

연구보고서 2018-20-002

www.nhimc.or.kr

류마티스 질환을 가진 가임기 여성의 임신율, 임신 결과 및 임신 중 약물 이용 형태와 동반질환에 관한 연구

이찬희 · 박진수 · 이지수
정민경 · 김의혁 · 임현선

NHIS

2018 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2018-20-002

류마티스 질환을 가진 가임기 여성의 임신율, 임신 결과 및 임신 중 약물 이용 형태와 동반질환에 관한 연구

이찬희 · 박진수 · 이지수 · 정민경 · 김의혁 · 임현선



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자 : 국민건강보험 일산병원 류마티스내과 이찬희
공동 연구원 : 국민건강보험 일산병원 류마티스내과 박진수
이화여자대학병원 류마티스내과 이지수
이화여자대학병원 류마티스내과 정민경
국민건강보험 일산병원 산부인과 김의혁
국민건강보험 일산병원 연구분석팀 임현선
보조 연구원: 조보금

연구관리번호	IRB 번호
NHIS-2018-20-002	NHIMC-2017-12-022

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

최근 출산율이 급격히 감소하며 고령화 사회로 가고 있는 현 시점에서 가임기 여성의 임신 및 출산, 그에 대한 합병증 관리는 매우 중요해지고 있다. 의학의 발달과 질병에 대한 정보로 발병 및 유병율이 점차 증가되는 것으로 추정되는 류마티스 질환은 가임기 여성에 호발하며 여러 가지 요인에 의해 가족계획에 영향을 미칠 수 있다.

이에, 현재 류마티스 질환 가임기 여성의 임신율, 출산율과 합병증 관리를 위한 약제 사용에 대한 조사는 현황파악을 위한 객관적인 기초 자료가 될 것이다. 또한, 임신 중 합병증 결과를 통해 임신 중 특히 주의하여 예방해야 할 질환에 대한 정보를 줄 수 있고, 출산 이후 신생아/영아의 합병증 결과 조사를 통해 류마티스 질환자의 출산 장려에 대한 고민에 도움을 줄 수 있을 것이다.

본 연구는 가임기 류마티스 환자를 진료하는 류마티스 내과, 산부인과, 소아청소년과 등 여러 과 진료에 진료지침을 제시하는 데 도움이 될 것이며, 더 나아가서는 가임기 류마티스 환자들에게 권장해야 할 또는 주의해야 할 사항에 대해 환자교육을 하는 것에 큰 도움을 주어 국민건강 및 출산 향상에 기여를 할 수 있을 것이다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2019년 1월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소장

김성우
최운정

목차

요약	1
제1장 서론	5
제1절 연구 배경 및 필요성	7
제2절 연구의 목적	8
제3절 기대되는 효과	8
제2장 연구내용 및 방법	9
제1절 연구 자료	11
제2절 연구 대상 및 정의	15
제3절 연구 방법	23
제3장 여성의 류마티스 질환의 특징	25
제1절 류마티스 질환의 성별 연령별 특징	27
제2절 류마티스 질환 여성의 임신	28
제3절 임신 시 류마티스 약제 사용[20-23]	30
제4장 가임기 류마티스 질환 여성의 임신	35
제1절 가임기 여성의 류마티스 질환 유병률 및 발병률	37
제2절 가임기 류마티스 질환 여성의 투약력	41
제3절 가임기 류마티스 질환 여성의 임신율	42
제5장 류마티스 질환 여성의 출산	45
제1절 류마티스 질환 여성의 출산율	47
제2절 류마티스 질환 여성의 출산 방법	49
제3절 류마티스 질환 여성의 임신 중 투약	50

제6장 류마티스 질환 여성의 출산 및 신생아/영아 결과	55
제1절 출산 여성의 임신 중 합병증	57
제2절 신생아/영아의 저체중, 발달장애 및 사망 비교	58
제7장 결 론	59
제1절 고찰	61
제2절 결론 및 제언	64
참고문헌	67
부록	73

표목차

<표 2-1> 20-44세 여성 연령별 주민등록 연앙인구 자료	12
<표 2-2> 영유아건강검진 실시 시기 및 검진 항목	13
<표 2-3> 영유아건강검진 세부항목	13
<표 2-4> 영유아구강검진 세부항목	13
<표 2-5> 개정된 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류 기준[5]	15
<표 2-6> 1997년 ACR 전신홍반루푸스 분류기준[6]	16
<표 2-7> SLICC 전신홍반루푸스 분류기준[7]	17
<표 2-8> 방사선학 천장관절의 변화	17
<표 2-9> 강직척추염의 개정된 분류기준 (1984년)[8]	18
<표 2-10> 척추관절염의 분류기준 (ASAS)[9]	18
<표 2-11> 정의 별 질병코드 정리	20
<표 2-12> NSAID의 성분명	21
<표 2-13> Steroid의 성분명	22
<표 2-14> DMARD의 성분명	22
<표 2-15> 갑상선 약제의 성분명	23
<표 3-1> 개정된 항인지질항체 증후군 분류 기준[18]	30
<표 3-2> 임신과 수유 시 사용 가능한 약제들[21]	33
<표 3-3> 임신 및 수유 중의 약제 사용 (대한 류마티스학회 교과서)	34
<표 4-1> 류마티스 질환의 유병률	38
<표 4-2> 류마티스 질환의 질환 별 발생률 (2011~2016)	39
<표 4-3> 전체 연구대상의 인구학적 특성	40

<표 4-4> 만성질환의 유병률 비교	41
<표 4-5> 가임기 여성의 투약 내역 비교	42
<표 4-6> 각 질환군 별 임신자 수	44
<표 4-7> 노출기간 매칭 후 각질환 별 임신율	44
<표 4-8> 보정 후 정상대조군과의 임신율 비교 (연령, 소득수준, 거주지역 보정)	44
<표 5-1> 노출기간 매칭 후 출산 건수 비교	48
<표 5-2> 노출기간 매칭 및 보정 후 정상 대조군과 출산 비교 (연령, 소득수준, 거주지역 보정)	48
<표 5-3> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산자 인구학적 특성	49
<표 5-4> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산 방법 비교	50
<표 5-5> 갑상선약제의 임신 중, 전후 투약 비교	54
<표 6-1> 류마티스 질환과 만성 질환자, 정상 대조군의 임신 중 합병증	57
<표 6-2> 류마티스 질환자와 만성 질환자, 정상 대조군 각각의 임신 중 합병증 비교	58
<표 6-3> 신생아/영아의 저체중, 발달장애 및 사망 비교	58
<표 부록-1> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 인구학적 특성	75
<표 부록-2> 임신자와 출산자의 특징 비교 (류마티스 질환자+정상대조군)	76
<표 부록-3> 임신 분기에 따른 약제 투약의 변화	77
<표 부록-4> 임신 분기에 따른 약제 투약의 변화 (DMARD 상세)	78
<표 부록-5> 비스테로이드성 진통소염제 주성분코드	79
<표 부록-6> Steroid 주성분코드	81
<표 부록-7> 합성, 생물학적 DMARD 주성분 코드	83
<표 부록-8> 갑상선제 주성분 코드	84

그림목차

[그림 2-1] 2010년 이후 영유아건강검진 결과통보서 (9개월~12개월용)	14
[그림 4-1] 연구대상분포	37
[그림 4-2] 류마티스 질환의 유병률 (%)	38
[그림 4-3] 류마티스 질환 별 연령분포	38
[그림 4-4] 류마티스 질환 진단 전 임신 여성의 대상 분포	43
[그림 4-5] 만성질환이 없는 류마티스 질환 진단 전 임신 여성의 대상 분포	43
[그림 5-1] 류마티스 질환 유병 출산 건수	47
[그림 5-2] 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산 방법 비교 (%)	50
[그림 5-3] 임신 분기 별 약제 별 류마티스 약제 투약 (수)	51
[그림 5-4] 임신 분기 별 질환 별 류마티스 약제 투약 (수)	51
[그림 5-5] NSAID, steroid 및 합성DMARD의 분기별 투약(%)	52
[그림 5-5] NSAID, steroid 및 합성DMARD의 분기별 투약(%)	52
[그림 5-6] 임신 분기 별 약제 별 면역억제제 및 합성DMARD 투약 (수)	53
[그림 5-7] Hydroxychloroquine의 분기별 투약 (%)	53

요 약



1. 연구 배경 및 목적

많은 류마티스 질환은 가임기의 여성에게 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 류마티스 관절염과 전신홍반루푸스는 여성에서 남성보다 높은 빈도로 발생하며, 대부분이 출산을 끝내기 전인 가임 연령에 진단을 받는다. 강직척추염은 남성에서 조금 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있으나 이 또한 80%의 환자가 가임 연령에 진단을 받게 된다. 류마티스 질환을 앓고 있는 여성에서 임신과 출산은 면역학적으로 많은 변화를 일으키고, 여러 합병증을 일으킴으로써 산모와 태아의 건강에 영향을 미치며 전반적인 가족계획에도 큰 영향을 준다[1-4]. 이렇게 류마티스 질환을 가지고 있는 가임기 여성이 한국 의료보건시스템 상 취약한 계층임에도 불구하고, 전체 인구집단에서 가임기 여성을 대상으로 류마티스 질환의 질병부담에 대해 살펴본 연구는 없었다.

2. 연구 결과

가임기 여성의 류마티스 질환 유병율은 0.45%로 높지 않지만, 의학적 지식과 환자의 정보가 증가하면서 발병율이 꾸준히 증가하고 있으며, 전신 침범을 동반하는 질병의 특성과 이들 질환의 치료를 위해 사용되는 약물로 인해 만성 질환의 유병율도 정상인에 비해 높다는 것을 알 수 있다. 임신에 영향을 끼치는 요인을 보정했음에도 불구하고 정상 대조군에 비해 임신율이 낮고 특히 류마티스 관절염에서의 임신이 정상 대조군 대비 0.72배로 낮았다. 비록 임신율은 적으나 좀 더 고령에서 출산을 하는 것으로 추정된다.

류마티스 약제는 대부분 임신 전기간부터 임신 3분기까지 사용이 감소되며, 출산 후에는 사용이 다시 증가하는 양상을 보인다. 전신홍반루푸스의 스테로이드 사용은 2분기까지 사용이 증가하였다가 3분기에 감소하고, 출산 후 증가하는 양상을 보이는데 질병활성도의 악화에 의한 것으로 추정해 볼 수 있다. 임신 중 유지하기를 권고하는

hydroxychloroquine은 약 30%가량의 낮은 사용율을 보인다.

류마티스 질환자의 임신 중 조산, 유산 및 태아성장불량 등의 합병증은 많게는 2.5배까지 위험이 높지만, 출산 이후 추적관찰했을 때 치명적인 합병증인 발달장애와 사망률은 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

3. 결론 및 제언

본 연구 결과, 임신율은 낮고 임신시의 합병증은 상대적으로 높지만 실제로 출산을 하고 난 뒤의 신생아/영아의 장기적인 심각한 합병증은 높지 않음을 알 수 있다. 인구학적 요인을 보정했음에도 불구하고 임신율이 낮은 것은 환자의 질병의 상황 또는 환자의 임신에 대한 심리적 불안감(질병의 유전, 신생아의 장기적인 합병증 등)이 영향을 미칠 것으로 생각된다. 앞선 문헌에서 볼 때, 임신시의 합병증과 신생아의 합병증에 가장 큰 영향을 미치는 것은 질병활성도 이므로 적당한 약제를 병행하여 질병활성도를 조절하고 체계적으로 가족계획을 세우는 것이 바람직하다. 또한, 본 연구에서와 같이 신생아의 1년 이내 합병증은 높지 않으므로 적절한 관리가 동반된다면 가임기 류마티스 질환 여성에서의 출산을 장려하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

본 연구를 통해 객관적인 류마티스 질환 가임기 여성의 임신, 출산, 합병증, 투약 및 신생아/영아의 합병증을 보고하였고, 위의 결과는 류마티스 질환 여성의 임신에 대한 가이드라인 제시에 큰 도움을 줄 것으로 생각된다.

제 1 장

서 론

제1절 연구 배경 및 필요성	7
.....
제2절 연구의 목적	8
.....
제3절 기대되는 효과	8

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

우리나라는 최근 급격한 출산율의 감소를 보이며 2016년 조사 기준 OECD국가중 최저(합계출산율-여자 한 명이 평생 낳을 것으로 예상되는 평균 자녀 수: 1.25명)를 기록하였고, 통계청조사에 따르면 2017년 기준으로는 가임 여성(15-49세) 1명당 합계출산율이 1.05명까지 감소하였다. 이로 인한 고령화와 인구절벽은 장기적으로 부양인구대비 경제활동이 가능한 인구의 감소를 초래하여 큰 문제를 일으킬 것으로 생각된다. 따라서 출산장려와 임신 중 관리에 대한 중요성이 나날이 강조되고 있다.

많은 류마티스 질환은 가임기의 여성에게 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 류마티스 관절염과 전신홍반루푸스는 여성에서 남성보다 높은 빈도로 발생한다 (여:남3:1, 9:1). 전신홍반루푸스의 65%는 가임기에 시작이 되고, 류마티스 관절염에서는 1/3에서 폐경 전에 진단을 받는다. 강직척추염은 남성에서 조금 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있으나(여:남 1:3) 이 또한 80%의 환자가 가임 연령에 진단을 받게 된다.

류마티스 질환을 앓고 있는 여성에서 임신과 출산은 면역학적으로 많은 변화를 일으키고, 여러 합병증을 일으킴으로써 산모와 태아의 건강에 영향을 미치며 전반적인 가족계획에도 큰 영향을 준다[1-4]. 수정율은 정상인과 유사하나, 산모에게는 전자간증, 출혈, 감염 등의 합병증이 발생하고 태아는 조산, 자궁 내 발육지연, 사산 등이 나타날 수 있었다. 따라서, 환자들은 대부분 가족력이 발병에 강한 영향을 끼치는 질환의 유전여부, 본인의 질환의 악화에 대한 염려, 정상적인 임신과 출산 가능여부, 질환으로 인해 복용하는 약으로 인한 태아의 기형 및 장기적인 합병증 등을 걱정하게 되고 이 결과 적은 출산으로 연결되게 된다. 하지만 좀 더 주의를 기울이며 계획을 한다면 임신 시 사용 가능한 약제를 통해 기형과 합병증을 줄이며 질병을 조절하며 출산할 수 있어 충분한 대처를 할 수 있을 것이다. 이렇게 류마티스 질환을 가지고 있는 여성의 임신은 세밀한 관리가 필요한 집단임에도 불구하고, 전체 인구집단에서 가임기 여성을 대상으로 류마티스 질환의 질병부담에 대해 살펴본 연구는 없었다.

이에 류마티스 질환을 갖고 있는 가임기 여성의 특성과 현시점에서 임신, 출산, 임신 중 투약에 대한 자료를 구축하고, 더 나아가 임신 중 합병증과 신생아의 합병증에 대한 연구를 진행하고자 한다.

제2절 연구의 목적

1. 건강보험 가입자를 대상으로 가임기 여성의 류마티스 질환 유병율, 발병율 및 임신율을 조사하여 전체 류마티스 가임기 여성의 임신에 대한 기초자료를 구축한다.
2. 가임기 류마티스 질환 유병 여성의 출산율과 출산방법, 임신기간 중 약제 사용에 대해 조사하여 현재 임상에서 약제처방 현실에 대한 자료를 얻는다.
3. 류마티스 질환 유병 출산 여성의 임신 중 합병증과 신생아의 합병증에 대해 조사하여 단기, 장기 합병증을 예측한다.

제3절 기대되는 효과

출산율이 급격히 감소하며 고령화로 가고 있는 현 시점에서 가임기 여성의 임신 및 출산, 그에 대한 합병증 관리는 매우 중요해지고 있다. 의학의 발달과 질병에 대한 정보로 발병 및 유병율이 점차 증가되는 것으로 추정되는 류마티스 질환은 가임기 여성에 호발하며 여러 가지 요인에 의해 가족계획에 영향을 미칠 수 있다.

이에, 현재 류마티스 질환 가임기 여성의 임신율, 출산율과 합병증 관리를 위한 약제 사용에 대한 조사는 현황과약을 위한 객관적인 기초 자료가 될 것이다. 또한, 임신 중 합병증 결과를 통해 임신 중 특히 주의하여 예방해야 할 질환에 대한 정보를 줄 수 있고, 출산 이후 신생아/영아의 합병증 결과 조사를 통해 류마티스 질환자의 출산 장려에 대한 고민과 관리에 도움을 줄 수 있을 것이다.

위와 같은 자료는 우선 류마티스 환자를 진료하는 류마티스 내과, 산부인과, 소아청소년과 등 여러 과 진료에 진료지침을 제시하는 데 도움이 될 것이며, 더 나아가서는 가임기 류마티스 환자들에게 권장해야 할 또는 주의해야 할 사항에 대해 환자교육을 하는 것에 큰 도움을 주어 국민건강 및 출산 향상에 기여를 할 것으로 보인다.

제2장

연구내용 및 방법

제1절 연구 자료	11
제2절 연구 대상 및 정의	15
제3절 연구 방법	23

제2장 연구내용 및 방법

제1절 연구 자료

1. 국민건강보험 맞춤형 DB

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 DB (National Health Insurance Service-Health Screening; NHIS-HealS) 를 이용하였다. 외국인을 제외한 건강보험 가입자 전수 및 의료급여 수급권자 전수가 포함되어 있으며, 진료명세서, 진료내역, 상병내역, 처방전내역이 포함되어있다. 변수로는 성, 연령, 지역, 가입자 구분, 소득분위 등 대상자의 사회경제적 변수와, 건강검진 주요 결과 및 문진에 의한 생활습관 및 행태 관련 자료 등으로 구축되어 있다.

