



중심장액막망막병증 환자에 대한 스피로놀락톤의 치료 효과 및 안전성

Therapeutic Effects and Safety of Spironolactone for Central Serous Chorioretinopathy

한재용 · 최은영 · 이승규

Jae Yong Han, MD, Eun Young Choi, MD, Christopher Seungkyu Lee, MD

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소

Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the therapeutic effects and safety of oral spironolactone (SPRL) in patients with central serous chorioretinopathy (CSC).

Methods: Medical records and imaging data from consecutive patients diagnosed with CSC and treated with SPRL were reviewed. Changes in central macular thickness (CMT), subretinal fluids (SRF), subfoveal choroidal thickness (SFCT), and best corrected visual acuity (BCVA) were measured at baseline and follow-up visits. Follow-up visits were performed at 1, 3, 6, and 12 months after treatment. The patients were divided into two groups; acute and chronic, and the therapeutic outcomes were compared. The occurrence of side effects and recurrence after complete resolution of SRF were also assessed.

Results: A total of 42 patients with 45 eyes were included. CMT and SRF after using SPRL improved significantly at 1, 3, 6, and 12 months and SFCT improved at 3, 6, and 12 months. However, BCVA showed no significant change at any time. Acute patients showed similar results. However, in chronic patients, CMT showed significant differences at 1 and 3 months, SRF at 1 and 6 months, and SFCT at 6 months. A total of 15.6%, 38.2%, 45.8%, and 50.0% of eyes showed complete resolution of SRF at each follow-up period, respectively, and 8.9% of eyes showed recurrence after complete resolution. Two male patients experienced gynecomastia and one patient showed mild elevation of serum creatinine.

Conclusions: Our study supported the therapeutic benefits of SPRL in patients with CSC, especially in anatomical structures. However, careful observation is required because of side effects and recurrence after complete resolution.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(11):1311-1321

Keywords: Central serous chorioretinopathy, Spironolactone

■ Received: 2020. 2. 26.

■ Revised: 2020. 5. 17.

■ Accepted: 2020. 10. 19.

■ Address reprint requests to **Christopher Seungkyu Lee, MD**
Department of Ophthalmology, Gangnam Severance Hospital,
#211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: 82-2-2019-2570, Fax: 82-2-312-0541
E-mail: sklee219@yuhs.ac

* This research was supported by a research grant (6-2017-0069) from Yonsei University College of Medicine.

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

중심장액막망막병증(central serous chorioretinopathy, CSC)은 시력저하의 흔한 원인 중 하나로, 후극부의 신경감각망막층과 망막색소상피층의 국한된 박리를 특징으로 한다. 이전 보고에 따르면 10만 명 중 5.8명의 발생률을 보이고, 남자에서 6배 높은 발생률을 보인다고 한다.¹ 중심장액막망막병증의 병태생리는 아직 명확하지 않으나, 일반적으로 막락막혈관의 비정상적인 투과성 증가와 막락막의 비후로 인한 망막색소상피층의 기능 이상으로 인한 망막하액의 발생이 병의 기전에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{2,3} 일

반적으로 급성 중심장액맥락막병증의 경우 다른 치료 없이 60%에서 80%까지 자연적으로 호전되며 시력예후가 좋은 것으로 알려져 있다.^{4,5} 그러나, 만성 혹은 재발중심장액맥락막병증의 경우 영구적인 시력손실과 망막색소상피층의 손상을 일으킬 수 있어 안전하고 효과적인 치료를 필요로 한다.^{4,7}

중심장액맥락막병증의 치료를 위해서 아세타졸아마이드의 전신적인 사용,⁸ 레이저 광응고치료,⁹ 유리체강내 항혈관생성인자 주사술¹⁰⁻¹²과 광역학치료¹³⁻¹⁵ 등 여러 치료 방법들이 사용되어 왔다. 최근 동물실험을 이용한 Zhao et al¹⁶의 연구에서, 저자들은 쥐의 눈에 코르티코스테로이드를 유리체강 내로 주사하여 광물코르티코이드 수용체의 활성에 의한 맥락막혈관의 반응을 확인하고자 하였다. 이 연구를 통하여 맥락막혈관들의 혈관 확장과 유출을 조절하는 경로에 광물코르티코이드 수용체가 주요한 역할을 하는 것이 규명되었는데, 이를 근거로 스피로놀락톤으로 대표되는 광물코르티코이드 수용체 길항제를 이용한 중심장액맥락막병증의 치료에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 스피로놀락톤이 망막하액의 감소와 시력개선에 효과가 있음이 보고되고 있다.¹⁷⁻²¹

그러나 스피로놀락톤의 장기적인 치료 효과에 대해서는 아직 연구가 진행 중인 상황이고, 특히나 국내 환자들을 대상으로 한 경우 그 연구가 많지 않은 상황이다. 이에 본 연구에서는 스피로놀락톤의 중심장액맥락막병증에 대한 장기적인 치료 효과와 재발률, 그리고 그 안전성을 확인하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 연세대학교 강남세브란스병원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(승인 번호: 3-2019-0252)을 통해 진행되었으며, 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다. 본 저자들은 2016년 5월부터 2018년 11월까지 강남세브란스병원 안과를 내원하여 중심장액맥락막병증 진단을 받은 뒤 스피로놀락톤을 처방받아 복용한 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

빛간섭단층촬영을 포함한 안저검사상 황반부의 장액성 망막박리 및 망막색소상피박리가 확인되고, 형광안저혈관조영술상 병변과 관련된 누출 소견을 보인 경우 중심장액맥락막병증으로 진단 내렸고, 이 중 경구 스피로놀락톤을 처방받아 복용한 환자들을 대상으로 하였다. 환자들 중 맥락막신생혈관, 결절맥락막혈관병증, 연령관련황반변성, 당뇨망막병증, 망막혈관 폐쇄, 포도막염 및 근시황반변성과

같은 황반부를 침범하고 시력저하를 일으키는 질환들의 경우 대상에서 제외하였다. 또한 환자들 중 광역학치료, 국소레이저광응고술과 유리체강내 항혈관생성인자 주사술을 약제 복용 전 6개월 이내에 받았던 환자들의 경우 대상에서 제외하였다.

경구 스피로놀락톤(spironolactone, Aldactone[®]; Pfizer, New York, NY, USA)을 1일 50 mg의 용량으로 증상이 호전될 때까지 투여하였고, 투여 중 망막하액이 완전히 호전된 경우 복용을 중단하였다. 혈청 칼륨 및 크레아티닌을 포함한 기본적인 혈액화학검사를 약제 투여 전에 진행하였고, 투여가 중단되기 전까지 각 경과 관찰 시점에 검사 및 문진을 진행하여 혈액학적인 변화를 포함한 약제의 부작용 여부를 확인하였다.

