중심장액맥락망막병증과 뇌졸중 및 허혈심장질환 위험도: 표본코호트를 이용한 인구기반 연구

Is Central Serous Chorioretinopathy a Risk Factor for Neurocardiovascular Disease Development?: 10-year Nationwide Population-based Study

이승재¹ · 김지원¹ · 임현선² · 정은지¹

Seung Jae Lee, MD¹, Jiwon Kim, MD¹, Hyun Sun Lim, PhD², Eun Jee Chung, MD, PhD¹

국민건강보험공단 일산병원 안과¹, 국민건강보험공단 일산병원 정책연구소²

Department of Ophthalmology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital¹, Goyang, Korea

Department of Policy Research Affairs, National Health Insurance Service Ilsan Hospital², Goyang, Korea

Purpose: We evaluated the risk of neurocardiovascular disease development after central serous chorioretinopathy (CSC).

Methods: We collected data from the Korean National Health Insurance Research Database (which contains information on 1,025,340 [2.2%] random subjects selected from all Korea residents in 2002). Patients diagnosed with CSC, stroke, or ischemic heart disease (IHD) from 2002 to 2005 were excluded. The CSC group featured patients initially diagnosed with CSC from January 2006 to December 2010. The comparison group included randomly selected patients (five per CSC patient) matched to CSC patients by age, sex, residential area, and household income.

Results: Stroke developed in 4.41% of the CSC group and 4.11% of the comparison group. IHD developed in 7.93% of the CSC group and 7.27% of the comparison group. CSC was not significantly associated with an increased risk of stroke (hazard ratio [HR], 0.964; 95% confidence interval [CI], 0.65-1.424; $p = 0.8532$) or IHD (HR, 0.942; 95% CI, 0.694-1.279; $p = 0.7018$) after adjusting for demographic characteristics and comorbidities. Subgroup analyses by age group and stroke subtype revealed no significant associations with CSC or IHD status.

Conclusions: CSC was not associated with stroke or IHD development in patients of any age after adjusting for potential confounders. Further studies are needed to confirm a relationship between CSC and development of systemic cardiovascular disease.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(4):347-355

Keywords: Central serous chorioretinopathy, Ischemic heart disease, Stroke

■ Received: 2019. 5. 30. ■ Revised: 2019. 11. 8.

■ Accepted: 2020. 3. 24.

■ Address reprint requests to Eun Jee Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, National Health Insurance
Service Ilsan Hospital, #100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang
10444, Korea
Tel: 82-31-900-0590, Fax: 82-31-900-0049
E-mail: eunjee95@nhimc.or.kr

* This work was supported by a National Health Insurance Ilsan Hospital grant (NHIMC 2018-07-030). This study used data from the NHIS-NCS 2002-2015 (NHIS-2018-2-291), which was released by the KNHIS. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

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

중심장액맥락망막병증은 후극부에 특징적인 원형의 장 액성 감각신경망막박리 또는 망막색소상피박리가 나타나 는 질환으로 중심시력저하, 암점, 변시증 및 대비감도저하 등의 증상을 일으킨다. 중, 장년층 남성, 아시아인, 백인, A형 성격의 소유자에서 호발하고 스테로이드제제, 스트레스, 임신 등과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 예후 좋아서 대부분 자연적으로 회복되나 만성적으로 지속되거나 자주 재 발하며 영구적인 시력소실을 일으키는 경우도 보고된 바 있다.¹⁻⁴

중심장액맥락망막병증의 정확한 병인에 대해서는 알려

지지 않았으나 망막색소상피의 국소적인 손상이나 맥락막 혈류장애와 관련된 것으로 알려졌다.⁵ 특히 A형 성격에서 호발하며 심한 심리적 스트레스, 혈중 코티졸 상승, 스테로이드제 복용 및 고혈압이 있는 환자에서 호발하는 것으로 보고되었다.^{3,6-8} 증가된 혈중 코티졸 및 카테콜아민이 중심장액맥락망막병증 환자에서 보고된 바 있으며 심박수 증가, 교감신경계 활성화 등도 보고되어 이 질환과 스트레스 반응이 밀접한 관계가 있는 것으로 보인다.^{6,9,10} 이러한 스트레스 반응과 체내 코티졸 상승은 혈액응고를 증가시킬 수 있는 것으로 알려졌으며 중심장액맥락망막병증 환자에서 인도사이아닌 조영 검사상 맥락막의 혈관 충만이 지연되며 혈전용해와 관련 있는 plasma plasminogen activator inhibitor 1이 증가되어 있다는 보고도 있어 중심장액맥락망막병증과 심혈관계질환의 상관관계가 있을 것으로 추론되었다.^{5,11,12} 실제로 대만에서 보고한 연구 결과에 따르면 중심장액맥락망막병증환자에서 뇌졸중과 허혈심장질환의 발생 위험이 의미있게 증가하는 것으로 나타났다.^{13,14}

뇌졸중과 허혈심장질환은 성인 인구에서 심각한 합병증 및 사망을 유발하고 장기간의 의료비 상승을 유발하는 질환이다. 이러한 질환의 안과적으로 선행하는 위험인자를 분석하여 질환의 위험 요소를 분석하고 발생을 예방하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 본 연구에서는 국민건강보험공단 표본코호트 자료를 분석하여 중심맥락망막병증과 뇌졸중 및 허혈심장질환 발생 위험도의 상관관계를 분석하여, 향후 일어날 뇌심혈관계질환의 예측인자로 사용될 수 있는지 알아보려고 한다.

