

연구보고서 2017-20-024

www.nhimc.or.kr

# 난임의 임상적 원인과 지원 방안에 대한 제안 연구

정재은 · 서종욱 · 박해용 · 김연경 · 윤아라

# NHIS

2017 NHIS Ilsan Hospital  
National Health Insurance Service Ilsan Hospital



국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서

2017-20-024

# 난임의 임상적 원인과 지원 방안에 대한 제안 연구

정재은, 서종욱, 박해용, 김연경, 윤아라

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 산부인과	정재은
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 산부인과	서종욱
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	박해용
보조 연구원:	국민건강보험 일산병원 산부인과	김연경
		윤아라

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

## 머리말

2016년 출생아는 40만 6천 3백 명으로 이는 2015년 출생아 43만 2천 1백명 보다 약 25800명(-7.3%) 감소한 것이다. 출산을 저하는 사회학적인 관점에서 여러 가지로 원인을 찾을 수 있고 매우 우려되는 바이나, 반면에 임신 및 출산을 원하지만 자연임신에 어려움이 있는 난임 환자 또한 증가 추세이다. 건강보험 통계자료에 의하면 2001년 12만 6865명으로 파악되었던 여성 및 남성 난임 환자는 2014년 20만 9319명으로 무려 64.9% 증가한 것으로 보고되었다. 결혼 연령의 만혼화와 산모 출산연령의 증가로 기인한 수태능력 저하가 주된 난임의 원인으로 알려져 있는데, 1993년 26.2세였던 초산 평균 연령은 2016년 32.4세로 증가된 양상을 보이고, 이중 35세 이상의 고령산모가 26.3%를 차지한 것으로 보고되었다. 그러나 연령 이외의 난임과 관련된 임상적 인자들에 대한 통계는 전 국민을 대상으로 시행된 대규모 연구는 현재까지 진행된 바 없다.

증가하고 있는 난임 환자들의 고통을 덜고, 감소하고 있는 출산율의 증가에 기여하고자, 저자들은 국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 우리나라 여성 난임 환자들의 임상적 연관인자들을 분석하고, 임신 성공과 관련 있는 요인들을 확인하며, 난임 환자들의 원인 질병에 따른 예후를 분석하여 향후 이들의 진료에 있어서의 지원 방안을 모색하고자 하였다.

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

2017년 12월

국민건강보험공단 일산병원장

일산병원 연구소 소 장

강종구  
장호별

# 목 차

요약 .....	1
제1장 서론 .....	5
제1절 연구 배경 및 필요성 .....	6
제2절 연구의 목적 .....	9
제2장 연구내용 및 방법 .....	10
제1절 연구 자료 및 정의 .....	11
제2절 분석 방법 .....	12
제3장 연구결과 .....	15
제1절 여성 난임의 임상적 연관인자 분석 .....	16
제2절 난임 연관 인자들이 임신 성공에 미치는 영향 분석 .....	19
제3절 NOMOGRAM .....	27
제4절 다낭성 난소 증후군 난임 환자의 예후 .....	31
제5절 자궁내막증 난임 환자의 예후 .....	39
제 4장 고찰 .....	48
제 5장 결론 및 정책제언 .....	58
참고문헌 .....	61

## 표목차

<표 1-1> 연도별 난임환자의 남녀 추이 .....	6
<표 2-1> 여성 난임의 임상적 연관 인자 ICD10 코드 .....	11
<표 3-1> 난임 환자의 연령별 분포 .....	16
<표 3-2> 여성 난임의 임상적 연관인자 분석 .....	18
<표 3-3> 산부인과 출산청구 코드 .....	19
<표 3-4> 연구대상자 기본적인 특성 .....	20
<표 3-5> 난임 연관 인자들이 출산에 미치는 영향 분석 .....	21
<표 3-6> 난임 환자의 연령 및 임신과거력과 출산관련성 .....	22
<표 3-7> 난임 환자의 체질량지수와 출산 관련성 .....	23
<표 3-8> 난임 환자의 거주지역과 출산 관련성 .....	23
<표 3-9> 난임 환자의 경제적 상태와 출산과의 관련성 .....	24
<표 3-10> 난임 환자의 자궁근종과 출산 관련성 .....	24
<표 3-11> 난임 환자의 난소난종과 출산 관련성 .....	24
<표 3-12> 난임 환자의 용종 혹은 자궁내막증식증과 출산 관련성 .....	25
<표 3-13> 난임 환자의 N87, D06과 출산 관련성 .....	25
<표 3-14> 난임 환자의 자궁내막증과 출산 관련성 .....	26
<표 3-15> 난임 환자의 다낭성 난소증후군과 체질량지수에 따른 출산 관련성 .....	26
<표 3-16> 난임 환자의 우울증과 출산 관련성 .....	27
<표 3-17> 요인별 출산 관련성 .....	28
<표 3-18> 다낭성난소증후군 난임 환자의 인구사회학적 특성 .....	32
<표 3-19> 다낭성난소 증후군 난임 환자의 질환별 빈도 .....	34
<표 3-20> 다낭성 난소증후군 난임 환자 질환별 발생 위험률 .....	34
<표 3-21> 자궁내막증 난임환자의 인구사회학적 특성 .....	40
<표 3-22> 자궁내막증 난임 환자의 질환별 빈도 .....	42
<표 3-23> 자궁내막증 난임 환자의 질환별 발생 위험률 .....	42
<표 4-1> 다낭성 난소 증후군 환자 추이 .....	54
<표 4-2> 자궁내막증 환자의 추이 .....	56

## 그림목차

[그림1-1] 연도별 난임환자의 남녀 추이(출처: 2016년 국민건강보험 통계연보) .....	7
[그림 1-2] 체외수정 시술대상자의 원인불명 및 남성 난임 추이 .....	7
[그림 3-1] 난임 환자의 연령별 분포 .....	17
[그림 3-2] 연구설계 flow chart .....	28
[그림 3-3] 각 요인별 출산 가능성의 NOMOGRAM .....	29
[그림 3-4] 노모그램의 모형진단 Reciever Operating Curves(ROC) 그래프 .....	30
[그림 3-5] 다낭성 난소증후군 연구설계 flow chart .....	31
[그림 3-6] PCOS진단받은 환자에서 당뇨(E10-E14)발생 위험 생존곡선 .....	35
[그림 3-7] PCOS진단받은 환자에서 정신질환(F00-F99) 발생 위험 생존곡선 .....	35
[그림 3-8] PCOS진단받은 환자에서 유산(O02-O08) 발생 위험 생존곡선 .....	36
[그림 3-9] PCOS진단받은 환자에서 자궁외임신(O00) 발생 위험 생존곡선 .....	36
[그림 3-10] PCOS진단받은 환자에서 난소과자극증후군(N98) 발생 위험 생존곡선 .....	37
[그림 3-11] PCOS진단받은 환자에서 자궁내막증식증(N850, N859) 발생 위험 생존곡선 .....	37
[그림 3-12] PCOS진단받은 환자에서 무월경(N91) 발생 위험 생존곡선 .....	38
[그림 3-13] PCOS진단받은 환자에서 자궁내막암(C541) 발생 위험 생존곡선 .....	38
[그림 3-14] 자궁내막증 연구설계 flow chart .....	39
[그림 3-15] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증발생 위험 생존곡선 .....	43
[그림 3-16] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증(약복용)발생 위험 생존곡선 .....	43
[그림 3-17] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증(입원) 발생 위험 생존곡선 .....	44
[그림 3-18] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 불안장애(F40-49) 발생 위험 생존곡선 .....	44
[그림 3-19] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 출산 발생 위험 생존곡선 .....	45
[그림 3-20] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 자궁외임신이 발생 위험 생존곡선 .....	45
[그림 3-21] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 유산(O02-O08) 발생 위험 생존곡선 .....	46
[그림 3-22] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 생리통, 골반통, 만성통증(N94, R102, R522) 발생 위험 생존곡선 .....	46
[그림 3-23] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 조기난소부전(E283) 발생 위험 생존곡선 .....	47

[그림 3-24] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 난소암(C56) 발생 위험 생존곡선 .....	47
[그림 4-1] 우리나라 1970년~2015년 출산 추이 .....	49
[그림 4-2] 우리나라 1970년~2015년 합계출산율 .....	50
[그림 4-3] 다낭성 난소 증후군 환자 추이 .....	54
[그림 4-4] 자궁내막증 환자 추이 .....	57

# 요약

## 요 약

### 1. 연구 배경 및 목적

2016년 출생아는 40만 6천 3백 명으로 이는 2015년 출생아 43만 2천 1백명 보다 약 25800명(-7.3%) 감소한 것이다. 합계출산율(Total Fertility Rate:TFR)이란 여성 1명이 평생 동안 낳을 것으로 예상되는 평균 출생아 수를 나타내는 지표로서, 출산력 수준을 나타내는 대표적이 지표인데, 우리나라의 경우 2005년 1.076명으로 최저치를 나타낸 후 서서히 증가하는 추세였으나, 2016년 합계출산율 1.17명으로 나타나는 바, 이는 2015년 합계출산율 1.25명 보다 0.08명 감소(-5.6%)한 것이다. 출산율 저하는 여성의 사회활동에 따르는 양육에 대한 부담 및 꼭 결혼 및 출산을 해야 되는 것은 아니라는 가치관의 변화 등 사회학적인 관점에서 여러 가지로 그 원인을 찾을 수 있겠으나, 반면에 임신 및 출산을 원하지만 자연임신에 어려움이 있는 난임 환자의 증가 또한 주시해야 할 사안이다. 결혼 연령의 만혼화에 따른 산모 출산연령의 증가와 연관된 수태능력 저하가 주된 난임의 원인으로 알려져 있는데, 1993년 26.2세였던 초산 평균 연령은 2016년 32.4세로 증가된 양상을 보이고, 이중 35세 이상의 고령산모가 26.3%를 차지한 것으로 보고되었다.

출산을 격려하는 다양한 사회 문화적 캠페인이 큰 효과를 거두지 못하고 있는 가운데, 출산을 원하는 난임 환자들에 대한 지원책의 일환으로 2006년부터 보건복지부 주도로 '난임부부 시술비 지원사업'이 시행되고 있다. '난임부부 시술비 지원사업'은 난임부부를 대상으로 인공수정 및 체외수정 시술비의 일부를 보조해 주는 사업인데, 2015년에 총 47,886건의 체외수정 시술이 이루어 졌으며, 이는 2014년도 대비 16.9% 증가한 것으로 매우 활발히 진행되고 있음을 알 수 있다.

그러나 2014년 '난임부부 지원사업 결과분석 및 평가' 에 따르면 체외수정의 경우 51.9%, 인공수정의 경우 77.2%에서 난임의 원인이 파악되지 않은 채 시술이 이루어진 것으로 확인되었다. 이러한 결과치는 난임에 대한 임상 연구에서 통상적으로 30%

미만이 '원인 불명 난임'으로 분류되는 것에 비교할 때 매우 높은 수치인데, 의학적 관점에서 추가적 분석을 요하는 부분이라고 하겠다.

이에 저자들은 국민건강보험 맞춤형 자료를 토대로 전 인구를 대상으로 한 여성 난임의 임상적 연관인자를 파악해보고자 하였다. 또한 확인된 난임의 임상적 연관인자들이 임신 성공에 미치는 영향을 분석하여 NOMOGRAM을 구축해 보고자 하였다. 마지막으로 여성 난임 환자 중 다낭성난소증후군과 자궁내막증 환자들을 후향적 코호트 연구 방법(retrospective cohort study)을 이용하여 장기 추적 관찰 후, 특정 질환들에 대한 발생 위험도(hazard ratio)를 분석하여 난임 치료 이후에도 난임의 원인 질환별 환자 관리에 대한 지원 방안을 모색해 보고자 하였다.

## 2. 연구 결과

국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 2006년 1월부터 2015년 12월 31일까지 자격기준 난임(N97, N46)으로 진단받은 연령 25세부터 49세의 여성 총 841,668명을 분석하였다.

841,668명의 난임 여성에서 동반된 난임의 임상적 연관 인자는 무월경, 다낭성난소증후군 등의 배란원인이 39.2%, 자궁근종, 자궁내막증 등의 자궁 및 복강 원인이 24.8%, 클라미디아 감염, 나팔관 손상 등의 골반 염증 관련 요인이 26.2%로 확인되었다.

난임 진단 후 임신에 성공한 환자들의 특성을 분석한 결과 40세 미만의 연령과 과거 임신력이 있는 경우가 임신 성공에 있어서 가장 중요한 인자임을 확인하였고, Receiver Operating Curve(ROC) 분석의 Area Under Curve(AUC) 면적이 0.721로 약 72% 정확성이 있는 것으로 분석되었다.

12574명의 다낭성난소 증후군 난임환자의 추적관찰 결과 대조군에 비하여 당뇨, 난소과자극증후군, 자궁내막증식증, 및 자궁내막암의 발생 위험도가 통계학 적으로 높게 나타났다.

14147명의 자궁내막증 난임환자의 추적관찰 결과 대조군에 비하여 임신 성공률이 낮게 나타난 반면, 조기난소부전 및 난소암의 발생 위험도가 통계학적으로 높게 나타났다.

### 3. 결론

연구 분석 결과 여성 난임 환자에서 동반된 임상적 난임 연관인자들을 배란요인, 자궁 및 복강 요인, 난관 요인으로 분류하여 확인할 수 있었으며, 난임 환자의 임신 성공에 미치는 가장 중요한 요인은 40세 미만의 연령과 과거임신력의 유무임을 확인할 수 있었다. 특히 다낭성난소 증후군 난임 환자의 경우 당뇨, 자궁내막증식증 및 자궁내막암의 발생 위험도가 높았으며, 자궁내막증 난임 환자의 경우 조기난소부전 및 난소암의 발생 위험도가 높게 나타나는바, 난임 치료 이후에도 이들에 대한 추가적인 지원 방안이 고려되어야 할 것이라 생각되는 바이다.

# 제 1 장

## 서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성 6

제 2 절 연구의 목적 9

---

# 제 1 장 서 론

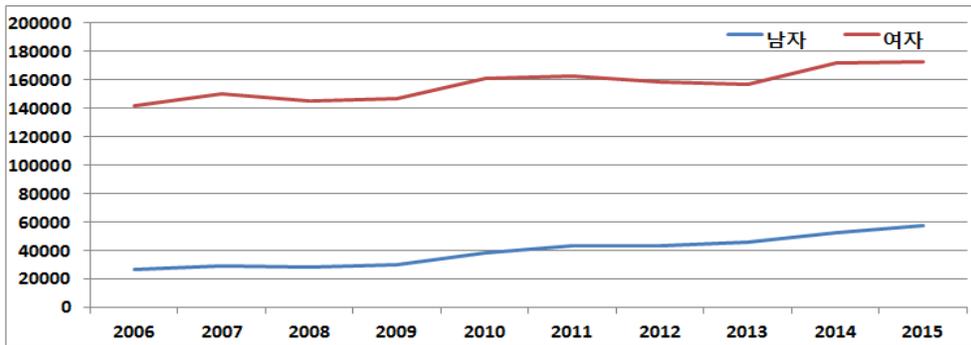
## 제1절 연구 배경 및 필요성

2016년 출생아 수는 40만 6천 3백 명으로 이는 2015년 출생아 43만 2천 1백명보다 약 25800명(-7.3%) 감소한 것으로, 이러한 추세가 지속된다면 2017년 출생아 수는 40만명 이하가 될 것으로 추정되고 있다.<sup>1</sup> 인구 감소에 대한 절박함에 발맞춰 2016년 보건복지부에서는 모자보건사업을 실시하였는데, 청소년 산모의 임신 및 출산 의료비 지원, 난임 부부 시술비 지원, 영유아 건강검진, 고위험 임신부 의료비 지원, 저소득층의 기저귀 및 조제분유 지원사업이 이에 속한다. 이중 '난임부부 시술비 지원사업'은 2006년부터 시행되고 있는 사업으로서, 특히 2016년 9월 부터는 지원 범위를 더욱 확대하여, 소득 수준에 관계없이 모든 난임부부에게 체외 수정 및 인공 수정 시술비의 일부를 지원하고 있다.<sup>2</sup> 2015년의 경우 난임부부 지원 사업으로 시행된 체외수정 시술건은 모두 47886건으로, 이는 2014년에 비하여 16.9% 증가한 것이고, 전체 출생아의 약 4.4%에 해당하는 19,103명이 출생하였다.<sup>3</sup>

<표 1-1> 연도별 난임환자의 남녀 추이

year	남자	여자
2006	26495	141597
2007	28884	149949
2008	28844	145003
2009	30438	147284
2010	38344	161085
2011	43049	162982
2012	43828	158576
2013	45631	156967
2014	52275	172164
2015	57963	172993

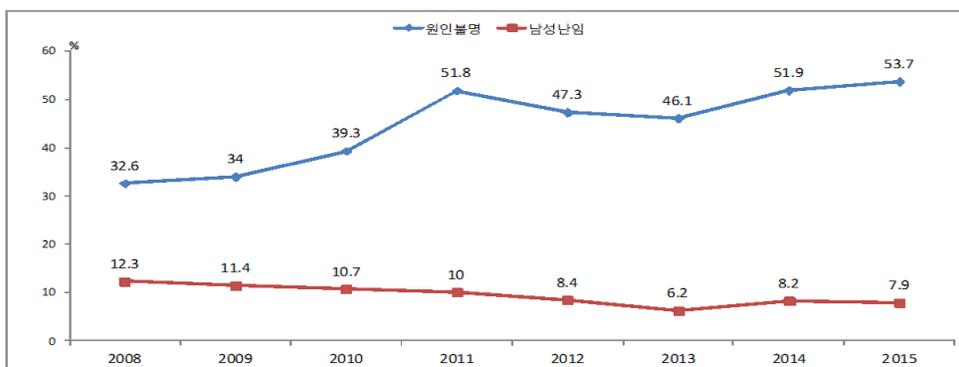
출처: 2016년 국민건강보험 통계연보



[그림1-1] 연도별 난임환자의 남녀 추이(출처: 2016년 국민건강보험 통계연보)