환자들은 첫 진단 이후 경과 관찰을 위해 약제 투여 시작 후 1달, 3달, 6달 및 12달 뒤에 내원하였고, 각각의 내원 기간에 최대교정시력, 안압, 세극등현미경검사, 안저검사 및 빛간섭단층촬영과 형광안저혈관조영술검사 등 안과적 검진을 진행하였다. 시력은 스넬렌(Snellen) 시력표를 이용하여 측정하였고, 결과 분석 시에는 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 변환하여 진행하였다. 분광 영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography [SD-OCT], Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)을 통하여 중심황반두께(central macular thickness, CMT), 망막하액 높이(subretinal fluid height, SRF), 황반하 맥락막두께(subfoveal choroidal thickness, SFCT)를 측정하였다. 중심황반두께는 유리체와 망막의 경계로부터 망막색소상피와 브루크막 경계까지를 의미하며, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 기준으로 중심과 기준 1 mm 이내 부위의 평균 두께를 측정하였고, 이때 빛간섭단층촬영기의 망막두께지도 모드를 이용하여 분석하였다. 망막하액의 높이는 황반부에서 신경 감각망막총의 바깥쪽 경계로부터 망막색소상피의 안쪽 경계까지의 길이를 직접 측정하였는데, 망막하액의 완전관해의 경우 망막하액이 완전히 소실된 경우로 정의를 하였다. 황반하 맥락막두께는 빛간섭단층촬영기의 enhanced-depth imaging (EDI) mode를 이용하여 공막의 안쪽 경계로부터 망막색소상피의 바깥쪽 경계까지의 길이를 직접 측정하였다.

대상 환자들을 치료 전 증상의 지속 기간에 따라 급성과 만성의 두 군으로 나누어 추가적인 분석을 진행하였는데, 증상의 지속 기간이 3개월 미만인 경우 급성, 3개월 이상인 경우 만성 중심장액맥락막병증 환자로 분류하였다. 두 군의 치료 전후의 분석은 전체 환자군의 분석 시 사용된 항목들과 동일한 항목으로 진행하였다.

통계학적인 분석은 SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 치료 전과 치료 후 1, 3, 6개월 및 12개월에 측정된 자료들을 바탕으로 통계 분석이 진행되었으며, 대응표본 *t* 검정, 카이 제곱 검정과 Fisher의 정확한 검정 및 반복측정 분산 분석을 통하여 치료 후 각 시점별

측정치들을 치료 전과 비교 분석하였다. 모든 통계적 분석에서 *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 의미가 있다고 평가하였다.

결 과

중심장액막망막병증으로 진단을 받은 뒤 경구 스피로놀락톤을 투여한 환자 42명의 45안을 대상으로 연구가 진행되었다. 환자들의 평균 나이는 47.4 ± 8.1 세였고, 이 중 남자는 33명(78.6%)이었다. 전신적인 스테로이드 치료를 받았던 과거력이 있는 환자는 3명(7.1%)이었고, 2명(4.7%)이 국소 레이저광응고술을 받은 과거력이 있었으며, 13명(31.0%)이 유리체강내 항혈관생성인자 주사술을 시행 받은 과거력이 있었다. 평균적인 증상의 기간은 14.7 ± 23.6 주였고, 평균적인 스피로놀락톤 투여 기간은 15.6 ± 11.3 주였다 (Table 1).

중심황반두께는 경구 스피로놀락톤 투여 후 1개월 뒤 409.56 ± 124.69 μm 에서 322.09 ± 99.41 μm 로, 3개월 후에는 411.38 ± 130.25 μm 에서 282.09 ± 70.01 μm 로, 6개월 후에는 405.35 ± 146.22 μm 에서 267.09 ± 46.22 μm 로, 그리고 12개월 후에는 395.86 ± 144.40 μm 에서 249.19 ± 43.05 μm 로 모든 시점에서 투여 전에 비해 유의하게 감소

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Characteristic	Value
Age (years)	47.4 ± 8.1
Sex (male)	33 (78.6)
Systemic conditions	
HTN	8 (19.0)
DM	5 (11.9)
Previous use of steroids	3 (7.1)
Previous treatments	
Laser	2 (4.7)
Intravitreal anti-VEGF	13 (31.0)
Duration of symptom (weeks)	14.7 ± 23.6
Duration of follow up (weeks)	29.5 ± 22.5
Duration of medication use (weeks)	15.6 ± 11.3
Number of side effect	
Gynecomastia	2
Cr elevation	1

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).

HTN = hypertension; DM = diabetes melitus; VEGF = vascular endothelial growth factor; Cr = creatine.

Table 2. Therapeutic outcomes of oral spironolactone

	n	Baseline	Value	p-value*
CMT (μm)				
1 month	45	409.56 ± 124.69	322.09 ± 99.41	<0.001
3 months	34	411.38 ± 130.25	282.09 ± 70.01	<0.001
6 months	23	405.35 ± 146.22	267.09 ± 46.22	<0.001
12 months	21	395.86 ± 144.40	249.19 ± 43.05	<0.001
SRF (μm)				
1 month	45	217.18 ± 124.15	119.31 ± 102.79	<0.001
3 months	34	218.12 ± 133.67	73.44 ± 79.90	<0.001
6 months	23	217.35 ± 149.78	52.09 ± 62.90	<0.001
12 months	21	209.05 ± 146.10	26.43 ± 54.54	<0.001
SFCT (μm)				
1 month	45	461.17 ± 84.02	446.80 ± 86.01	0.104
3 months	34	465.71 ± 89.66	443.71 ± 83.40	0.028
6 months	23	465.18 ± 95.99	386.68 ± 74.25	<0.001
12 months	21	448.48 ± 93.99	395.76 ± 81.13	0.012
BCVA (logMAR)				
1 month	45	0.10 ± 0.13	0.10 ± 0.15	0.667
3 months	35	0.10 ± 0.14	0.08 ± 0.15	0.156
6 months	23	0.13 ± 0.16	0.12 ± 0.17	0.771
12 months	21	0.11 ± 0.17	0.10 ± 0.16	0.207

Values are presented as mean \pm standard deviation.

CMT = central macular thickness; SRF = subretinal fluid; SFCT = subfoveal choroidal thickness; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Paired *t*-test.

