

연구보고서 2018-20-017

www.nhimc.or.kr

# 가임기 여성에서 다낭성난소증후군의 관리와 예방을 위한 코호트 연구

정재은 · 서종욱 · 박해용  
김연경 · 윤아라

# NHIS

2018 NHIS Ilsan Hospital  
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

연구보고서

2018-20-017

# 가임기 여성에서 다낭성난소증후군의 관리와 예방을 위한 코호트 연구

정재은 · 서종욱 · 박해용 · 김연경 · 윤아라



국민건강보험 일산병원 연구소



## 머리말

저출산 고령화로 인한 급격한 인구구조의 변화가 사회문제로 대두되고 있는 가운데, 정부는 저출산 위기 극복을 위한 다양한 노력을 도모하고 있다. 저출산의 원인은 출산 자체를 기피하는 데서 찾을 수도 있지만, 임신을 간절히 원함에도 불구하고 임신에 어려움을 겪는 난임 환자의 증가 또한 주목해야 할 부분이라 하겠다. 난임의 원인은 산모의 고령화, 자궁 근종 등의 해부학적 문제 및 호르몬 이상에 의한 배란장애 등으로 분류된다. 저자들은 2017년 진행한 ‘난임의 임상적 원인과 지원 방안에 대한 제안 연구’를 통하여 841,668명의 난임 환자를 분석한 결과 난임환자의 39.2%에서 다낭성난소증후군이 동반 진단명으로 등재되었음을 확인한 바 있다.

다낭성난소증후군은 배란장애에 의한 생리불순, 임상적 및 혈액 검사에서의 남성화 소견, 초음파에서의 특징적 소견 중 2가지 이상을 충족할 때 진단되는 질환으로, 그 유병률은 약 5-10%에 이른다. 다낭성난소증후군은 20대 및 30대에는 생리불순, 남성화, 난임이 문제가 되고, 40대 이상에서는 대사성 질환 및 악성종양의 발현과 관계가 있는 바, 여성의 전 생애에 걸쳐서 지속적인 관리가 필요한 증후군이다. 따라서 저자들은 본 연구를 통하여 다낭성난소증후군 환자들에서 동반되는 다양한 질환의 발생위험도를 분석하여, 향후 이들의 관리 및 동반 질환 발생에 대한 예방을 도모하고자 하였다.

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 .....	7
제1절 연구의 배경 .....	9
제2절 연구의 목적 .....	12
제2장 연구내용 및 방법 .....	13
제1절 연구 자료 및 정의 .....	15
제2절 분석 방법 .....	17
제3장 연구 결과 .....	21
제1절 PCOS와 nonPCOS의 임상적 및 사회적 특징 .....	23
제2절 PCOS에서 제2형당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환의 발생위험도 .....	24
제3절 임신관련 질환의 발현 .....	27
제4절 암 관련 질환 발생위험도 .....	29
제5절 우울증, 천식, 수면무호흡증의 발생위험도 .....	32
제4장 고찰 .....	37
제5장 결론 및 제언 .....	45
참고문헌 .....	49
부록 .....	55

## 표목차

<표 1-1> 가임연령 여성인구 및 다낭성난소증후군 신환 발병의 추이 .....	10
<표 2-1> 연구대상자, 비교대상자, 제외대상자, 주요변수, 분석방법에 대한 정리 ...	15
<표 2-2> 결과변수의 분류 .....	16
<표 3-1> PCOS와 nonPCOS의 임상적 및 사회적 특징 .....	23
<표 3-2> PCOS와 nonPCOS의 BMI 분포 .....	24
<표 3-3> 다낭성난소증후군에서 제2형당뇨, 심혈관질환, 뇌혈관질환의 발생위험도 ..	25
<표 3-4> 다낭성난소증후군에서 제2형당뇨발생의 발병 연령 및 소요 기간 분석 ..	25
<표 3-5> PCOS와 nonPCOS에서 BMI에 따른 질환발병위험도 .....	26
<표 3-6> PCOS군 내에서 BMI에 따른 질환발생위험도 .....	27
<표 3-7> PCOS에서 임신 관련 질환의 발생위험도 .....	27
<표 3-8> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 난임 발생위험도 .....	28
<표 3-9> BMI에 따른 PCOS군 내에서의 난임 발생위험도 .....	28
<표 3-10> PCOS에서 암 관련 질환의 발생위험도 .....	29
<표 3-11> 다낭성난소증후군에서의 자궁내막암의 발병연령 및 소요기간 .....	30
<표 3-12> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막암 발생위험도 .....	30
<표 3-13> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 난소암 발생위험도 .....	31
<표 3-14> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 유방암 발생위험도 .....	31
<표 3-15> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막용종 발생위험도 .....	31
<표 3-16> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막증식증 발생위험도 ...	32
<표 3-17> PCOS에서 천식, 수면무호흡증, 우울증, 기타 정신 질환의 발생위험도	32
<표 3-18> Asthma J45-46 .....	33

<표 3-19> Non obstructive sleep apnea G47 .....	33
<표 3-20> Depression (F32-F39 & 입원) .....	33
<표 3-21> Mental and behavioral disorders (F00-F99) .....	34
<표 3-22> 다낭성난소증후군에서의 우울증 및 우울증으로 입원한 경우의 발병연령 및 소요기간 .....	34

## 그림목차

[그림 1-1] 당뇨병성난소증후군의 여성 생애 주기별 임상증상 .....	10
[그림 1-2] 가임연령 여성인구 및 당뇨병성난소증후군 발병의 추이 .....	11
[그림 2-1] 연구방법의 개요 .....	16
[그림 2-2] 중도 탈락 유형 .....	18
[그림 3-1] 당뇨병성난소증후군에서의 제2형당뇨병 발생에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선 ..	25
[그림 3-2] 당뇨병성난소증후군에서 난임 발생에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선 .....	29
[그림 3-3] 당뇨병성난소증후군에서 우울증에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선 .....	35
[그림 3-4] 당뇨병성난소증후군에서의 다양한 질병의 발생위험도 분석 .....	35

요약





## 요약

### 1. 연구 배경

다낭성난소증후군은 배란장애에 의한 생리불순, 임상적 및 혈액 검사에서의 남성화 소견, 초음파에서의 특징적 소견 중 2가지 이상을 충족할 때 진단되는 질환으로, 10대 및 20대 여성에서는 무월경, 여드름, 다모증을, 30대와 40대 여성에서는 배란장애에 의한 난임을, 40대 이상에서는 제2형 당뇨 및 자궁내막암의 발병 등, 여성의 일생 동안 다양한 질환 발병과 연관되는 것으로 보고되고 있고, 특히 질환 발현에 있어서 비만도가 중요한 매개변수로 작용한다고 알려져 있다.

우리나라의 경우 2007년부터 2010년 동안 가임연령 여성 인구는 13,579,299명에서 13,346,797명으로 감소한 반면, 다낭성난소증후군의 신환 발생은 인구 10만명당 76.2명에서 123.0명으로 증가하는 추세이다.

우리나라 여성은 상대적으로 비만율이 낮고, 다낭성난소증후군에서의 동반 질환 발병은 인종적 특성이 있으며, 현재까지의 우리나라 다낭성난소증후군을 대상으로 한 연구는 발병연관인자를 결과변수로 한 단면적 연구가 대부분이다.

### 2. 연구의 목적

인구 기반 코호트를 이용한 종적 연구를 통하여 우리나라 다낭성난소증후군에서의 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막암, 우울증 등 다양한 질환의 발생위험도를 도출한다.

다낭성난소증후군에서의 질환 발현에는 비만도가 중요 변수로 작용하는 것으로 보고되는 바, 비만도를 4개 그룹으로 분류하여 비만도에 따른 질환발생위험도를 분석한다 분석내용을 기반으로 우리나라 다낭성난소증후군 여성의 향후 관리 및 예방을 위한 정책 제언을 도모한다.