1) 맞춤형 DB

- ① 대상: 환자군은 여자이면서 진단 시 연령이 20~44세인 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 및 강직척추염 대상자 중 건강보험 및 의료급여권자 전체를 조사하였다. 정상군은 2009년 기준 연령으로 환자군과 매칭한 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 및 강직척추염이 아닌 대상자 5배이고 모든 대상자의 영유아 자료까지 함께 조사하였다.
- ② 기간: 2009년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 8년간의 데이터를 조사하였다.
- ③ 진료형태: 종합병원, 병원, 의원에 입원/외래로 내원하거나, 보건기관 외래로 내원하여 진료를 받은 환자를 대상으로 하였다.

2. 통계청 자료

통계청의 2009년부터 2016년까지의 주민등록 연앙인구 자료를 기준으로 발생률 및 유병율을 산출 하였다.

<표 2-1> 20-44세 여성 연령별 주민등록 연앙인구 자료

연령별 (세)	년도별 (명)								평균
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
20-24	1,526,203	1,516,934	1,541,622	1,567,566	1,595,943	1,620,998	1,637,716	1,638,312	
25-29	1,909,047	1,836,463	1,751,164	1,663,674	1,599,201	1,561,482	1,551,043	1,564,499	
30-34	1,876,914	1,890,560	1,925,104	1,951,410	1,953,856	1,915,059	1,836,890	1,741,062	
35-39	2,130,013	2,081,304	2,023,310	1,958,174	1,902,498	1,876,757	1,885,128	1,912,990	
40-44	2,047,856	2,082,224	2,120,041	2,149,315	2,156,256	2,131,931	2,083,808	2,022,788	
총합	9,490,033	9,407,485	9,361,241	9,290,139	9,207,754	9,106,227	8,994,585	8,879,651	9,217,139

3. 영유아 자료

환자군 및 대조군 건강보험증번호를 이용하여 2009~2016년까지 영유아 건강보험증번호와 일치하는 자료를 추출하였다. 영유아 자료는 출생 후 1년까지 자격 관련하여 사망 및 장애관련 변수, 진료명세서, 진료내역, 상병내역, 영유아 건강검진자료를 산출하였다.

1) 영유아 건강검진자료

- ① 대상: 0~5세 영유아 전체를 대상으로 한다.
- ② 주기
- ③ 영유아건강검진: 4개월, 9개월, 18개월, 30개월, 42개월, 54개월, 66개월(총 7회)에 시행한다.
- ④ 영유아구강검진: 18개월, 42개월, 54개월(총 3회)에 시행한다.
- ⑤ 발달장애 자료

9개월부터 12개월용 영유아건강검진 결과통보서 중 종합판정 문항이 있으므로 이를 이용하여 발달장애 여부를 정의하였다.

<표 2-2> 영유아건강검진 실시 시기 및 검진 항목

검진시기			항목
1차	건강검진	생후 4~6개월	문진 및 진찰, 신체계측, 건강교육
2차	건강검진	생후 9~12개월	문진 및 진찰, 신체계측, 발달선별검사 및 상담, 건강교육
3차	건강검진	생후 18~24개월	문진 및 진찰, 신체계측, 발달선별검사 및 상담, 건강교육
		생후 18~29개월	구강문진 및 진찰, 구강보건교육
4차	건강검진	생후 30~36개월	문진 및 진찰, 신체계측, 발달선별검사 및 상담, 건강교육
5차	건강검진	생후 42~53개월	구강문진 및 진찰, 구강보건교육
		생후 42~53개월	구강문진 및 진찰, 구강보건교육
6차	건강검진	생후 54~65개월	문진 및 진찰, 신체계측, 발달선별검사 및 상담, 건강교육
		생후 54~65개월	구강문진 및 진찰, 구강보건교육
7차	건강검진	생후 66~71개월	문진 및 진찰, 신체계측, 발달선별검사 및 상담, 건강교육

<표 2-3> 영유아건강검진 세부항목

검진항목	검진방법
문진 및 진찰	문진표, 진찰, 청각 및 시각문진, 시력검사
신체계측	키, 몸무게(체질량지수), 머리둘레
건강교육	영양, 수면, 안전, 구강, 대소변 가리기, 정서 및 사회성, 개인위생, 취학준비, 간접흡연교육
발달평가	한국 영유아 발달선별검사(K-DST)를 통한 평가 및 상담

<표 2-4> 영유아구강검진 세부항목

검진항목	항목
구강문진 및 진찰	구강문진표 및 진찰, 치아 검사, 구강위생 검사
구강보건교육	매뉴얼을 이용한 보호자 및 유아 구강보건교육

2010년

영유아건강검진 결과통보서(9개월 용)

(본 결과지는 9개월에서 12개월용입니다)

건강보험
 의료급여

수검자 성명		주민등록번호	- 3(4)	
주 소		연락처		
구분	검사항목	결과	판정	
신체계측	키	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm (P)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요	
	몸무게	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg (P)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요	
	머리 둘레	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm (P)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요	
	X 백분위수(P)란 같은 성별과 나이의 어린이 100명 중에서 작은 순서를 나타낸 것을 말한다.			
	키(cm)	몸무게(kg)	머리둘레(cm)	
	※ (별지 제15호) 서식에 의한 「영유아건강검진 연령별·성별 성장도표」에 의거 남아 여아를 구분하여 작성			
	※ (별지 제15호) 서식에 의한 「영유아건강검진 연령별·성별 성장도표」에 의거 남아 여아를 구분하여 작성			
	※ (별지 제15호) 서식에 의한 「영유아건강검진 연령별·성별 성장도표」에 의거 남아 여아를 구분하여 작성			
	개월수	개월수	개월수	
신체 진찰 소견	전신상태	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	폐	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	머리/천문	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	심장(심잡음 확인)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	안면	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	복부	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	눈	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	생식기(정류고환 확인)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	코	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	사지(고관절 탈구 확인)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	귀(이개, 외이도 기형)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	척추	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
	구강, 목	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상	신경(근긴장도, 원시반사 확인)	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
			피부	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 이상
시각	문진표	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요 (사유: __ 5, __ 6, __ 7, __ 8, __ 9번의 문제)		
청각	문진표	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요 (사유: __ 10, __ 11, __ 12, __ 13, __ 14번의 문제, __K-ASQ관련)		
건강교육 실시	<input type="checkbox"/> 안전사고예방교육 <input type="checkbox"/> 영양교육 <input type="checkbox"/> 구강교육			
발달 평가 결과	K-ASQ 사용시	<input type="checkbox"/> 4개월용 <input type="checkbox"/> 6개월용 <input type="checkbox"/> 8개월용 <input type="checkbox"/> 10개월용 <input type="checkbox"/> 12개월용		
		종합판의 보호자 열려 사항: <input type="checkbox"/> 무 <input type="checkbox"/> 유 (__ 번 항목)		
<input type="checkbox"/> K-ASQ <input type="checkbox"/> DENVER-II	<input type="checkbox"/> 양호			
	<input type="checkbox"/> 추후검사 (__의사소통 __대근육운동 __소근육운동 __문제해결 __개인·사회성)			
종합 판정	<input type="checkbox"/> 정밀평가 필요 (__의사소통 __대근육운동 __소근육운동 __문제해결 __개인·사회성)			
소견 및 조치사항	<input type="checkbox"/> 양호 <input type="checkbox"/> 주의 <input type="checkbox"/> 정밀평가필요			
요양기관기호	검진기관명	의사명	(서명)	
검진일		면허번호		

- ※ 유병률이 낮은 특정 질환의 경우 검진을 통해 발견되지 않을 수도 있습니다.
- ※ 검진결과가 정상으로 판정되었다라도 지속적인 건강관리를 통해 현재의 건강을 계속 유지해 주시고, 판정결과가 정밀평가필요인 경우는 주치의와 상담하시기 바랍니다.
- ※ 건강검진 결과통보서상 요양급여가 필요하다는 의사의 소견이 기재된 경우, 요양급여의뢰서(진료의뢰서)로 갈음하여 2단계 요양급여(종합전문요양기관)를 받으실 수 있습니다.
- ※ 검진기관은 영유아건강검진기록지로 갈음하여 사용할 수 있음(검진기관은 반드시 종이인쇄물로 보관하여야 함)
- ※ 다음검진시에 결과통보서를 지참하시면 검진의 많은 도움이 됩니다.

210mm×297mm 일반용지(또는 NCR 2P) 60g/m²

[그림 2-1] 2010년 이후 영유아건강검진 결과통보서 (9개월~12개월용)

제2절 연구 대상 및 정의

1. 연구 대상

1) 환자군: 20-44의 가임기 여성 중 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 강직척추염 등의 류마티스 질환(rheumatic disease; RD)으로 희귀난치성질환 산정특례에 등록된 환자로 정의한다. 각 질환 별 상병 및 산정특례코드는 류마티스 관절염 (M05이고 V223), 전신홍반루푸스 (M32이고 V136), 강직척추염 (M45이고 V140)으로 하였다. 주상병 또는 부상병 1개가 해당 상병코드이면서 해당 산정특례코드 대상자로 정의하였다.

① 희귀난치성질환 산정특례 검사항목 및 검사기준

가, 혈청검사양성 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis; RA)

- 검사기준: 류마티스 인자 또는 항 CCP 인자가 양성인 염증성 관절염으로 개정된 ACR/EULAR 기준[5]을 만족하는 경우
- 검사항목: 특수생화학/면역학 검사, 임상진단

<표 2-5> 개정된 ACR/EULAR 류마티스 관절염 분류 기준[5]

침범된 관절	점수
큰 관절 1개	0
큰 관절 2~10개	1
작은 관절 1~3개	2
작은 관절 4~10개	3
>10개 관절 (적어도 1개의 작은관절 포함)	5
혈청 검사	
류마티스인자 음성 및 항 CCP항체 음성	0
류마티스인자 약양성 또는 항CCP항체 약양성	2
류마티스인자 강양성 또는 항 CCP항체 강양성	3
급성기 반응물질	
정상 CRP와 정상 ESR	0
비정상 CRP 또는 ESR	1
증상 지속 기간	
6주<	0
6주≤	1

나, 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE)

- 검사기준: 1997년 ACR 기준[6] 또는 2009년 SLICC 기준[7]을 만족하는 경우
- 검사항목: 특수생화학/면역학 검사, 임상진단

<표 2-6> 1997년 ACR 전신홍반루푸스 분류기준[6]

기준	정의
뺨 발진	코입술주름은 침범하지 않으면서 뺨 부위에 평탄하거나 도드라진 고정된 홍반
원반형 발진	각화된 비늘이 붙어 있고 모낭선은 막혀 있는, 도드라진 홍반; 오래된 병변은 위축성 반흔 동반 가능
광과민성	햇빛에 의한 비정상적인 반응 현상으로 발생한 피부발진으로서, 환자의 병력이나 의사에게 관찰된 경우
구강궤양	주로 통증을 동반하지 않는 비미란성 관절염으로서, 압통, 종창 또는 삼출액을 동반하는 경우
관절염	2개 이상의 원위 관절을 침범하는 비미란성 관절염으로서, 압통, 종창 또는 삼출액을 동반하는 경우
장막염	흉막염, 심장막염
신 질환	지속적인 단백뇨 또는 >3+(단백뇨의 정량화를 못한 경우) 세포성 원주
신경학적 질환	원인 약제나 대사이상 없이 발생한 발작, 정신병
혈액학적 질환	용혈성 빈혈 4,000/uL미만의 백혈구 감소증 1,500/uL미만의 림프구 감소증 1,000,000/uL미만의 혈소판감소증
면역학적 질환	항dsDNA항체 양성 항Sm항체 양성 항인지질항체 양성 (항카디오리핀항체 IgG또는 IgM, 루푸스 항응고인자 양성, 매독검사에 대한 위양성 반응)
항핵항체 양성	약제에 의한 루푸스와 관련된 약력이 없는 항핵항체 양성

병의 경과 중 어느 때라도 위 분류기준 중 4가지 이상을 만족한다면, 전신홍반루푸스로 분류할 수 있음.

<표 2-7> SLICC 전신홍반루푸스 분류기준[7]

기준	정의
백혈구 감소증 또는 림프구 감소증	백혈구감소증: 4,000/uL미만, 최소 한 번 이상 림프구감소증: 1,000/uL미만, 최소 한 번 이상
혈소판감소증	혈소판감소증: 100,000/uL미만, 최소 한 번 이상
면역 기준	
항핵항체	검사실 참고치 이상
항dsDNA 항체	검사실 참고치 이상(ELISA 검사 시에는 참고치 2배 초과)
항Sm항체	Sm 핵 항원에 대한 항체 존재
항인지질항체	루푸스 항응고인자 양성 신속혈장응집시험항체에 대한 위양성 항카디오리핀항체 양성(IgA, IgG, IgM) 항베타2GPI항체 양성(IgA, IgG, IgM)
보체 감소	C3감소 C4감소 CH50감소
직접 콕스 검사	용혈빈혈이 없으면서 직접 콕스 검사 양성

17가지 기준 중 4가지 이상의 기준(1가지 이상의 임상 기준과 면역 기준을 포함)을 만족하거나, 항핵항체 혹은 항dsDNA항체 양성이면서 조직검사로 루푸스 신염이 증명되면 전신홍반루푸스로 분류할 수 있음.

다, 강직척추염(ankylosing spondylitis; AS)

- 검사기준: 방사선 사진에 천장관절염이 일측 3등급이상이거나, 양측 2등급 이상이면서 아래 임상적 기준을 하나 이상 충족 할 경우
 - 3개월 이상 지속되는 요통이 운동하면 좋아지나 휴식하면 좋아지지 않음
 - 요추부 움직임이 sagittal과 frontal plane 모두에서 감소
 - 흉부 확장능이 연령 나이에 비해 감소됨
- 검사항목: 영상검사, 임상진단

<표 2-8> 방사선학 천장관절의 변화

등급	설명
0	정상
1	변화가 의심됨
2	미미한 이상. 작은 국소적 미란 또는 경화. 관절간격의 변화는 없음
3	분명한 이상. 미란과 경화, 관절 간격의 협착, 확장, 부분적 강직이 있는 중등도 혹은 중증의 천장관절염
4	심한 이상, 전체 강직

<표 2-9> 강직척추염의 개정된 분류기준 (1984년)[8]

<p>임상 기준</p> <p>요추 통증 및 경직: 최소 3개월 이상, 운동으로 호전되지만 휴식으로 호전되지 않음 요추 운동의 제한: 전후방 및 측방 운동 제한 흉부 확장능 감소: 연령 및 성으로 보정된 기준보다 감소</p>
<p>방사선학 기준</p> <p>2~4등급의 양측 천장관절염 또는 3~4</p>

<표 2-10> 척추관절염의 분류기준 (ASAS)[9]

45세 이전에 시작된 3 개월 이상의 등통증을 갖는 환자에서 다음을 만족할 때	
영상검사서 천장관절염이 있고 척추관절염의 특징이 1개 이상 또는 HLA-B27양성이고 척추관절염의 특징이 2개 이상	
<p>척추관절염의 특징</p> <p>염증성 등통증 관절염 부착부염(발뒤꿈치) 손발가락염 포도막염 건선 크론병/대장염 비스테로이드성 소염진통제 반응 가족력 HLA-B27양성 CRP상승</p>	<p>영상검사서 천장관절염 MRI에서 활동성 천장관절염 단순 X선 촬영에서 확정 천장관절염</p>

2) 대조군

대조군은 질병대조군과 정상대조군 2부류로 구성하였고 류마티스 환자군 기준으로 2009년 연령으로 매칭하여 약 5배수로 설정하였다. 질병대조군, 즉 만성질환군이 대략적으로 전체 20% 해당됨을 반영하여 환자군과 질병대조군 비율이 약 1배 될 수 있도록 총 5배의 대조군을 추출하였다.

① 질병대조군(chronic disease; CD)

류마티스 질환이 없는 사람 중 한번이라도 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 암(cancer; Ca)은 C, 당뇨(diabetes mellitus; DM) 는 E10, E11, E12, E13, E14, 고혈압(hypertension; HTN)은 I10, I11, I12, I15, 고지혈증(hyperlipidemia; HLD)은 E78이 포함된 자료 정의한다.

- ② 정상대조군(normal control; Control)
류마티스 질환 및 만성질환을 진단받지 않은 사람으로 정의한다.

2. 각 용어에 대한 정의

1) 류마티스 질환의 유병율, 발병율

- ① 유병: 해당기간에 산정특례를 적용하여 한차례 이상 진료를 본 사람으로 정의한다.
- ② 발병: 그 해 처음으로 산정특례를 적용하여 한차례 이상 진료를 본 사람으로 정의한다. 2007-2010년은 wash out period로 설정하여 조사에서 제외한다.

2) 임신, 출산에 대한 정의

- ① 임신: 한번이라도 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O, Z33-Z39, Z321 코드가 1회 이상이 있는 사람으로 정의한다.
- ② 출산: 한번이라도 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O80-84코드로 청구된 건수로 정의한다. 동일인의 경우 각 청구 건 당 200일 이상의 기간이 있는 경우 독립된 건수로 인정한다.

3) 출산 방법에 대한 정의

- ① 질식 분만: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O80, O81, O83, O84 코드가 있는 사람으로 정의한다.
- ② 제왕절개: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O82 코드가 있는 사람으로 정의한다.
- ③ 두 개의 코드가 중복되어 입력된 경우, 질식 분만 시도하다 제왕절개를 시행한 것으로 보고 제왕절개로 분류한다.