여성의 사회진출, 양육비 부담, 결혼 및 출산에 대한 가치관의 변화 등에 의해 출산율은 낮게 유지되고, 반복되는 사회 문화적 캠페인과 출산장려금 지급 등에도 불구하고 출산율은 오를 기미를 보이지 않고 있다. 이러한 때에 출산을 원하지만 출산에 어려움이 있는 난임 부부에 대한 지원 사업이야말로 가장 효과적인 인구정책이라고 하겠다. 그러나 2015년 사업 결과를 분석해 보면, 인공수정의 경우 원인불명 77.1%, 기타 9.4%, 남성요인 9.3%, 자궁내막증 3.1%, 남성요인 및 기타요인 0.7%이었고 체외수정 시술지원대상자의 난임원인은 원인불명이

51.8%, 난관요인 25.4%, 남성요인 10.0%, 배란요인 9.8%, 복강요인 5.3%순으로 나타났다. 보고자마다 차이는 있지만, 기존의 연구들이 배란요인 25%, 자궁요인 25%, 난관 및 복강요인 25%, 원인불명 25% 전후로 보고한 것에 미루어 보아, 우리나라 난임 환자들의 동반 질환에 대해서는 추가적 연구가 필요함을 알 수 있는 부분이다.<sup>3,4</sup>



[그림 1-2] 체외수정 시술대상자의 원인불명 및 남성 난임 추이  
출처:2015년도 난임부부 지원사업 평가 및 난임원인 분석(항나미 외)

일부 지역이나 특정 기관이 아닌, 우리나라 여성 전체를 대상으로 난임의 임상적 연관인자를 분석하고, 나아가 임신 성공에 영향을 미치는 인구사회학적 및 임상적 인자들을 파악하는 것은 향후 정부 주도하에 실시되는 난임 지원 정책을 위한 근거 중심의 의학적 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

난임은 그 정의가 피임하지 않은 정상적 성생활 1년 이내에 임신이 되지 않는 경우로서, 난임의 목표는 임신 및 건강한 아이의 출산이라고 하겠다. 그러나 임신 결과와는 별개로 난임에 대한 진단 및 치료 후 추적 관찰 과정에서 특정 질환의 유병률 및 사망률이 높게 보고되고 있는데, 원인 불명의 난임 환자에서 난소암의 발생 및 이로 인한 사망률에 대한 연구 결과가 다수 발표되었다.<sup>5,6,7</sup> 난임의 원인 질환에 따른 특정 질환 발현에 대한 발생위험도에 대한 분석도 발표되고 있는데, 이는 난임을 치료해야 할 하나의 질환으로 접근하지 말고, 기저 원인에 대한 이해를 통해 임신 성공 후에도 이들 환자들에 대한 추가적인 지원 방안이 필요하다는 견해들로 피력되고 있다.<sup>8,9,10</sup>

배란 장애에 의한 난임의 주 원인 질환인 다낭성난소증후군은 희발월경/무월경, 남성호르몬 과다의 임상적/생화학적 검사 결과, 초음파 소견 중 2가지를 충족할 때 진단되는데, 지속적인 에스트로겐에 노출에 의해 자궁내막증식증 또는 자궁내막암의 발생 위험도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>11,12</sup>

난임의 복강 요인으로 분류되는 자궁내막증은 자궁내막 조직이 자궁내막 이외의 조직에 존재하며 생리통, 골반통, 성교통 등을 일으키는 질환이다. 자궁내막증은 에스트로겐 의존성의 만성 염증성 질환으로 분류되나, 침윤성, 억제되지 않는 세포 분열, 혈관 형성(angiogenesis), 제한된 세포자멸(apoptosis)등의 특징이 악성 종양의 그것과 유사한 양상을 보인다. 이러한 조직학적 특징에 기반하여 자궁내막증과 난소암 중 특히 clear cell과 endometrioid 유형의 연관 관계에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 자궁내막증 환자들은 난임에 대한 치료 후에도 난소암 발생과 관련하여 추가적 지원이 이루어져야 된다는 견해가 피력되고 있는 것이다.<sup>13,14</sup>

대규모 환자를 대상으로 하는 후향적 코호트 연구는 추적 관찰 기간 후 발생하는 질환들의 위험도 분석에 유용한 연구 방법이다. 따라서 저자들은 난임으로 진단 받은 환자 중 다낭성난소증후군과 자궁내막증이 있었던 환자들을 추적 관찰하여 다른 원인과 연관되었던 난임 환자와 비교할 때 이들 환자들에서 나타나는 특정 질환의 발생 위험도를 확인하여, 난임 치료 후의 지원 방안을 모색하고자 하였다.

## 제2절 연구의 목적

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 자료 및 건강검진 자료를 바탕으로 우리나라 여성 난임의 임상적 연관 인자를 분석해 보고, 난임의 인구사회학적 요인과 임상적 요인들의 임신 성공과의 연관성을 요인별로 점수화 시켜 nomogram을 통해 난임의 임상적 원인이 출산에 미치는 예측모형을 만들어 보고자 한다. 또한, 다낭성난소증후군과 자궁내막증 등 난임의 원인에 따른 특정 질환의 발생 위험도를 확인하여 난임 치료 후에 이들에 대한 지원 방안을 제안하고자 하였다.

# 제2장

## 연구내용 및 방법

제 1 절 연구 자료 및 정의	11
제 2 절 분석 방법	12

---

# 제2장 연구내용 및 방법

## 제1절 연구 자료 및 정의

연구 자료로 활용한 국민건강보험 맞춤형 자료는 2006년 1월부터 2015년 12월 31일까지 자격기준으로 난임(N97, N46)으로 진단받은 여성을 기준으로 연령은 25세부터 49세로 841668명 중 건강검진 자료가 있는 645,425명을 대상으로 선정하였다. 맞춤형 자료에 포함된 자료는 자격 및 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 건강검진결과, 영양기관 정보 등의 정보를 담고 있는 자료이다.

<표 2-1> 여성 난임의 임상적 연관 인자 ICD10 코드

stratification	ICD10- code	disease
genetic	Z15, Z316, Q96	genetic disorder, Turner syndrome
endocrinology	E282	pcos
	E283	pof
	E221	hyperprolactinemia
	E03, E05	hypothyroidism, hyperthyroidism
	E1	DM
uterus	N91	amenorrhea
	D25	myoma
	N800	adenomyosis
	N856	Asherman's synd, synechiae
	N84	polyp
tubal factor	N85	endometrial hyperplasia
	O009	ectopic pregnancy history
	N701	hydrosalpinx
	N838	paratubal cyst
ovary	N709	tubal abscess
	N83	ovarian cyst
endometriosis	N801-809	endometriosis
cervix	N879	CIN
	D06	dysplasia of the cervix

stratification	ICD10- code	disease
infection	A5, A74	chlamydia, syphilis
	N73	PID
cancer survivor	C50	breast ca
	C73	thyroid ca
	C16	gastric ca
PSY	F30-31	bipolar
	F32-39	depression
	F40-49	anxiety disorder
	F50	eating disorder
	F60-62	personality disorder
	F70	mental retardation

## 제2절 분석 방법

난임의 임상적 원인별로 난임 환자들이 출산까지의 연관성을 분석하기 위해 난임으로 진단받고 건강검진자료가 있는 사람들의 인구사회학적 요인과 임상적 요인을 조사하여 난임의 임상적 원인과 출산과의 관련성을 nomogram이라는 분석을 통해 각 요인별 점수화를 시켜 난임의 임상적 원인 출산에 미치는 예측모형을 만들어 보고자 한다. 각 요인별 점수를 통한 출산여부가 각 요인들이 어느 정도 기여하고 있는지를 확인하고자 한다.

자료의 분석은 SAS 9.4 version, R-package 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. 그리고 다낭성 난소 증후군(Polycystic ovarian syndrome; PCOS)를 진단받은 사람을 실험군으로 PCOS를 진단받지 않은 사람을 대조군으로 하여 실험군과 비슷한 성향(연령, 체질량지수)을 가진 환자들을 추출하기 위해 성향 점수 매칭(Propensity Score Matching)방법을 통해 1:5로 추출하였다.

### 1. 성향점수 매칭 방법

실험군과 대조군의 랜덤설계디자인을 만들기 위해 사용한 성향 점수 매칭 방법은 혼란변수의 영향을 통제하기 위한 방법으로 수많은 공변량(covariates)을 같이 고려하여 비교그룹을 선정함에 있어 선택편의(selection bias)를 최소화할 수 있는 장점을 갖고 있는 방법이다. 하지만 실제 적용함에 있어 주의해야 하는 점들이 있기에

아래 주의점을 정리하였다.

- ① 조사된 공변량 수에 비해 연구대상자수가 충분치 못한 경우
- ② 불충분하게 조사된 공변량으로 성향 점수를 추정하는 경우
- ③ 공변량과 존재하는 상호작용을 무시하고 성향점수를 추정하는 경우
- ④ 결측치가 많은 공변량 혹은 시간의존성이 있는 공변량을 포함하고 있는 경우

성향 점수는 로지스틱 회귀모형의 예측확률 값에 해당함. 즉,  $PS = \Pr(Z=1/X=x)$ 이 확률값을 이용하여 최대한 같은 공변량을 가진 두 그룹으로 매칭 함으로써 선택 편의를 줄인 상태의 실험군과 대조군을 재구성할 수 있으며, 성향점수로 연구가 진행되는 단계는 다음과 같이 정리하여 볼 수 있다.

## 2. 생존분석

본 연구는 2006년부터 2015년까지 건강보험 청구자료를 이용하여 난임과 출산 기록을 이용하여 난임 환자들이 출산까지 소요되는 시간과 출산 여부를 이용하여 난임의 종류에 따라 출산과의 연관성을 알아보고자 한다. 이에 사용된 분석방법은 비례위험모형(proportional hazard model)이다.

아래는 비례위험모형으로 왼쪽 편에 있는  $h(t; x)$ 는 시간  $t$ 에서  $p$ 개의 공변량  $x = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$ 을 가질 때의 위험률함수이고  $h_0(t)$ 는 공변량의 값들이 전부 0일 때 정의되는 기저위험률함수(baseline hazard function)이며,  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ 는 공변량  $x$ 에 대응되는 회귀계수이다.

$$h(t; x) = h_0(t)e^{x'\beta} = h_0(t)e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i}$$

이 때, 두 그룹간의 위험률의 비는

$$\frac{h(t; x_1 = 1)}{h(t; x_1 = 0)} = e^\beta$$

으로 시간  $t$ 에 영향을 받지 않는 일정한 값을 가지게 된다. 이 값을 우리는

위험비(Hazard ration)라고 부르고, 이 값이 1보다 크게 되면 기저위험보다 위험이 더 크다고 말한다. 단, 유의확률값이 통계적 유의수준 0.05보다 작지 않다면 그 의미도 사라지게 된다.

본 연구에서는 난임의 원인이 되는 다빈도 질환들과 출산여부와와의 관련성을 보기위해 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model) 회귀분석을 실시하였다.

# 제3장

## 연구결과

제 1 절 여성 난임의 임상적 연관인자 분석	16
제 2 절 난임 연관 인자들이 임신 성공에 미치는 영향 분석	19
제 3 절 NOMOGRAM	27
제 4 절 다낭성 난소 증후군 난임 환자의 예후	31
제 5 절 자궁내막증 난임 환자의 예후	39

# 제3장 연구결과

## 제1절 여성 난임의 임상적 연관인자 분석

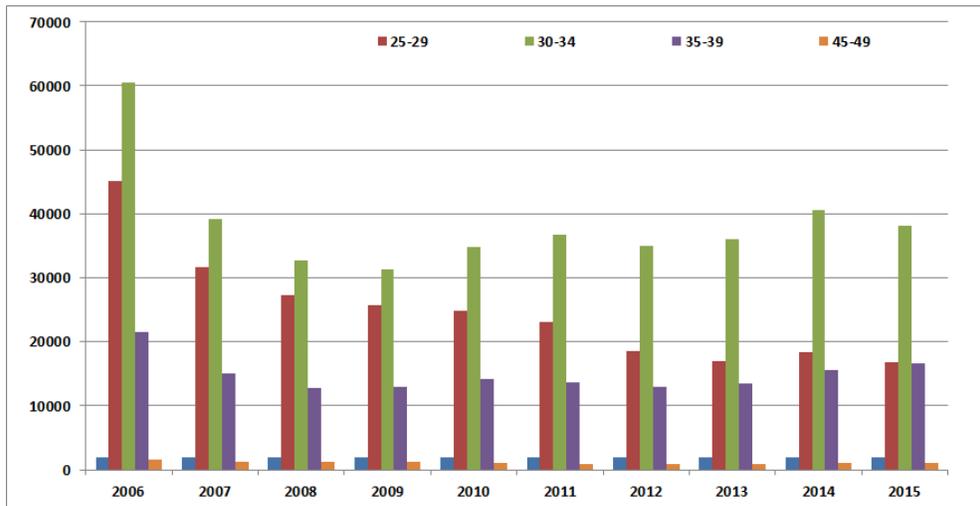
Associated clinical risk factors of female infertility

국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 2006년 1월부터 2015년 12월 31일까지 자격기준 난임(N97, N46)으로 진단받은 연령 25세부터 49세의 여성 총 841,668명의 자료를 분석하였다.

연구 대상 여성의 평균 연령은 32.15세(표준편차 4.37, 중앙값31세)였고, 30-34세가 모든 연도별 지표에서 가장 높게 나타났다.

<표 3-1> 난임 환자의 연령별 분포

year	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
2006	45058(33.36)	60442(44.75)	21571(15.97)	6406(4.74)	1582(1.17)
2007	31654(34.57)	39149(42.75)	15131(16.52)	4433(4.84)	1211(1.32)
2008	27378(35.08)	32703(41.91)	12816(16.42)	3946(5.06)	1192(1.53)
2009	25656(34.19)	31284(41.69)	12931(17.23)	4008(5.34)	1159(1.54)
2010	24798(31.23)	34775(43.8)	14190(17.87)	4564(5.75)	1069(1.35)
2011	23168(29.33)	36693(46.46)	13680(17.32)	4493(5.69)	949(1.2)
2012	18515(25.72)	35068(48.71)	12977(18.02)	4521(6.28)	916(1.27)
2013	17021(23.59)	36116(50.05)	13436(18.62)	4637(6.43)	951(1.32)
2014	18320(22.61)	40561(50.06)	15506(19.14)	5571(6.88)	1064(1.31)
2015	16869(21.52)	38158(48.67)	16616(21.19)	5619(7.17)	1137(1.45)
Total	248,437(29.52)	384,949(45.74)	148,854(17.69)	48,198(5.73)	11,230(1.33)



[그림 3-1] 난임 환자의 연령별 분포

난임과 관련이 있는 것으로 알려진 난관요인, 배란원인, 자궁원인, 복강원인 등의 임상적 난임 연관인자들을 ICD-10 코드로 분류하여, 여성 난임 환자 841,668명에서의 질환 유무를 분석하였다. 각 연관인자들의 진단 시점은 난임 진단 전으로 제한하였다.

여성 난임 환자에서 동반되었던 배란 요인으로는 무월경(N91, 19.11%), 갑상선기능저하증(E03, 6.01%), 갑상선기능항진증(E05, 4.64%), 당뇨(E1, 3.90%) 다낭성난소증후군(E282, 3.67%)등이 있는 것으로 확인 되었고, 이는 전체 여성 난임 환자의 39.18%를 차지하였다.

자궁 요인으로는 근종(D25, 6.65%)로 가장 높은 비율을 차지하였고, 그 다음으로 폴립(N84, 4.08%), 선근증(N800, 1.63%), 자궁내막 증식증(N859, 0.9%), 습관성 유산(N96, 0.70%)등이 확인 되었다.

복강 요인으로는 난소 낭종(N83, 5.7%), 자궁내막증(N801-9, 3.68%)이 확인 되었다.

난관 요인으로는 클라미디아(A5), 매독(A74), 골반염(N73)등 염증 관련이 23.91%로 확인 되었고, 자궁외 임신(O00, 1.75%), 난관 염증(N70, 0.52%)도 확인 되었다.

여성 난임 환자의 0.76%에서 유방암(C50), 갑상선암(C3), 위암(C16)이 동반되었고, 정신과적 진단을 받은 환자도 26.61%로 나타났다.

<표 3-2> 여성 난임의 임상적 연관인자 분석

stratification	ICD code	disease	Number(%)		
genetic	z15				
	z316	turner	7,477	0.90%	0.90%
	q96				
endo	E282	PCOS	30,478	3.67%	39.18%
	E283	POF	1,913	0.23%	
	E221	hyperprolactinemia	13,394	1.61%	
	E03	hypothyroidism	49,925	6.01%	
	E05	hyperthyroidism	38,549	4.64%	
	E1	DM	32,428	3.90%	
	N91	Amenorrhea	158,693	19.11%	
uterus	D25	myoma	55,191	6.65%	24.79%
	N800	adenomyosis	13,504	1.63%	
	N856	Asherman's synd	3,223	0.39%	
	N84	polyp	33,906	4.08%	
	N850	Endometrial hyperplasia	7,474	0.90%	
	N859				
	N96	Habitual aborter	5,778	0.70%	
cervix	N879. D06 R4261-62	s/p conization	5,553	1%	
ovary	N801-9	Endometriosis	30,571	3.68%	
	N83	Ovarian cyst	47,862	5.76%	
Tubal factor	O00	Ectopic preg	14,513	1.75%	26.18%
	N70	Tubal infection	4,295	0.52%	
	A5	Chlamydia			
	A74	syphylis	198,532	23.91%	
	N73	PID			
Cancer survivor	C50	Breast ca			0.76%
	C73	Thyroid ca	6,312	0.76%	
	C16	Gastric ca			
PSY	F30-31	bipolar	3,468	0.42%	26.61%
	F32-39	depression	58,234	7.01%	
	F40-49	anxiety disorder	155,732	18.75%	
	F50	eating disorder	2,173	0.26%	
	F60-62	personality disorder	1,191	0.14%	
	F70	mental retardation	142	0.02%	

## 제2절 난임 연관 인자들이 임신 성공에 미치는 영향 분석

Factors associated with successful pregnancy outcome in patients diagnosed with female infertility

체질량지수, 거주지, 소득수준의 추가 정보 확인을 위하여 난임으로 진단받은 841,669명의 여성들 중 국가건강검진을 받은 645,425명을 대상으로 임신 성공에 미치는 인구사회학적 및 임상적 난임 연관 인자들을 분석하였다. 분석된 난임 연관 인자들은 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 거주지(서울, 광역시, 그 이외 지역), 소득수준, 자궁 근종, 자궁내막용종, 자궁내막증식증, 자궁 경부 이형성증, 자궁내막증, 다낭성난소 증후군, 우울증 이었다.

