table 2. Possible theories of long COVID syndrome

1. Viral persistence [8]: One theory suggests that the SARS-CoV-2 virus may persist in certain tissues or organs in some individuals, leading to ongoing low-level viral replication and chronic inflammation. This chronic inflammation could contribute to the long-lasting symptoms experienced in long COVID.
2. Dysregulated immune response [9]: It is possible that long COVID syndrome is caused by an abnormal or prolonged immune response to the initial infection. This theory suggests that the immune system continues to produce an exaggerated inflammatory response, leading to the persistence of symptoms.
3. Autoimmune response [10]: Another theory proposes that long COVID syndrome may be linked to an autoimmune response, where the immune system mistakenly attacks healthy tissues in the body. This autoimmune response could be triggered by the initial viral infection.
4. Endothelial dysfunction: Circulatory system disruption includes endothelial dysfunction and subsequent downstream effects, and increased risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism and bleeding events [11]. Microclots, thrombosis, long-term changes to the size and stiffness of blood cells have also been found in long COVID, with the potential to affect oxygen delivery [12].
5. Gut dysbiosis [13]: Higher levels of *Ruminococcus gnavus* and *Bacteroides vulgatus* and lower levels of *Faecalibacterium prausnitzii* have been found in people with long COVID, with gut dysbiosis lasting at least 14 months. Low levels of butyrate-producing bacteria are strongly correlated with long COVID at 6 months. Persisting respiratory and neurological symptoms are each associated with specific gut pathogens.
6. Damage to organs and tissues [14]: COVID-19 can cause damage to various organs, including the lungs, heart, kidneys, and brain. Multiple studies have revealed multi-organ damage associated with COVID-19. In a 1-year follow-up study with 536 participants, looking at the heart, lungs, liver, kidneys, pancreas and spleen, found that 59% had single-organ damage and 27% multi-organ damage.
7. Neurological involvement [15]: SARS-CoV-2 has been shown to enter the central nervous system, and there is evidence of neurological symptoms in COVID-19 patients. It is hypothesized that long COVID symptoms could result from direct viral invasion or immune-mediated damage to the nervous system.
8. Post-viral syndrome: Long COVID syndrome shares similarities with post-viral syndromes seen in other viral infections, by reactivation of underlying pathogens, including herpesviruses such as Epstein-Barr virus (EBV) [16] and human herpesvirus 6 (HHV-6) [17]. These syndromes are characterized by prolonged fatigue, muscle pain, and cognitive difficulties. It is possible that long COVID represents a similar post-viral syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection.

Multiple studies have revealed multi-organ damage associated with COVID-19. In a 1-year follow-up study with 536 participants, examining the heart, lungs, liver, kidneys, pancreas and spleen, found that 59% had single-organ damage and 27% multi-organ damage.

Risk factors potentially include female sex, type 2 diabetes, Epstein-Barr virus reactivation, the presence of specific auto-antibodies, connective tissue disorders, attention deficit hyperactivity disorder, chronic urticaria, allergic rhinitis, Hispanic

or Latino heritage, lower income and an inability to adequately rest in the early weeks after developing COVID-19 [18].

It's important to note that these theories are not mutually exclusive, and it's likely that multiple factors contribute to the development of long COVID syndrome. Ongoing research is focused on understanding the underlying mechanisms and developing effective treatments for this condition.

Management

Although there are no broadly effective treatments of long COVID syndrome, the management and treatment aim to alleviate symptoms, improve quality of life, and support recovery. Since long COVID syndrome encompasses a wide range of symptoms and affects individuals differently, a multidisciplinary approach involving various healthcare professionals

Table 3. The management of long COVID syndrome

1. Symptom management: Treatment may involve addressing specific symptoms experienced by individuals, such as medications for pain relief, anti-inflammatory drugs, or cough suppressants. Depending on the symptoms, interventions like physical therapy, occupational therapy, or speech therapy may be beneficial.
2. Rehabilitation and exercise: Gradual and individualized exercise programs, guided by physical therapists or rehabilitation specialists, can help improve physical function, reduce fatigue, and enhance cardiovascular fitness [19]. Pulmonary rehabilitation programs may be recommended for individuals with respiratory symptoms.
3. Respiratory support: For individuals with persistent respiratory issues, interventions like supplemental oxygen, breathing exercises, and pulmonary rehabilitation may be employed to improve lung function and breathlessness [20].
4. Cognitive and psychological support: Brain fog, memory problems, anxiety, and depression can significantly impact individuals with long COVID. Cognitive rehabilitation, counseling, and mental health support from psychologists or psychiatrists can help manage these issues.
5. Sleep management: Sleep disturbances are common in long COVID syndrome. Strategies for improving sleep hygiene, relaxation techniques, and, in some cases, medications may be recommended to address sleep issues.
6. Nutritional support: A balanced and nutritious diet can support overall health and aid recovery. Dietary interventions may be recommended based on individual needs and symptoms.
7. Support groups and patient education: Participating in support groups or online communities with fellow long COVID patients can provide emotional support, share experiences, and offer practical tips for coping with the condition. Education about long COVID and its management is also crucial for patients and their caregivers.
8. Medications and targeted therapies: As research progresses, specific medications or targeted therapies may be developed to address the underlying mechanisms of long COVID. This could include anti-inflammatory drugs, immunomodulatory therapies [21], or medications targeting specific symptoms or organs affected by the condition [22].

may be necessary. The possible therapies and interventions that may be considered are symptomatic management, rehabilitation and exercise, respiratory support, cognitive and psychological support, sleep management, nutritional support, support groups and patient education, anti-inflammatory drugs, immuno-modulatory therapies (Table 3).

Many strategies for ME/CFS are effective for individuals with long COVID, including pacing and symptom-specific β -blockers for POTS, low-dose naltrexone for neuroinflammation and intravenous immunoglobulin for immune dysfunction) and non-pharmacological options (salt intake, cognitive pacing, and elimination diets for gastrointestinal symptoms).

The treatment for long COVID syndrome focuses on managing the individual's symptoms and improving their quality of life. This may include a multidisciplinary approach involving healthcare professionals such as primary care physicians, specialists, physical therapists, occupational therapists, mental health professionals, and rehabilitation specialists.

It's important to note that the treatment approach for long COVID syndrome is highly individualized, and healthcare professionals will assess and tailor interventions to each person's specific needs and symptoms.

Official health websites for the latest developments in the understanding and management of long COVID syndrome are: World Health Organization (<https://www.who.int/>), Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), National Institutes of Health (<https://www.nih.gov/>), European Centre for Disease Prevention and Control (<https://www.ecdc.europa.eu/>), The Lancet and Journal of the American Medical Association (JAMA).

Conclusion

Long COVID syndrome is a condition where individuals continue to manifest a variety of symptoms even after confirming a COVID-19 infection. Patients often experience prolonged difficulty in coping with the aftermath. While various mechanisms and risk factors have been suggested, there is still a lack of definitive evidence in certain areas. However, for patients enduring prolonged suffering from this long COVID syndrome, a multidisciplinary approach is essential for comprehensive management.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
2. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400:452-61.
3. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022; 101:93-135.
4. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:1461-7.
5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.
6. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:133-46.
7. Soh HS, Cho B. Long COVID-19 and health-related quality of life of mild cases in Korea: 3-months follow-up of a single community treatment center. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e326.
8. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, Walt DR. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e487-e90.
9. Glynn P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med*. 2022;70:61-7.
10. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021;16:e0257016.
11. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20:138.
12. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kumpers P, et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis*. 2023;26:53-61.
13. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71:544-52.
14. Dennis A, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Eichert N, et al. Multi-organ impairment and long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. *medRxiv*. 2022; DOI: 10.1101/2022.03.18.22272607.
15. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022;375:267-9.
16. Peluso MJ, Deveau T-M, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, et al. Impact of pre-existing chronic viral infection and reactivation on the development of long COVID. *medRxiv*. 2022;DOI: 10.1101/2022.06.21.22276660.
17. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022;42:1523-30.
18. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185:881-95.e20.
19. Choi TG, Kim JY, Kunutsor SK, Jae SY. The emerging role of exercise and optimal exercise prescription for improving the symptoms of long COVID. *Korean J Sports Med*. 2023;41:119-29.
20. Pifarré San Agustín F, Roselló i Aubach L, Hilenó González R, Palmi Guerrero J, Bañeres L, Planas i Anzano A, Prat Subirana JA. The use of oxygen as a possible screening biomarker for the diagnosis of chronic fatigue. *Apunt Sports Med*. 2022;57:100379.
21. Pitt B, Tate AM, Gluck D, Rosenson RS, Goonewardena SN. Repurposing low-dose naltrexone for the prevention and treatment of immunothrombosis in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:402-5.
22. Zhang L, Xu Z, Mak JWY, Chow KM, Lui G, Li TCM, et al. Gut microbiota-derived synbiotic formula (SIM01) as a novel adjuvant therapy for COVID-19: an open-label pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:823-31.

Received: May 2, 2023

Revised: June 16, 2023

Accepted: June 27, 2023

Corresponding Author:

Bong Doh Choi, PhD

Humanities and International Studies,
Keimyung University, 1095, Dalgubeol-daero,
Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: 053-580-5073

Fax: 053-580-5073

E-mail: bdchoi@kmu.ac.kr

의료인문학 관점에서의 문학을 통한 죽음교육 가능성 탐구

송미령¹, 김재현², 김춘이², 장경주³, 최봉도⁴

¹대구보건대학교 간호대학

²계명대학교 타볼라 라사 대학

³계명대학교 의과대학 의료인문학교실

⁴계명대학교 기독교학과

Exploring the Possibility of Death Education through Literature from the Perspective of Medical Humanities

Mei Ling Song¹, Jae Hyun Kim², Choon-Yi Kim², Kyung-Ju Jang³,
Bong-Doh Choi⁴

¹Department of Nursing Science, Daegu Health College, Daegu, Korea

²Department of Tabula Rasa College, Keimyung University, Daegu, Korea

³Student Support Center, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

⁴Department of Christian Studies, Keimyung University, Daegu, Korea

The purpose of this study is to examine the possibility of medical humanities from the perspective of death literature and to explore educational possibilities. In this study, the possibility of medical humanities from the perspective of death literature was considered by dividing it into the effect of death education in poetry, the effect of death education in novels, and the effect of death education in essays. As a result, the possibility of death education using poetry seems to be key to triggering the imagination related to the experiences of students through the medium of death poetry implied in symbolic language. The possibility of death education using novels seems to be meaningful in indirectly experiencing life and death by using the characteristics of transitional experience of novels and having them worry about the true meaning and value of life. The possibility of death education using essays is that they can utilize the characteristics of empathic experiences of essays. Essays contain actual events rather than fiction and are expected to be effective in education on death because they present the author's direct experience and accompanying emotions. In conclusion, this study is meaningful in suggesting the application of medical humanities education that integrates and improves the direction of death education as human-centered medicine based on clinical and medical science as a humanistic understanding of death.

Keywords: Death education, Essay, Medical humanities, Novel, Poet

Introduction

21세기 의학교육에서는 질병뿐만 아니라 인간과 사회를 포괄적으로 이해할 수 있는 능력을 지닌 인재상이 요구되고 있다[1]. 이러한 교육적 요구는 기존의 과학적 의학에서 미처 다루지 못했던 총체적 인간 이해를 바탕으로 한 인간중심의 의학에 대한 요구를 반영하는 것이라 할 수 있다. 이에 의학교육의 과제는 인간의 질병과 고통 그리고 인간 생애 주기에서 마지막으로 맞닥뜨린 죽음에 관하여 의료적 처치와 기술을 통한

생의학적 문제해결뿐만 아니라 총체적인 인간 이해로서의 죽음이란 주제를 다루어야 하는 위치에 놓여있다. 이러한 인간중심의 의학교육의 발돋움을 시도하기 위하여 본 연구에서는 죽음 문학 관점에서 의료인문학 가능성을 살피고 교육적 가능성을 탐구하고자 한다.

죽음교육에 관한 선행 연구들에서는 죽음 인식이 주는 교육적 효과와 죽음교육의 필요성에 관한 연구들이 주를 이루었다. 죽음에 관한 수용과 인식은 미래 의료인으로서 직면하게 되는 자신의 삶과 죽음 그리고 삶의 가치에 대한 폭넓은 이해를 더 해 준다. 또한 죽음으로 연결된 자기와 타자에 대한 인간 이해는 환자와 의료진의 상호소통적 관계에 긍정적인 영향을 미치고 있음을 확인하게 된다[2]. 이처럼 죽음교육을 통한 죽음을 대하는 태도와 인식변화는 임상현장에서 만나게 되는 환자를 대하는 태도와 질병 치료에도 영향을 미칠 수 있으므로 의과 대학생을 대상으로 한 죽음교육은 중요한 과제라 하겠다[3,4]. 결과적으로 죽음에 대한 인식의 변화는 치료적 관계의 개선뿐만 아니라 개인의 삶의 의미를 재정립하게 한다. 더 나아가 개인의 가치 있는 삶을 향유하는 데 도움을 주는 것이기에 의사가 되기 위한 준비과정에 있는 의과 대학생을 대상으로 한 죽음교육은 다양한 교육적 제제가 제시되어야 한다. 그러나 기존의 연구에서는 생애주기별 대상과 상담 교육, 심리 교육 분야의 연구가 주를 이루었다. 또한 연구 주제 또한 죽음교육의 효과 및 필요성에 관한 제언들이 대부분이었고 특히 의학교육에서는 다양한 관점에서의 죽음교육 제제가 제시되지 못하였다.

이에 본 연구에서는 의학교육의 제제로서 죽음 문학을 통한 죽음교육의 가능성을 탐구하고자 한다. 문학을 활용한 죽음교육은 간접 경험을 통한 죽음의 직면과 죽음에 대한 부정적 감정을 문학이라는 매개체를 통하여 순화할 수 있으며 문학 작품에서의 죽음은 자아 성찰과 타자 이해를 통한 성장의 계기로 작용할 수 있다. 그리고 삶의 진정한 의미에 대한 통찰로 이어져 타자의 존재와 삶에 대한 성찰을 도울 수 있다[5]. 이와 같은 입장에서 본 연구의 기대효과는 미래의 의사로서 살아가게 될 의과 대학생들이 문학을 매개로 한 죽음의 직면과 수용을 통하여 개개인의 삶의 질을 향상하고, 임상현장에서의 치료적 관계의 통찰력을 증진시킬 수 있는 교육적 가능성을 열어주는 것이라 하겠다. 이에 본 연구는 문학을 죽음교육에 활용함으로써 죽음 문학 관점에서의 의료인문학 교육의 가능성을 탐구하고자 한다.

Death education in poetry

문학에서의 죽음을 다루는 연구에는 문학적 치료를 포함한 작품 속에서의 죽음의 과정과 의미에 대한 이해, 죽음으로 인한 비탄과 애도의 경험이 있다. 또한 생명과 관련한 윤리적 고찰 등 죽음교육의 매개로 활용하는 공통점을 가지고 있다[6]. 이와 같이 문학 작품의 여러 요소 중에서도 죽음이라는 사건에 시선을 맞춤으로 죽음교육의 내용을 구성하는 것이 문학 작품을 활용한 죽음교육의 접근이

라 할 수 있다. 문학 장르 중에서도 죽음을 다룬 시에서의 교육적 효과는 개인의 경험과 관련된 구체적 상상을 촉발함으로써 시에 나타난 상황과 주제가 개인의 경험에 기반하여 상상이 가능한 것이 됨으로써 삶에 대한 자세와 자아에 대한 성찰 및 타자에 대한 이해로 이어질 수 있으며, 의료 인문학 관점에서 활용 가능한 시는 Table 1에 제시한 작품을 예로 들 수 있다.

시에서의 현장은 창작 과정에서 주체의 체험이 공간의 요소와 미학적으로 결합하여 형성되는 시적 환경이라 할 수 있다. 이 시의 현상성은 지리적 공간과 시적 자아의 외부세계의 체험을 관계 맺는 질적 공간으로서 시적 사유의 과정에서 시적 자아의 성찰과 자기완성의 과정으로 수렴하게 된다[7].

죽음교육으로서 시적 효과는 간접 경험을 통한 죽음의 직면과 죽음에 대한 부정적 감정을 문학이라는 매개체를 통하여 순화할 수 있다. 이는 시적 제제를 통하여 인간이 죽음을 마주했을 때 겪는 불안이 삶의 중단이 아닌 새로운 시작을 위한 가능성임을 가르쳐 준 것이라 할 수 있다. 시 속에 함축된 내용을 채워가는 경험은 불가항력적 상황에 놓인 주체가 느끼는 감정과 태도를 상상하며 외로움, 불안, 우울 등의 감정을 다루는 법을 익히는 데 유용할 수 있다. 이때 죽음의 불가항력성을 다루는 시의 제제는 개인이 느끼고 있는 혼란과 두려움의 감정을 솔직하게 드러낼 수 있는 매개로 작용할 수 있다[8].

시를 통한 죽음의 직면은 삶에 대한 감각을 선명하게 할 수 있다. 죽음을 대하는 태도는 삶의 자세를 보여주는 척도로 기능하기 때문에 시적 현장성을 통한 삶의 유한성의 인식은 죽음에 대한 불안과 혼란스러운 감정을 직면하게 하고 바람직한 삶의 태도와 가치를 탐구하게 한다 [9]. 이에 죽음에 관한 시를 매개로 한 교육은 학습자들의 경험과 관련된 구체적 상상을 촉발할 수 있는 시적 상황과 주제를 선정함으로써 학습자의 경험에 기반한 죽음교육으로서의 가능성을 시사할 수 있다. 이와 같이 죽음에 관한 시를 활용한 죽음교육은 시를 읽는 학습자로 하여금 죽음을 환기시키게 하고 삶의 의미를 발견하게 하고 시적 현장과 대상을 통한 타자의 생각과 감정을 공유하게 함으로써 모든 인간은 죽음이라는 보편적 유한성 안에 속해 있다는 것을 인식하게 됨으로 타자의 삶을 존중할 수 있게 되는 효과를 줄 수 있다.

Table 1. Works that can be used from a medical humanities perspective-poem

Genre	Author	Title
Poem	Hyeon Seung Kim	Tears
	Ji Yong Jeong	Windowpane
	So Wol Kim	The Chohon, flowers on the mountain
	Haw In Lee	Forgetting death and living
	Sang Byeong Cheon	Back to heaven
	So Yeop Kim	Death is not a period
	Hermann Karl Hesse	The last stage of life, old age

Death education filial piety in novels

생명을 가진 존재에게 있어서 죽음은 피할 수 없는 운명이며 죽음을 경험할 수밖에 없는 불완전한 존재이다. 특히 인간에게 있어서는 상처와 죽음이 있기에 우리는 생명에 대해 더욱 경건할 수 있으며, 타자의 아픔을 이해할 수 있다. 의료 인문학 관점에서 활용 가능한 소설에는 Table 2에 제시한 작품을 예로 들 수 있다.

문학 장르 중에서도 소설은 인간의 삶과 죽음에 대한 서사를 가장 분명히 드러낼 수 있는 장르이다. 시가 죽음의 공포나 슬픔을 집약적이고 단편적으로 보여 준다면 소설은 보다 본격적인 내면의 동요 즉 죽음 직전 요동치는 죽음에 대한 인식과 심리의 내막을 소상하게 즉 기승전결까지 가장 찰진 하게 보여주기 때문이다[10]. 또한 류미향은 서사 장르인 소설은 이야기를 통해 인간 삶의 경험적 세계를 재현하며 다양한 삶의 이야기를 통해 인간이 성찰할 수 있는 무한한 프리즘의 철학적 문제들을 제기한다고 말한다[11].

소설은 인간 삶의 다양한 모습을 다층적으로 형상화하고 있으며, 이를 통해 학습자들이 타자의 삶에 감정 이입함으로써 자신과 세계를 이해할 수 있도록 도울 수 있기에 좋은 죽음교육의 자료가 될 수 있다. 더 나아가 소설은 경험할 수 없는 자신의 죽음에 대해 성찰할 수 있도록 하며, 주변인들의 죽음이 불러올 혼란과 슬픔을 간접적으로 경험하게 함으로써 죽음에 대해 성찰하고, 다가올 죽음에 대한 공포와 슬픔을 극복할 수 있도록 도울 수 있다. 또한 죽음에 대해 이해하고 공감함으로써 죽음에 대한 태도 및 가치를 정립할 수 있게 하며 이는 죽음교육에 있어 소설이 갖고 있는 장점 중의 하나이다. 특히 감정이입을 통해 강한 공감을 가능하게 하는 소설은 아동, 청소년들이 죽음으로 인한 상실을 간접 체험함으로써 사랑하는 주변인들에 대한 소중함을 깨우칠 수 있게 하며, 실제 주변인의 죽음을 경험했을 때의 충격과 고통을 완화시키는 역할을 할 수 있다[12].

죽음은 생명을 가진 모든 존재에 있어서 빼놓을 수 없는 문제이기에, 누구나 맞게 되는 삶의 마지막 과정인 죽음에 대해 제대로 알아야 하는 것은 당연한 일이라 할 것이다[13]. 소설 속에 표현된 죽음 인식을 활용한 죽음교육은 학습자로 하여금 삶과 죽음을 간접적

으로 체험하고 진정한 삶의 의미와 가치에 대하여 고민해 볼 기회를 제공함으로써 긍정적이고 건전한 생사관 학습의 계기를 마련해 줄 것으로 기대해 볼 수 있다[14]. 더 나아가 죽음을 다루고 있는 이러한 문학 작품들을 통해 학습자는 인간 존재에 대한 성찰의 폭을 넓힐 수 있을 것이며, 진정한 삶의 가치에 대해 생각해 볼 수 있을 것이다.

Death education in essays

시, 소설, 영화 등을 활용한 죽음교육 그리고 철학을 통한 죽음교육에 대한 연구는 쉽게 찾아볼 수 있지만 에세이를 통한 죽음교육에 대한 연구는 잘 이루어지지 않고 있음을 알 수 있다.

김도희는 “국어교과서를 활용한 죽음교육”에서 중학교 국어 교과서를 분석하여 장르별로 죽음 모티프와의 연관성을 조사했지만 에세이를 활용한 죽음교육의 방안을 구체적으로 제시하지 못하고 있다. 죽음 모티프가 나타나는 작품은 총 39편이고 그중 18편이 1학년때(46%), 11편이 2학년 때(28%), 10편이 3학년 때 다루어진(26%). 장르별 분석에서는 문학이 32편, 비문학이 7편으로 나타났다. 문학 부분(82%)에서는 설화 6편, 소설 13편, 시 3편, 에세이 10편(31%)으로 나타났다. 총 39편 가운데 에세이는 10편으로 4분의 1가량 되므로 분량 면에서 적은 편은 아니다[15].

김재명의 “의과 대학생 죽음교육을 위한 국내 저,역서 현황 및 유형과 활용방안”은 2018-2019년 한글서적 70여권을 구입한 후 58권을 선별해서 분석한 논문이다[16]. 국내 저서 28권, 번역서가 30권이다. 58권 중 에세이로 분류되어 소개되는 책은 엘리자베스 퀴블러로스 and 말 위소가 함께 쓴 “안녕이라고 말하는 그 순간까지 진정으로 살아있어라”, 퀴블러로스와 데이비드 케슬러가 함께 쓴 “생이 끝나갈 때 준비해야 할 것들”, 세 명의 의사가 나눈 대담을 엮은 “의사들, 죽음을 말하다” 등이 소개되고 있다. 58권 가운데서 에세이로 분류되는 서적이 3권 뿐임을 감안할 때 죽음교육 관련에서 에세이의 접목에 대한 연구가 더욱 요구된다는 사실이 확인된다.

에세이는 장르적 특성상 개인적인 내용을 담고 있다. 에세이는 지극히 개인적이고 특수한 사정을 이야기하는 것이지만, 오히려 그러한 특성이 보편적인 울림이나 메시지로 전환될 수 있다. 에세이는 이론적 전달이나 정보전달이 아니라 개인이 생활 가운데 느낀 점을 솔직 담백하게 풀어내기 때문에 공감적 경험을 가능하게 한다. 실제로 죽음과 관련한 에세이를 읽게 되면 의사와 환자의 실제적인 경험이 많이 녹아 있음을 알 수 있으며 의사와 환자의 내면을 더 잘 이해할 수 있다. 이를 통해 효과적인 죽음교육을 시행하는 것에 도움을 줄 수 있다. 의료 인문학 관점에서 활용 가능한 에세이에는 Table 3에 제시한 작품을 예로 들 수 있다.

에세이는 허구보다는 실제 사건을 내용으로 하고 있다. 또한 사보다는 에피소드가 더 중요하다. 그러므로 에세이는 문학작품 가운데서 허구가 아닌 현실의 이야기를 한다는 점에서 소설, 시와는

Table 2. Works that can be used from a medical humanities perspective-novel

Genre	Author	Title
Novel	Haruki Murakami	Norwegian wood
	John Green	The fault in our stars
	Gabriel Garcia Marquez	One hundred years of solitude
	Leo Tolstoy	The death of Ivan Ilyich
	Mitch Albom, Morrie Schwartz	Tuesdays with Morrie
	So Yeop Kim	Death is not a period
	Hermann Karl Hesse	The last stage of life, old age

Table 3. Works that can be used from a medical humanities perspective-essay

Genre	Author	Title
Essay	Michel Eyquem de Montaigne	Essays
	Elisabeth Kubler-Ross, David A. Kessler	Life lessons
	Wan Kim	Cleaning the house of the dead
	Sallie Tisdale	Advice for future corpses (and those who love them): a practical perspective on death and dying
	Tae Maeng Noh	Goodbye, as if today is the last day
	Makiko Miyano, Maho Isono	Accidental disease, inevitable death
	Hermann Karl Hesse	The last stage of life, old age

또다른 효과를 가진다. 독자들은 에세이를 접하면서 가장 개인적이고, 가장 실제적이며, 또한 가장 진실한 이야기를 읽기를 기대하는 지평이 있기에 현실성을 가지면서도 경험적으로 다가온다는 측면에서 죽음교육에 있어서 큰 효과를 발휘할 수 있을 것이다.

에세이는 작가의 내면의 의식을 손 가는 대로 풀어가는 것이 특징인 장르다. 작가의 내면 가운데는 작가의 사상이 있으며, 그러한 사상이 메시지가 되어 전달되기도 한다. 에세이는 죽음에 대한 메시지, 인간에 대한 메시지를 전달할 수 있다. 에세이는 의사가 환자에게 어떻게 해야 하는가를 보다 직접적인 언어로 풀어서 전할 수 있다. 이런 면에서 에세이는 죽음교육에 있어서 매우 효과적인 문학장르이다.

Discussion

본 연구에서는 ‘좋은 의사’ 즉 미래인재상을 양성하는 의학교육의 목표에 부합하는 인간중심의 의학으로서 의료인문학 교육의 적용점을 모색하고자 문학을 통한 죽음교육의 가능성을 고찰하였다. 미래에 의사로서 살아가게 될 의과 대학생들이 문학을 통한 죽음의 직면과 수용을 통하여 개개인의 삶의 질을 향상시키고, 죽음을 대하는 태도의 긍정적 변화를 도모하기 위함이며 결과적으로는 임상현장에서의 치료적 관계의 통찰을 더하기 위함이다. 이러한 방향을 생각하면서 시, 소설, 에세이를 활용하여 의료인문학의 관점에서 문학을 통한 죽음교육 가능성을 연구하였다.

연구결과, 시를 활용한 죽음교육의 가능성은 시가 갖고 있는 상징성을 활용하는 것이다. 상징적인 언어로 함축된 죽음의 시를 매개로 교육하면 학습자들의 경험과 관련된 상상력을 촉발할 수 있다는 점이 핵심적이었다. 소설을 활용한 죽음교육의 가능성은 소설이 갖고 있는 전이적 경험의 특성을 활용할 수 있다는 것이다. 삶과 죽음을 간접적으로 체험하고 진정한 삶의 의미와 가치에 대해서 고민할 수 있게 한다는 것이다. 에세이를 활용한 죽음교육의 가능성은

에세이가 지닌 공감적 경험의 특성을 활용할 수 있다는 것이다. 에세이는 허구보다 실제 사건을 내용으로 하고 있으며 저자의 직접적인 체험과 이에 수반되는 정서를 제시하는 것이므로 죽음교육에 있어 효과를 발휘할 수 있다.

죽음 문학을 활용한 죽음교육은 다음과 같은 의미를 가진다. 첫째, 미래 의사로서 자신의 삶의 가치를 발견하는 것이라 하겠다. 문학을 활용한 죽음교육은 간접 경험을 통한 죽음의 직면과 죽음에 대한 부정적 감정을 문학이라는 매개체를 통하여 순화할 수 있다. 누구보다 죽음을 빈번히 접하는 의사는 죽음에 대한 가치관의 정립이 필요하며 이러한 가치관은 죽음의 인식을 토대로 한 삶에 대한 긍정적 태도를 가졌을 때 가능하다.

둘째, 치료적 관계의 상호성을 도모한다. 문학을 통한 죽음의 직면은 문학적 감수성과 직관력을 촉진함으로 의료인으로서 환자의 죽음을 대하는 태도에 영향을 미칠 수 있다. 이는 자신과 다른 문화적 배경을 가진 환자와의 죽음의 전이적 경험을 통하여 임상에서 만나게 될 환자의 경험까지 공감할 수 있는 공감의 발달로 이어지는 것이라 하겠다. 죽음으로 연결된 자기와 타자에 대한 이해는 환자와 의료진의 상호소통적 관계에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

셋째, 죽음을 대하는 태도의 변화이다. 문학을 매개로 한 죽음교육은 문학적 감수성과 직관력 개발을 촉진함으로 의료인으로서 환자의 죽음을 대하는 태도에 영향을 미칠 수 있다. 이에 문학을 통한 죽음교육은 통계자료와 과학적 의학교육으로 인해 적용하지 못했던 의료인문학적 교육을 통합함으로써 환자와 치료자 관계에서의 임상적 통찰력을 증진시키는 것이라 하겠다.

이에 본 연구는 의학교육에서 인간의 죽음에 관한 과학적 의학으로서의 이해뿐만 아니라 전인적인 인간이해를 바탕으로 한 의료인문학 교육의 통합과 조화를 시도한 것이며, 죽음에 대한 인문학적인 이해로서 임상·기초의학적 토대 위에 인간중심의 의학으로서 죽음교육의 방향성을 통합 및 개선하는 의료인문학 교육의 적용점을 제시하는 것이라 하겠다.

그러나 본 연구는 문학을 활용한 죽음교육의 가능성 탐구에 초점을 맞추었기에 실제적인 적용 프로그램을 구체적으로 제시하지 못했다는 한계점을 가지고 있다. 이에 대한 후속 연구가 이어져야 할 것이다.

Conflict of interest

All authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Jeon WT. A new direction in medical education. Korean Med Educ Rev. 1999;1:31-53.

2. [Youn JH, Ha JY. Nurses' awareness of death and meaning of life. J Korean Acad Fundam Nurs. 2013;20:381-8.](#)
3. Yu EY, Yang YJ, Jung EY. Attitudes toward death awareness among department of health university students. J Digit Converg. 2017;15:241-51.
4. Lee YJ, Kim YS. The difference of the death perception, death attitude and the awareness of biomedical ethics of nursing students according to the completion of bioethics education. J Korea Bioeth Assoc. 2017;18:95-109.
5. [Ha GH. Exploring the direction of death education using narrative literature - focusing on 'anxiety' about the death of children. Korean Lit Educ Res. 2020;261-301.](#)
6. Kim MH. A study on literary therapeutic meaning of 'death motif' in children's literature. Korean Lang Lit. 2019;82:375-404.
7. Lee SA. A study on the utilization of death in literature education: focused on poetry education. J Korean Lang Educ. 2021; 47:245-68.
8. Kim DG. Dichtung und tod: existenziale poetik bei heidegger. Stud Hermeneutics. 2004;14:1-33.
9. Kang HJ. A study on the relationship between space and death consciousness in Park Mok-Wol's poetry. Soc Korean Mod Lit Crit. 2006;21:337-57.
10. Park SH. Short stories by park wan-seo and death education. Lit Lang Educ. 2020;33:209-35.
11. Rye MH. A study on the possibility of literature therapy through the pathology and healing character of Korean modern novel. J Lit Ther. 2019;9:23-36.
12. Kim Jh. Novel education approaches for introspection and mourning regarding death. Korean Lang Educ Res. 2019;54:35-63.
13. Bae JS. Death-preparing education for suicide-prevention and literature-therapy. Korean J Literather. 2015;5:1-18.
14. Ahn SY. A study on the cultural and educational approach to the perception of death in novels for adolescents. Lang Lit. 2019;39:57-86.
15. [Kim DH. Death education through Korean language texts: seeking the teaching methods by the analysis of death motif. Soc Korean Lang Lit Educ. 2010;46:1-30.](#)
16. [Kim JM. Curriculum to educate medical students using books related to death education in Korea. Korean Med Educ Rev. 2020;22:210-6.](#)

Original Article

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):80-86
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00234>

Received: October 20, 2023
Revised: November 1, 2023
Accepted: November 8, 2023

Corresponding Author:
Saeyoon Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Yeungnam
University College of Medicine, 170,
Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42125,
Korea
Tel: +82-53-620-3533
E-mail: synow88@hanmail.net

*These authors contributed equally to this work as first authors.