4) 임신 중 합병증에 대한 정의

- ① 조기분만: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O601 코드가 있는 경우로 정의한다.
- ② 전자간증/자간증: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O149, O141 코드가 있는 경우로 정의한다.
- ③ 절박유산/습관적 유산: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O200, O262, O312 코드가 있는 경우로 정의한다.
- ④ 요로/신장감염: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O230, O231, O234,

O235, O239 코드가 있는 경우로 정의한다.

- ⑤ 태아성장불량: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 O358, O365 코드가 있는 경우로 정의한다.

5) 신생아/영아 결과에 대한 정의

- ① 저 체중: 청구코드(KCD)에 주상병 또는 부상병 1개로 P0700, P0701, P0702, P0709, P0710, P0711, P0712, P0713, P0714, P0719 코드가 있는 경우로 정의한다.
- ② 발달장애: 2010년 이후 9개월부터 12개월용 영유아건강검진 결과통보서 중 종합판정 중 정밀평가 필요 해당으로 정의한다.
- ③ 1년까지 사망: 아기 자격 정보에 사망일자가 있는 경우로 정의한다.

<표 2-11> 정의 별 질병코드 정리

질환	질병코드	산정특례
류마티스 질환		
전신홍반루푸스	M32	V136
류마티스 관절염	M05	V223
강직척추염	M45	V140
만성 질환		
약성 종양	C	
당뇨	E10, E11, E12, E13, E14	
고혈압	I10, I11, I12, I15	
고지혈증	E78	
임신과 출산		
임신	O, Z33-Z39, Z321	
출산	O80-84	
분만 방법		
질식 분만	O80, O81, O83, O84	
제왕절개	O82	
임신 중 합병증		
조기분만	O601	
전자간증/자간증	O149, O141	
절박유산/습관적 유산	O200, O262, O312	
요로/신장감염	O230, O231, O234, O235, O239	
태아성장불량	O358, O365	
신생아/영아의 결과		
신생아 저 체중	P0700, P0701, P0702, P0709, P0710, P0711, P0712, P0713, P0714, P0719	

3. 조사약제

1) 투약 내역에 대한 정의

- ① 가임기 여성의 투약력: 전체 조사 기간(2009~2016년) 중 해당 약제가 처방된 기간의 합이 90일 이상인 경우 투약되었다고 정의한다
- ② 임신 중 투약력: 한 분기당 28일 이상 처방이 있는 경우로 정의한다.
- ③ 생물학적 Disease modifying anti-rheumatic drug(DMARD)은 약제 투약 특성 상 한번이라도 처방이 있는 경우로 정의한다.

2) 각 약제의 성분명

- ① 비스테로이드성 진통소염제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID)

<표 2-12> NSAID의 성분명

분류	성분명
NSAID	Aceclofenac
	Celecoxib
	Dexibuprofen
	Diclofenac
	Etodolac
	Fenoprofen
	Ibuprofen
	Indomethacin
	Ketoprofen
	Ketorolac
	Loxoprofen
	Meloxicam
	Morniflumate
	Nabumetone
	Naproxen
	Pelubiprofen
	Piroxicam
Talniflumate	
zaltoprofen	

② 스테로이드(Steroid)

<표 2-13> Steroid의 성분명

분류	성분명
스테로이드	Betamethasone
	Deflazacort
	Dexamethasone
	Hydrocortisone
	Methylprednisolone
	Prednisolone
	Triamcinolone

③ DMARD(Disease modifying anti-rheumatic drug)

<표 2-14> DMARD의 성분명

분류	성분명
합성DMARD*	Azathioprine
	Cyclosporine
	Hydroxychloroquine sulfate
	Sulfasalazine
생물학적DMARD*	Tacrolimus
	Adalimumab
	Certolizumab
	Etanercept
	Golimumab
	Infliximab
	Ustekinumab
기타 DMARD	Methotrexate
	Leflunomide
	Mizoribine
	Mycophenolate mofetil
	Rituximab
	Abatacept
	Tocilizumab

*합성DMARD와 생물학적DMARD 중 임신 시 사용이 어려운 약제는 기타 DMARD로 분류함.

④ 갑상선제

<표 2-15> 갑상선 약제의 성분명

분류	성분명
항갑상선제	Propylthiouracil Methimazole
갑상선호르몬	Levothyroxine

제3절 연구 방법

이산형 자료는 빈도와 백분율, 연속형 자료는 평균과 표준편차로 기술하였다.

류마티스 환자군, 만성질환 대조군, 및 정상대조군에 대해 인구학적 특성인 연령, 소득 수준, 보험가입자 종류 및 거주지에 대해 c2 검정(chi-square test) 및 t-test를 이용하여 비교하였다. 2009~2016년 류마티스 환자군에 대한 유병수를 구한 후 주민등록 연안인구 수로 나누어 유병률을 추정하였고 2011~2016년까지 년도별 발생률을 추정하였다. 만성 질환 대조군 및 정상대조군에 비해 류마티스 환자군이 만성질환인 암, 당뇨, 고혈압, 고지혈증과의 관련성이 있는지 다중로지스틱모형으로 연령, 소득수준 및 거주지를 보정한 오즈비 및 95% 신뢰구간으로 추정하였다. 정상대조군에 비해 류마티스 환자군 및 류마티스 환자 종류별 투약력 현황을 류마티스 관련 약제, NSAID, steroid, 합성 DMARD, 및 생물학적DMARD에 대해 c2 검정(chi-square test)를 시행하였다. 정상대조군에 비해 류마티스 가임여성기의 임신율 양상을 보기 위해 두 군 간의 임신노출기간을 연령으로 매칭된 정보를 이용하여 진단일부터 연구종료일(2016.12.31)까지로 동일하게 맞추었다. 정상대조군과 류마티스 환자군의 인구학적 특성 및 임신율에 대한 관련성을 다중로지스틱모형으로 연령, 소득수준 및 거주지를 보정한 오즈비 및 95% 신뢰구간으로 추정하였다. 추가적으로 만성질환 대조군과 류마티스 환자군과의 임신율을 비교하였다.

만성질환대조군, 정상대조군 및 류마티스 환자군의 출산율을 비교하기 위해 군간 출산 노출기간을 임신자료로 동일하게 진단일부터 연구종료일(2016.12.31)로 동일하게 맞추어 분석하였다. 임신자료와 다르게 출산 진료내역코드가 200일이 넘는 경우 다산으로 정의하였다. 자연분만인지 제왕절개인지 출산방법에 대해 군간 차이검정은 c2 검정(chi-square test)를 이용하였다. 출산 전 365일부터 267일까지 임신 전, 출산 전 266일부터 183일까지 임신초기, 출산 전 182일부터 71일까지 임신중기, 출산 전 70일부터 출산

일까지 임신후기, 출산일부터 90일까지 출산 후로 정의하고 기간별 류마티스 관련 약제, 합성DMARD, 생물학적DMARD, NSAID, 및 steroid 투약력을 류마티스 질환군 전체 및 종류별, 정상대조군에 대해 추이를 살펴보았다. 추가적으로 류마티스 관련 약제는 세분류로 azathioprine, cyclosporin, hydroxychloroquine, sulfasalazine 및 tacrolimus 를 조사하였고, 갑상선 약제인 levothyroxine, propylthiouracil, 및 methimazole에 대해 군간 비교를 c2 검정(chi-square test)를 이용하였다.

각 군별 임신 중 합병증인 조기분만, 전자간증/자간증, 절박유산/습관적 유산, 요로/신장감염 및 태아성장불량에 대해 다중로지스틱모형으로 연령, 소득수준 및 거주지를 보정 후 비교검정을 실시하였다. 산모와 연계한 영유아 자료를 이용하여 정상대조군에 비해 류마티스 환자군 전체 및 종류별 저 체중, 발달장애, 및 1년까지 사망률을 c2 검정(chi-square test)를 이용하여 분석하였다.

모든 통계 분석은 SAS 9.4 (SAS institute, Cary, NC, USA)를 이용하였고 유의수준 5%하에서 통계 유의성을 검정하였다.

제3장

여성의 류마티스 질환의 특징

제1절 류마티스 질환의 성별 연령별 특징	27
제2절 류마티스 질환 여성의 임신	28
제3절 임신 시 류마티스 약제 사용[20-23]	30

제3장

여성의 류마티스 질환의 특징

제1절 류마티스 질환의 성별 연령별 특징¹⁾

1. 전신홍반루푸스

- 1) 인구 10만명 당 연간 발병률은 4~7명, 유병률은 100명으로 진단율과 생존율의 증가로 점차 증가하는 추세이다.
- 2) 국민건강보험 자료(2010년)로 추정한 우리나라의 인구 10만명당 발생률은 2.5명, 유병률은 26.5명이다.
- 3) 발생률 및 유병률은 남녀비가 약 1:9로 여성에서 높다
- 4) 젊은 나이에 호발하여 16~55세에서 65%가 발병한다

2. 류마티스 관절염

- 1) 전 세계적으로 인구의 약 0.3~1.0%의 유병률이 나타나고 있으며, 10만 명당 매년 5~50명의 발병률을 보인다.
- 2) 2007년에서 2009년까지 건강보험 청구자료를 이용한 연구에서 유병률은 2007년 0.26%, 2008년 0.27%, 2009년 0.27%로 나타났다[10].
- 3) 여성에서 남성보다 약 3배 많이 나타나며, 40에서 70대 사이에서 흔하다.
- 4) 여성의 발병은 45세까지 지속적으로 증가하다가 그 후 비슷하게 유지되는 것으로 알려져 있다.
- 5) 2003년 지역사회에서 983명을 대상으로 조사한 한국 연구에서 유병률은 1.4%로 추정하였고 남녀 비는 13.5로 여성이 현저히 높았다.

3. 강직척추염

- 1) 서구에서는 연간 발병률은 100,000명당 약 0.5~8.2명 정도이며, 유병률은 0.2~1.2%로 보고되고 있다.

1) KCR Textbook of Rheumatology 2판. 범문에듀케이션

2) 10~20대에 시작되며, 남성 대 여성의 유병률은 2:1~3:1정도로 나타난다.

제2절 류마티스 질환 여성의 임신

1. 류마티스 관절염

류마티스 관절염 환자는 자녀 수가 적은 것으로 보고되는데 이유로는 환자의 선택, 가임 기간 동안의 약물 사용, 질병활성과의 관련성 등이 있다.

1) 임신, 출산과 류마티스 관절염 활성도

류마티스 관절염과 임신에 대한 전향적 연구에서 임신기간 동안의 활동성이 50% 가까이 감소된 것을 확인했다[11]. 절반 이상의 류마티스 관절염 환자가 임신기간 동안에 호전됨에도 불구하고 3분기때에는 질병활성도를 상대적으로 높았다 (DAS28>3.2) [11]. 항 CCP항체나 류마티스 인자가 음성이면서 활동적인 류마티스 관절염을 갖고 있는 여성이 임신기간 동안에 좀더 호전이 잘 되는 양상이다[12].

약 90%의 환자가 출산 후에 악화되며 대개 분만 후 3개월 이내에 발생한다. 또한 한 보고에 의하면 첫 출산 후 3개월 이내에 류마티스 관절염 발생 위험성이 증가한다고 한다.

2) 류마티스 관절염과 신생아 합병증

한 코호트 연구에 따르면, 임신한 류마티스 관절염 환자의 질병 활성도는 저 체중아 출생과 직접적으로 연관이 있다고 밝혀졌다[13]. 장기 합병증을 보기 위해 류마티스 관절염과 연관하여 저 체중으로 출산한 아이들이 1년안에 얼마나 정상범위를 따라가는가를 보았을 때, 약 1/3이 따라잡았고, 이는 결국 엄마의 임신 3분기때의 질병 활성도와와의 연관성이 높다고 보고되었다[14].

2. 전신홍반루푸스

1) 전신홍반루푸스와 위험 임신

질환이 있다고 임신이 잘 안되지는 않는다. 그러나 루푸스 여성의 임신, 특히 루푸스 신염이 있는 여성에서는 전자간증, 태아 성장 제한, 태아 손실 및 조기 분만의 위험 증가와 관련이 있다. 이러한 위험은 루푸스 신염이 휴지기일지라도 고혈압이나 단백뇨가 있는 상태에서 더 높다[15]. 면역억제제를 사용하는 것 역시 임신에 부정적인 영향을 미치며 그 중 cyclophosphamide 를 사용한 경우 월경이 불규칙해지며 조기 난소부전이 올 수 있다.

2) 루푸스 활성도와 임신 결과

루푸스 활성도는 임신 결과에 중요한 예측인자이다. 임신 전 수개월간의 높은 루푸스 활성도는 유산의 위험을 4배이상 증가시킨다[16]. 이상적으로 임신 6개월 전부터 병이 안정적이어야 한다. 임신 시 활동성 루푸스가 있는 것 역시 산모나 임신결과에 문제가 일어날 강한 예측인자이다. 임신 기간 동안 높은 루푸스 활성도는 유산과 조산의 위험을 두 배 이상 증가시킨다[17].

3) 예측 요인

임신이 질병에 미치는 영향은 확실하지 않으나 일반적으로는 임신 중, 또 출산 후에 전신홍반루푸스가 악화된다고 생각한다. 특히 임신 중에 전신홍반루푸스가 악화될 수 있는 경우는 아래와 같다.

- ① 심한 폐동맥 고혈압
- ② 심한 제한성 폐질환
- ③ 진행된 신부전증
- ④ 진행된 심부전
- ⑤ 심한 전자간증이나 HELLP 증후군이 있던 경우
- ⑥ 6개월 이내에 중풍이 있었던 경우
- ⑦ 6개월 이내에 심한 질병 악화가 있었던 경우

4) 항인지질항체 증후군

항인지질항체 증후군은 항인지질항체와 관련하여 혈전 형성과 대반이환을 특징으로 하는 질환이다. 항인지질항체는 인지질 또는 인지질과 결합하는 단백질에 대한 항체이며 전신홍반루푸스 진단기준에 포함되는 항b2GPI항체, 항카디올리핀항체, 루푸스항응고인자 등이 가장 대표적인 항인지질항체이다.

항인지질항체 증후군은 단독(일차항인지질항체 증후군) 또는 전신홍반루푸스와 같은 다른 자가면역질환과 동반(이차항인지질항체 증후군)하여 발생한다. 반복적인 유산의 약 10~15%가 항인지질항체 증후군 환자이다. 전신홍반루푸스 환자의 약 40%정도에서 항인지질항체가 양성이며, 이중 40%미만에서 항인지질항체 증후군이 발생한다.

항인지질항체 증후군의 진단은 임상기준(혈전증 및 임신이환율)과 검사기준(12주 이상 지속적인 항인지질항체 양성)을 만족시켜야 한다.

<표 3-1> 개정된 항인지질항체 증후군 분류 기준[18]

임상 기준 (1개 이상)

혈전: 동맥, 정맥 또는 작은 혈관의 혈전이 어떤 조직이나 장기에서든지 한번 이상 발생된 경우로, 혈전은 객관적 검사로 확진 되어야 함.

임신 중 합병증 :

임신 10주 이후에 형태학적으로 정상인 태아의 유산이 원인 모르게 한번 이상 발생하거나 임신 34주 이전에 자간, 전자간증 또는 태반기능부전으로 인해 형태학적으로 정상인 태아의 조산이 한 번 이상 발생하거나 임신 10주 이전의 원인을 알 수 없는 자연 유산이 연속적으로 3회 이상 발생한 경우

검사 기준 (적어도 12주 이상의 간격을 두고 시행한 검사에서 두 번 이상 양성일 때)

루푸스 항응고인자 : 국제 혈전 지질학회 기준에 따라 양성

항카디오리핀항체 IgG/IgM 동형 : 표준화된 ELISA에 의해 중등도 및 고역가 양성 (40 GPL 또는 MPL 이상이거나 99백분위수 이상)

항b2GPI항체 IgG/IgM 동형 : 표준화된 ELISA에 의해 99백분위수 이상의 양성

3. 강직척추염

강직척추염은 전반적으로 임신에 나쁜 영향을 미치지 않는다. 임신 중 질병활성도 역시 호전되거나 유지되는 경우, 나빠지는 경우 등이 비슷하게 나누어진다. 약 60%의 환자에서 출산 후에 주로 말초 관절에 악화를 경험한다[19].

제3절 임신 시 류마티스 약제 사용²⁾[20-23]

임신 시 약물 사용은 가능하면 산모나 태아의 위험을 피하기 위하여 약을 사용하지 않거나 최소한도로 사용하는 것이 좋다. 그러나 질병조절을 유지하거나 임신 중 악화된 질환을 조절함으로써 얻는 이득과 비교해서 사용을 고려해야 한다.

1. 태어나 산모에 미치는 영향이 미미한 약제

1) Hydroxychloroquine

전신홍반루푸스나 류마티스 관절염에 사용되는 항말라리아제제이다. 태반을 통과하

2) KCR Textbook of Rheumatology 2판. 범문에듀케이션

나 우리가 사용하는 농도에서는 독성이 없는 것으로 생각된다. 전신홍반루푸스 환자에서 경험을 보면 임신 중에 사용하여도 문제가 없으며 오히려 질병 활성도 조절에 도움이 될 수 있다.

2) Sulfasalazine

류마티스 관절염이나 강직척추염에 사용되며, 이 약이나 그 대사 산물이 태반을 통과 하지만 신생아 황달의 위험을 높이지는 않는다. 일부 보고에서 임신 초기에 복용하면 심장혈관기형이나 구순열 위험이 증가한다고 하지만 엽산을 포함한 비타민을 복용하면 이러한 위험이 감소된다.