하였다(각각 $p<0.001$). 망막하액의 높이는 경구 스피로놀락톤 투여 후 1개월 뒤 $217.18 \pm 124.15 \mu\text{m}$ 에서 $119.31 \pm 102.79 \mu\text{m}$ 로, 3개월 후 $218.12 \pm 133.67 \mu\text{m}$ 에서 $73.44 \pm 79.90 \mu\text{m}$ 로, 6개월 후에는 $217.35 \pm 149.78 \mu\text{m}$ 에서 $52.09 \pm 62.90 \mu\text{m}$ 로 감소하였으며, 12개월 후에는 $209.05 \pm 146.10 \mu\text{m}$ 에서 $26.43 \pm 54.54 \mu\text{m}$ 로 모든 시점에서 투여 전 보다 유의하게 감소한 것을 확인하였다(각각 $p<0.001$). 황반하 맥락막두께의 경우, 약제 투여 후 1개월 뒤 $461.17 \pm 84.02 \mu\text{m}$ 에서 $446.80 \pm 86.01 \mu\text{m}$ 로 평균 두께의 감소가 나타났으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.104$). 반면, 앞선 중심황반두께 및 망막하액과 마찬가지로 투여 3개월 후에는 $465.71 \pm 89.66 \mu\text{m}$ 에서 $443.71 \pm 83.40 \mu\text{m}$ 로, 6개월에 $465.18 \pm 95.99 \mu\text{m}$ 에서 $386.68 \pm 74.25 \mu\text{m}$ 로, 12개월 후에는 $448.48 \pm 93.99 \mu\text{m}$ 에서 $395.76 \pm 81.13 \mu\text{m}$ 로 모두 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었다(각각, $p=0.028$, $p<0.001$, $p=0.012$). 최대교정시력(logMAR)은 앞선 해부학적 지표들과는 다른 결과를 보였다. 1개월 후는

0.10 ± 0.13 에서 0.10 ± 0.15 로, 3개월 후 0.10 ± 0.14 에서 0.08 ± 0.15 로, 6개월 후 0.13 ± 0.16 에서 0.12 ± 0.17 로, 12개월 후에는 0.11 ± 0.17 에서 0.10 ± 0.16 으로 각각 측정이 되었으며, 모든 시점에서 스피로놀락톤 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다(각각, $p=0.667$, $p=0.156$, $p=0.771$, $p=0.207$) (Table 2, Fig. 1). 전체 환자 중 추적 관찰 기간에 모두 내원한 환자는 19명으로, 반복측정 분산분석을 이용하여 이 환자들의 시간에 따른 변화 양상을 분석하였다. 중심황반두께와 망막하액, 황반하 맥락막두께는 모두 치료 전에 비해 시간에 따라 유의하게 호전되는 것을 확인할 수 있었다(각각, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$). 그러나 최대교정시력의 경우에는 $p=0.729$ 로 시간에 따라 유의한 변화가 없는 것으로 나타났다(Fig. 2).

급성과 만성 두 군 간에 시술 전 특성에 차이가 있는지를 확인하였고, 시술 전 중심황반두께와 망막하액을 제외한 부분들에서는 양 군 간에 차이가 없는 것을 확인하였다. 이때, 중심황반두께 및 망막하액의 경우 급성 환자들에서 유의하

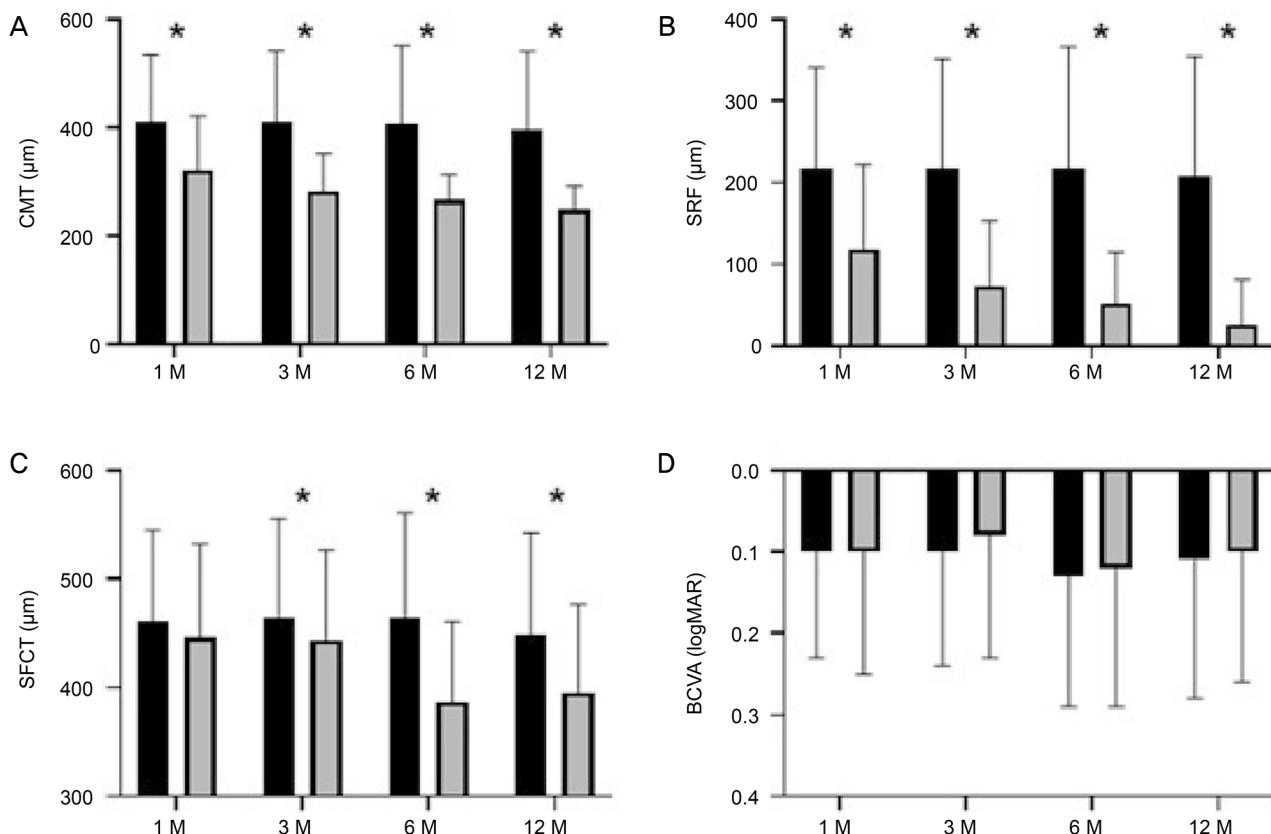


Figure 1. Comparison of therapeutic outcomes between baseline and each post-medication periods, presented as (A) central macular thickness (CMT), (B) subretinal fluid (SRF), (C) subfoveal choroidal thickness (SFCT), (D) best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR). The black bars presenting baseline and the grey bars presenting post-medication value. M = month(s); logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution. *Significant differences between columns with p -value lower than 0.05. p -value was calculated from paired t -test.