© 2023 Keimyung University School of Medicine
© 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.

Study on the Learning Environment of Medical Students in the COVID-19

Yu Ra Kim^{1,*}, Hye Jin Park^{2,*}, Saeyoon Kim^{1,3}

¹Department of Medical Education and Humanities, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Medical Education, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

³Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

In Korea, the COVID-19 pandemic began and the situation was very serious due to the rapid increase in confirmed cases. In this study, we conducted a study that included the online class environment, learning environment including living environment, and overall life of medical students who are experiencing sudden changes in environment due to COVID-19, to help medical students' academic and school life, and to provide medical services. We want to help improve the quality of education. The subjects of the study are 6 grades from the 1st year of pre-medical school to the 4th year of the medical department attending a medical school in the Daegu area in the 2021 school year, and a total of 450 are studied. In addition, a survey was conducted on students who agreed to the study, and it consisted about the online learning environment and overall living conditions. As a result of the study, there were no gender differences in the online learning environment and overall life amid the COVID-19 pandemic. There were differences between pre-medical and medical students in the online learning environment, and overall life. Due to the sudden COVID-19 pandemic, medical students were faced with an online learning environment that they could not choose. They took care of the physical resources provided by the school on their own and learned the importance of this.

Keywords: Medical education, Medical student, COVID-19, Learning environment

Introduction

'COVID-19', which broke out in 2020, is evaluated as one the most powerful pandemics [1]. The outbreak of COVID-19 changed the lives of many people around the world, including the economy, society, and culture, and among these, communication methods are evaluated as the area that has changed the most rapidly. It has been reported that communication that previously took place face-to-face is now being done non-face-to-face in almost all areas, and in particular, non-face-to-face communication methods have appeared the fastest in school education [2,3].

In the case of Korea, the COVID-19 situation was very serious as it was recognized globally as a risky country due to the rapid increase in confirmed cases at the beginning of the COVID-19 outbreak, and was designated as a country with entry restrictions by almost all countries. Accordingly, all schools switched to entirely non-face-to-face online classes, and online schooling and on-line-centered school classes were unprepared and had to go through a lot of trial and error, causing many problems [4,5].

Korean schools quickly switched to online classes despite the sudden change, and through much research on online classes and efforts to find improvements, student and instructor satisfaction with online classes increased [5,6]. After

COVID-19, research and interest in school education have focused on online classes, including real-time interactive classes and content utilization, but classes only represent a part of the education that schools are responsible for.

The ultimate premise and purpose of school education is equality of educational opportunity and equality of educational results. In particular, equality of educational outcomes is the goal of a developed society and one of the most important goals of education [7,8]. Therefore, schools must provide students with an environment where everyone can learn equally. However, in the COVID-19 situation, schools only provided online classes and failed to provide all environments in which to receive classes, and it was reported that online-centered school education in the COVID-19 situation further strengthened the learning gap among students [9,10]. In particular, the learning gap among students was large depending on family circumstances [9]. In addition, students' difficulties were found not only in online classes, but also in many other areas, such as poor academic performance, life management and learning management, friendship and family relationships, and emotional problems [10,11].

In particular, it has been reported that medical students experience a lot of stress even before the COVID-19 pandemic [12]. In addition, it was found that the COVID-19 situation also adds stress to medical students, which is related to learning and acts as a hindrance to medical school education [13]. In Korea, medical students have a significant degree of learning about medical specialties, and almost all education is conducted face-to-face (offline) [14]. It can be seen that the COVID-19 pandemic has a significant impact on the learning of medical students, and that not only medical students' classes, but also the overall learning environment, including emotional issues, human relationships, and life, are all important. However, no research has been reported on the learning environment needed for medical students due to the COVID-19 pandemic.

Against this background, in this study, we conducted a study that included the online class environment, learning environment including living environment, and overall life of medical students who are experiencing sudden environmental changes due to COVID-19 to help medical students with their studies and school life. And we also aim to help improve the quality of medical education. Therefore, this study set the following research questions.

First, we want to learn about the online learning environment amid the COVID-19 pandemic and verify whether there are differences according to gender and medical school

course. Second, we would like to learn about the overall life of medical students in online-centered school life amid the COVID-19 pandemic and conduct research on differences according to gender and medical school courses.

Methods

1. Subject of study and data collection

The subjects of the study are 6 grades from the 1st year of pre-medical school to the 4th year of the medical department attending a medical school in the Daegu area in the 2021 school year, and a total of 450 are studied. The survey was conducted from August 1st to August 30th, when the first semester of the 2021 school year ended, it was administered to the research subjects, including a recruitment notice and consent form for research participants. The recruitment notice explained the research purpose, research method, and study content in detail, and sent an address to an online survey site containing a consent form, asking participants to fill out an online consent form and survey. The survey was designed so that if the research subject did not consent, the survey could be stopped immediately.

2. Instruments

The research tools are a questionnaire developed previously and implemented to suit the context of the medical school being studied, and a tool developed by the Research Information Center of the Seoul Metropolitan Office of Education [15]. Additionally, we developed additional survey questions suitable for investigating the overall learning environment of medical students. Three medical education experts and two education experts with more than 10 years of medical school education experience participated in the development of the questionnaire. The survey consists of questions about medical students' online learning environment and living conditions amid the COVID-19 pandemic.

3. Statistical analysis

The collected data were analyzed using IBM SPSS ver. 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) as follows. A chi-square test was conducted to verify differences in the online learning environment in the COVID-19 pandemic situation, differences in living conditions in the COVID-19 pandemic situation between pre-medical and medical students, and gender. A t-test was conducted to verify the difference in sleep time during the COVID-19 pandemic.

4. Ethical statements:

For research ethics, a notice and consent form with sufficient explanation were provided prior to the survey, and an online survey was designed so that only students who voluntarily agreed to participate could respond. Even during the survey, if respondents did not want to take the survey, they could stop immediately, and this was announced in advance.

Results

1. Characteristics of participants

Of the 450 students who responded 39.1% (176), including 73 (41.3%) of the pre-medical and 103 (58.5%) of the medical students. Regarding gender distribution, 98 (55.7%) of male students and 78 (44.3%) of female students responded (Table 1).

2. Differences in online learning environments in the COVID-19 pandemic

1) The best part

The best part about the online learning environment was 'Study whenever you want', 77 (43.8%), 'Autonomy in time utilization', 53 (30.1%), and 'Speed adjustable', 34 (19.3%). There was no statistically significant difference between male and female, and pre-medical and medical students ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1. Characteristics of participants (N = 176)

Variables		Number (%)	Variables		Number (%)
Gender	Male	98 (55.7)	Course	Premedical	73 (41.3)
	Female	78 (44.3)		Medical	103 (58.5)

Table 2. Differences in online learning environments in the COVID-19 pandemic

	Gender			Medical course			Total (N = 176)
	Male (N = 98)	Female (N = 78)	p-value	Premedical (N = 73)	Medical (N = 103)	p-value	
The best part, n (%)							
Speed adjustable	14 (14.3)	20 (25.6)	0.218	10 (13.7)	24 (23.3)	0.442	34 (19.3)
Study whenever you want	47 (48.0)	30 (38.5)		35 (47.9)	42 (40.8)		77 (43.8)
Autonomy in time utilization	29 (29.6)	24 (30.8)		22 (30.1)	31 (30.1)		53 (30.1)
Increased conversation with professors	-	-		-	-		-
Improved concentration	1 (1.0)	-	0.532	-	1 (1.0)	<.05	1 (0.6)
Comfort of place	4 (4.1)	4 (5.1)		5(6.8)	3 (2.9)		8 (4.5)
etc	3 (3.1)	-		1 (1.4)	2 (1.9)		3 (1.7)
The worst part, n (%)							
Large amount of assignments	7 (7.1)	13 (16.7)	0.532	12 (16.4)	8 (7.8)	<.05	20 (11.4)
Non-interactive classes	19 (19.4)	11 (14.1)		13 (17.8)	17 (16.5)		30 (17.0)
Immediate questions not possible	12 (12.2)	7 (9.0)		12 (16.4)	7 (6.8)		19 (10.8)
Anxiety about learning alone	25 (25.5)	19 (24.4)		16 (21.9)	28 (27.2)		44 (25.0)
Difficulty concentrating due to studying alone	14 (14.3)	9 (11.5)	0.478	7 (9.6)	16 (15.5)	0.125	23 (13.1)
Disturbance due to location	16 (16.3)	15 (19.2)		13 (17.8)	18 (17.5)		31 (17.6)
etc	5 (5.1)	4 (5.1)		-	9 (8.7)		9 (5.1)
Main place to take classes, n (%)							
Home	80 (81.6)	64 (82.1)	0.478	64 (87.7)	80 (77.7)	<.05	144 (81.8)
School	3 (3.1)	2 (2.6)		-	5 (4.9)		5 (2.8)
Reading Room	9 (9.2)	7 (9.0)		3 (4.1)	13 (12.6)		16 (9.1)
Cafe	3 (3.1)	5 (6.4)		3 (4.1)	5 (4.9)		8 (4.5)
etc	3 (3.1)	-	0.440	3 (4.1)	-	0.125	3 (1.7)
What is most needed in an online learning environment, n (%)							
Computers such as PCs and laptops	67 (68.4)	47 (60.3)	0.440	49 (67.1)	65 (63.1)	0.125	114 (64.8)
Computer peripherals	1 (1)	1(1.3)		2 (2.7)	-		2 (1.1)
Internet, WiFi connection	19 (19.4)	15(19.2)		16 (21.9)	18 (17.5)		34 (19.3)
Space to study	10 (10.2)	15(19.2)		6 (8.2)	19 (18.4)		25 (14.2)
Dormitory	-	-	0.440	-	1 (1)	0.125	1 (0.6)
etc	1 (1)	-		-	-		-

2) *The worst part*

The worst part about the online learning environment was 'Anxiety about learning alone', 44 (25.0%), and 'Non-interactive classes', 30 (17.0%). Analysis of the differences between male and female could not confirm statistically significant differences ($p > 0.05$) (Table 2).

Among pre-medical students, 16 (21.9%) expressed 'Anxiety about learning', 13 (17.8%) 'Non-interactive classes', and 13 (17.8%) 'Disturbance due to location'. Medicine students were analyzed as 'Anxiety about learning alone', 28 (27.2%), 'Disturbance due to location', 18 (17.5%), and 'Non-interactive classes' 17 (16.5%), and a statistically significant difference was confirmed ($p < 0.05$) (Table 2).

3) *Main place to take classes*

The main place to attend classes in the online environment was 'Home' for 144 (81.8%), 'Reading room' for 16 (9.1%), 'School' for 3, and 'Cafe' for 8 (4.5%). There was no statistically significant difference between male and female students ($p > 0.05$) (Table 2).

A statistically significant difference was confirmed between pre-medical and medical students ($p < 0.05$) (Table 2). The pre-medical students were analyzed in the following order: 'Home' 64 (87.7%), 'School' 3 (4.1%), 'Cafe' 3 (4.1%), and 'Other' 3 (4.1%). Medical students were analyzed in the following order: 'Home' 80 (77.7%), 'Reading room' 13 (12.6%), and 'Cafe' 5 (4.9%).

4) *What is most needed in an online learning environment*

The most necessary things in an online learning environment were 'Computers such as PCs and laptops' for 114 (68.4%), 'Internet, Wi-Fi connections' for 34 (19.3%), and 'Space to study' for 25 (14.2%). There were no statistically significant differences between female and male students and between pre-medical and medical departments ($p > 0.05$) (Table 2).

3. Differences in living conditions in the COVID-19 pandemic

1) *The most difficult thing about school life*

The most difficult aspect of living during the COVID-19 pandemic was 'Difficulty interacting with friends', 79 (44.9%), 'Extracurricular activities', 35 (19.9%), and 'Overall learning environment (internet connection, learning location, media preparation for class, etc.)', 23 (13.1%). There was no statistically significant difference between male and female students ($p > 0.05$) (Table 3).

A statistically significant difference was confirmed between pre-medical and medical students ($p < 0.01$) (Table 3). Among pre-medical students, 49 (67.1%) had 'Difficulty interacting with friends', 10 (13.7%) had 'Extracurricular activities' and 9 (12.3%) had 'Online class'. For medical students, 30 (39.1%) had 'Difficulty interacting with friends', 25 (24.3%) had 'Extracurricular activities' and 11 (10.7%) had 'Online class'.

2) *Regularity of life*

Regarding regularity of life, 95 (54.0%) responded that they lead 'Irregularity', and 81 (46%) responded that they lead an irregular life, and there was no statistically significant difference between male and female students ($p > 0.05$) (Table 3). A statistically significant difference was found between pre-medical and medical students ($p < 0.05$) (Table 3). It was analyzed that 33 (45.2%) of pre-medical students and 62 (60.2%) of medical students led 'Regularity'.

3) *Wake up time and sleeping time*

It was analyzed that students in the COVID-19 pandemic situation wake up later and go to bed later than before. The waking up time was 'Later' for 100 (56.8%), 'No change' for 59 (33.5%), and 'Earlier' for 17 (9.7%). The sleeping time was 'Later' for 89 (51.1%), 'No change' for 73 (42.0%), and 'Earlier' for 12 (6.9%). There was no statistically significant difference between male and female students in both waking up time and going to bed, and there was no statistically significant difference between premedical and medical students ($p < 0.05$) (Table 3).

4) *Living environment during semester*

The residential environment of students during the semester amid the COVID-19 pandemic was analyzed as follows: 103 (58.5%) 'Living at home', 49 (27.9%) 'Living alone', and 24 (13.6%) 'Dormitory'. There was no statistically significant difference between female and male students ($p > 0.05$) (Table 3). There was a statistically significant difference between pre-medical and medical students ($p < 0.01$) (Table 3). The pre-medical students were analyzed as follows: 46 (63.1%) 'Living at home', 15 (20.5%) 'Dormitory', and 12 (16.4%) 'Living alone'. Among the medical students, 57 (55.3%) 'Living at home', 37 (36.0%) 'Living alone', and 9 (8.7%) 'Dormitory'.

4. Differences in sleep time in the COVID-19 pandemic

In the COVID-19 pandemic, the average sleep time of medical students is 7.3 hours. Although there was no statistically significant difference between male and female students ($p >$

Table 3. Differences in living conditions in the COVID-19 pandemic

	Gender			Medical course			Total (N = 176)
	Male (N = 98)	Female (N = 78)	<i>p</i> -value	Premedical (N = 73)	Medical (N = 103)	<i>p</i> -value	
The most difficult thing about school life, n (%)							
Online class	11 (11.2)	9 (11.5)	0.377	9 (12.3)	11 (10.7)	< .01	20 (11.4)
Overall learning environment	8 (8.2)	15 (19.2)		-	23 (22.3)		23 (13.1)
Difficulty interacting with friends	48 (49)	31 (39.7)		49 (67.1)	30 (29.1)		79 (44.9)
Difficulty meeting professors	6 (6.1)	6 (7.7)		5 (6.8)	7 (6.8)		12 (6.8)
Extracurricular activities	21 (21.4)	14 (17.9)		10 (13.7)	25 (24.3)		35 (19.9)
etc	4 (4.1)	3 (3.8)		-	7 (6.8)		7 (4.0)
Regularity of life, n (%)							
Regularity	50 (51)	45 (57.7)	0.378	33 (45.2)	62 (60.2)	< .05	95 (54.0)
Irregularity	48 (49)	33 (42.3)		40 (54.8)	41 (39.8)		81 (46.0)
Wake up time							
No change	32 (32.7)	27 (34.6)	0.730	24 (32.9)	35 (34)	0.986	59 (33.5)
Earlier	11 (11.2)	6 (7.7)		7 (9.6)	10 (9.7)		17 (9.7)
Later	55 (56.1)	45 (57.7)		42 (57.5)	58 (56.3)		100 (56.8)
Sleeping time, n (%)							
No change	43 (44.3)	30 (39)	0.750	33 (46.5)	40 (38.8)	0.175	73 (42.0)
Earlier	6 (6.2)	6 (7.8)		2 (2.8)	10 (9.7)		12 (6.9)
Later	48 (49.5)	41 (53.2)		36 (50.7)	53 (51.5)		89 (51.1)
Living environment during semester, n (%)							
Living at home	55 (56.1)	48 (61.5)	0.767	46 (63.1)	57 (55.3)	< .01	103 (58.5)
Dormitory	14 (14.3)	10 (12.8)		15 (20.5)	9 (8.7)		24 (13.6)
Living alone	29 (29.6)	20 (25.6)		12 (16.4)	37 (36.0)		49 (27.9)
etc	-	-		-	-		-

0.05) (Table 3), the average sleep time of pre-medical students was 7.75, and the average sleep time of medical students was 7.03, confirming a statistically significant difference ($p < 0.01$) (Table 4).

Discussion

This study investigated the online learning environment and the overall learning environment of medical students in Daegu and Gyeongbuk, which were selected as the first special disaster area in Korea due to the rapid spread of the COVID-19 pandemic. As a result of the study, differences by gender did not appear in all items, and it was confirmed that there were differences between pre-medical and medical students in the online learning environment and life amid the COVID-19 pandemic. Based on the above analysis results, the following suggestions can be made.

First, it was found that the learning environment, where most classes are conducted online, allows students to study at their own time and allows free use of time, which is better

Table 4. Differences in sleep time in the COVID-19 pandemic

	Mean ± SD	t	p-value
Gender			
Male	7.40 ± 1.14	0.80	0.42
Female	7.24 ± 1.42		
Medical course			
Pre-medical	7.75 ± 1.28	3.81	<.01
Medical	7.03 ± 1.18		
Total	7.33 ± 1.27		

Values are presented as mean ± standard deviation.

than before the COVID-19 pandemic for medical students. And this is related to the characteristics of medical school education. Compared to most other colleges, medical schools have longer study periods, more credits to complete, and more frequent exams, so students have a high level of pressure about exams and anxiety about repeating grades and grades. In addition, since a large amount of learning is required of medical students to complete and follow the medical school

curriculum, it has been reported for a long time that students have a relative lack of time and suffer from insufficient rest time and sleep deprivation [16,17]. Concerns regarding mental health issues, including severe burnout, have been reported among medical students due to the tight curriculum and academic demands of medical schools. As solutions related to this, the need for sufficient rest time and the importance of well-being among medical students have been reported [18-21]. Due to the COVID-19 pandemic, medical school education unintentionally became an online-centered learning, and it was found that securing time autonomy could provide medical students with time for rest and well-being. In the post-corona era, medical schools need to review online learning differently than before based on past experiences, and continuous interest and efforts are needed to support and expand the online learning environment when necessary.

Second, it was analyzed that the biggest difficulty faced by medical students in the online learning environment is that, unlike before, they feel anxious because they are learning alone without going to school and are not sure if they are doing it properly. It was analyzed that pre-medical students had great difficulty with the lack of interaction in class, and medical students had great difficulty with being interrupted in class by the place called home.

In addition, amid the COVID-19 pandemic, the place where most medical students participated in classes was at home. However, it was analyzed that most pre-medical students participated in classes at home and school, and that most medical students participated in classes at home and in the reading room, which showed the difference between pre-medical and medical students. These results show that medical students place more emphasis on a concentrating study environment and academic achievement than premedical students. Similar to these results, it has been reported that it is related to the learning context of medical students according to Korea's medical education curriculum. Medical students learn in earnest the knowledge of basic medicine and clinical medicine necessary for future doctors [22], and as the number of credits earned and the amount of learning increases, it can be seen that places that interfere with concentration are factors that cause many difficulties in learning. A previous study also reported that medical students had greater academic and exam burden and related burnout than premedical students [23]. Therefore, medical schools should consider providing physical support for medical students' learning.

Third, in the COVID-19 pandemic differences in various aspects of the lives of pre-medical and medical students were

confirmed. In the COVID-19 pandemic situation, medical students led a more regular life than pre-medical students, and the average sleep time was 7.3 hours, while pre-medical students slept 7.8 hours and medical students 7.03 hours, showing the difference between pre-medical and medical students. These results show that sleep time has increased compared to medical students before the COVID-19 pandemic. Previous studies have shown that medical students lack sleep time due to heavy exams and study load [24], and the sleep time of Korean medical students has been reported to range from as little as 5.5 hours to as much as 6.5 hours in previous studies [25-27]. However, due to the COVID-19 pandemic, it was confirmed that the sleep time of medical students increased due to non-face-to-face classes [22], and this study also found that the average sleep time increased compared to before.

Due to the sudden COVID-19 pandemic, we were unintentionally faced with an online learning environment that we could not choose according to national policy. Medical students took care of the physical resources previously provided for classes and medical school studies on their own, and were able to see the need for these physical resources. In the post-corona era, we will continue to pay attention to a better educational environment for medical students based on this, and we will need to prepare for sudden disasters such as infectious disease outbreaks that may occur again.

Limitations of this study include that it targeted a specific university and that the response rate was low due to the tightness of the medical school curriculum. In future research, we propose a study targeting a broader group to complement these limitations.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Cho YH, Cho JW, Ryoo HW, Moon S, Kim JH, Lee SH, et al. Impact of an emergency department resident strike during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Daegu, South Korea: a retrospective cross-sectional study. *J Yeungnam Med Sci.* 2022;39:31-8.
2. Bentata Y. COVID 2019 pandemic: a true digital revolution and birth of a new educational era, or an ephemeral phenomenon? *Med Educ Online.* 2020;25:1781378.
3. Mheidly N, Fares MY, Fares J. Coping with stress and burnout

- associated with telecommunication and online learning. *Front Public Health*. 2020;8:574969.
4. Jeon SJ, Yoo HH. Relationship between general characteristics, learning flow, self-directedness and learner satisfaction of medical students in online learning environment. *J Korea Contents Assoc*. 2020;20:65-74.
 5. Lee DJ, Kim M. University students' perceptions on the practices of online learning in the COVID-19 situation and future directions. *Multimed Assist Lang Learn*. 2020;23:359-77.
 6. Hong SY. Teaching reflection on the general education courses in non face-to-face environment due to the Covid-19 pandemic. *Korean J Gen Educ*. 2020;14:283-98.
 7. Coleman J. Equality of educational opportunity study (EEOS). Washington, DC: National Institute for Education Statistics; 1966. Report No: ICPSR 6389.
 8. Coleman J. The concept of equality of educational opportunity. *Harv Educ Rev*. 2012;38:7-22.
 9. Choi SK. Focus group interview on school teachers' experience in responding to learning gap due to COVID-19: focusing on e-learning. *J Learn Cent Curric Instr*. 2022;22:245-61.
 10. Kwon YH, Park SJ, Yi HS. Issue analysis of the educational gap after the COVID-19 outbreak using text mining techniques. *J Learn Cent Curric Instr*. 2021;21:625-44.
 11. Hwang MH, Kim YB, Lee JI. Students' difficulties during Covid-19 pandemic: focused on learning clinic center counselors' counseling experience. *Educ Res*. 2022;85:249-71.
 12. Kwak DI, Choi YK, Lim HJ, Oh HJ, Jung IK, Lee MS. A study on the stress, copying and general well-being of medical students. *Korean J Med Educ*. 2000;12:227-39.
 13. Kim YR, Park HJ, Koo BH, Hwang JY, Lee YH. A study on the mental health of students at a medical school during COVID-19 outbreak: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci*. 2022;39:314-21.
 14. Kim YR, Shin HW, Lee YH, Kim SY. Experience of operating a medical humanities course at one medical school during the COVID-19: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40:179-86.
 15. Lim SH, Joo JH, Park HJ, Park SK, Kim JH. The impact of changes in school teaching methods due to COVID-19 on teacher teaching, student learning, and parents' child care: focusing on elementary schools. Seoul: Seoul Education Research & Information Institute; 2020.
 16. Lee KH, Ko Y, Kang KH, Lee HK, Kang J, Hur Y. Mental health and coping strategies among medical students. *Korean J Med Educ*. 2012;24:55-63.
 17. Ryu SH. Quality of life and depressive symptoms and suicidal ideation in medical college students. *J Soonchunhyang Med Sci*. 2009;14:49-58.
 18. Wilkes C, Lewis T, Brager N, Bulloch A, MacMaster F, Paget M, et al. Wellbeing and mental health amongst medical students in Canada. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31:584-7.
 19. Farrell SM, Kadhum M, Lewis T, Singh G, Penzenstadler L, Molodynski A. Wellbeing and burnout amongst medical students in England. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31:579-83.
 20. Farrell SM, Molodynski A, Cohen D, Grant AJ, Rees S, Wullshleger A, et al. Wellbeing and burnout among medical students in Wales. *Int Rev Psychiatry*. 2019;31:613-8.
 21. Haykal KA, Pereira L, Power A, Fournier K. Medical student wellness assessment beyond anxiety and depression: a scoping review. *PLoS One*. 2022;17:e0276894.
 22. Park H, Kim B, Kim Y. Learning contexts of medical students in offline education and online education. *J Humanit Soc Sci*. 2021;12:2179-90.
 23. Chun KH. Relationship between academic burnout of medical and graduate students and related variables. *Korean Med Educ Rev*. 2014;16:77-87.
 24. Abdulghani HM, Alrowais NA, Bin-Saad NS, Al-Subaie NM, Haji AM, Alhaqwi AI. Sleep disorder among medical students: relationship to their academic performance. *Med Teach*. 2012;34:S37-41.
 25. Chang HK, Lee SJ, Park CS, Kim BJ, Lee CS, Cha B, et al. Association between quality of life and eveningness as well as sleep quality among medical students. *Sleep Med Psychophysiol*. 2015;22:64-9.
 26. Ryu SH. Quality of life and quality of sleep in medical college students. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry*. 2009;15:29-36.
 27. Kim DW, Kim SG, Kim JH, Yang YH, Jung WY, Lee JS. Sleep and psychological problems in medical students. *Sleep Med Psychophysiol*. 2013;20:69-74.

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):87-96
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00220>

Received: October 7, 2023
Revised: November 10, 2023
Accepted: November 14, 2023

Corresponding Author:

Jongwan Kim, PhD
Department of Biomedical Laboratory
Science, Dong-Eui Institute of Technology,
54 Yangji-ro, Busanjin-gu, Busan, 47230,
Korea
Tel: +82-51-860-3525
E-mail: dahyun@dit.ac.kr

Value of TMEM115 as a Potential Prognostic Biomarker in Liver Hepatocellular Carcinoma

Hye-Ran Kim, Jongwan Kim

Department of Biomedical Laboratory Science, Dong-Eui Institute of Technology, Busan, Korea

Transmembrane protein 115 (TMEM115) is a membrane protein; considering the potential of membrane proteins as biomarkers for various pathological conditions, we aimed to examine the value of TMEM115 as a potential biomarker for improving the prognosis and treatment of liver hepatocellular carcinoma (LIHC) in this study. Online databases including the Tumor Immune Estimation Resource, UALCAN, Gene Expression Profiling Interactive Analysis version 2, OSlihc, and human Protein Atlas were used. The analysis suggested that TMEM115 expression in LIHC was higher compared to normal tissues; further, TMEM115 expression was confirmed to be related with poor prognosis in LIHC. Higher protein expression levels of TMEM115 were observed in LIHC tissues than in normal tissues. Tumor infiltration by immune cells was confirmed to be correlated with the expression of TMEM115. High TMEM115 expression and immune cell infiltration were further related to poor prognosis in LIHC. We also confirmed a correlation between TMEM115 and TP53 mutations. In conclusion, we confirmed that TMEM115 expression is correlated with tumor-infiltrating immune cells and poor prognosis in LIHC and that TMEM115 shows potential as a prognostic biomarker in LIHC.

Keywords: Liver hepatocellular carcinoma, TMEM115, Prognosis, Biomarker, Tumor-infiltrating immune cells

Introduction

Liver cancer, the third leading cause of cancer-related deaths worldwide, is expected to affect approximately one million patients by 2025. Liver hepatocellular carcinoma (LIHC) is the most common histological subtype of liver cancer [1]. Over the past decade, strategies for the early diagnosis and treatment of LIHC have improved the survival rate of patients. However, the survival rate of LIHC is low because of the high recurrence, metastasis, and side effects of LIHC chemotherapy [2]. Further, early diagnosis of LIHC remains difficult. Most patients are diagnosed with the disease in the late stages, thus showing poor prognosis after cancer diagnosis. Overall, there is an urgent need for the developing new biomarkers to improve the early diagnosis and survival rate of LIHC; notably, tumor immunotherapy has recently been studied as a new treatment strategy for LIHC.

The immune system plays an important role in cancer progression [3]. Cancer occurs in a complex tumor immune microenvironment (TIME) consisting of immune cells and various extracellular elements. To treat and predict cancer, understanding and overcoming the TIME is essential. The TIME comprises immune cells, such as Th cells, Tc cells, B cells, NK cells, and various other extracellular factors [4]. Tumor-infiltrating immune cells (TIICs) that infiltrate the TIME are related to the prognosis of cancer treatment and have been considered as novel biomarkers that predict therapeutic effects; many relevant studies are also ongoing [5,6]. Therefore, further research on TIICs is important. Many studies

have demonstrated a relationship between prognosis and the density and type characteristics of TIICs. These studies have demonstrated the importance of TIICs such as dendritic cells, macrophages, and NK cells in LIHC [7-9].

Transmembrane protein 115 (TMEM115) is a membrane protein that acts as a transporter of proteins from the Golgi to vesicles [10]. Membrane proteins constitute 30% of the human proteins and are used as biomarkers in various physiological and pathological conditions [11]. In addition, *Transmembrane proteins* have been reported to novel biomarker for prognosis of LIHC [12-14]. However, the TMEM115, a transmembrane protein, has not been confirmed as a biomarker in LIHC; thus, its potential as a tumor biomarker must be confirmed. TP53 mutations occur in many cancers and are associated with poor prognoses [15,16]. Moreover, the most prevalent mutation in LIHC, TP53, has been demonstrated to affect LIHC prognosis [17]. However, the mechanisms underlying the association among TP53 mutations, TMEM115, and TIICs remain to be studied. Therefore, it is necessary to confirm the correlation between TMEM115 and TIICs in the context of TP53 mutations in patients with LIHC.

In this study, we compared the expression of TMEM115 in cancers, including LIHC, with that in normal tissues and evaluated the prognostic value of TMEM115 expression. In addition, we aimed to confirm the correlation between TMEM115 expression and TIICs and to confirm the correlation between TMEM115 expression and TIICs according to TP53 mutations. Thus, we intend to present the possibility of TMEM115 as a biomarker for predicting LIHC prognosis.

Materials and Methods

Tumor Immune Estimation Resource (TIMER) database analysis

TIMER (<http://cistrome.shinyapps.io/timer/>) is an online tool used to analyze gene expression, survival rates, and immune infiltration in various cancers including LIHC; it uses more than 10,000 samples from The Cancer Genome Atlas (TCGA) for analysis [18]. The correlation between TMEM115 and TIICs was analyzed using TIMER. In addition, the correlation between TP53 gene mutations and TIIC was confirmed.

UALCAN database analysis

UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>) is an online database that uses TCGA sequences and the clinical data of 31 cancer types [19]. Using UALCAN, we analyzed the differences in gene expression between normal tissues and tumors according

to race, sex, histological subtype, age, grade, and stage.

Gene Expression Profiling Interactive Analysis version 2 (GEPIA2)

GEPIA2 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) is an online database containing information from more than 9000 cancer tissue samples and more than 8000 normal samples [20]. The survival rate and gene expression levels according to gene expression in LIHC were measured using GEPIA2.

OSlihc database analysis

OSlihc was used to evaluate the prognostic value of the gene [21]. The overall survival (OS), decay-free interval (DFI), progression-free interval (PFI), and disorder-specific survival (DSS) related to the gene were measured using OSlihc.

Immunohistochemistry (IHC) staining analysis

The Human Protein Atlas (HPA) is an online database that contains information about protein distribution in human tissues and cells [22]. IHC images were obtained from HPA to confirm the TMEM115 protein expression levels. The protein expression level was expressed as undetected, low, medium, or high according to the fraction of stained cells.

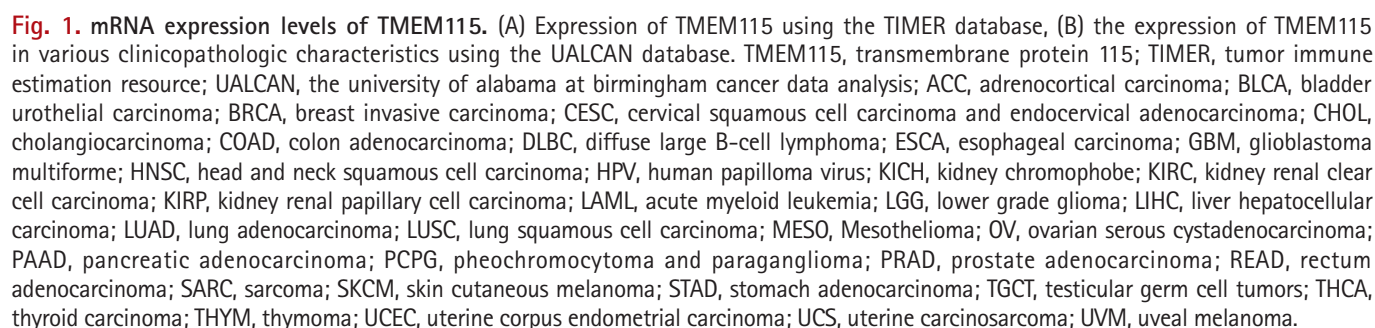
Statistical analysis

The statistical results of all data analyses were automatically analyzed in the online databases, and the statistical results are presented as *p*-values < 0.05 from a log-rank test and hazard ratio (HR) values.