2. 임신 중에 선택적으로 조심해서 사용해야 하는 약제

1) NSAID

임신 중 언제 사용하는가에 따라 안정성이 결정되므로 사용 시기를 잘 선택해야 한다. 제3분기에 사용하면 동맥관이 조기에 폐쇄 될 수 있어 임신 초기, 중기에는 사용 가능하지만 마지막 석 달에 들어서면 중단해야 한다.

2) Steroid

Prednisolone 및 methylprednisolone 은 태반을 잘 통과하지 않기 때문에 고용량이 아니면 비교적 안전하게 임신 중에 사용할 수 있다. 그러나 가능하면 적은 용량을 사용하고 prednisolone 10mg 보다 적게 사용하는 것이 권장된다.

임신 중 스테로이드를 사용하면 구개열이 발생한다고 하는 연구도 있으나 다른 연구에서는 관찰되지 않았다. 그 외에도 스테로이드를 복용하면 조기양막파열, 자궁내 성장제한, 산모에서 임신고혈압, 당뇨, 골다공증, 감염의 위험을 높인다.

3) Azathioprine

임신 중에는 azathioprine이 태반에서 대사되어 thiouric acid 로 비활성화된다. 미국 FDA 분류는 D로 되어 있으나 다른 면역억제제(cyclophosphamide, cyclosporine, mycophenolate mofetil)에 비해 비교적 안전하게 사용될 수 있다. 따라서 임신 중 면역억제가 꼭 필요한 경우 사용한다.

4) 항TNF제제

항TNF제제는 VACTERL증후군과 연관성이 있다고 보고된 적이 있으나 그 후 연구에서는 연관성이 확인되지 않았다. 현재 entanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab

은 임신 중 안전하다고 알려져 있다.

일반적으로 항TNF 제제를 임신 중에 사용하다가 발생 할 수 있는 신생아의 면역저하를 피하기 위해 infliximab은 임신 16~24주, adalimumab은 24~32주에 중단하는 것을 권유한다.

5) Cyclosporin, tacrolimus

태아 시절 cyclosporin에 노출되었던 아기들의 장기간에 걸친 면역기능 변화는 알려지지 않았기 때문에 임신 중에 꼭 사용해야 한다면 가능한 적은 용량을 사용하고 혈압과 신장 기능을 잘 관찰해야 한다.

tacrolimus가 임신에 미치는 영향에 대한 자료는 별로 없는데 더 강력한 면역억제제가 필요한 경우 고려해 볼 수 있다.

3. 태아에게 중등도 내지 고 위험 약제

1) Cyclophosphamide

임신 중 투여하면 안구돌출, 구개열, 골격이상, 태아흡수, 성장지연이 일어날 수 있다. 기형을 일으킬 가능성이 높으므로 가능하면 임신 중에는 사용하지 않고 생명이 위험한 상태에서 다른 치료법이 없는 경우에만 고려한다.

2) Methotrexate

유산유발할 뿐만 아니라 기형도 유발한다. 따라서 임신 전에 반드시 중단해야 한다. 남녀 모두 3개월 전에 중단하는 것이 좋다.

<표 3-2> 임신과 수유 시 사용 가능한 약제들[21]

	임신 전	제1분기	제2/3분기	수유
Steroid	O	O	O	O
Prednisolone	O	O	O	O
Methylprednisolone	O	O	O	O
항 말라리아				
Hydroxychloroquine	O	O	O	O
DMARD				
MTX<20mg/week	3개월전 중단	X	X	O
Sulfasalazine	O	O	O	O
Leflunomide	X	X	X	데이터X
Azathioprine	O	O	O	O
Cyclosporin	O	O	O	O
Tacrolimus	O	O	O	O
Cyclophosphamide	X	X	X	X
Mycophenolate mofetil	X	X	X	X
IVIg	O	O	O	O
항 TNF제제				
Infliximab	O	O	16주에 중단	O
Etanercept	O	O	3분기X	O
Adalimumab	O	O	3분기X	O
Certolizumab	O	O	O	O
Golimumab	데이터X	데이터X	데이터X	데이터X
기타 생물학적 제제				
Rituximab	6개월전 중단	X	X	데이터X
Tocilizumab	3개월전 중단	X	X	데이터X
Anakinra	X	X	X	데이터X
Abatacept	X	X	X	데이터X
Belimumab	X	X	X	데이터X

<표 3-3> 임신 및 수유 중의 약제 사용 (대한 류마티스학회 교과서)

약제	임신	수유	참고
Hydroxychloroquine	O	O	전신홍반루푸스 환자에서의 질병악화 예방을 위해 임신기간과 수유 중에 계속 사용
Sulfasalazine	O	O	임신시 2g/일 이하 용량으로 사용 및 엽산 보충 필요 조산아인 경우 수유 금지
저용량 아스피린	O	O	수유 시에는 작용 시간이 짧은 약제를 선택
NSAID	O/X	O	임신 제3석달 사용 금지
Steroid	O	O	Nonfluorinated form만 임신 중 사용 가능하며 가능한 적은 용량 사용 수유는 prednisolone 20mg이하에서만
Azathioprine	O	O	
항TNF제제	O	O	
정맥면역글로불린주사	O	O	
Cyclosporin	O	O	
Tacrolimus	O	O	
Cyclophosphamide	X	X	
Methotrexate	X	X	
Mycophenolate mofetil	X		자료-
Leflunomide	X		자료-
자료가 없어 임신이나 수유 시 사용하지 않는 약제			Anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab, tofacitinib, belimumab, secukinumab

제4장

가임기 류마티스 질환 여성의 임신

제1절 가임기 여성의 류마티스 질환 유병률 및 발병률	37
제2절 가임기 류마티스 질환 여성의 투약력	41
제3절 가임기 류마티스 질환 여성의 임신율	42

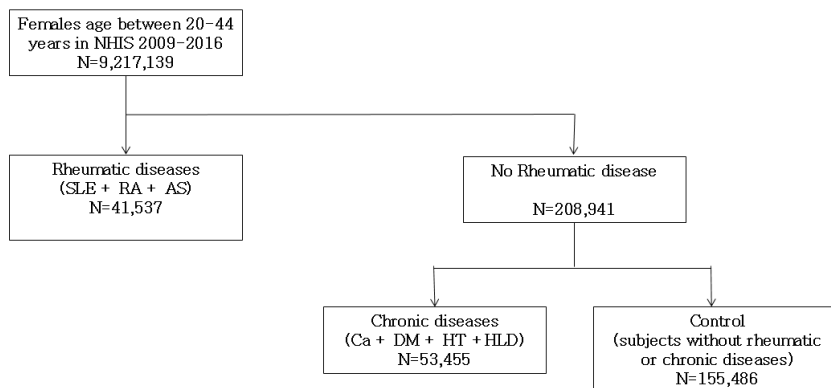
제4장

가임기 류마티스 질환 여성의 임신

제1절 가임기 여성의 류마티스 질환 유병률 및 발병률

1. 연구대상분포

국민건강보험 맞춤형 DB를 이용하여 2009~2016년 사이 가임기(20~44세) 여성은 추계 인구 9,217,139명이었고, 이 중 류마티스 질환으로 산정특례가 등록된 여성을 조사하였을 때 41,537명이 확인되었다. 이들과 매칭한 대조군은 208,941이었으며 그 중 만성질환자는 53,455명, 정상 대조군은 155,486으로 총 대상자는 250,488명이었다.



[그림 4-1] 연구대상분포

2. 류마티스 질환의 유병률

추계 인구의 0.45%인 41,547명의 류마티스 질환 유병자 중 전신홍반루푸스는 12,756명으로 0.14%, 류마티스 관절염은 23,756명으로 0.26%, 강직척추염은 5035명으로 0.05%의 유병률이 관찰되었다.

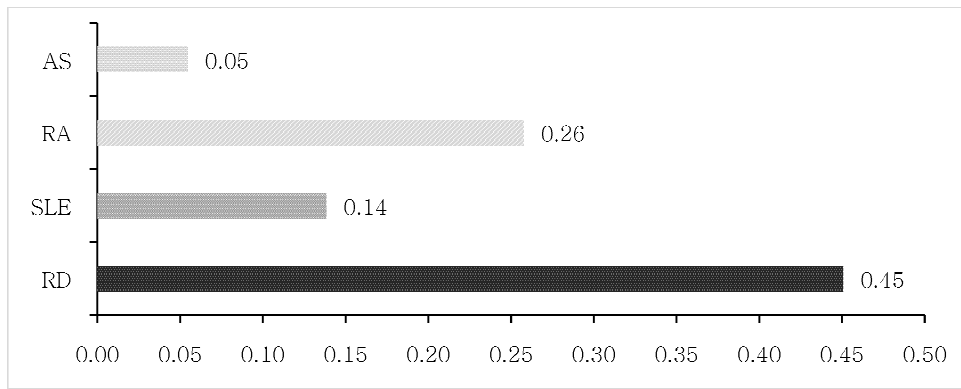
연령이 증가할수록 유병률이 높았고, 각질환 별 연령 분포에서 가장 많은 백분율을

차지하는 연령대를 보았을 때, 강직척추염은 30-34세, 전신홍반루푸스는 35-39세, 류마티스 관절염은 40-44세 순으로 류마티스 관절염에서 가장 연령대가 높았다.

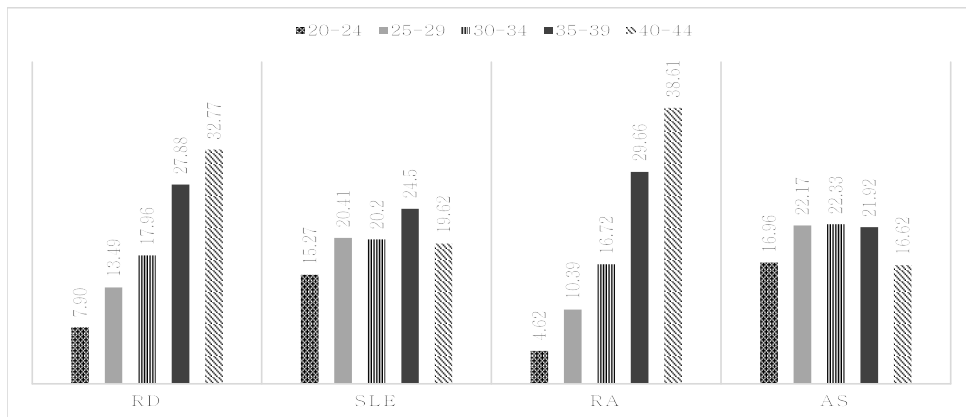
<표 4-1> 류마티스 질환의 유병률

	수	유병률(%)
RD	41,547	0.5
SLE	12,756	0.1
RA	23,756	0.3
AS	5,035	0.1

RD; rheumatic disease, SLE; systemic lupus erythematosus, RA; rheumatoid arthritis, AS; ankylosing spondylitis



[그림 4-2] 류마티스 질환의 유병률 (%)



[그림 4-3] 류마티스 질환 별 연령분포

3. 류마티스 질환의 발생률

Wash out period인 2007- 2010년을 제외한 2011년부터 2016년까지 류마티스질환의 발병은 백만 명당 2,145.7명이었고, 전신홍반루푸스는 460.9명, 류마티스 관절염은 1,394.3명, 강직척추염은 290.5명이었다.

매년 류마티스 질환의 발병은 꾸준히 증가 추세로 2011년 백만 명당 324.4명에서 2016년 백만 명당 406.2명으로 약 25%가량 증가하였으며, 모든 류마티스 질환에서 점차 증가하는 양상이었다.

<표 4-2> 류마티스 질환의 질환 별 발생률 (2011~2016)

		수	백만명당
총합	RD	19,777	2145.7
	SLE	4,248	460.9
	RA	12,851	1394.3
	AS	2,678	290.5
2011	RD	2,990	324.4
	SLE	700	75.9
	RA	1,902	206.4
	AS	388	42.1
2012	RD	3,051	331.0
	SLE	678	73.6
	RA	1,955	212.1
	AS	418	45.4
2013	RD	3,086	334.8
	SLE	698	75.7
	RA	1,983	215.1
	AS	405	43.9
2014	RD	3,275	355.3
	SLE	746	80.9
	RA	2,093	227.1
	AS	436	47.3
2015	RD	3,631	393.9
	SLE	692	75.1
	RA	2,443	265.0
	AS	496	53.8
2016	RD	3,744	406.2
	SLE	734	79.6
	RA	2,475	268.5
	AS	535	58.0

4. 연구대상의 인구학적 특성

류마티스 질환자, 만성 질환자, 정상 대조군의 인구학적 특성을 비교해 보았을 때, 정상 대조군의 연령대가 가장 낮았고 (35-39세 27.4%), 류마티스 질환자와 만성 질환자 모두 40-44세 연령군의 백분율이 가장 많았지만 만성질환자의 백분율이 더 높아 만성질환자의 연령대가 가장 높은 양상을 보였다 (30.8% vs 44.8%)

이외에 소득수준 및 보험종류, 거주지역은 큰 차이를 보이지 않았다.

<표 4-3> 전체 연구대상의 인구학적 특성

	전체		RD		CD		Control CD-	
	수	수	%	수	%	수	%	
	250,488	41,547		53,455		155,486		
연령								
20-24	20,460	3,387	8.2	1,889	3.5	15,184	9.8	
25-29	36,516	6,050	14.6	4,671	8.7	25,795	16.6	
30-34	47,526	7,877	19.0	7,889	14.8	31,760	20.4	
35-39	69,036	11,457	27.6	15,036	28.1	42,543	27.4	
40-44	76,950	12,776	30.8	23,970	44.8	40,204	25.9	
연령(연속형) -평균	35.0	35.0		37.3		34.2		
- 표준편차	6.5	6.5		5.8		6.5		
소득수준								
<3	82,277	12,869	31.0	17,518	32.8	51,890	33.4	
3~7	104,686	16,853	40.6	21,717	40.6	66,116	42.5	
>7	53,816	9,092	21.9	11,611	21.7	33,113	21.3	
INSURANCE								
employee	155,129	25,791	62.9	31,109	58.2	98,229	63.2	
self-employment	89,198	13,635	33.2	20,490	38.3	55,073	35.4	
medical-aid	5,642	1,602	3.9	1,856	3.5	2,184	1.4	
거주지역								
시도	55,593	8,951	21.5	11,507	21.5	35,135	22.6	
광역시	63,955	10,490	25.3	13,527	25.3	39,938	25.7	
특별시	130,940	22,106	53.2	28,421	53.2	80,413	51.7	

5. 류마티스 질환과 대조군의 만성 질환 유병률

류마티스 질환과 대조군에서 만성 질환의 유병률을 조사하였을 때, 모든 만성질환에서 통계적으로 의미 있게 류마티스 질환자가 만성 질환의 유병이 높은 것을 확인하였다.

<표 4-4> 만성질환의 유병률 비교

	RD		CD		p-value*	Odds Ratio	95% CI		
	수	%	수	%					
CD	20,639	49.7	53,423	25.6	<.0001	3.00	2.94	-	3.07
Ca	2,276	5.5	8,845	4.2	<.0001	1.32	1.25	-	1.38
DM	3,474	8.4	12,606	6.0	<.0001	1.42	1.36	-	1.48
HTN	8,256	19.9	17,052	8.2	<.0001	2.87	2.78	-	2.96
HLD	14,530	35.0	34,672	16.6	<.0001	2.79	2.72	-	2.86

CD: chronic disease, Ca: cancer, DM: diabetes mellitus, HTN: hypertension, HLD: hyperlipidemia.

*연령, 소득분위, 및 거주지 보정

제2절 가임기 류마티스 질환 여성의 투약력

1. 류마티스 질환자와 정상 대조군의 투약 내역 비교

류마티스 질환자에서는 약 97.9%가 NSAID, steroid, DMARD를 투약하였고, 그 중 합성 DMARD가 87.2%로 가장 많은 분율을 보였다. 그에 비해 정상 대조군은 34.1%가 류마티스 약제를 투약하였는데 가장 많은 분율을 보인 약제는 NSAID(21.8%)였다.

각 류마티스 질환 별 투약을 비교해 보면, 전신홍반루푸스의 경우 합성 DMARD의 분율이 89.0%로 가장 높은 반면 NSAID의 사용이 53.6%로 가장 낮았다. 류마티스 관절염은 다 류마티스 질환대비 모든 약제의 사용이 많았고, 강직척추염의 경우 NSAID의 사용은 93.2%로 높았지만 steroid의 사용은 42.4%로 가장 낮았다.

이를 통해 류마티스 질환 별 사용하는 약제가 다르고, 정상 대조군에 비해 류마티스 질환자가 약제를 더 많이 투여 하는 것을 확인할 수 있었다.