게 더 큰 것을 확인하였다(Table 3). 급성 환자들에서 경구 스피로놀락톤을 투여한 뒤에 중심황반두께와 망막하액은 투여 전에 비해 모든 추적 관찰 기간에서 통계적으로 유의하게 감소한 것을 확인하였다(모두 $p < 0.001$). 황반하맥락 막두께의 경우 투여 후 6개월과 12개월에서 투여 전에 비해 유의하게 감소된 소견이 확인되었으나(각각, $p = 0.004$, $p = 0.025$), 최대교정시력은 모든 추적 관찰 기간 동안 투여 전과 비교해서 유의한 변화가 없었다(Fig. 3). 만성 환자들에서 경구 스피로놀락톤 투여 후 중심황반두께는 1개월과 3개월에 각각 투여 전에 비해 유의한 호전을 보였다(각각, $p = 0.013$, $p = 0.041$). 망막하액은 1개월과 6개월에 각각 유의

한 호전을 보였고(각각, $p = 0.004$, $p = 0.036$), 황반하맥락 막두께는 6개월에 유의한 감소를 보였다($p = 0.033$). 최대교정시력의 경우 만성 환자군에서도 모든 추적 관찰 기간 동안 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 4).

경구 스피로놀락톤을 투여한 뒤 망막하액의 완전 관해를 보인 환자는 투여 1개월 후 7명(15.6%), 3개월 후에는 13명(38.2%), 6개월 후에는 11명(45.8%)였으며, 마지막 내원 시점에는 14명(50.0%)이었다. 이들 중에서 4명(8.9%)의 환자가 망막하액의 완전 관해 후 재발을 경험하였는데, 이 환자들이 완전 관해 후 재발하는 데 걸린 시간은 평균 4.0 ± 3.4 주였다(Table 4, Fig. 5).

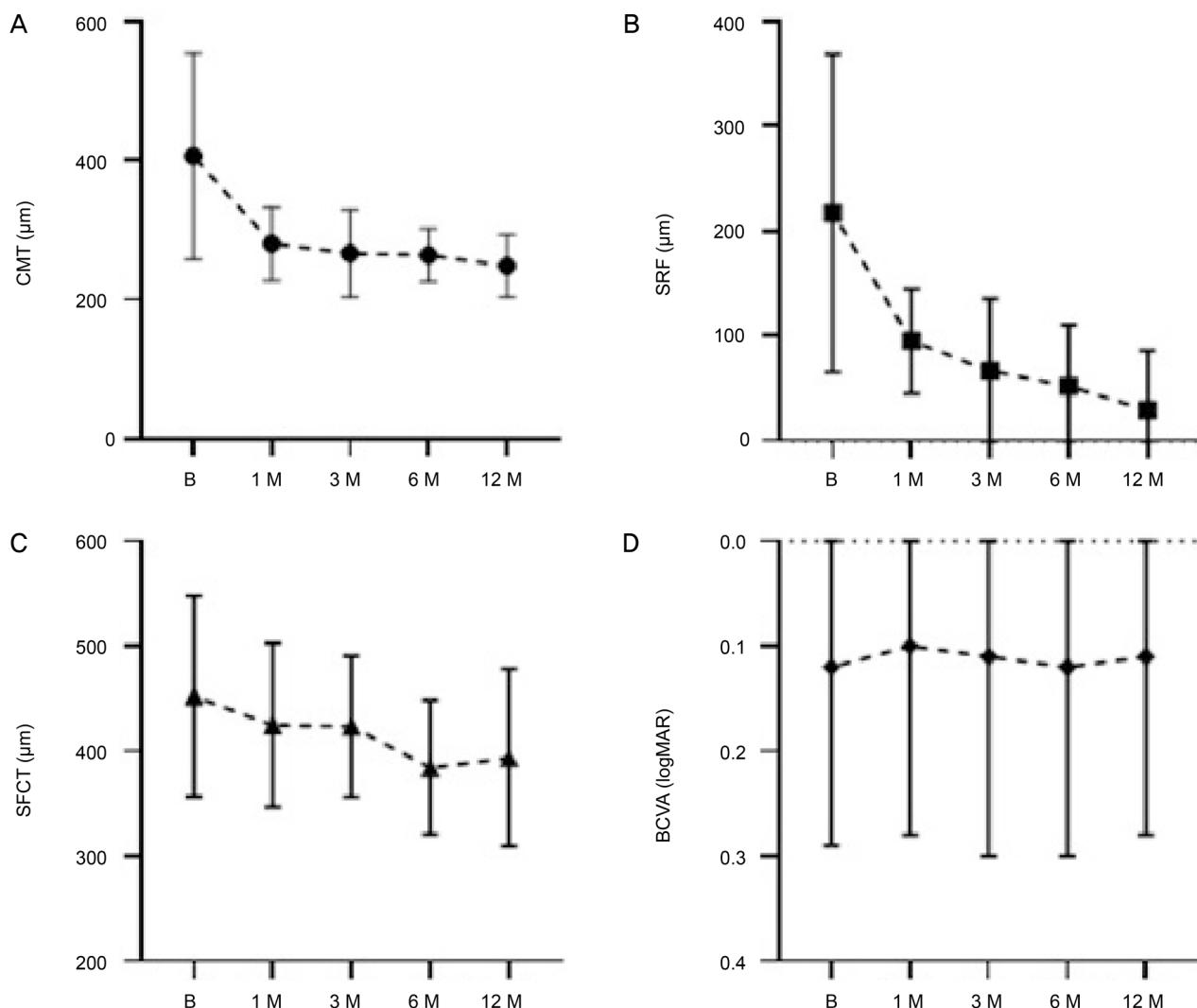


Figure 2. Change of therapeutic outcomes after spironolactone in patients with central serous chorioretinopathy. (A) Central macular thickness (CMT) showing significant change over time ($p < 0.001$). (B) Subretinal fluid (SRF) showing significant change over time ($p < 0.001$). (C) Subfoveal choroidal thickness (SFCT) showing significant change over time ($p = 0.001$). (D) Best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR) showed no significant difference over time ($p = 0.729$). p -value was calculated from repeat-measure analysis of variance (ANOVA) test. B = baseline; M = month(s); logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

경과 관찰 기간 동안 총 33명의 남자 환자 중 2명(6.1%)에서 여성형 유방이 발생하였고, 각각 투여 2개월 후와 3개

월 후에 증상이 발생하였다. 이 환자들은 증상 발생 후 약제 복용을 중단하였으며, 약제 중단 후 여성형 유방의 증세

Table 3. Comparison of baseline characteristics between acute and chronic patients

	Acute (n = 30)	Chronic (n = 15)	p-value*
Age (years)	46.4 ± 7.6	49.2 ± 8.3	0.271
Sex (male)	39 (79.6)	38 (66.7)	0.710 [†]
Previous use of steroids	4 (8.0)	0	0.540 [‡]
Previous treatments			
Laser	7 (14.0)	6 (10.5)	1.000 [‡]
Intravitreal anti-VEGF	15 (30.0)	26 (45.6)	0.738 [†]
Duration of medication use (weeks)	14.6 ± 11.1	18.7 ± 12.3	0.266
Baseline CMT (μm)	457.90 ± 119.53	312.87 ± 65.10	<0.001
Baseline SRF (μm)	261.40 ± 124.64	128.73 ± 60.73	<0.001
Baseline SFCT (μm)	457.77 ± 90.03	469.73 ± 72.76	0.954
Baseline BCVA (logMAR)	0.09 ± 0.10	0.11 ± 0.17	0.505

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

VEGF = vascular endothelial growth factor; CMT = central macular thickness; SRF = subretinal fluid; SFCT = subfoveal choroidal thickness; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Paired t-test; [†]calculated from chi square test; [‡]calculated from Fisher's Exact test.