Results

mRNA expression levels of TMEM115 in LIHC and different tumor types

TMEM115 expression was found to be upregulated in LIHC, bladder urothelial carcinoma, breast invasive carcinoma, bladder cholangiocarcinoma, esophageal carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, and prostate adenocarcinoma compared to normal tissues. In addition, TMEM115 expression was found to be downregulated in colon adenocarcinoma, kidney renal papillary cell carcinoma, lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, thyroid carcinoma, and uterine corpus endometrial carcinoma compared to normal tissues (Fig. 1A). We analyzed the correlation between TMEM115 expression and clinicopathological characteristics, including sample type, race, sex, histological subtype, age, grade, and TP53 mutations in LIHC. Our results showed a significant correlation be-



tween TMEM115 expression and the primary tumor, race (Caucasian, African, American, and Asian), sex (male and female), histological subtype (hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma, and hepatocolangiocarcinoma), age, grade (I, II, III, IV), stage (I, II, III, IV), and TP53 mutations in LIHC (Fig. 1B).

Protein expression levels of TMEM115 in LIHC

The HPA database was used to assess TMEM115 protein expression. IHC results from the HPA showed that TMEM115 protein was not expression in normal liver tissues but was highly expressed in LIHC tissues (Fig. 2).

Prognostic value of TMEM115 expression in LIHC

The survival rate for TMEM115 expression in LIHC were analyzed. Higher TMEM115 expression was associated with poorer OS (hazard ratio [HR] = 2, $p = 0.00017$) and DFS (HR = 1.4, $p = 0.04$) (Fig. 3A). Further, upregulated TMEM115 expression was correlated with poor prognosis in LIHC using the OSlihc web server (OS: HR = 2.3159, $p = 0.00005$; DFI: HR = 1.8293, $p = 0.0033$; PFI: HR = 1.8158, $p = 0.0034$; DSS: HR = 2.1251, $p = 0.0187$; Fig. 3B). Furthermore, upregulated TMEM115 expression was associated with poor prognosis in LIHC (age: HR = 1.21, $p = 0.0163$; sex: HR = 1.21, $p = 0.0181$;

race: HR = 1.23, $p = 0.00996$; stage: HR = 1.17, $p = 0.00669$; Fig. 3C). The survival rates associated with TMEM115 expression in various cancers are presented in Table 1.

Correlations between TMEM115 expression levels and infiltrating immune cells in LIHC

TMEM115 expression levels were positively correlated with the infiltration levels of B cells ($r = 0.135$, $p = 0.012$), neutrophils ($r = 0.271$, $p = 0.00000321$), macrophages ($r = 0.247$, $p = 0.00000358$), myeloid dendritic cells ($r = 0.277$, $p = 0.00000017$), CD4+ T cells ($r = 0.105$, $p = 0.022$), and CD8+ T cells ($r = 0.161$, $p = 0.0028$; Fig. 4A). In addition, TMEM115 expression levels were positively correlated with the infiltration levels of follicular helper T cells ($r = 0.16$, $p = 0.0027$), regulatory T cells ($r = 0.11$, $p = 0.033$) and M0 macrophages ($r = 0.12$, $p = 0.02$), whereas resting CD4 memory T cells ($r = -0.14$, $p = 0.0066$) and resting mast cells ($r = -0.12$, $p = 0.019$) were negatively associated with TMEM115 expression levels (Fig. 4B). We investigated whether TMEM115 expression was associated with prognosis and TIICs in LIHC. High TMEM115 expression and high neutrophil infiltration levels were associated with worse prognosis than that with low TMEM115 expression and low neutrophil infiltration levels. High TMEM115 expression and high macrophage infiltration levels were associat-

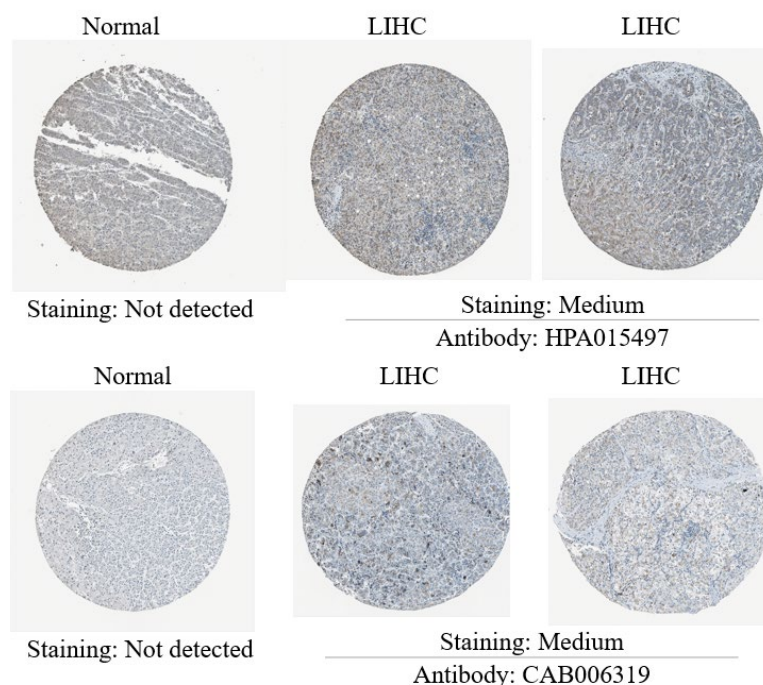


Fig. 2. Protein expression levels of TMEM115. Protein expression of TMEM115 was analyzed using the HPA. TMEM115, transmembrane protein 115; HPA, the human protein atlas; LIHC, liver hepatocellular carcinoma.

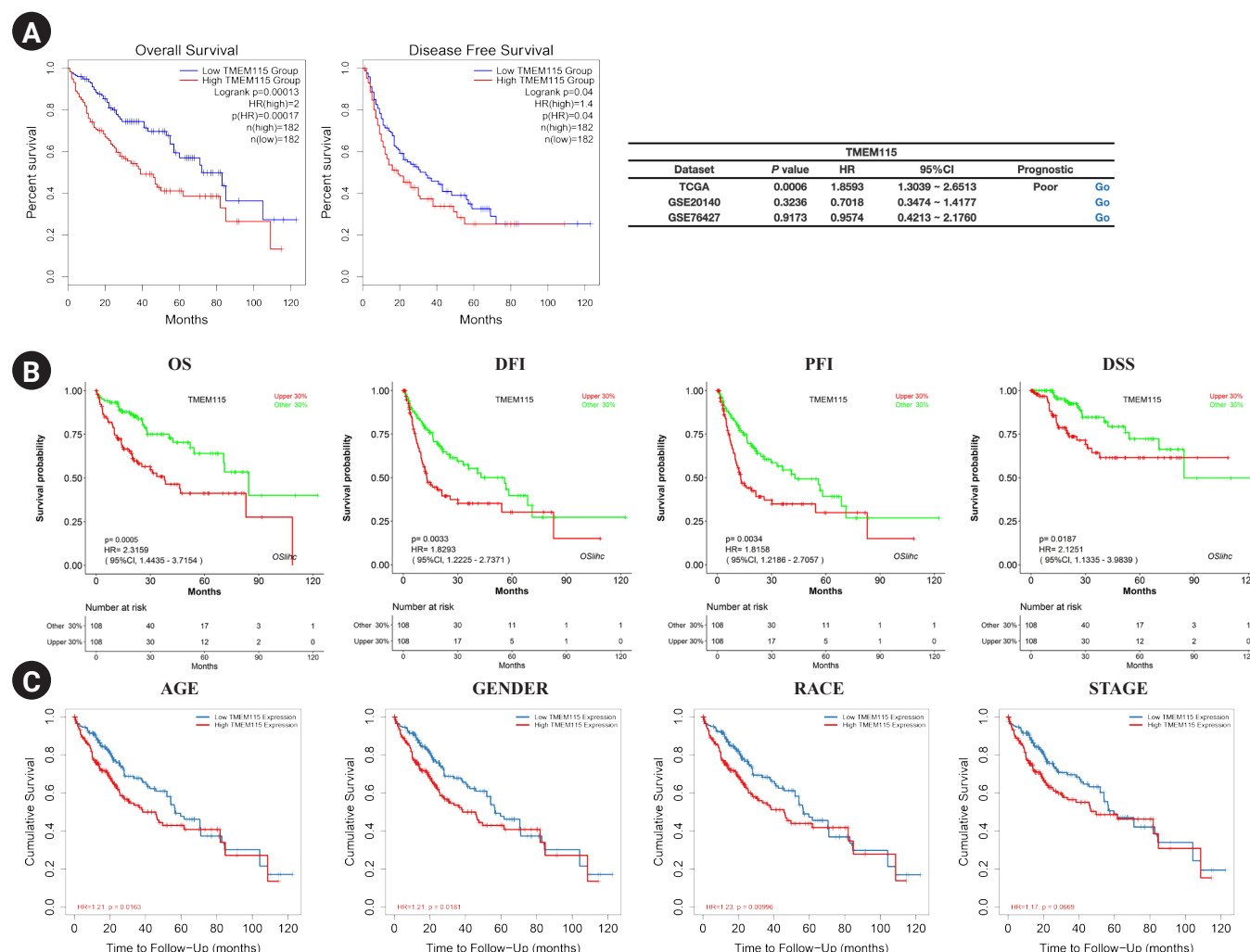


Fig. 3. Prognostic significance of TMEM115 expression. (A) GEPIA2, (B) OSlihc, and (C) TIMER. GEPIA2, gene expression profiling interactive analysis 2; OSlihc, online consensus survival web server for liver hepatocellular carcinoma; TIMER, tumor immune estimation resource; TCGA, the cancer genome atlas program; Overall survival, OS; disease-free interval, DFI, progression-free interval, PFI; disease-specific survival, DSS.

ed with a worse prognosis than that with low TMEM115 expression and low macrophage infiltration levels. High TMEM115 expression and high CD4+T cell infiltration levels were associated with worse prognosis than that with low TMEM115 expression and high CD4+T cell infiltration levels (Fig. 4C). In addition, based on the XCELL algorithm, the infiltration level of T cell CD4+ Th2, monocyte, common lymphoid progenitor was positively associated with the TMEM115 expression. Based on the CIBERSORT, the infiltration level of macrophage M2 was positively associated with the TMEM115 expression. Based on the TIDE, the infiltration level of myeloid derived suppressor cell was positively associated with the TMEM115 expression (Table 2). Taken together, our results suggest that High TMEM115 expression is associated with TIICs and may affect tumor prognosis.

Correlation between TMEM115 expression and TP53 mutation in LIHC

The correlation between TP53 mutation and TMEM115 expression in LIHC was investigated. TMEM115 expression levels were positively correlated with the TP53 expression levels ($p = 0.0000174$) (Fig. 5A). In addition, TMEM115 expression was increased in TP53 mutation compared to that in the wild type (WT) (Fig. 5B). TMEM115 mutation was increased the number of macrophages M2 and activated memory CD4+ T cells (Fig. 5C). Further, TP53 mutation was associated with higher infiltration levels of B cells and macrophages (Fig. 5D). Taken together, these results suggest that TMEM115 expression is associated with TP53 mutations.

Table 1. Prognostic significance of TMEM115 expression in various cancers

Dataset	Cancer Type	Endpoint	N	ln (HR-high / HR-low)	Cox p-value	ln (HR)	HR [95% CI-low CI-up]
GSE12276	Breast cancer	Relapse Free Survival	204	-0.74	0.000009	-0.86	0.42 [0.29–0.62]
GSE7390	Breast cancer	Relapse Free Survival	198	-0.83	0.027733	-0.18	0.83 [0.71–0.98]
GSE11121	Breast cancer	Distant Metastasis Free Survival	200	-1.10	0.030108	-1.03	0.36 [0.14–0.91]
GSE31210	Lung cancer	Relapse Free Survival	204	0.94	0.012843	1.57	4.83 [1.40–16.68]
GSE31210	Lung cancer	Overall Survival	204	-1.16	0.003265	-0.57	0.57 [0.39–0.83]
GSE9891	Ovarian cancer	Overall Survival	278	-0.68	0.000888	-0.51	0.60 [0.45–0.81]
GSE17537	Colorectal cancer	Disease Free Survival	55	-1.11	0.002050	-5.19	0.01 [0.00–0.15]
GSE17537	Colorectal cancer	Disease Specific Survival	49	-1.68	0.010429	-4.22	0.01 [0.00–0.37]
GSE17536	Colorectal cancer	Disease Specific Survival	177	-0.82	0.040376	-1.83	0.16 [0.03–0.92]
GSE17537	Colorectal cancer	Overall Survival	55	-1.61	0.003982	-3.95	0.02 [0.00–0.28]
GSE17536	Colorectal cancer	Overall Survival	177	-0.83	0.036380	-1.62	0.20 [0.04–0.90]
GSE8970	Blood cancer	Overall Survival	34	-1.69	0.005080	-1.06	0.35 [0.16–0.73]
E-TABM-346	Blood cancer	Event Free Survival	53	-0.89	0.034906	-0.63	0.53 [0.30–0.96]
GSE4271-GPL96	Brain cancer	Overall Survival	77	0.91	0.007552	0.51	1.67 [1.15–2.44]
GSE19234	Skin cancer	Overall Survival	38	2.17	0.015668	1.18	3.27 [1.25–8.55]

TMEM115, Transmembrane protein 115; N, number; HR, hazard ratio.

Table 2. Correlation between TMEM115 expression and TIICs

Cancer	Immune infiltrates	Z-score	p-value
LIHC (N = 371)	T cell CD4+ Th2_XCELL	3.143444665	0.00166972
	Monocyte_XCELL	2.220060308	0.026414674
	Common lymphoid progenitor_XCELL	1.976289192	0.048122033
	Macrophage M2_CIBERSORT	2.712012750	0.006687602
	Myeloid derived suppressor cell_TIDE	3.176312933	0.001491600

TMEM115, transmembrane protein 115; TIICs, tumor-infiltrating immune cells; LIHC, liver hepatocellular carcinoma; CD4, cluster of differentiation 4; Th2, T helper 2.

Discussion

Among various cancers, liver cancer has a high mortality rate worldwide [23]. LIHC is the most common pathological form of liver cancer and occurs through chronic liver inflammation [24]. LIHC is associated with a continuous increase in mortality owing to its poor prognosis and limited treatment methods [25]. Biomarkers for prognostic prediction and treatment strategies for LIHC are still being researched, but novel biomarkers have not settled in clinical practice except for alpha-fetoprotein [26]. Therefore, research is being performed to create biomarkers in order to uncover novel treatment techniques for LIHC.

The immune system plays an important role in the progression and growth of cancers. In the TIME, TIICs surrounding tumor cells play an important role in cancer growth and have been found to be involved in the development and progression of cancer; they are thus being studied as important prognostic indicators and potential therapeutic targets [27,28].

TP53 is a tumor suppressor gene involved in apoptosis, cell cycle arrest, and DNA repair. However, mutations in TP53 are known to cause abnormal cell proliferation and tumor gene activity, which are associated with poor prognosis in cancer. Research on TP53 mutations and immune cell regulation is constantly being conducted to study tumor immune regulation [29,30]. However, the mechanisms by which TP53 mutations are related to TMEM115 expression and TIICs have not been studied.

TMEM115 is a membrane protein; notably, membrane proteins constitute 30% of human proteins and have been used as a physiological and pathological biomarker [10,11]. Fan et al. found that increased TMEM147 expression was associated with poor prognosis [14]. Furthermore, LIHC has demonstrated the potential of transmembrane protein as a biomarker. In this study, the mRNA level of TMEM115 was found to be higher in LIHC tissues than in normal tissues. In addition, by upon analyzing the gene expression level by race, sex, age, grade, and

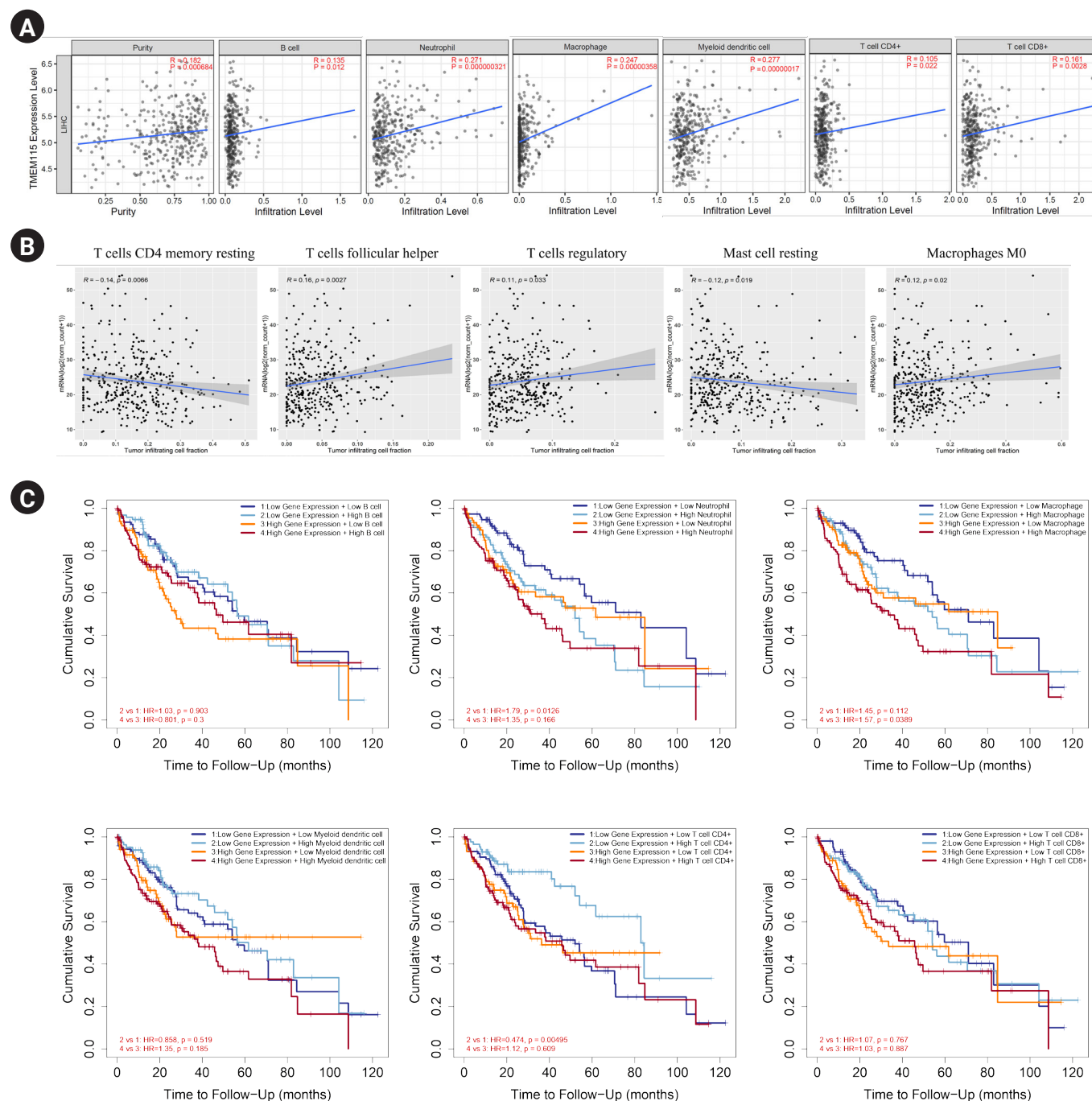


Fig. 4. Correlation between TMEM115 expression and TIICs. (A) The correlation between TMEM115 and TIICs, (B) the correlation between the expression of TMEM115 and immune cells, (C) the prognostic value between TMEM115 expression and TIICs. TMEM115, transmembrane protein 115; TIICs, Tumor-infiltrating immune cells; CD4, cluster of differentiation 4; CD8, cluster of differentiation 8.

stage in detail, a high expression level of TMEM115 was confirmed compared to that in normal tissues. TMEM115 expression was also correlated with poor prognosis in LIHC. In addition, a correlation between poor prognosis and various clinicopathological factors was confirmed. Thus, TMEM115 may serve as a potential biomarker for LIHC.

Protein expression is important for gene function. By comparing the protein expression levels of TMEM115 in LIHC tissues, IHC analysis confirmed its higher expression in LIHC tissues than in normal tissues. These results suggest an effect of TMEM115 at the transcriptional and translational levels in patients with LIHC.

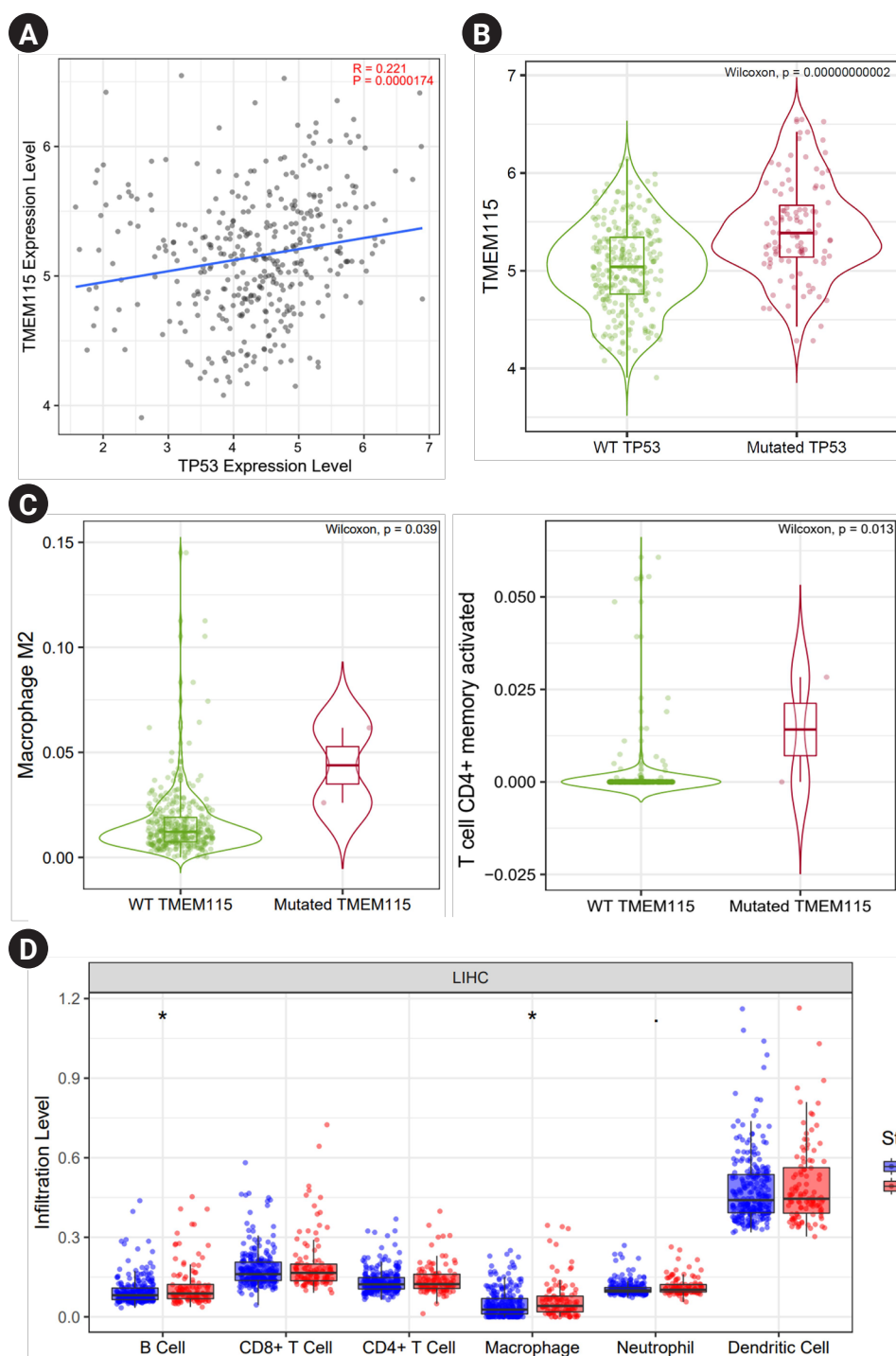


Fig. 5. Correlation between TMEM115 expression and TP 53 gene mutations. (A) The correlation between TMEM115 expression and TP53 gene expression, (B) the correlation between TMEM115 expression and TP53 gene mutations, (C) the correlations between tumor-infiltrating immune cells and TMEM115 mutation, (D) the correlation between TP53 expression and TIICs in LIHC. TMEM115, transmembrane protein 115; WT, wild type; LIHC, liver hepatocellular carcinoma.

We confirmed the correlation between TMEM115 expression and immune cell infiltration in LIHC. High TMEM115 expression and immune cell infiltration was found to be associ-

ated with worse prognosis in LIHC. These findings were consistent with previous research on the identification of LIHC biomarkers [31,32].

TP53 mutation, which is key to the progression of malignant tumors, results in loss of function through genetic modification in more than half of human cancers [33,34]. Therefore, the correlation between TP53 and TMEM115 in the context of LIHC prognosis, needs to be confirmed. In a correlation investigation between TP53 mutation and TMEM115 expression in LIHC cells, TMEM115 expression was increased in TP53 mutation compared to that in WT. This finding suggests that TMEM115 is associated with TP53 mutation.

In conclusion, we suggest that high TMEM115 expression correlates with poor prognosis in LIHC. Therefore, we present TMEM115 as a potential biomarker for LIHC. As the results of this study were confirmed using online databases, further studies are needed to confirm the potential function of TMEM115 using *in vitro* and *vivo* models.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1450-2.
- Zheng X, Jin W, Wang S, Ding H. Progression on the roles and mechanisms of tumor-infiltrating T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma. *Front Immunol*. 2021;12:729705.
- Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med*. 2015;21:938-45.
- Angell HK, Lee J, Kim KM, Kim K, Kim ST, Park SH, et al. PD-L1 and immune infiltrates are differentially expressed in distinct subgroups of gastric cancer. *Oncoimmunology*. 2018;8:e1544442.
- Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, Castro de Moura M, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology*. 2017;153:812-26.
- Kurebayashi Y, Ojima H, Tsujikawa H, Kubota N, Maehara J, Abe Y, et al. Landscape of immune microenvironment in hepatocellular carcinoma and its additional impact on histological and molecular classification. *Hepatology*. 2018;68:1025-41.
- Harding JJ, Khalil DN, Abou-Alfa GK. Biomarkers: what role do they play (if any) for diagnosis, prognosis and tumor response prediction for hepatocellular carcinoma? *Dig Dis Sci*. 2019;64: 918-27.
- Sun H, Huang Q, Huang M, Wen H, Lin R, Zheng M, et al. Human CD96 correlates to natural killer cell exhaustion and predicts the prognosis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2019;70:168-83.
- Tian MX, Liu WR, Wang H, Zhou YF, Jin L, Jiang XF et al. Tissue-infiltrating lymphocytes signature predicts survival in patients with early/intermediate stage hepatocellular carcinoma. *BMC Med*. 2019;17:106.
- Ong YS, Tran TH, Gounko NV, Hong W. TMEM115 is an integral membrane protein of the Golgi complex involved in retrograde transport. *J Cell Sci*. 2014;127:2825-39.
- Várady G, Cserepes J, Németh A, Szabó E, Sarkadi B. Cell surface membrane proteins as personalized biomarkers: where we stand and where we are headed. *Biomark Med*. 2013;7:803-19.
- Rao J, Wu X, Zhou X, Deng R, Ma Y. TMEM205 is an independent prognostic factor and is associated with immune cell infiltrates in hepatocellular carcinoma. *Front Genet*. 2020;11:575776.
- Duan J, Qian Y, Fu X, Chen M, Liu K, Liu H, et al. TMEM106C contributes to the malignant characteristics and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:5585-606.
- Fan WJ, Zhou MX, Wang DD, Jiang XX, Ding H. TMEM147 is a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Genet Mol Biol*. 2023;46:e20220323.
- Zhang H, Huang Z, Song Y, Yang Z, Shi Q, Wang K, et al. The TP53-related signature predicts immune cell infiltration, therapeutic response, and prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Front Genet*. 2021;12:607238.
- Zhang X, Cheng Q, Yin H, Yang G. Regulation of autophagy and EMT by the interplay between p53 and RAS during cancer progression. *Int J Oncol*. 2017;51:18-24.
- Long J, Wang A, Bai Y, Lin J, Yang X, Wang D, et al. Development and validation of a TP53-associated immune prognostic model for hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*. 2019;42: 363-74.
- Li T, Fan J, Wang B, Traugh N, Chen Q, Liu JS, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells. *Cancer Res*. 2017;77:e108-10.
- Wu Z, Xia C, Zhang C, Yang D, Ma K. Prognostic significance of SNCA and its methylation in bladder cancer. *BMC Cancer*. 2022;22:330.
- Tang Z, Kang B, Li C, Chen T, Zhang Z. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. *Nucleic Acids Res*. 2019;47:W556-60.
- An Y, Wang Q, Zhang G, Sun F, Zhang L, Li H, et al. OSlihc: an online prognostic biomarker analysis tool for hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*. 2020;11:875.

22. Chen G, Luo D, Zhong N, Li D, Zheng J, Liao H, et al. GPC2 is a potential diagnostic, immunological, and prognostic biomarker in pan-cancer. *Front Immunol.* 2022;13:857308.
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
24. Uehara T, Ainslie GR, Kutanzi K, Pogribny IP, Muskhelishvili L, Izawa T, et al. Molecular mechanisms of fibrosis-associated promotion of liver carcinogenesis. *Toxicol Sci.* 2013;132:53-63.
25. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:765-79.
26. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells.* 2020;9:1370.
27. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18:11-8.
28. Lazăr DC, Avram MF, Romoșan I, Cornianu M, Tăban S, Goldiș A. Prognostic significance of tumor immune microenvironment and immunotherapy: novel insights and future perspectives in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3583-616.
29. Jiang Z, Liu Z, Li M, Chen C, Wang X. Immunogenomics analysis reveals that TP53 mutations inhibit tumor immunity in gastric cancer. *Transl Oncol.* 2018;11:1171-87.
30. Guo G, Yu M, Xiao W, Celis E, Cui Y. Local activation of p53 in the tumor microenvironment overcomes immune suppression and enhances antitumor immunity. *Cancer Res.* 2017;77:2292-305.
31. Kim HR, Seo CW, Han SJ, Kim J. C4orf47 is a novel prognostic biomarker and correlates with infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma. *Biomed Sci Lett.* 2023;29:11-25.
32. Kim HR, Seo CW, Lee JH, Han SJ, Kim J. SAMD13 as a novel prognostic biomarker and its correlation with infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma. *Biomed Sci Lett.* 2022;28:260-75.
33. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene.* 2007;26:2157-65.
34. Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Adv Cancer Res.* 2011;110:107-39.

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):97-102
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00024>

Received: January 20, 2023

Revised: March 10, 2023

Accepted: March 21, 2023

Corresponding Author:

Ji H. Hong, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Pain
Medicine, Keimyung University School of
Medicine, Dongsan Medical Center, 1035
Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu,
42601, Korea.

Tel: 82-53-258-7767

Fax: 82-53-258-6288

E-mail: swon13@daum.net

Fluoroscopic Landmark to Optimize the View of the Foramen Ovale Using the Neighboring Structure

Ji Hee Hong, Se Nyung Huh, Ki Beom Park

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Radiofrequency thermocoagulation (RFT) via trans-oval approach is effective treatment modalities for trigeminal neuralgia. Clear identification of the foramen ovale (FO) is the most important initial step for successful percutaneous procedures. The purpose of this study was to verify whether the medial end of the temporomandibular joint and the distance between the mandibular angle and the occipital inner line can be used as a fluoroscopic landmark to determine the proper angulation of the C-arm. Analysis of previously saved fluoroscopic FO images during RFT was performed. As a fluoroscopic landmark to guide a proper lateral and axial oblique rotation of the C-arm, the position of the medial end of the temporomandibular joint and the vertical distance between the mandibular angle and the occipital inner line were evaluated. When the FO was located at the most central point within the H-figure, the medial end of TMJ was always located within the mandibular notch. The maximum view of the FO was defined when the FO showed maximal short axis to long axis ratio. The FO showed the best view when the vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line was 20.04 (5.1) mm. This study demonstrated that the medial end of the temporomandibular joint and the vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line as a fluoroscopic landmark for obtaining the optimal view of the FO.