<표 4-5> 가임기 여성의 투약 내역 비교

	Control CD-		RD			SLE			RA			AS		
수	155,486		41,547			12,756			23,756			5,035		
	수	%	수	%	p-value	수	%	p-value	수	%	p	수	%	p-value
RD_med	52,965	34.1	40,661	97.8	<.0001	12,280	96.3	<.0001	23,513	99.0	<.0001	4,868	96.7	<.0001
NSAID	33,887	21.8	33,909	81.6	<.0001	6,839	53.6	<.0001	22,380	94.2	<.0001	4,690	93.2	<.0001
steroid	6,653	4.3	32,338	77.8	<.0001	10,333	81.0	<.0001	19,871	83.7	<.0001	2,134	42.4	<.0001
합성 DMARD	634	0.4	36,237	87.2	<.0001	11,352	89.0	<.0001	21,673	91.2	<.0001	3,212	63.8	<.0001
생물학적 DMARD	0	0	38	0.1	<.0001	1	0.0	0.076	27	0.1		10	0.2	<.0001

RD med; rheumatic disease related medication

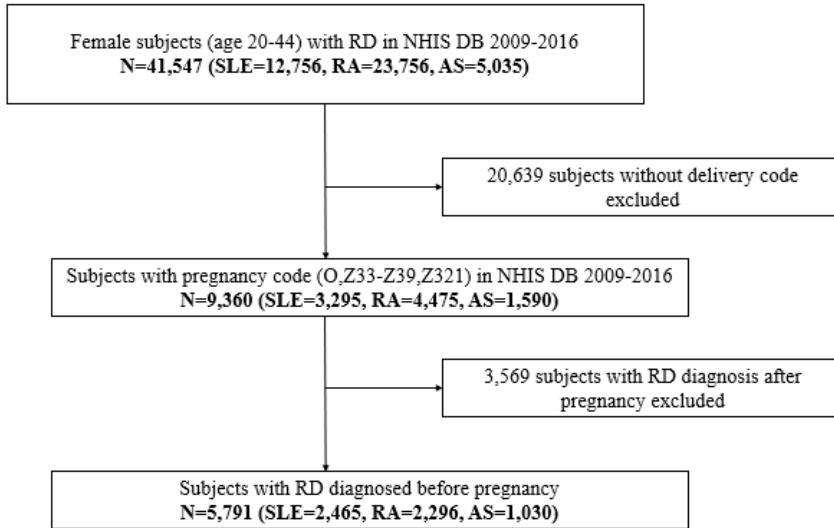
제3절 가임기 류마티스 질환 여성의 임신율

1. 각질환 별 임신율

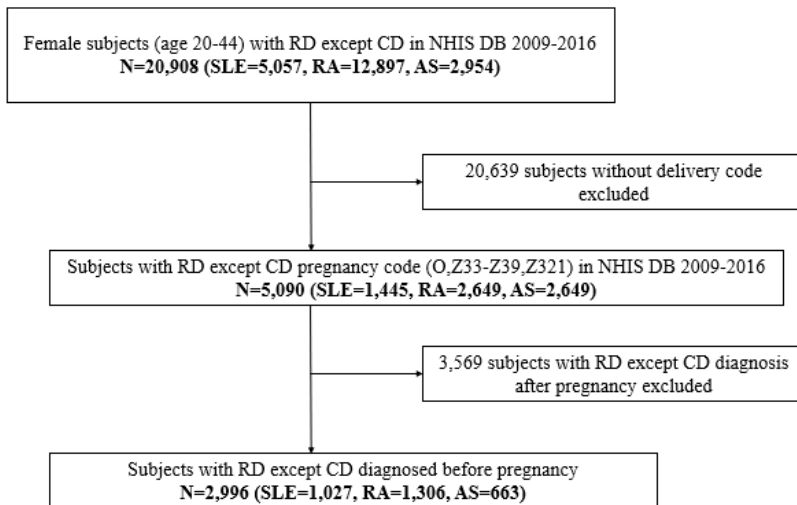
류마티스 질환을 진단받은 여성 중, 만성질환이 없으며 류마티스 질환을 진단 받은 이후에 임신을 한 환자는 모두 2,996명이었고, 류마티스 질환의 유병기간을 매칭하여 임신한 사람은 만성 질환자와 정상 대조군 각각 6,500과 26,775명이었다. 이는 정상 대조군 (19.3%) > 류마티스 질환자(15.9%) > 만성 질환자 (13.2%)순의 임신율을 보였다.

류마티스 질환자 중에서는 강직척추염과 전신홍반루푸스는 각각 25.3%, 22.14%로 오히려 정상 대조군 19.3%에 비해 높은 임신율을 보였지만, 류마티스 관절염은 11.3%로 만성 질환 평균에 비해서도 낮은 임신율을 보였다.

임신에 직접적인 영향을 줄 수 있는 인자인 연령, 소득수준, 거주지역을 모두 보정하였을 때에는 정상 대조군 대비로는 0.84배, 만성 질환자에 비해서도 0.74배 낮은 임신율을 보였다. 보정 전에 나타났던 전신홍반루푸스와 강직척추염의 정상 대조군 대비 높은 임신율은 통계적인 의미가 없었고, 류마티스 관절염의 0.67배로 낮은 임신율만 통계적인 의미가 있었다 (p-value <0.01)



[그림 4-4] 류마티스 질환 진단 전 임신 여성의 대상 분포



[그림 4-5] 만성질환이 없는 류마티스 질환 진단 전 임신 여성의 대상 분포

<표 4-6> 각 질환군 별 임신자 수

	RD	RA	AS	SLE	CD	control CD-
Female subjects (age 20-44) with RD 2009-2016	41,547	23,756	5,035	12,756	53,455	155,486
Female subjects (age 20-44) with RD(CD-) 2009-2016	20,908	12,897	2,954	5,057	53,455	155,486
Subjects with pregnancy code (O,Z33-Z39,Z321) 2009-2016	9,360	4,475	1,590	3,295	10,547	43,527
Subjects with RD(CD-) pregnancy	5,090	2,649	996	1,445	10,547	43,527
Subjects with RD diagnosed before pregnancy	5,791	2,296	1,030	2,465	6,500	26,775
Subjects with RD(CD-) diagnosed before pregnancy	2,996	1,306	663	1,027	6,500	26,775

<표 4-7> 노출기간 매칭 후 각질환 별 임신율

임신자	수	수	%
RD(CD-)	18,814	2,996	15.9
SLE	4,639	1,027	22.1
RA	11,554	1,306	11.3
AS	2,621	663	25.3
CD	49,408	6,500	13.2
Ca	8,222	948	11.5
DM	11,559	1,661	14.4
HTN	16,116	1,300	8.1
HLD	32,114	4,099	12.8
Control CD-	138,734	26,775	19.3

<표 4-8> 보정 후 정상대조군과의 임신율 비교 (연령, 소득수준, 거주지역 보정)

임신자	Odds Ratio	95% CI	p-value
RD(CD-)	0.80	0.77 - 0.84	<.0001
SLE	0.97	0.89 - 1.05	0.384
RA	0.67	0.63 - 0.72	<.0001
AS	0.95	0.86 - 1.05	0.279
CD	1.08	1.05 - 1.12	<.0001
Ca	0.97	0.90 - 1.04	0.392
DM	1.32	1.25 - 1.40	<.0001
HTN	0.82	0.77 - 0.88	<.0001
HLD	1.01	0.97 - 1.05	0.807

제5장

류마티스 질환 여성의 출산

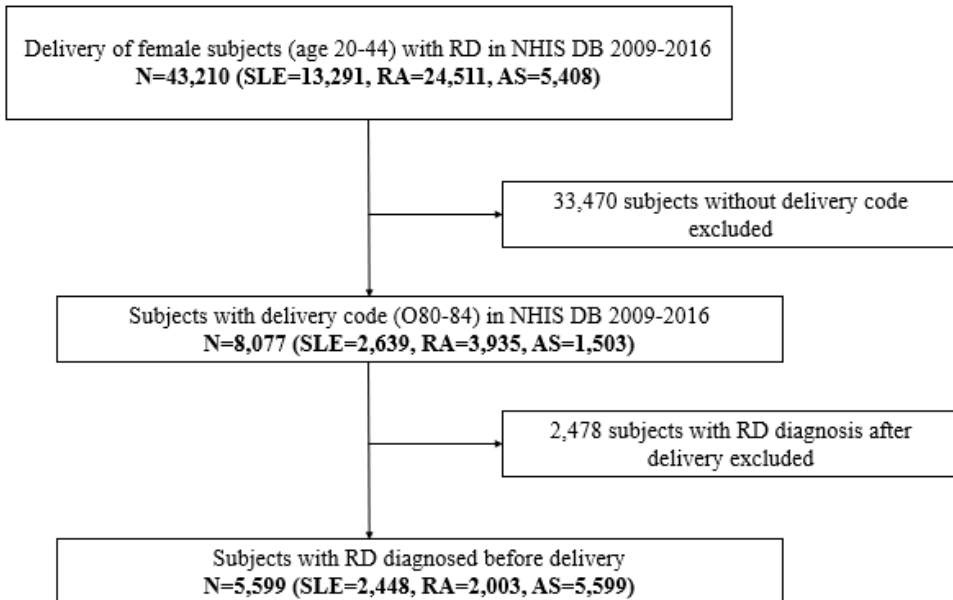
제1절 류마티스 질환 여성의 출산율	47
제2절 류마티스 질환 여성의 출산 방법	49
제3절 류마티스 질환 여성의 임신 중 투약	50

제5장 류마티스 질환 여성의 출산

제1절 류마티스 질환 여성의 출산율

1. 각질환 별 출산율

류마티스 질환을 진단받은 여성 중, 류마티스 질환을 진단 받은 이후에 출산을 한 건수는 모두 5,599건 이었다. 노출기간이 매칭된 후 각 군의 출산 건수를 비교해 보았을 때, 정상 대조군 31,223건으로 20.3%, 류마티스 질환자 5,599건으로 13.8%, 만성 질환자 7,107건으로 13.3% 순으로 출산건수/군의 총수의 차이가 있었으며, 각 군의 순서는 임신율과 동일 하였다.



[그림 5-1] 류마티스 질환 유병 출산 건수

<표 5-1> 노출기간 매칭 후 출산 건수 비교

출산건수	수	건수	%
RD	40,732	5,599	13.8
SLE	13,100	2,448	18.7
RA	22,579	2,003	8.9
AS	5,053	1,148	22.7
Control CD-	153,908	31,223	20.3
CD	53,294	7,107	13.3

<표 5-2> 노출기간 매칭 및 보정 후 정상 대조군과 출산 비교 (연령, 소득수준, 거주지역 보정)

출산건수	Odds Ratio	95% CI			p-value
RD	0.69	0.66	-	0.72	<0.0001
SLE	0.80	0.76	-	0.84	<0.0001
RA	0.55	0.53	-	0.58	<0.0001
AS	0.90	0.83	-	0.97	<0.0001
Controls CD-	ref.				

2. 출산자의 인구학적 특성(류마티스 질환자 vs 정상 대조군)

류마티스 질환을 갖고 있는 출산자에서 정상 대조군 대비 좀더 높은 연령 비율을 보였다 (평균 29.3±3.92 vs 29.1±4.04, p-value 0.02). 또한, 류마티스 질환 출산자에서 소득수준이 높았고 (3등급이상 63.3% vs 59.5%, p-value<0.01), 특별시나 광역시에 거주하는 사람이 정상 대조군 대비 더 높았다(광역시+특별시 75.3% vs 76.7%, p-value<0.01). 이를 종합하면 정상 대조군에 비해 류마티스 질환이 있는 출산자가, 좀더 고령에서 도시에 거주하며 경제적 여유가 있는 사람이 라는 것을 알 수 있다.

<표 5-3> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산자 인구학적 특성

		RD		Control CD-		p-value
		수	%	수	%	
전체	24,169	3,532		20,637		
Age group						
20-24	2,903	380	10.76	2,523	12.2	0.003
25-29	10,798	1,525	43.18	9,273	44.9	
30-34	8,102	1,266	35.84	6,836	33.1	
35-39	2,161	334	9.46	1,827	8.9	
40-44	205	27	0.76	178	0.9	
연령(연속형) -평균	29.1	29.3		29.1		0.024
-표준편차	4.0	3.9		4.0		
소득수준						
<3	9,403	1,254	36.73	8,149	40.5	0.000
3~7	10,974	1,670	48.92	9,304	46.2	
>7	3,176	490	14.35	2,686	13.3	
INSURANCE						
employee	17,494	2,629	74.9	14,865	72.0	<.0001
self-employment	6,443	830	23.65	5,613	27.2	
medical-aid	210	51	1.45	159	0.8	
거주지역						
시도	6,088	874	24.75	5,214	25.3	0.002
광역시	6,398	862	24.41	5,536	26.8	
특별시	11,683	1,796	50.85	9,887	47.9	

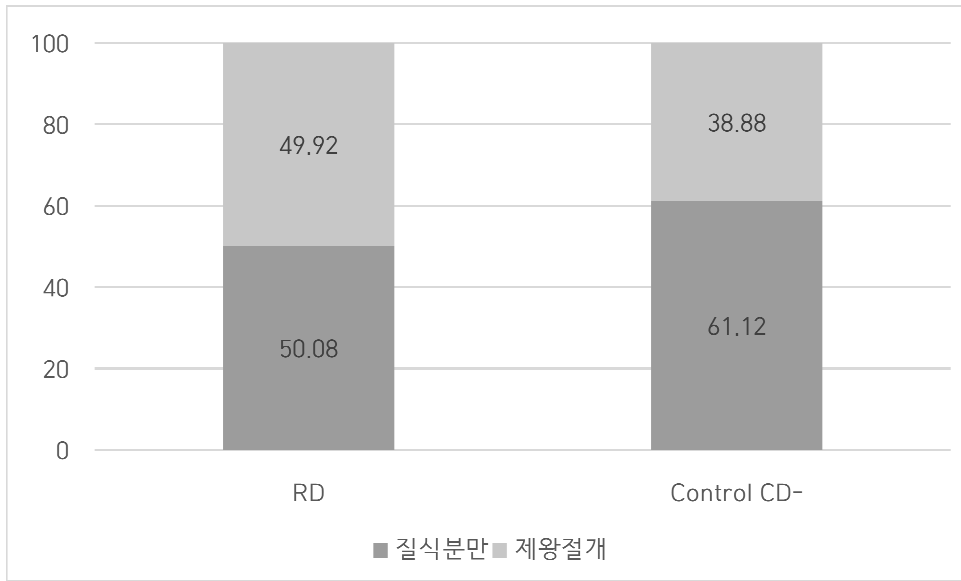
제2절 류마티스 질환 여성의 출산 방법

1. 출산 방법

출산 건수로 비교하였을 때, 류마티스 질환을 갖고 있는 경우 약 49.9%에서 제왕절개 수술로 출산하였고, 정상 대조군의 경우 38.9%에서 제왕절개수술을 하였다 (p-value<0.01). 이는 류마티스 질환군에서 정상 대조군 대비 제왕절개 수술율이 높다는 것을 의미한다.

<표 5-4> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산 방법 비교

	RD		Control CD-		p-value
	수	%	수	%	
전체	5,599		31,223		
질식분만	2,804	50.1	19,083	61.1	<.0001
제왕절개	2,795	49.9	12,140	38.9	



[그림 5-2] 류마티스 질환자와 정상 대조군의 출산 방법 비교 (%)

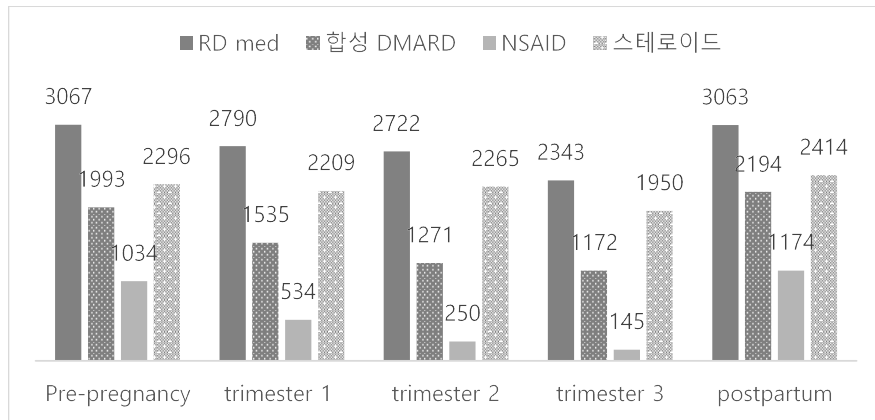
제3절 류마티스 질환 여성의 임신 중 투약

1. 임신 분기 별 류마티스 약제의 임신 중 투약 (상세 수치 부록 참조)

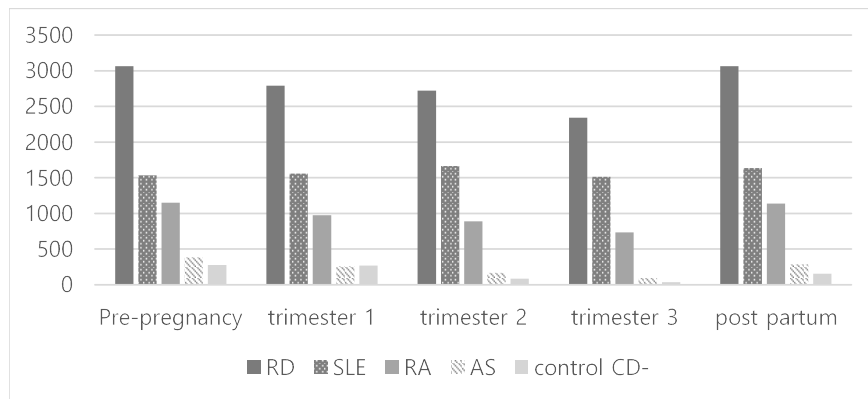
모든 류마티스 약제는 steroid를 제외하고, 임신 전기간부터 임신 3분기까지 사용이 감소되며(54.8% → 49.8% → 48.6%), 출산 후에는 사용이 다시 증가(54.7%)하는 양상을 보인다. 합성DMARD및 NSAID 모두 위와 같은 경향성을 보이며, NSAID에서는 감소속도가 상대적으로 빨라 임신 3분기에서 사용율은 2.59%밖에 되지 않았다. Steroid는 임신 전(41.0%)에 비해 1분기에서 감소(39.5%)하였다가 2분기에서 증가(40.5%)한 후, 3분기에 감소(34.8%)되고 출산 후에 다시 증가(43.1%)하는 양상을 보이고 있다.