임신 성공은 출산행위 청구 코드인 R코드를 기준으로 하였다.

<표 3-3> 산부인과 출산청구 코드

episiotomy	R4021-25
정상분만	R4351,53,56,58 R3131,33,36,38 R3141,43,46,48 R4361,62 R4370,76,79,80
제왕절개	R4514,16,17,18,19,20
V-bac	R4522

<표 3-4>은 연구대상자들의 인구학적 기본 특성과 임상적 원인이 차지하는 빈도를 표로 나타냈고, <표 3-5>은 출산 여부에 따라 인구학적 특성과 임상적 원인의 비율 차이 분석을 위해 빈도분석(chsq $\sim$  $\chi^2$  test) 실시하였다.

<표 3-4> 연구대상자 기본적인 특성

	Effect	N	%
연령	25-29세	162740	25.21
	30-34세	295013	45.71
	35-39세	130071	20.15
	40-44세	46531	7.21
	45-49세	11070	1.72
BMI	18이하	48898	7.58
	18-24	455837	70.63
	24이상	140690	21.80
임신력	없음	192012	29.75
	있음	453413	70.25
지역	서울	144858	22.44
	광역시	158662	24.58
	시도	341905	52.97
소득	하	176289	27.31
	중	129906	20.13
	상	309325	47.93
근종	없음	511198	79.20
	진단+수술함	37225	5.77
	진단+수술안함	97002	15.03
난소난종	없음	535651	82.99
	진단+수술함	30918	4.79
	진단+수술안함	78856	12.22
용종 자궁내막증식증	없음	475065	73.60
	진단+수술함	61862	9.58
	진단+수술안함	108498	16.81
N87, D06	없음	572685	88.73
	진단+수술함	22783	3.53
	진단+수술안함	49957	7.74
자궁내막증	없음	593792	92.17
	진단	50437	7.83
우울증	없음	556649	86.25
	진단	13490	2.09
	진단+약제	72707	11.26
	진단+약제+입원	2579	0.40
총콜레스테롤	240 이하	604687	93.69
	240 초과	40738	6.31
공복혈당	110 이하	549408	85.12
	110 초과	96017	14.88

<표 3-5> 난임 연관 인자들이 출산에 미치는 영향 분석

		임신 X		임신 O		P-value
		0		1		
연령		빈도	%	빈도	%	<.0001
	04.25-29	98074	24.31	64666	26.72	
	05.30-34	168589	41.79	126424	52.24	
	06.35-39	85577	21.21	44494	18.39	
	07.40-44	40308	9.99	6223	2.57	
	08.45-49	10890	2.7	180	0.07	
임신력	임신력없음	175648	43.54	16364	6.76	<.0001
	임신력 있음	227790	56.46	225623	93.24	
BMI	01.18이하	29702	7.36	19196	7.93	<.0001
	02.18-24	283060	70.16	172777	71.4	
	03.24이상	90676	22.48	50014	20.67	
시도		403438		241987		<.0001
	서울	89490	22.18	55368	22.88	
	광역시	98481	24.41	60181	24.87	
	시도	215467	53.41	126438	52.25	
소득	의료보호	14406	3.6	11207	4.65	<.0001
	하	119114	29.77	57175	23.72	
	중	82259	20.56	47647	19.77	
	상	184321	28.75	125004	19.5	
D25	수술함	26088	28.44	11137	26.2	<.0001
	수술안함	65634	71.56	31368	73.8	
N83	수술함	20045	28.42	10873	27.7	0.011
	수술안함	50480	71.58	28376	72.3	
N84, N85	수술함	40658	37.6	21204	34.07	<.0001
	수술안함	67468	62.4	41030	65.93	
N87, D06	수술함	15803	33.1	6980	27.92	<.0001
	수술안함	31937	66.9	18020	72.08	
E282	BMI<24	5939	71.64	3702	74.14	0.0017
	BMI≥24	2351	28.36	1291	25.86	
우울증 약 F32-39	비복용	8489	14.4	5001	16.77	<.0001
	복용	48619	82.47	24088	80.78	
	복용+입원	1849	3.14	730	2.45	

임신과의 관련성을 보기 위해 우선 인구학적 특성별로 관련성을 확인하였고, 인구학적 특성을 보정하고 임상적 원인별로 임신과의 관련성을 확인하기 위해 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

## 1. 난임 환자의 연령 및 임신과거력과 출산관련성

<표 3-6> 난임 환자의 연령 및 임신과거력과 출산관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
연령	25-29	1(ref)			
	30-34	1.319	1.302	1.336	<.0001
	35-39	1.231	1.211	1.251	<.0001
	40-44	0.559	0.542	0.576	<.0001
	45-49	0.106	0.091	0.122	<.0001
임신력	0	1(ref)			
	1	9.555	9.390	9.723	<.0001

연령의 경우 과거 임신한 경험을 보정한 후 연령 효과를 살펴보면 25세에서 29세 연령 그룹을 기준으로 보았을 경우 30세에서 34세의 연령그룹의 경우 난임 환자가 출산 할 확률이 1.32배(95% CI: 1.302~1.336) 증가하였다. 35-39세 연령그룹의 경우 25-29세 연령보다 1.23배(95% CI: 1.211~1.251) 증가하였고, 40-44세 연령그룹에서는 0.56배(95% CI: 0.542~0.576) 감소하였으며, 45-49세 연령그룹에서는 0.11배(95% CI: 0.091~0.122) 감소하는 것으로 보아 난임 환자의 경우 40세를 기점으로 출산할 확률이 확연히 낮아졌다.

임신과거력과 출산 관련성의 경우 과거 임신 경험이 없는 여성 난임 환자의 출산확률을 1로 보았을 때, 임신을 했던 경산부의 경우 9.555배(95%, CI: 9.390~9.723)로 출산확률이 더 높은 결과를 보여 2차 난임(secondary infertility)의 경우 임신성공률이 훨씬 높음을 알 수 있다.

## 2. 난임 환자의 체질량지수와 출산 관련성

<표 3-7> 난임 환자의 체질량지수와 출산 관련성

		Odd Ratio	95%		P-value
			Confidence Interval		
BMI	18-24	1(ref)			
	<18	1.057	1.037	1.077	<.0001
	>24	0.903	0.984	0.914	<.0001

난임환자들의 체질량지수와 출산과의 관련성을 살펴보면 체질량지수 18에서 24를 기준으로 체질량지수가 18미만일 때 출산 할 확률이 1.06배(95% CI: 1.037~1.077) 증가하였고, 체질량지수가 24를 초과할 때 출산 할 확률은 0.90배(95% CI: 0.891~0.914) 감소하였다. 체질량지수가 높은 경우 출산율이 감소하는 추세를 보였다.

## 3. 난임 환자의 거주지와 출산관련성

<표 3-8> 난임 환자의 거주지역과 출산 관련성

		Odd Ratio	95%		P-value
			Confidence Interval		
지역	서울	1(ref)			
	광역시	0.983	0.969	0.998	0.0235
	시도	0.954	0.943	0.969	<.0001

난임 환자들의 거주지와 출산과의 관련성을 살펴보면 서울지역을 기준으로 보았을 때, 광역시나 시도지역에 살고 있는 난임 환자와 출산과의 관련성을 살펴보면, 각각 0.983(95% CI: 0.969~0.998), 0.954(95% CI: 0.943~969)로 광역시와 시도지역이 서울지역보다 난임 환자들이 출산할 확률이 낮았고, 지역적 차이에 따라 출산 할 확률이 다르게 나타났다.

#### 4. 난임 환자의 소득 수준과 출산관련성

<표 3-9> 난임 환자의 경제적 상태와 출산과의 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
소득	하	1(ref)			
	중	1.202	1.184	1.220	<.0001
	상	1.412	1.395	1.429	<.0001

난임 환자들의 소득 수준과 출산과의 관련성을 살펴보면 소득이 낮은 그룹에 비해 중간그룹에서 출산 할 확률이 1.202(95% CI: 1.184~1.220) 높았으며, 소득이 높은 그룹에서는 출산 할 확률이 1.412(95% CI: 1.395~1.429) 높은 것으로 분석 되었다. 난임 환자들의 소득 수준이 높을수록 출산할 확률이 증가하였다.

#### 5. 난임 환자의 자궁 근종과 출산관련성

<표 3-10> 난임 환자의 자궁근종과 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
근종 D25	수술함	0.898	0.872	0.925	<.0001
	수술안함	1(ref)			

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 자궁 근종 수술 여부와 출산의 관련성을 살펴보았다. 수술하지 않은 그룹에 비해 수술한 경우 출산 할 확률이 0.898(95% CI: 0.872~0.925) 감소하였다.

#### 6. 난임 환자의 난소 낭종과 출산관련성

<표 3-11> 난임 환자의 난소낭종과 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
난소낭종 N83	수술함	1.037	1.005	1.069	0.0215
	수술안함	1(ref)			

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 난소 낭종의 유무 및 수술 여부와 출산의 관련성을 살펴보았다. 수술하지 않은 그룹에 비해 수술 한 경우 출산 할 확률이 1.037(95% CI: 1.005~1.069) 증가하였다.

## 7. 난임 환자의 자궁내막 용종 및 자궁내막증식증에 대한 소파술과 출산관련성

<표 3-12> 난임 환자의 용종 혹은 자궁내막증식증과 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
용종, 자궁내막증식증 N84, N85	수술함	0.865	0.846	0.884	<.0001
	수술안함	1(ref)			

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 자궁내막용종 및 자궁내막증식증에 대한 소파수술 여부와 출산의 관련성을 살펴보았다. 자궁내막용종, 자궁내막증식증으로 진단은 받았으나 수술적 치료는 하지 않은 그룹의 출산 확률을 1이라고 했을 때, 진단 후 수술적 치료를 한 그룹에서 출산확률은 0.865(95% CI: 0.846~0.884)배로 수술하지 않은 그룹보다 출산확률이 낮은 결과를 보였다.

## 8. 난임 환자의 자궁경부이형성증에 대한 원추형 절제술과 출산관련성

<표 3-13> 난임 환자의 N87, D06과 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
자궁경부이형성증 N87, D06	수술함	0.817	0.788	0.848	<.0001
	수술안함	1(ref)			

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 자궁경부이형성증에 대한 원추형 절제술과 출산관련성을 살펴보았다. 자궁경부이형성증에 대한 진단은 받았으나 수술하지 않은 환자의 출산 확률을 1이라고 했을 때, 자궁경부이형성증 진단 후 원추형 절제술을 한 그룹에서 출산확률은 0.817(95% CI: 0.788~0.848)배로 수술하지 않은 그룹보다 출산확률이 낮은 결과를 보였다.

## 9. 난임 환자의 자궁내막증 수술 및 수술 후 약제사용과 출산관련성

<표 3-14> 난임 환자의 자궁내막증과 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
자궁내막증 N801-809	진단	1(ref)			
	수술함	0.63	0.536	0.741	<.0001
	수술+약제	1.628	1.251	2.119	0.0003

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 자궁내막증 수술 및 수술 후 약제사용과 출산관련성을 살펴보았다. 자궁내막증을 진단 받은 그룹에서의 출산 확률을 1이라고 하면 자궁내막증을 진단받고 수술한 경우 0.63(95% CI: 0.536~0.741)배로 출산확률이 낮아진 반면, 자궁내막증을 진단받고 수술적 치료와 함께 약물치료를 같이 한 그룹에서의 출산 확률은 1.628(95% CI: 1.251~2.119)배 높아지는 경향을 보였다.

## 10. 다낭성 난소증후군으로 진단 받은 난임 환자의 체질량지수에 따른 출산관련성

<표 3-15> 난임 환자의 다낭성 난소증후군과 체질량지수에 따른 출산 관련성

		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
PCOS E282	BMI<24	1(ref)			
	BMI≥24	0.989	0.904	1.081	0.8013

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 다낭성 난소증후군으로 진단받은(ICD10-CODE: E282) 난임 환자들의 체질량지수에 따른 출산과의 관련성을 살펴보았다. 체질량 지수 24를 기준으로 체질량지수가 24를 초과하는 경우 출산 할 확률이 0.989(95% CI: 0.904~1.081) 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

## 11. 난임 환자의 동반된 우울증과 출산관련성

<표 3-16> 난임 환자의 우울증과 출산 관련성

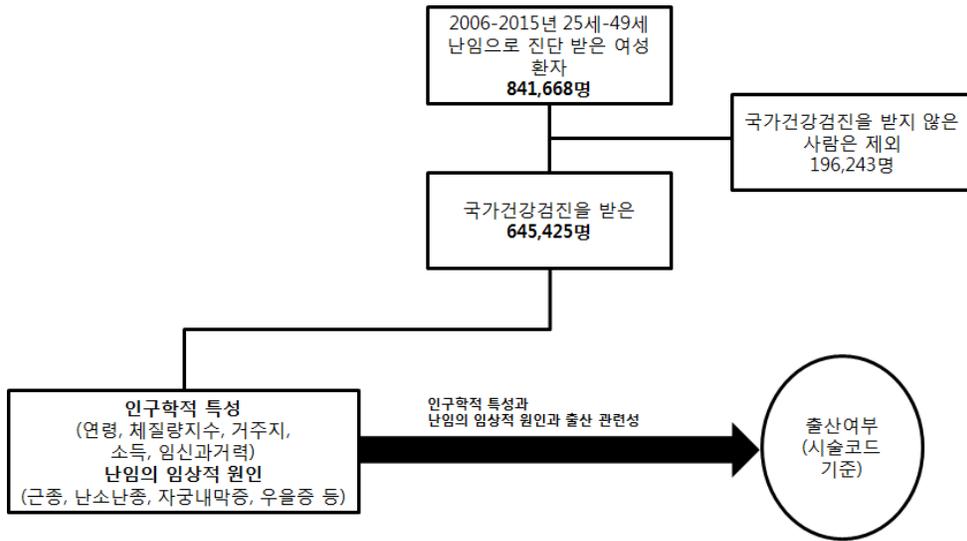
		Odd Ratio	95% Confidence Interval		P-value
우울증 약 F32-39	비복용	1(ref)			
	복용	0.928	0.889	0.968	0.0005
	복용+입원	0.873	0.787	0.969	0.0104

난임 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수, 거주지, 소득 수준을 보정한 후 우울증으로 진단받은(ICD10-CODE: F32~F39) 난임 환자들의 출산력을 살펴보았다. 우울증으로 진단받은 난임 환자들 중 우울증 진단만 받은 그룹의 출산 확률을 1 기준으로 보았을 때, 우울증 약을 복용하는 경우 출산 확률이 0.928(95% CI: 0.889~0.968)배로 나타났고, 우울증 약복용과 입원한 그룹의 경우 0.873(95% CI: 0.787~0.969)배로 우울증 치료 단계가 높아질수록 출산 확률은 감소하는 추세를 보였다.

## 제3절 NOMOGRAM

a prediction model of successful pregnancy outcome in patients diagnosed with infertility

난임으로 진단받은 환자들 중 출산 예측모형을 만들기 위해 난임으로 진단받은 후 출산 여부를 조사하여 2006년부터 2015년까지 25세부터 49세까지 환자를 대상으로 이들 중 건강검진 내역이 있었던 645,425명을 대상으로 출산에 영향이 있을 것으로 생각되는 요인인 연령, 체질량지수, 과거 임신력, 경제적 수준 그리고 임상적 원인인 자궁 근종, 난소 낭종 등을 고려하여 출산 예측 모형을 설계하였다. 대상자들의 인구사회학적 용인과 임상적 요인들을 조사하여 출산과 얼마나 관련이 있으며 그 관련성을 nomogram이라는 분석을 통해 각 요인별 점수화를 하여 출산 예측 모형을 만들고자 한다. 분석을 통해 만들어진 출산 예측모형은 요인별 점수를 통해 출산할 확률을 확인하고 각 요인들이 얼마만큼 기여하고 있는지 확인하는 정도로만 판단하면 될 것 같다.