Keywords: Foramen ovale, Mandibular angle, Occipital inner line, Temporomandibular joint, Vertical distance

Introduction

Trigeminal neuralgia (TN) presents a sudden severe, electric shock like, stabbing, and recurrent facial pain involving one or more of the trigeminal nerve divisions. TN is the most common among cranial neuralgia. The severe and disabling pain nature of TN significantly affects the quality of life and may result in psychological distress and even lead to suicide [1-3].

Radiofrequency thermocoagulation (RFT), glycerol injections, and balloon compressions of the gasserian ganglion through the foramen ovale (FO) have been proven to be effective TN therapeutic interventions following conservative care failure [4,5]. However, the use of these intervention is limited by unclear visualization of FO, which may results in various complications including mispuncture of the jugular foramen, foramen lacerum, inferior orbital fissure, or foramen spinosum, and even damage to the internal carotid artery [6].

Clear identification of the FO is the most important initial step for a successful percutaneous procedures of TN. However, accessing the FO with C-arm guidance is very challenging even for experienced pain physician. A recent study suggested the H-figure landmark to easily identify the FO [7]. According to their study, the two vertical lines of the H-figure are the medial border of the

mandible and the lateral edge of the maxilla, and the superior line of petrous ridge of temporal bone as the horizontal line. In addition, they suggested that the medial end of the temporomandibular joint (TMJ) is a very useful fluoroscopic landmark to identify the superior line of the petrous ridge of temporal bone and to aid in optimizing the FO view [7]. When the medial end of the TMJ is located within the mandibular notch (located between the medial and lateral border of the mandibular ramus), the FO is positioned very close to the midpoint of the H-figure. [7]. Previous study also demonstrated that the mandibular angle and the occipital cortex line as anatomic landmarks to facilitate the FO visualization [8].

For the successful percutaneous procedures using trans-oval method, the FO should be the most central point with maximum visualization. Proper axial and lateral oblique angulation of the C-arm is essential to better visualize the FO within the H-figure. However, so far, no study has demonstrated practical fluoroscopic landmark for the proper angulation of C-arm for better visualization of FO during RFT of TN.

The purpose of this study was to verify whether the medial end of the temporomandibular joint and the distance between the mandibular angle and the occipital inner line can be used as fluoroscopic landmark to determine the proper angulation of the C-arm.

Methods

Patients

This study was performed in a retrospective manner after approval of our institutional review board (2021-06-025). Patients of TN who had received a RFT from May 2019 to May 2021 were included. Diagnosis of TN was performed according to the criteria of the International Classification of Headache Disorder-III (2018) [9]. Patients who did not have successful outcome after fluoroscopic guided RFT and patients whose fluoroscopic images did not include the medial end of TMJ or mandibular angle and occipital inner line were excluded.

Identification and analysis of TN patients who had received a RFT were performed using a program of Clinical Data Warehouse v 2.5 (CDW, Planit Healthcare, Seoul, Korea). The search word that we used with the CDW for analysis was “radiofrequency thermocoagulation of gasserian ganglion”.

RFT procedure

Informed consent was obtained from patients before the procedure of RFT.

For proper visualization of FO, we used the H-figure ap-

proach suggested by He L, et al [7]. Patients were placed in supine position with their head assisted by a 10 cm pillow and their neck extended 30°- 40°. The initial C-arm axial oblique angulation was set at 20° caudally and the lateral oblique angulation was set at 15°. After the angulation, apparent H-figure could be obtained. The two vertical lines of the H-figure is the medial border of the mandible and the lateral edge of the maxilla, and the superior line of petrous ridge of temporal bone as the horizontal line (Fig 1A, B). When the H-figure was identified clearly, the lateral oblique angulation was adjusted properly so that the FO was located at the central point of the H-figure. At this position, the axial oblique rotation was adjusted to obtain the most clear and maximum view of the FO, and the C-arm images containing the best FO images were saved.

During the procedure of RFT, light sedation was maintained with intravenous midazolam at 0.02 mg/kg and sufentanil 5 µg, so that the patient could respond properly during electrical stimulation. Patient was monitored with electrocardiography, blood pressure, and pulse oximetry. Facial mask was applied to supply oxygen (3 L/min). Sterile skin draping was done at the painful side of face. Skin entry was done at 2–3 cm lateral to the angle of the mouth. A radiofrequency cannula of 22-gauge, 10-cm, and 2 mm or 5 mm active tip was used. After confirming the clear visualization of the FO, the cannula was inserted in a coaxial manner into the fluoroscopic beam towards the FO. The final depth of the needle was confirmed in a lateral view with the tip located around the clivus. Once the proper cannula position was verified with C-arm, the electrical stimulation of 0.1 V at 50 Hz frequency was in concordance with the location of the pain. The final position of the cannula tip was modified minutely, according to the effect of the stimulation (Fig 2A, B). After successful concordant electrical stimulation in the painful area, RFT was performed at 75°C for 60 seconds for one or two times.

Analysis of fluoroscopic FO images

Fluoroscopic FO images that were saved during RFT were analyzed. To include the best FO images, FO images should meet two conditions; first, the position of FO should be the most central point within the H-figure. Second, the view of FO should demonstrate the maximum visualization. Maximum visualization of FO was defined according to the maximal short axis to long axis ratio of the FO. Since the FO shows round oval shape, the vertical and transverse diameter correspond to the short and long axis, respectively (Fig 3A, B). The selection of image which showed maximum visualization of

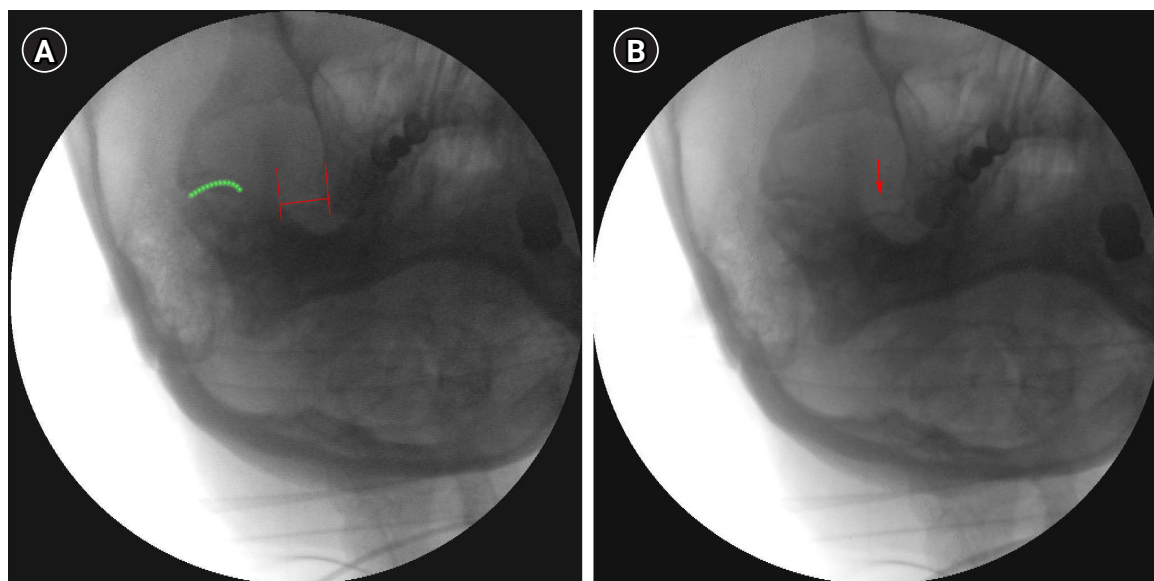


Fig. 1. Fluoroscopic landmark of the H-figure to identify the foramen ovale (FO). (A) The two vertical lines of the H-figure are the medial border of the mandible and the lateral edge of the maxilla, and the superior line of petrous ridge of temporal bone as the horizontal line. (B) The C-arm view of the FO. The red arrow indicates the FO. Temporomandibular joint is pointed out by greenish arch.

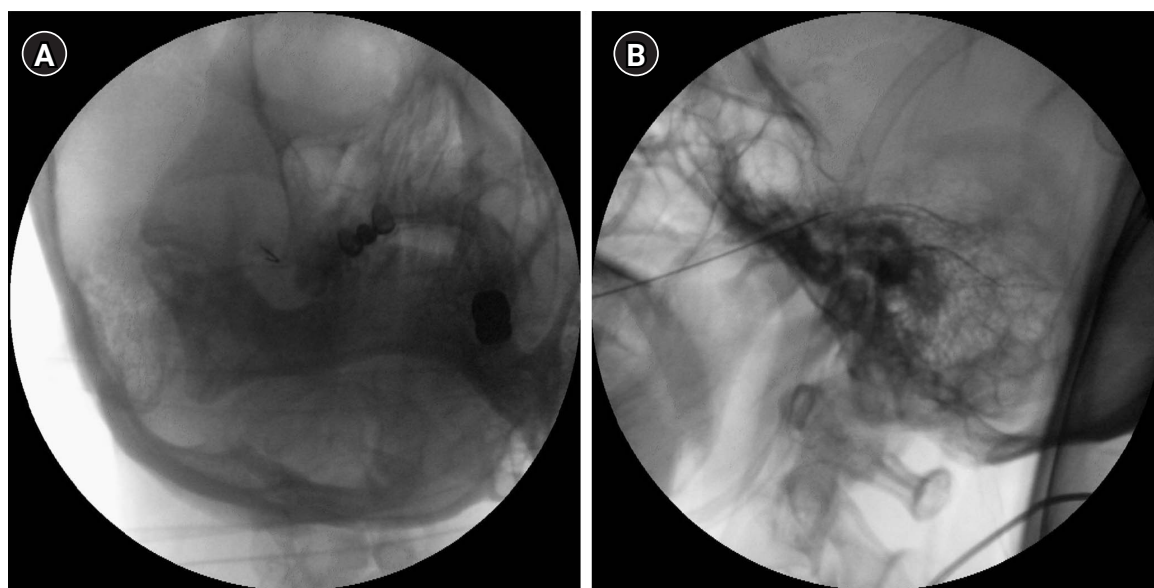


Fig. 2. Final penetration of the foramen ovale (FO) with the H-figure. (A) The cannula is approaching the FO with tunnel view method. (B) Lateral image showing the position of cannula tip indicating the clival line.

FO was determined by two pain physicians who had more than 5 years experience in gasserian ganglion RFT.

To evaluate the first condition above, proper lateral oblique rotation should be adjusted. As a fluoroscopic landmark to guide a proper lateral rotation of the C-arm, the position of the medial end of TMJ was analyzed in relation to the mandibular notch when the FO was moved to the medial, central,

and lateral side of the H-figure (Fig 4A-C).

To evaluate the second condition above, proper axial oblique rotation should be adjusted. As a fluoroscopic landmark to guide an axial rotation of the C-arm, the vertical distance between the mandibular angle and the occipital inner line was measured. We analyzed the vertical distance between the mandibular angle and the occipital inner line when the

FO was barely visible, better visible, and the best visible (Fig 5A-C).

All the analysis of the saved fluoroscopic FO images was performed using INFINITT PACS M6 (INFINITT Health care, Seoul, Korea).

Statistics

The data are presented as the mean (SD).

Results

Fifty-five images of the FO, for cases that showed successful pain reduction after RFT of gasserian ganglion, were analyzed. All the 55 images demonstrated the H-figure. Among them, only 50 images of the FO met the two pre-analysis conditions; 35 female and 15 male TN patients. Fluoroscopic landmark of lateral oblique angulation

When the FO was located at the most central point within

the H-figure, the medial end of TMJ was always located within the mandibular notch. All fifty images of the FO showed the medial end of TMJ located within the mandibular notch (Fig 4B). However, when the FO was too close to the medial vertical line of the H-figure, the medial end of TMJ was located to the medial point of the mandibular notch (Fig 4A). When the FO was too close to the lateral vertical line of the H-figure, the medial end of TMJ was located to the lateral point of the mandibular notch (Fig 4C). The FO was always found in the same horizontal line of the TMJ (Fig 4A-C).

Fluoroscopic landmark of axial oblique angulation

The maximum view of the FO was defined when the FO showed maximal short axis to long axis ratio. As guidance to adjust the degree of axial angulation, the vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line was evaluated. The vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line was widened when the axial oblique rotation was directed toward the caudal side. When the mandibular angle and occipital inner line was nearly overlapped (axial 10°), the FO was barely visible (Fig 5A). When the axial oblique rotation was directed more toward the caudal side (axial 15°), the FO was better visible (Fig 5B). When the axial oblique rotation was further directed toward the caudal side (axial 25°), the FO was best visible and the vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line was 20.04 (5.1) mm (Fig 5C).

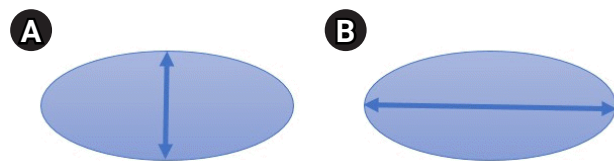


Fig. 3. Illustration showing short (A) and long axis (B) of the foramen ovale.

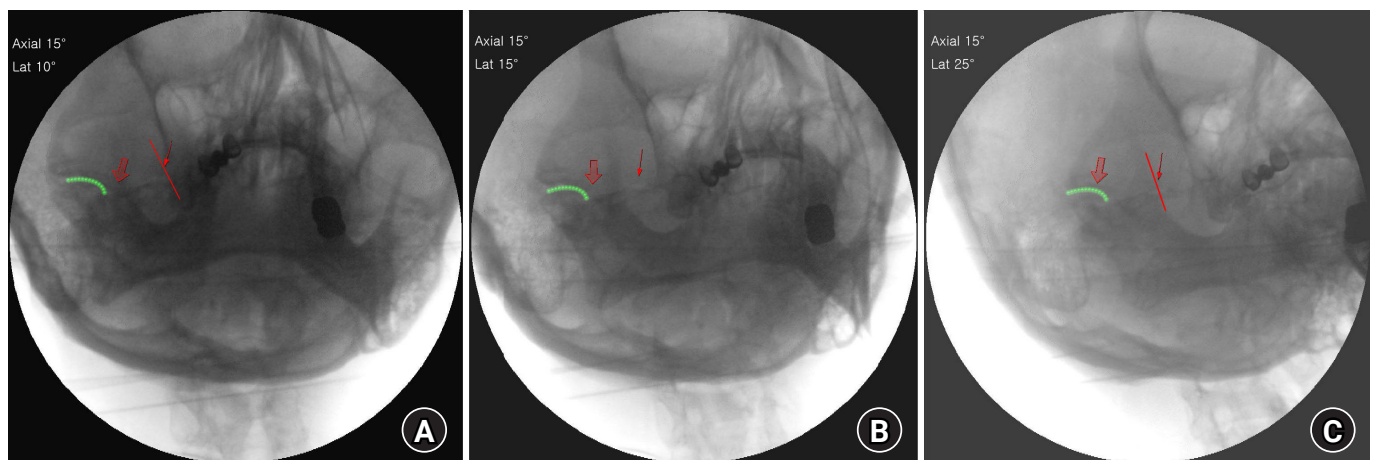


Fig. 4. Fluoroscopic view of the foramen ovale (FO) for optimizing the lateral oblique angulation. (A) The FO (red arrow) is too close to the medial end of the H-figure, this means that C-arm is over-rotated to medial side. Notice that the medial end of temporomandibular joint (TMJ, greenish arch) is medial to the mandibular notch. (B) The FO (red arrow) is located at midpoint between the medial and lateral line of the H-figure, this means that C-arm angle is appropriate. Notice that the medial end of TMJ (greenish arch) is within the mandibular notch. (C) The FO (red arrow) is too close to the lateral end of the H-figure, this means that C-arm is over-rotated to lateral side. Notice that the medial end of TMJ (greenish arch) is lateral to the mandibular notch.

Discussion

The trans-oval technique is an essential step for the successful procedure of glycerol rhizolysis, balloon compression, and RFT of gasserian ganglion for the treatment of TN. Unclear visualization of the FO can lead to unwanted puncture of the other foramina at the skull base or damage of important neurovascular structure [6]. The clear identification of the FO is very important for successful procedure. However, such step was challenging and time consuming.

The H-figure method to facilitate the visualization of the FO has demonstrated an advantage in reducing fluoroscopic shots and procedure time compared to the traditional approach [7]. Previous study suggested improved visualization of the FO using CT or 3-dimensional CT reconstruction. However, such methods required higher radiation exposure to the patient and medical staff [8,10].

To adjust a proper degree of lateral and axial oblique rotation for the visualization of FO, we used a relative location of the neighboring structure. The relative location of the medial end of TMJ was used to determine the degree of lateral rotation. For the beginners of RFT, identifying joint structure might be easier than identifying the FO. Although the FO was shown up within the H-figure, one might not notice the appearance of FO. However, if the medial end of TMJ is seen within the mandibular notch, it means that the FO is present

within the H-figure.

Another advantage of using the medial end of the TMJ is that the FO is always located in the same horizontal line as the TMJ. This relationship is beneficial since TMJ is a very useful fluoroscopic landmark to identify the superior line of the petrous ridge of the temporal bone [7]. If a pain physician encounters a difficulties in locating the FO, one should draw a horizontal line from the TMJ towards the medial direction and the FO could be found easily within that horizontal line.

The vertical distance between the mandibular angle and the occipital inner line was used to determine the degree of axial oblique rotation. As a novel method of locating the FO, overlapping the mandibular angle and the occipital cortical line with 15° lateral oblique rotation demonstrated clear visualization of the FO [8]. However, when the mandibular angle and the occipital cortical line was overlapped, we could barely identify the FO. The distance between the mandibular angle and occipital inner line should be widened enough, to at least 20 mm to obtain a maximum view of the FO. We thought that using the mandibular angle and occipital inner line is a practical fluoroscopic landmark since those structures are easily identifiable by the beginners of RFT.

Positioning FO within the H-figure and subsequent obtaining the best optimized view of the FO is a highly dynamic adjustment process based on the location of the neighboring structure. Optimizing the view of the FO according to a pre-

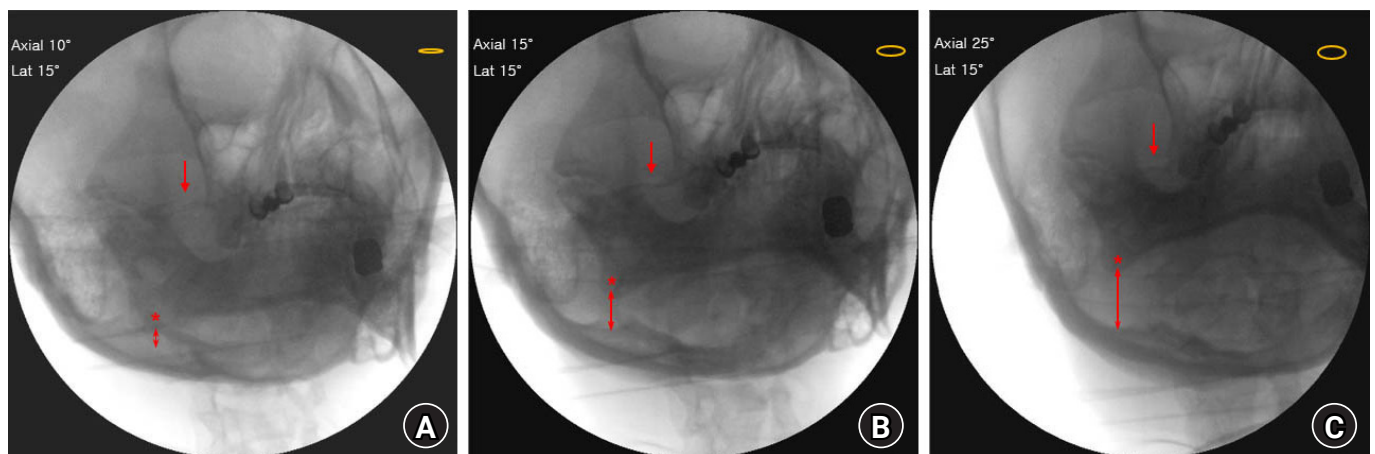


Fig. 5. Fluoroscopic view of the foramen ovale (FO) for optimizing the axial oblique angulation. (A) The FO (red arrow) is barely seen. Notice that the mandibular angle (asterisk) and occipital inner line is nearly overlapped. The visualized FO (yellow oval) is illustrated in the right upper corner of this image (B) The FO (red arrow) is better visualized after adjustment of axial oblique angulation toward more caudal direction than the angulation of (A). Notice that the vertical distance between the mandibular angle (asterisk) and occipital inner line is wider than the distance of (A). The visualized FO (yellow oval) is illustrated in the right upper corner of this image. (C) Further adjustment of axial oblique angulation toward caudal direction resulted in more optimized view of the FO (red arrow) than the FO of (B). Notice that the vertical distance between the mandibular angle (asterisk) and occipital inner line is wider than the distance of (B). The visualized FO (yellow oval) is illustrated in the right upper corner of this image.

determined fluoroscopic angle is inaccurate since significant variations might exist among individuals [7,11].

There are some limitations to this study. First, the number of included fluoroscopic images was relatively small. Further analysis with larger numbers of fluoroscopic images is required.

Second, we evaluated the relative location of the neighboring structure of the FO in Asian people only. The fluoroscopic landmark in other racial groups might be different slightly due to different skull size. However, using a neighboring structure as a fluoroscopic landmark does not depend on fixed C-arm angulation. Rather, we suggested a practical and dynamic method to optimize the view of FO based on the neighboring structure. Third, we suggested TMJ medial end for the angulation of the lateral rotation. However, this method is hard to apply in patients who have poor fluoroscopic image of TMJ. Severe arthrosis or degenerative change of TMJ could provide poor image of TMJ.

In conclusion, the medial end of TMJ and the vertical distance between the mandibular angle and occipital inner line can be used as the fluoroscopic landmark to obtain the optimal view of the FO.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2016;147:570-6.e2.
2. Huibin Q, Jianxing L, Guangyu H, Dianen F. The treatment of first division idiopathic trigeminal neuralgia with radiofrequency thermocoagulation of the peripheral branches compared to conventional radiofrequency. *J Clin Neurosci.* 2009;16:1425-9.
3. Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.* 2006;6:153-60.
4. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20:107-14.
5. Koopman J, de Vries LM, Dieleman JP, Huygen FJ, Stricker BHC, Sturkenboom M. A nationwide study of three invasive treatments for trigeminal neuralgia. *Pain.* 2011;152:507-13.
6. Kaplan M, Erol FS, Ozveren MF, Topsakal C, Sam B, Tekdemir I. Review of complications due to foramen ovale puncture. *J Clin Neurosci.* 2007;14:563-8.
7. He L, Zhao W, Su PP, Guo G, Yue J, Ni J, et al. Novel fluoroscopic landmark to significantly facilitate the visualization of foramen ovale in treating idiopathic trigeminal neuralgia. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46:350-3.
8. Lee SH, Kim KS, Lee SC, Lee SY, Kim PO, Lee M, et al. A novel method of locating foramen ovale for percutaneous approaches to the trigeminal ganglion. *Pain Physician.* 2019;22:E345-50.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
10. Telischak NA, Heit JJ, Campos LW, Choudhri OA, Do HM, Qian X. Fluoroscopic C-arm and CT-guided selective radiofrequency ablation for trigeminal and glossopharyngeal facial pain syndromes. *Pain Med.* 2018;19:130-41.
11. He YQ, He S, Shen YX. Application of a new method of revealing foramen ovale under X-ray in radiofrequency ablation in the treatment of trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg.* 2011;25:674-6.

Received: February 20, 2023

Revised: April 18, 2023

Accepted: April 27, 2023

Corresponding Author:

DaeHyun Kim, MD, PhD

Department of Family Medicine, Keimyung
university School of Medicine, Dongsan
Medical Center, 1035, Dalgubeol-daero,
Dalseo-gu, Daegu, Korea

Tel: +82-53-258-4175

Fax: +82-53-258-4171

E-mail: dhkim@dsmc.or.kr

© 2023 Keimyung University School of Medicine

© 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 prop-
erly cited.

흡연자에서 폐결절의 특성

윤방부¹, 홍승완², 김대현², 하제철³, 정인성³

¹아산충무병원 가정의학과

²계명대 가정의학교실

³계명대동산병원 직업환경의학교실

Characteristics of Pulmonary Nodules in Current Smoker

BangBu Youn¹, Seongwan Hong², DaeHyun Kim², Jea Chul Ha³,
Insung Chung³

¹Department of Family Practice, Asan Chungmu Hospital, Asan, Korea

²Department of Family Medicine, Keimyung university School of Medicine, Daegu, Korea

³Department of Occupational and Environmental Medicine, Keimyung university School of
Medicine, Daegu, Korea

Lung cancer is the leading cause of death from cancer and the most effective way to reduce lung cancer mortality is early detection and treatment. The low-dose computed tomography (CT) can reduce the chances of lung cancer death, and used as screening test in several countries. Pulmonary nodules are a common finding in smokers, and differential diagnosis from cancer is a particularly important in lung cancer screening in smokers. We tried to find out the characteristics of lung nodules in patients who underwent smoker cancer screening. Data on low-dose lung CT findings and smoking counseling were collected for lung cancer screening patients for smokers conducted from January 2012 to June 2022. Out of a total of 1,320 patients, 1,101 had lung nodules. Lung nodules located in the right upper lobe were the most common at 30.5%, and lung nodules located in the right middle lobe were the least at 11.5%. Solid nodules were 97.3%, and ground-glass shadowing lesion was 2.4%. The average nodule size was 3.33 mm, and the largest was 43 mm. Compared to the previous test, 8.8% of the nodules were changed, and 1.8% of the total were suspected of cancer. The number of cessation patients interviewed was 138 (10.5%), and 98 were referred to smoking cessation clinics. This study shows that the lung nodule reporting rate is higher than overseas lung nodule reporting rate.

Keywords: Low-dose computed tomography, Pulmonary nodule, Smoking

Introduction

폐암은 국내에서 사망원인 1위인 질병이다[1]. 폐암으로 진단받은 사람의 5년 생존율은 평균 10~15% 정도이나, 1기에서 폐암이 발견된 환자의 완치율은 70%에 달한다[2,3]. 그러므로 폐암이 있는 환자에서 빠른 진단은 매우 중요한 과제라 할 수 있으나, 증상이 없이 잠복해 있는 경우가 많아 진단이 늦어지는 경우가 흔하다[4].

폐암의 조기진단에는 폐결절의 조기 확인 및 추적검사가 중요한 비중을 차지한다[5]. 전체 흉부 방사선 사진에서 폐결절이 발견될 확률은 500명 중 1명 꼴이나, 흉부 CT가 보급화 되면서 폐결절의 발견율은 매우 높은 속도로 증가하고 있다[6]. 증상이 없는 일반인을 대상으로 CT를 이용한 선별검사에서 폐결절은 8~51%로 보고되고 있으며[7], 결절 중 95% 이상은 양성으로 보고되고 있다[8].

폐결절은 흡연자에서 특히 악성의 위험이 높아, 흡연자에서의 폐결절의 조기 발견 및 관리가 폐암 사망율을 낮추는데 특히나 중요하다[9,10]. 국내에서도 2019년부터 국가 폐암 검진을 시행하고 있으며 만 54에서 74세 사이의 30갑년 이상의 흡연자를 대상으로 2년 마다 흉부CT, 객담 세포진 검사 또는 흉부X선 검사를 시행하고 있다[11].

이와 같이 폐결절의 발견 및 관리는 폐암의 조기진단 및 사망률 감소에 큰 비중을 차지하고 있다. 특히 흡연자에서의 폐결절의 특성을 알아보는 것은 향후 연구에 도움을 줄 수 있으며, 지역사회 보건에 중요한 과제라 할 수 있다. 이에 본 연구에서는 국내 흡연자에서의 폐결절의 특성에 대해 기술해 보고자 한다.

Materials and methods

본 연구는 일개 대학병원에서 2019년 1월부터 2022년 6월까지 국가암검진 시행자 중 폐암 선별검사를 저선량 흉부CT로 시행한 남성을 대상으로 시행하였으며, 폐암검진을 다수 시행한 수진자는 마지막 검사만 포함하였다. 국가 암검진 중 폐암 선별검사는 만 54세에서 74세를 대상으로 고위험군에서 2년마다 흉부CT, 객담 세포진 검사 또는 흉부X선 검사를 시행하며, 흡수년도에는 흡수년도 출생자, 짝수년도에는 짝수년도 출생자를 대상으로 시행하고 있다. 국가건강검진과 금연치료지원사업의 문진표 자료 중 30갑년 이상의 흡연자는 고위험군으로 분류하고 있다.

국가암검진 항목 중 나이, 성별, 결절의 개수, 결절의 위치, 크기, 결절의 성상, 결절의 특징, 직전검사와 비교한 변화 유무, 금연 상담 유무, 금연 의뢰 기관에 대한 자료를 수집하였다.

결절의 개수는 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 7개 항목으로 기입되어 있으며, 결절의 위치는 우상엽, 우중엽, 우하엽, 좌상엽, 좌하엽의 총 5가지 항목으로 기입되어 있다. 결절의 성상은 '고형', '부분고형', '간유리형', '흉막 주변 결절'의 4가지로 분류가 되어 있으며, 결절의 특징은 Lung-RADS 분류 시스템 상 4A 이상일 경우 '폐암 시사소견', 이외의 경우 '양성 결절 시사 소견' 또는 '해당 없음'으로 분류가 되어 있다. 변화 유무는 이전 검사가 있을 경우에 한하여 결절의 변화 여부가 기입되어 있으며, 금연 의뢰기관의 경우 '같은 병원의 금연 클리닉', '다른 병원의 금연 클리닉', '보건소', '금연 콜 센터', '금연캠프'로 구분되어 있다.

본 연구는 계명대 동산병원 연구윤리위원회 승인을 받았다(2022-06-047). 각 문항의 결과를 평균, 표준편차, 백분율을 이용하여 정리하였다. 자료 정리는 IBM SPSS Statistics ver. 27.0(IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

Results

2019년 1월부터 2022년 6월까지 총 수진자는 1,320명이었으며,

이중 여성 수진자는 12명이었다. 폐암 선별 검사를 2회 시행한 수진자는 98명, 3회 시행한 수진자는 1명이었다. 데이터가 없는 수진자는 52명으로, 최종 1,256명이 본 연구에 포함되었다.

나이는 평균 63세였으며 53세부터 77세 까지의 분포를 보였다. 이전에 촬영한 흉부CT검사가 있어 비교가 가능한 수진자는 213(17.0%)명이었다.

결절이 하나 이상인 수진자는 1,001명으로 전체의 79.7%였다. 결절의 갯수가 1개인 수진자는 253(20.1%)명, 2개 168(13.4%)명, 3개 151(12.0%)명, 4개 100(8.0%)명, 5개 71(5.7%)명, 6개 이상은 258(20.5%)명이었다. 개개인별로 가장 큰 결절의 크기가 10 mm 초과하는 수진자는 44(3.5%)명, 7~10 mm가 82(6.5%)명, 4~6 mm가 393(31.3%)명, 4 mm 미만인 498(39.6%)명이었다(Table 1).

발견된 결절은 총 3,345개였으며, 결절의 평균 크기는 3.33 mm였으며 가장 큰 결절은 43 mm였다. 위치는 우상엽 결절이 1,016(30.4%)개로 가장 많았으며 좌상엽 755(22.6%)개, 좌하엽 600(17.9%)개, 우하엽 586(17.5%)개, 우중엽 388(11.6%)개 순이었다.

결절의 특성은 고형질이 3,250(97.2%)개로 대다수를 차지하였으며, 간유리양 결절이 82(2.5%)개, 부분적 고형질이 12(0.4%)개였다. 악성 가능성이 있다고 판정된 결절은 59개였다. 그중 53개(89.8%)가 고형질이였으며, 6개(10.2%)는 부분적 고형질, 간유리양 결절에서는 악성 가능성 판정을 받은 결절은 없었다.

크기가 10 mm 넘어가는 결절은 총 41개였으며, 그중 악성 가능성 판정을 받은 결절이 22개였다. 크기가 4 mm 이하인 결절에서는 악성 가능성 판정을 받은 결절은 없었다.

이전에 시행한 흉부CT 검사가 있어서 비교가 가능했던 결절은

Table 1. Characteristics pulmonary nodule (N = 1,256)

Variables	
Age	63.5 ± 5.52
Prior chest CT scan present, n (%)	213 (17.0)
Number of nodules, n (%)	
None	255 (30.3)
1	253 (20.1)
2	168 (13.4)
3	151 (12.0)
4	100 (8.0)
5	71 (5.7)
6 or more	258 (20.5)
Size of largest nodule, n (%)	
Less than 4 mm	498 (39.6)
4~6 mm	393 (31.3)
7~10 mm	82 (6.5)
More than 10 mm	44 (3.5)

Data are represent mean ± standard deviation or number (%). % represents the fraction of a column in the table.

총 784개였으며, 그중 변화가 있었던 결절은 71개, 변화가 없는 결절은 713개였다. 이전 검사에 비해 변화가 있는 결절 중 23.7%가 악성 가능성을 보고하였다(Table 2).