대상과 방법

본 연구는 2002년부터 2015년까지 건강보험 및 의료급여권자 전체에 대한 진료 명세서와 진료내역, 상병내역, 처방내역을 포함하고 있으며 청구일 중심으로 수집되었던 국민건강 보험공단 자료의 대표성을 만족하는 2%의 표본 추출 자료인 국민건강보험공단의 표본코호트자료를 토대로 자격 및 보험료자료, 진료상세자료를 이용하였다.

국민건강보험공단 표본코호트 데이터베이스의 전체 자격대상자 1,025,340명 중에서 2006년부터 2010년까지 중심장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy, CSC)(H3570)으로 진단받은 환자들을 CSC군으로, CSC군과 나이, 성별, 거주지, 가계소득이 비슷한 성향을 가진 대조군을 성향 점수 매칭(propensity score matching) 방법을 통해 5배수로 추출하였다. 새로 발병한 환자만 포함하기 위해 2002년부터 2005년까지 동일한 질환으로 진단받은 적이 있는 사람은 분석에서 제외하였다. 또한, 2002년부터 2005년까지

뇌졸중(I60-64) 및 허혈심장질환(I20-25)로 진단받은 환자와 중심장액맥락망막병증 진단보다 뇌졸중 및 허혈심장질환이 먼저 발병한 경우도 분석에서 제외하였다. 망막색소상피세포층의 비정상적인 누출을 유발할 수 있는 망막질환들: 1) 퇴행성 근시(H442), 2) 출혈성 망막색소상피박리(H3571), 3) 삼출성 연령관련황반변성(H3531), 4) 초점성 맥락망막염증(H300), 5) 파종성 맥락망막염증(H301), 6) 하라다병(H308), 7) 악성맥락막종양(C693), 8) 황반의 혈관모양줄무늬(H3532), 9) 유전성 망막변성(H355)은 환자군과 대조군에서 모두 제외하였다.

뇌졸중 발생 분석에서 2006년부터 2010년까지 총 703명(2006: 131명, 2007: 148명, 2008: 126명, 2009: 139명, 2010: 159명)의 신규 중심장액맥락망막병증 환자들을 포함되었고 3,454명(2006: 654명, 2007: 736명, 2008: 614명, 2009: 675명, 2010: 775명)의 대조군을 매칭하여 분석하였다. 허혈심장질환 발생 분석에서 총 656명(2006: 126명, 2007: 133명, 2008: 123명, 2009: 130명, 2010: 143명)의 신규 중심장액맥락망막병증 환자들을 포함되었고 3,177명(2006: 624명, 2007: 649명, 2008: 589명, 2009: 629명, 2010: 687명)의 대조군을 매칭하여 분석하였다. 모든 환자들은 중심장액맥락망막병증 진단일(index date)을 기준으로 2006년부터 2015년까지 최장 10년간 추적하였으며 이 기간 동안 뇌졸중 및 허혈심장질환이 발생한 환자들을 분석하였다.

본 연구는 국민건강보험공단 자료를 이용하여 분석하였으며, 헬싱키선언(Declaration of Helsinki) 준수 및 인증된 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 면제 승인을 받았다(승인 번호: 2018-07-030). 위험인자는 환자들의 연령그룹, 성별, 가계소득분위, 거주지와 고혈압, 당뇨, 만성신장질환 등 뇌심혈관계질환과 상관관계가 알려진 기저질환 여부를 보정하여 뇌졸중 및 허혈심장질환 발생 위험도를 Cox 비례 회귀 분석을 사용하여 분석하였고, 통계학적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 정의하였다. 자료의 분석은 SAS 9.2 (SAS Institute Inc., South San Francisco, CA, USA)을 사용하였다.