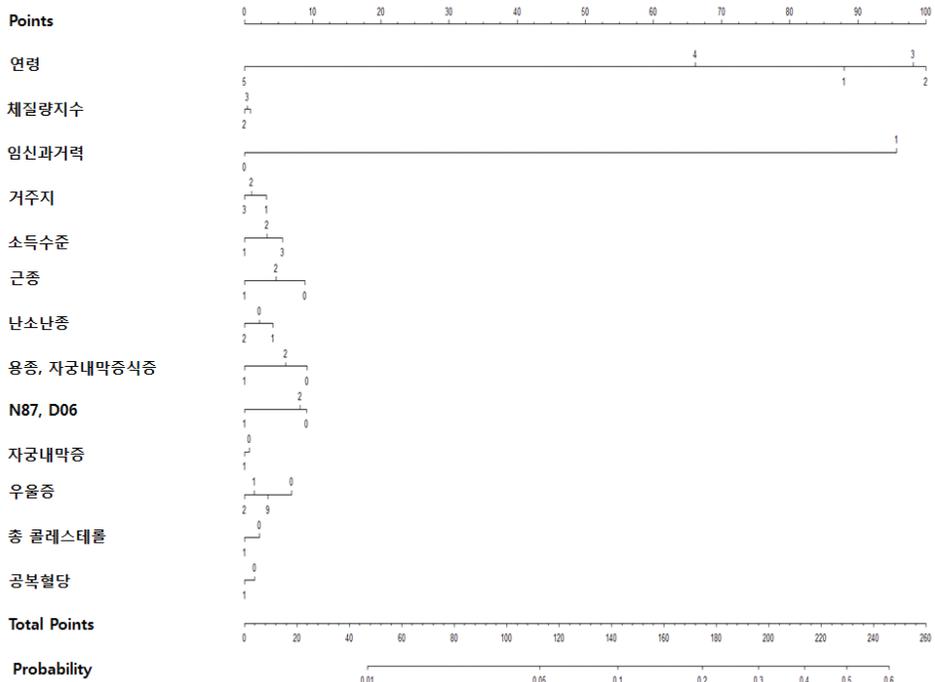


[그림 3-2] 연구설계 flow chart

<표 3-17> 요인별 출산 관련성

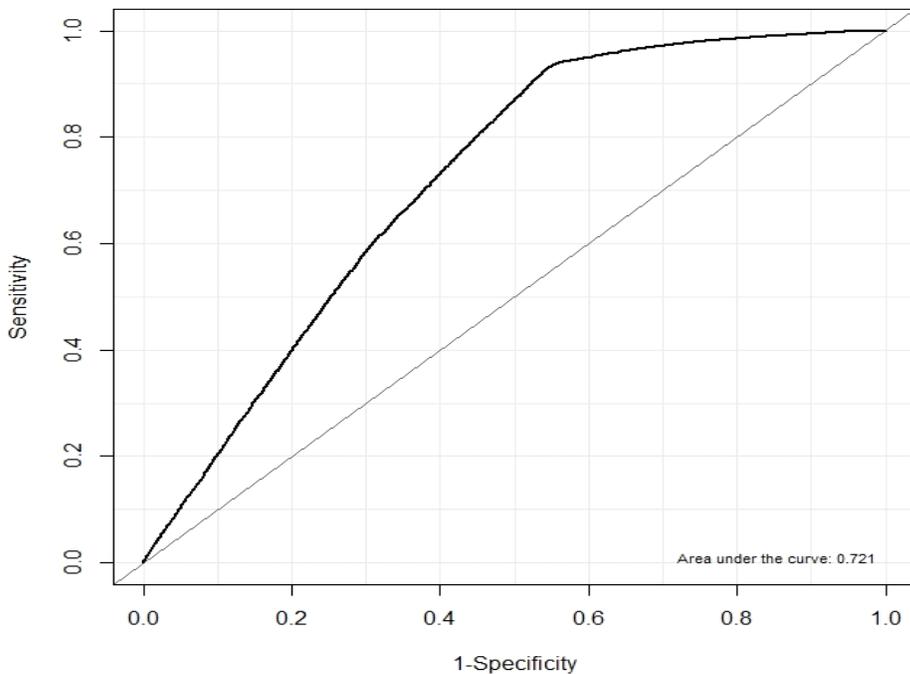
	Effect	OR	95% Confidence Interval		P-value
연령	25-29세	1(ref)			
	30-34세	1.352	1.333	1.372	<.0001
	35-39세	1.292	1.269	1.317	<.0001
	40-44세	0.58	0.56	0.602	<.0001
	45-49세	0.107	0.09	0.128	<.0001
BMI	18-24	1(ref)			
	18이하	1.023	0.999	1.048	0.0553
	24이상	1.010	0.995	1.026	0.2002
임신력	없음	1(ref)			
	있음	10.962	10.741	11.189	<.0001
지역	서울	1(ref)			
	광역시	0.94	0.923	0.957	<.0001
	시도	0.917	0.903	0.931	<.0001
소득	하	1(ref)			
	중	1.087	1.067	1.107	<.0001
	상	1.151	1.134	1.168	<.0001
근종 D25	없음	1(ref)			
	진단+수술함	0.809	0.786	0.833	<.0001
	진단+수술안함	0.904	0.887	0.921	<.0001

난소난종 N83	없음	1(ref)			
	진단+수술함	1.066	1.034	1.1	<.0001
	진단+수술안함	0.945	0.926	0.964	<.0001
용종,자궁내막증식 증 N84, N85	없음	1(ref)			
	진단+수술함	0.804	0.787	0.821	<.0001
	진단+수술안함	0.923	0.907	0.939	<.0001
자궁경부이형성증 N87, D06	없음	1(ref)			
	진단+수술함	0.789	0.761	0.817	<.0001
	진단+수술안함	0.964	0.941	0.987	0.0021
자궁내막증 N801-809	없음	1(ref)			
	진단	0.978	0.955	1.001	0.1345
우울증 F32-F39	없음	1(ref)			
	진단	1.077	1.031	1.125	0.0008
	진단+약제 진단+약제+입원	0.951 0.901	0.932 0.807	0.971 1.006	<.0001 0.0634
총콜레스테롤	240 이하	1(ref)			
	240 초과	0.95	0.926	0.975	0.0001
공복혈당	110 이하	1(ref)			
	110 초과	0.959	0.942	0.976	<.0001



[그림 3-3] 각 요인별 출산 가능성의 NOMOGRAM

연령의 경우 1은 25세-29세, 2는 30세-34세, 3은 35-39세 4는 40세-44세, 5는 45세-49세를 나타내며 40세 이상에서 출산 할 확률이 급격하게 낮아졌으며, 난임으로 진단 받더라도 과거 임신이력이 있다면 출산 할 확률이 높은 것으로 분석되었다. 근중의 경우 없는 사람이 출산 확률이 높았으며, 난소난종의 경우 수술한 경우 출산 확률이 높았으며, 용종이나 자궁내막증식증은 없는 사람이 출산 할 확률이 높았다. 우울증은 진단만 받은 경우 약을 먹거나 입원한 적이 있던 사람에 비해 출산 확률이 높았으며, 총 콜레스테롤의 경우 240 미만인 사람, 공복혈당은 110 미만인 사람들이 출산 확률이 높았다.

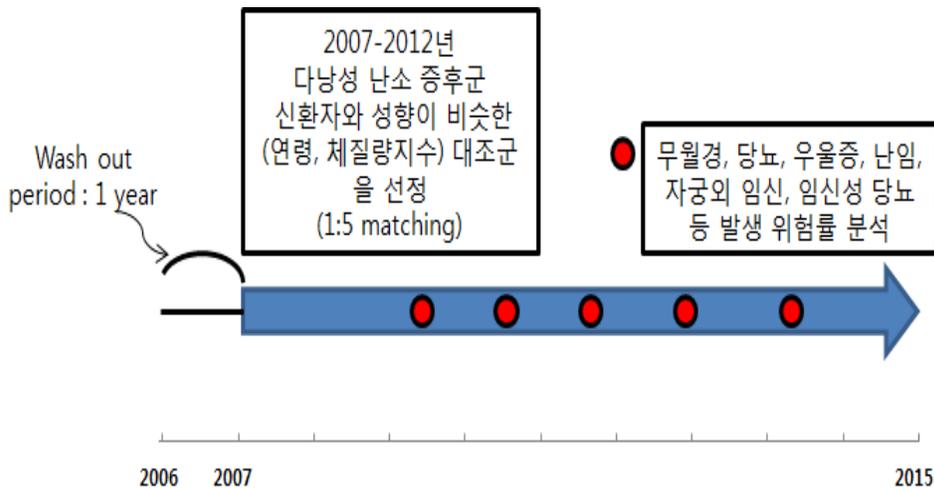


[그림 3-4] 노모그램의 모형진단 Reciever Operating Curves(ROC) 그래프

Nomogram을 통해 난임 환자들이 출산 할 확률을 예측해보기 위해 Reciever Operating Curve(ROC) 분석을 실시하였고, ROC 분석의 Area Under Curve(AUC) 면적이 0.721로 약 72% 정확성이 있는 것으로 분석되었다.

## 제4절 다낭성 난소 증후군 난임 환자의 예후

난임으로 진단받은 841,668명 중, 난임으로 진단 받기 전 2007년부터 2012년까지 다낭성난소 증후군으로 진단받고 건강검진을 시행하여 체질량지수 정보가 확보된 12754명을 실험군으로 지정하였다. 실험군에 대한 대조군으로는 연령과 체질량지수를 매칭변수로 하여 난임 환자 중 다낭성난소 증후군을 진단받지 않은 63770명을 선정하였다(1:5 매칭, matched cohort design). 이들을 대상으로 후향적 코호트 연구 기법을 이용, 다낭성 난소증후군 진단여부에 따라 2016년까지 추적 관찰하였을 때 당뇨, 정신과적 질환, 자궁외임신, 유산, 난소과자극증후군, 자궁내막용종, 자궁내막증식증, 무월경, 자궁내막암의 발생위험률을 분석해보았다. 이를 위해 다낭성난소증후군 난임 환자들이 다른 질환 발생까지 소요되는 시간과 발생 여부를 확인하기 위해 비례위험모형 방법을 이용하고 발생위험률 이 추정 가능한 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model) 회귀분석을 실시하였다.



[그림 3-5] 다낭성 난소증후군 연구설계 flow chart

<표 3-18> 다낭성난소증후군 난임 환자의 인구사회학적 특성

		PCOS 12574 N(%)	Non PCOS 63770 N(%)	p
age	30세 미만	8053(16.67)	40265(83.33)	1.000
	30-39	4541(16.67)	22705(83.33)	
	40세 이상	160(16.67)	800(83.33)	
BMI	18>	929(16.67)	4645(83.33)	1.000
	18-24	8227(16.67)	41135(83.33)	
	24<	3598(16.67)	17990(83.33)	

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 당뇨(E10-14)로 진단받고 당뇨에 대한 약물치료를 받은 환자는 834명(7.29%)이었고, 대조군 63770명중 1603명(2.73%)이었다. 난임 환자 중 당뇨를 진단받고 약물치료를 하는 경우가 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 2.444배(95% CI: 2.21~2.702)높은 것으로 나타났다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 정신과적 질환(F00-99)으로 진료받은 환자는 4483명(35.15%)이었고, 대조군 63770명중 21330명(33.45%)이었다. 난임 환자 중 정신과적 질환이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 1.065(95% CI: 1.020~1.112)배 높았다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 자궁외 임신(O00)으로 진료받은 환자는 1165명(9.13%)이었고, 대조군 63770명중 5927명(9.29%)이었다. 난임 환자 중 자궁외임신이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 1.130(95% CI: 1.054~1.213)배 높았다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 유산(O02-08)으로 진료받은 환자는 3109명(24.38%)이었고, 대조군 63770명중 16400명(25.72%)이었다. 난임 환자 중 유산이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은

난임 환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 1.106(95% CI: 1.059~1.155)배 높았다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 난소과자극증후군(N98)으로 진료받은 환자는 433명(3.4%)이었고, 대조군 63770명중 998명(1.56%)이었다. 난임 환자 중 난소과자극증후군이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 2.202(95% CI: 1.965~2.467)배 높았다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 자궁내막증식증으로(N850, N859)으로 진단받고 자궁내막소파술(R4241, R4521)을 시행받은 환자는 349명(2.79%)이었고, 대조군 63770명중 834명(1.33%)이었다. 난임 환자 중 자궁내막증식증으로 자궁내막소파술을 시행 받게 될 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 2.15(95% CI: 1.856~2.490)배 높았다.

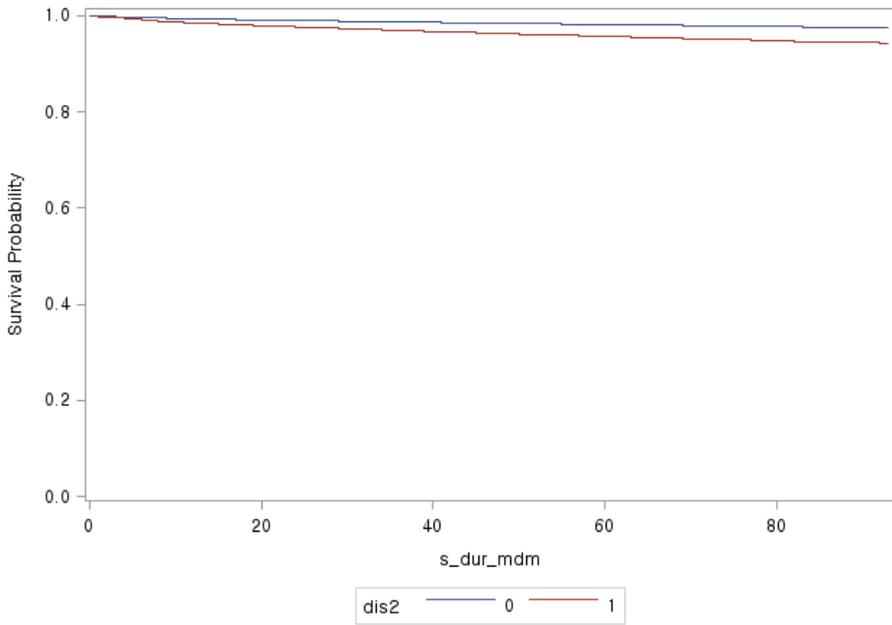
다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 자궁내막암(C541)으로 진료받은 환자는 30명(0.24%)이었고, 대조군 63770명중 65명(0.1%)이었다. 난임 환자 중 자궁내막암이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 2.549(95% CI: 1.592~4.081)배 높았다. 다낭성 난소증후군 난임환자의 경우 다낭성 난소증후군 진단 후 자궁내막암 진단까지 평균 30.96개월이 소요되었고, 평균연령은 29.96, 표준편차는 3.69이었다. 다낭성 난소증후군이 없던 난임 환자의 경우 자궁내막암 진단까지 평균 38.76개월이 소요되었고, 평균연령은 31.6, 표준편차는 4.34이었다. 다낭성 난소증후군 난임 환자의 경우 임상적 원인과의 관련성 중 통계적으로 유의하게 추정된 결과만 이용하여 사건이 발생한 시점마다 구간 발생률을 계산하여 kaplan-Meier(product limit) 곡선으로 표현하였다.

<표 3-19> 다낭성난소 증후군 난임 환자의 질환별 빈도

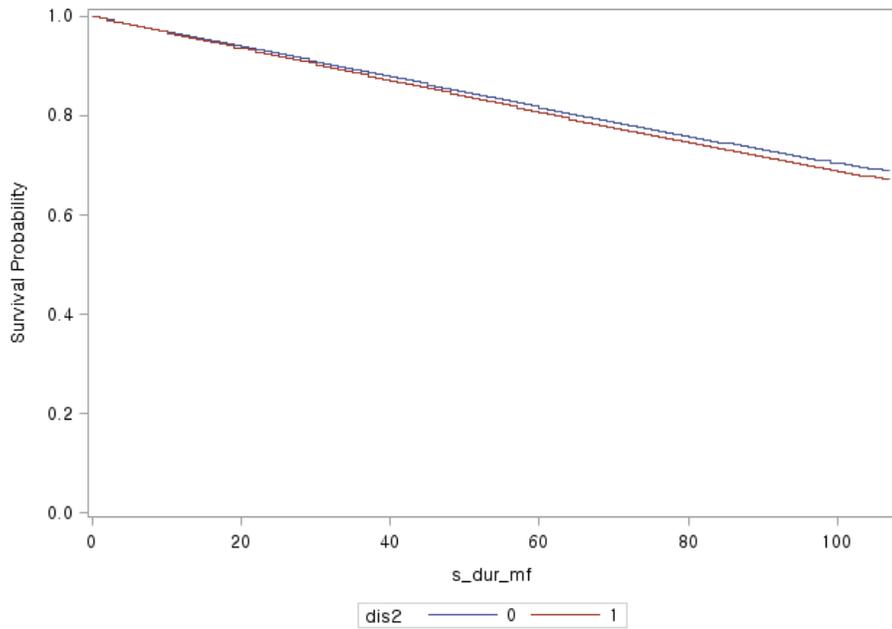
	PCOS 진단(12,754 명)		대조군(63,770 명)		P-value
당뇨(E10-14) +약제	834	7.29	1603	2.73	<.0001
우울증(F32-39)	1627	12.76	7610	11.93	0.0092
우울증(F32-39)+약제	1379	11.03	6339	9.94	0.003
우울증(F32-39)+입원	172	1.35	759	1.19	0.1364
정신질환 (F00-99)	4483	35.15	21330	33.45	0.0002
자궁외 임신(O00)	1165	9.13	5927	9.29	0.5696
유산(O02-O08)	3109	24.38	16400	25.72	0.0015
난소괴자극증후군 (N98)	433	3.4	998	1.56	<.0001
용종 (N84+R4241R4521)	909	7.57	4538	7.63	0.8338
자궁내막증식 (N850+R42414521 N859+R42414521)	349	2.79	834	1.33	<.0001
무월경(N91)	8233	64.55	28419	44.56	<.0001
자궁내막암(C541)	30	0.24	65	0.1	<.0001