### 3. 연구 결과

국민건강보험 맞춤형 자료를 이용하여 2007년 1월부터 2010년 12월까지 자격기준 다낭성난소증후군(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS, ICD10 code E282)으로 진단 받은 연령 20세부터 45세 26251명과 연령매칭 한 대조군(nonPCOS) 131420명을 대상으로, 후향적코호트 연구 기법(retrospective cohort study)을 이용하여, 2016년 12월까지의 추적 관찰 기간 동안 다양한 질환의 발생위험도(Hazard ratio, HR)를 분석하였다.

체질량지수(Body Mass Index, BMI kg/m<sup>2</sup>) 보정 후 다낭성난소증후군 환자에서의 제2형당뇨병 발생위험도가 1.968(HR 1.968, 95%CI 1.886-2.053), 난임 4.504(HR 4.504, 95%CI 4.378-4.633), 자궁내막암 10.03(HR 10.028, 95%CI 6.802-14.785)으로 증가됨을 확인하였다.

BMI 구간에 따른 질환발생위험도 분석 결과, 다낭성난소증후군에서 제2형당뇨병의 발생위험도는 BMIkg/m<sup>2</sup><18.5에서 1.761(HR 1.761, 95%CI 1.512-2.052), BMI≥30에서 3.003(HR 3.003, 95%CI 2.615-3.449)로 확인된 바, BMI 증가에 따른 제2형당뇨병 발생위험도의 증가를 확인하였다. 자궁내막증식증, 자궁내막암, 난임에서도 BMI 증가에 따른 질환발생위험도의 증가를 확인할 수 있었다.

BMI 보정 후 다낭성난소증후군에서 심혈관질환 1.302(HR1.302 94%CI1.197-1.417), 자궁외임신 1.664(HR 1.664, 95%CI 1.566-1.768), 난소암 1.7678(HR 1.678, 95%CI 1.429-1.970), 유방암 1.641(HR 1.641, 95%CI 1.324-2.033), 수면무호흡증 1.522(HR 1.522, 95%CI 1.448-1.600), 우울증으로 입원 1.576(HR 1.576, 95%CI 1.335-1.860) 증가되었고 통계적으로 유의함이 확인되었다.

### 3. 결론 및 제언

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 청구자료를 이용하여 우리나라의 다낭성난소증후군 환자 26251례를 연구대상으로 하고, 연령 매칭한 131480례의 대조군을 선정하여, 다양한 질환의 발생위험도를 분석한 인구 기반의 대규모 코호트 연구이다. 다낭성난소증후군 관련 연구에서 가장 중요한 교란변수로 작용하는 체질량지수를 비롯하여 공복혈당, 총콜

레스테롤 등의 혈액 검사 결과와 흡연 및 소득 수준 등의 교란변수를 보정하고, 결과변수 설정에 있어 질병발생 관련 연관인자가 아닌 질병 발생 자체를 보았다는데 연구의 의의가 있다고 하겠다.

다낭성난소증후군은 진단 당시에는 생리불순 및 여드름이나 다모증에 대한 산부인과와 피부과에서의 대증적 치료를 필요로 하지만, 본 연구의 결과에서 확인할 수 있었던 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막암, 우울증 등 여러 질환의 발생위험도가 높은 바, 여성의 생애 전반에 걸쳐서 발생 가능한 동반 질환의 관리를 위한 산부인과, 내분비내과, 정신과 등의 협진체계의 필요성을 확인할 수 있었다.

체질량지수의 증가와 맞물려 질환발생위험도가 함께 증가하는 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막용종 및 증식증, 자궁내막암, 수면무호흡증, 우울증을 포함한 정신질환의 예방을 위한 적정 체질량지수 유지의 중요성이 강조되는 바이다.



# 제 1 장

## 서 론

제1절 연구의 배경	9
제2절 연구의 목적	12

---



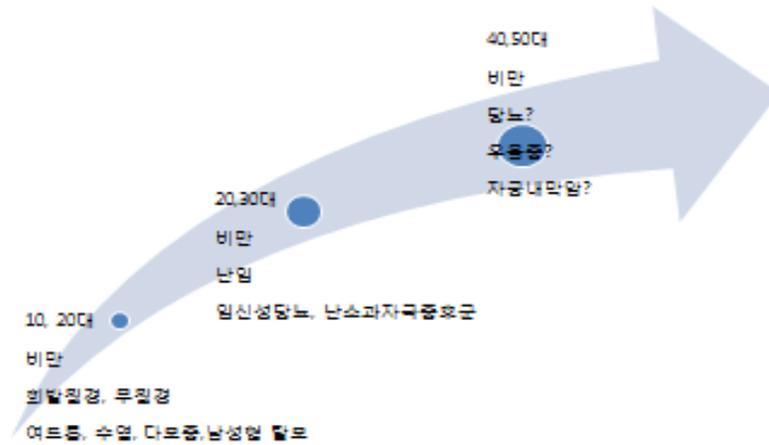
# 제1장 서론

## 제1절 연구의 배경

다낭성난소증후군은 희발월경 및 무월경, 임상적 및 생화학적 남성화조건, 초음파의 특징적 소견의 3가지 중 2가지 조건을 만족하며 선천적부신과형성증(Congenital adrenal hyperplasia), 안드로겐형성종양, 쿠싱증후군이 배제될 때 진단되는 증후군이다.<sup>1,2</sup> 이 진단 기준은 2003년 네덜란드 로테르담에서 미국 생식의학회(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)와 유럽 생식의학회(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)가 공동으로 합의하여 도출한 것으로, 현재까지 다낭성난소증후군의 진료 및 연구에 있어서 가장 많이 활용되는 기준이다. 미국 생식의학회와 유럽 생식의학회의의 공동모임(ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group)은 2004년 다낭성난소증후군의 진단 기준 발표에 이어 2008년에는 다낭성난소증후군 환자에서의 난임의 진료에 대한 공통의견을 발표하였고,<sup>3,4</sup> 2012년에는 다낭성난소증후군 환자에서 동반 발생하여 삶의 질에 영향을 주는 여러 질환에 대한 공통의견을 개진하면서 질환발생위험도를 산출한 종적연구의 필요성을 제기하였다.<sup>5,6</sup>

인슐린내성 및 고안드로겐혈증이 다낭성난소증후군의 병태생리학적 기전으로 알려져 있는데, 10대 및 20대 여성에서는 무월경, 여드름, 다모증을, 30대와 40대 여성에서는 배란장애에 의한 난임을, 40대 이상에서는 제2형 당뇨 및 자궁내막암의 발병 등, 여성의 일생 동안 다양한 질환 발병과 연관되는 것으로 보고되고 있다.<sup>7,8</sup>(그림1-1)

## 다낭성난소증후군의 여성 생애 주기별 임상증상

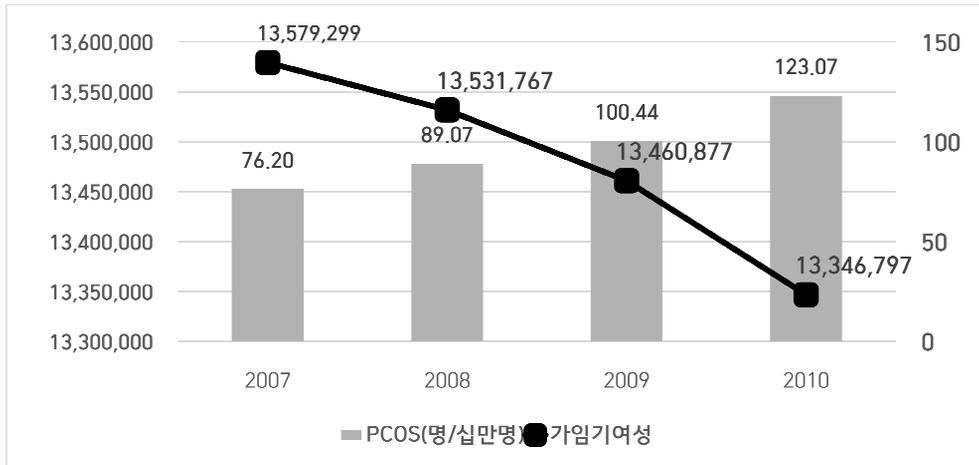


[그림 1-1] 다낭성난소증후군의 여성 생애 주기별 임상증상

2016년 발표된 국민건강보험 청구자료에 의하면, 2007년부터 2010년 동안 가입연령 여성 인구는 13,579,299명에서 13,346,797명으로 감소한 반면, 다낭성난소증후군의 신환 발생은 인구 10만명당 76.2명에서 123.0명으로 증가하는 추세를 확인할 수 있다. (표1-1, 그림1-2)