결 과

중심장액맥락망막병증과 뇌졸중의 발생

2006년부터 2010년까지 총 1,055명의 중심장액맥락망막병증환자들이 발생하였으며 이 중에서 2002년부터 2006년까지 중심장액맥락망막병증과 뇌졸중으로 진단받았던 환자 181명, 뇌졸중 진단일이 중심장액맥락망막병증에 선행하였던 49명을 제외한 737명을 대상으로 분석하였다. 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위 기준으로 703명의 신규 중심장

Table 1. Characteristics of the study population comparison group (n = 4,080) and the CSC group (n = 816)

Variable	Stroke			Ischemic heart disease		
	Comparison group	CSC group	<i>p</i> -value*	Comparison group	CSC group	<i>p</i> -value*
Stroke						
No event	3,312 (95.89)	672 (95.59)	0.7179	3,176 (99.97)	634 (96.65)	<0.0001
Event	142 (4.11)	31 (4.41)		1 (0.03)	22 (3.35)	
Stroke subtype						
No event	3,319 (95.89)	675 (96.02)	0.9158	3,176 (99.97)	636 (96.95)	<0.0001
Ischemic	115 (3.33)	23 (3.27)		1 (0.03)	17 (2.59)	
Hemorrhagic	20 (0.58)	5 (0.71)		0	3 (0.46)	
Ischemic heart disease						
No event	3,450 (99.88)	654 (93.03)	<0.0001	2,946 (92.73)	604 (92.07)	0.5587
Event	4 (0.12)	49 (6.97)		231 (7.27)	52 (7.93)	
Hypertension						
No	2,661 (77.04)	490 (69.7)	<0.0001	2,559 (80.52)	476 (72.67)	<0.0001
Yes	793 (22.96)	213 (30.3)		619 (19.48)	179 (27.33)	
Diabetes mellitus						
No	2,988 (86.51)	582 (82.79)	0.0098	2,815 (88.58)	551 (84.12)	0.0015
Yes	466 (13.49)	121 (17.21)		363 (11.42)	104 (15.88)	
Chronic kidney disease						
No	3,438 (99.54)	694 (98.72)	0.0107	3,170 (99.75)	646 (98.63)	<0.0001
Yes	16 (0.46)	9 (1.28)		8 (0.25)	9 (1.37)	
Dyslipidaemia						
No	2,895 (83.82)	537 (76.39)	<0.0001	2,701 (84.99)	505 (77.1)	<0.0001
Yes	559 (16.18)	166 (23.61)		477 (15.01)	150 (22.9)	
Variables included in matching						
Year of CSC diagnosis						
2006	654 (18.93)	131 (18.63)	0.9993	624 (19.63)	126 (19.24)	0.9993
2007	736 (21.31)	148 (21.05)		649 (20.42)	133 (20.31)	
2008	614 (17.78)	126 (17.92)		589 (18.53)	123 (18.78)	
2009	675 (19.54)	139 (19.77)		629 (19.79)	130 (19.85)	
2010	775 (22.44)	159 (22.62)		687 (21.62)	143 (21.83)	
Age (years)						
< 40	1,058 (30.63)	212 (30.16)	0.9976	1,012 (31.84)	204 (31.15)	0.9968
40-49	1,310 (37.93)	264 (37.55)		1,266 (39.84)	259 (39.54)	
50-59	672 (19.46)	138 (19.63)		556 (17.5)	117 (17.86)	
60-69	259 (7.5)	56 (7.97)		226 (7.11)	49 (7.48)	
70-79	137 (3.97)	29 (4.13)		105 (3.3)	23 (3.51)	
> 80	18 (0.52)	4 (0.57)		13 (0.41)	3 (0.46)	
Sex						
Male	2,396 (69.37)	487 (69.27)	0.9606	2,175 (68.44)	447 (68.24)	0.9221
Female	1,058 (30.63)	216 (30.73)		1,003 (31.56)	208 (31.76)	
Residential area						
Seoul (metropolitan)	633 (18.33)	158 (18.35)	1.0000	590 (18.57)	122 (18.63)	0.9998
Large city	932 (26.98)	216 (27.03)		870 (27.38)	179 (27.33)	
Small city	1,619 (46.87)	380 (46.8)		1,459 (45.91)	300 (45.8)	
Rural	270 (7.82)	62 (7.82)		259 (8.15)	54 (8.24)	
Household income relative to the median (%)						
0-30	430 (12.45)	87 (12.38)	1.0000	410 (12.9)	84 (12.82)	0.9985
30-60	805 (23.31)	163 (23.19)		736 (23.16)	150 (22.9)	
60-90	1,226 (35.5)	249 (35.42)		1,162 (36.56)	240 (36.64)	
90-100	993 (28.75)	204 (29.02)		870 (27.38)	181 (27.63)	

Values are presented as number (%).

CSC = central serous chorioretinopathy.

**p*-values are obtained by chi-square test.

액맥락망막병증 환자들이 CSC군에 포함되었고 3,454명의 대조군을 매칭하여 분석하였다. CSC군과 대조군의 특징들이 Table 1에 기술되었다. CSC군의 평균 연령은 45.72 ± 11.96 세였다(대조군의 평균 연령 42.03 ± 17.22). 40세 미만에서 30.16%, 40-49세에서 37.55%의 환자가 발생하여 50세 미만에서 주로 발병하는 것으로 나타났다. 남성의 비율이 69.27%로 남성에서 더 많이 발생하였으며 거주지가 도시인 경우(metropolitan, large city, small city 포함)가 92.18%로 많았으며 60% 이상의 상위 가계소득분위 환자가 64.44%로 더 많았다.