질환 별로 보았을 때, 전신홍반루푸스를 제외한 모든 류마티스 질환, 정상 대조군은 약제와 동일하게 임신 전기간부터 임신 3분기까지 류마티스 약제 사용이 감소되고 출산 후에는 사용이 다시 증가된다. 전신홍반루푸스의 경우 2분기까지 오히려 약제 사용이 증가하였다가 (62.6% → 63.6% → 68.0%), 3분기에 감소(61.8%)하고, 출산 후 66.9%로 증가하는 양상을 보인다. 이러한 전신홍반루푸스의 추세에 가장 많은 영향을 끼치는 약제는 steroid이며 (49.5% → 49.2% → 53.4% → 48.7% → 54.4%), 전신홍반루푸스에서의 steroid 변화는 전체 질환에서의 steroid 사용 변화에도 영향을 끼친다.

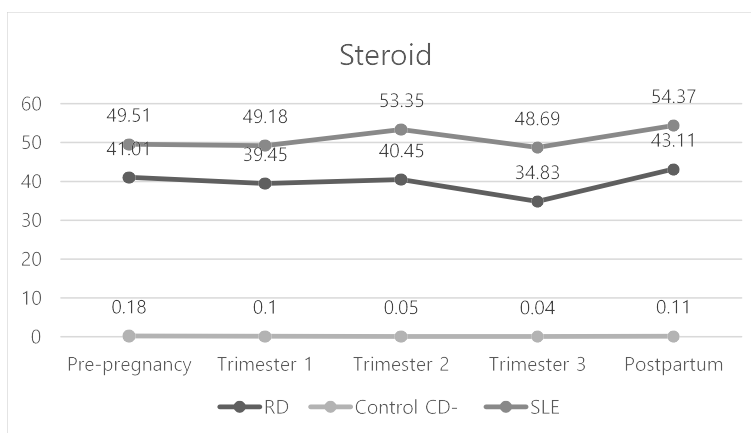
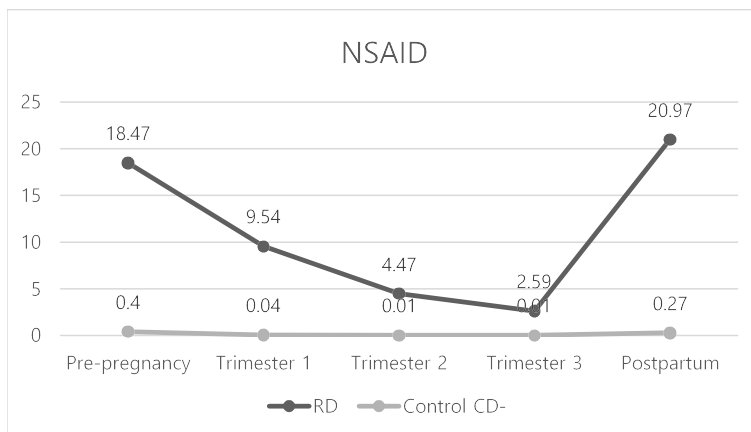
위를 종합하여 볼 때, 류마티스 약제는 임신 이후 사용이 점차 줄어들고 출산 이후 다시 증가하나, 전신홍반루푸스에서 steroid 사용은 임신 이후 오히려 증가한 후 3분기에 감소한 후 출산 후 다시 증가하는 경향을 보임을 알 수 있다.



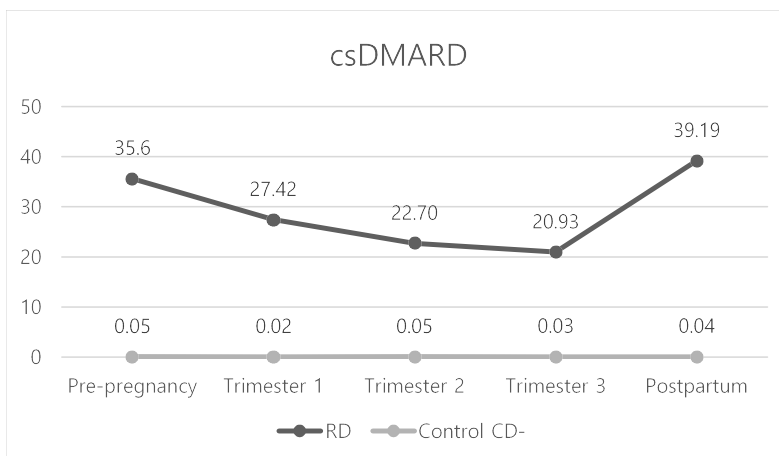
[그림 5-3] 임신 분기 별 약제 별 류마티스 약제 투약 (수)



[그림 5-4] 임신 분기 별 질환 별 류마티스 약제 투약 (수)



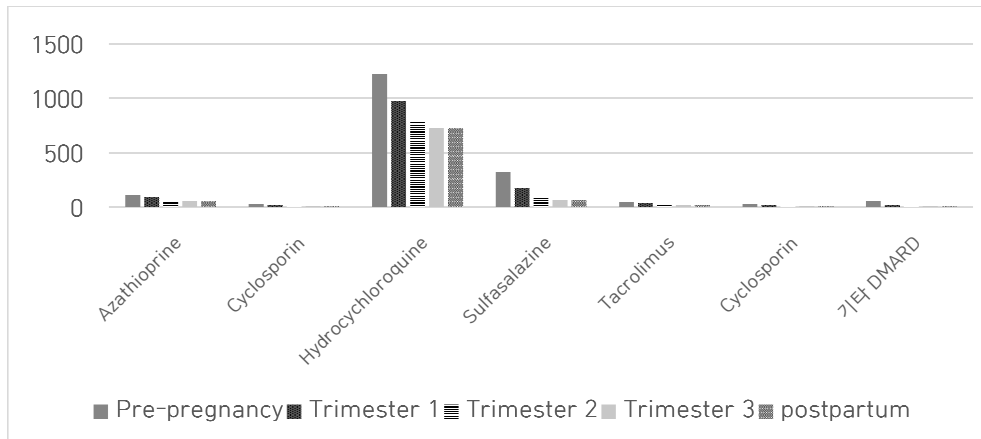
[그림 5-5] NSAID, steroid 및 합성DMARD의 분기별 투약(%)



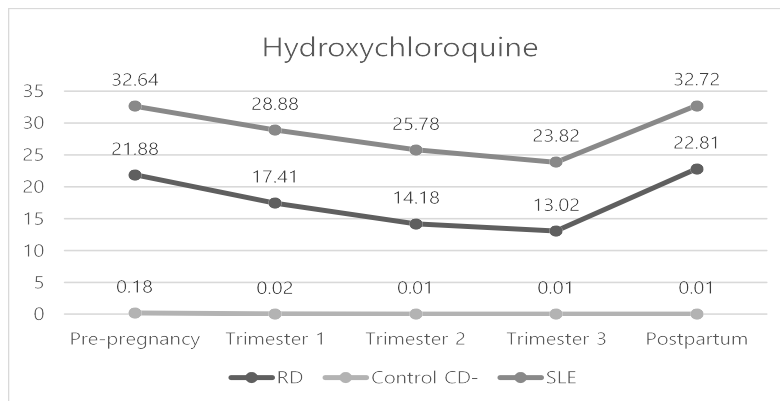
[그림 5-5] NSAID, steroid 및 합성DMARD의 분기별 투약(%)

2. 임신 분기별 류마티스 약제 중 합성DMARD의 투약 (상세 수치 부록 참조)

오래전부터 논문이나 류마티스학 교과서에 임신 기간 동안 사용할 수 있다고 명시된 면역억제제 및 합성DMARD의 임신 분기별 투약을 조사하였을 때, hydroxychloroquine의 사용이 가장 많았다. 모든 약제(azathioprine, cyclosporin, hydroxychloroquine, sulfasalazine, tacrolimus, others)에서 임신 이후 점차 사용이 감소하였다가, 출산 후 사용이 다시 회복 되는 것을 관찰할 수 있었다. 교과서적으로 전신홍반루푸스 환자에서 임신 기간 동안 사용을 권고하고 있는 hydroxychloroquine는 투약율이 약 30%가량으로 낮았고, 다른 약제와 마찬가지로 전신홍반루푸스에서 점차 감소 한 후 출산 후 회복되는 것을 확인하였다 (32.6% → 28.9% → 25.8% → 23.8% → 32.7%).



[그림 5-6] 임신 분기 별 약제 별 면역억제제 및 합성DMARD 투약 (수)



[그림 5-7] Hydroxychloroquine의 분기별 투약 (%)

3. 갑상선 약제의 임신 중, 전후 투약

정상 대조군에 비해 류마티스 질환이 있는 경우 임신 중 및 임신 전후 3개월에 갑상선 약제의 투약이 많은 것을 확인하였다 (3.6% vs 0.5%, p-value<0.01). 전체 수가 적어 의미가 없는 methimazole을 제외하고, 갑상선 호르몬인 levothyroxine와 항갑상선 약제인 propylthiouracil 모두 통계적으로 의미있게 류마티스 질환군에서 투약력이 높았다 (levothyroxine 3.3% vs 0.5%, p-value<0.01; propylthiouracil 0.2% vs 0.1%, p-value<0.01).

<표 5-5> 갑상선약제의 임신 중, 전후 투약 비교

	RD		Control CD-		P-value
	수	%	수	%	
전체	5,599		31,223		
항갑상선 약제	199	3.6	158	0.5	<.0001
Levothyroxine	186	3.3	118	0.4	<.0001
Propylthiouracil	9	0.2	15	0.1	0.006
Methimazole	0	0.0	7	0.0	0.604

제6장

류마티스 질환 여성의 출산 및 신생아/영아 결과

제1절 출산 여성의 임신 중 합병증 57

제2절 신생아/영아의 저체중, 발달장애 및 사망 비교 58

제6장

류마티스 질환 여성의 출산 및 신생아/영아 결과

제1절 출산 여성의 임신 중 합병증

1. 출산 건수 별 임신 중 합병증

모든 출산 건수를 비교하여 보았을 때, 류마티스 질환자에서 임신기간 중 요로/신장감염을 제외하고 임신 중 합병증이 많았다. 정상 대조군과 비교하였을 때 조기분만은 2.4배(C.I 1.87-3.01, p-value<0.01), 전자간증/자간증은 5.1배(C.I 3.95-6.57, p-value<0.01), 절박유산/습관적 유산은 1.4배(C.I 1.24-1.46, p-value<0.02) 및 태아성장불량은 2.5배(C.I 2.07-3.03, p-value<0.01)로 높았다. 이는 만성질환자와의 비교에서도 위의 항목에서 전자간증/자간증만 제외하고 비슷한 양상을 보였다(Odds ratio: 조기분만 1.15, 절박유산/자연유산 1.14, 태아성장불량 2.2).

<표 6-1> 류마티스 질환과 만성 질환자, 정상 대조군의 임신 중 합병증

	RD		CD		Control CD-		P-value
전체	5,599		7,014		31,223		
	수	%	수	%	수	%	
조기분만	101	1.8	86	1.2	237	0.8	<.0001
전자간증/자간증	117	2.1	117	1.7	129	0.4	<.0001
절박유산/습관적유산	876	15.7	991	14.1	3787	12.1	<.0001
요로/신장감염	212	3.8	318	4.5	1312	4.2	0.115
태아성장불량	171	3.1	92	1.3	366	1.2	<.0001

<표 6-2> 류마티스 질환자와 만성 질환자, 정상 대조군 각각의 임신 중 합병증 비교

	RD vs CD			RD vs control CD-		
	OR*	95% CI	p-value	OR*	95% CI	p-value
조기분만	1.55	1.15 - 2.08	0.0038	2.38	1.87 - 3.01	<.0001
전자간증/자간증	1.26	0.97 - 1.64	0.0816	5.1	3.95 - 6.57	<.0001
절박유산/습관적유산	1.14	1.03 - 1.26	0.0102	1.35	1.24 - 1.46	<.0001
요로/신장감염	0.79	0.66 - 0.95	0.0118	0.92	0.8 - 1.07	0.3047
태아성장불량	2.19	1.69 - 2.84	<0.0001	2.51	2.07 - 3.03	<.0001

*연령, 소득분위 및 거주지 보정 Odds Ratio

제2절 신생아/영아의 저체중, 발달장애 및 사망 비교

1. 군별 신생아의 1년 내 영유아 검진 결과 비교

영유아 검진을 통해 1년뒤까지 신생아/영아를 추적관찰 하였고, 환자군에서 저체중의 빈도가 질병 대조군과 정상 대조군과 비교하였을 때 가장 높았다(4.1% vs 1.7% vs 1.2%, p-value<0.01). 발달장애는 환자군에서 대조군에 비해 빈도가 낮았으나 통계적으로 의미가 없었다(2.1%vs2.4%vs2.3%, p-value=0.08). 1년까지 사망률은 질병 대조군만 높았고 환자군과 정상 대조군과의 차이는 없었다(0.17%vs0.13%vs0.09%, 질병 대조군과 정상 대조군의 p-value=0.05). 위의 내용으로 환자군에서 저체중의 빈도는 잦으나, 발달장애와 사망률에는 영향을 끼치지 않음을 확인하였다.

<표 6-3> 신생아/영아의 저체중, 발달장애 및 사망 비교

	출산건수	저체중		p-value	발달장애		p-value	1년 내 사망		p-value		
		수	%	수	%	수	%	수	%			
RD	40,732	5,599	13.8	228	4.1	<.0001	119	2.1	0.080	7	0.13	0.382
SLE	13,100	2,448	18.7	156	6.4	<.0001	41	1.7	0.037	7	0.29	0.010
RA	22,579	2,003	8.9	56	2.8	<.0001	41	2.1	0.416	0	0.00	0.407
AS	5,053	1,148	22.7	16	1.4	0.581	37	3.2	0.050	0	0.00	1.000
CD	53,294	7,107	13.3	117	1.7	0.003	167	2.4	0.914	12	0.17	0.050
Control CD-	153,908	31,223	20.3	377	1.2		727	2.3		27	0.09	

제 7 장

결 론

제1절 고찰	61
제2절 결론 및 제언	64

제7장 결론

제1절 고찰

1. 류마티스 질환의 유병률, 합병증과 임신

국민건강보험 맞춤형DB를 근거로 2009~2016년 사이 가입기(20~44세) 여성은 추계인구 9,217,139명이었고, 류마티스 질환으로 진단된 사람은 41,537명으로 유병률은 0.45%이었다. 이중 전신홍반루푸스는 12,756으로 0.14%, 류마티스 관절염은 23,756으로 0.26%, 강직척추염은 5,035명으로 0.05%이었다. wash out period인 2009, 2010년을 제외하고 발병을 조사하였을 때, 모든 류마티스 질환이 꾸준히 증가하는 추세였고, 전체 류마티스 질환자는 2011년 백만 명당 324.4명에서 2016년 백만 명당 406.2명으로 약 25%가량 증가하였다. 위의 결과를 통해 가입기 여성에서 류마티스 질환은 흔하지는 않으나 매년 꾸준히 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 기존 연구에서 전신홍반루푸스는 10만명당 20.6-26.5명[24], 류마티스 관절염의 2007-2009년 유병률이 0.26-0.27%, 발병이 10만명당 42명인 것을 미루어 볼 때, 합당한 수치로 생각이 된다[10].

질병 대조군, 정상 대조군을 포함하여 각 질환의 인구학적 특성을 비교해 보았을 때, 정상 대조군에서는 35-39세의 비율이 가장 높았지만(27.4%), 류마티스 질환자와 질병 대조군에서는 40-44세 연령군의 백분율이 가장 높아(30.8% vs 44.8%) 질병이 있는 군에서 연령대가 높음을 확인할 수 있었다. 특히 류마티스 질환자중에서는 전신홍반루푸스와 강직척추염보다 류마티스 관절염에서 40-44세 군의 비율이 가장 높았다.

류마티스 질환과 대조군(질병 대조군+정상 대조군)에서 만성 질환의 유병률을 조사하였을 때, 통계적으로 의미 있게 류마티스 질환자가 모든 만성 질환의 유병이 높은 것을 확인하였다. 이는 류마티스 질환이 있을 때 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 악성종양 등의 합병증이 더 잘 나타날 수 있음을 의미한다.

류마티스 질환군별로 사용하는 약제의 종류가 조금씩은 달랐으나, 공통적으로 정상 대조군 대비 류마티스 질환자에서의 여러 NSAID, steroid, DMARD등의 투약이 높았고

(97.9% vs 34.1%), 이것이 만성 질환의 유병에 영향을 끼칠 것으로 생각된다.

만성질환이 없는 류마티스 질환자에서 유병기간을 대조군에 매칭하여 임신율을 구했을 때, 각각 정상 대조군(19.3%) > 류마티스 질환자(15.9%) > 만성 질환자 (13.2%)순의 임신율을 보였다. 그 중 류마티스 관절염은 11.3%로 가장 낮은 임신율을 보였다. 위의 순서가 각 질환 별 연령분포가 낮은 순과 비슷하나, 연령, 소득수준, 거주지역을 모두 보정하여도 정상 대조군 대비 류마티스 질환자의 임신율은 0.84배, 정상 대조군 대비 류마티스 관절염 환자의 임신율은 0.72배 및 만성 질환자에 비해서도 0.74배 낮은 임신율을 보였다. 특히 류마티스 관절염은 0.67배로 2/3수준의 낮은 임신율이 관찰되어 질병 유무의 특성으로 보아야 할 것으로 생각된다.