<표 3-20> 다낭성 난소증후군 난임 환자 질환별 발생 위험률

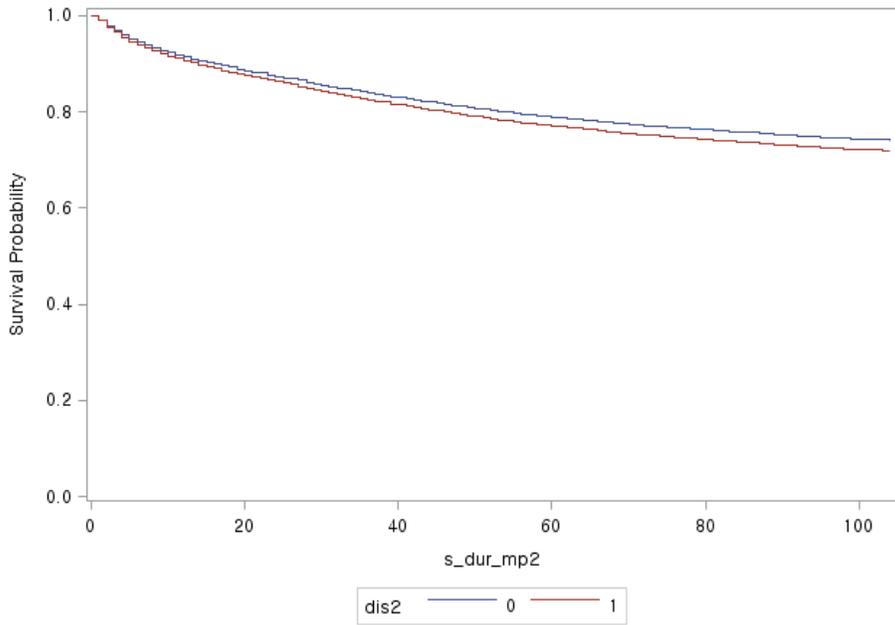
	Hazard ratio	95% Confidence interval		p
당뇨(E10-14) +약제	2.444	2.21	2.702	<.0001
우울증(F32-39)	1.063	0.996	1.135	0.666
우울증(F32-39)+약제	1.066	0.993	1.145	0.0789
우울증(F32-39)+입원	1.052	0.823	1.344	0.6877
정신질환 (F00-99)	1.065	1.020	1.112	0.0043
자궁외 임신(O00)	1.130	1.054	1.213	0.0006
유산(O02-O08)	1.106	1.059	1.155	<.0001
난소괴자극증후군 (N98)	2.202	1.965	2.467	<.0001
용종 (N84+R4241R4521)	1.012	0.935	1.096	0.7666
자궁내막증식 (N850+R42414521 N859+R42414521)	2.15	1.856	2.49	<.0001
무월경(N91)	1.541	1.482	1.603	<.0001
자궁내막암(C541)	2.549	1.592	4.081	<.0001



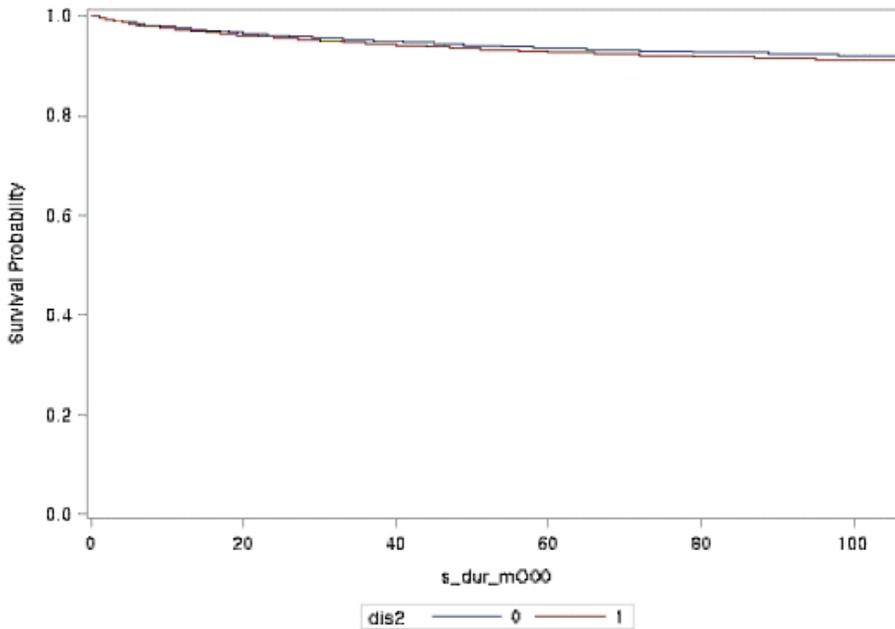
[그림 3-6] PCOS진단받은 환자에서 당뇨(E10-E14)발생 위험 생존곡선



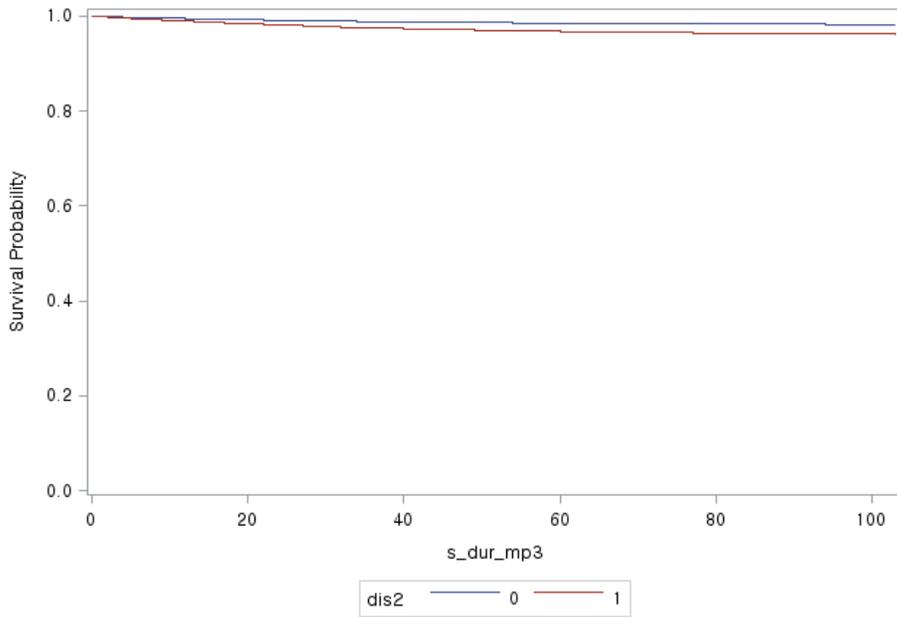
[그림 3-7] PCOS진단받은 환자에서 정신질환(F00-F99) 발생 위험 생존곡선



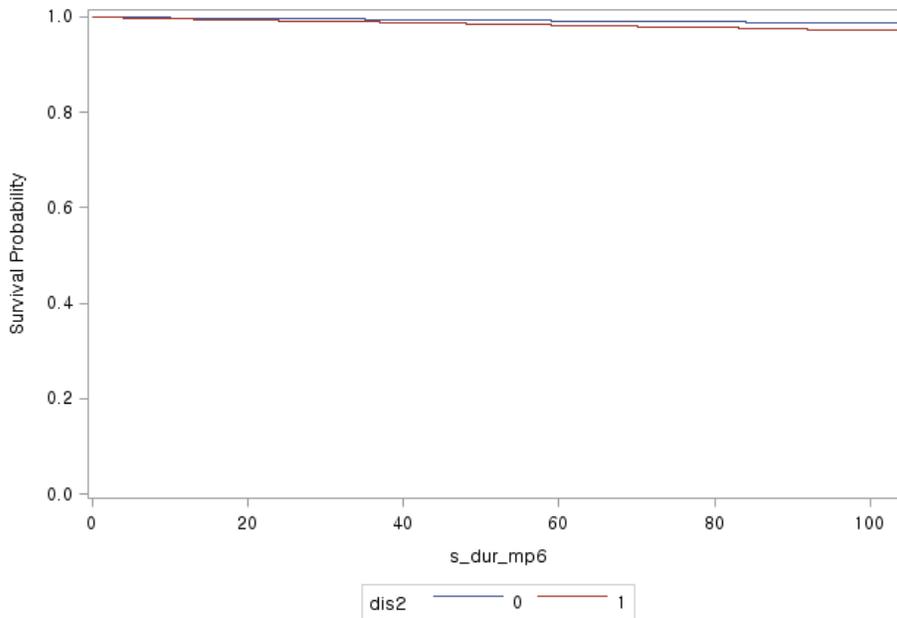
[그림 3-8] PCOS진단받은 환자에서 유산(O02-O08) 발생 위험 생존곡선



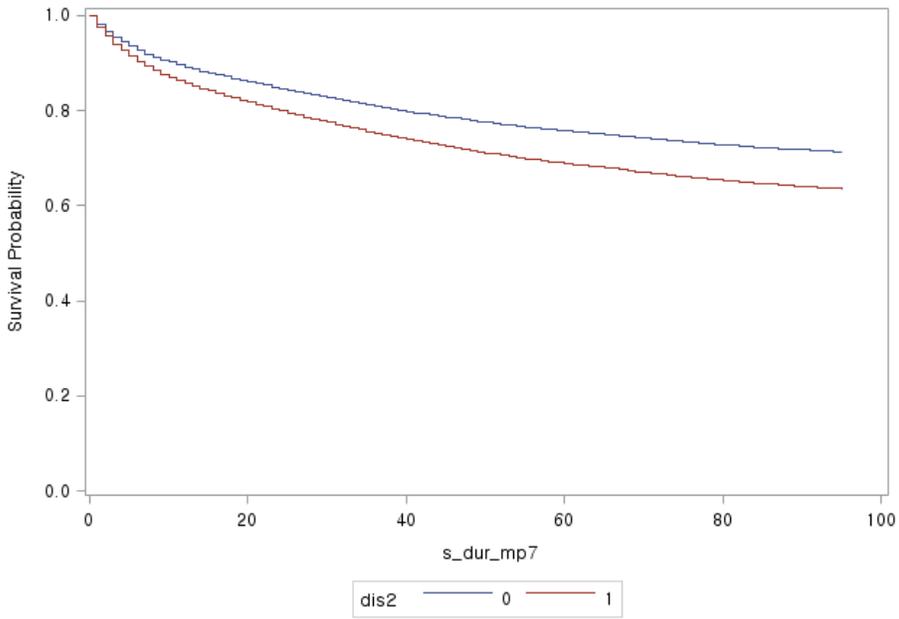
[그림 3-9] PCOS진단받은 환자에서 자궁외임신(O00) 발생 위험 생존곡선



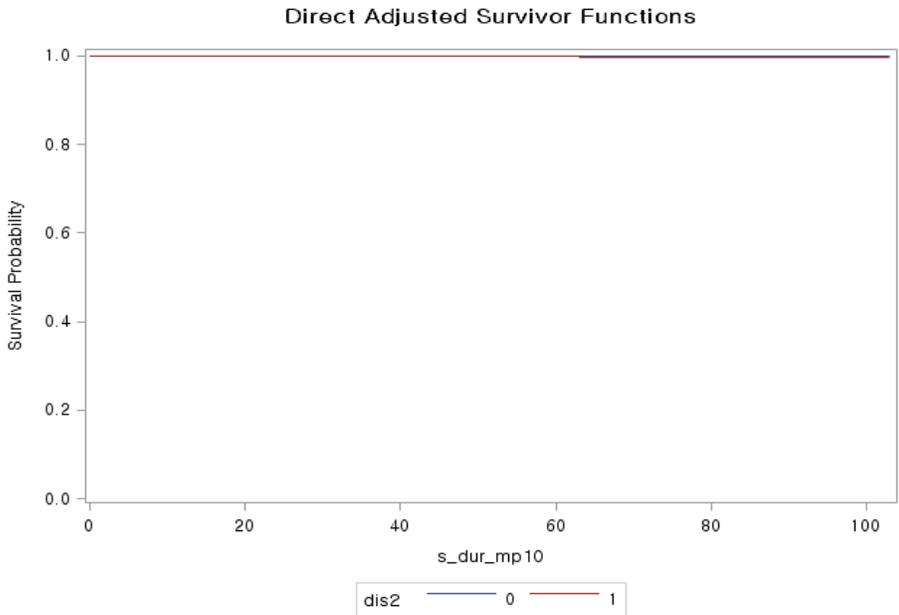
[그림 3-10] PCOS진단받은 환자에서 난소과자극증후군(N98) 발생 위험 생존곡선



[그림 3-11] PCOS진단받은 환자에서 자궁내막증식증(N850, N859) 발생 위험 생존곡선



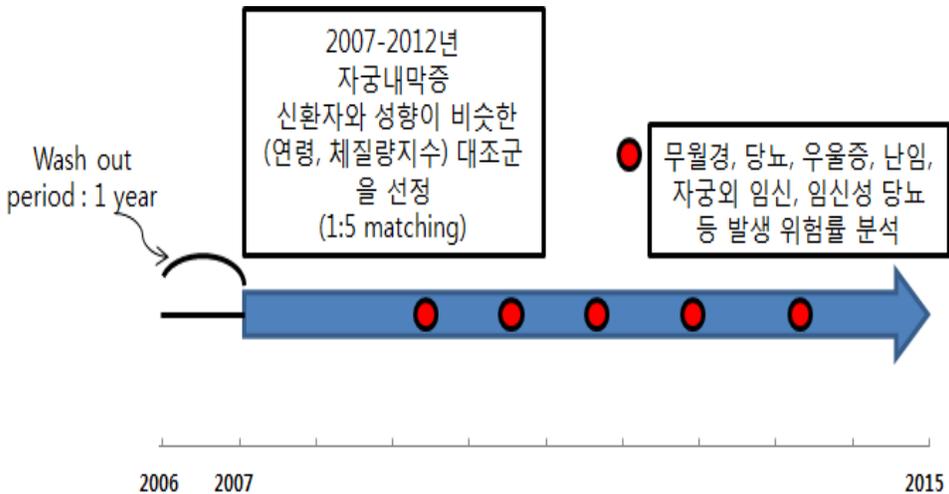
[그림 3-12] PCOS진단받은 환자에서 무월경(N91) 발생 위험 생존곡선



[그림 3-13] PCOS진단받은 환자에서 자궁내막암(C541) 발생 위험 생존곡선

## 제5절 자궁내막증 난임 환자의 예후

난임으로 진단받은 841,668명 중, 난임으로 진단 받기 전 2007년부터 2012년까지 자궁내막증으로 진단받고 건강검진을 시행하여 체질량지수 정보가 확보된 14147명을 실험군으로 지정하였다. 실험군에 대한 대조군으로는 연령과 체질량지수를 매칭변수로 하여 난임 환자 중 자궁내막증을 진단받지 않은 70735명을 선정하였다(1:5 매칭). 이들을 대상으로 자궁내막증 진단여부에 따라 2016년까지 추적 관찰하였을 때 우울증, 불안증, 출산, 자궁외 임신, 유산, 조기난소부전, 난소암의 발생위험률을 분석해보았다. 이를 위해 자궁내막증으로 진단받은 난임 환자들이 다른 질환 발생까지 소요되는 시간과 질환 발생 여부를 확인하기 위해 비례위험모형 방법을 이용하고 발생위험률이 추정 가능한 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model) 회귀분석을 실시하였다.



[그림 3-14] 자궁내막증 연구설계 flow chart

<표 3-21> 자궁내막증 난임환자의 인구사회학적 특성

		endometriosis 14147 N(%)	Non endometriosis 70735 N(%)	p
age	30세 미만	5473(16.67)	27365(83.33)	1.000
	30-39	7485(16.67)	37425(83.33)	
	40세이상	1189(16.67)	5945(83.33)	
BMI	18>	1231(16.67)	6155(83.33)	1.000
	18-24	10191(16.67)	50955(83.33)	
	24<	2725(16.67)	13625(83.33)	

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 우울증(F32-39)로 진단받은 환자는 2032명(14.36%)이었고, 대조군 70735명중 9123명(12.90%)이었다. 자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 우울증(F32-39)로 진단받고 추가 약제를 복용한 환자는 1741명(12.56%)이었고, 대조군 70735명 중 7733명(11.15%)이었다. 자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 우울증(F32-39)로 진단받고 입원 기왕력이 있던 환자는 257명(1.82%)이었고, 대조군 70735명중 1013명(1.43%)이었다. 난임 환자 중 우울증이 발생할 위험도는 자궁내막증을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 1.071(95% CI: 1.009~1.136)배 높았고, 우울증 진단 및 약물 복용을 하게될 발생 위험도는 1.083(95% CI:1.016~1.154)배 높았고, 우울증 진단 및 입원할 위험도는 1.309(95% CI:1.080~1.586)배 높았다.

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 출산한 경우는 5195명(36.72%)이었고, 대조군 70735명중 27951명(39.52%)이었다. 난임 환자 중 출산할 확률은 자궁내막증을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 0.837(95% CI: 0.812~0.863)배로 나타나, 자궁내막증 난임 환자의 임신 성공률이 낮은 것으로 확인 되었다.

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 자궁외 임신(O00)으로 진료받은 환자는 1317명(9.13%)이었고, 대조군 70735명중 6034명(8.53%)이었다.

난임 환자 중 자궁외임신이 발생할 위험도는 자궁내막증을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 1.111(95% CI: 1.035~1.192)배 높았다.

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 유산(O02-08)으로 진료받은 환자는 3242명(22.92%)이었고, 대조군 70735명중 17710명(25.04%)이었다. 난임 환자 중 유산이 발생할 위험도는 자궁내막증을 진단받지 않은 난임 환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 1.043(95% CI: 0.999~1.089)배 높았다.

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 조기난소부전(E283)으로 진단 받은 환자는 261명(1.84%)이었고, 대조군 70735명중 630명(0.89%)이었다. 난임 환자 중 조기난소부전이 발생할 위험도는 자궁내막증을 진단받지 않은 난임 환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 2.557(95%CI:2.181~2.999)배 높았다.

자궁내막증 난임환자 14147명 중 추적 관찰 기간 동안 난소암(C56)으로 진단 받은 경우는 1093명(7.73%)이었고, 대조군 70735명 중 808명(1.14%)이었다. 난임 환자 중 난소암이 발생할 위험도는 자궁내막증을 진단 받지 않은 난임 환자들에 비해 자궁내막증 난임 환자에서 4.039배(95%CI:3.812~4.872) 높았다.