CSC군에서 뇌졸중 발생은 31명(4.41%), 허혈성 23명

(3.27%), 출혈성 5명(0.71%), 출혈 또는 경색증으로 명시되지 않은 뇌졸중 3명(0.43%)이었으며, CSC군에서 고혈압($p \leq 0.0001$), 당뇨($p = 0.0098$), 만성신장질환($p = 0.0107$), 이상지질혈증($p < 0.0001$)이 의미있게 많았다. 매칭 변수였던 중심액맥락망막병증 진단년, 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위는 의미있는 차이를 보이지 않았다.

10년간의 추적 관찰기간 동안 뇌졸중 발생의 단변량 및 다변량 Cox 비례 회귀 분석 결과, 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위와 동반 기저질환을 보정한 후 중심액맥락망막병증은 뇌졸중 발생과 상관관계가 없는 것으로 나타났다(hazard ratio [HR], 0.964; 95% confidence interval [CI],

Table 2. Multivariate cox regression analyses of overall survival after stroke (I60-64) and ischemic heart disease (I20-25) during a 10-year follow-up period

Variable	Stroke		Ischemic heart disease	
	HR (95% CI)	p-value*	HR (95% CI)	p-value*
CSC				
No	1		1	
Yes	0.964 (0.652-1.424)	0.8532	0.942 (0.694-1.279)	0.7018
Hypertension				
No	1		1	
Yes	1.993 (1.413-2.812)	<0.0001	2.438 (1.851-3.211)	<0.0001
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	1.235 (0.882-1.731)	0.219	1.439 (1.086-1.906)	0.0112
Chronic kidney disease				
No	1		1	
Yes	0.299 (0.041-2.172)	0.2329	1.11 (0.379-3.250)	0.8492
Dyslipidaemia				
No	1		1	
Yes	1.511 (1.087-2.101)	0.014	1.252 (0.952-1.648)	0.108
Age (years)				
<40	0.076 (0.018-0.315)	0.0004	0.296 (0.182-0.481)	<0.0001
40-49	1		1	
50-59	2.16 (1.433-3.253)	0.0002	1.257 (0.930-1.697)	0.1366
60-69	3.682 (2.336-5.806)	<0.0001	1.848 (1.296-2.635)	0.0007
70-79	4.844 (2.923-8.030)	<0.0001	1.037 (0.609-1.764)	0.8942
>80	5.778 (2.186-15.269)	0.0004	2.226 (0.745-6.650)	0.152
Sex				
Male	1		1	
Female	0.908 (0.654-1.261)	0.5644	1.222 (0.953-1.566)	0.1143
Residential area				
Seoul (metropolitan)	1		1	
Large city	0.951 (0.616-1.466)	0.8191	1.161 (0.801-1.682)	0.4315
Small city	0.799 (0.532-1.202)	0.2813	1.122 (0.796-1.580)	0.5114
Rural	0.795 (0.432-1.464)	0.4616	1.533 (0.985-2.384)	0.0583
Household income relative to the median (%)				
0-30	1		1	
30-60	0.964 (0.570-1.631)	0.892	1.059 (0.705-1.592)	0.7815
60-90	0.929 (0.568-1.518)	0.7675	0.919 (0.628-1.345)	0.6635
90-100	0.859 (0.527-1.402)	0.544	1.165 (0.800-1.696)	0.4266

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Multivariate cox regression analysis.

0.65-1.424; $p=0.8532$) (Table 2). 동반질환 중 고혈압(HR, 1.993; 95% CI, 1.413-2.812; $p<0.0001$), 이상지질혈증(HR, 1.511; 95% CI, 1.087-2.101; $p=0.014$)은 뇌졸중의 발생과 의미있는 상관관계를 보였다. 연령이 많을수록 뇌졸중의 발생 위험이 증가하였다. 뇌졸중의 타입별, 나이군별 하위 분석에서도 역시 중심장액맥락망막병증과 뇌졸중 발생은 상관관계가 없는 것으로 나타났다(Table 3, 4).