위의 내용을 종합할 때, 가임기 여성의 류마티스 질환 유병율은 높지 않지만, 의학적 지식과 환자의 정보가 증가하면서 발병율은 꾸준히 증가하고 있으며, 이들이 사용하는 많은 약제로 인해 만성 질환의 유병율도 정상인에 비해 높다는 것을 알 수 있다. 그로 인해 가장 큰 영향을 끼치는 요인인 연령 등을 보정했음에도 불구하고 정상 대조군에 비해 임신율이 낮고 특히 류마티스 관절염에서의 임신율이 가장 낮았음을 알 수 있다.

2. 류마티스 질환의 출산과 약물 사용 경향

류마티스 질환의 유병중에 임신한 환자가 2,996명이었던 것에 비해 실제 출산을 한 건수는 5,559건이다. 출산자 대비 평균 1.86명의 아이를 낳는 것으로 추정해 볼 수 있다.

인구학적 특성을 볼 때, 류마티스 질환을 갖고 있는 출산자에서 정상 대조군 대비 높은 연령 비율을 보였고(평균 29.3 ± 3.92 vs 29.1 ± 4.04 , p-value 0.02), 소득수준이 높았으며 (3등급이상 63.3% vs 59.5%, p-value < 0.01), 특별시나 광역시에 거주하는 사람이 더 많았다(광역시+특별시 75.3% vs 76.7%, p-value < 0.01).

이를 종합하면 류마티스 질환이 있을 경우 임신율은 적으나 좀더 고령에서 출산을 하며, 1인당 적지 않은 아이를 낳는 것으로 추정해 볼 수 있다.

약제 사용에서는 대부분의 약제와 류마티스 질환에서 임신 전기간부터 임신 3분기까지 사용이 감소되며, 출산 후에는 사용이 다시 증가하는 양상을 보인다. 이는 교과서적으로 3분기에 중단하도록 권장하고 있는 NSAID에서도 동일한 양상이 관찰되어 실제 임상에서의 진료가 가이드라인을 잘 따르고 있음을 보여준다. 하지만, 전신홍반루푸스 임신 중 질병활성도 조절을 위해 유지하기를 권고하는 hydroxychloroquine은 약 30%가량으로 사용율이 낮고 다른 약제와 마찬가지로 점차 중단을 하는 양상을 보이고 있다. 이는 의료진과 환자의 불안감이 작용했을 것으로 생각되어 적절한 환자 교육이 필요하다.

다른 약제와 반대로, 전신흡반루푸스의 steroid 사용은 2분기까지 오히려 사용이 증가하였다가 3분기에 감소하고, 출산 후 증가하는 양상을 보인다. 이는 기존 문헌에서 언급되었던 면역억제제 중단 이후 질병활성도(특히 루푸스 신염)의 악화 및 전자간증, 자간증에 의한 것으로 추정해 볼 수 있으며, 이를 막기 위해 hydrpxychloroquine의 사용을 다시 한번 강조해 볼 수 있겠다. 또한, 모든 약제가 출산 후에 다시 사용이 증가하는데, 출산 종료 후 심리적 요인으로 다시 이전 약으로 돌아가거나, 출산 종료 후 질병의 악화로 인해 약을 재시작하는 두가지 다 원인이 될 수 있겠다.

류마티스 약제뿐만 아니라 갑상선약제의 임신중 및 전후 사용 역시 류마티스 질환자가 많은데 (3.6% vs 0.5%, p-value<0.01), 이는 임신 전후로 갑상선 질환이 증가하는 것은 정상 대조군에서도 있을 수 있으나 자가면역 질환의 일종인 갑상선 질환이 류마티스 질환에서 더 자주 나타날 수 있음을 간접적으로 보여주는 것이다.

3. 류마티스 질환자의 임신, 출산, 신생아/영아 경과

조기분만, 전자간증/자간증, 질박유산/습관적 유산, 태아성장불량등의 임신 중 합병증이 정상 대조군에 비해 높게 나타났다. 그 중 조기분만은 2.4배, 태아성장불량은 2.5배에 달해, 류마티스 질환자의 임신 중 합병증이 더 많았다. 하지만 만성질환과 비교했을 때 전자간증/자간증, 감염등의 위험은 오히려 높지 않았음을 알 수 있다.

태아를 영유아 검진을 통해 추적관찰 했을 때, 앞선 류마티스 관절염과 임신에 대한 문헌[13]에서 본 것과 같이 저체중의 빈도가 가장 높았지만 (4.1% vs 1.7% vs 1.2%, p-value<0.01), 발달장애와 1년내 사망률은 차이가 없었다.

위의 내용을 통해 류마티스 질환자의 임신 중 조산, 유산 및 태아성장불량 등의 합병증은 위험이 높지만, 출산 이후 추적관찰 했을 때 치명적인 합병증인 발달장애와 사망률은 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

4. 연구의 제한점

본 연구는 국민건강보험의 맞춤형 DB를 이용한 연구이기 때문에 국민건강보험 데이터가 갖는 공통된 제한점이 몇가지 있다. 본 연구에 사용된 질병 및 합병증 등에 대한 정의와 실제 진단명이 얼마나 일치하는지는 아직까지 객관적으로 판단할 수 없다. 위의 제한점을 보정하기 위해, 류마티스 질환의 경우 낮은 유병율을 갖고 있어 대상의 수를 늘리기 위해 추가로 조작적 정의를 설정할 수 있음에도 불구하고, 정확도를 높이기 위해 산정특례 대상자로 선정하였다. 이로 인해 전체 류마티스 관절염의 약 20%가량을 차지하는 혈청음성 류마티스 관절염이 제외가 되어 전체 결과에 영향을 주는 제한점이 발생

하였다. 또한, 임신 역시 실제 청구 코드만으로 임신의 정확한 시작을 알 수 없어 임신 분기를 출산으로부터 후향적으로 추정하였기 때문에 조산의 빈도가 상대적으로 잦은 류마티스 질환자의 경우 정확한 분기 설정 및 투약 조사에 영향을 끼칠 수 있을 것으로 생각이 된다.

본 연구는 산모와 신생아를 매칭하여 1년간 영아를 추적관찰한 연구로써 의미가 있다. 하지만 발달장애의 경우 청구코드로 진단을 정의하기 힘들어 영유아검진결과를 이용하였고, 이는 상대적으로 객관성이 결여되었다는 단점이 있다. 또한, 추적관찰 대상의 수를 늘리기 위해 추적관찰기간이 1년으로 짧아져 질병으로 인한 임신 기간 내 합병증 및 신생아의 저체중 등이 장기 사망률과 합병증과 연관이 되는지 평가하는 데는 제한이 있다. 이에 대해서는 추후 장기 추적관찰에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

제2절 결론 및 제언

위의 내용을 종합할 때, 가임기 여성의 류마티스 질환 유병율은 0.45%로 높지 않지만, 의학적 지식과 환자의 정보가 증가하면서 발병율은 매해 꾸준히 증가하고 있으며, 전신 침범을 동반하는 질병의 특성과 이들 질환의 치료를 위해 사용되는 약물로 인해 만성 질환의 유병율도 정상인에 비해 높다는 것을 알 수 있다. 임신에 영향을 끼치는 요인을 보정했음에도 불구하고 임신율이 낮고 특히 류마티스 관절염에서의 임신이 정상 대조군 대비 0.72배로 낮았다. 비록 임신율은 적으나 좀더 고령에서 출산을 하게 되어 출산인 1인당 적지 않은 아이를 낳는 것으로 추정된다.

류마티스 약제는 대부분 임신 전기간부터 임신 3분기까지 사용이 감소되며, 출산 후에는 사용이 다시 증가하는 양상을 보인다. 전신홍반루푸스의 steroid 사용은 2분기까지 사용이 증가하였다가 3분기에 감소하고, 출산 후 증가하는 양상을 보이는데 질병활성도의 악화에 의한 것으로 추정해 볼 수 있다. 전신홍반루푸스 임신 중 질병활성도 조절을 위해 유지하기를 권고하는 hydroxychloroquine은 약 30%가량의 낮은 사용율을 보여 실제 임상에서 적극적으로 사용을 하도록 권장해야 할 것이다.

류마티스 질환자의 임신 중 조산, 유산 및 태아성장불량 등의 합병증은 많게는 2.5배까지 위험이 높지만, 만성 질환자에 비해서 자간증/전자간증 및 감염의 위험은 낮고, 출산 이후 추적관찰 했을 때 치명적인 합병증인 발달장애와 사망률은 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

본 연구 결과, 임신율은 낮고 임신시의 합병증은 상대적으로 높지만 실제로 출산을 하고 난 뒤의 신생아/영아의 장기적인 심각한 합병증은 높지 않음을 알 수 있다. 인구학적 요인을 보정했음에도 불구하고 임신율이 낮은 것은 환자의 질병의 상황 또는 환자의 임신에 대한 심리적 불안감(질병의 악화, 질병의 유전 가능성, 태아의 장기적인 합병증 등)이 영향을 미친 것으로 생각된다. 앞선 문헌에서 볼 때, 임신시의 합병증과 태아의 합병증에 가장 큰 영향을 미치는 것은 질병활성도 이므로 적당한 약제를 병행하여 질병활성도를 조절하고 체계적으로 가족계획을 세우는 것이 바람직하다. 대만에서 진행된 연구를 보면 전신홍반루푸스의 경우 자녀에게 유전될 확률은 일반 인구와 비교하면 신생아의 발병률이 10배정도 높으나, 위낙 전신홍반루푸스의 유병율이 낮기 때문에 유전될 확률은 1.15%정도로 낮다[25]. 본 연구의 결과와 종합한다면 유전확률이 높지 않고, 만성질환에 비해서는 임신시의 합병증이 높지 않으며, 신생아/영아의 1년 이내 합병증은 정상과 비교하여도 높지 않으므로 적절한 관리가 동반된다면 가임기 류마티스 질환 여성에서의 출산을 장려하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

류마티스 질환과 같은 만성 질환이 있는 여성에게서 임신과 출산은 또다른 도전이다. 성공적인 출산과 이후 관리를 위해 환자-의사-가족-사회의 적극적인 협력이 필요하다. 이를 위해 진행된 본 연구를 통해 객관적인 류마티스 질환 가임기 여성의 임신, 출산, 합병증, 투약 및 신생아/영아의 합병증을 보고하였고, 위의 결과는 류마티스 질환 여성의 임신에 대한 환자 교육 및 질병 관리 가이드라인 제시에 큰 도움을 줄 것으로 생각된다.

참고문헌

참고문헌

1. Katz, P.P., Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006. 55(2): p. 217-23.
2. Kim, I.J., et al., Impact of Childbearing Decisions on Family Size of Korean Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Med Sci*, 2016. 31(5): p. 729-34.
3. Ward, M.M., et al., Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(4): p. 497-503.
4. Vinet, E., et al., Systemic lupus erythematosus in women: impact on family size. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(11): p. 1656-60.
5. Aletaha, D., et al., 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(9): p. 2569-81.
6. Hochberg, M.C., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(9): p. 1725.
7. Petri, M., et al., Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(8): p. 2677-86.
8. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(4): p. 361-8.
9. Deodhar, A., et al., The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol*, 2014. 66(10): p. 2649-56.
10. Sung, Y.K., et al., Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. *Rheumatol Int*, 2013. 33(6): p. 1525-32.

11. de Man, Y.A., et al., Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(9): p. 1241-8.
12. de Man, Y.A., et al., Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(2): p. 420-3.
13. de Man, Y.A., et al., Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*, 2009. 60(11): p. 3196-206.
14. de Steenwinkel, F.D., et al., Rheumatoid arthritis during pregnancy and postnatal catch-up growth in the offspring. *Arthritis Rheumatol*, 2014. 66(7): p. 1705-11.
15. Bramham, K., M.C. Soh, and C. Nelson-Piercy, Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*, 2012. 21(12): p. 1271-83.
16. Clowse, M.E., et al., The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(2): p. 514-21.
17. Clowse, M.E., et al., Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2013. 72(9): p. 1536-9.
18. Miyakis, S., et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006. 4(2): p. 295-306.
19. Ostensen, M., et al., State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, 2015. 14(5): p. 376-86.
20. Flint, J., et al., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(9): p. 1698-702.
21. Flint, J., et al., BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(9): p. 1693-7.

22. Gotestam Skorpen, C., et al., The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*, 2016. 75(5): p. 795-810.
23. Palmsten, K., et al., Medication use among pregnant women with systemic lupus erythematosus and general population comparators. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. 56(4): p. 561-569.
24. Shim, J.S., et al., Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int*, 2014. 34(7): p. 909-17.
25. Kuo, C.F., et al., Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med*, 2015. 175(9): p. 1518-26.

부 록

부록

<표 부록-1> 류마티스 질환자와 정상 대조군의 인구학적 특성

*임신자 기준	RD(CD-)			Control CD-		p-value
	전체	수	%	수	%	
Age group	29,771	2,996		26,775		
20-24	4,137	385	12.9	3,752	14.0	<.0001
25-29	12,814	1,199	40.0	11,615	43.4	
30-34	8,730	995	33.2	7,735	28.9	
35-39	3,458	358	12.0	3,100	11.6	
40-44	632	59	2.0	573	2.1	
연령(연속형)	29.3	29.5		29.3		0.278
-평균						
-표준편차	4.6	4.5		4.5		
소득수준						
<3	11,913	1,029	35.6	10,884	41.3	<.0001
3~7	12,659	1,368	47.4	11,291	42.9	
>7	4,668	492	17.0	4,176	15.9	
INSURANCE						
employee	20,957	2,121	71.6	18,836	70.4	<.0001
self-employment	8,555	799	27.0	7,756	29.0	
medical-aid	227	44	1.5	183	0.7	
거주지역						
시도	7,596	730	24.4	6,866	25.6	<.0001
광역시	8,272	746	25.0	7,526	28.1	
특별시	13,903	1,520	50.7	12,383	46.3	

<표 부록-2> 임신자와 출산자의 특징 비교 (류마티스 질환자+정상대조군)

	임신자		출산자		p-value
	수	%	수	%	
전체	32,566		24,169		
Age group					<.0001
20-24	4,470	13.7	2,903	12.0	
25-29	13,840	42.5	10,798	44.7	
30-34	9,667	29.7	8,102	33.5	
35-39	3,878	11.9	2,161	8.9	
40-44	711	2.2	205	0.9	
연령(연속형)	29.4		29.1		<.0001
-평균					
-표준편차	4.6		4.0		
소득수준					
<3	12,917	40.5	9,403	39.9	<.0001
3~7	13,920	43.6	10,974	46.6	
>7	5,071	15.9	3,176	13.5	
INSURANCE					
employee	22,965	70.6	17,494	72.5	<.0001
self-employment	9,257	28.5	6,443	26.7	
medical-aid	292	0.9	210	0.9	
거주지역					
시도	8,270	25.4	6,088	25.2	0.016
광역시	8,920	27.4	6,398	26.5	
특별시	15,376	47.2	11,683	48.3	

<표 부록-3> 임신 분기에 따른 약제 투약의 변화

	Pre-pregnancy			Trimester 1		Trimester 2		Trimester 3		Postpartum	
	수	수	%	수	%	수	%	수	%	수	%
RD med											
RD	5,599	3,067	54.8	2,790	49.8	2,722	48.6	2,343	41.9	3,063	54.7
SLE	2,448	1,534	62.7	1,557	63.6	1,665	68.0	1,513	61.8	1,638	66.9
RA	2,003	1,150	57.4	977	48.8	888	44.3	735	36.7	1,138	56.8
AS	1,148	383	33.4	256	22.3	169	14.7	95	8.3	287	25.0
control CD-	31,223	277	0.9	269	0.9	86	0.3	36	0.1	155	0.5
합성DMARD											
RD	5,599	1,993	35.6	1,535	27.4	1,271	22.7	1,172	20.9	2,194	39.2
SLE	2,448	1,216	49.7	1,081	44.2	993	40.6	898	36.7	1,265	51.7
RA	2,003	623	31.1	386	19.3	241	12.0	240	12.0	811	40.5
AS	1,148	154	13.4	68	5.9	37	3.2	34	3.0	118	10.3
control CD-	31,223	15	0.1	7	0.0	17	0.1	10	0.0	12	0.0
생물학적DMARD											
RD	5,599	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
SLE	2,448	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
RA	2,003	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
AS	1,148	2	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	2	0.2
control CD-	31,223	3	0.0	1	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.0
NSAID											
RD	5,599	1,034	18.5	534	9.5	250	4.5	145	2.6	1,174	21.0
SLE	2,448	137	5.6	64	2.6	34	1.4	16	0.7	137	5.6
RA	2,003	579	28.9	308	15.4	140	7.0	94	4.7	786	39.2
AS	1,148	318	27.7	162	14.1	76	6.6	35	3.1	251	21.9
control CD-	31,223	125	0.4	13	0.0	3	0.0	2	0.0	85	0.3
steroid											
RD	5,599	2,296	41.0	2,209	39.5	2,265	40.5	1,950	34.8	2,414	43.1
SLE	2,448	1,212	49.5	1,204	49.2	1,306	53.4	1,192	48.7	1,331	54.4
RA	2,003	960	47.9	876	43.7	838	41.8	686	34.3	975	48.7
control CD-	31,223	56	0.2	31	0.1	15	0.1	14	0.0	35	0.1

<표 부록-4> 임신 분기에 따른 약제 투약의 변화 (DMARD 상세)