전체 검사자중 금연 상담을 시행한 자는 137명이었다. 금연 클리닉으로 연계된 사례는 81례였으며, 양성 추정 결절 군에서는 65례, 악성 추정 결절 군에서는 3례가 의뢰되었다(Table 3).

Discussion

폐결절은 일반인에서도 흔하지만 크기와 특성에 따라 악성도의 가능성을 시사하는 중요한 소견이다. 저선량 흉부CT가 무증상의 폐암을 발견하는데 기여를 한 이후로 여러 연구를 통해 일반인에서

의 폐결절의 보고율은 5~59.7% 정도이며, 흡연자에서는 43~73.7%로 보고된 연구가 있다.[5,12-14]. 본 연구에서는 흡연자에서의 폐결절의 관찰율이 79.7%로, 매우 높았다. 통계청(www.kostat.go.kr)에 따르면 국내에서의 폐암 진단 및 사망이 계속 늘어나고 있으므로 국내 흡연자에서의 높은 폐결절 검출율의 원인에 대한 연구가 필요할 것이다.

선암종이나 편평세포 암종, 소세포 암종 또는 전이와 같은 폐암은 모두 양성 병변과 유사하거나 동일한 영상학적 특징을 가질 수 있는 것으로 알려져 있다[15]. 일반적으로 결절은 고형, 부분 고형, 간유리양과 같은 형태학적인 특성으로 분류되며, 주관적인 표현이 있기 때문에 평가자 간의 편차가 있을 수 있다. 본 연구에서는 97.2% 결절이 고형으로 나타났으며 그 다음으로 간유리 결절이

Table 2. Characteristics of nodule according to malignant suspicious

Variables	Malignant suggestive (N = 59)	Benign suggestive (N = 3,286)	p-value
Locations, n (%)			0.066
RUL	18 (30.5)	998 (30.4)	
RML	1 (1.7)	387 (11.8)	
RLL	12 (20.3)	574 (17.5)	
LUL	13 (22.0)	742 (22.6)	
LLL	15 (25.4)	585 (25.4)	
Characteristic of nodule, n (%)			0.000
Solid	53 (89.8)	3,197 (97.3)	
Partially solid	6 (10.2)	6 (0.2)	
GGO	0 (0.0)	82 (2.5)	
Size of nodule, n (%)			0.000
Less than 4mm	0 (0.0)	2,502 (76.1)	
4~6 mm	4 (6.8)	705 (21.5)	
7~10 mm	33 (55.9)	60 (1.8)	
More than 10 mm	22 (37.3)	19 (0.6)	
Changes compared to the past examination, n (%)			0.000
Yes	14 (23.7)	57 (1.7)	
No	0 (0.0)	713 (21.7)	
Not applicable	45 (76.3)	2,515 (76.6)	

P-values are analyzed by Fisher's exact test. % represents the fraction of a column in the table. RUL, right upper lung; RML, right middle lung; RLL, right lower lung; LUL, left upper lung; LLL, left lower lung; GGO; ground glass opacity.

Table 3. Characteristics according to malignant suspicious

Variables	All (N = 1,256)	Malignant suggestive (N = 56)	Benign suggestive (N = 944)	None (N = 256)	p-value
Age	63.5 ± 5.52	65.9 ± 5.83	63.6 ± 5.53	62.6 ± 5.22	0.000
Cessation counseling, n (%)	137 (10.9)	6 (10.7)	111 (11.8)	20 (7.8)	0.199
Consult to cessation, n (%)					
Smoking cessation clinic	39 (3.1)	3 (5.4)	28 (3.0)	8 (3.1)	0.025
Public Health Care Center	17 (1.4)	0 (0.0)	15 (1.6)	2 (0.8)	0.192
Smoking cessation call center	10 (0.8)	0 (0.0)	9 (1.0)	1 (0.4)	0.183
Others	15 (1.2)	0 (0.0)	13 (1.4)	2 (0.8)	0.192

p-values are analyzed by analysis of variance or Fisher's exact test. % represents the fraction of column in the table.

2.5%를 차지하였다. 부분적 고형의 빈도는 본 연구에서 12(0.4%)개가 발견되었으며, 그중 6개가 악성 가능성이 있는 것으로 보고되었으며, 다른 연구에서도 부분적 고형에서 악성 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다[13].

폐결절에서 악성의 위험도를 측정하는 가장 중요한 특징 중 하나는 크기이며, 4 mm 미만의 크기에서는 악성화 가능성이 매우 낮으며, 4-6 mm 크기의 결절에서의 악성 가능성은 0.5%, 7-10 mm에서의 악성 가능성은 1.7%로 보고 되고 있다[16]. 본 연구에서는 양성으로 추정된 결절 중 4 mm 이하의 결절은 76.1% 였으며, 4-6 mm의 폐결절은 21.5%, 7-10 mm의 결절은 1.8%, 11 mm 이상의 폐결절은 0.6% 였다. 악성 가능성이 높은 것으로 보고된 결절은 크기가 커질수록 증가하는 경향을 보였다.

금연 클리닉으로 연계된 사례는 양성 추정 결절 군에서는 65(6.8%)례가 의뢰되었으며, 악성 추정 결절 군에서는 3(5.4%)례가 의뢰되었다. 악성 추정 결절 군에서는 호흡기내과로 먼저 의뢰가 이루어져, 금연 치료에 대한 연계가 줄어들 것으로 추정되나 전체적으로 소수의 케이스만이 금연 치료로 연계가 되었으며, 좀더 금연 클리닉으로의 연계를 높일 방안을 강구하는 노력이 필요한 것으로 보인다. 상담 당시에는 연계를 거절하였다가 추후에 자력으로 인근의 보건소를 방문하였을 가능성도 있으나 일단 상담에서 바로 연계가 잘 안되는 것은 지역사회 흡연율에 부정적인 영향을 미칠 것이다.

본 연구의 제한점은 결절분류시스템(Lung-RADS)으로 판독한 사례가 많지 않았다는 점과, 일개 삼급 종합 병원 내원자를 대상으로 하여 일반화가 어렵다는 점이 있다. 40년 이상의 흡연자를 대상으로 시행한 폐암 선별 검사에서 폐결절의 특성에 대해 알아보았다. 흡연행태에 따른 건강행동의 차이를 고려하여 적절한 금연 상담이 필요할 것이다[17]. 해외에서의 폐결절의 보고율에 비하여 본 연구에서는 폐결절의 보고율이 상회하는 것으로 나타나 국내 흡연자의 관리가 더욱 필요할 것으로 사료되며, 금연 클리닉으로의 연계 또한 더욱 높일 방안이 필요할 것이다.

References

1. Statistics Korea. Cancer incidence and mortality. [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://www.index.go.kr/unity/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770.
2. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer: implications for screening. *Chest*. 1992;101:1013-8.
3. Yankelvit D, Hensch C. Lung cancer: small solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:9.
4. Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. *Thorax*. 2005;60:268-9.
5. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology*. 2002;222:773-81.
6. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123:89S-96S.
7. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132:94S-107S.
8. Wormanns D, Diederich S. Characterization of small pulmonary nodules by CT. *Eur Radiol*. 2004;14:1380-91.
9. Meza R, Jeon J, Toumazis I, Ten Haaf K, Cao P, Bastani M, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:988-97.
10. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never-smokers. *J Clin Oncol*. 2007;25:472.
11. Ministry of Health and Welfare. National Cancer Screening Project. [cited 2022 Dec 22]. Available from: http://www.mohw.go.kr/react/policy/index.jsp?PAR_MENU_ID=06&MENU_ID=06300103&PAGE=3&topTitle.
12. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-5.
13. McWilliams A, Tammamagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369:910-9.
14. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, et al. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*. 2017;177:399-406.
15. Bartholmai BJ, Koo CW, Johnson GB, White DB, Raghunath SM, Rajagopalan S, et al. Pulmonary nodule characterization, including computer analysis and quantitative features. *J Thorac Imaging*. 2015;30:139-56.
16. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review. *JAMA*. 2022;327:264-73.
17. Youn BB, Hong SW, Kim DH. Health behaviors in combustible cigarette, heated tobacco users and quitters. *Keimyung Med J*. 2022;41:92-6.

Case Report

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):107-113
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00150>

Received: May 22, 2023

Revised: July 6, 2023

Accepted: July 11, 2023

Corresponding Author:

Ki Hong Kim, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Daegu Catholic University College of Medicine, 33,
Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu
42472, Korea

Phone: +82-53-650-4258

Fax: +82-53-650-4932

E-mail: gneuros@cu.ac.kr

A Rare Case of Malignant Solitary Fibrous Tumor on the Scalp

Kwang-Ryeol Kim, Ki Hong Kim

Department of Neurosurgery, Daegu Catholic University College of Medicine, Daegu, Korea

Solitary fibrous tumor (SFT) is an uncommon tumor that typically originates in the pleural cavity but may also be found in extra-pleura sites like the head and neck, spine, lungs, mediastinum, peritoneum, and pelvis. There are few reports of SFT of the scalp, and malignant SFT of the scalp appears to be so rare that only two cases of it were reported previously. A 47-year-old woman was admitted to our institution with a large, rapidly growing mass on the left parietal scalp. An analysis of her scalp condition and imaging findings of the mass revealed two different appearances between the superior and inferior halves; the scalp of the inferior half looked normal, but that of the superior half did not. Also, computed tomography findings of the mass confirmed different patterns between the superior and inferior halves. The mass with the abnormal superior half scalp was removed totally. The pathological diagnosis was malignant SFT, but the inferior mass was revealed to have a benign nature. The patient underwent prophylactic radiotherapy and experienced no local recurrence or distant metastasis at the final follow-up at 12 months. We present a third case of malignant SFT originating on the scalp and describe our clinical and surgical experience managing malignant SFT of the scalp.

Keywords: Malignancy, Scalp, Solitary fibrous tumor

Introduction

Solitary fibrous tumor (SFT) is an uncommon mesenchymal cell tumor that usually originates in the pleural cavity. However, extra-pleura sites of tumor origin include the head and neck, spine, lungs, mediastinum, peritoneum, and pelvis [1-5]. Although SFT has a generally benign nature, its variable clinical course encompasses local invasion and multiple metastases. The pathological characteristics of SFT include nodular spindle-cell proliferation, and specific immunoreactive stains are helpful for diagnosis. Among the various sites of origin, SFT originating from the scalp has been reported in 16 cases [6-9]. In contrast, malignant SFTs with a scalp origin are extremely rare, with only two cases reported in the literature [10,11].

We present a rare case of malignant SFT originating from the scalp, which appeared to be rapidly growing and huge. In this report, we describe our experience with the clinical presentation, imaging findings, pathological characteristics, and surgical outcome of malignant SFT of the scalp.

Case Report

A 47-year-old woman was admitted to our institution with a huge mass on the left parietal scalp. The patient had experienced a minor head trauma (collision with the edge of a table) five years prior, and her scalp had swelled at the time of injury. Over time, the swelling of the scalp decreased slightly, but did not resolve completely, and a scalp mass persisted for a few months. She report-

ed that the scalp mass had been growing very slowly until recently. The patient stated that the scalp mass was initially a dome-shaped mass measuring about 5 cm in size. Four months prior to the current presentation, however, the lesion had started to rapidly increase in size. Upon examination, the mass appeared to have a cylindrical shape in the vertical direction. The maximum size of the mass was about $8 \times 7 \times 11$ cm grossly, and it was hard, smooth, painless, and not tender on palpation. There was no abnormal pulsation on the scalp over the mass. The surface of the scalp was divided into superior and inferior halves according to differences in appearance (Fig. 1). The superior half of the scalp appeared to be very thin and pale, with no hair. There were many dilated vessels and disruptions of the normal epidermal layer and ulceration. Conversely, the inferior half of the scalp had a normal appearance with hair, hair follicles, and normal coloring. The patient did not have a previous history of infection. No focal neurologic deficit was found. The laboratory values of the patient were within normal ranges.

Computed tomography (CT) imaging demonstrated that the mass was well circumscribed with heterogeneous density on non-enhanced images, and the size of the mass was about 10.6 cm in height and 7.4×6.5 cm in diameter. The enhanced pattern of the mass was different between the superior and inferior halves of the scalp (Fig. 2). The inferior portion of the mass included a heterogeneous but well-enhanced lesion on the peripheral portion with a less-enhanced central portion. The superior half of the mass was less enhanced compared to the inferior half.

perior half of the mass was less enhanced compared to the inferior half and had a low density of the central portion. The left parietal bone attached under the mass showed wide bony erosion but no bone invasion. The thickness of the inferior half of the scalp was the same as that of the normal skull. However, the superior half of the scalp was very thin due to compression by a huge mass. There was no intracranial lesion, such as local invasion or a metastatic mass. To assess the patient for systemic disease, positron emission tomography was



Fig. 1. Different appearance of the superior and inferior halves of the scalp. The superior half of the scalp was pale with no hair, many dilated vessels, disruptions of skin and ulceration. The inferior half of the scalp had a normal appearance.

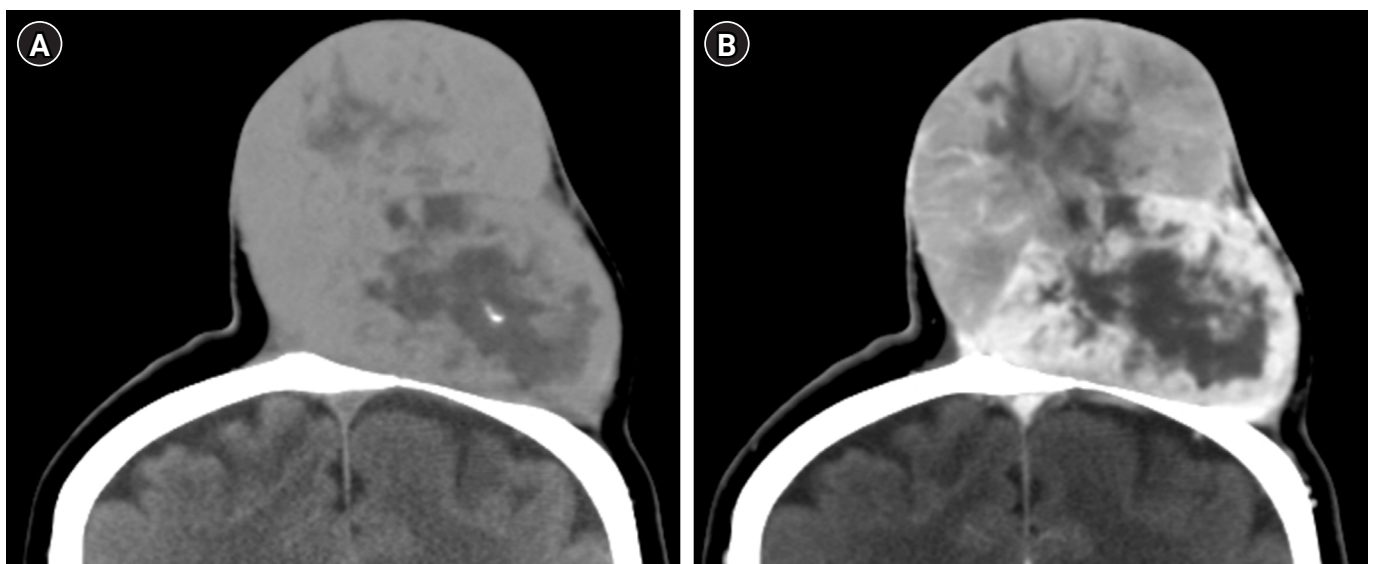


Fig. 2. Different enhanced pattern of the superior and inferior mass on non-enhanced (A) and enhanced (B) coronal computed tomography image. A heterogeneous but well-enhanced lesion on the peripheral portion with a less-enhanced central portion of the inferior portion of the mass. The superior half of the mass was less enhanced compared to the inferior half.

performed and demonstrated no other uptake lesions throughout the body.

Surgery was performed under general anesthesia with the patient in the supine position with neck flexion. An incision was created between the abnormal superior and normal inferior scalp margins to remove the abnormal scalp with the superior half of the mass. After a circumferential incision of the scalp was made, the superior portion of the mass was easily detached from the inferior mass and removed together with attached abnormal scalp skin in a single piece (Fig. 3A). The remaining inferior portion of the mass was adhered to the scalp by a fibrotic tissue layer but was well-demarcated, and we easily dissected it from the scalp without any evidence of invasion of surrounding tissue (Fig. 3B). The frozen section of a superior portion of the mass revealed a malignant tumor with suspicion of SFT. The left parietal bone was very thin but had clear margins and no invasion. After removal of the entire mass, there was a scalp defect of the same size as the mass. The defect was closed by a plastic surgeon using remnant normal inferior scalp tissue that had been overlying the removed mass.

The final pathologic report was malignant SFT. A pleomorphic spindle-cell proliferation with branching and hyalinized “staghorn”-shaped blood vessels in variable collagenous stroma was revealed by microscopic examination (Fig. 4). CD34 and vimentin were positive in immunohistochemical stains. However, desmin, smooth muscle actin, S-100, myogenin,

CD99, and myo D1 were negative. The inferior and superior portions of the mass have different features: the well-enhanced inferior mass had a benign nature with a hypocellular appearance and fewer pleomorphic cells, while the less-enhanced and superior mass displayed malignant features with a hypercellular nature, high mitotic figure (> 10 mitoses/10 high-powered fields), and areas of necrosis.

We delivered prophylactic radiotherapy (radiation dose, 60 Gy/30 fx) to the operation field at four weeks after resection. At the final follow-up of 12 months, there was no local recurrence or intracranial metastasis on magnetic resonance imaging (MRI) (Fig. 5).

Discussion

SFT was first reported as a pleural tumor in 1931 by Klemperer and Rabin [12]. The etiology of SFT is unclear but is thought to originate from mesenchymal cells [13]. Hemangiopericytoma, which is a tumor also with a mesenchymal origin, was considered a distinct neoplasm previously [14]. However, SFT and hemangiopericytoma were combined and reclassified as the same entity (SFT/hemangiopericytoma) in the 2016 World Health Organization classification. Contrary to recognizing that SFT is a pleural neoplasm initially, it can arise at various sites, such as head and neck, spine, lungs, mediastinum, peritoneum, pelvis, genitourinary system, skin, and liver [1-5,15,16]. Almost all SFT cases are benign, but

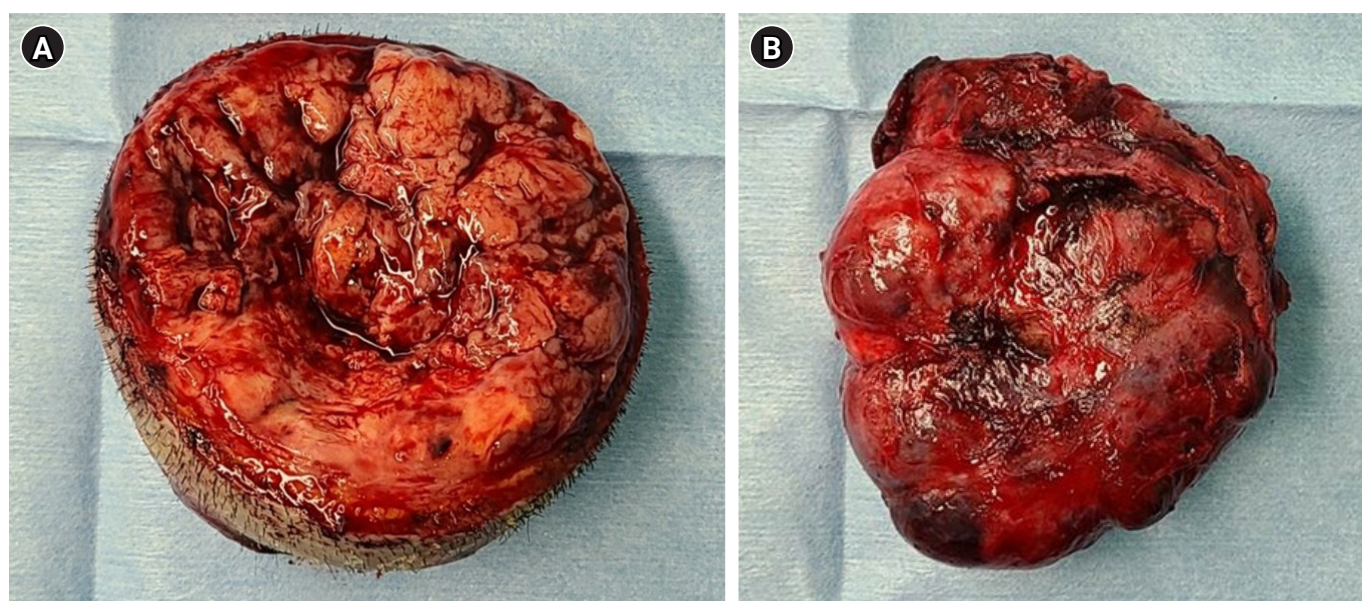


Fig. 3. The resected superior portion of mass with abnormal scalp (A). Well-demarcated inferior portion of the mass (B).

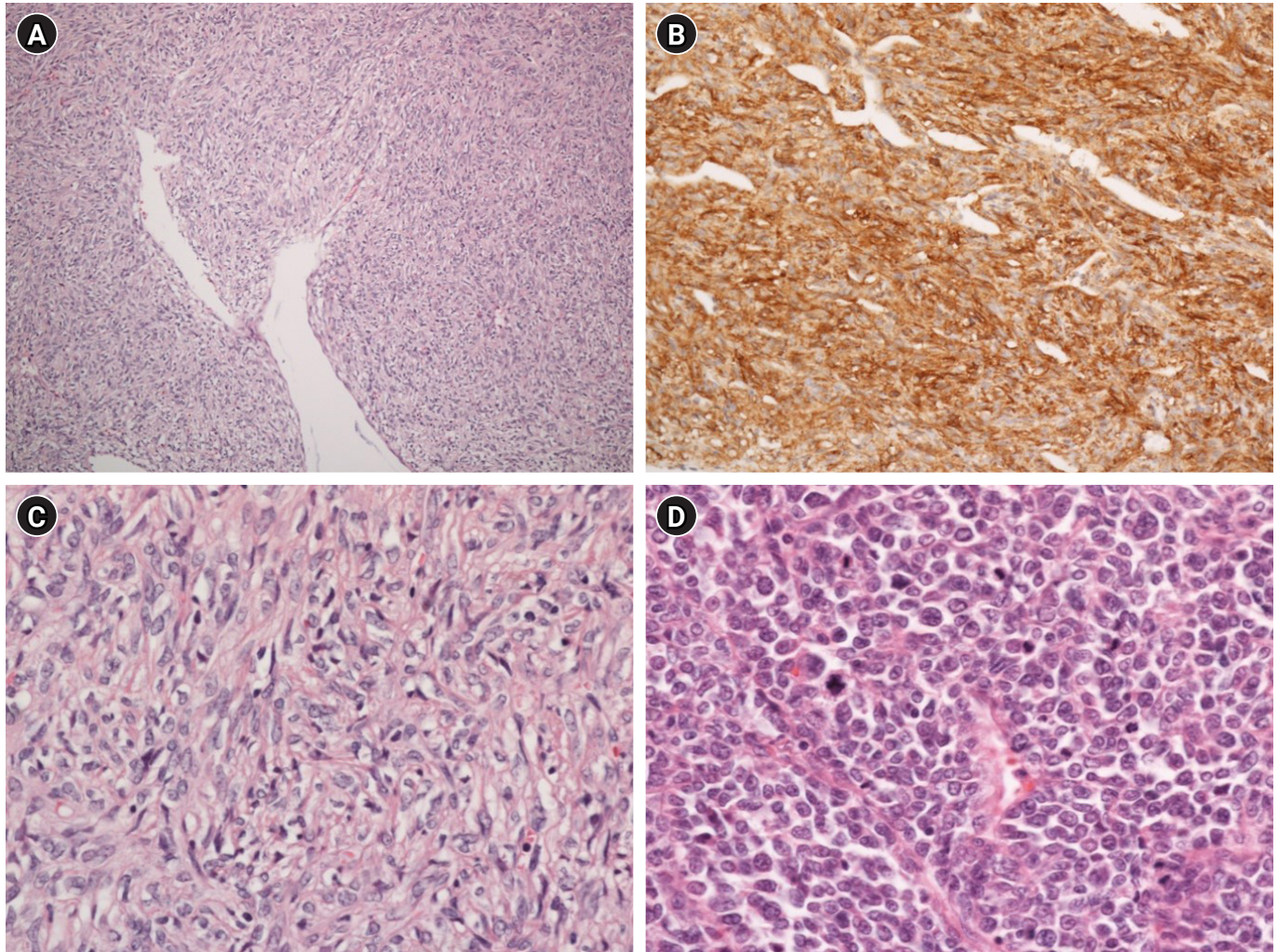


Fig. 4. A pleomorphic spindle-cell proliferation with branching and hyalinized "staghorn"-shaped blood vessels in variable collagenous stroma (HE stain, x 100) (A). Positive CD34 in immunohistochemical stains (B). A hypocellular appearance and fewer pleomorphic cells in the inferior mass (HE stain, x 400) (C). A hypercellular nature and high mitotic figure (> 10 mitoses/10 HPF) (HE stain, x 400) (D).

about 6.5% of SFT cases are be malignant [17]. SFT with a scalp origin is very rare, with just 16 cases reported previously [6-9,18-21]. As with SFT at other sites, malignant SFTs of the scalp are rare, with just two cases reported. The first case was reported by Shirley et al. and presented a patient with a right parietal scalp mass that was resected completely and diagnosed as malignant SFT [11]. The second case was reported by Rabie et al. and involved a recurrent malignant SFT on the occipital scalp that was diagnosed as dermatofibrosarcoma after the first operation; however, the recurrent mass was diagnosed as malignant SFT [10]. To the best of our knowledge, our case is the third of malignant SFT of the scalp.

Histological characteristics of SFT are based on a "staghorn" pattern of branching vessels and spindle cell proliferation. Because of the difficult diagnosis of SFT by histologic features

due to morphological variation, immunohistochemistry staining is a valuable tool. SFT is stained for CD34, CD99, Bcl-2, and activator of transcription 6 (STAT6), with variable or negative stain for cytokeratins, smooth muscle actin, epithelial membrane antigen, desmin, and S100 [22]. Especially, STAT6 is a highly sensitive and specific marker for SFT diagnosis [23]. Malignant SFT could be distinguished from benign SFT using several factors including mitotic activity (> 4 mitoses/10 high-powered fields [HPF]), mass size > 5 cm, degree of cellularity, presence of immature and pleomorphic tumor cells, and hemorrhage and necrosis [24]. In our case, the pathological features of the inferior mass were low cellularity, few pleomorphic cells, and low mitotic activity. However, the superior mass had different pathologic features, such as high cellularity and > 10 mitoses/10 HPFs. So, both benign

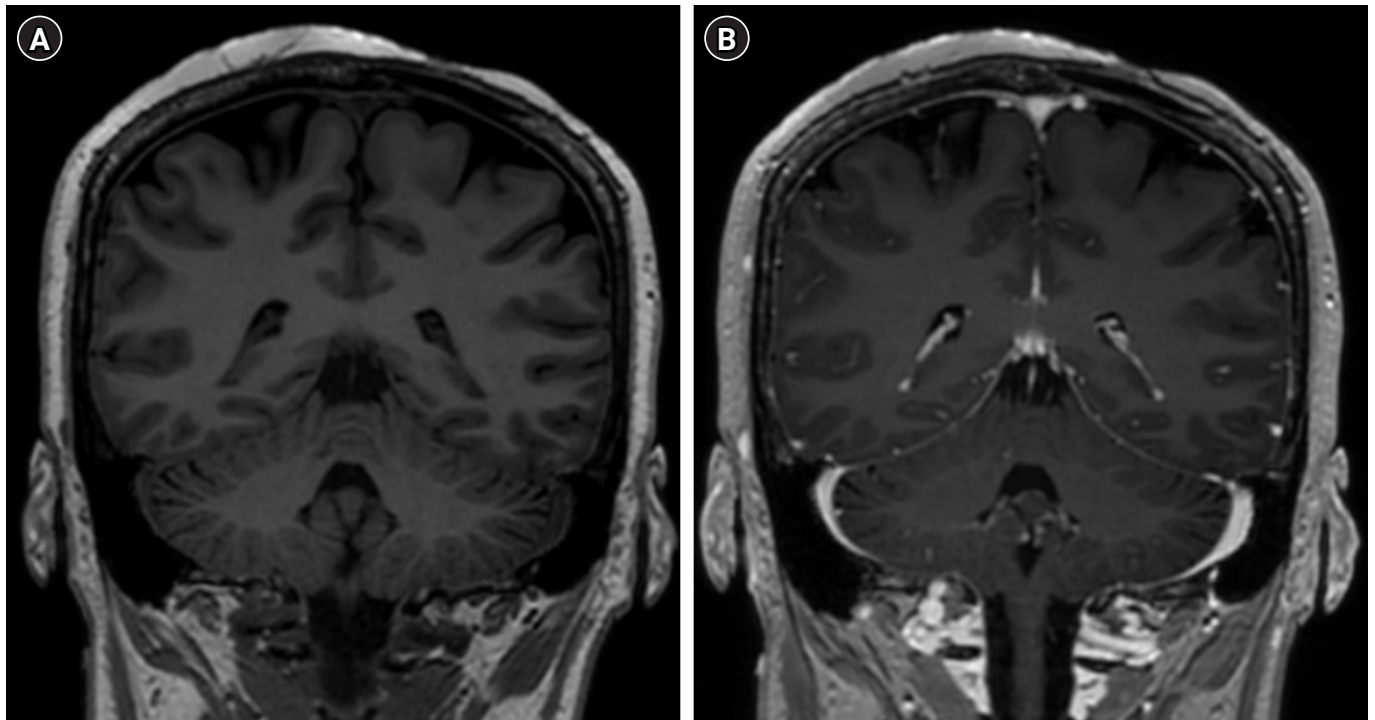


Fig. 5. Postoperative magnetic resonance imaging (MRI) at the follow-up 12 months. The MRI showed no abnormal enhanced mass lesion. Non-enhanced coronal image (A) and enhanced coronal image (B).

and malignant pathologies were observed in this single case. Scalp SFT clinically mimics lipoma and epidermoid cysts. Pathological differential diagnoses for malignant SFT on the scalp include dermatofibrosarcoma protuberans, synovial sarcoma, liposarcoma, and leiomyosarcoma [25,26]. Dermatofibrosarcoma protuberans is a rare soft tissue tumor located commonly on the trunk. The tumor usually involves the dermis and subcutaneous fat. Synovial sarcoma is a malignant tumor involving muscle and ligaments and presents in the arm and leg near the joints. Liposarcoma is a rare tumor originated from fatty tissue, usually in the abdomen or thigh. Leiomyosarcoma is a rare malignant tumor involving smooth muscles. It presents commonly in the intestines, stomach, and blood vessels. The radiologic findings of these malignant soft tissue tumors, which are uncommon on the scalp, are generally irregular with no well-circumscribed margin and frequent local invasion. However, differential diagnosis based on radiological findings was not found in the literature review.

There were no definite radiological findings of SFT on CT or MRI. In general, like other subcutaneous tumors, benign SFT is well-demarcated with a lobulated contour and usually presents with absence of local invasion. However, a malignant SFT has a not well-defined margin and usually demonstrates local invasion. In our case, the peripheral portion of the infe-

rior mass was diagnosed as benign SFT and the superior portion of the mass was diagnosed as malignant SFT pathologically. On CT imaging, the mass appeared entirely well-demarcated, but the peripheral portion of the inferior mass was only well-enhanced, and the central portions of the inferior and superior masses were not enhanced. The non-enhanced portion of the inferior mass had a connection to the superior mass at the upper border of the inferior mass. It may be that the superior mass was arising from the center of the inferior mass and grew upward to form the superior mass. On consideration of the clinical course of mass growth (rapid growth for four months after slow growth) and the difference between the inferior and superior halves of the scalp (the inferior half appeared normal due to slow growth of the mass, but the superior scalp was abnormal due to the fast-growing mass), the belief is that the superior mass was a malignant transformation from a benign inferior mass.

Treatment choices for malignant SFT include complete surgical resection. Meanwhile, adjuvant chemotherapy and radiotherapy of malignant SFT after surgical resection are controversial. Cox et al. suggested that complete resection of head and neck SFT with a clear margin does not require additional treatment and had a good prognosis [17]. Pisters et al. reported the good response to radiotherapy of malignant SFT with

> 50 Gy of radiation [27]. There are some reports about the benefits of chemotherapy for malignant SFT [28]. However, because of the lack of cases, the role of adjuvant therapy after surgical resection is not obvious. Yang et al. reported a recurrence rate of 11% and a metastasis rate of 33% [29]. There is also a report that the number of mitoses correlates with prognosis [30]. However, because of the few cases of malignant SFT and the lack of studies on SFT in general, it is difficult to determine the clinical prognosis, and long-term follow-up is necessary. In both previous cases of malignant SFT on the scalp, neither received adjuvant treatment. Although the follow-up durations were 18 and 6 months, respectively, no recurrence or distant metastasis was found. In our case, malignant SFT on the scalp was dissected easily with adjacent tissue to obtain complete resection, and we performed adjuvant radiotherapy. At the final follow-up at 12 months, there was no local recurrence or distant metastasis.