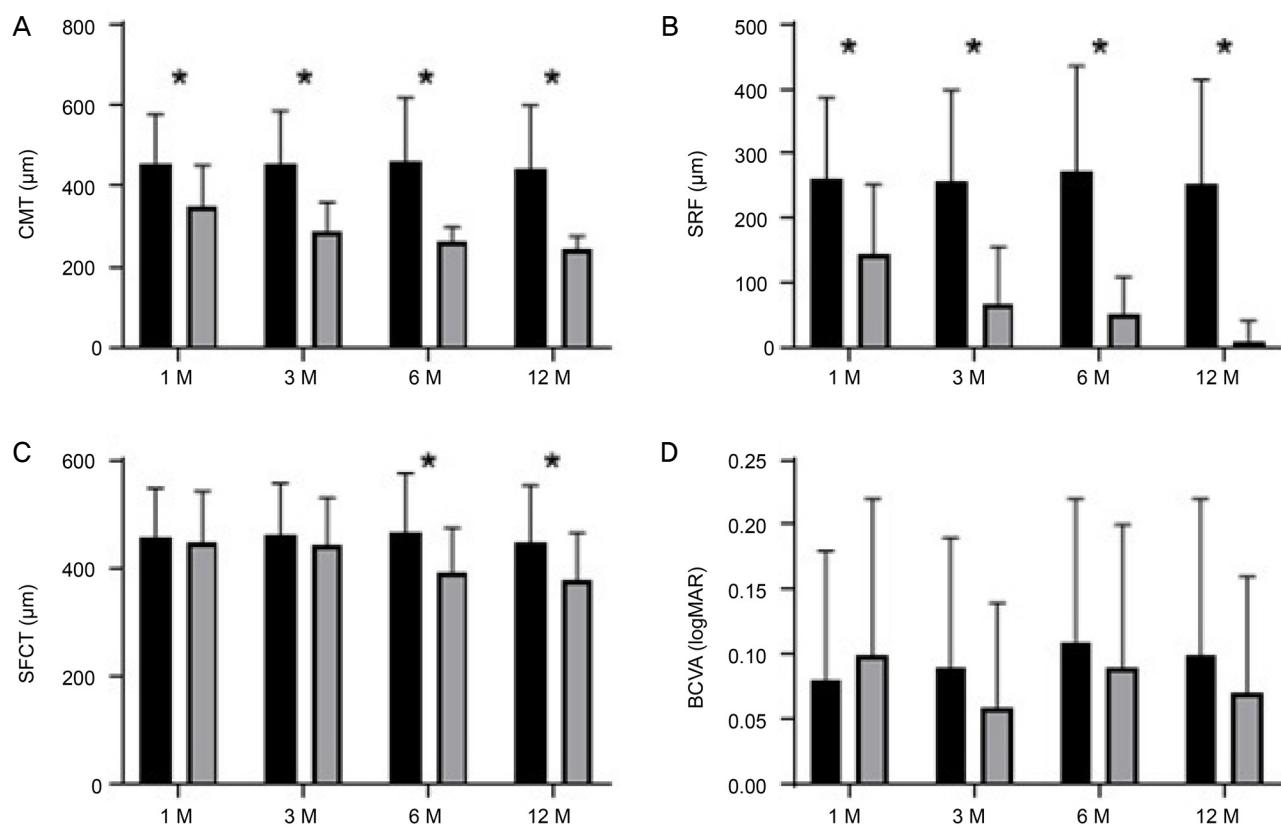


Figure 3. Comparison of therapeutic outcomes between baseline and each post-medication periods in acute central serous chorioretinopathy patients, presented as (A) central macular thickness (CMT), (B) subretinal fluid (SRF), (C) subfoveal choroidal thickness (SFCT), (D) best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR). The black bars presenting baseline and the grey bars presenting post-medication. M = month(s); logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution. *Significant differences between columns with p-value lower than 0.05. p-value was calculated from paired t-test.

는 호전되었다. 이외에 1명의 환자가 스피로놀락톤 투여를 시작한지 6개월에 시행한 혈액검사상 혈청 크레아티닌이 높은 것이 확인되었다. 이 환자의 경우 6개월간 약제를 꾸준히 복용하였는데, 혈청 크레아티닌 상승을 확인한 후 약제를 중단하였으며, 이후 다른 추가적인 부작용 없이 수치가 정상 범주로 돌아온 것을 확인하였다(Table 1).

고 찰

본 연구를 통해 저자들은 중심장액맥락망막병증 환자들에서 경구 스피로놀락تون의 해부학적인 구조에 대한 장기적인 치료 효과를 확인할 수 있었다. 경과 관찰 기간 동안 경구 스피로놀락تون 투여 1개월 후 황반하 맥락막두께를 제외한 모든 해부학적인 지표들이 투여 전에 비하여 유의하게 호전되는 것을 확인하였다. 하지만 이전 보고된 연구들과는 다르게 본 연구에서는 최대교정시력의 경우 투여 전후에 유의한 차이를 보이지 않았다.

중심장액맥락망막병증의 병태생리에 대해서 여러 가지

연구 결과들이 제시되고 있으나, 맥락막혈관의 비정상적인 투과성 증가가 병인과 관련 있는 것으로 알려져 있다.^{2,3} 특히 맥락막혈관의 광물 코르티코이드 수용체의 활성화가 이에 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이는 이전에 보고되었던 연구 중 중심장액맥락망막병증의 병태생리에서 광물 코르티코이드 수용체의 역할을 규명했던 동물 실험 연구¹⁶를 통해 확인할 수 있다. 이를 바탕으로 최근 여러 연구들을 통해서 광물코르티코이드 수용체 길항제인 스피로놀락تون과 에플레레논(eplerenone, Inspira[®]; Pfizer, New York, NY, USA)이 중심장액맥락망막병증의 치료제로 소개되고 있다.¹⁸⁻²¹

본 연구에서 저자들은 각 추적 관찰 기간 동안 해부학적인 지표들에서 통계적으로 유의한 호전이 있는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 이전의 보고들과 약간의 차이를 보인다. Bousquet et al¹⁷은 placebo와의 전향적인 비교 연구를 통하여 스피로놀락تون을 사용한지 30일째에 망막하액이 통계적으로 유의하게 호전되는 것을 보고한 바 있다. 또한 전향적으로 placebo와의 비교를 한 두 개의 다른 연구들에서