	Pre-pregnancy		Trimester 1		Trimester 2		Trimester 3		Postpartum		
	수	%	수	%	수	%	수	%	수	%	
AZA											
RD	4,284	110	2.0	89	1.6	55	1.0	54	1.0	80	1.4
SLE	1,753	96	3.9	78	3.2	52	2.1	52	2.1	74	3.0
RA	1,652	9	0.5	6	0.3	2	0.1	1	0.1	4	0.2
AS	879	5	0.4	5	0.4	1	0.1	1	0.1	2	0.2
control CD-	43,816	4	0.0	3	0.0	4	0.0	1	0	3	0.0
Cyclosporin											
RD	4,284	25	0.5	21	0.4	10	0.2	11	0.2	23	0.4
SLE	1,753	23	0.9	18	0.7	10	0.4	11	0.5	17	0.7
RA	1,652	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	6	0.3
AS	879	1	0.1	2	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
control CD-	43,816	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.0
HCQ											
RD	4,284	1,225	21.9	975	17.4	794	14.2	729	13.0	1,277	22.8
SLE	1,753	799	32.6	707	28.9	631	25.8	583	23.8	801	32.7
RA	1,652	420	21.0	264	13.2	160	8.0	144	7.2	472	23.6
AS	879	6	0.5	4	0.4	3	0.3	2	0.2	4	0.4
control CD-	43,816	6	0.0	4	0.0	3	0.0	3	0.0	3	0.0
SSZ											
RD	4,284	323	5.8	178	3.2	87	1.6	69	1.2	300	5.4
SLE	1,753	4	0.2	5	0.2	3	0.1	1	0.0	5	0.2
RA	1,652	208	10.4	121	6.0	64	3.2	52	2.6	221	11.0
AS	879	111	9.7	52	4.5	20	1.7	16	1.4	74	6.5
control CD-	43,816	5	0.0	2	0.0	6	0.0	4	0.0	3	0.0
Tacrolimus											
RD	4,284	52	0.9	35	0.6	18	0.3	17	0.3	77	1.4
SLE	1,753	26	1.1	24	1.0	14	0.6	12	0.5	28	1.1
RA	1,652	26	1.3	11	0.6	4	0.2	5	0.3	49	2.5
AS	879	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
control CD-	43,816	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0
Others*											
RD	4,284	55	1.0	24	0.4	8	0.1	10	0.2	157	2.8
SLE	1,753	29	1.2	12	0.5	4	0.2	1	0.0	55	2.3
RA	1,652	25	1.3	11	0.6	4	0.2	9	0.5	102	5.1
AS	879	1	0.1	1	0.1		0.0	0	0	0	0.0
control CD-	43,816	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0

<표 부록-5> 비스테로이드성 진통소염제 주성분코드

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
NSAID	acedofenac	100901ACH	dexibuprofen	142331ASY	diclofenac	143403BIJ	diclofenac	143531COS
		100901ACS		142332ASY		143404BIJ		143532COS
		100901ATB		142333ASY		143501ACR		143533COS
		100901ATR		142334ASY		143501ATE		143534BIJ
		100902ACH		142335ASY		143501ATR		143535BIJ
		100903ATR		142336ASY		143502ACH		143536CCM
	celecoxib	347701ACH		142337ASY		143502BIJ		143537CCM
		347701ATB	diclofenac	143201ACR		143503CCM		251900ATB
		347702ACH		143201ATR		143504ACH		254400ACH
		347702ATB		143203CLQ		143504ATB		332000COS
	347703ACH	143301CCM			143504ATE		143601BIJ	
	dexibuprofen	142301ACH		143302CPL		143505COS		143630BIJ
		142301ACS		143303CPL		143506ATB		143631BIJ
		142301ATB		482801CPL		143506ATE	etodolac	156601ACH
		142301ATR		143330CCM		143507COS		156601ATB
		142302ATB		143331CCM		143508COS		156602ACH
		142303ATB		482801CPO		143509CPL		156602ATB
		142304ASY		482802CPO		143510CPL		156603ATB
		142305ASY		143401ATB		143512BIJ		156603ATR
		142330ASY		143402ATB		143530COS		156604ATR

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
NSAID	etodolac	156605ACH	ibuprofen	142337ASY	ibuprofen	172830BIJ	ibuprofen	440900ASY
	fenoprofen	157801ACH		172801ACH		172831ASY		441500AGN
		157801ATB		172801ATB		172832ASY		441500ATB
		157802ACH		172801CSP		172833ASY		447900ASS
		157803ATB		172802ACH		172834ASY		451000AGN
	ibuprofen	142301ACH	172802ACS	172835ASY		456600ASY		
		142301ACS	172802ATB	172836ASY		A20000ATB		
		142301ATB	172803CSP	172837ASY		A56900ATB		
		142301ATR	172804ASY	172838ASY		A66700ATB		
		142302ATB	172805ACH	172839ASY		B18600ALQ		
		142303ATB	172806ACS	172840ASY		B37400ACH		
		142304ASY	172806ATB	172841ASY		B90200ACH		
		142305ASY	172806BIJ	172842BIJ		C92900ACS		
		142330ASY	172807ATB	172843ASY		C93600ATB		
		142331ASY	172807ATR	172844BIJ		D02400ATB		
		142332ASY	172808CCM	313300ATB		D03700ATB		
		142333ASY	172809ATB	313400ACH		D07100ATB		
		142334ASY	172811ASY	378200ACS		D08100ACS		
		142335ASY	172812BIJ	378200ATB		D17800ACH		
		142336ASY	172813ASY	384200ATB		D19100ACH		

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
NSAID	ibuprofen	D20400ATB	ibuprofen	A38801ATB	indomethacin	174834CCM	ketoprofen	179733CCM
		D20600ATB		A38802ATB		340900CCM		179733COM
		D21900ACS	indomethacin	174801ACR	ketoprofen	419301BIJ	179734COM	
		D35400ACS		174802CCM		454302BIJ	179735CCM	
		D35900ATB		174802CLT		454303BIJ	179736CCM	
		D47800ATB		174802COM		454301ATB	179737CCM	
		D52700ACS		174802CSI		454330BIJ	179738BIJ	
		D67000CCM		174803ACH		179701ACR	426500ATB	
		D78300ACS		174804CLQ		179701BIJ	179802CCM	
		D82500ATB		174804CSI		179702CCM	179803CLQ	
		D83200ASY		174805COS		179702CLT	179804ACH	
		D83300ASY		174806COS		179702COM	179830CLQ	
		D51001ATB		174807CPO		179703ACH	179831CCM	
		D51002ATB		174808CPO		179703ATB	179832CLQ	
		172810ASY		174809CPL		179703CCM	179801ACH	
		363601ATB		174810CPO		179704ACH	179901CPL	
		363602ATB		174830CCM		179704BIJ	179901CPO	
		363603ATB		174831COM		179705CPL	179902CPL	
		601402ATB		174832COM		179731BIJ	179904CPL	
		D64300CCM		174833CCM		179732COM	179904CPO	

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
NSAID	ketoprofen	179908CPL	nabumetone	198102ATB	naproxen	199502ATB	piroxicam	214033CCM
		179908CPO		198103ASS		199503ATB		214034CCM
		179909CPO		198130ASS		199504ATB		214035CCM
		179911CPO	naproxen	199401ATR	199505BIJ	214036CCM		
		179912CPO		199402ACH	450300ATB	214037CCM		
		179913CPL		199402ACS	pelubiprofen	493401ATB		214101BIJ
		179903CPL		199402ATB		493402ATR		214102BIJ
		179905CPL		199402ATE	piroxicam	214001ACH		214103BIJ
		179906CPL		199403ATR		214001ATB		214130BIJ
		179907CPL		199404ATB		214002BIJ		214131BIJ
	meloxicam	189701ACH	199404ATE	214003CCM	214201ATB			
		189701ATB	199405ATB	214003CLQ	214202ATB			
		189701ATD	199406ATB	214003COM	talniflumate	234401ACS		
		189702ACH	199407ASS	214004ACH		234401ATB		
		189702ATD	518000ATB	214004ATB	zaltoprofen	249901ATB		
		189702BIJ	523500ATB	214005CPC				
	427101BIJ	527400ATB	214006ATB					
	morniflumate	458401ATB	199501ACH	214007ATB				
		458402ATB	199501ATB	214031BIJ				
	nabumetone	198101ASS	199501BIJ	214032CCM				

<표 부록-6> Steroid 주성분코드

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
Steroid	betamethasone	116401ATB	betamethasone	548700CCM	betamethasone	116502BIJ	deflazacort	140801ATB
		296900ATB		548800CCM		316100BIJ		140802ATB
		414200CCM		548900CCM		116530BIJ	dexamethasone	141901ATB
		462500CCM		549000CCM		116601CLQ		141902COO
		316100BIJ		549200CCM		116630CLQ		141902COS
		342600CCM		549300CCM		116631CLQ		141903ATB
		344900CCM		549300COM		116632CLQ		141904ATB
		345000CCM		549400CCM		116633CLQ		141906CIM
		346400CCM		549700CCM		116634CLQ		141930COO
		346400CCM		549700CCM		116635CLQ		141931COS
		363100CCM		549800CCM		345100CCM		331400COO
		414300CCM		549800CCM		345200CCM		331500COO
		490500CCM		657500CCM		363700CCM		331500COS
		490500CCM		800400CCM		426200CCM		333500COO
		547000CCM		800500CCM		601500CCM		333600COS
		547100CCM		800600CCM		528300CCM		457900COS
		547300CCM		800700CCM		528400CCM		457900CSS
		547400CCM		402100COM		528500CCM		469600COO
		548600CCM		116501ATB		528600CCM		537900COO
		548600CCM		116501COS		528700CCM		538100COS

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	
Steroid	dexamethasone	538200COS	dexamethasone	660600COS	hydrocortisone	170901CLT	hydrocortisone	170935CLT	
		539800COO		660700COS		170901COM		170936CCM	
		539900COO		142001BIJ		170901CSS		170937CLT	
		540000COO		142030BIJ		170902CCM		170938CLT	
		540100COS		142101CCM		170902CLQ		170939CLT	
		540200COS		142130CCM		170902CLT		170940CLT	
		542300CSS		142131CCM		170902CSS		170941CLT	
		640300COS		142132CCM		170903CLQ		170942CLT	
		643000COS		142133CCM		170903CLT		170943CLT	
		643900COS		142201BIJ		170904CSI		170944CLT	
		660400COO		142202BIJ		170905ATB		170945CLT	
		647000COS		142202COS		170906ATB		170946CLT	
		647100COS		142203BIJ		170906CLT		170947COM	
		A32200CCM		142205COO		170906CSS		170948CLT	
		346800CCM		142231COO		170907CEN		170949CLT	
		141907CSI		333400COS		170930CCM		170950CLT	
		142230BIJ		142204COS		170931COM		170951CCM	
		142232BIJ		hydrocortisone		170901ATB		170932CCM	334100CLQ
		142233BIJ				170901CCM		170933CSS	334100CSS
		660500COS				170901CLQ		170934CSS	337200CSP

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
Steroid	hydrocortisone	337600CCM	hydrocortisone	171030CCM	hydrocortisone	171101CLT	methylprednisolone	193302ATB
		344500CCM		334200CLQ		171130CCM		193303ATB
		347600CLQ		338100CCM		171131CLT		193304ATB
		368100CCM		338200CCM		171132CCM		193305ATB
		408200CCM		338300CSP		171133CLT		193401CCM
		408300CCM		338500CCM		171134CCM		193401CLT
		470100CLQ		346500CCM		171135CLT		193401CCM
		542000CSS		392300CCM		171136CLT		193401CCM
		542100CSS		440200CCM		171137CLT		193431CLT
		542200CSS		496000CCM		171138CLT		193432CCM
		546600CCM		A29000CCM		171139CLT		193432CLT
		546700CCM		A48300CCM		171203BIJ		193432CCM
		546800CCM		A68900CCM		171204ATB		193433CCM
		546900CCM		A68900CSP		171201BIJ		193433CCM
		558400CCM		A92700CSP		171202BIJ		193434CLT
		576900CLQ		B25400CCM		171301CCM		193435CLT
		A11800CCM		B34800CCM		171330CCM		193436CCM
		C75600CCM		D04800CCM		171331CCM		193437CCM
		D69700CCM		346000CCM		171332CCM		193438CLT
		17101CCM		171101CCM		methylprednisolone		193301ATB

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	
Steroid	methylprednisolone	193502BIJ	prednisolone	193432CLT	prednisolone	217002CCM	prednisolone	217131COS	
		193530BIJ		193432COM		217002CLQ		217132COS	
		193531BIJ		193433CCM		217002CLT		217133COS	
		316200BIJ		193433COM		217003ASY		333800COS	
		193605BIJ		193434CLT		217004ASY		337800CCM	
		193601BIJ		193435CLT		217030ASY		338400CSP	
		193602BIJ		193436CCM		217032CCM		381600COS	
		193603BIJ		193437CCM		217033CLT		A55100CCM	
		193604BIJ		193438CLT		217034ASY		A91600CCM	
		prednisolone		193301ATB		193501BIJ		217035ASY	B22100CCM
				193302ATB		193502BIJ		333200COO	B23200CCM
				193303ATB		193530BIJ		337900CCM	D71700CCM
				193304ATB		193531BIJ		338000CSP	361701COM
				193305ATB		316200BIJ		346300CCM	217201COS
	193401CCM		193605BIJ	A11700CCM	217301BIJ				
	193401CLT		193601BIJ	217101BIJ	217302BIJ				
	193401COM		193602BIJ	217102COS	217401ATB				
	193430COM		193603BIJ	217103COS	217501CCM				
	193431CLT		193604BIJ	217104BIJ	217501CLT				
	193432CCM		217001ATB	217130COS	217501COM				

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
Steroid	prednisolone	217530CLT	triamcinolone	243202ATB	triamcinolone	243332CCM	triamcinolone	545700CCM
		217531CCM		243203ATB		243332COM		545800CCM
		217531CLT		243301BIJ		243333COM		545900CCM
		217531COM		243302COM		243334CCM		556700CLQ
		217532CCM		243302CPA		243335BIJ		801200CCM
		217532CLT		243303BIJ		243335CPA		
		217532COM		243303COS		243336BIJ		
		217533CCM		243304CCM		243337BIJ		
		217534CCM		243304COM		243338CCM		
		217535CCM		243305BIJ		243338COM		
		217535CLT		243306CSI		243339COM		
		217536CCM		243307CCM		243340COS		
		217536COM		243308CSI		335400CPA		
		217537CCM		243309CLQ		342800CCM		
		A50400CCM		243310CCM		342800COM		
		D59000CLQ		243311CPL		343600CCM		
		D71500CLQ		243312COM		343600COM		
		D72400CSI		243330CLQ		545400CCM		
		D72500CSI		243331CCM		545500CCM		
		243201ATB		243331COM		545600CCM		

<표 부록-7> 합성, 생물학적 DMARD 주성분 코드

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드		성분명	주성분코드			
합성DMARD	azathioprine	112401ATB	cyclosporine	194701ACS	tacrolimus	234203ATB	생물학적 DMARD	adalimumab	488401BU			
		139201ACH		194701ALQ		234204ACH		488430BU				
		139201ACS		194702ACH		234204ATB		etanercept	455801BU			
		139201ALQ		194702ACS		234205ACR		455802BU				
		139201BIJ		194703ACS		234206ACR		455803BU				
		139202BIJ		194730ALQ		234207ACR		455830BU				
		139203ALQ		194731ALQ		234208ATB		455831BU				
		139204ACH		hydroxy-chloroquine		171601ATB		234230BIJ	golimumab	621201BU		
		139204ACS				171701ATB		426330COM		621202BU		
		139205ACH				171702ATB		426331COM		621203BU		
		139206COS				171703ATB		426332COM		621230BU		
		139207COS				171704ATB		426333COM		621231BU		
		139208COS				171705ATB		426301COM		621232BU		
		139230BIJ				sulfasalazine		232801ATE		426302COM	infliximab	383501BU
		139231COS				tacrolimus		234202BIJ			ustekinumab	615031BU
		139232COS		234203BIJ								
		139233COS		234201ACH								
		475133COS		234201ATB								
		475134COS		234202ACH								
		194701ACH		234203ACH								

	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드	성분명	주성분코드
기타DMARD	methotrexate	192101ATB	methotrexate	192141BIJ	rituximab	422632BIJ
		192101BIJ		192142BIJ	abatacept	512201BIJ
		192102BIJ		192143BIJ		512202BIJ
		192103BIJ		192144BIJ		512230BIJ
		192104BIJ		192145BIJ	tocilizumab	520401BIJ
		192105BIJ	leflunomide	434601ATB		520402BIJ
		192106BIJ		434602ATB		520403BIJ
		192107ATB		434603ATB		520404BIJ
		192107BIJ	mycophenolate mofetil	197801ACH		520430BIJ
		192108BIJ		197802ATB		520431BIJ
		192109BIJ		197802BIJ		520432BIJ
		192110BIJ		197803APD		520433BIJ
		192111BIJ		197804ASS		
		192112BIJ	197830ASS	mizoribine		196601ATB
		192132BIJ	196602ATB		196602ATB	
		192134BIJ	rituximab		422601BIJ	
		192136BIJ			422602BIJ	
		192138BIJ	422630BIJ			
		192139BIJ	422631BIJ			
		192140BIJ				

<표 부록-8> 갑상선제 주성분 코드

	성분명	주성분코드
갑상선제	levothyroxine	183601ATB
		183602ATB
		183603ATB
		183604ATB
		183605ATB
		183606ATB
		183607ATB
		183608ATB
		296800ATB
		propylthiouracil
	220102ATB	
	methimazole	191801ATB
		191802ATB

연구보고서 2018-20-002

**류마티스 질환을 가진 가임기 여성의 임신율,
임신 결과 및 임신 중 약물 이용 형태와
동반질환에 관한 연구**

발행일	2019년 1월 31일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2018 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l