Malignant SFT of the scalp is an extremely rare tumor. To our knowledge, this is the third case of malignant SFT of the scalp. Complete surgical resection is the preferred treatment, while the role of adjuvant treatment is not obvious yet. To date, the number of studies is insufficient, and the follow-up period is typically short. A large number of patients and long-term follow-up are needed to determine the surgical results of malignant SFT of the scalp.

Ethics approval

This research was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Daegu Catholic University Medical Center (IRB No. CR-22-108). The patient provided written informed consent before enrollment.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Chung HR, Tam K, Han AY, Obeidin F, Nakasaki M, Chhetri DK, et al. Solitary fibrous tumors of the head and neck: a single-institution study of 52 patients. *OTO Open*. 2022;6:2473974X221098709.
2. Zhou Y, Chu X, Yi Y, Tong L, Dai Y. Malignant solitary fibrous tumor in retroperitoneum: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6373.
3. Hwang US, Kim SB, Jo DJ, Kim SM. Intramedullary solitary fibrous tumor of cervicothoracic spinal cord. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56:265-8.
4. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hasegawa F, Sano T, Hirohashi S. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol*. 1999;30:1464-73.
5. Chan JK. Solitary fibrous tumour--everywhere, and a diagnosis in vogue. *Histopathology*. 1997;31:568-76.
6. Mori S, Lezcano C, Miralflor AP, Busam KJ, Lee EH. Solitary fibrous tumor presenting on the scalp: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol*. 2018;45:557-60.
7. Kim JH, Kim DC, Lee R, Shin CH, Han YS, Chung SH, Paik SY. Myxoid solitary fibrous tumor on the scalp. *Arch Craniofac Surg*. 2017;18:269-72.
8. Omori Y, Saeki H, Ito K, Matsuzaki H, Tokita M, Itoh M, et al. Solitary fibrous tumour of the scalp. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:539-41.
9. Rizk T, Awada A, Sebaaly A, Hourani R. Solitary fibrous tumor of the scalp in a child. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11:79-81.
10. Rabie A, Hasan A, Mohammed Y, Abdelmaksoud A, Rabaan AA. Recurrent malignant solitary fibrous tumor of the scalp: a case report and literature review. *J Pathol Transl Med*. 2022;56:103-8.
11. Shirley BM, Kang DR, Sakamoto AH. Malignant solitary fibrous tumor of the scalp. *J Maxillofac Oral Surg*. 2016;15:245-8.
12. Klemperer P, Coleman BR. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Am J Ind Med*. 1992;22:1-31.
13. Raghani N, Raghani MJ, Rao S, Rao S. Hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor of the buccal mucosa. *Ann Maxillofac Surg*. 2018;8:151-3.
14. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006;48:3-12.
15. Kwon JH, Song JS, Jung HW, Lee JS, Cho KJ. Malignant solitary fibrous tumor with heterologous rhabdomyosarcomatous differentiation: a case report. *J Pathol Transl Med*. 2017;51:171-5.
16. Geramizadeh B, Banani A, Moradi A, Hosseini SM, Foroutan H. Intrapulmonary solitary fibrous tumor with bronchial involvement: a rare case report in a child. *J Pediatr Surg*. 2010;45:249-51.
17. Cox DP, Daniels T, Jordan RC. Solitary fibrous tumor of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110:79-84.
18. Tourabi K, Moussaoui A, Khaless A, Achbouk A, Fejjal N, Hjira N, et al. Solitary fibrous tumor of the scalp: a case report. *Ann Chir Plast Esthet*. 2008;53:526-30.

19. Erdag G, Qureshi HS, Patterson JW, Wick MR. Solitary fibrous tumors of the skin: a clinicopathologic study of 10 cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2007;34:844-50.
20. Ramdial PK, Madaree A. Aggressive CD34-positive fibrous scalp lesion of childhood: extrapulmonary solitary fibrous tumor. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4:267-75.
21. Feasel P, Al-Ibraheemi A, Fritchie K, Zreik RT, Wang WL, Demicco E, et al. Superficial solitary fibrous tumor: a series of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:778-85.
22. Geramizadeh B, Marzban M, Churg A. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of solitary fibrous tumor, a review. *Iran J Pathol*. 2016;11:195-203.
23. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014;27:390-5.
24. Chiu CS, Lin CY, Kuo TT, Kuan YZ, Chen MJ, Ho HC, et al. Malignant cutaneous tumors of the scalp: a study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 Taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:448-52.
25. Ali SZ. Malignant solitary fibrous tumor: cytopathologic findings and differential diagnosis. *Cancer Cytopathol*. 2010;118:83-9.
26. Reshadi H, Rouhani A, Mohajerzadeh S, Moosa M, Elmi A. Prevalence of malignant soft tissue tumors in extremities: an epidemiological study in syria. *Arch Bone Jt Surg*. 2014;2:106-10.
27. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, Gaynor JJ, Brennan MF. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol*. 1994;12:1150-5.
28. Martin-Broto J, Stacchiotti S, Lopez-Pousa A, Redondo A, Bernabeu D, de Alava E, et al. Pazopanib for treatment of advanced malignant and dedifferentiated solitary fibrous tumour: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:134-44.
29. Yang XJ, Zheng JW, Ye WM, Wang YA, Zhu HG, Wang LZ, Zhang ZY. Malignant solitary fibrous tumors of the head and neck: a clinicopathological study of nine consecutive patients. *Oral Oncol*. 2009;45:678-82.
30. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. New York: IARC Press; 2002.

Case Report

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380

Keimyung Med J 2023;42(2):114-117

<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00017>

Received: January 20, 2023

Revised: February 1, 2023

Accepted: February 6, 2023

Corresponding Author:

Jun Chul Byun, MD

Department of Pediatrics, Keimyung
University School of Medicine, Dongsan
Medical Center, 1035 Dalgubeol-daero,
Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-7828

Fax: +82-53-258-4875

E-mail: goodpeddr@naver.com

첫 증상으로 심정지를 보인, 새로운 *NDUFS1* 돌연변이를 가진 리증후군 증례

이나현¹, 김도훈², 변준철¹¹계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실²계명대학교 의과대학 진단검사의학과교실

Cardiac Arrest as the Initial Presentation of Leigh Syndrome Associated with Novel *NDUFS1* Mutation

Na Hyun Lee¹, Do-Hoon Kim², Jun Chul Byun¹¹Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea²Department of Laboratory medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Leigh syndrome is a rare progressive neurodegenerative mitochondrial disorder. Over 75 pathogenic mutations have been identified in both the mitochondrial and nuclear genomes. Leigh syndrome can be diagnosed based on clinical manifestations, physical and biochemical examinations, and brain magnetic resonance imaging results. Patients with Leigh syndrome classically present in early childhood with developmental regression, ataxia, and hypotonia with subsequent respiratory and brainstem dysfunction. However, the clinical course of Leigh syndrome is heterogeneous with significant differences in age of onset, symptom severity and prognosis. Here, we report a case of Leigh syndrome with cardiac arrest as initial presentation, and identified the novel mutation of *NDUFS1* gene.

Keywords: Heart arrest, Leigh disease, Mitochondrial disease, *NDUFS1* gene

Introduction

리증후군(Leigh syndrome)은 미토콘드리아성 산화인산화과정(oxidative phosphorylation, OXPHOS)에 장애가 발생하는 신경퇴행성 질환이다[1]. 이는 소아에서 가장 흔한 사립체유전질환으로 정상 출생아 34,000~77,000명 당 1명의 빈도로 발생한다고 알려져 있다[2]. 리증후군은 임상증상, 신체진찰, 생화학적검사, 그리고 뇌자기공명영상을 통해 진단할 수 있는데, 리증후군의 임상양상은 환자마다 큰 차이를 보일 수 있어, 증상의 발현 시기, 중증도 및 예후가 매우 다양하다[3,4]. 대부분의 환자들은 생후 3~12개월의 영아기에 증상이 시작되고, 발달단계의 퇴화, 운동실조, 근긴장감소 등을 보이면서, 뇌간기능장애로 진행된다[3,4]. 하지만, 청소년이나 성인에서 증상이 발현되기도 하고, 신경학적인 증상없이 영아 돌연사증후군으로 사망 이후, 부검을 통해 리증후군으로 진단되는 경우도 있다[3,5].

저자들은 심정지를 첫 증상으로 보인 리증후군 영아에서, 새로운 *NDUFS1* 돌연변이를 확인하였기에 보고하는 바이다.

Case description

생후 22일된 남아가 심정지로 응급실에 내원하였다. 내원 1일전 부터 35.5~35.8도의 저체온을 반복적으로 보였고, 내원 당일 얼굴이 창백해 보이면서 처짐 소견으로 구급차통해 응급실에 도착하였다. 도착당시 자발호흡이 없는 심정지 상태로 심폐소생술을 시행하였고, 심폐소생술 10분 경과 후에 자발적 순환 회복되었다.

환아는 네번째 아이로, 재태 연령 36주 4일, 출생 체중 3,120 g으로 제왕절개로 태어났고, 내원 전까지 식이 및 성장은 정상이었다. 부모는 현재 신경학적인 이상 소견이나 유전적인 질환이 없었고, 10세와 6세의 두 아이는 정상적인 성장 및 발달을 보이고 있었다. 세번째 아이는 생후 46일 수면 중 영아 돌연사로 사망하였고, 당시 원인에 대한 다른 검사를 시행하지 않았다고 한다.

입원 1일째 혈액검사서 혈청 lactate는 20.0 mmol/L(정상치 0.5~2.2 mmol/L), neuron specific enolase(NSE)는 44.2 ng/mL(정상치 0.0~16.3 ng/mL), 로 높았고, 입원 7일째 검사서 lactate는 1.0 mmol/L로 감소되었으나, NSE는 82.0 ng/mL로 더 높게 증가되었다. 뇌파검사서 양측 대뇌반구에서 극저전압 속파가 관찰되는 심한 뇌병증 소견을 보였다. 뇌자기공명영상 검사에서는 양측 기저핵과 시상, 중뇌의 깊은 회백질, 뇌량 및 해마 부위의 피질 하 백질의 심한 뇌연화증 병변이 관찰되는 것으로, 리증후군의 특징적인 소견과 동반된 심한 저산소허혈성뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 소견을 보였다(Fig. 1).

진단적 whole-exome sequencing(WES) 검사서 미토콘드리아

호흡사슬의 complex I 기능을 저하시키는 것으로 알려져 있는, *NDUFS1* 유전자의 c.419A>G와 c.548T>G의 복합 이형접합 돌연변이를 확인할 수 있었다(참조서열: NM_005006.7). c.419A>G와 c.548T>G 변이는 한국인 참조 유전체 데이터베이스(Korean Reference Genome Database, KRDB)와 genomAD에 발견된 적이 없는 매우 드문 변이이고(PM2), in-silico prediction(SIFT, Polyphen2, Mutation Taster)에서 모두 유해하게 예측된 변이이다(PP3). 가족의 WES 검사 결과, 아버지는 *NDUFS1* c.419A>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를, 어머니는 *NDUFS1* c.548T>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를 가지고 있었고(PM3), 첫째와 둘째 아이는 돌연변이를 가지고 있지 않았다. 셋째 아이의 돌연사 소견(PP4)을 종합하여 American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) 가이드라인에 따라 두 변이를 'likely pathogenic' 소견으로 판단하였다(Fig. 2).

환아는 인공호흡기를 이탈하지 못하여, 기관절개 및 가정용 인공호흡기를 사용하면서 퇴원하였고, 생후 8개월경 심초음파 검사서 수축기 심실중격 두께 Z-score: 4.2~5.0, 수축기 좌심실 후벽 두께 Z-score: 5.1~6.1로 좌심실 근육 비대가 확인되었다. 이후 보존적 치료를 지속하던 중, 생후 10개월에 패혈증으로 사망하였다.

Discussion

리증후군은 (1) 신경퇴행성 증상, (2) 사립체 유전자의 돌연변이, 그리고 (3) 영상검사서 양측성 중추신경계 이상 소견을 보이는

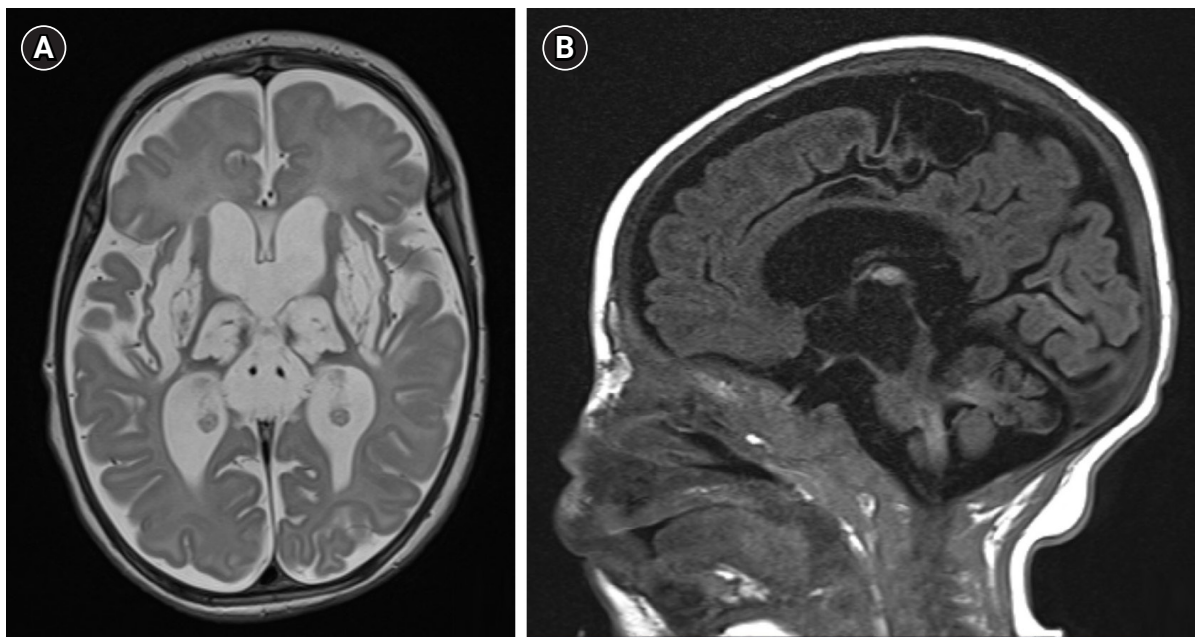


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI). (A) Axial T2-weighted and (B) sagittal T1-weighted brain MRI showing the progressive encephalomalacic change with severe atrophy involving as follows; deep gray matters (both basal ganglia, thalami, periaqueductal gray matter, midbrain), subcortical white matters of paracentral lobule, both hippocampi and corpus callosum.

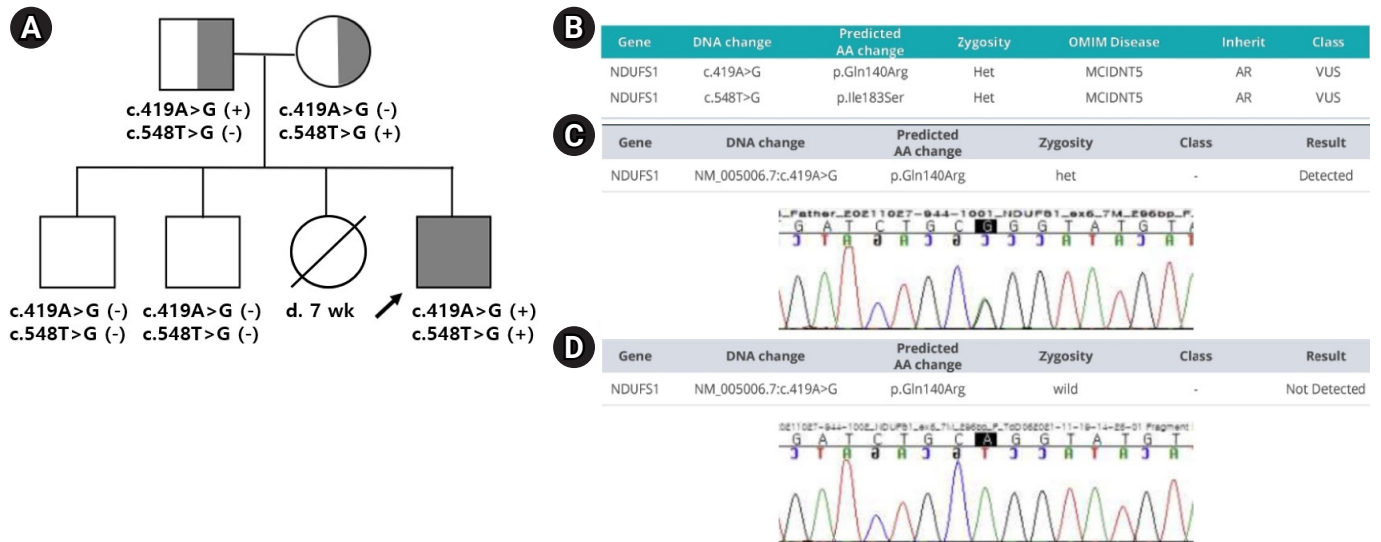


Fig. 2. Results of the familial genetic tests. (A) Pedigree of the family. (B) Diagnostic whole-exome sequencing test result of proband. (C) Sanger sequencing revealed heterozygous NM_005006.7:c.419A>G from proband's father. (D) Sanger sequencing revealed heterozygous NM_005006.7:c.548T>G from proband's mother.

경우 진단하게 된다[1]. 리증후군의 임상증상은 그 발현 시기에 따라 신생아형, 영아형, 유년형으로 나눌 수 있는데, 자궁내에서부터 병리기전이 시작된다는 보고도 있다[6,7]. 전형적인 영아형의 신경 퇴행성 증상은 2세 이전에 시작되는데, 가장 흔한 증상은 근육긴장 감소, 강직, 운동실조, 무도증 등의 운동 이상증(83%)과 안구운동 이상(25%)이다[4]. 신생아형의 경우에는 수유장애, 무호흡, 입술청색증에서부터 심정지, 영아 돌연사와 같은 위중한 증상까지 아주 다양하게 나타난다[4,8]. 더욱이 신생아 시기에 증상을 보인 경우 뇌자기공명영상 검사나 혈액의 lactate가 정상을 보일 수 있어 조기 진단에 어려움을 준다[8].

본 증례에서도 심정지가 오기 전에 다른 신경학적인 증상을 보이지 않았고, 심정지로 인한 lactate 증가 및 HIE 소견으로 임상적 진단이 어려울 수 있었다. 하지만 셋째 아이의 영아 돌연사 가족력을 확인하고 바로 유전자검사를 시행하였고, WES 검사결과 *NDUFS1* mutation을 확인할 수 있었다. 특히 환아는 아버지에서 발견된 *NDUFS1* c419A>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이와 어머니에서 발견된 *NDUFS1* c548T>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를 모두 보이고 있고, 이는 아직 국내에 보고되지 않은 새로운 변이이다.

리증후군의 병인이 되는 사립체 유전자의 돌연변이는 사립체 유전자(mitochondrial DNA, mtDNA)에서 약 30%, 그리고 나머지는 핵 유전체(nuclear genome, nDNA)에서 확인된다[9]. 현재까지 75 개 이상의 유전자가 사립체 및 핵 유전체(nuclear genome)에서 확인되었고, 이렇게 다양한 유전변이의 확인은 유전적인 다양성이 높음을 시사한다[9]. 1951년 리증후군의 첫 사례가 보고되고, 1991년 리증후군의 첫 유전변이가 확인된 이후, 현재까지 next generation

sequencing과 WES과 같은 유전진단기술의 발전으로 다양한 유전변이와 비특이적인 임상양상이 보고되고 있어, 리증후군의 스펙트럼이 점점 넓어지고 있다[9,10]. 리증후군의 유전변이는 OXPHOS 기전에 필요한 여러 효소(pyruvate dehydrogenase, complex I~V, coenzyme Q10 등)의 기능을 저하시키게 되는데, 이 중 complex I 결핍이 가장 흔하다[9,10]. 본 증례에서 확인된 *NDUFS1* mutation도 complex I 기능을 저하시키는 원인 유전자로 잘 알려져 있다.

리증후군의 생존율은 15세에 68%, 16세에 57%, 20세에 20% 정도로, 주로 2~3세에 사망하는 것으로 보고되고 있다[4,11,12]. 생후 6개월 이전에 증상이 발현되거나, 성장 지연이 있을 때, 뇌간에 영상학적 이상소견을 보일 때, 그리고 심기능장애를 보일 때 나쁜 예후를 보인다[4,12]. 현재까지 명확한 치료 방법은 없다. 리증후군을 포함한 OXPHOS 장애를 보이는 사립체질환에서 coenzyme Q10, L-carnitine, α -lipoic acid, creatine-monohydrate, biotin, thiamine, riboflavin 등의 약을 사용해 볼 수 있다[1]. 또한 multivitamin cocktail, ketogenic diet 등과 다양한 보존적인 치료방법을 시도하고 있지만, 결과는 만족스럽지 않다[3,4]. 본 증례도 자가용 인공호흡기 보조, 경관식이, biotin과 thiamine 등의 보존적인 치료를 시행하였지만, 생후 10개월에 사망하였다. 이러한 나쁜 예후는 심정지로 시작된 이른 증상과, 심근비대의 심기능장애가 동반되었기 때문으로 생각된다.

본 증례는 이전에 신경학적인 증상없이 심정지를 첫 증상으로 내원하여 리증후군으로 진단된 경우로, 유전자 검사에서 새로운 *NDUFS1* mutation을 확인할 수 있었다. 이처럼 리증후군은 영유아 급사의 원인이 될 수 있는 위중한 질환으로, 적극적인 유전자 검사를 통해 영아 돌연사 증후군의 원인 규명에 도움을 줄 수 있을 것

이다. 또한 추가적인 분자 결함을 확인하는 것이 줄기세포 유래 사립체 기증과 같은 완치 방법의 연구에 도움을 줄 수 있을 것이다.

Ethics approval

This study was approved by the Keimyung University Dongsan Medical Center with waiver for informed consent (approval number: 2023-01-036).

Conflict of interest

All authors declare no conflicts of interest related to this article.

References

1. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:257-65.
2. Marin SE, Mesterman R, Robinson B, Rodenburg RJ, Smeitink J, Tarnopolsky MA. Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to novel mutations in NDUFV1 and NDUF2. *Gene*. 2013;516:162-7.
3. Chang X, Wu Y, Zhou J, Meng H, Zhang W, Guo J. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18634.
4. Sofou K, De Coe IF, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:52.
5. Ventura F, Rocca G, Gentile R, De Stefano F. Sudden death in Leigh syndrome: an autopsy case. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012;33:259-61.
6. Leshinsky-Silver E, Lev D, Malinger G, Shapira D, Cohen S, Lerman-Sagie T, et al. Leigh disease presenting in utero due to a novel missense mutation in the mitochondrial DNA-ND3. *Mol Genet Metab*. 2010;100:65-70.
7. Han J, Lee YM, Kim SM, Han SY, Lee JB, Han SH. Ophthalmological manifestations in patients with Leigh syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:528-35.
8. Men L, Feng J, Huang W, Xu M, Zhao X, Sun R, et al. Lip cyanosis as the first symptom of Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to a compound heterozygous NDUF1 mutation: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e30303.
9. Lee JS, Yoo T, Lee M, Lee Y, Jeon E, Kim SY, et al. Genetic heterogeneity in Leigh syndrome: highlighting treatable and novel genetic causes. *Clin Genet*. 2020;97:586-94.
10. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016;79:190-203.
11. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 1996;39:343-51.
12. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Lee HJ, Chen CC. Leigh syndrome: clinical and neuroimaging follow-up. *Pediatr Neurol*. 2009;40:88-93.

Case Report

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):118-122
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00059>

Received: February 12, 2023

Revised: March 21, 2023

Accepted: April 3, 2023

Corresponding Author:

El Kim, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Keimyung University School of Medicine, Dongsan medical Center, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-53-258-4385
Fax: +82-53-258-4388
E-mail: bach1158@dsmc.or.kr

*The authors contributed equally to this work.

폐렴사슬알균 뇌척수막염: 소아 측두골 골절의 드문 합병증

변준철^{1,*}, 김엘^{2,*}

¹계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

²계명대학교 의과대학 신경외과학교실

Pneumococcal Cerebrospinal Meningitis: A Rare Complication of Pediatric Temporal Bone Fracture

Jun Chul Byun^{1,*}, El Kim^{2,*}

¹Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Neurosurgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Meningitis is a rare and potentially serious complication in children with temporal bone fractures. We present an unusual case of a 7-year-old girl with pneumococcal meningitis complicated by cerebrospinal fluid (CSF) leakage following transverse fracture in the left temporal bone. She had an otorrhea resolved spontaneously in the early stage of hospitalization. At 4 days post-discharge, the patient returned with headache, fever, neck stiffness, voiding difficulty, and bilateral abducens nerve palsy. Magnetic resonance images demonstrated an intense uniform contrast enhancement in the cerebral cisterns and the sacral nerve roots. Laboratory analysis and culture diagnosed meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. She was discharged home after getting intravenous ceftriaxone for 5 weeks. Follow-up for the patient required constant vigilance and included a multidisciplinary approach. At 7 months after head trauma, the child was well with no neurological and auditory deficits. This case illustrates a previously unreported complication in pediatric patient of temporal bone fracture associated with CSF otorrhea.

Keywords: Cerebrospinal fluid otorrhea, Meningitis, Pediatric trauma, Pneumococcus, Temporal bone fracture

Introduction

측두골 기저부 골절은 기뇌증, 뇌척수액루, 뇌신경 마비, 두개강내 혈종 등이 흔하게 동반되므로 외상 초기에 정확한 진단과 치료가 요구되는 대표적인 머리뼈 손상이다. 특히 외상성 뇌척수액 누공은 외이도, 비강, 부비동과 뇌거미막하강 사이에 교통을 형성하여 세균성 뇌척수막염, 경막하출혈, 뇌농양 등을 일으킬 수 있다[1].

세균성 뇌척수막염은 연뇌막, 거미막, 거미막하강의 감염성질환으로 신경학적 합병증과 사망률이 높은 중추신경계 질환에 속한다. 폐렴알균은 소아기 뇌척수막염의 주요 원인균으로 혈관염, 뇌경막하삼출, 뇌부종, 정맥혈전, 뇌출혈, 뇌신경염, 수두증, 내이염, 뇌전증, 뇌경색 등과 자주 합병된다고 알려져 있다[2]. 그러나 두부외상 후에 두개강과 척수강을 동시에 침범한 세균감염증의 발생은 아직 보고되지 않았다. 저자들은 외상성 측두골 골절과 뇌척수액이루를 보인 7세 소아 환자에서 폐렴알균증에 의한 뇌신경, 뇌거미막, 천추 신경근염의 드문 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Case report

7세 여아가 두통과 발열로 응급실에 내원하였다. 환아는 보행자 교통사고 후에 바로 시행된 전산화단층촬영에서 측두골 골절과 기 뇌증이 진단되어 외부병원에서 10일간 치료받았다. 입원 당시 3일 동안 혈성의 외이도 누출이 있었으나 저절로 멈추었다. 키는 115 cm, 체중은 18 kg였으며 분만 및 발달 상의 특이소견은 없고 폐렴 알균을 포함한 필수 예방접종은 모두 받은 상태였다. 경미한 안면 마비와 청력감퇴가 있는 상태로 퇴원하였다고 하였다.

수상 후 15일째 갑작스러운 두통과 구토가 발생하여 본원에 재 입원하였다. 의식은 비교적 청명하여 협조 가능하였고 어지러움, 난청, 이충만감, 이통 등의 이과적 증상을 호소하였다. 체온은 38.7°C로 높았으나 맥박 120회/분, 혈압 100/64 mmHg, 호흡수 33회/분으로 정상 범위였다. 심박동은 규칙적이었고 잡음은 들리지 않았으며 호흡음도 정상으로 청진 되었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구는 28,230/mm³, C-반응성 단백질은 25 mg/L, 프로칼시토닌은 0.1 ng/mL였고 배양검사서 이상소견은 없었다. 이과적 검진에서 양양돌기 반상출혈, 고막 천공, 혈고실은 관찰되었으나 뇌척수액 유출은 보이지 않았다. 고막 전하방의 긴장부에서 치유되고 있는 작은 방추형의 구멍이 확인되고 중이 점막에는 소량의 혈흔, 섬유소, 부종은 있었으나 감염의 증거는 볼 수 없었다. 신경학적 검사에서는 경부강직, 안면운동 비대칭, 양안 내측편위가 확인되어 각각 좌측 하우스-브랙만 척도 2단계의 말초성 안면신경마비와 양측 외전신경의 부분적 마비로 진단할 수 있었다. 양측 동공의 크기는 같고 대광반사도 정상이었으며 안구진탕은 관찰되지 않았다. 사지의 운동기능, 감각기능, 심부건 반사도 정상 범위였다. 배뇨곤란으로 인한 급성 요저류와 방광팽배로 인하여 도뇨관 거치가 필요하였다.

두부 전산화단층촬영과 자기공명영상에서는 측두골 가로골절과 유돌별집 및 중이강의 혈종과 삼출액이 관찰되었고 이랑침범의 흔적은 없었다. 대뇌 기저조와 실비안열에서 뇌막염으로 인한 미만성

이고 대칭적인 조영증강이 확인되었다. 척추 자기공명영상에서도 요추부위의 신경근 다발의 염증소견을 볼 수 있었다(Fig. 1). 요추 천자에서 채취한 뇌척수액은 다소 혼탁해 보였고 분석에서는 백혈구 2,160/mm³(다핵구 87%), 단백질 270 mg/dL, 포도당 5 mg/dL, 혈당 126 mg/dL의 수치를 보였다. 뇌척수액의 폐렴알균 신속 항원검사서 양성으로 판정되었고, 배양검사서 동정된 이 병원균은 3세대 세팔로스포린계 항생제에 감수성을 보였다.

침습성 뇌척수 폐렴알균 감염으로 진단하여 세프트리악손 1,500 mg/day을 정주하였다. 신경학적 합병증을 줄이기 위하여 1일 8 mg의 텍사메타손 요법을 6일간 병행하였다. 경련 예방을 위하여 항경련제는 계속 유지하였다. 치료 4일째부터 두통은 소실되었고 체온은 정상으로 유지되었다. 항생제 치료 3주 경과 후의 뇌척수액 검사서 백혈구 106/mm³, 단백질 59 mg/dL, 포도당 45 mg/dL, 혈당 104 mg/dL로 호전 증임을 확인하였다. 입원 4주째에 촬영된 자기공명영상에서는 이전에 보이던 뇌거미막의 병소는 소실되고 추가적인 뇌와 척추 합병증은 발생하지 않았다. 전체 5주간의 항생제 치료 후에 환아는 퇴원하였고 배뇨곤란과 양안 복시에 대하여는 추적 관리하기로 하였다. 이후에도 소아 비뇨의학과와 소아안과에 정상적으로 협진되었고 청결간혈도뇨와 양안의 가림패치는 유지되었다. 퇴원 후 1개월에는 고막의 치유와 함께 전음성 난청의 완전 회복을 확인하였다. 퇴원 후 2개월째에는 얼굴 근육의 움직임과 대칭성도 정상화되었다. 이후 1달 뒤에는 방광기능과 배뇨가 회복되어 자의적 소변 배출이 가능해졌다. 퇴원 5개월경에는 양안의 안구굴림이 없어지고 복시도 더 이상 호소하지 않았다. 외상 후 2년 이 경과한 지점에서 뇌척수액 이루 및 뇌척수막염의 재발소견은 관찰되지 않았다.

Discussion

두부외상 환자의 2-24%에서 두개기저부 골절이 동반되고 이것은 두개관 골절에 비해 뇌혈관손상, 뇌신경마비, 뇌척수액누관, 뇌

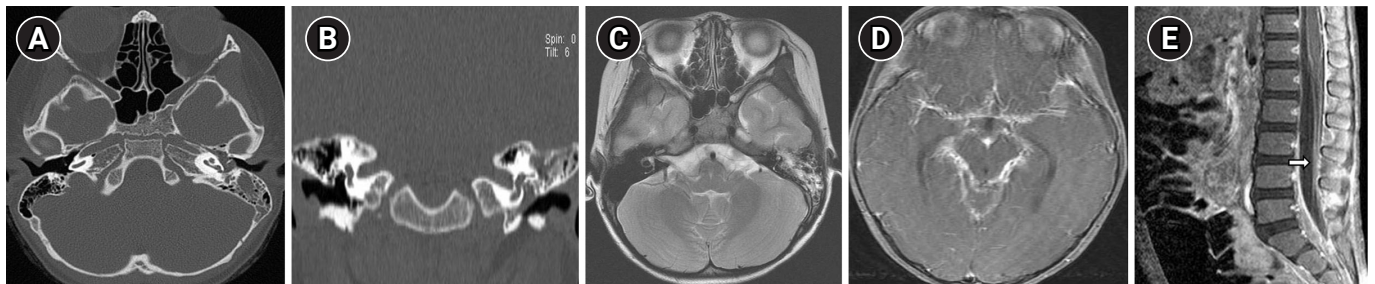


Fig. 1. (A, B) High-resolution axial and coronal computed tomography scans show complete opacification of the left middle ear and mastoid air cells. (C) Magnetic resonance image reveals a hemorrhagic fluid collection related to longitudinal fracture of the temporal bone. (D) Dynamic brain image depicts a diffuse leptomeningeal enhancement in the basal cisterns and sylvian fissures. (E) Enhanced spine scan demonstrates the nerve root involvements in the sacral segment, whereas the conus medullaris appears normal (arrow).