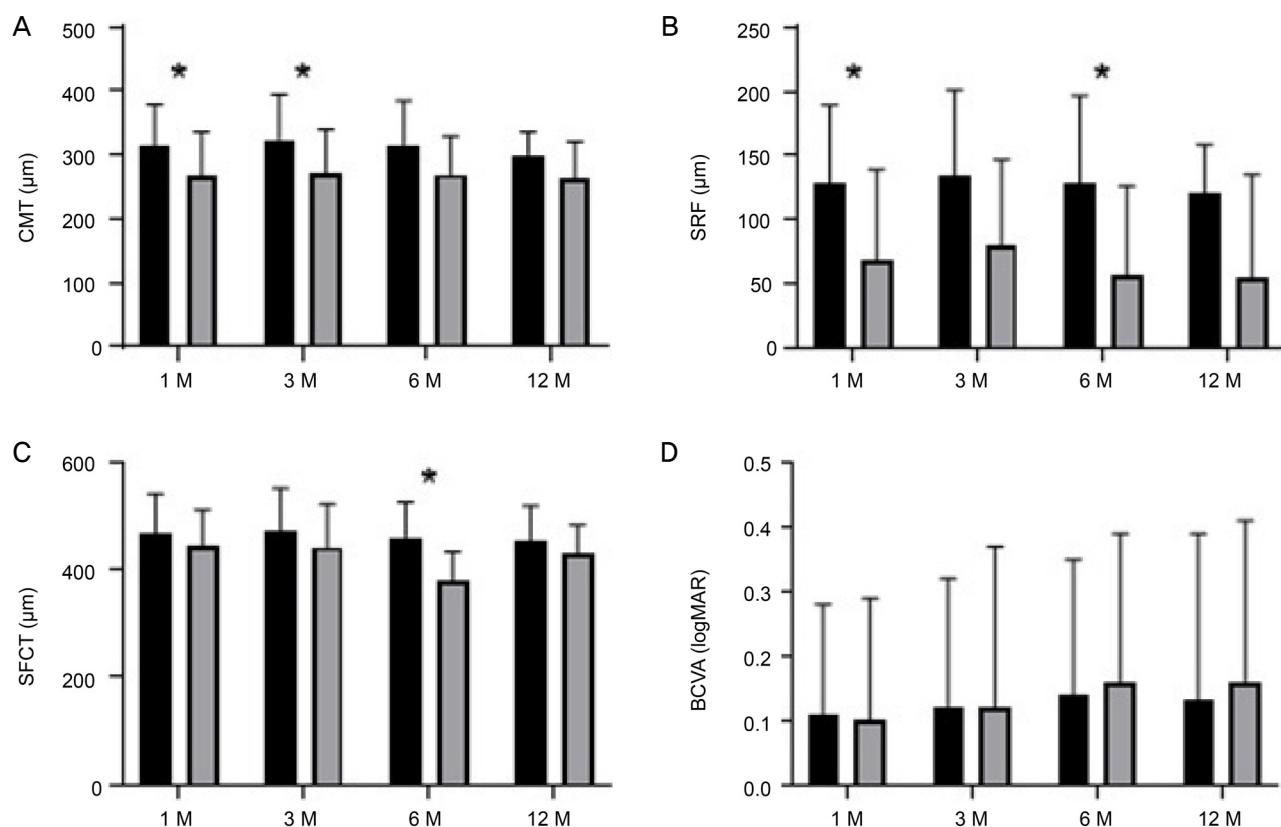


Figure 4. Comparison of therapeutic outcomes between baseline and each post-medication periods in chronic central serous chorioretinopathy patients, presented as (A) central macular thickness (CMT), (B) subretinal fluid (SRF), (C) subfoveal choroidal thickness (SFCT), (D) best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR). The black bars presenting baseline and the grey bars presenting post-medication. M = month; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution. *Significant differences between columns with p -value lower than 0.05. p -value was calculated from paired t -test.

도 망막하액과 중심황반두께에 대한 스피로놀락톤과 에플레레논의 치료 효과가 보고되었다.^{22,23} Daruich et al²⁴ 또한 망막하액이 4개월 이상 지속되는 만성 중심장액맥락망막병증 환자들에서 스피로놀락تون과 에플레레논을 투여한 뒤

Table 4. Profiles of complete resolution and recurrence

	n	Value
Complete resolution of SRF		
1 month	45	7 (15.6)
3 months	34	13 (38.2)
6 months	24	11 (45.8)
12 months	21	15 (71.4)
Number of recurrence	45	4 (8.9)
Recurrence time (weeks)	4	4.0 ± 3.4

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).
SRF = subretinal fluid.

1개월과 3개월, 그리고 6개월 뒤에 망막하액과 중심황반두께가 유의하게 호전되는 것을 보고하였다. 가장 최근에, Bousquet et al¹⁸은 59명의 64안에서 망막하액, 중심황반두께 및 황반하 맥락막두께의 유의한 호전을 보고하였는데, 망막하액과 중심황반두께는 3개월과 6개월에, 황반하 맥락막두께의 경우 투여 후 3개월에 유의한 호전을 보였다고 보고하였다. 또한 그들은 여러 요인들 중 투여 전 황반하 맥락막두께가 유일하게 치료와 연관성이 있는 예측 인자라는 것을 보고하였다. 해부학적인 지표들과는 다르게 최대 교정시력의 경우, 본 연구에서는 이전 연구들과는 다르게 모든 경과 관찰 기간 동안 유의한 호전을 보이지 않았다.

급성과 만성 두 군의 분석에서 최대교정시력은 전체 환자를 대상으로 한 분석과 마찬가지로 약제 복용에 의한 호전이 없는 것으로 나타났으나, 해부학적인 지표들에서는