중심장액맥락망막병증과 허혈심장질환의 발생

2006년부터 2010년까지 총 1,055명의 중심장액맥락망막 병증환자들이 발생하였으며 이 중에서 2002년부터 2006년 까지 중심장액맥락망막병증과 허혈심장질환으로 진단받았

던 환자 220명, 허혈심장질환 진단일이 중심장액맥락망막 병증에 선행하였던 113명을 제외한 687명을 대상으로 분석 하였다. 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위 기준으로 655명 의 신규 중심장액맥락망막병증 환자들이 CSC군에 포함되 었고 3,178명의 대조군을 매칭하여 분석하였다. CSC군과 대조군의 특징들이 Table 1에 기술되었다. CSC군의 평균 연령은 45.12 ± 11.69 세였다(대조군의 평균 연령 41.28 ± 16.86). 40세 미만에서 31.15%, 40-49세에서 39.54%의 환 자가 발생하여 50세 미만에서 주로 발병하는 것으로 나타 났다. 남성의 비율이 69.98%로 남성에서 더 많이 발생하였 으며 거주지가 도시인 경우(metropolitan, large city, small city 포함)가 91.76%로 많았으며 60% 이상의 상위 가계소

Table 3. Multivariate Cox regression analysis of overall survival according to stroke subtype during a 10-year follow-up period

Variable	Ischemic stroke		Hemorrhagic stroke	
	HR (95% CI)	p-value*	HR (95% CI)	p-value*
CSC				
No	1		1	
Yes	0.891 (0.570-1.393)	0.6131	1.241 (0.476-3.238)	0.6584
Hypertension				
No	1		1	
Yes	2.118 (1.433-3.130)	0.0002	1.874 (0.767-4.581)	0.1684
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	1.352 (0.935-1.956)	0.1087	0.846 (0.312-2.295)	0.7424
Chronic kidney disease				
No	1		1	
Yes	0.518 (0.100-2.697)	0.4346	1.476 (0.074-29.297)	0.7986
Dyslipidaemia				
No	1		1	
Yes	1.529 (1.060-2.207)	0.0232	1.09 (0.431-2.756)	0.8562
Age (years)				
<40	0.083 (0.016-0.441)	0.0035	0.076 (0.003-1.726)	0.1058
40-49	1		1	
50-59	2.331 (1.447-3.754)	0.0005	1.976 (0.720-5.418)	0.1859
60-69	4.473 (2.676-7.478)	<0.0001	2.289 (0.641-8.166)	0.202
70-79	5.45 (3.074-9.662)	<0.0001	4.14 (1.140-15.038)	0.0309
>80	9.184 (3.443-24.494)	<0.0001	2.19 (0.094-50.996)	0.6254
Sex				
Male	1		1	
Female	0.739 (0.505-1.080)	0.1179	1.531 (0.678-3.460)	0.3057
Residential area				
Seoul (metropolitan)	1		1	
Large city	0.934 (0.576-1.514)	0.7807	0.892 (0.280-2.837)	0.8464
Small city	0.757 (0.479-1.196)	0.2328	0.816 (0.279-2.385)	0.7103
Rural	0.788 (0.399-1.554)	0.4911	1.156 (0.284-4.712)	0.8397
Household income relative to the median (%)				
0-30	1		1	
30-60	0.97 (0.538-1.749)	0.9187	0.79 (0.211-2.955)	0.7266
60-90	0.853 (0.488-1.488)	0.5744	1.009 (0.311-3.272)	0.9886
90-100	0.882 (0.511-1.523)	0.6521	0.578 (0.162-2.057)	0.397

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Multivariate cox regression analysis.

득분위 환자가 64.27%로 더 많았다.

CSC군에서 허혈심장질환 발생은 52명(7.93%)이었으며, CSC군에서 뇌졸중($p<0.0001$), 고혈압($p\leq 0.0001$), 당뇨($p=0.0015$), 만성신장질환($p<0.0001$), 이상지질혈증($p<0.0001$)이 의미있게 많았다. 매칭 변수였던 중심장액맥락망막병증 진단년, 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위는 의미있는 차이를 보이지 않았다.

10년간의 추적 관찰기간 동안 허혈심장질환 발생의 단변량 및 다변량 Cox 비례 회귀 분석 결과, 나이, 성별, 거주지, 가계소득분위와 동반 기저질환을 보정한 후 중심장액맥락망막병증은 뇌졸중 발생과 상관관계가 없는 것으로 나타났다(hazard ratio [HR], 0.942; 95% confidence interval [CI], 0.694-1.279, $p=0.7018$) (Table 2). 동반질환 중 고혈압(HR, 2.438; 95% CI, 1.851-3.211; $p\leq 0.0001$), 당뇨(HR, 1.439; 95% CI, 1.086-1.906; $p=0.0112$)은 허혈심장질환의 발생과 의미있는 상관관계를 보였다. 연령이 많을수록 허혈심장질환의 발생 위험이 증가하였다. 나이군별 하위 분

석에서도 역시 중심장액맥락망막병증과 허혈심장질환 발생은 상관관계가 없는 것으로 나타났다(Table 5).