척수막염 등의 합병증 많이 발생할 있다[3]. 소아는 두개골이 얇고 뇌거미막하강의 발달이 불충분하여 전두개, 중두개, 후두개의 바닥 골절로 인한 뇌손상에 성인보다 더 취약하다[4]. 또한 측두골 골절은 청각, 전정, 안면신경의 기능저하 및 상실이 초래되는 대표적인 외상성 소아기 이과질환이다. 전통적으로 측두골 골절은 골절선이 추체축과 이루는 방향에 따라 가로골절과 세로골절로 이분되었고 70-90%가 가로골절로 중이가 손상의 중심인 반면 10-30%는 세로골절로 내이와 안면신경관이 주로 침범되는 형태였다[5]. 고해상도 측두골 전산화단층촬영의 도움으로 이양 침범형과 보존형으로 나뉘지며 전자의 경우에는 안면마비, 뇌척수액이루, 감각신경성 난청, 두개내손상, 뇌척수막염 등의 발생률이 유의하게 높다[1,5]. 증례에서처럼 수상 후 바로 시행한 전산화단층촬영은 골절유형, 기뇌증, 동반혈종, 연부조직, 이소골 등에 대한 자세한 정보를 제공하므로 측두골 외상 환자군에서 가장 우선적으로 시행되어야 영상검사법이다.

측두골의 가로골절에서는 안면신경의 미로분절이 세로골절에서는 슬신경절이 주로 침범되어 마비의 원인이 된다. 전자에서는 신경자체의 손상으로 50%에서 즉시성을 보이며 후자의 경우에는 대부분 지연성으로 안면 신경관 내에서의 일시적 압박과 부종에 의한 것으로 자연적으로 회복될 수 있다[4,6,7]. 이 환자에서도 지연성 안면 비대칭이 관찰되었으나 수상 후 4개월경에 완전히 정상화되었다. 측두골 골절에 동반된 외이도 열창, 중이혈종, 고막천공 등에 의한 전음성 청력감퇴는 2달이 지나면 80%상의 환자에서는 회복될 수 있는데 증례에서도 수상 후 3개월경에 고막의 정상화와 함께 정상 청력을 확인할 수 있었다[8]. 예외적으로 이소골의 분리, 골절, 유착 등이 있는 경우에는 수술적 치료가 선택되어야 한다[9]. 이양이 침범되어 와우 및 미로파열, 청신경 단절, 코르티기관 파괴, 내이출혈, 골화성 전정염 등이 합병되는 환자에서는 인공 와우 이식을 고려할 수 있다[10]. 세로골절의 약 50%에서 막성미로 진탕에 의한 일과성의 어지러움을 경험하게 되는 반면 가로골절에서는 대다수의 환자가 전정기능을 잃게 되고 수상 직후부터 심한 현훈, 난청, 이명이 발현되어 오랜 동안 지속되기도 한다[11].

두개저 골절환자의 약 12-30%에서 경험하는 뇌척수액누출은 초기에 진단하여 치료되지 않으면 중추신경계 감염이 병발하여 치명적인 위험에 노출될 수 있다[9]. 소아에서는 외상성 뇌척수액누출이 2-3% 정도로 낮은 빈도를 보이는데 유연한 두개골 및 미발달 부비동이 주된 요인으로 설명된다[12]. 그럼에도 영아나 어린 소아의 경우에는 실제 누출이 있음에도 인지하지 못하거나 환자의 표현이 명확하지 못할 수 있어 의료진의 세심한 관심과 주의가 요구된다. 두개저 골절환자의 60%에서는 수상 후 첫 48시간 이내에 외상성 누출이 발생한다고 보고되었다[13]. 외상성 뇌척수액누관은 전두동, 사상판, 안장을 통과하거나 추체로부터는 중이나 이관으로 연결되어 코나 귀로 배출되게 된다. 누출의 대부분은 자연적으로 감소하여 20-30%는 1주 내에 나머지 70-80%에서는 6개월 안에

완전히 멈춘다고 한다[10]. 두개저 골절주위에 혈액과 염증반응 부산물이 유착되고 경막결손을 통한 부분적 뇌탈출이 유도되어 뇌척수액 누공이 폐쇄되는 것으로 알려져 있다[5]. 외상성 뇌척수액이루는 중두개와 바닥의 골절과 경막열상이 있으면서 고막 또는 외이도가 찢어진 환자에서 발생하게 된다. 이번 증례와 같은 혈성의 비루나 이루를 보이는 환자에서 뇌척수액 함유 여부는 각각의 누출액에서 β -trace 단백질과 $\beta 2$ -transferrin 측정하면 높은 민감도와 특이도로 정확하게 판정할 수 있다[3,4]. 영상의학적으로는 외상성 뇌척수액누공 의심 부위에 대한 자기공명영상과 초박편 전산화단층촬영이 제공하는 골절 및 경막결손의 위치, 크기, 양상 등에 입체적 정보가 진단확정과 치료계획에 매우 유용하다. 상기의 두 가지 영상검사법으로 뇌척수액누출 여부가 명확하지 않는 환자에서는 방사성 동위원소 뇌수조조영술 또는 요추강내 형광물질 주입법으로 누출의 유무와 누공의 위치를 정확히 파악할 수 있다.

저자들의 증례에서는 골절 후 4일째 혈성이루가 멈추었지만 2주 경과 시점에 중증의 세균성 뇌척수막염에 합병된 경우이다. 두부외상 후의 세균성 뇌척수막염의 빈도는 약 1% 정도이며 환자의 50%는 외상 후 2주 이내에 감염된다고 한다. 그러나 외상성 뇌척수액누출 환자에서는 세균성 뇌척수막염의 발생률이 25-50%까지 높아지고 누출 기간이 길어 질수록 그 위험성이 더욱 증가하게 된다[1]. 특히 외상성누출이 멈춘 환자의 경우에도 경질막의 열창과 결손은 아직 완치되지 않은 채로 잔존하며 소량의 반복적인 비루나 이루를 발생시킬 수 있다. 두개저 골절환자에서 예방적으로 항생제를 투여한 대상과 하지 않은 군 사이에 세균성 뇌척수막염의 발생에는 유의한 차이가 없다고 보고되었다[13]. 다수의 연구 결과에서 외상성 골절과 뇌척수액 누출이 있는 집단에서 폐렴알균 백신을 접종하도록 추천되기도 하였다[14]. 침상안정, 두부거상, 활동제한 등의 고전적 처치로 멈추지 않는 뇌척수액누출에 대해서는 요추배액술이 많이 시술되고 있지만 소아환자에서는 배액관의 유지와 관리에 어려움이 많을 수 있다. 소아 환자에서도 두개저골절로 인한 반복적 또는 지속적 누출이 있는 경우에는 골결손 및 뇌경막누공에 대한 수술적 폐쇄와 복원이 시행되어야 한다. 전두개저 누공에 대해서는 양측 전두골절근법을 통한 경막봉합술, 사골 및 안장을 통한 누출은 비내시경적 누공폐쇄술, 측두골 이루의 경우에는 측두하절골에 의한 중두개와 바닥뼈 재건술로 좋은 결과를 얻을 수 있다[3,4,6,7].

신생아기 이후의 소아에 발생하는 지역사회획득 세균성 뇌척수막염의 주요 원인으로는 폐렴알균, 헤모필루스 인플루엔자, 수막알균 등의 균종이 보고되었다. 폐렴알균과 인플루엔자 백신의 예방접종과 적극적인 항균요법에도 불구하고 소아기 세균성 뇌척수막염은 4-15%의 사망률과 20% 정도의 중대 합병증을 초래하고 있다[2,15]. 침습성 뇌척수막염을 앓은 증례 환자에서도 폐렴알균이 원인균으로 확진되었다. 두개저골절 및 외상성 뇌척수액누공에 합병되는 뇌척수막염의 가장 흔한 세균은 폐렴알균이며 그 외에 황색

포도알구균, 대장균, 엔테로박터균, 폐렴막대균, 그람 음성막대균 등도 주요 병원균으로 동정되고 있다[14]. 저자들은 환자의 임상양상, 영상결과, 뇌척수액 소견에 근거하여 세균성 뇌척수막염으로 판단하여 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 즉각적으로 세프트리악손을 선택하고 지속적인 반응을 확인하며 유지하여 완치에 도달할 수 있었다. 그러나 특정환경에서는 3세대 세팔로스포린계 항생제에 대한 내성균주의 발현으로 치료실패의 위험이 높을 수 있으므로 임상적, 영상적, 검사실 소견의 변동유무에 대하여 지속적인 모니터링이 요구된다. 또한 뇌척수액 배양검사를 통한 원인균의 규명과 최소억제농도 결정에는 수일간의 시간이 소요되므로 일차적으로 3세대 세팔로스포린계 항생제와 반코마이신의 병용투여가 안전한 조합으로 추천된다[12,15]. 세균성 뇌척수막염 환자의 연령, 기저질환, 의식상태, 원인균종, 경련, 뇌척수액 소견, 치료시기, 뇌척수액 멸균화시점 등이 치료결과를 결정하는 중요한 요소에 해당된다[11]. 세균성 뇌척수막염 환자에서의 항생제 투여의 중단 또는 유지판정에는 뇌척수액의 멸균화와 포도당 수치가 가장 유효한 지표가 될 수 있는데 저자들은 본 환자에서 임상증상, 뇌척수액 검사, 자기공명영상으로 순차적으로 완화반응을 확인하면서 5주까지 항생제 요법을 지속하게 되었다.

환아의 폐렴알균증에서는 특징적인 대뇌, 뇌신경, 천추신경근병소가 자기공명영상에서 명확하게 관찰되었다. 다초점 병변생성의 병태생리는 병원균이 뇌척수액 흐름에 따라서 자유로이 이동하면서 대뇌 기저조와 척추의 거미막하공간에서 증식한 결과로 설명할 수 있다. 급성 세균성 뇌척수막염으로 확진된 성인환자의 약 10% 정도가 뇌신경 마비증상을 경험하게 되며 동안신경, 외전신경, 안면신경, 청신경, 설인신경, 설하신경의 염증병소가 많이 확인된다[16]. 증례의 안면 비대칭과 청력감퇴는 각각 안면신경의 지연성 압박과 전음성 난청에 의한 것으로 수상 후 수개월에 걸쳐 정상으로 회복되었을 것으로 판단된다. 그러나 이전의 연구에 의하면 소아에서 폐렴알균에 의한 단일 뇌신경마비는 청신경에 가장 호발하며 이는 후천성 청력감퇴의 주된 원인이라고 보고되었다. 폐렴알균 뇌수막염 소아의 10-30% 정도에서 화농성 내이염, 혈전성 정맥염, 허혈성 손상으로 코티기관과 나선신경절이 파괴되어 감각신경성 난청이 유발되며 영구적인 장애로 남을 수 있다[2,17]. 우리 환자에서는 양측 외안근의 마비로 인한 양안복시가 약 7개월 동안 관찰되었는데 이와 같은 외전신경의 염증성 마비는 비결핵성 또는 비바이러스성 뇌척수막염 환자에서는 드물게 일어나는 신경현상이다. 외전신경은 기저조에서의 해부학적 주행 경로가 길기 때문에 뇌척수막염에 따른 지속적 뇌압상승시에 이차적으로 압박되어 마비되는 경우도 있다 [18]. 추가적인 특징으로는 세균성 뇌척수막염 소아에서 매우 드물게 발현하는 급성 배뇨곤란으로 천추신경근의 일시적 마비로 인한 신경증상이다. 세균성 뇌척수막염의 척추신경계의 병증 중에서 추체골수염, 경막외농양, 경막하출혈과 비교하여 척수의 경색, 혈관염, 출혈에 의한 근력약화와 신체의기능장애는 회

복의 가능성이 매우 낮다[19]. 저자들은 환자에서의 침윤성 뇌척수염을 매우 위중한 감염상태로 판단하여 진단 때부터 즉각적으로 항생제와 스테로이드 주사요법을 시작하였다. 폐렴알균 뇌수막염 환자에서 추천되는 초기고용량 텍사메타손 요법은 염증반응을 억제하고 뇌부종을 경감시켜 양호한 경과를 제공할 수 있다. 환자 사망률의 감소와 함께 뇌신경염, 뇌혈관염, 뇌졸중, 척추신경근장애 등의 합병증 예방에도 효과가 인정되었다[20].

요약하면 우리 증례와 같이 측두골 골절과 뇌척수액누출을 보인 소아 환자에서 침습적인 세균성 뇌척수막염과 뇌신경마비가 합병된 사례는 드문 임상현상이다. 이와 같은 중증감염 소아에서도 신속한 진단, 즉각적인 치료, 지속적인 관리로써 정상적인 발달과 성장을 유지하고 신경학적 장애를 최소화할 수 있어야 한다.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this article.

Ethical approval

This case was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Keimyung University Dongsan Hospital (IRB No. 2023-02-016). The requirement for informed consent was waived by the board.

References

1. Savva A, Taylor MJ, Beatty CW. Management of cerebrospinal fluid leaks involving the temporal bone: report on 92 patients. *Laryngoscope*. 2003;113:50-6.
2. Jeon YS, Lee SY, Mok HR, Lee JH, Kim JH, Hur JK, et al. Causative organisms of neonatal and pediatric bacterial meningitis in Korea (2000~2005). *Korean J Pediatr Infect Dis*. 2006;13:130-6.
3. Diaz RC, Cervenka B, Brodie HA. Treatment of temporal bone fractures. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77:419-29.
4. Choi JJ, Kim SD. Pediatric minor traumatic brain injury: growing skull fracture, traumatic cerebrospinal fluid leakage, concussion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2022;65:348-53.
5. Kurihara YY, Fujikawa A, Tachizawa N, Takaya M, Ikeda H, J Starkey. Temporal bone trauma: typical CT and MRI appearances and important points for evaluation. *Radiographics*. 2020;40:1148-62.
6. Waissbluth S, Ywakim R, Al Qassabi B, Torabi B, Carpineta L, Manoukian J, et al. Pediatric temporal bone fractures: a case se-

- ries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;84:106-9.
7. Adepoju A, Adamo MA. Post-traumatic complications in pediatric skull fracture: dural sinus thrombosis, arterial dissection, and cerebrospinal fluid leakage. *J Neurosurg Pediatr*. 2017; 20:598-603.
 8. Prasad BK, A Basu A, Sahu PK, Rai AK. A study of otological manifestations of temporal bone fractures. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74:351-9.
 9. Schell A, Kitsko D. Audiometric outcomes in pediatric temporal bone trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:175-80.
 10. Wexler S, Poletto E, Chennupati SK. Pediatric temporal bone fractures: a 10-year experience. *Pediatr Emerg Care*. 2017; 33:745-7.
 11. Dunklebarger J, Branstetter B 4th, Lincoln A, Sippey M, Cohen M, Gaines B, et al. Pediatric temporal bone fractures: current trends and comparison of classification schemes. *Laryngoscope*. 2014;124:781-4.
 12. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006;5:123-9.
 13. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126:1015-25.
 14. Cohen-Inbar O, Kachel A, Levi L, Zaaroor M. Vaccination as primary prevention? The effect of anti-pneumococcal vaccination on the outcome of patients suffering traumatic skull base fractures. *J Neurosurg Sci*. 2017;61:245-55.
 15. Jordan I, Calzada Y, Monfort L, Vila-Pérez D, Felipe A, Ortiz J, et al. Clinical, biochemical and microbiological factors associated with the prognosis of pneumococcal meningitis in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:101-7.
 16. Rockholt M, Cervera C. Images in clinical medicine: hypoglossal nerve palsy during meningococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;371:e22.
 17. Leibu S, Rosenthal G, Shoshan Y, Benifla M. Clinical significance of long-term follow-up of children with posttraumatic skull base fracture. *World Neurosurg*. 2017;103:315-21.
 18. Şahin S, Kola M, Cansu A, Kul S, İmamoğlu Hİ. Chiasmal optic neuritis may be secondary to pneumococcal meningitis: a child with acute monocular vision loss. *Neurol Sci*. 2016;37:139-41.
 19. Chu ML, Litman N, Kaufman DM, Shinnar S. Cranial nerve palsies in *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Neurol*. 1990;6:209-10.
 20. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:139-43.

Case Report

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380

Keimyung Med J 2023;42(2):123-127

<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00080>

Received: March 21, 2023

Revised: April 30, 2023

Accepted: May 8, 2023

Corresponding Author:

El Kim, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Keimyung University School of Medicine, Dongsan Medical Center, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-4385

Fax: +82-53-258-4388

E-mail: bach1158@dsmc.or.kr

*The authors contributed equally to this work.

원발성 대뇌 뇌실내 농양의 치료: 이중 배액관 및 오마야 장치의 이용

변준철^{1,*}, 김엘^{2,*}¹계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실²계명대학교 의과대학 신경외과학교실

Treatment of Primary Cerebral Ventricular Abscess: Use of Dual Catheters and Ommaya Reservoir

Jun Chul Byun^{1,*}, El Kim^{2,*}¹Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea²Department of Neurosurgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

An isolated ventricular abscess is a rare event, and its treatment is a real challenge. We report such case in a 52-year-old man that was successfully managed with aid of occipital approach and ventricular access device. This patient presented with the chief complaint of headache and fever of 3-day duration. Magnetic resonance imaging showed fluid-filled layering within the posterior horns of the lateral ventricle without contrast enhancement. Blood test and cerebrospinal fluid analysis was consistent with acute bacterial ventriculitis. Using stereotactic technique guided by electromagnetic navigation, the occipital horns were bilaterally targeted and catheterized, and then the abscess and debris was evacuated. The Ommaya reservoir implanted at the left entry was intermittently punctured for preventing the recollection. The pus culture was positive for *Streptococcus pneumoniae*. He received an antibiotic therapy and the reservoir aspiration leading to rapid recovery and remission of clinical manifestations. There was no evidence of the recurrence within the ventricles on follow-up scans after discharging. This modification, occipital approach and reservoir placement, is effective treatment for improving the cure rate in the selected cases with intraventricular cerebral empyema.

Keywords: Bacterial infections, Empyema, *Streptococcus pneumoniae*

Introduction

화농성 뇌실염은 뇌실계 벽면의 염증성 침윤과 뇌실내 고름 축적을 주된 병적 현상하는 드문 중추신경계 질환이다. 세균성 감염으로 인한 뇌실염과 뇌실내 농양은 장기간의 항균요법과 수술적 처치에도 불구하고 높은 사망률과 불량한 치료 결과를 보인다[1]. 그러나 아직까지 세균성 뇌실염과 뇌실내 농양 환자를 위한 적정치료와 관리에 대한 의학적 지침은 아직 제공되지 못한 상태이다.

실리콘 도관(catheter)과 돔 모양의 저장소(reservoir)로 구성된 오마야(Ommaya) 장치는 뇌와 척추를 침범한 다양한 신경학적 질병에 대하여 진단 및 치료적 목적으로 오랫동안 유용하게 사용되고 있다. 피하에 고정되어 있는 저장소를 천자하여 뇌실, 뇌경막하강, 척수강, 낭종, 종양의 내용물을 채취하고 분석할 수 있다. 또한 반복적인 흡인과 배액을 통하여 병소 감압과 증상 개선도 가능하며 치료 약제를 직접 주입할 수 있는 장점이 있다[2]. 저자는 측뇌실의 양측 후두각을 침범한 원발성 뇌실내 농양 환

자에서 이중 배액관과 오마야 장치를 적용하여 성공적으로 치료할 수 있었다. 이에 치료한 증례에 대한 보고와 함께 뇌실내 농양과 뇌실염 환자에 대한 약물요법과 수술적 치료에 대한 최신 지견을 분석하고자 한다.

Case report

51세 남자가 3일 동안의 지속적인 두통과 발열로 응급실을 방문하였다. 음주와 흡연의 경험은 없었다. 사무직에 종사하며 10년 전에 받은 건강검진에서 무증상의 비진행성 수두증이 진단되었다. 외상, 수술, 발치, 주사, 약물 복용, 환자접촉, 외국 여행 등에 관한 최근의 특이사항은 없었다. 폐렴 알균에 대한 예방접종은 받지 않은 상태였다.

내원시 의식은 청명하여 협조 가능하였다. 체온 38.2°C, 맥박 70회/분, 혈압 130/87 mmHg, 호흡수 23회/분으로 측정되었다. 심박동은 규칙적이었고 잡음은 들리지 않았으며 호흡음도 정상이었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구는 12,700/mm³으로 증가되고 C-반응성 단백질은 6 mg/L로 약간 상승되어 있었고 프로칼시토닌은 0.05 ng/mL로 정상 범위였다. 혈액 배양검사에서 동정된 이상소견은 없었다. 당뇨병과 후천성 면역결핍증에 생화학적 검사에서도 정상 이었다.

소변의 생화학적 분석과 현미경적 관찰에서 비이상적 소견은 없었다. 양측 귀의 난청은 호소하지 않았다. 두경부, 구강, 근골격계, 피부 검진에서 비정상 소견은 보이지 않았다. 신경학적 검사에서 경부강직은 없었다. 뇌신경, 상하지 운동, 감각기능, 심부전 반사도 모두 정상 범위였다.

자기공명영상에서는 수두증과 측뇌실의 양측 후두각에 대칭적인 농양이 관찰되었다. 뇌수막과 뇌실벽의 조영증강과 뇌내 병소는 동반되지 않았다(Fig. 1A,B). 전산화 단층촬영 검사에서 흉부, 복부, 골반, 경부, 부비동을 침범한 질병의 증거는 보이지 않았다. 심장 초음파에서 판막의 형태, 감염성 혈전, 심근의 운동성 등에서 이상 소견은 없었다. 요추천자에서 압력은 27 cmH₂O으로 측정되었고 육안적으로 뇌척수액은 매우 혼탁하였다. 생화학적 분석에서 백혈구 3,700/mm³(다형핵 백혈구 95%), 단백질 564 mg/dL, 포도당 1 mg/dL, 혈당 159 mg/dL로 판정되었다. 뇌척수액 그람염색에서 그람양성 알균이 관찰되고 중합효소 연쇄반응 법에서는 폐렴알균으로 판정되었다.

원발성 뇌실농양으로 진단하여 반코마이신과 세프트리악손을 우선적으로 정주하고 응급 뇌실내 배농술을 계획하였다. 자기공명영상을 바탕으로 한 뇌항법 장치를 이용하여 우측 후두각을 천자하고 배농 도관을 삽입하였다. 조금 더 확장되어 있는 좌측 후두각에도 도관을 유지하고 오마야 저장소를 연결하여 두개골에 고정해 두었다. 양측 뇌실의 농을 완전히 제거하고 하트만 용액으로 세척하여 화농성 침전물, 부유물, 염증성 삼출을 배액 하였다(Fig. 1C,D).

우측 배액관은 5일째 제거하였고 좌측 오마야 장치는 필요해 따라 반복적으로 천자하고 세척하였다. 뇌실 고름의 배양에서 폐렴알균이 동정되었고 세프트리악손은 최소억제농도 <1.0 ug/mL로 감수성을 보여 1일 2 g을 2회 3주간에 걸쳐 정맥으로 주사하였다. 항균요법 3일째부터 두통은 소실되었고 체온은 정상화되었다. 연속적으로 측정된 뇌척수액 검사에서 염증 소견은 정상화되었고 원인균도 더 이상 배양되지 않았고 오마야 장치는 제거하였다. 퇴원 후 2개월에 추적 촬영된 자기공명영상에서 뇌실내 농양은 관찰되지 않았다(Fig. 1E). 치료 후 1년이 경과한 시점에서도 검사실 소견, 신경학적 진찰, 영상판독에서 특별한 이상 소견과 재발의 증거는 보이지 않았다.

Discussion

고립성 화농성 뇌실염의 발병은 근접한 뇌농양과 뇌수막염의 파급과 확산에 따른 이차적인 병소에 비하여 관찰되기 어려운 임상상태이다. 이와 같은 속발성 감염은 뇌실계 내에서 인공 삽입물의 설치와 조작 등을 필요로 하는 뇌실의 배액술, 뇌압측정, 뇌실 단락술, 뇌척수액 누공, 뇌내시경 시술, 뇌실 접근술, 뇌손상에 대한 치료 과정에서 세균침입에 의한 합병증의 형태로 발병하기도 한다[3]. 뇌실염 환자 98명에 대한 분석에서 대상군의 중간 나이는 60세였으나 입원 및 1년 사망률은 각각 31%와 39%로 매우 치명적인 결과를 보여주었다. 진단 당시의 의식장애, 수두증, 65세 이상, 뇌척수액 병원균 양성배양 등이 1년 사망률을 결정하는 주요한 연관인자였다. 생존자의 적지 않는 경우에서 마비, 인지저하, 보행곤란, 행동장애, 뇌전증 등의 감염 후유 장애를 경험한다고 한다[4]. 그러므로 매우 파괴적인 뇌실계의 감염병에 대한 조기인지, 즉각적인 관리, 병원균 조기확정, 수술적 처치, 적정 항균제 선택 등의 체계적이고 전략적인 접근이 강조되고 있다.

저자의 환자에서는 임상양상, 신경학적 진찰, 자기공명 영상 등의 소견에 기초하여 수막염, 뇌농양, 전신 감염 등의 다른 원발성 병소는 찾을 수 없었다. 연관 질환이 없는 뇌실내 농양은 흔한 임상상태가 아니며 문헌에서도 증례 보고만이 드물게 고찰되고 있다[1,5]. 원발성 감염은 성인에서 보다 소아와 신생아에서 상대적으로 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[5]. 원발성 뇌실내농양 환자에서도 당뇨, 심내막염, 암, 후천성 면역결핍증, 요로감염, 부비동염, 중이염, 폐렴, 만성폐쇄성 폐질환, 유양동염, 청색증 선천성심장병, 구강내 수술, 알코올 중독과 같은 질병연관 요인이 보고되었다[1,3,6]. 본 증례에서는 수술 도중에 채취한 고름을 배양하여 폐렴알균을 원인균으로 확진하였다. 현재까지 원발 농양의 발병에 관여하는 세균으로는 황색포도알균, 수막알균, 폐렴알균, 장알균속, 대장균, 펩토스트렙토코커스 등이 가장 흔히 동정되었다[7,8]. 원발성 환자에 대한 원인균의 다양성, 질병의 희귀성, 치료경험의 부족, 임상발현의 비특이성 등으로 인하여 뇌실염의 발병에는 다양한

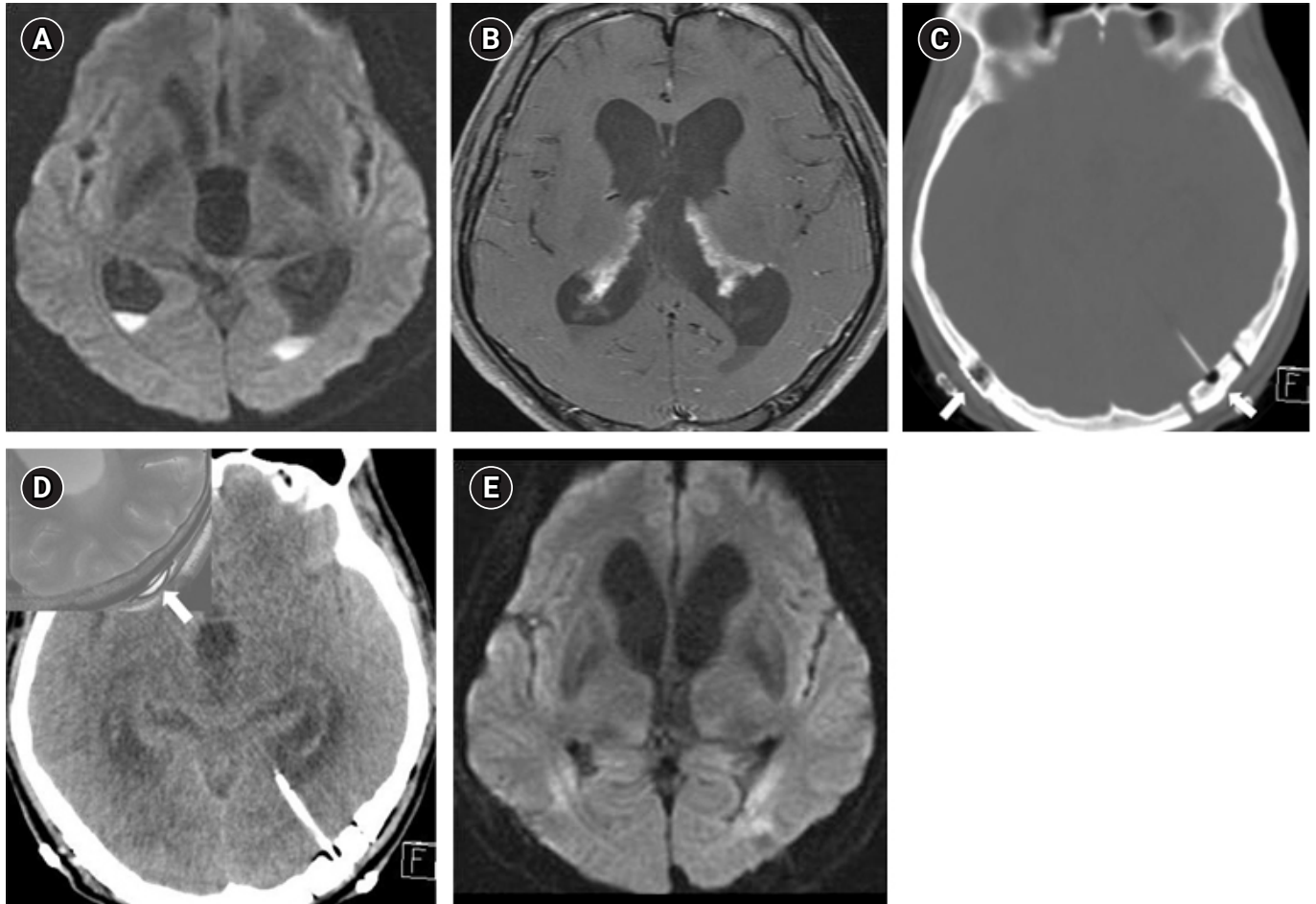


Fig. 1. (A) Diffusion-weighted magnetic resonance image (MRI) shows foci of bright signal involving the dependent portions of both lateral ventricles. (B) An axial T1-weighted MRI is negative for contrast enhancement of the ventricular ependymas. (C) Bone window setting of computed tomography depicts the two trephines to puncture the posterior horns of the lateral ventricle (arrows). (D) The left-sided pyocephalus is penetrated by the catheter of Ommaya reservoir. Inset confirms a dome-shaped reservoir fixed the cranium to irrigate and aspirate the pus (arrow). (E) Follow-up scan demonstrates no further collection of the pus in the ventricles suggesting good response to therapy. The high signals near the occipital horns corresponds the prior trajectory for the double catheterization.

병태생리적 가설이 적용될 수 있다고 한다[2,5,6]. 그럼에도 혈액배양 양성인 원발성 농양의 경우에는 균혈증에 의한 혈행성 전파가 주된 기전으로 인정받고 있다. 본 증례에서도 병균이 혈행성으로 뇌실의 맥락막으로 침투되었을 가능성이 가장 높을 것으로 생각되었지만 저자들의 혈액배양에서는 검출되지 못하였다. 혈액으로 전이된 감염성 세균이 혈-뇌척수액 장벽 역할을 담당하는 맥락막 열기에 안착하여 뇌실액 내에서 증식과 염증반응을 유발하며 뇌척수액의 흡수와 흐름이 방해되어 뇌실 확장이 발생하게 된다[5]. 두부 외상, 두개강내 수술, 면역저하, 다장기 부전 등으로 장기간의 집중 치료로 인하여 방어체계가 약화된 중증 환자에서는 그람음성 막대균에 의한 뇌실염이 병원성 감염병의 주요 원인이 되고 있다[9].