<표 1-1> 가입연령 여성인구 및 다낭성난소증후군 신환 발병의 추이

	2007	2008	2009	2010
가입여성	13,579,299	13,531,767	13,460,877	13,346,797
15 - 19세	1,539,263	1,579,662	1,614,483	1,648,470
20 - 24세	1,634,016	1,548,865	1,505,980	1,489,000
25 - 29세	1,957,996	1,973,735	1,938,744	1,847,775
30 - 34세	2,030,319	1,958,242	1,905,463	1,908,572
35 - 39세	2,253,058	2,246,169	2,220,229	2,171,434
40 - 44세	2,029,760	2,068,594	2,129,227	2,165,754
45 - 49세	2,134,888	2,156,501	2,146,753	2,115,794
PCOS	10347	12053	13520	16426
PCOS(십만명당)	76.1968669	89.0718887	100.439225	123.070726



[그림 1-2] 가임연령 여성인구 및 다낭성난소증후군 발병의 추이

1. 주민등록 연앙인구는 행정안전부에서 공표하는 연말기준 주민등록인구를 기초로 연앙(한 해의 중앙)개념으로 재 작성하여 제공되는 자료이다. (예시: 2014년 주민등록 연앙인구=2014/01/01과 2014/12/31 주민등록인구의 산술평균)
2. 평균인구의 개념으로 출산, 사망, 이동 등 각종 인구통태를 산출시 분모인구로 활용되는 개념이다.

우리나라 PCOS에 대한 대규모 연구로는 모두 865예의 PCOS에 대한 임상 및 혈액학적 특징을 단면적으로 분석한 다기관 협동 연구와 1062예의 다낭성난소증후군에서 인자분석(factor analysis)방법을 통한 대사성질환 및 임신 관련 질환의 발현에 동반되는 관련 인자를 분석한 연구 등이 있다.<sup>9,11</sup> 그러나 이들 연구들은 질환 발생의 종적 관계를 확인할 수 없는 단면 연구로, 다낭성난소증후군에서 발생위험도가 높은 질환의 유무를 판단하는데 한계가 있다.

가임연령에서의 다낭성난소증후군 환자가 증가하고 있으며, 인종적으로 상이하고 상대적으로 비만도가 낮은 우리나라 여성들의 특징을 고려한 인구기반 코호트를 이용한 대규모 연구가 진행된 적이 없는 바, 저자들은 본 연구를 통하여 우리나라 다낭성난소증후군 환자에서의 다양한 질환 발생위험도를 분석하여 향후 이들의 관리 및 예방을 도모하고자 하였다.

## 제2절 연구의 목적

인구 기반 코호트를 이용한 종적 연구를 통하여 우리나라 다낭성난소증후군에서의 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막암, 우울증 등 다양한 질환의 발생위험도를 도출한다.

PCOS환자의 질환 발현에는 비만도가 중요 변수로 작용하는 것으로 보고되는 바, 비만도를 4개 그룹으로 분류하여 비만도에 따른 질환발생위험도를 분석한다

분석내용을 기반으로 우리나라 다낭성난소증후군 여성의 향후 관리 및 예방을 위한 정책 제언을 도모한다.

# 제2장

## 연구내용 및 방법

제1절 연구 자료 및 정의	15
제2절 분석 방법	17

---



# 제2장 연구내용 및 방법

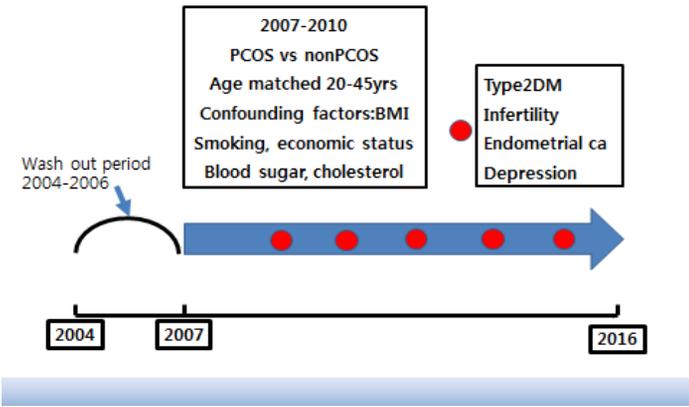
## 제1절 연구자료 및 정의

연구 자료로 활용한 국민건강보험 맞춤형 자료는 2007년 1월부터 2010년 12월 31일까지 자격기준으로 다낭성난소증후군(ICD10code E282)으로 진단받은 여성을 기준으로 2016년 12월 31일까지 청구자료를 받았다. 연구 대상자의 연령은 20세부터 45세로, 33,606명의 다낭성난소증후군 중 건강검진 자료가 있는 26,251명을 선정하였고, 연구 대상자와 비슷한 성향을 가진 성향점수를 이용하여 1:5로 매칭하여 다낭성난소증후군의 청구내역이 없는 대조군(nonPCOS) 131,480명을 선정하였다. (표2-1)

<표 2-1> 연구대상자, 비교대상자, 제외대상자, 주요변수, 분석방법에 대한 정리

구분	하위항목	세부항목	상세 기술내용
연구대상자	선택기준	연도	2007-2010
		상병, 변수명	PCOS E282 신규 발생자
		입원/외래	입원, 외래
		기타	여성, 20-45세 가입연령
비교대상자	선택기준	연도	2007-2010
		상병, 변수명	nonPCOS
		입원/외래	입원, 외래
		기타	여성, 20-45세 가입연령
제외대상자 Wash out	제외기준	연도	2004-2006
		상병, 변수명	Hazard ratio 표 참고
		입원, 외래	입원, 외래
		기타	20세 미만, 45세 이상
주요변수	관찰기간	관찰기간	2007-2016
	결과변수	주/부상병 기준	주부상병 5개
		상병, 변수명	Hazard ratio 표 참고
분석방법 retrospective cohort analysis Hazard ratio			가입기 연령의 PCOS환자에서 당뇨, 암, 임신관련질환의 발생위험도 분석

## 연구내용 및 방법



[그림 2-1] 연구방법의 개요

맞춤형 자료에 포함된 자료는 자격 및 사회경제적 정보, 병원이용 내역 및 건강검진결과, 요양기관 정보 등의 정보를 담고 있는 자료이다. 결과변수들은 다음과 같이 정의하였다. (표2-2)

<표 2-2> 결과변수의 분류

	OUTCOME
Metabolic consequences	Diabetes Mellitus(E10-E14, 약제★)
	Coronary Heart disease(I20-I25)
	Cerebrovascular disease(I60-I64, G45)
Reproductive consequences	Female infertility(N97)
	Ovarian Hyper-stimulation Syndrome(N98)
	Ectopic pregnancy(O00)
	Abortion(O02-O08)
Associated cancer risk	Endometrial cancer(C54)
	Cervical cancer(C53)
	Ovarian cancer(C56)
	Breast cancer(C50)
	Cancer(C)
Other associated diseases	Asthma(J45-J46)
	Non obstructive sleep apnea(G47)
	Depression(F32-F39)
	Depression(F32-F39, 약제◆)
	Depression(F32-F39, 입원)
	Mental and behavioral disorders(F00-F99)
	Polyp(N84)+R4241, 4521
Endometrial pathology (N850, N851, N852, N859)+R4241,4521	