고 찰

본 연구는 1,025,340명의 데이터로 구축된 국민건강보험공단 표본코호트 자료를 이용하여 CSC군과 사회경제학적인 요소를 매칭한 대조군 환자들의 자료를 분석하였다. 결과에 따르면 중심장액맥락망막병증 환자에서 고혈압, 당뇨, 만성신장질환, 이상지질혈증이 의미있게 많은 것으로 나타났다. 성별, 거주지, 기저질환을 보정한 다변량 회귀분석 결과 중심장액맥락망막병증은 뇌졸중과 허혈심장질환의 발생과는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 나이군별, 뇌졸중의 타입별 하위 분석에서도 의미있는 상관관계는 없었다. 중심장액맥락망막병증은 50세 미만 남성에서 주로 발생하였으며 거주지가 도시인 경우와 60% 이상의 상위 가계소득분위에서 많이 발생하였다.

Table 4. Multivariate Cox regression analysis of overall survival of stroke according to age group during a 10-year follow-up period

Variable	<50 years		≥50 years	
	HR (95% CI)	p-value*	HR (95% CI)	p-value*
CSC				
No	1		1	
Yes	0.731 (0.314-1.702)	0.4671	1.061 (0.685-1.641)	0.7917
Hypertension				
No	1		1	
Yes	2.834 (1.430-5.615)	0.0028	2.291 (1.543-3.400)	<0.0001
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	1.550 (0.701-3.428)	0.2791	1.277 (0.878-1.856)	0.2002
Chronic kidney disease				
No	1		1	
Yes	0.746 (0.041-13.717)	0.8439	0.507 (0.098-2.613)	0.4166
Dyslipidaemia				
No	1		1	
Yes	1.683 (0.797-3.552)	0.1722	1.440 (0.997-2.082)	0.0521
Sex				
Male	1		1	
Female	0.782 (0.375-1.631)	0.5124	1.026 (0.713-1.477)	0.8883
Residential area				
Seoul (metropolitan)	1		1	
Large city	0.667 (0.285-1.559)	0.3497	1.091 (0.659-1.808)	0.7342
Small city	0.525 (0.247-1.118)	0.0946	0.921 (0.568-1.495)	0.7404
Rural	1.214 (0.459-3.211)	0.6966	0.782 (0.366-1.669)	0.5244
Household income relative to the median (%)				
0-30	1		1	
30-60	1.049 (0.371-2.971)	0.928	0.872 (0.477-1.593)	0.6561
60-90	0.885 (0.333-2.350)	0.8067	0.933 (0.532-1.637)	0.8101
90-100	0.853 (0.300-2.424)	0.766	0.914 (0.528-1.584)	0.7488

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Multivariate cox regression analysis.

최근 의학의 발전에도 불구하고 뇌졸중과 허혈심장질환은 중요한 보건 의료 문제이며 식습관의 서구화와 인구의 고령화로 아시아에서도 발생이 증가하고 있는 것으로 보고된 바 있다.¹⁵⁻¹⁷ 중심맥락망막병증은 이전 보고에 의하면 심리적 스트레스와 A형 성격, 혈중 코티졸 상승과 스테로이드 복용, 고혈압, 흡연 등과 상관관계가 있으며, 이러한 스트레스 반응과 체내 코티졸 상승은 혈장의 plasma plasminogen activator inhibitor 1을 증가시켜 혈액응고를 유발할 수 있다고 알려져 있다.^{3,7} 이는 혈전이 뇌혈관 또는 심혈관을 막아 생기는 뇌졸중 및 허혈심장질환과 연관성 있음을 시사할 수 있어, 본 연구에서는 중심맥락망막병증과 뇌심혈관계질환의 상관관계를 분석하고자 하였다. 연구 결과를 살펴보면 기저질환으로 고혈압, 당뇨, 만성신장질환과 이상지질혈증이 CSC군에서 의미있게 더 많은 것을 볼 수 있었다. 발생 평균 연령은 45세로 50세 미만에서 주로 발병하는 것으로 나타났으며 남성에서 더 많이 발생하였으며

거주지가 도시인 경우(metropolitan, large city, small city 포함)가 92.18%로 많았으며 60% 이상의 상위 가계소득분위 환자가 64.44%로 더 많아 이전 결과들과 동일한 결과를 보였다.^{2,7,13,14}

중심장액맥락망막병증과 뇌심혈관계질환과의 상관관계는 이전 연구들에서 보고된 바 있으나 그 결과는 상이하였다. Tsai et al¹³은 2000년부터 2007년까지 최장 8년간 본 연구 데이터와 유사한 대만 인구 100만명 표본코호트 데이터를 분석하였다. ICD-9-CM code 362.41 진단코드를 이용하여 CSC환자 데이터를 분석하였으며 제외 기준 또한 본 연구와 동일하였다. 환자의 평균 연령은 39.4 ± 11.0세로 본 연구의 45.12 ± 11.69세보다 젊었으며, 남성의 비율은 59.7%, 본 연구의 69.27%와 같이 남성의 비율이 더 높았다.¹³ 이 연구에서 중심장액맥락망막병증 환자 1,814명과 5배수로 매칭된 대조군을 비교하였을 때 환자군에서 허혈뇌졸중의 발생 위험이 1.56배로 증가하는 것으로 보고하였다.¹³