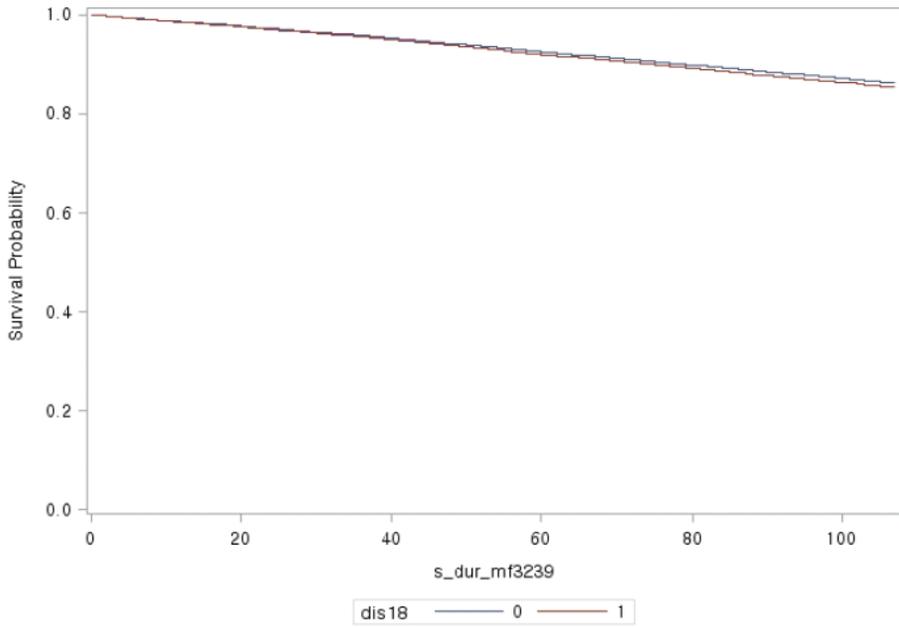
841668명의 난임 환자 중, 자궁내막증 난임환자의 경우 자궁내막증 진단 후 난소암 진단까지 평균 23.4개월이 소요되었고 평균연령은 33.77, 표준편차는 5.46, 자궁내막증이 없던 난임 환자의 경우 난소암 진단까지 평균 37.2개월이 소요되었고, 평균연령은 35.92, 표준편차는 5.82 였다. 자궁내막증 난임 환자의 경우 임상적 원인과의 관련성 중 통계적으로 유의하게 추정된 결과만 이용하여 사건이 발생한 시점마다 구간 발생률을 계산하여 kaplan-Meier(product limit) 곡선으로 표현하였다.

<표 3-22> 자궁내막증 난임 환자의 질환별 빈도

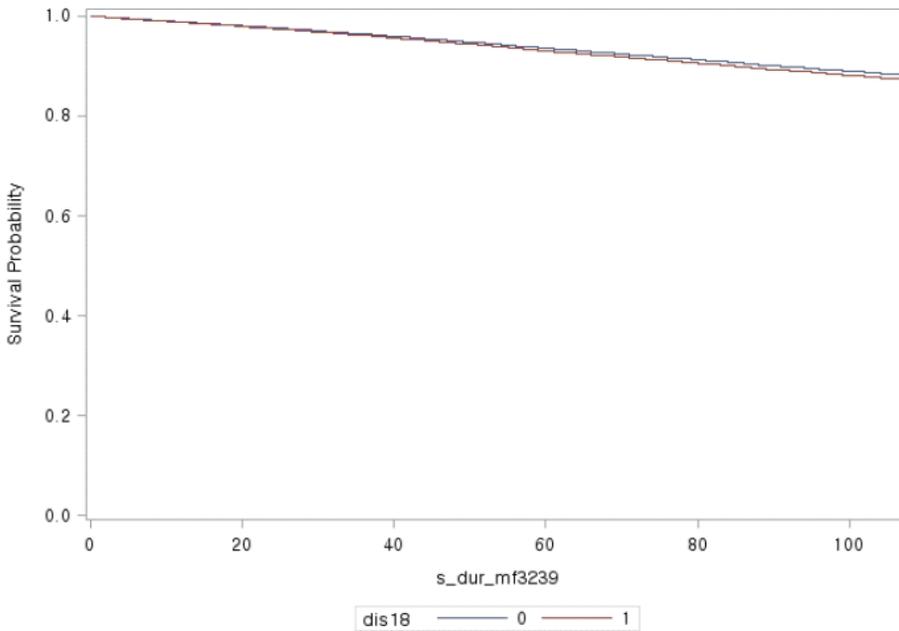
	자궁내막증 진단 (14,147 명)		대조군 (70,735 명)		P-value
우울증(F32-39)	2032	14.36	9123	12.90	<.0001
우울증(F32-39) +약제	1741	12.56	7733	11.15	<.0001
우울증(F32-39) +입원	257	1.82	1013	1.43	<.0001
불안장애(F40-49)	3786	26.76	17325	24.49	<.0001
출산	5195	36.72	27951	39.52	<.0001
자궁외임신(O00)	1317	9.31	6034	8.53	0.0026
유산(O02-08)	3242	22.92	17710	25.04	<.0001
생리통, 골반통, 만성통증 (N94, R102, R522)	5766	40.76	19732	27.90	<.0001
POF(E283)	261	1.84	630	0.39	<.0001
난소암(C56)	1093	7.73	808	1.14	<.0001

<표 3-23> 자궁내막증 난임 환자의 질환별 발생 위험률

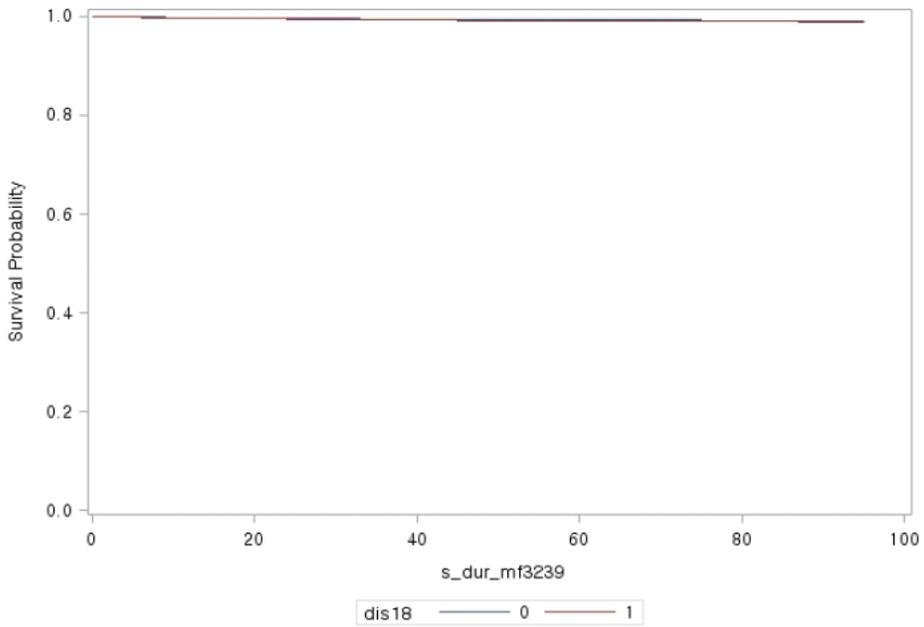
	Hazard ratio	95% Confidence interval		p
우울증(F32-39)	1.071	1.009	1.136	0.0234
우울증(F32-39) +약제	1.083	1.016	1.154	0.0149
우울증(F32-39) +입원	1.309	1.080	1.586	0.0061
불안장애(F40-49)	1.085	1.040	1.133	0.0002
출산	0.837	0.812	0.863	<.0001
자궁외임신(O00)	1.111	1.035	1.192	0.0037
유산(O02-08)	1.043	0.999	1.089	0.0573
생리통, 골반통, 만성통증 (N94, R102, R522)	1.481	1.427	1.538	<.0001
POF(E283)	2.577	2.181	2.999	<.0001
난소암(C56)	4.309	3.812	4.872	<.0001



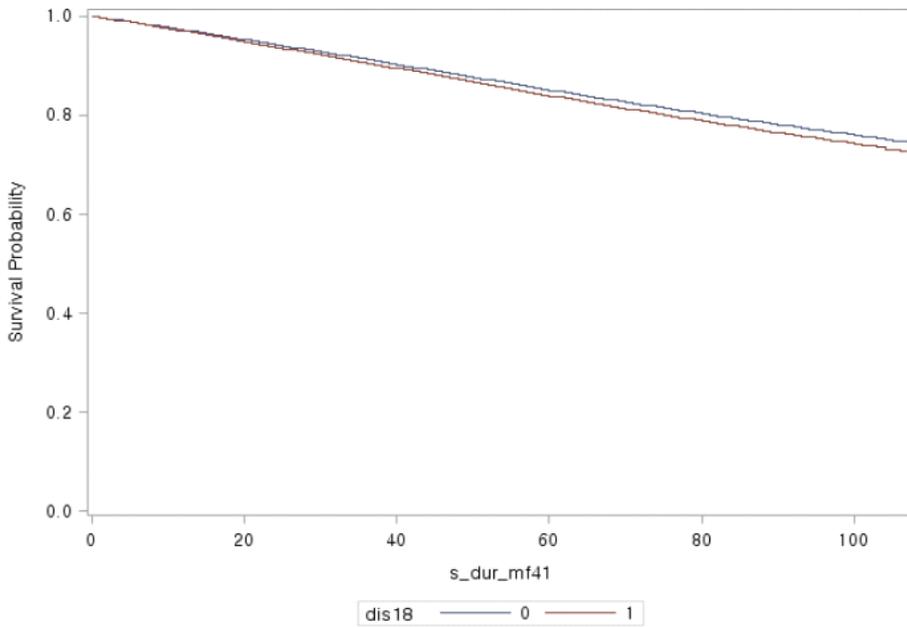
[그림 3-15] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증발생 위험 생존곡선



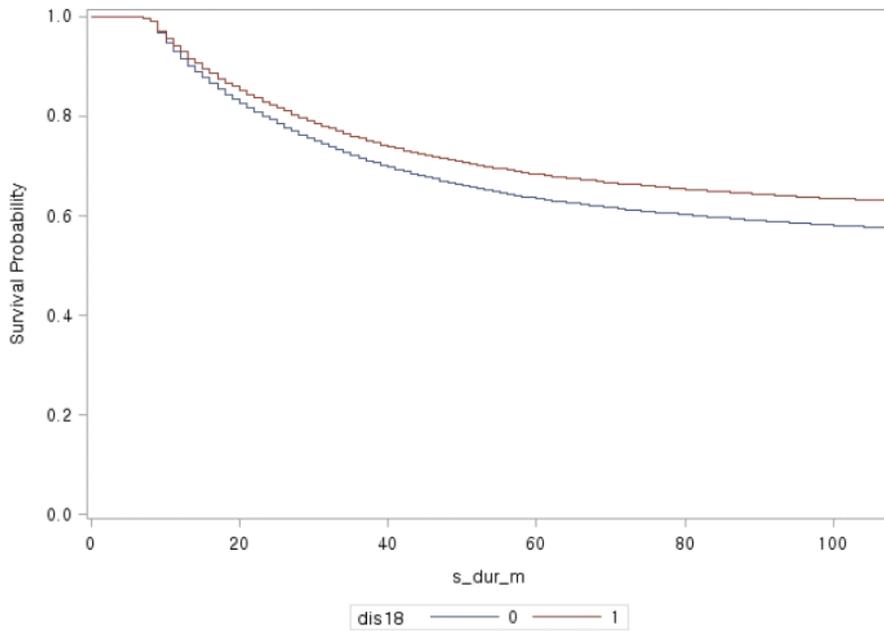
[그림 3-16] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증(약복용)발생 위험 생존곡선



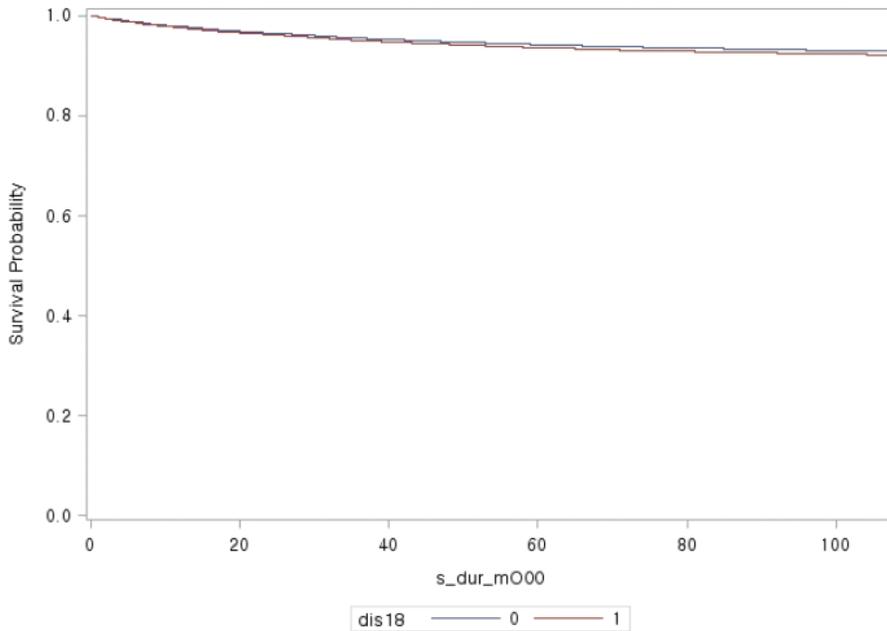
[그림 3-17] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 우울증(입원) 발생 위험 생존곡선



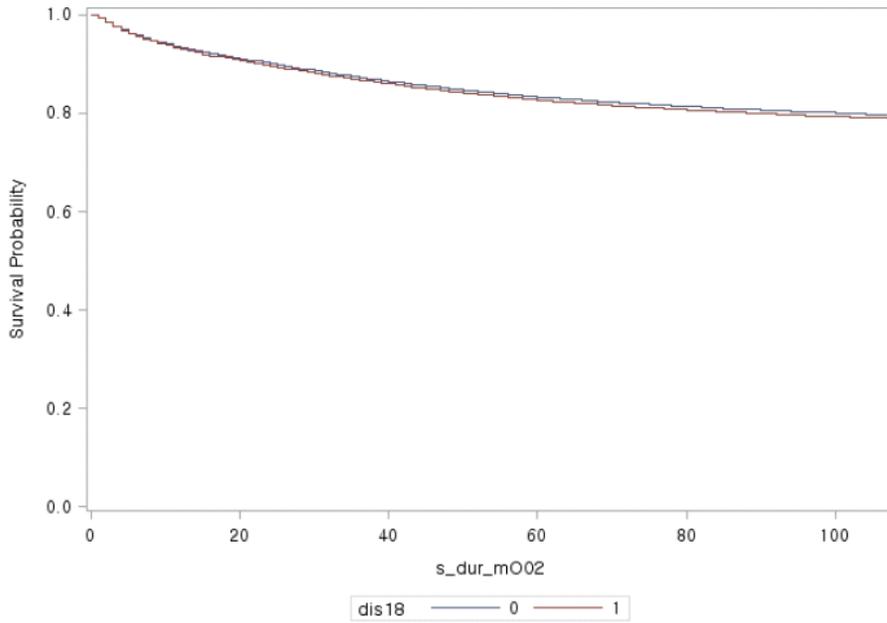
[그림 3-18] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 불안장애(F40-49) 발생 위험 생존곡선



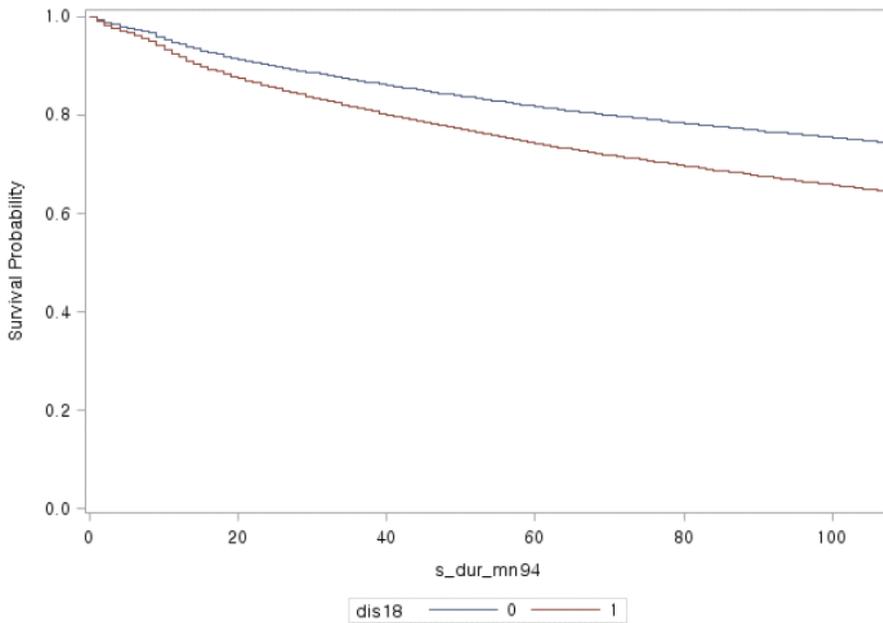
[그림 3-19] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 출산 발생 위험 생존곡선