★당뇨 관련 약제. 약제표는 별첨함, ◆우울증 관련 약제. 약제표는 별첨함

## 제2절 분석 방법

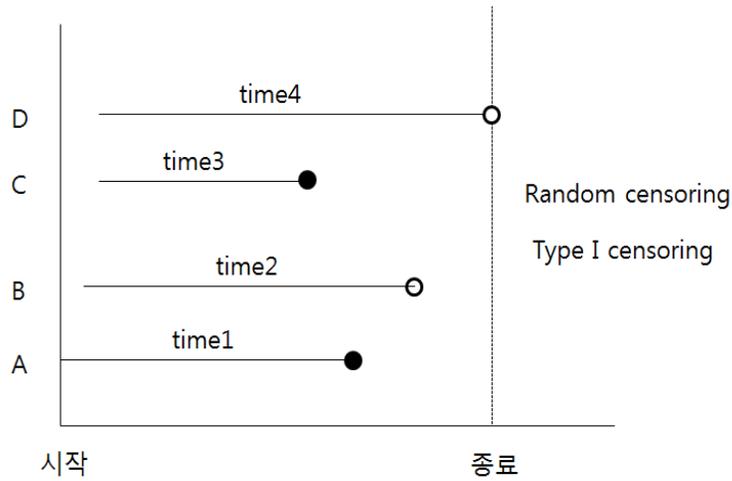
다낭성난소증후군의 환자들을 추적 관찰하였을 때 만성질환, 출산관련 질환, 암질환, 기타 관련 질환과 연관성의 분석은 혼란변수라고 생각되는 지역과 사회경제적 수준, 흡연 여부, 체질량지수 및 검진결과(혈압, 콜레스테롤, 공복혈당, 헤모글로빈, 중성지방 등)를 보정한 후 결과를 산출하였다.

자료의 분석은 SAS 9.4 version, R-package 사용하였으며, 여러 요인들의 기술통계와 빈도를 파악하기 위해 Chi-square 검정을 실시하였다. PCOS로 진단받은 사람을 실험군으로 PCOS를 진단받지 않은 사람(nonPCOS)을 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 예측치가 많은 공변량 혹은 시간의존성이 있는 공변량을 포함하고 있는 경우
- 성향 점수는 로지스틱 회귀모형의 예측확률 값에 해당함. 즉,  $PS = \Pr(Z=1/X=x)$ 이 확률 값을 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.



[그림 2-2] 중도 탈락 유형

## 2. 생존분석

본 연구는 2007년부터 2010년까지 다낭성 난소증후군으로 진단받은 사람들을 2016년 12월 31일까지 건강보험 청구자료를 이용하여 추적관찰하고 만성질환, 출산관련 질환, 암 그리고 기타질환과의 연관성을 알아보려고 한다. 생존분석에서 연구기간 내 사망하거나, 자격이 손실된 사람은 중도 절단된 경우로 간주하였고, 이에 사용된 분석방법은 비례위험모형(proportional hazard model)이다.

아래는 비례위험모형으로 왼쪽 편에 있는 는 시간  $t$ 에서  $p$ 개의 공변량 을 가질 때의 위험률함수이고 는 공변량의 값들이 전부 0일 때 정의되는 기저위험률함수(baseline hazard function)이며, 는 공변량  $x$ 에 대응되는 회귀계수이다.

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

이때 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 ratio)라고 부르고, 이 값이 1보다 크게 되면 기저위험보다 위험이 더 크다고 말한다.

단, 유의확률값이 통계적 유의수준 0.05보다 작지 않다면 그 의미도 사라지게 된다.

다낭성난소증후군 환자들이 만성질환, 출산관련 질환, 암 그리고 기타질환들과 관련성을 보기위해 특정 질환 발생까지 소요되는 시간과 발생 여부를 확인하기 위해 비례위험 모형 방법을 이용하고 발생위험률이 추정 가능한 Cox 비례위험모형(Cox proportional hazard model) 회귀분석을 실시한다.



# 제3장

## 연구 결과

제1절 PCOS와 nonPCOS의 임상적 및 사회적 특징	23
제2절 PCOS에서 제2형당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관 질환의 발생위험도	24
제3절 임신관련 질환의 발현	27
제4절 암 관련 질환 발생위험도	29
제5절 우울증, 천식, 수면무호흡증의 발생위험도	32



# 제3장 연구 결과

## 제1절 PCOS와 nonPCOS의 임상적 및 사회적 특징

2007년부터 2010년까지 PCOS(ICD-10 E282)에 대한 청구 자료가 있는 환자 중 국가 검진 자료가 확보된 26251명과 연령매칭을 한 대조군 131480명의 임상적 및 사회경제적 특징을 분석하였다. (표3-1)

<표 3-1> PCOS와 nonPCOS의 임상적 및 사회적 특징

	E282		non_E282		P value
<b>N</b>	26,251		131,480		
<b>AGE_grou</b>					1
<b>20-24</b>	2,419	9.21	12,119	9.22	
<b>25-29</b>	12,404	47.25	62,116	47.24	
<b>30-34</b>	8,249	31.42	41,311	31.42	
<b>35-39</b>	2,880	10.97	14,433	10.98	
<b>40+</b>	299	1.14	1,501	1.14	
<b>BMI</b>	22.51	4.07	21.91	3.35	<.0001
<b>SBP</b>	112.33	12.70	111.83	11.95	<.0001
<b>DBP</b>	70.81	9.33	70.26	8.83	<.0001
<b>Cholesterol</b>	187.71	35.81	180.51	33.05	<.0001
<b>Fasting Blood Sugar</b>	91.10	17.17	89.83	14.10	<.0001
<b>Hemoglobin</b>	13.04	1.13	12.75	1.22	<.0001
<b>Gamma GT</b>	20.66	22.96	17.92	18.33	<.0001
<b>Triglycerides</b>	100.05	74.86	87.72	58.68	<.0001
<b>Smoking</b>					
<b>Never</b>	23,509	89.92	120,325	92.16	<.0001
<b>Past</b>	1,219	4.66	5,216	4	
<b>Current</b>	1,415	5.41	5,013	3.84	
<b>Income</b>					
<b>High</b>	7,213	28.43	34,269	26.65	<.0001
<b>Middle</b>	9,471	37.33	47,112	36.64	
<b>Low</b>	8,690	34.25	47,202	36.71	
<b>Area</b>					
<b>Capital</b>	7,310	27.85	28,131	21.43	<.0001
<b>Metropolit:</b>	6,297	23.99	31,995	24.38	
<b>Sido</b>	12,644	48.17	71,129	54.19	

임상적 특징으로는 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 수축기압(systolic blood pressure, SBP), 이완기압(diastolic blood pressure, DBP), 콜레스테롤, 공복혈당, 헤모글로빈, 감마GT, 트리글리세라이드 수치를, 사회적 특징으로는 거주 지역을, 경제학적 특징으로는 소득 분위를 분석하였으며, 이 밖에 흡연력 또한 비교하였다. 열거된 변수들은 모두 통계학 적으로 차이를 보였으며, PCOS와 nonPCOS에서의 질환발생 위험도를 분석할 때에 보정변수로 사용하였다.