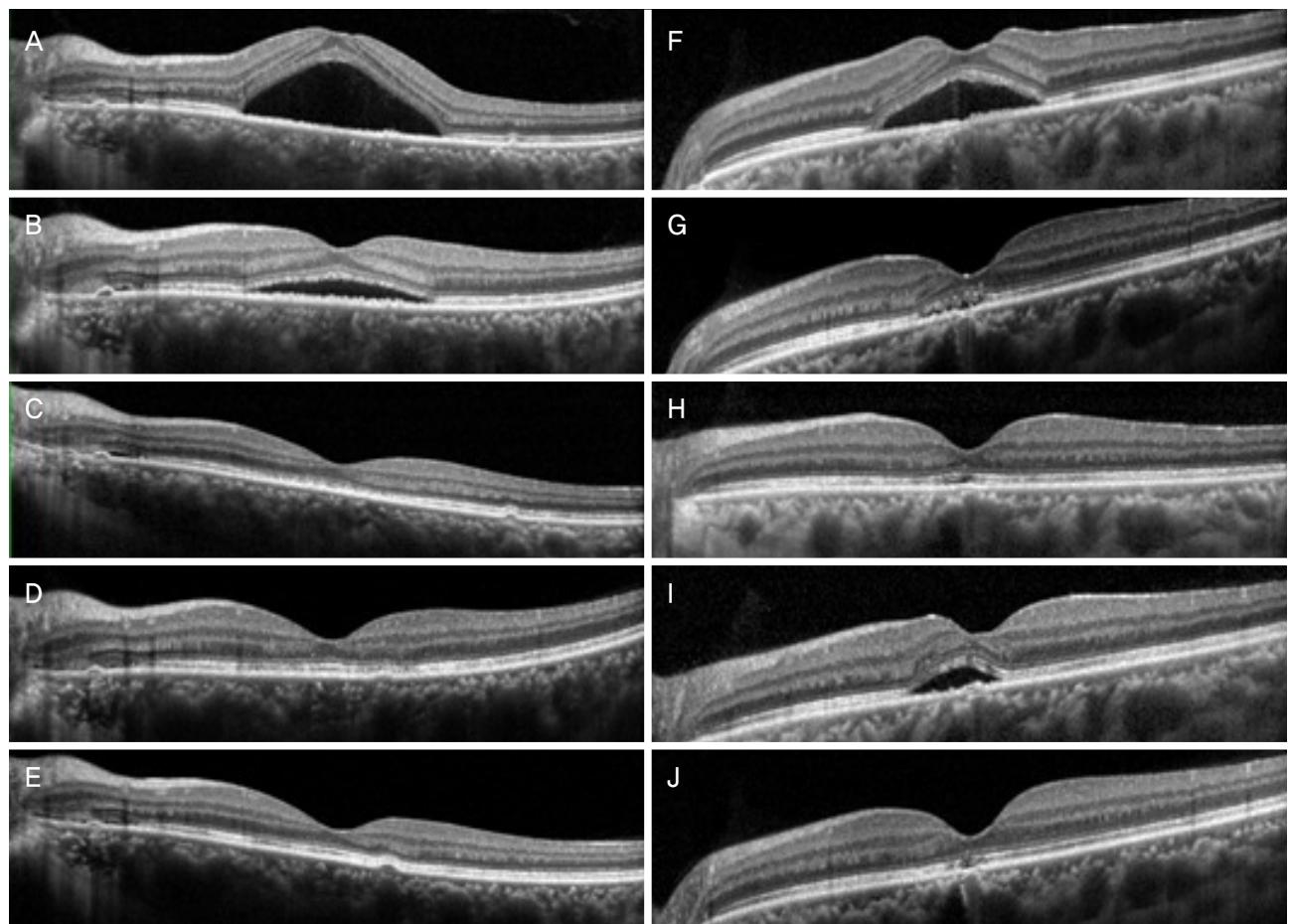


Figure 5. Optical coherence tomography (OCT) showing the response to treatment by oral spironolactone. (A-E) Eye showing complete resolution at 3 months after using oral spironolactone. OCT image (A) at baseline, (B) at 1 month after treatment, (C) at 3 months after treatment, (D) at 6 months and (E) at 12 months after treatment. (F-J) Eye with recurred central serous chorioretinopathy (CSC) at 3 months after complete resolution. OCT image (F) at baseline, (G) at 1 month after treatment showing minimal fluids, (H) at 3 months after treatment showing complete resolution. (I) OCT image showing recurred CSC, and (J) resolved once more after intravitreal bevacizumab injection.

그 결과에 조금씩 차이를 보였다. 급성 환자들의 경우 전체 환자군의 분석과 비슷하게 중심황반두께와 망막하액에서 모든 경과 관찰 기간 동안 유의한 호전을 보였고, 황반하액막망막두께의 경우에도 약제 복용 6개월과 12개월 후에 유의하게 두께가 감소되는 소견을 보였다. 만성 환자군을 대상으로 한 분석에서는 중심황반두께가 1개월과 3개월에 유의하게 호전되었고, 망막하액은 1개월과 6개월 후에 유의한 호전을 보였으며, 황반하액막망막두께는 6개월에 유의한 감소를 보였다. 이전 연구들에서 급성 중심장액막망막병증 환자들의 60%에서 80%가 자연 관해된다고 보고된 바 있다.^{4,5} 본 연구에서 급성 환자군의 해부학적인 지표가 약제 복용 후 유의하게 호전된 것은, 이런 높은 관해율과 연관이 있을 가능성성이 있다. 또한 최근 Lotery et al²⁵이 총 114명의 만성 중심장액막망막병증 환자들을 대상으로 한 연구에서, 에플레레논(eplerenone)이 플라세보와 비교해서 만성 중심장액막망막병증 환자들의 치료에 더 뛰어난 효과를 보이지 않는다는 연구 결과를 발표한 바 있다. 이는 부분적으로 해부학적인 지표에서 유의한 호전을 보인 본 연구의 결과와 상충되는 부분인데, 연구에 사용된 약제의 차이와 연구 방법, 상대적으로 적은 대상자 수 때문인 것으로 보인다.

이전 연구들에서 망막하액의 완전 관해를 보고한 바 있었는데, Daruich et al²⁴이 3개월과 6개월에 각각 38%와 50%의 완전 관해를 보고하였고, Bousquet et al¹⁸ 또한 3개월과 6개월에 각각 38.3%와 40.5%의 완전 관해를 보고하였다. 본 연구에서 망막하액의 높이는 각 추적 관찰 기간 동안 15.6%, 38.2%, 45.8%, 50.0%의 완전 관해를 보였고, 이는 앞선 보고들과 비슷한 것을 확인할 수 있다(Table 3). 본 연구에서는 완전 관해 후 4명(8.9%)의 환자에서 재발이 확인되었는데, 이는 Herold et al²⁶이 보고하였던 48% (21명의 환자 중 10명)보다 낮은 수치이다. 이런 차이가 발생한 이유로 Herold et al²⁶의 연구가 잘 호전되지 않는 중심장액막망막병증 환자들만을 대상으로 하였다는 점과 대상 환자의 규모가 본 연구에 비해 작았다는 점을 생각해볼 수 있다.

이전의 몇몇 보고에서 경구 스피로놀락تون 투여 후 피로감, 현기증, 위장관 통증 및 고칼륨혈증 등의 부작용이 보고된 바 있었다.^{24,26} 본 연구에서는 이전 연구들과 같은 부작용은 확인되지 않았으나, 여성형 유방과 혈청 크레아티닌의 증가가 확인되었으며, 이는 이전 연구들에서 보고되었던 부작용들과 마찬가지로 약제 중단 후 별다른 치료 없이 모두 호전되는 것을 확인하였다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 연구 방법이 후향적인 의무 분석이기 때문에, 추적 관찰이 완전하게 이루어지지 않은 대상자들도 포함되어 있다는 점이다.