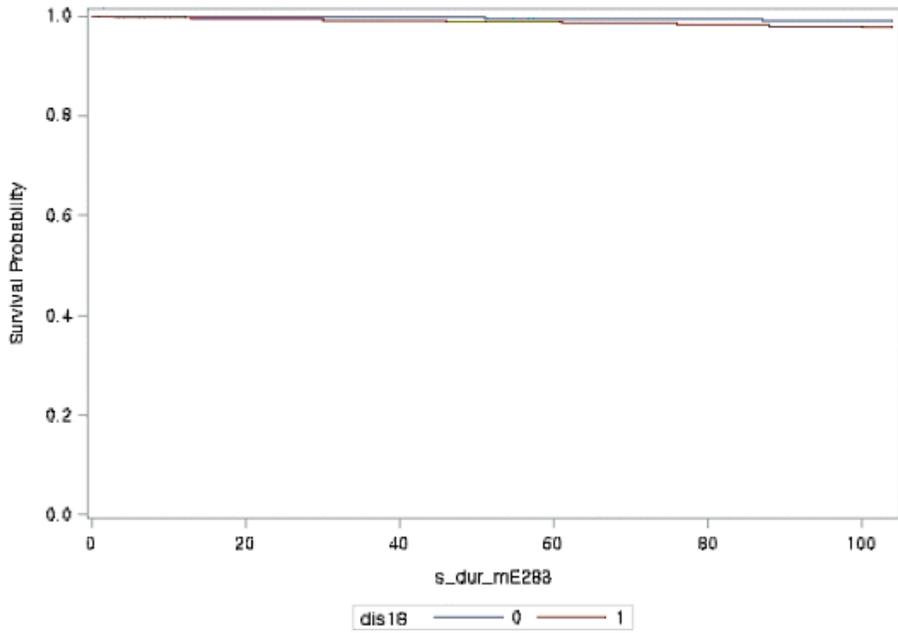
[그림 3-20] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 자궁외임신이 발생 위험 생존곡선



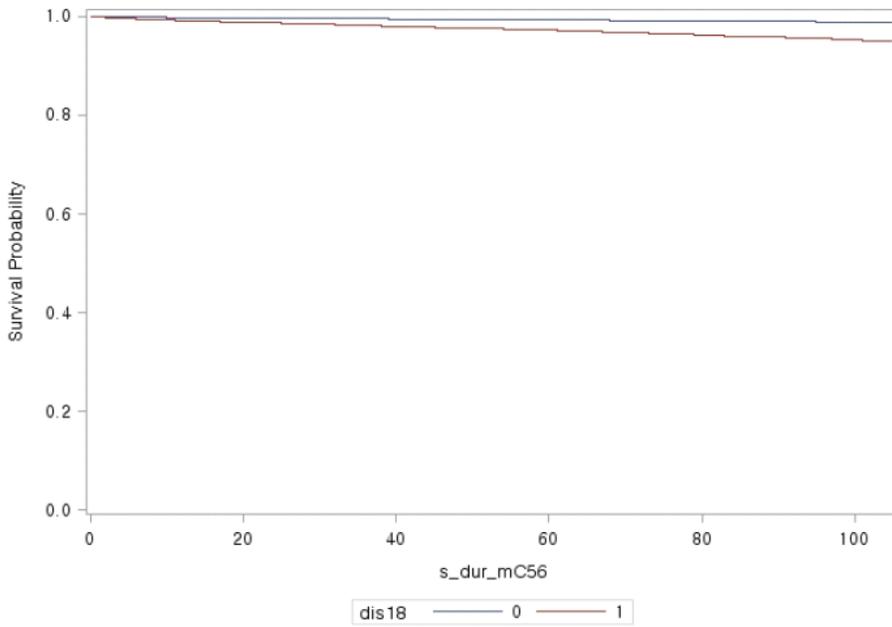
[그림 3-21] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 유산(O02-O08) 발생 위험 생존곡선



[그림 3-22] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 생리통, 골반통, 만성통증 (N94, R102, R522) 발생 위험 생존곡선



[그림 3-23] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 조기난소부전(E283) 발생 위험 생존곡선



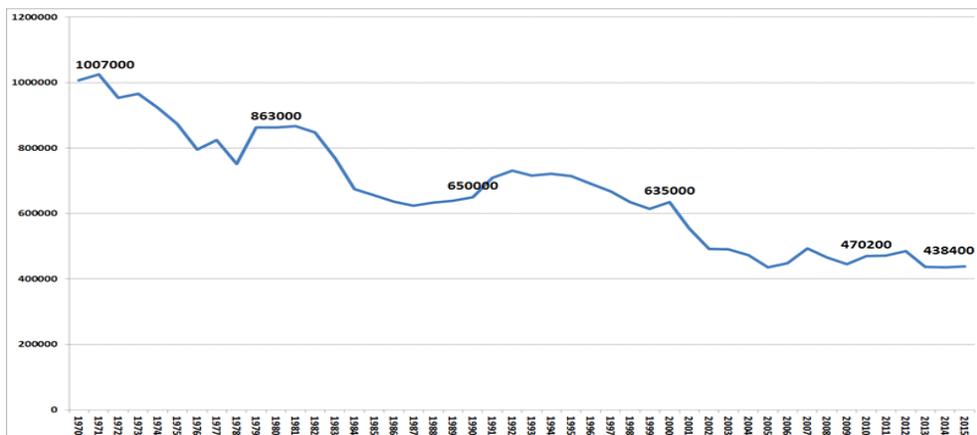
[그림 3-24] 자궁내막증으로 진단받은 환자에서 난소암(C56) 발생 위험 생존곡선

# 제4장

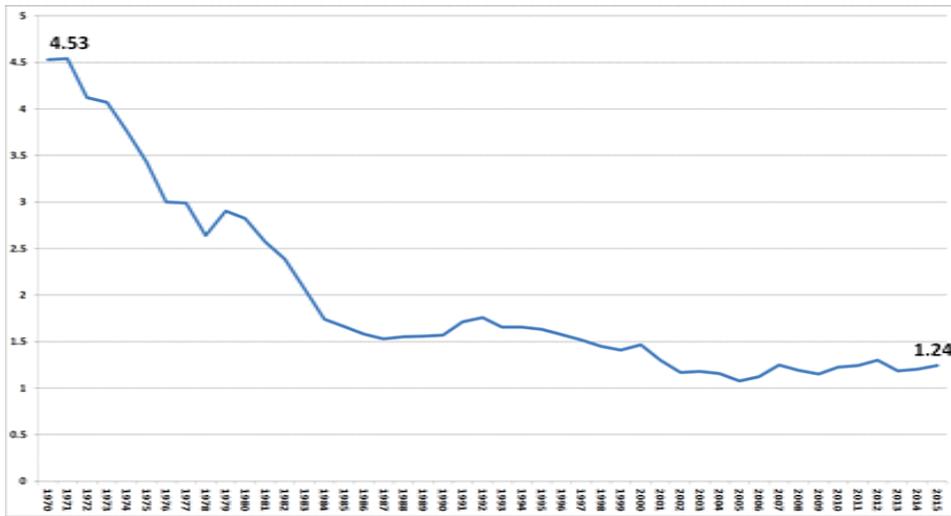
## 고찰

# 제4장 고찰

합계출산율(Total Fertility Rate:TFR)이란 여성 1명이 평생 동안 낳을 것으로 예상되는 평균 출생아 수를 나타내는 지표로서, 이를 토대로 출산력 정도를 가늠할 수 있다. 우리나라의 경우 2005년 1,076명으로 최저치를 나타낸 후 서서히 증가하는 추세였으나, 2016년 합계출산율이 1.17명으로 나타나는 바, 이는 2015년 합계출산율 1.25명 보다 0.08명 감소(-5.6%)한 것으로 확인 되었다. 2015년도 합계출산율 1.25명은 전세계 224개국 중 220위에 속하는 수치로 최하위권이다. 합계출산율 1위는 아프리카 니제르로 6.62명이었으며, 최하위인 224위는 싱가포르로 0.82명을 나타내었다. OECD 35개 회원국 중에는 이스라엘이 2.66명으로 1위였고, 우리나라는 35위로 최하위권에 머물렀다.15 낮은 합계출산율과 평균 수명의 증가로 인하여 출생 인구에서 사망 인구를 제한 인구의 자연 증가 역시 감소하는 추세로 나타났다. 2016년 우리나라 인구는 12만 5천 3백 명이 증가한 것으로 보고되었는데, 이는 2015년 보다 3만 7천 2백 명(-22.9%) 감소한 것으로, 1970년 통계 작성 이래 가장 낮은 최저치로 확인되었다.<sup>1</sup>



[그림 4-1] 우리나라 1970년~2015년 출산 추이(출처:통계청)



[그림 4-2] 우리나라 1970년~2015년 합계출산율(출처:통계청)

출생아 수의 감소 원인으로 가임기 여성들의 결혼 및 임신에 대한 인식 변화, 사회 진출에 따르는 양육 부담 등의 사회적 요인 및 만혼화에 따른 여성 수태 능력의 저하가 고려될 수 있다. 반면 임신 및 출산을 원하지만 자연 임신에 어려움을 겪는 난임 환자들은 증가하는 추세이다. 건강보험통계를 토대로 확인할 수 있듯이, 2001년 12만 6865명으로 확인된 난임 환자는 2014년 20만 9319명으로 64.9% 증가되었다. 저출산 대책의 일환으로 임신을 원하는 난임 환자들에 대한 지원 방안이야말로 가장 효율적이면서도 필요시 되는 인구 정책이라고 할 수 있겠다. 인구 감소에 대한 절박함에 발맞춰 2016년 보건복지부에서는 모자보건사업의 일환으로 청소년산모의 임신 및 출산 의료비 지원, 난임부부 시술비 지원, 영유아 건강검진, 고위험 임신부 의료비 지원, 저소득층의 기저귀 및 조제분유 지원 등의 사업을 진행하였다. 이중 '난임부부 시술비 지원사업'은 2006년에 도입되었는데 제외수정 시술비 지원을 시작으로, 나아가 2010년부터는 인공수정 시술비의 일부 또한 지원하고 있다. 특히 2016년 9월부터 난임 가정의 소득제한을 전면 폐지하여 소득 수준에 관계없이 모든 난임부부에게 시술비를 지원하고 있다.<sup>2</sup> 난임부부 지원사업을 통해 살펴본 지원대상자들의 난임 원인을 보면 인공수정의 경우 원인불명 77.1%, 기타 9.4%, 남성요인 9.3%, 자궁내막증 3.1%, 남성요인 및 기타요인 0.7%이었고, 제외수정의 경우 난임원인은 원인불명이 51.8%, 난관요인 25.4%, 남성요인 10.0%, 배란요인 9.8%, 복강요인 5.3%순으로 나타났다.<sup>3</sup> 여러 보고자들에 따르면 임상적으로 난임의 원인은 여성 요인 30-40%,

남성 요인 30-40%, 원인 불명 10-30%로 원인 불명이 가장 낮게 나타난다.<sup>18,19,20</sup> 이에 저자들은 국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 우리나라 난임 여성 환자들의 난임 연관인자(infertility associated factors)들을 분석해보고자 하였다.

2006년 1월부터 2015년 12월 31일까지 자격기준 난임(N97, N46)으로 진단 받은 연령 25세부터 49세 841668명을 연구 대상으로 선정하였다. 국민건강보험 맞춤형 자료에는 자격(ICD 코드), 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 요양기관 정보 등이 개제 되어 있다. 난임으로 진단받은 연구 대상자 841668명에서 여성 난임의 임상적 연관 인자로 알려져 있는 터너증후군(Z15, Z16, Q96), 다낭성난소증후군(E282), 조기난소부전(E283), 고프로락틴혈증(E221), 갑상선기능저하증(E03), 갑상선기능항진증(E05), 당뇨(E1), 무월경(N91), 자궁근종(D25) 선근증(N800) 자궁내 유착(N856), 자궁내막폴립(N84), 자궁내막증식증(N85), 자궁외임신(O009), 난관 수종(N701), 난관농양(N709), 난소낭종(N83), 자궁내막증(N801-809), 자궁경부상피내암(N879), 자궁경부이형성증(D06), 매독(A74), 클라미디아(A5), 골반염(N73), 유방암(C50), 갑상선암(C73), 위암(C16), 우울증(F32-34) 및 기타 정신질환(F00-99)의 분포를 분석하였다. 난임의 임상적 연관 인자들의 진단은 난임 진단 이전에 등록된 경우로 제한하여 전후 관계를 명확히 하였다.

여성 난임환자의 임상적 연관 인자들의 분석 결과 배란 요인으로는 무월경(N91, 19.11%), 갑상선기능저하증(E03, 6.01%), 갑상선기능항진증(E05, 4.64%), 당뇨(E1, 3.90%) 다낭성난소증후군(E282, 3.67%)등이 있는 것으로 확인 되었고, 이는 전체 여성 난임 환자의 39.18%를 차지하였다. 자궁 요인으로는 근종(D25, 6.65%)이 가장 높은 비율을 차지하였고, 그 다음으로 폴립(N84, 4.08%), 선근증(N800, 1.63%), 자궁내막증식증(N859, 0.9%), 습관성유산(N96, 0.70%) 등이 확인 되었다. 복강 요인으로는 난소 낭종(N83, 5.7%)과 자궁내막증(N801-9, 3.68%)이 확인 되었다. 난관 요인으로는 클라미디아(A5), 매독(A74), 골반염(N73)등 염증 관련이 23.91%로 확인 되었고, 자궁외 임신(O00, 1.75%), 난관 염증(N70, 0.52%)도 확인 되었다. 여성 난임 환자의 0.76%에서 유방암(C50), 갑상선암(C3), 위암(C16)이 동반되었고, 정신과적 진단을 받은 환자도 26.61%로 나타났다.

연구 결과에서 나타났듯이 난임으로 진단 받은 여성 환자들은 난임 연관인자로 알려져 있는 질환들이 동반된 경우가 많았다. 질환의 동반 유무가 질환의 난임 원인 인자로서의

역할을 의미한다고 볼 수는 없지만, 난임 자체가 한 가지 원인으로 유발되는 질환이 아닌 만큼, 동반 질환의 유무를 파악하여 이에 대한 적절한 치료를 선행하고 불필요한 보조생식 기술을 지양하는 것이 근거 중심의 난임 치료임은 의심할 여지가 없다고 하겠다. 또한 난임의 원인을 임상적 질환에 의한 것으로만 국한하지 말고, 환경 오염, 흡연, 음주 등의 환경 요인과의 연관성에 대한 연구 또한 필요함이 대두되고 있는 바이다.<sup>21,22</sup>

국민건강보험 맞춤형 자료에서는 확인할 수 없는 체질량지수, 거주지, 소득수준의 추가 정보 확인을 위하여 여성 난임환자 841,668명 중 국가건강검진을 받은 645,425명을 대상으로 임신 성공에 미치는 인구사회학적 및 임상적 난임 연관 인자들을 분석하였다. 분석된 난임 연관 인자들은 환자의 연령, 임신과거력, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 거주지(서울, 광역시, 그 이외 지역), 소득수준, 자궁근종, 자궁내막용종, 자궁내막증식증, 자궁경부이형성증, 자궁내막증, 다낭성난소 증후군, 우울증의 여부였다. 임신 성공은 출산관련행위 청구 코드인 R코드를 기준으로 하였다. 이 자료를 바탕으로 nomogram 분석을 통해 각 연관 인자들을 점수화를 시켜 이들이 출산에 미치는 예측모형을 만들어 보고자 하였다.

난임 환자와 연령과의 연관성 확인을 위해 과거에 임신한 경험을 보정한 후 연령효과를 살펴보았다. 25세에서 29세 연령 그룹의 출산관련성을 1로 설정하면 40세에서 44세까지의 연령그룹에서 출산확률은 0.559배(95% CI: 0.542~0.576)로 급격히 낮아지는 추세를 보였고 45세에서 49세 연령그룹도 마찬가지로 0.106배(95% CI: 0.091~0.122)로 낮아지는 경향을 보였다. Menken등은 피임하지 않은 부부들의 임신 및 출산 연구에서, 출산율 감소와 가장 관련이 있는 인자는 여성의 나이라고 보고하였다.<sup>17</sup> 30대 연령그룹에서 20대보다 출산확률이 높게 나타나는 것은 체외수정 등의 임신 시도율이 20대보다 높게 나타나기 때문인 것으로 보인다. 본 연구의 한계점은 국민건강보험 자료에 포함되어 있지 않은 비급여 항목에 대한 분석이 배제된 점이다. 그럼에도 불구하고, 특정 기관이나 특정 지역에 치우치지 않은 대규모 연구 대상자를 선정하여 시행했다는 것에 의의를 두는 바 이다.

광역시의 경우 0.983배(95% CI: 0.969~0.998)로 서울지역보다 출산비율이 낮았고 시,도의 경우 0.954배(95% CI: 0.943~0.969)로 역시 서울지역보다 낮은 출산 확률을 보이는 것으로 나타났다. 결과적으로 서울지역이 기타 광역시, 시,도 지역의

난임환자들보다 출산확률이 높은 것으로 나타났는데 이는 의료서비스가 기타 지역보다 밀집되어 있고 의료의 다양성 및 접근성 또한 높아, 다른 지역보다 많은 의료 서비스의 기회를 가질 수 있어 출산 확률 또한 높게 나타나는 것으로 보인다.

난임 환자의 경제적 상태와 출산과의 관련성을 살펴보면 소득이 낮은 그룹의 출산을 1 기준으로 보았을 때 소득이 중간그룹인 경우 출산확률이 1.202(95% CI:1.184~1.220)배 높았고 소득이 상위인 그룹의 경우 출산확률이 1.412(95% CI:1.395~1.429)배 높은 것으로 나타났다. 결과적으로 소득수준이 높아질수록 출산비율도 더 높아지는 것을 알 수 있다. 난임 환자의 경우 체외수정 등의 임신 시도에 고액의 비용이 들어가는 점을 감안할 때 소득이 높을수록 임신 시도를 더 많이 해볼 수 있고 저소득층의 경우 경제적 부담으로 기회가 적어질 가능성이 많으며 출산이후의 양육비 부담도 고려 조건이었을 것으로 생각된다.