Table 5. Multivariate cox regression analysis of overall survival of ischemic heart disease according to age group during a 10-year follow-up period

Variable	<50 years		≥50 years	
	HR (95% CI)	p-value*	HR (95% CI)	p-value*
CSC				
No	1		1	
Yes	0.701 (0.431-1.141)	0.1534	1.143 (0.772-1.692)	0.5057
Hypertension				
No	1		1	
Yes	3.164 (2.094-4.781)	<0.0001	2.298 (1.608-3.282)	<0.0001
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	2.021 (1.280-3.191)	0.0025	1.308 (0.918-1.864)	0.1375
Chronic kidney disease				
No	1		1	
Yes	0.985 (0.060-16.094)	0.9917	1.329 (0.447-3.949)	0.6091
Dyslipidaemia				
No	1		1	
Yes	1.921 (1.255-2.940)	0.0026	0.999 (0.701-1.423)	0.9949
Sex				
Male	1		1	
Female	1.239 (0.840-1.829)	0.2802	1.228 (0.890-1.695)	0.2109
Residential area				
Seoul (metropolitan)	1		1	
Large city	1.378 (0.777-2.445)	0.2726	1.036 (0.636-1.689)	0.8862
Small city	1.334 (0.797-2.233)	0.272	0.925 (0.583-1.468)	0.7416
Rural	2.247 (1.156-4.367)	0.0169	1.338 (0.741-2.414)	0.3339
Household income relative to the median (%)				
0-30	1		1	
30-60	1.482 (0.773-2.842)	0.2359	0.770 (0.443-1.338)	0.3537
60-90	1.056 (0.560-1.994)	0.8657	0.943 (0.584-1.521)	0.8084
90-100	1.478 (0.778-2.805)	0.2325	1.052 (0.661-1.674)	0.8319

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CSC = central serous chorioretinopathy.

*Multivariate cox regression analysis.

고혈압, 이상지질혈증, 만성신장질환이 CSC환자에서 더 높은 비율로 확인된 것은 본 연구의 결과와 동일하였으나 뇌졸중의 위험성에 대해서는 상이한 결과를 보고하였다.¹³ Chen et al¹⁴은 유사한 분석 방법으로 분석한 대만 인구 표본코호트 연구에서 CSC환자 835명(평균 연령 41.48, 남성 비율 73.99%)과 5배수의 대조군을 비교하여 허혈심장질환의 위험이 환자군에서 1.61배 증가하는 것으로 보고한 바 있다. 그러나 Tittl et al⁷이 3차 의료기관에서 임상적으로 진단한 CSC 환자 230명(평균 연령, 51.1세; 남성:여성, 2.7:1)을 대상으로 시행한 후향적 연구에서는 성별과 연령을 매칭한 같은 수의 대조군을 비교하였을 때 중심장액맥락망막병증은 급성 심근경색과 심부정맥과 상관관계가 없는 것으로 보고하였다. 본 연구는 5년간 뇌졸중 연구의 703명 및 허혈심장질환의 656명을 포함하여 대만 보고에 비하여 적은 환자 수를 포함하였다. 중심장액맥락망막병증이 비교적 젊은 나이에서 호발하며 뇌심혈관계질환이 이러한 연령대 환자에서 빈도가 낮은 질환임을 고려하면 적은 환자 수가 통계적 유의성에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

본 연구의 첫 번째 제한점은 의무기록 기반이 아닌 건강보험 청구 자료의 진단을 기준으로 하였기에 진단 분류 오류나 청구 누락 등으로 인한 오류가 있었을 수 있다. 그러나 국민건강보험 청구 자료의 신뢰도를 검증하였던 이전 연구논문 결과에 따르면 국민건강보험공단 청구 자료의 뇌졸중과 급성 심근경색의 진단 정확도는 각각 83.0%과 71.4%로 양호한 것으로 보고된 바 있다.^{18,19} 증상이 없거나 병원에 내원하지 않은 중심장액맥락망막병증 환자들은 누락되어 환자수가 과소평가되었을 가능성이 있으며, 3년간의 기존 환자들을 분석에서 제외하였으나 만성적인 환자들도 포함되었을 가능성이 있다. 또한 보험청구자료의 제한으로 흡연, 체질량 지수, 알코올 소비 등 뇌졸중이나 허혈심장질환의 다른 위험인자들의 분석은 하지 못하였다. 마지막으로 국내 환자들을 대상으로 한 연구로 연구의 결과를 다른 인종이나 나라의 결과로 일반화할 수 없는 한계점이 있다. 하지만 본 연구는 전 인구 대상의 인구기반 연구로 기관 연구에 비해 대단위의 환자군을 포함하였으며, 표본선정편파(selection bias)의 가능성이 적다는 장점이 있다. 또한 최장 10년까지 추적 관찰한 종단 연구 결과로 횡단 연구에 비해 뇌졸중과 허혈심장질환의 발생률을 분석하는 데에 더 적합하다. 또한 보험청구 자료에서 분석 가능한 거주지, 가계소득분위, 동반된 기저질환에 따른 상관관계를 같이 분석한 데에 그 의의가 있다. 결론적으로 포본코호트를 이용하여 10년간 추적 관찰한 결과, 중심장액맥락망막병증은 뇌졸중 및 허혈심장질환의 발생률과는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 향후 추가적인 전향적 임상연구를 통해