원발성 뇌실염에 동반된 뇌실내 농양은 해부학적으로는 제한된 공간속의 피막화된 병소가 특징이다. 그러므로 임상적 표현의 경미성, 비특이성, 아급성 등으로 진단과 치료에서 지연이 초래될 위험

이 크다. 또한 예외적인 환자에서는 무균적이거나 비활동성의 신경 증상으로 발현되었으나 급격히 진행되어 치명적인 결과를 보이기도 한다[10]. 흔한 증상과 징후로는 발열, 의식장애, 두통, 발작, 경부강직, 뇌신경 장애, 국소 신경학적 결손, 정신운동지연 등의 급성 감염성 뇌 질환의 일반적인 형태를 나타낸다. 이 중에서 발열, 의식 변화, 경부강직의 세가지 주요 소견은 환자의 약 30%에서만 볼 수 있다고 한다[1,4]. 특히 본 증례와 같은 원발성 뇌실내 농양의 환자에서는 뇌막 자극 증상이 확인되지 않는 것이 특이한 소견이다. 뇌염이나 뇌수막염에 의한 속발성의 경우에는 적절한 항균제의 표준적인 치료에도 불구하고 증상이 지속된다면 뇌실염의 합병에 의한 치료 실패가 우선적으로 고려되어야 한다[8]. 이와 같이 임상적, 검사실 또는 생물학적 변수가 없는 뇌실내 농양 환자의 영상의학적인 진단은 확산강조 영상을 포함한 조영제 투여 자기공명영상에 근거하여야 한다. 뇌 자기공명영상이 뇌전산화 단층촬영으로는 정상소

전을 보이는 질병의 초기에도 음성 판독에 따른 진단 오류와 지연에 따른 질병 진행의 위험을 예방할 수 있다. 항균요법에 난치성과 감염 지속의 뇌수막염 환자에서도 주기적인 자기공명영상학적 평가가 추천된다[11]. 세균성 뇌실염에 대한 자기공명영상상의 주요 소견으로는 화농성 액체, 수두증, 잔해 부유물, 뇌실주변 백질의 고신호, 뇌실벽염, 뇌실내 다엽화, 뇌수막 조영증강 등이 대표적이다[12]. 이번 보고에서는 뇌실벽의 조영증강을 동반하지 않은 뇌실내 축농의 존재를 명확하게 관찰할 수 있었으며 이것은 뇌실염의 초기 단계에 초기에 촬영되었다는 반증으로 판단할 수 있다. 고신호 강도를 보이는 축농과 부유물은 가장 흔히 관찰되는 소견으로 단백질, 피사물, 세균, 백혈구 등의 집합체이다. 뇌실내에서 유사한 신호강도를 보일 수 있는 종양, 혈종, 낭종, 혈관기형 등과의 영상의학적 감별에 유의하여야 한다[7,11].

화농성 뇌실염 환자에 대한 항균요법은 원인균, 환자, 검사실, 영상 특성에 대한 세밀한 분석으로 감염의 잔존과 재발로 인한 치료 실패가 없도록 진행되어야 한다. 이를 위하여는 질병의 초기부터 강력한 요법으로 뇌실과 뇌척수액의 완전 무균화를 초기에 성취되어야 한다. 전통적으로 항균제 치료에서는 최소한 세 번의 연속적인 검체 배양에서 음성 결과가 판정될 때까지 지속적인 치료가 권장되었다[1,2,4]. 그러나 문헌 보고에서는 항균제 치료의 유지 기간이 2주에서 12주까지로 매우 큰 차이가 있음을 볼 수 있다[8]. 이와 같은 치료 기간의 다양성은 기본적으로는 뇌실염과 뇌실축농 치료와 관리에 대한 제한된 경험에 따른 것으로 판단된다. 치료성적이 불량한 또 다른 요인으로는 정맥으로 주사된 항생제가 혈액-뇌 장벽 관문을 통과하고 뇌척수액 내에 도달하여 적절한 치료적 농도가 유지되어야 한다는 점을 들 수 있다[6]. 대부분의 뇌실염과 뇌수막염 환자에서 항생제의 정맥 투여만으로는 뇌척수액에서 치료적 수치에 도달하지 못한다고 알려져 있다. 이것은 뇌실내의 결핍된 면역체계, 다양한 염증반응, 뇌척수액의 혈류 역동학적 변화로 인하여 항생제의 농도가 일정하지 않기 때문이다. 이 같은 뇌실벽의 해부-생리학적 변성을 극복하기 위하여 장기간 고용량으로 투여된 항생제의 약물 독작용은 임상현장에서 실제적인 치료적 난관이 되기도 한다[13,14]. 또한 최근에 문제화되고 있는 항생제 내성균종의 출현과 이에 의한 원내감염의 증가는 극복해야 하는 수술 후의 중추신경계 감염병 치료의 중요 과제이다.

고립성 및 이차성 뇌실내 농양 환자에 대한 표준적인 방법은 아직도 정립되지 않았으나 다양한 치료적 접근이 소개되었다. 전통적으로는 항생제 정맥주사 단독요법, 뇌실외 배농술, 뇌실 단락술, 간헐적 뇌실 세척, 뇌실내 항생제 주입, 척수강내 항생제 투여 등이 혼합되어 사용되고 있다[15,16]. 이중에서 뇌실이나 요추강 내에 유지된 도관을 경유한 직접 주입법은 혈액-뇌 장벽 관문을 우회하므로 저용량의 항생제 사용으로도 유효하며 전신부작용을 감소할 수 있는 장점이 있다. 두개강내 수술에 합병된 다제내성의 세균성 뇌수막염과 뇌실염에서도 적용 가능한 비정맥성 항균 요법 술식이

다. 또한 정맥 주사와 병행 투여 시에는 혈장과 뇌척수액 사이에 항생제 농도의 차이가 줄어 들게 되어 뇌실염의 완치와 재발 방지에 보다 효과적이라고 보고 되었다[17]. 이 경우에는 전신 항생제 요법은 뇌실 내에서 채취된 뇌척수액 검체에서 세균이 동정 되지 않은 날로부터 약 1주일 정도 유지되어야 원인균 박멸에 도달할 수 있다고 한다[1]. 그럼에도 불구하고 현재까지 주로 반코마이신과 젠타마이신 주입 치료에 대한 경험만 보고 되었고 대체 약제 선택, 주입 용량과 간격, 치료 기간, 뇌실내 치료적 농도의 적정성과 유지성 등에 대한 임상연구는 아직 부족한 상태다. 또한 뇌실염 상태에서는 뇌실에서 하부 뇌실로 뇌척수액의 생리적 흐름이 약화되고 정체되어 제4뇌실 안의 항생제 농도가 멸균화에 부족하게 되며 국소적 세균의 급성장이 촉진되어 불완전 치료가 초래될 수도 있다[18].

뇌실내 농양에 대한 내시경적 수술은 배농과 뇌실내 관류를 통하여 빠른 증상완화와 초기 무균화에 이를 수 있다. 그러나 고가의 장비, 뇌실내 수술의 숙련, 반복적 시술 필요성, 뇌실내 출혈 등의 단점을 가지며 농양막 파열로 인하여 고름이 뇌실 전체로 파급되는 위험이 따를 수 있다. 또한 염증 찌꺼기와 세균 덩이를 완전히 제거되지 못한 경우에는 뇌실계에 배액관을 유치해야 하고 이로 인한 중복감염에 노출될 수 있다[19]. 또 다른 기법으로 뇌실내 혈종의 제거 목적으로 고안된 폐쇄형 관류배액 장치를 뇌실염 환자에 적용하여 배농할 수 있다. 뇌실의 압박과 청소에 유리하지만 병원성 감염 위험과 부족한 임상 경험이 단점으로 지적된다[20]. 이번 환자에서는 저자들의 술기의 선택에서는 농양의 주된 병터가 되는 양측 뇌실의 후두각으로 접근하였다는 특징을 가진다. 후방 천자로 뇌실내 관류 없이도 즉각적인 완전 배농과 초기 뇌압 감소에 매우 효과적이며 동시에 수두증 악화를 예방하고 단락술을 회피할 수 있게 되었다. 이것은 전통적인 상방 접근법에 의한 전두각 접근과는 다른 기술로서 비중이 높은 고름이 가라앉은 후두엽을 천자하는 것이 배농에 있어 보다 유리하고 안전한 전략으로 판단된다. 또한 오마야 저장소를 설치하고 이를 통한 반복적 흡인으로 고름과 찌꺼기를 완전 제거하고 재축적을 막음으로 뇌실의 무균화를 초기에 달성할 수 있었다. 본 증례에서 항생제 주사 기간의 단축과 뇌실염의 초기 완치는 양측 배액과 오마야 설치의 주요한 장점으로 판단된다. 증례에서와 같이 감염이 완치된 경우에 오마야 장치는 장치는 국소 마취하에서 안전하게 제거하여 잔류기구로 인한 이차감염의 위험을 최소화 할 수 있어야 한다. 또한 뇌실염의 악화와 재발을 보이는 예외적인 환자에서 오마야를 경유한 뇌실내 항생제 주입법은 약물의 청소율에는 영향을 주지 않으면서 장기간 치료할 수 있어 좋은 성적을 얻을 수 있다[2]. 그럼에도 양측 후두각의 접근 정확성, 고가의 뇌정위 시스템, 무균적 천자 요구도, 오마야 장치로 인한 이차 감염 위험 등은 단점으로 지적된다. 또한 감염성이 해결된 뇌수막염과 뇌실염 환자도 염증성 삼출물에 대한 반응으로 지주막 하강이 섬유화되고 폐쇄되어 아급성 또는 지연성으로 비폐쇄성 수두증이

합병되는 경우가 많으므로 지속적인 추적이 필요하다[11,12].

요약하면 이 증례는 폐렴알균이 원인으로 확정된 원발성의 뇌실염과 고름집이 측뇌실의 양측 후두각에 발생한 매우 드문 신경계 감염 환자다. 뇌실내 농양 환자의 치료법으로서 이중 배액관과 오마야 장치의 이용한 반복적 흡인은 완전 배농, 재발 예방, 항균제 사용 단축 등의 장점을 보였다.

Ethics approval

This case was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Keimyung University Dongsan Hospital (IRB No. 2023-03-037). The requirement for informed consent was waived by the board.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this article.

References

1. Lambo A, Nchimi A, Khamis J, Lenelle J, Francotte N. Primary intraventricular brain abscess. *Neuroradiology*. 2003;45:908-10.
2. Agrawal A, Cincu R, Timothy J. Current concepts and approach to ventriculitis. *Infect Dis Clin Pract*. 2008;16:100-4.
3. Weiner GM, Chivukula S, Chen CJ, Ding D, Engh JA, Amankulor N. Ommaya reservoir with ventricular catheter placement for chemotherapy with frameless and pinless electromagnetic surgical neuronavigation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;130:61-6.
4. Yang Z, Du L, Liu R, Jian Z, Wan Y. Evaluation of continuous irrigation and drainage with a double-cavity sleeve tube to treat brain abscess. *World Neurosurg*. 2017;106:231-9.
5. Fernández PB, Suárez JP, Messing-Jünger AM. Case-based update: primary intraventricular brain abscess in a 10-year-old child. *Childs Nerv Syst*. 2015;31:2235-8.
6. Hess RM, Khan A, Edwards M, Siddiqui AH, Levy EI. Continuous intraventricular vancomycin for treatment of ventriculitis using IRRFlow®: a case report. *Surg Neurol Int*. 2021;12:583.
7. Fukui MB, Williams RL, Mudigonda S. CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1510-6.
8. Doan N, Nguyen H, Luyuan L, Shabani S, Gelsomino M, Johnson V. Good outcomes with the intraventricular vancomycin therapy in a patient with ruptured brain abscesses. *Asian J Neurosurg*. 2018;13:396-9.
9. Kobayashi H, Suzuki T, Tokuda Y. Pyogenic ventriculitis following urosepsis caused by *Escherichia coli*. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-201148.
10. Nishizaki T, Ikeda N, Nakano S, Sakakura T, Abiko M, Okamura T. Successful neuroendoscopic treatment of intraventricular brain abscess rupture. *Clin Pract*. 2011;1:e52.
11. Gadgil N, Chamoun RB, Gopinath SP. Intraventricular brain abscess. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1314-6.
12. Omar AT 2nd, Khu KJO. Successful management of intraventricular rupture of pyogenic brain abscess (IVROBA): systematic review and illustrative case. *J Clin Neurosci*. 2020;71:191-8.
13. Lesourd A, Magne N, Soares A, Lemaitre C, Taha MK, Gueit I, et al. Primary bacterial ventriculitis in adults, an emergent diagnosis challenge: report of a meningococcal case and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2018;18:226.
14. Remeš F, Tomáš R, Jindrák V, Vaniš V, Setlík M. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state. *J Neurosurg*. 2013;119:1596-602.
15. Shang F, Xu Y, Wang N, Cheng W, Chen W, Duan W. Diagnosis and treatment of severe neurosurgical patients with pyogenic ventriculitis caused by gram-negative bacteria. *Neurol Sci*. 2018;39:79-84.
16. Han KT, Choi DS, Ryoo JW, Cho JM, Jeon KN, Bae KS, et al. Diffusion-weighted MR imaging of pyogenic intraventricular empyema. *Neuroradiology*. 2007;49:813-8.
17. Beer R, Lackner P, Pfäusler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol*. 2008;255:1617-24.
18. Jayendrakumar CI, Ganesan DB, Thampi SJ, Natarajan V. Primary pyogenic ventriculitis caused by *Streptococcal pneumoniae* in adults. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:3745-7.
19. Kiyani S, Aksay E, Ersel M, Yanturali S. A rare diagnosis in ED: cerebral pyogenic ventriculitis due to infective endocarditis. *Am J Emerg Med*. 2007;25:120-2.
20. Adhikari P, Antala D, Pyakuryal B, Muhammed A, Pudasainee P, Friedman H, et al. Community-acquired meningitis complicated by pyogenic ventriculitis: a case report. *Cureus*. 2022;14:e23907.

계명대학교학술지(KMJ)는 계명대학교 의과대학의 공식 간행물로 영어 초록과 함께 한글 혹은 영어로 발행되는 학술지이며 약칭은 Keimyung Med J입니다. KMJ는 의료정보학과 의과학에 관한 최신의 정보를 공유함으로써 질병의 치료에 기여하고 인류 건강을 증진시키는 것을 목표로 하고 있으며, 임상연구, 기초의학 및 간호학을 포함한 모든 보건의료 분야의 발전을 촉진할 논문을 게재하고 있다. KMJ는 1982년 창간호가 발간되었으며, 매년 6월 15일, 12월 15일 2회에 걸쳐 발행되고 있으며, 창간호부터 최신호까지 <http://www.e-kmj.org>에서 무료로 이용할 수 있다.

KMJ에 제출된 모든 원고는 아래의 지침을 준수하여야 하며, 아래에 명시되지 않은 경우, 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org>)'을 따라야 한다. 학술지에 게재된 논문에 대한 저작권은 KMJ 측에 있으며, 저작권의 양도에 모든 저자가 승인해야 한다.

원고 종류와 언어

KMJ에 투고하는 원고는 창의적이어야 하며, 질병의 치료와 예방을 포함한 보건의료, 의료서비스 및 의용기술, 의학교육의 발전에 기여할 수 있어야 한다. 원고의 형태는 원저, 증례보고, 종설(최근 이슈, 새로운 정보, 심층검토, 임상실험), 독자의견 등이 포함된다. 투고 중인 원고는 다른 출판물에 게재되지 않은 것이어야 하며, 심사가 끝나는 시점까지 다른 학술지에 중복하여 투고되지 않아야 한다. 심사 과정에 있는 원고에 대하여 저자(들)는 계명대학교학술지 편집위원회의 요청에 따라야 한다. 원고에 기술되는 언어는 특별한 경우를 제외하고는 한글 또는 영문으로 혼용 없이 작성하여야 한다. 그러나 모든 원고의 초록은 영문으로 작성하여야 한다. 원고에 기술되는 학술용어는 대한의사협회에서 최근에 발행한 의학용어집 또는 해당 전문분야의 최신 용어를 사용하여야 한다.

연구출판윤리

1. 저자 자격

저자는 다음의 4가지 조건을 만족시켜야 한다. 즉, 1) 원고를 구성하는 개념과 설계, 자료의 수집, 분석과 해석 과정에서 상당한 기여를 했는지, 2) 원고를 직접 작성하였거나 또는 학문적으로 중요한 내용의 수정에 대해 결정적 역할을 했는지, 3) 원본의 게재에 관한 최종 승인권을 가졌는지, 4) 원고의 모든 측면에 대해 책임을 지고 정확성이나 완전성에 문제가 있을 경우 이를 해결하겠다고 동의했는지 여부에 따라 인정된다. 교신저자는 원고를

최초로 투고한 후 저자 자격에 대한 모든 변경사항(저자의 추가나 삭제, 순서 변경 등)은 반드시 공문으로 편집위원회에 통보하여야 하며, 모든 저자의 서명을 첨부하여야 한다.

- 교신저자 및 제1저자: 한 원고에 대해 한명의 교신저자만 두는 것을 원칙으로 한다. KMJ는 제1저자가 공동연구를 수행함에 있어 교신저자와 동등한 기여를 한 것이 명백한 경우에 승인한다.
- 게재 후 저자 수정: KMJ는 편집 상의 명백한 실수가 아닌 이상 게재 후에는 저자를 수정하지 않는다.

2. 중복게재 및 표절

중복 출판물은 원본 출처의 귀속 없이 실질적으로 동일한 저작물이 2회 이상 발행(발행 또는 출판 시도)하는 것으로 정의한다. 이전에 다른 출판물로 출간된 원고는 본 학술지에 게재할 수 없다. 또한 다른 학술지에서 게재 심사가 진행 중인 원고는 본 학술지에 중복하여 투고할 수 없으며, 다른 학술지의 심사가 종료된 후에 본 학술지에 투고하여야 한다. 원고가 일단 채택된 후에는 편집위원회의 허가 없이 원고의 어떠한 부분도 다른 학술지에 중복하여 게재할 수 없다. 만약 KMJ에 게재된 원고가 다른 학술지에 중복으로 게재된 것이 밝혀질 경우 해당 원고는 게재를 철회함과 동시에 KMJ는 해당 저자가 중복 게재한 사실을 공개한다. 이러한 사실은 저자가 소속된 기관에 통지하여야 하며, 저자에게는 추가적인 징계를 내릴 수 있다.

원고의 표절에 대한 점검은 심사 전에 Ithenticate (<https://app.ithenticate.com/>)를 활용하여 시행한다.

3. 이차출판

다른 학술지에 출판된 원고를 KMJ에서 이차로 출판하고자 하는 경우에 본 학술지 편집위원회가 원전을 출판한 학술지 편집위원회의 동의를 획득한 경우에 한하여 이차 출판을 허용하며, 이 경우에는 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>)'의 일반적인 사항에 따른다.

4. 이해관계 명시

교신저자는 잠재적으로 저자의 자료 해석에 영향을 줄 수 있는 이해상충 또는 갈등을 유발할 수 있는 모든 관계를 편집위원회에 알려야 한다. 예로는 특정 기업에서 받은 금전적 지원이나 그 기업과의 관계, 이익 집단으로부터 받은 정치적 압력, 학문적으로 관련한 문제 등을 들 수 있다. 특히 연구비 수혜 내용은 표지

에 명기하고, 연구와 관련된 투자, 자문료, 주식 등 이해관계가 있는 모든 사항은 본문 말미의 하단에 명시하여야 한다.

5. 인간 및 동물 연구에 대한 규칙 및 규정

인간과 관련이 있는 연구에서는 1964년 채택된 헬싱키선언의 윤리적 기준을 준수해야 하고 ‘Institutional Review Board (IRB)’의 승인을 받아야 한다. 사진을 포함한 설명 자료에는 환자의 이름, 의 이니셜, 및 병원 식별번호를 등이 공개되어서는 안된다.

동물을 대상으로 한 연구일 경우 실험동물의 사육과 사용에 관련된 규정 또는 ‘NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals’를 준수하여야 한다.

6. 연구 및 게재 부정행위 해결을 위한 절차

중복게재, 표절, 허위 자료, 수치 조작, 저자 변경, 이해상충 미공개, 투고된 원고에 대한 윤리적 문제, 심사위원에 의한 저자의 아이디어나 자료 차용, 편집위원회에 대한 항의 등 연구나 게재의 부정행위로 의심되는 사례가 발견되는 경우 이를 해결하기 위한 절차는 ‘Committee on Publication Ethics (<http://publicationethics.org/resources/flowcharts>)’가 제공하는 업무절차 단계를 따른다. 의심되는 사례에 대해서는 편집위원회에서 논의 한다.

7. 편집위원회 및 편집위원의 책임

KMJ 편집위원회는 출판윤리를 준수하기 위해 지속적으로 노력하며, 논문 철회에 관한 지침 준수, 학술 자료의 완전성 유지, 학문이나 윤리적 기준에 위배되는 모든 이해상충방지, 필요한 경우 수정이나 해명, 철회, 사과문 게재 조치, 그리고 모든 표절이나 허위 자료를 제거하고 규탄하는 책임을 다하기 위해 노력한다.

편집위원은 투고된 원고를 채택하거나 거부할 권한을 가지며, 이 때 원고에 대하여 이해상충이 없어야 한다. 편집위원은 원고가 합리적으로 확실한 경우 채택할 수 있으며, 원고에 오류가 발견되면 수정이나 철회를 공시 하며, 심사위원의 익명성을 보장하는 등 사항에 대해 책임을 진다.

투고 및 검증 절차

1. 투고

모든 원고는 온라인 논문 투고 시스템(<http://e-kmj.org/>)을 통해 투고되어야 한다. 원고를 투고한다는 것은 해당 원고가 이전에 게재된 적이 없으며 다른 학술지에서 게재를 위한 심사가 진행되고 있지 않다는 것을 의미한다. 또한 원고가 일단 채택되면 저자는 해당 원고를 편집위원회의 동의 없이 다른 언어로 변환하여 다른 출판물에 게재하지 않을 것에 동의해야 한다.

2 검증 절차

KMJ 편집위원회는 접수된 모든 원고를 심사함을 원칙으로 한다. 먼저 원고가 양식을 갖추었는지, 본 학술지의 목적과 범위에

부합하는지를 심사하며, 다음 단계로 유사도 검사를 통해 표절이나 중복게재 여부를 확인한다. 이후 편집위원회에 의해 선정된 익명의 심사위원 2명이 원고를 교차검증 한다. 교차검증에서는 저자의 이름과 소속기관을 제거하고 심사하는 더블 블라인드(이중맹검) 방식을 사용한다. 편집위원회는 심사위원들이 보낸 심사결과를 심의하여 원고의 일차 채택 여부를 결정한다. 통상적으로 편집위원회는 원고의 게재 여부를 접수 후 3주 내에 일차적으로 결정하며, 이후 즉시 교신저자에게 원고의 심의 결과와 심사 의견서를 전자메일로 전달해야 한다. 교신저자는 심사 의견서에 따라 수정이 이루어진 모든 부분을 항목별로 표시하여 편집위원회에서 정한 기한 내에 수정된 원고를 다시 제출하여야 한다. 특별한 사유가 없는 한 원고가 수정되지 않은 채 다시 제출되거나 또는 수정된 원고가 기한 내에 편집위원회에 도착하지 않으면 저자가 자의로 투고를 철회한 것으로 간주한다. 만약, 수정기간을 연장하고자 할 경우 교신저자는 편집위원회에 연락해야 한다.

편집위원회는 원고의 심의 결과는 ‘원고대로 게재, 수정 후 게재, 수정 후 재심사, 게재 불가’ 중에 한 유형으로 통지한다.

저작권, 라이선스, 데이터 공유

1. 저작권

모든 출판물에 대한 저작권은 KMJ가 소유한다. 교신저자는 원고를 투고할 때 모든 저자가 서명한 ‘저작권이양동의서’를 전자투고시스템을 통해 제출해야 한다.

저작권 양도에는 재출판, 번역, 사진 복제, 마이크로 폼, 전자형식(오프라인, 온라인) 또는 기타 유사한 성격의 복제물을 포함하여 원고를 재생성 및 배포할 수 있는 독점적 권리가 포함된다.

2. 라이선스

KMJ는 적절히 인용되는 전제 하에 모든 매체를 통해 원래 저작물을 비상업적 목적으로 활용하거나 배포, 재생산하는 것을 무제한적으로 허용하는 “Creative Commons Attribution Non Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)”의 조건에 따라 배포되는 오픈엑세스 학술지이다. KMJ에 게재된 모든 표나 그림을 학문적, 교육적 목적으로 다른 학술지, 책, 매체에 사용하는 경우 “Budapest Open Access Initiative (BOAI)”의 오픈 액세스에 대한 정의에 따라 따로 허가를 받지 않아도 된다.

3. 데이터 공유

KMJ는 윤리, 개인정보 보호, 비밀유지와 관련된 문제로 제한되는 경우가 아닌 이상 ICMJE Recommendations for data sharing statement policy에 따른 데이터 공유를 권장한다.

원고작성의 세부사항

1. 원고 작성

- 1) 원고는 한글 또는 영문으로 작성하여야 하며, 특별한 경우를 제외하고는 한글과 영문을 혼용하지 않는다. 초록은 한글이나 영문 원고 모두 영문초록을 첨부한다.
- 2) 원고는 A4용지에 상하좌우 2.5cm 여백을 두고 MS Word로 작성하고, 본문은 글자크기 10포인트, 줄 간격 200으로 기술한다.
- 3) 원고는 표지, 영문초록, 본문(서론, 방법, 결과, 고찰, 요약), 참고문헌, 표 및 그림 설명, 표, 그림 등의 순서로 작성하며, 각 부분은 새 쪽으로 시작한다.
- 4) 학술용어는 대한의사협회에서 최근에 발행한 의학용어집을 기준으로 사용함을 원칙으로 한다. 번역어가 있으나 의미 전달이 어려운 경우에는 번역어를 처음 사용할 때 번역어 다음에 괄호 안에 원어를 표기한 다음 이 후 사용 시에는 번역어만 기술한다. 적절한 번역어가 없는 학술용어, 고유명사, 지명, 인명, 약품명, 단위 등은 원어로 직접 표기할 수도 있다.
- 5) 약자를 사용해야 할 경우에는 용어를 처음 사용할 때 전체 용어를 표기한 다음에 괄호 안에 약자를 기입한다. 이후에는 약자만 사용한다.
- 6) 숫자는 아라비아 숫자, 도량형은 미터법을 사용하고 모든 단위는 국제표준(SI) 단위를 사용하는 것을 원칙으로 한다.

2. 표지

- 1) 표지에는 원고의 종류, 제목, 저자명, 소속 등을 명시한다(한글논문인 경우 영문도 표기). 소속이 각기 다른 저자가 포함된 경우에는 주 연구기관을 먼저 기록한 다음, 나머지 기관은 해당하는 저자명과 일치시켜 저자명과 소속기관에 각각 같은 어깨번호를 표기하되 저자명의 순으로 번호를 붙인다.
- 2) 제목은 원고의 취지와 내용을 적절히 반영하여야 하고 한글 제목은 40자, 영문 제목은 20단어를 넘지 않도록 한다. 영문 단어의 첫 문자는 대문자로 한다.
- 3) 표지 하단에는 교신저자의 성명, 소속, 주소, 연락처 등을 명시하고, 연구비 수혜나 학술대회 발표 등 관련사항을 기재한다.

3. 영문초록

- 1) 영문초록은 문단의 구분이 없이 기술하며 250 단어를 넘지 않아야 한다.
- 2) 중심단어(Key Words)는 초록 하단에 최대 5개까지 영문으로 제시한다. 중심단어는 미국국립의학도서관이 제공하는 Medical Subject Headings (MeSH) 를 참조한다.

4. 본문

- 1) 원저는 서론, 재료 및 방법(대상 및 방법), 결과, 고찰, 감사의 글, 이해관계의 순으로 기술한다.
- 2) 증례보고는 서론, 증례, 고찰, 감사의 글, 이해관계의 순으로

기술하고, 본문의 용량은 5쪽 내외로 한다.

5. 참고문헌

- 1) 참고문헌은 본문에서 인용된 것이어야 하며 본문에 인용된 순으로 영문으로 기술한다.
- 2) 저자명의 기술방법은 먼저 성을 기술한 뒤에 이름은 약어로만 표기한다.
- 3) 저자의 수가 6명 이하일 경우 모든 저자명을 기재한다. 저자가 6명을 넘으면 6명까지는 저자명을 기술한 다음 'et al.'로 나머지 저자명을 대체한다.
- 4) 학술지명의 표기는 Index Medicus의 공인된 약어를 사용한다.
- 5) 본문에서 참고문헌은의 표기는 인용된 순서대로 번호를 대괄호 속에 붙이며, 번호는 저자의 성 뒤에 기재하여야 하고 저자의 성이 없는 경우는 문장의 마침표나 쉼표 앞에 기재한다. 저자가 2명 이하일 때는 모든 저자의 성을 다 쓰며, 3명 이상일 때에는 첫 저자의 성 다음에 'et al.'을 붙인다.
- 6) 기타 명시되지 않은 참고문헌 기술방법은 Uniform Requirement for Manuscripts

참고문헌 기술방법은 다음의 예시에 준한다.

Journal Article

1. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:51-68.
2. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
3. Xin H, Liu D, Songyang Z. The telosome/shelterin complex and its functions. *Genome Biol.* 2008;9. DOI: 10.1186/gb-2008-9-9-232.

Book

4. Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Edinburgh, New York: Mosby; 2004.

Book Section

5. Zipfel GJ, Day AL. Surgical treatment of intracavernous and paraclinoid internal carotid artery aneurysm. In: Winn HR, editor. *Youmans Neurological Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2004. p.1895-913.

Web Page:

6. National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas Program. [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg>.

7. 표(Tables)

- 1) 표는 본문에서 기술되는 것만 순서대로 배열하고 아라비아 숫자를 매긴다.
- 2) 표는 영문으로 작성하며 제목과 가로축 및 세로축의 범례에서 첫 글자만 대문자를 사용한다.
- 3) 표의 제목은 표의 왼쪽 상단에 절이나 구의 형태로 표기한다.
- 4) 표는 구획은 세로 줄의 가로 실선만 사용하여 나타내며 수직선은 긋지 않는다.
- 5) 본문에서 특정 표를 지칭할 때 'Table 1'과 같이 표기한다.
- 6) 표에 약자를 사용할 때는 표의 하단에 약자를 풀어써 설명한다.

8. 그림 및 사진(Figures)

- 1) 그림은 본문에서 언급되는 순서대로 나열하고 아라비아 숫자를 매긴다.

- 2) 그림은 선명해야 하며, 크기는 15 x 20cm 이하, 용량 크기는 5MB 이하, 해상도는 300 dpi이상을 권장하며, ppt, jpg, tif 파일로 접수한다.
- 3) 동일 번호에서 2개 이상의 그림인 경우 아라비아 숫자 이후에 A, B, C 글자를 기입하여 표시한다.
- 4) 본문에서 특정 그림을 지칭하는 경우에는 'Fig. 1'과 같이 표기한다.
- 5) 도화(line drawing)는 원칙적으로 원본이어야 한다. 다른 논문의 그림을 인용할 때는 원칙적으로 원저자의 동의를 얻어야 한다.

9. 기타

본 투고규정에 언급되지 않은 사항은 일반적인 관례에 준한다.

Author's checklist

- ☐ 원고는 다른 학술지에 중복해서 제출(투고)되지 않았다.
- ☐ 원고와 동일한 내용이 다른 학술지에 게재되지 않았다.
- ☐ 원고는 의학논문 출판윤리 가이드라인을 모두 준수하고 있다.
- ☐ 원고의 규격은 A4 용지에 위아래 및 좌우 각각 2.5cm 여백을 두었고, 텍스트는 10포인트, 줄 간격 200으로 작성하였다.
- ☐ 원고는 표지, 제목, 영문초록, 본문, 참고문헌, 그림설명, 표, 그림의 순서로 작성하였으며, 각 부분은 새로운 쪽으로 시작하였다.
- ☐ 제목은 간결하면서도 본문의 내용을 함축적이고 명료하게 표현하고 있다.
- ☐ 영문초록은 문단 구분 없이 작성하였고, 250단어를 초과하지 않았다.
- ☐ 중심단어는 최대 5개를 초과하지 않았으며, 영문초록 하단에 제시하였다.
- ☐ 본문은 서론, 재료 및 방법, 결과, 고찰, 요약의 순으로 제시하였다.
- ☐ 참고문헌은 모두 본문에 인용되어 있고, 본문에 인용된 순서대로 나열되어 있다.
- ☐ 참고문헌 표기방법이 투고규정과 일치한다.
- ☐ 표와 그림에서 제목과 내용은 영문으로 작성하고 일관되게 표시하였다.
- ☐ 표와 그림의 영문 제목에는 첫 단어와 고유명사만 대문자로 시작하였다.
- ☐ 표 혹은 그림은 그 자체만으로 독자가 충분히 이해할 수 있을 정도로 작성하였고, 본문에서 동일한 내용을 표와 그림으로 중복해서 제시하지 않았다.
- ☐ 그림과 사진은 축소 인쇄되더라도 영향을 받지 않을 정도로 명료하다.
- ☐ 모든 저자가 원고 제출에 동의하였다.

Copyright transfer agreement

본 논문은 과거에 출판된 적이 없으며 현재 타 학술지에 제출되었거나 제출할 계획이 없음을 보장하고 아래에 서명하는 바이다.
(6명 이상의 저자가 있는 경우에는 이면에 서명해도 가함)

저자명

년/월/일

(서명)

[illegible]