교정 가능한 원인들을 살펴 볼 때 대부분 적극적인 원인 제거 (수술) 치료는 오히려 임신에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 관찰되었는데, 이것은 모든 경우에 있어 수술적인 치료가 임신률을 반드시 높이지는 않기 때문에 환자 상태의 개별화에 따른 신중한 치료가 임신 성공에 있어 중요한 선택이라고 해석할 수 있다.

근종의 경우 개수, 위치, 크기 등 영향을 주는 인지들에 따른 수술 방법과 수술 후유가 반영되는 추가 분석을 통해 자궁근종수술에 의한 임신 증대 효과를 구별해 볼 필요가 있겠다. 자궁내막 용종 및 증식증의 경우도 마찬가지로 수술적 치료는 내막 손상이라는 관점에서 생각해 볼 때 조심스런 접근이 필요시 된다고 하겠다. 자궁내막증의 경우 관심과 치료가 지속되지 않으면 재발을 잘하는 특성상, 수술만 한 환자들에 있어서 잦은 재발로 인한 난소 기능 저하 및 유착 등의 발생으로 말미암아, 수술 후 약물 치료를 동반한 그룹에서 출산율이 더 높게 보고되었을 것으로 생각된다. 환자 개개인의 의무기록을 확인한 연구가 아니었기 때문에, 자궁내막증의 중증도, 자궁선근증의 동반 유무에 따른 차이를 확인할 수 없었던 점은 본 연구의 또 다른 제한점이라 하겠다. 자궁 내막증을 제외한 난소 낭종의 경우 수술적 제거가 임신 성공에 도움이 된 것으로 확인 되었다. 이 경우에 있어서도 낭종의 크기, 악성도 등 개별화에 따른 적절한 수술 결정이 요구되어지는 바 이다.

배란 장애에 의한 난임의 주 원인 질환인 다낭성난소증후군은 희발월경/무월경, 남성호르몬 과다의 임상적/생화학적 검사 결과, 초음파 소견 중 2가지를 충족할 때

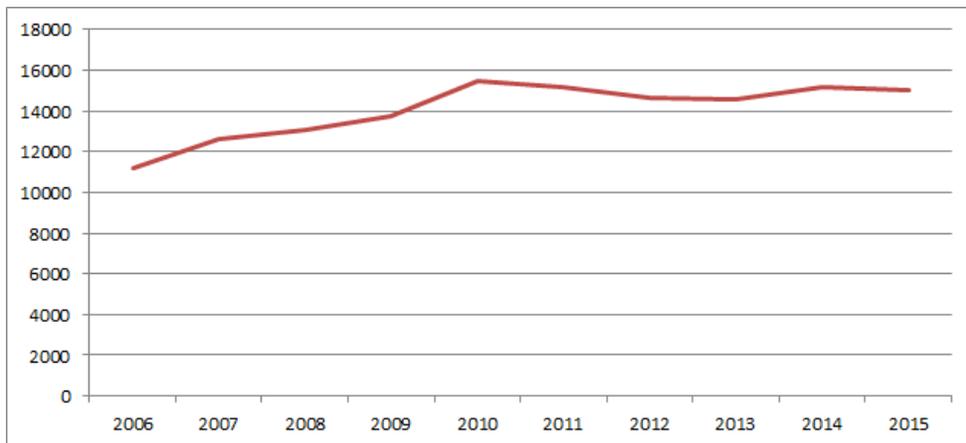
진단되는데, 지속적인 에스트로겐에 노출에 의해 자궁내막증식증 또는 자궁내막암의 발생 위험도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>11,12</sup>

다낭성난소증후군은 하나의 혈액 검사나 영상촬영검사를 통하여 진단되는 질환이 아니기 때문에, 위의 진단 기준을 적용한다고 하더라도 유병률에는 보고자들마다 차이가 있다. 그러나 표에서 보듯이 2006년부터 2015년까지의 진단코드 E283으로 진료 받은 환자들은 꾸준한 증가 추세를 보이고 있다.

<표 4-1> 다낭성 난소 증후군 환자 추이

year	빈도	백분율
2006	11179	7.94
2007	12631	8.97
2008	13097	9.30
2009	13731	9.74
2010	15504	11.01
2011	15181	10.78
2012	14663	10.42
2013	14567	10.35
2014	15196	10.79
2015	15044	10.69

출처: 국민건강보험 청구자료



[그림 4-3] 다낭성 난소 증후군 환자 추이 (출처: 국민건강보험 청구자료)

본 연구에서는 난임으로 진단받은 841,668명 중, 난임으로 진단 받기 전 2007년부터 2012년까지 다낭성난소 증후군으로 진단받고 건강검진을 시행하여 체질량지수 정보가

확보된 12754명을 실험군으로 지정하였다. 실험군에 대한 대조군으로는 연령과 체질량지수를 매칭변수로 하여 난임 환자 중 다낭성난소 증후군을 진단받지 않은 63770명을 선정하였다(1:5 매칭). 후향적 코호트 분석 방법을 이용하여 이들을 대상으로 다낭성 난소증후군 진단여부에 따라 2016년까지 추적 관찰하였을 때 당뇨, 정신과적 질환, 자궁외임신, 유산, 난소과자극증후군, 자궁내막용종, 자궁내막증식증, 무월경, 자궁내막암의 발생위험률을 분석해보았다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명과 다낭성 난소증후군이 아닌 난임환자 63770명의 추적 관찰 결과, 다낭성 난소증후군 난임환자에서 당뇨(E10-14) 발생 위험도가 2.444배(95% CI: 2.21~2.702), 난소과자극증후군(N98)의 발생 위험도가 2.202배(95% CI: 1.965~2.467), 자궁내막증식증으로(N850, N859)으로 진단받고 자궁내막소파술(R4241, R4521) 시술 발생 위험도가 2.15배(95% CI: 1.856~2.490), 자궁내막암(C541) 발생위험도가 2.549배 (95% CI: 1.592~4.081) 증가함을 확인할 수 있었다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 정신과적 질환(F00-99)으로 진료받은 환자는 4483명(35.15%)이었고, 대조군 63770명중 21330명(33.45%)이었다. 난임 환자 중 정신과적 질환이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 1.065(95% CI: 1.020~1.112)배 높았다. 다낭성 난소증후군 환자들의 혈중 고안드로겐혈증이 이론적으로 정신과 질환 발현과 관계가 있다는 보고들이 있으나, 실제 혈액 수치를 비교하여 의미 있는 결과를 도출한 보고는 아직까지 없는 상태이다.<sup>23,24,25</sup> 타 연구와 비교할 때 본 연구에서 다낭성난소증후군 환자에서 우울증 발생 위험도가 낮게 나타난 것은, 난임을 진단 받은 환자라는 대 전제 하에서 연구가 진행되었고, 단순히 연관성이 아닌(odd ratio) 질환의 발생 위험도(hazard ratio)를 산출해 내었기 때문이라고 생각한다. 또한 환자의 특성과 관련하여 기혼여부, 고용상태, 여드름과 다모증 등의 고안드로겐혈증 관련 임상증상 등 보다 자세한 환자의 상태를 실제 의무기록으로 확인할 수 있었다면 보다 의미 있는 연구가 되었으리라는 아쉬움도 있다.

다낭성 난소증후군 난임환자 12574명 중 추적 관찰 기간 동안 자궁내막암(C541)으로 진단 받은 환자는 30명(0.24%)이었고, 대조군 63770명중 65명(0.1%)이었다. 난임

환자 중 자궁내막암이 발생할 위험도는 다낭성 난소증후군을 진단받지 않은 난임환자들에 비해 다낭성 난소증후군 난임 환자에서 2.549(95% CI: 1.592~4.081)배 높았다. 제한된 소퇴성 출혈에 의한 고에스트로겐 환경에서 자궁내막증식증 및 자궁내막암의 발생 빈도가 높다는 보고는 있었지만<sup>26,27</sup>, 본 연구가 2007년부터 2012년 사이에 진단 받은 다낭성난소증후군 환자를 2016년까지 관찰한 결과이기에, 짧았던 관찰 기간에 비하여 자궁내막암의 발생 위험도는 매우 높게 나타난 것이라 하겠다. 또한 자궁내막암의 일반적 호발 연령이 폐경 이후인 60대 여성인 점을 감안할 때, 추적 관찰 기간이 길어지면 자궁내막암의 발생 위험도는 더 높아질 것으로 예상된다. 따라서 다낭성난소증후군 난임환자는 난임 치료 종료 후에도 자궁내막암의 조기 진단 및 치료에 대한 추가적 지원 방안이 필요하다고 하겠다.

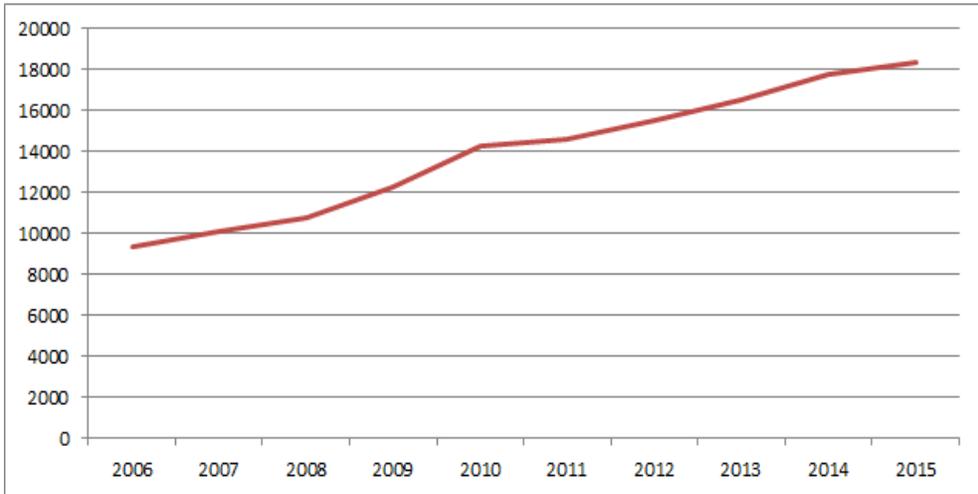
난임으로 진단받은 841,668명 중, 난임으로 진단 받기 전 2007년부터 2012년까지 자궁내막증으로 진단받고 건강검진을 시행하여 체질량지수 정보가 확보된 14147명을 실험군으로 지정하였다. 실험군에 대한 대조군으로는 연령과 체질량지수를 매칭변수로 하여 난임 환자 중 자궁내막증을 진단받지 않은 70735명을 선정하였다(1:5 매칭). 이들을 대상으로 자궁내막증 진단여부에 따라 2016년까지 추적 관찰하였을 때 우울증, 불안증, 출산, 자궁외 임신, 유산, 조기난소부전, 난소암의 발생위험률을 분석해보았다.

국민건강보험 청구자료에 자궁내막증(N801-9)로 진료 받은 환자들의 분포는 2006년부터 2015년까지의 기록을 볼 때, 표에서 명시된 것처럼 꾸준히 증가하는 양상을 보이고 있다.

<표 4-2> 자궁내막증 환자의 추이

year	빈도	백분율
2006	9329	6.69
2007	10129	7.26
2008	10794	7.73
2009	12245	8.77
2010	14251	10.21
2011	14640	10.49
2012	15501	11.11
2013	16514	11.83
2014	17771	12.73
2015	18376	13.17

출처: 국민건강보험 청구자료



[그림 4-4] 자궁내막증 환자 추이(출처: 국민건강보험 청구자료)

자궁내막증 난임환자 14147명과 연령 및 체질량지수를 보정한 자궁내막증이 아닌 난임환자 70735명의 추적 관찰 결과, 자궁내막증 난임환자에서 우울증 진단 및 입원의 발생 위험도가 1.309배(95% CI: 1.080-1.568), 조기난소부전의 발생 위험도가 2.577배(95% CI: 2.18-2.999), 난소암 발생 위험도가 4.039배(95% CI: 3.812-4.872) 증가함을 확인할 수 있었다.

자궁내막증은 에스트로겐 의존성의 만성 염증성 질환으로 분류되나, 침윤성, 억제되지 않는 세포 분열, 혈관 형성(angiogenesis), 제한된 세포자멸(apoptosis)등의 특징이 악성 종양의 그것과 유사한 양상을 보이는 것으로 알려져 있으며, 난소암과의 연관성에 대한 보고가 이어지고 있다.<sup>13,14,28,29,30</sup> 본 연구에서도 비교적 짧은 추적 기간임에도 불구하고 난소암 발생 위험도가 매우 높게 나타났으며, 이는 난임 치료 종료 후에도 자궁내막증 환자에 대한 추가적인 지원 방안이 필요함을 나타내는 것이라 하겠다.

# 제5장

## 결론 및 정책제언

## 제5장 결론 및 정책제언

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 2006년 1월부터 2015년 12월 31일까지 자격기준 난임(N97, N46)으로 진단받은 25세부터 49세 여성 841668명을 대상으로 시행된 바, 특정 기관이나 지역에 치우치지 않은 전 국민을 대상으로 한 대표성을 갖고 진행한 연구였다.

여성 난임환자의 임상적 연관 인자들의 분석 결과 배란 요인으로는 무월경(N91, 19.11%), 갑상선기능저하증(E03, 6.01%), 갑상선기능항진증(E05, 4.64%), 당뇨(E1, 3.90%) 다낭성난소증후군(E282, 3.67%)등이 있는 것으로 확인 되었고, 이는 전체 여성 난임 환자의 39.18%를 차지하였다. 자궁 요인으로는 근종(D25, 6.65%)이 가장 높은 비율을 차지하였고, 그 다음으로 폴립(N84, 4.08%), 선근증(N800, 1.63%), 자궁내막증식증(N859, 0.9%), 습관성유산(N96, 0.70%)등이 확인 되었다. 복강 요인으로는 난소 낭종(N83, 5.7%)과 자궁내막증(N801-9, 3.68%)이 확인 되었다. 난관 요인으로는 클라미디아(A5), 매독(A74), 골반염(N73)등 염증 관련이 23.91%로 확인 되었고, 자궁외 임신(O00, 1.75%), 난관 염증(N70, 0.52%)도 확인 되었다. 여성 난임 환자에서 난임 연관 인자들이 동반됨이 확인된 바, 난임 치료는 난임의 원인에 근거하여 이루어져야 할 것으로 생각되는 바이다.

난임 환자의 출산과 연관되는 인자는 여성의 과거 임신력과 40세 이하의 나이로 확인 되었다. 이에 적극적인 사회적 캠페인을 통하여 초산 연령의 중요함을 알리고, 난임으로 진단되었을 때 연령을 고려한 치료가 시행되어야 할 것이다.

다낭성난소증후군 난임 환자에서 추적 관찰 기간 동안 당뇨, 자궁내막증식증, 자궁내막암의 발생 위험도가 높게 확인되었고, 자궁내막증의 경우에는 우울증, 조기난소부전, 난소암의 발생 위험도가 높게 나타나는 바, 난임 치료 후에도 난임의

원인 질환별로 환자들에 대한 조기 진단 및 치료 등의 추가적 지원 방안이 고려되어야 할 것이다.

참고문헌

## 참고문헌

1. 통계청 2017 인구 총 조사
2. 복지부 모자보건사업 2016
3. 황나미, 채수미, 장인순 (2016) 2015도 난임부부 지원사업 결과분석 및 평가, 한국보건사회연구원
4. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology, Fertility Clinic Success Rates Report;2012.
5. Schuler S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. Arch gynecol Obstet. 2013;287:1187-204
6. Venn A, Healy D, McLachlan R. Cancer risk associated with the diagnosis of infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:343-67
7. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor—a review. Placenta. 2008;29 suppl B:169-77
8. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20:748-58
9. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, Guo SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:623-8
10. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. Br J Cancer. 2014;110:1878-90

11. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynecological cancer: a systematic review. *Reprod Bio,ed Oline*. 2009;19:398–405
12. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:384–93
13. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14:5367–79
14. Siufi Neto J, Kho RM, Siufi DF, Baracat EC, Anderson KS. Cellular, histologic, and molecular changes associated with endometriosis and ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:55–63
15. OECD 2015 출산율 자료
16. 2014까지 난임 증가 통계
17. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389–95
18. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and Treatment for Unexplained Infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 suppl):S111–4
19. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and Management of Unexplained Infertility: An update. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003;267(4):177–188
20. Isaksson R, Tiitinen A. Present Concept of Unexplained Infertility. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:278–90
21. Macaluso M, Wright-Schnapp T, Cahndra A, Johnson R. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril* 2010;93:16–22

22. Homan GF, Davies M. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human Reproduction Update* 2007;13(3):209–223
23. Cesta CE, Mansson M, Palm C, Lichtenstein P. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2016;73:196–203
24. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:765–771
25. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom med* 2004;66:356–62
26. Hart R, Doherty D. The Potential implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:911–919
27. Liat LG, Jaron R, Liraz O, Tzvia B, Shlomo M, Bruno L. Are Infertility Treatments a Potential Risk Factor for Cancer Development? Perspective of 30 years of follow up. *Gynecological Endocrinology* 2012;28:809–814
28. Buis CC, van Leeuwen FE, Mooij TM, Burger CW. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:3358–69
29. Pearce CL, Templeman C, Rossing mA, Lee A et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385–94
30. Kwaskoff M, Mu F, Terry K, Harris H, Poole E, Farland L, Missmer S. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Human Reproduction Update* 2015;21(4):500–16

연구보고서 2017-20-024

## **난임의 임상적 원인과 지원 방안에 대한 제안 연구**

---

<b>발행일</b>	2017년 12월 30일
<b>발행인</b>	강중구
<b>편집인</b>	장호열
<b>발행처</b>	국민건강보험공단 일산병원 연구소
<b>주소</b>	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
<b>전화</b>	031) 900-6982~6987
<b>팩스</b>	031) 900-6999
<b>인쇄처</b>	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](http://www.nhimc.or.kr)

## 2017 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