서 중심장액맥락망막병증과 심혈관계질환의 위험도에 대한 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Gelber GS, Schatz H. Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatry* 1987; 144:46-50.
- 2) 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.
- 3) Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987;7:111-31.
- 4) Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:689-92.
- 5) Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:709-12.
- 6) Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR. Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:962-4.
- 7) Tittl MK, Spaide RF, Wong D, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;128: 63-8.
- 8) Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1229-33.
- 9) Sun J, Tan J, Wang Z, et al. Effect of catecholamine on central serous chorioretinopathy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003;23:313-6.
- 10) Tewari HK, Gadia R, Kumar D, et al. Sympathetic-parasympathetic activity and reactivity in central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3474-8.
- 11) Iijima H, Iida T, Murayama K, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999;127:477-8.
- 12) Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorrhage, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Thromb Res* 2007;120:819-47.
- 13) Tsai DC, Huang CC, Chen SJ, et al. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1484-8.
- 14) Chen SN, Chen YC, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol* 2014;98:110-4.
- 15) Chien KL, Sung FC, Hsu HC, et al. Apolipoprotein A-I and B and stroke events in a community-based cohort in Taiwan: report of the Chin-Shan Community Cardiovascular Study. *Stroke* 2002;33:39-44.
- 16) Hong JS, Kang HC, Lee SH, Kim J. Long-term trend in the incidence of acute myocardial infarction in Korea: 1997-2007. *Korean Circ J* 2009;39:467-76.
- 17) Lee CH, Cheng CL, Yang YH, et al. Trends in the incidence and management of acute myocardial infarction from 1999 to 2008: get with the guidelines performance measures in Taiwan. *J Am Heart*

Assoc 2014;3:e001066.

18) Kimm H, Yun JE, Lee SH, et al. Validity of the diagnosis of acute myocardial infarction in Korean national medical health insurance claims data: the Korean heart study (1). Korean Circ J 2012;42:10-5.

19) Park JK, Kim KS, Kim CB, et al. The accuracy of ICD codes for cerebrovascular diseases in medical insurance claims. Korean J Prev Med 2000;33:76-82.

= 국문초록 =

중심장액맥락망막병증과 뇌졸중 및 허혈심장질환 위험도: 표본코호트를 이용한 인구기반 연구

목적: 중심장액맥락망막병증과 뇌졸중 및 허혈심장질환 발생의 위험도 상관관계를 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 국민건강보험공단에서 2002년부터 2015년까지 전 인구를 대표하여 구축한 표본코호트 데이터베이스(1,025,340명) 자료를 이용하여 2006년 1월부터 2010년 12월까지 중심장액맥락망막병증으로 진단받은 환자군과 5배수 대조군을 포함하였다. 대조군은 나이, 성별, 거주지, 가계소득으로 기준으로 환자군의 5배수로 설정하였다. 환자군과 대조군을 2015년까지 추적하여 두 군 간의 뇌졸중 및 허혈심장질환의 발생률을 비교 분석하였다.

결과: 환자군과 대조군에서 해당 기간 동안 뇌졸중은 각각 4.41%와 4.11%에서 발생하였으며 허혈심장질환은 7.93%와 7.27% 발생하였다. 다변량 Cox 비례 회귀분석 사용하여 분석한 결과 중심장액맥락망막병증은 뇌졸중(hazard ratio [HR], 0.964; 95% confidence interval [CI], 0.65–1.424; $p=0.8532$)과 허혈심장질환(HR, 0.942; 95% CI, 0.694–1.279; $p=0.7018$) 발생과 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 나이대별, 뇌졸중의 타입별 하위분석에서도 중심장액맥락망막병증은 뇌심혈관계질환의 발생과 상관관계가 없는 것으로 나타났다.

결론: 표본코호트를 이용하여 10년간 추적 관찰한 결과 중심장액맥락망막병증은 뇌졸중 및 허혈심장질환의 발생률과는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 향후 추가적인 전향적 임상연구를 통해서 중심장액맥락망막병증과 뇌심혈관계질환의 위험도에 대한 연구가 필요하다.

〈대한안과학회지 2020;61(4):347–355〉

이승재 / Seung Jae Lee

국민건강보험공단 일산병원 안과
Department of Ophthalmology,
National Health Insurance Service
Ilisan Hospital