PCOS의 평균 BMI는  $22.51 \pm 4.07 \text{ kg/m}^2$ 로 정상범주였으나, BMI  $25-29.9 \text{ kg/m}^2$ 가 15.47%, BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 이 6.24%로, PCOS의 21.7%가 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 이상의 과체중 및 비만으로 나타났다. 이는 nonPCOS의 BMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 이상이 15.54%인 것과 비교할 때 통계적으로 유의 있게 높은 수치이다.(표3-2)

<표 3-2> PCOS와 nonPCOS의 BMI 분포

BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	PCOS	%	nonPCOS	%	P value
<18.5	2905	11.07	14270	10.85	<.001
18.5-24.9	17648	67.23	96788	73.61	<.001
25-29.9	4060	15.47	16588	12.62	<.001
$\geq 30$	1638	6.24	3834	2.92	<.001

BMI: Body Mass Index,  $\text{kg/m}^2$ , PCOS: polycystic ovary syndrome

## 제2절 PCOS에서 제2형당뇨병, 심혈관질환, 뇌혈관질환의 발생위험도

26251명의 PCOS 중 4359명(16.61%)에서 관찰기간 동안 제2형당뇨병이 발생하였으며, 이는 131480명의 nonPCOS 중 21892명(9.05%)에서 제2형당뇨병이 발생한 것과 비교할때 발생위험도(Hazard Ratio, HR)가 1.968배(95%CI 1.886-2.053) 높은 것으로 나타났다. 심혈관질환의 경우 약1.3배(95%CI 1.197-1.417), 뇌혈관질환의 경우 약 1.2배(95%CI 1.048-1.366) 높은 발생위험도를 나타내었다.(표3-3, 그림3-1)

<표 3-3> 다낭성난소증후군에서 제2형당뇨, 심혈관질환, 뇌혈관질환의 발생위험도

	PCOS n(%)	Control n(%)	Hazard ratio	95% CI		Pvalue
DM	4359(16.61)	21,892(9.05)	1.968	1.886	2.053	<.0001
CHD	1064(3.21)	4,214(4.05)	1.302	1.197	1.417	<.0001
CVD	402(1.53)	1,824(1.39)	1.197	1.048	1.366	<.0001

DM: Diabetes Mellitus (ICD10 code E10-14), CHD: Coronary Heart Disease (ICD 10code I20-25), CVD: Cerebrovascular Disease (ICD 10code I60-64, G45)

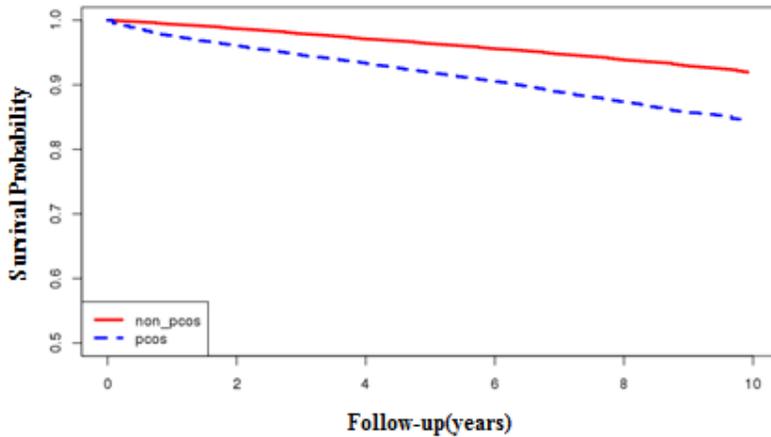


Figure 1. Kaplan-Meier Survival Plot of Time to First Event on Diabetes Mellitus(E10-E14)

[그림 3-1] 다낭성난소증후군에서의 제2형당뇨병 발생에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선

발생위험도의 증가 뿐 아니라, PCOS에서 제2형당뇨병의 발병 연령은 32.5세, PCOS로 진단 받은 후 제2형당뇨병이 발생되기까지의 소요 기간은 44개월로, 이는 nonPCOS에서의 발병연령35.2세 및 발병 소요기간65개월에 비교할 때 통계학적 차이를 나타내었다.(표3-4)

<표 3-4> 다낭성난소증후군에서 제2형당뇨발생의 발병 연령 및 소요 기간 분석

분석 변수 : dm_age						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	21892	35.257319	5.1504354	20	49.916667	<.0001
1	4359	32.518907	5.0563384	20	48.75	
분석 변수 : dur_m						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	21892	65.068677	34.575016	1	119	<.0001
1	4359	44.914741	30.475003	1	117	

PCOS에서 BMI에 따른 제2형당뇨병의 발생위험도를 nonPCOS를 대조군으로 분석해 보면, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>에서는 1.7배(HR1.761, 95%CI 1.512-2.052) BMI≥30kg/m<sup>2</sup>에서는 약 3배(HR3.003 95%CI2.615-3.449)로 발생위험도가 증가함을 나타내는 바, BMI가 높을 수록 PCOS에서의 제2형당뇨병 발생위험도가 증가함을 확인하였다. 심혈관질환 및 뇌혈관 질환의 경우는 BMI증가에 따른 질환발생위험도의 증가가 뚜렷하지 않았다.(표3-5)

<표 3-5> PCOS와 nonPCOS에서 BMI에 따른 질환발병위험도

DM	BMI	PCOS	%	nonPCOS	%	HR	95% CI		P
	<18.5	348	7.98	1,965	8.98	1.761	1.512	2.052	<.0001
18.5-24.9	2,479	56.87	14,698	67.14	2.131	2.016	2.253	<.0001	
25-29.9	978	22.44	3,810	17.40	2.703	2.46	2.97	<.0001	
≥30	554	12.71	1,419	6.48	3.003	2.615	3.449	<.0001	

CHD	BMI	PCOS	%	nonPCOS	%	HR	95% CI		P
	<18.5	119	11.18	445	10.56	1.294	0.988	1.695	0.061
18.5-24.9	631	59.30	2,954	70.10	1.29	1.157	1.438	<.0001	
25-29.9	216	20.30	621	14.74	1.72	1.424	2.077	<.0001	
≥30	98	9.21	194	4.60	1.61	1.197	2.165	0.0016	

CVD	BMI	PCOS	%	nonPCOS	%	HR	95% CI		P
	<18.5	41	10.20	177	9.70	1.446	0.938	2.23	0.0947
18.5-24.9	253	62.94	1,320	72.37	1.284	1.09	1.514	0.0028	
25-29.9	75	18.66	254	13.93	1.606	1.17	2.204	0.0034	
≥30	33	8.21	73	4.00	1.338	0.77	2.325	0.3025	

BMI:Body Mass Index kg/m<sup>2</sup>, DM:Diabetes Mellitus, ICD10code,  
CHD:Coronary Heart Disease, CVD:Cerebrovascular disease

PCOS군 내에서의 BMI에 따른 제2형당뇨의 발생위험도를 보면, BMI 18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>를 기준으로 볼 때, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>는 발생위험도가 오히려 감소하며, BMI≥30kg/m<sup>2</sup>에서는 약 2배(HR2.095 95%CI1.853-2.369) 증가함을 확인하였다. 심혈관질환과 뇌혈관 질환에서의 BMI에 따른 PCOS군 내에서의 발생위험도는 특정 성향을 나타내지 않았다.(표3-6)

<표 3-6> PCOS군 내에서 BMI에 따른 질환발생위험도

DM	BMI	N	HR	95% Confidence Limits		Pvalue
	18.5-24.9(ref)	2,479	1	-	-	-
<18.5	348	0.855	0.742	0.984	0.0295	
25-29.9	978	1.574	1.432	1.731	<.0001	
≥30	554	2.095	1.853	2.369	<.0001	

CHD	BMI	N	HR	95% Confidence Limits		Pvalue
	18.5-24.9(ref)	631	1	-	-	-
<18.5	119	1.051	0.809	1.364	0.7105	
25-29.9	216	1.48	1.214	1.803	0.0001	
≥30	98	1.591	1.208	2.096	0.001	