이에 추후 무작위 배정을 이용한 전향적 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구는 이전 연구들에 비해 전체적으로는 적지 않은 환자 수를 포함하고 있으나, 급성과 만성 환자를 나눌 경우 각각의 대상자 수가 부족하다는 단점이 있다. 추후 연구에서는 급성과 만성 각각의 대상 환자 수를 늘려 비교 분석하는 것이 필요하다. 셋째, 환자들의 약제 반응에 따른 차이로 인해 약제 사용 기간이 일정하지 않았다는 점이 있다. 이에 대해서도 효과적인 투약 기간에 대한 전향적인 연구가 필요하다. 마지막으로 본 연구는 대조군 없이 치료군만 포함하고 있어 약제 효과를 판별하는 데 제한점이 있다.

본 연구는 국내 환자들을 대상으로 경구 스피로놀락تون의 중심장액막망막병증에 대한 장기적인 치료 효과 및 안전성을 분석하였다. 경구 스피로놀락تون은 중심장액막망막병증 환자들에서 해부학적인 구조에 대한 장기적인 치료 효과를 보였고, 낮은 부작용 발생률을 나타내었다. 이를 통해 기존의 유리체강내 주사술이나 국소 레이저 광응고술, 광역학 치료와 같이 침습적이고 그로 인한 합병증 발생의 위험이 있는 치료들과는 다르게, 비침습적이고 상대적으로 안전하게 해부학적인 호전을 기대 할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 급성 환자에서의 자연 관해와의 비교와 만성 환자에서의 효과에 대해서는 추가적인 연구를 요한다. 또한 재발의 위험이 있기 때문에 호전 후에도 지속적인 경과 관찰을 필요로 하고, 추후 재발에 관련된 인자 등에 대한 연구 역시 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, et al. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology* 2008;115:169-73.
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469-73.
- Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-13.
- Daruich A, Matei A, Marchionno L, et al. Acute central serous chorioretinopathy: factors influencing episode duration. *Retina* 2017;37:1905-15.
- Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:815-20.
- Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013;58:103-26.
- Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:799-845.
- Pikkel J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1723-5.
- Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photo-

- coagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up. *Ophthalmology* 1997;104:616-22.
- 10) Beger I, Koss M, Koch F. Treatment of central serous choriorretinopathy: MicroPulse photocoagulation versus bevacizumab. *Ophthalmologe* 2012;109:1224-32.
 - 11) Kim G, Rim T, Lee S, et al. Clinical characteristics of responders to intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy patients. *Eye (Lond)* 2015;29:732-40; quiz 41.
 - 12) Roisman L, Magalhães FP, Lavinsky D, et al. Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:465-70.
 - 13) Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008;115:1756-65.
 - 14) Nicoló M, Eandi CM, Alovisi C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1033-7.e2.
 - 15) Park W, Kim M, Kim RY, Park YH. Comparing effects of photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy: full-dose versus half-dose versus half-dose-half-fluence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2155-61.
 - 16) Zhao M, Célérier I, Bousquet E, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 2012;122:2672-9.
 - 17) Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR, et al. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina* 2015;35:2505-15.
 - 18) Bousquet E, Dhundass M, Lejoyeux R, et al. Predictive factors of response to mineralocorticoid receptor antagonists in nonresolving central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2019;198:80-7.
 - 19) Cakir B, Fischer F, Ehlken C, et al. Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:2151-7.
 - 20) Ghadiali Q, Jung JJ, Yu S, et al. Central serous chorioretinopathy treated with mineralocorticoid antagonists: a one-year pilot study. *Retina* 2016;36:611-8.
 - 21) Lee JH, Lee SC, Kim H, Lee CS. Comparison of short-term efficacy between oral spironolactone treatment and photodynamic therapy for the treatment of nonresolving central serous chorioretinopathy. *Retina* 2019;39:127-33.
 - 22) Rahimy E, Pitcher 3rd JD, Hsu J, et al. A randomized double-blind placebo-control pilot study of eplerenone for the treatment of central serous chorioretinopathy (ecselsior). *Retina* 2018;38:962-9.
 - 23) Sun X, Shuai Y, Fang W, et al. Spironolactone versus observation in the treatment of acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1060-5.
 - 24) Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Oral mineralocorticoid-receptor antagonists: real-life experience in clinical subtypes of nonresolving central serous chorioretinopathy with chronic epitheliopathy. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5:2.
 - 25) Lotery A, Sivaprasad S, O'Connell A, et al. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:294-303.
 - 26) Herold TR, Rist K, Priglinger SG, et al. Long-term results and recurrence rates after spironolactone treatment in non-resolving central serous chorio-retinopathy (CSCR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:221-9.

= 국문초록 =

중심장액막막병증 환자에 대한 스피로놀락톤의 치료 효과 및 안전성

목적: 중심장액막막병증 환자에서 경구 스피로놀락톤의 치료 효과와 그 안정성에 대해 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 중심장액막막병증 진단을 받은 환자들 중 2015년 12월부터 2018년 11월까지 경구 스피로놀락톤을 처방 받은 환자들의 의무기록 및 영상검사를 후향적으로 분석하였다. 환자들의 약제 복용 전과 복용 후 1, 3, 6, 12개월에 중심횡반두께, 망막하액 높이, 황반하 맥락막두께 및 최대교정시력을 조사하였고, 환자군을 급성과 만성의 두 군으로 나누어 약제 복용 전후를 비교하였다. 추가로 약제 부작용 및 완전 관해 후 재발된 경우를 조사하였다.

결과: 경구 스피로놀락톤을 복용한 환자 42명의 45안이 포함되었다. 중심횡반두께와 망막하액 높이는 모든 경과 관찰 기간에서 치료 전과 비교해 유의하게 호전된 것을 확인하였고, 황반하 맥락막두께의 경우 치료 후 3, 6, 12개월에 유의하게 호전되었다. 하지만 최대 교정시력의 경우 모든 경과 관찰 기간에서 치료 전과 유의한 차이가 없었다. 급성 환자군은 전체 환자군과 유사한 경과를 보였고, 만성 환자군의 경우 각 추적 관찰 기간 동안 부분적으로 치료 전후에 차이를 보였다. 완전 관해를 보인 환자 중 8.9%에서 재발을 경험했고, 여성형 유방이 발생한 남자 환자는 2명이었으며, 혈청 크레아티닌 수치의 상승을 보인 환자는 1명이었다.

결론: 이 연구를 통하여 중심장액막막병증 환자에서 스피로놀락톤의 해부학적 구조에 대한 치료 효과를 확인할 수 있었다. 그러나 약제 복용 후 부작용 및 재발의 위험성이 있어 지속적인 경과 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2020;61(11):1311–1321〉

한재용 / Jae Yong Han

연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소
Institute of Vision Research,
Department of Ophthalmology,
Yonsei University College of Medicine