CVD	BMI	N	HR	95% Confidence Limits		Pvalue
	18.5-24.9(ref)	253	1	-	-	-
<18.5	41	0.954	0.631	1.443	0.8238	
25-29.9	75	1.166	0.842	1.615	0.3551	
≥30	33	0.972	0.584	1.619	0.9145	

### 제3절 임신관련 질환의 발현

PCOS 26251명 주 14618명(55.7%)가 난임(ICD10code N97)로 진료 받았으며, 이는 nonPCOS 131480명 중 20342명(15.47%) 보다 발병위험도가 약 4.5배(HR4.504 95%CI4.378-4.633) 높은 것으로 나타났다.(표3-7)

<표 3-7> PCOS에서 임신 관련 질환의 발생위험도

	PCOS n(%)	Control n(%)	HR	95% CI		Pvalue
Female infertility	14618 (55.69)	20342(15.47)	4.504	4.378	4.633	<.0001
OHSS	1154(4.4)	341(0.26)	19.443	17.026	22.203	<.0001
Ectopic pregnancy	2033(7.74)	6109(4.65)	1.664	1.566	1.768	<.0001
Abortion	5736(21.85)	27267(20.74)	1.091	1.054	1.129	<.0001

Female infertility(ICD code N97), OHSS, Ovarian hyperstimulation syndrome(ICD code N98), Ectopic pregnancy(ICD code O00), Abortion(ICD code O02-08)

BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 난임 발생위험도를 보면, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>에서 약 3.8배(HR3.769 95%CI 3.469-4.094), BMI≥30kg/m<sup>2</sup>에서 약 4.2배(HR4.185 95%CI 3.661-4.784) 증가하는 것으로 나타나는 바, BMI증가에 따라 난임 발생위험도가 증가함을 함을 확인하였다.(표3-8)

<표 3-8> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 난임 발생위험도

N97	BMI	PCOS	%	nonPCOS	%	HR	95% CI		P
	<18.5	1,527	10.45	2,180	10.72	3.769	3.469	4.094	<.0001
18.5-24.9	9,931	67.94	15,190	74.67	3.849	3.726	3.976	<.0001	
25-29.9	2,312	15.82	2,465	12.12	4.108	3.825	4.412	<.0001	
≥30	848	5.80	507	2.49	4.185	3.661	4.784	<.0001	

N97 female infertility

BMI에 따른 PCOS군 내에서의 난임 발생위험도를 보면, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>에서 약 0.917배(HR0.917 95%CI 0.852-0.986), BMI≥30kg/m<sup>2</sup>에서 약 0.916배(HR0.916 95%CI 0.827-1.014)로 뚜렷한 경향을 확인할 수 없었다.(표3-9)

<표 3-9> BMI에 따른 PCOS군 내에서의 난임 발생위험도

Female infertility (N97)	BMI	N	HR	95% CIs		Pvalue
	18.5-24.9 (ref)	9,931	1	-	-	-
	<18.5	1,527	0.917	0.852	0.986	0.0198
	25-29.9	2,312	1.024	0.96	1.093	0.4731
	≥30	848	0.916	0.827	1.014	0.0905

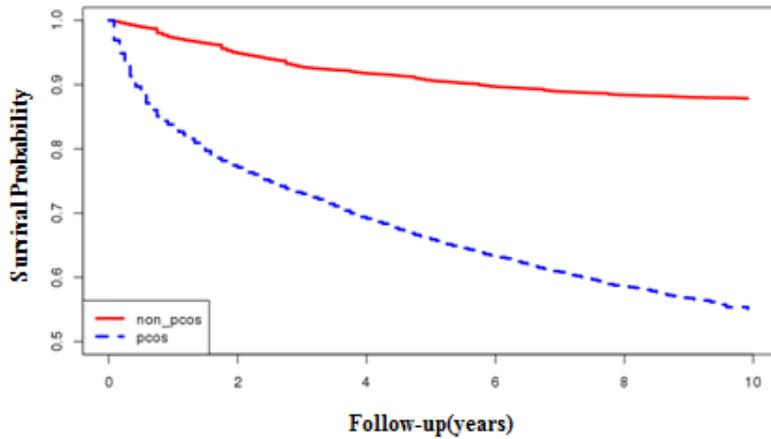


Figure 4. Kaplan-Meier Survival Plot of Time to First Event on Female infertility(N97)

[그림 3-2] 다낭성난소증후군에서 난임 발생에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선

## 제4절 암 관련 질환 발생위험도

자궁내막암 발생위험도의 경우 nonPCOS에 비하여 PCOS에서 10배 이상(HR10.028 95%CI 6.802-14.785) 증가하는 것으로 나타났다. 자궁경부암, 난소암 및 유방암의 경우 각각 1.785(HR1.785 95%CI 1.378-2.312), 1.678(HR1.678 95%CI 1.429-1.970), 1.641 배(HR1.641 95%CI 1.324-2.033)의 증가를 나타내었고, 전체 암의 발생위험도는 1.601 배(HR1.601 95%CI 1.499-1.711)로 나타났다.(표3-10)

<표 3-10> PCOS에서 암 관련 질환의 발생위험도

	PCOS	nonPCOS	HR	95% CI		Pvalue
Endometrial cancer(C54)	84(0.32)	66(0.05)	10.028	6.802	14.785	<.0001
Cervical cancer(C53)	100(0.38)	330(0.25)	1.785	1.378	2.312	<.0001
Ovarian cancer(C56)	313(1.19)	1090(0.83)	1.678	1.429	1.97	<.0001
Breast cancer(C50)	127(0.48)	669(0.51)	1.641	1.324	2.033	<.0001
Cancer	1538(5.86)	6172(4.69)	1.601	1.499	1.711	<.0001

PCOS에서는 자궁내막암의 경우 발생위험도의 증가뿐 아니라, 발병 연령 34.0세, PCOS로 진단 받은 후 자궁내막암이 발생되기까지의 소요 기간 51개월로, 이는 nonPCOS에서

의 자궁내막암 발병연령 37.9세 및 발병 소요기간 89개월에 비교할 때 통계학적 차이를 나타내었다. (표3-11)

<표 3-11> 다낭성난소증후군에서의 자궁내막암의 발병연령 및 소요기간

분석 변수 : endo_c_age						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	<.0001
0	66	37.983586	4.5738298	24.5833333	49.3333333	
1	84	34.026786	4.9823846	21	49.666667	
분석 변수 : dur_m						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	<.0001
0	66	88.969231	32.863339	5	119	
1	84	51.541667	32.183426	1	116	

BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막암 발생위험도는 BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>에서 7.729(HR 7.729, 95%CI 0.691-86.405), BMI≥30kg/m<sup>2</sup>에서 31.782(HR 31.782, 95%CI 7.242-139.484)로 나타나는 바, BMI가 높은 군에서 nonPCOS에 비해 PCOS 에서의 자궁내막암 발생위험도가 높음을 확인할 수 있었다. (표3-12)

<표 3-12> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막암 발생위험도

BMI	PCOS	%	nonPCOS	%	HR	95% CI		P
<18.5	2	2.38	5	7.58	7.729	0.691	86.405	0.0968
18.5-24.9	37	44.05	42	63.64	14.891	7.831	28.319	<.0001
25-29.9	22	26.19	16	24.24	15.181	6.363	36.217	<.0001
≥30	23	27.38	3	4.55	31.782	7.242	139.484	<.0001

난소암 및 유방암에서도 BMI가 높은 군에서 nonPCOS에 비해 PCOS 에서의 발생위험도가 높게 나타났으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. (표3-13, 표3-14)

<표 3-13> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 난소암 발생위험도

BMI	N	%			HR	95% CI		Pvalue
<18.5	37	1.27	116	10.64	1.694	1.047	2.74	0.0319
18.5-24.9	196	62.62	799	73.30	1.528	1.253	1.864	<.0001
25-29.9	56	17.89	136	12.48	2.089	1.383	3.155	0.0005
≥30	24	7.67	39	3.58	3.04	1.585	5.832	0.0008

<표 3-14> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 유방암 발생위험도

BMI	N	%			HR	95% CI		P
<18.5	6	4.72	60	8.97	1.415	0.539	3.715	0.4811
18.5-24.9	97	76.38	517	77.28	2.759	2.142	3.553	<.0001
25-29.9	22	17.32	78	11.66	2.635	1.454	4.773	0.0014
≥30	2	1.57	14	2.09	1.007	0.11	9.227	0.9954

자궁내막암 뿐만 아니라 자궁내막용종(Endometrial Polyp, ICD 10 code N84) 및 자궁내막증식증(Endometrial hyperplasia, ICD 10 code N850,851,852,859)의 경우에도 BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 질환발생위험도를 분석했을 때, BMI가 높은 군에서 nonPCOS에 비해 PCOS에서의 자궁내막암 발생위험도가 높음을 확인할 수 있었다. (표3-15, 표3-16)

<표 3-15> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막용종 발생위험도

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS n(%)	HR	95% CI		P
<18.5	349(10.1)	1,132(10.84)	2.207	1.91	2.552	<.0001
18.5-24.9	2,328(67.4)	7,804(74.70)	2.301	2.177	2.433	<.0001
25-29.9	554(16.05)	1,239(11.86)	2.415	2.137	2.73	<.0001
≥30	221(6.40)	272(2.60)	2.572	2.075	3.189	<.0001

<표 3-16> BMI에 따른 PCOS와 nonPCOS에서의 자궁내막증식증 발생위험도

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS n(%)	HR	95% CI		P
<18.5	44(6.66)	84 (9.31)	4.356	2.729	6.951	<.0001
18.5-24.9	332(50.23)	619(68.63)	4.811	4.063	5.697	<.0001
25-29.9	171(25.87)	134(14.86)	7.049	5.288	9.398	<.0001
≥30	114(17.25)	65(7.21)	7.913	5.288	11.841	<.0001

### 제5절 우울증, 천식, 수면무호흡증의 발생위험도

PCOS에서 nonPCOS와 비교할 때 수면무호흡증 발생위험도는 약 1.522배(HR1.522, 95%CI 1.448-1.6) 높았다. 우울증의 경우 우울증 진단으로 분석 시 발생위험도가 약 1.344배(HR1.344, 95%CI 1.289-1.401) 증가한 반면, 우울증으로 입원한 경우에는 발생위험도가 1.576배(HR1.576, 95%CI 1.335-1.86)로 높아짐을 확인하였다. (표3-17)

<표 3-17> PCOS에서 천식, 수면무호흡증, 우울증, 기타 정신 질환의 발생위험도

	PCOS n(%)	nonPCOS n(%)	HR	95% CI		P
Asthma	10,227(38.96)	51,598(39.2)	1.127	1.098	1.155	<.0001
Non obstructive Sleep apnea	2,954(11.25)	11,089(8.43)	1.522	1.448	1.6	<.0001
Depression	4,030(15.35)	16,970(12.91)	1.344	1.289	1.401	<.0001
Depression+입원	255(0.97)	910(0.69)	1.576	1.335	1.86	<.0001
Mental behavioral disorders	11,561(44.0)	51,090(38.86)	1.287	1.254	1.321	<.0001

천식 및 수면무호흡증에서는 nonPCOS에 비해 PCOS 에서BMI 증가에 따른 질환발생 위험도의 증가가 뚜렷하게 관찰되지 않았다. (표3-18, 표3-19)

<표 3-18> Asthma J45-46

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS n(%)	HR	95% CI		P
<18.5	1,081(10.587)	5,303	1.489	1.376	1.611	<.0001
18.5-24.9	6,684(65.36)	37,564	1.393	1.35	1.437	<.0001
25-29.9	1,701(16.63)	7,006	1.379	1.293	1.47	<.0001
≥30	761(7.44)	1,725	1.514	1.363	1.681	<.0001

<표 3-19> Non obstructive sleep apnea G47

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS n(%)	HR	95% CI		P
<18.5	346(11.71)	1,230(11.09)	1.909	1.647	2.213	<.0001
18.5-24.9	1,949(65.98)	7,960(71.78)	1.809	1.701	1.924	<.0001
25-29.9	446(15.10)	1,510(13.62)	1.407	1.229	1.61	<.0001
≥30	213(7.21)	389(3.51)	1.75	1.418	2.16	<.0001

우울증으로 입원한 경우에는 nonPCOS에 비해 PCOS 에서BMI 증가에 따른 질환발생위험도의 증가가 관찰되었는데, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>의 경우 1.914배(HR1.914, 95%CI 1.105-3.314), BMI≥25kg/m<sup>2</sup>의 경우 2.532배(HR2.532, 95%CI1.708-3.755)로 증가됨이 확인되었다.(표3-20)

BMI 증가에 따른 질환발생위험도의 증가는 ICD10 code F00부터 F99까지 모든 정신 질환을 놓고 보았을 때 역시, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup>의 경우 1.384배(HR1.384, 95%CI 1.28-1.497), BMI≥25kg/m<sup>2</sup>의 경우 1.457배(HR1.457, 95%CI 1.292-1.479)로 증가됨이 확인되었다.(표3-21)

<표 3-20> Depression (F32-F39 & 입원)

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS(%)	HR	95% CI		P
<18.5	30(11.76)	100(10.99)	1.914	1.105	3.314	0.0205
18.5-24.9	153(60.0)	642(70.55)	1.955	1.579	2.422	<.0001
≥25	72(28.2)	168(18.5)	2.532	1.708	3.755	<.0001

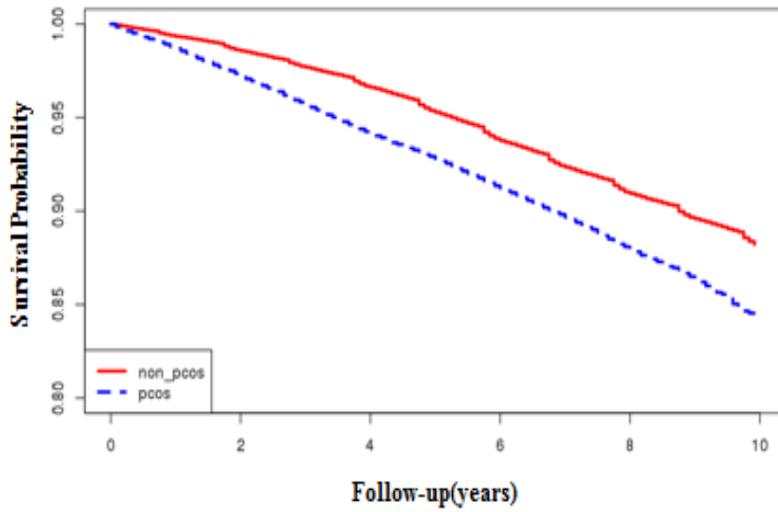
<표 3-21> Mental and behavioral disorders (F00-F99)

BMI	PCOS n(%)	nonPCOS(%)	HR	95% CI		P
<18.5	1,341(11.60)	5,793(11.34)	1.384	1.28	1.497	<.0001
18.5-24.9	7,665(66.30)	37,180(72.77)	1.414	1.37	1.46	<.0001
≥25	2555(22.1)	8117(15.9)	1.457	1.292	1.479	<.0001

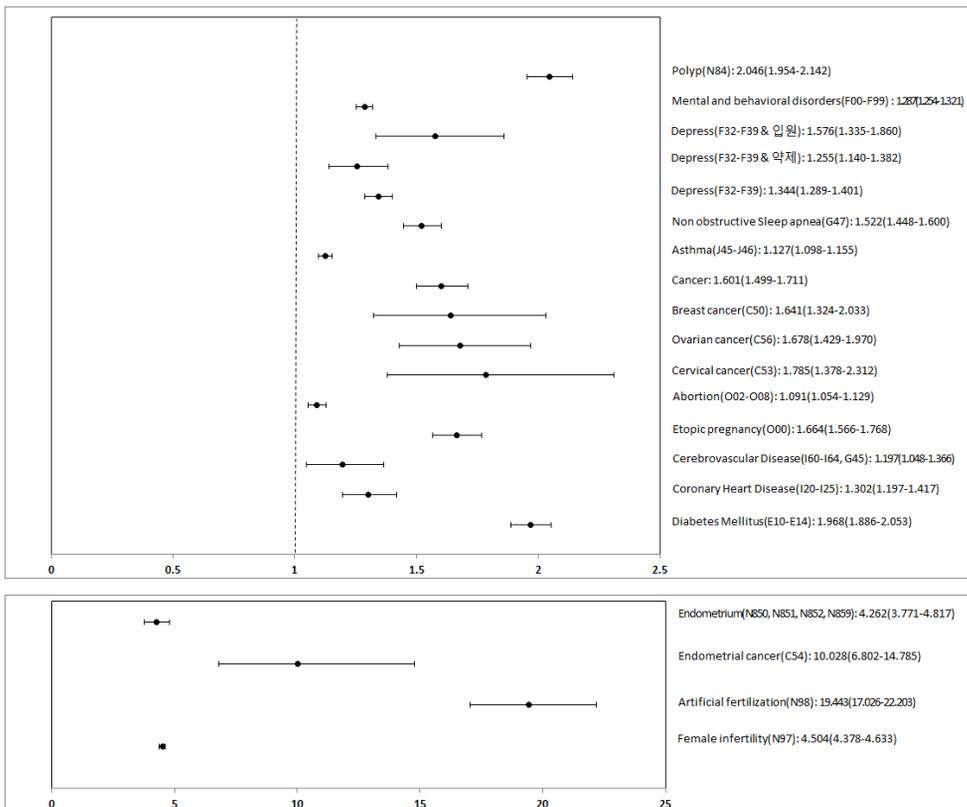
우울증의 경우 우울증 진료 단독, 우울증 진료 및 약제 처방, 우울증으로 입원의 세가지 군 모두에서 PCOS진단 시점부터 우울증 진단 시점까지의 소요발생기간이 PCOS에서 각각 49.96, 49.44개월로 nonPCOS에서의 68.49, 71.52개월 보다 짧았고 이는 통계적으로도 유의하게 나타났다.(표3-22)

<표 3-22> 다낭성난소증후군에서의 우울증 및 우울증으로 입원한 경우의 발병연령 및 소요기간

분석 변수 : depress_age						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	16970	34.677509	5.2441771	20	49.916667	<.0001
1	4030	32.548511	5.314483	20	49.666667	
분석 변수 : dur_m						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	16970	68.494008	32.096291	1	119	<.0001
1	4030	49.95723	29.102095	1	119	
분석 변수 : depress_age						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	910	35.299267	5.6782235	20.083333	49.916667	<.0001
1	255	32.803922	5.8004563	21	47.666667	
분석 변수 : dur_m						
e282	N	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
0	910	71.52019	31.686487	1	119	<.0001
1	255	49.4375	29.691014	1	112	



[그림 3-3] 다낭성난소증후군에서 우울증에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선



[그림 3-4] 다낭성난소증후군에서의 다양한 질병의 발생위험도 분석



# 제4장

## 고찰



## 제4장 고찰

PCOS는 희발월경 및 무월경, 임상적 및 생화학적 남성화소견, 초음파의 특징적 소견의 3가지 중 2가지 조건을 만족하며 선천적부신과형성증(Congenital adrenal hyperplasia), 안드로겐형성종양, 쿠싱증후군이 배제될 때 진단되는 증후군이다.<sup>1,2</sup> 이 진단 기준은 2003년 네덜란드 로테르담에서 미국 생식의학회(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)와 유럽 생식의학회(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)가 공동으로 합의하여 도출한 것으로, 현재까지 다낭성난소증후군의 진료 및 연구에 있어서 가장 많이 활용되는 기준이다. 미국 생식의학회와 유럽 생식의학회의 공동모임(ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group)은 2004년 다낭성난소증후군의 진단 기준 발표에 이어 2008년에는 다낭성난소증후군 환자에서의 난임의 진료에 대한 공통의견을 발표하였고,<sup>3,4</sup> 2012년에는 다낭성난소증후군 환자에서 동반 발생하여 삶의 질에 영향을 주는 여러 질환에 대한 공통의견을 개진하면서 질환발생위험도를 산출한 종적연구의 필요성을 제기하였다.<sup>5,6</sup>

가임연령 여성에 있어서 PCOS는 주된 내분비 질환이며 배란 장애에 의한 난임의 대표적인 원인으로 작용하며, 유병률은 약 5-15%로 보고되고 있다.<sup>7,8</sup> 특히 동아시아 여성에서의 PCOS유병률은 상대적으로 낮는데, 중국의 연구 결과 유병률은 약 5.6%로 보고되었다.<sup>12</sup> 유병률의 차이는 다모증 객관화의 어려움, 혈중 안드로겐 측정에 있어서 기준치 설정의 문제, 초음파에서 다낭성난소 소견의 관찰자간 측정 오차의 발생 및 인종간 내제된 차이 등에서 그 원인을 고찰해 볼 수 있겠다.<sup>13,14</sup>

우리나라 PCOS에 대한 대규모 연구로는 모두 865명의 PCOS에 대한 임상 및 혈액학적 특징을 단면적으로 분석한 대기관 협동 연구와 1062명의 다낭성난소증후군에서 인자분석(factor analysis)방법을 통한 대사성질환 및 임신 관련 질환의 발현에 동반되는 관련 인자를 분석한 연구가 있다.<sup>9,10</sup> 그러나 이들 연구는 질환 발생의 종적 관계를 확인할 수 없는 단면 연구로, 다낭성난소증후군에서 발생위험도가 높은 질환의 유무를 판단하는데 한계가 있는 연구들이다. 이렇듯 외국과 우리나라의 다낭성난소증후군의 유병률

에 차이로 있고, 근래 가입연령에서의 PCOS 환자가 증가하고 있으며, 인구기반 코호트를 이용한 대규모 연구가 진행된 적이 없는 바, 저자들은 본 연구를 통하여 우리나라 PCOS에서의 동반 질환 발생위험도를 확인하고자 하였다.

본 연구는 국민건강보험 청구 맞춤형 자료를 이용한 전체 인구를 대상으로 한 연구로서, 2007년부터 2010년까지 신규 발생한 PCOS 26251명과 연령매칭한 nonPCOS 131480명을 코호트로 설정하여 종적으로 관찰한 결과 이들에게서 새로 발생한 다양한 질환들의 발생위험도를 분석한 자료이다. 본 연구의 특징은 대규모의 연구대상자를 포함하였다는 것 이외에도, 혈액 검사 등의 대리지표(surrogate marker)가 아닌 실제 질환 발생(clinical outcome)을 결과변수로 분석하였고, PCOS에서의 질병 발현에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 체질량지수를 보정하여 교란효과를 배제하였다는데 있다.

다낭성난소증후군을 대상으로 하는 인구기반 종적연구는 오스트레일리아의 Hart등이 2015년 발표하였는데, 1997년부터 2011년까지 2566명의 PCOS와 연령매칭을 한 25660명의 nonPCOS를 코호트로 구성하여 1997년부터 2011년까지의 연구기간 동안 각 그룹에서의 입원관련 청구 자료를 분석하여 발표하였다.<sup>15</sup> 이들의 연구는 비급여 항목을 포함하며, 신생아 기록의 연계가 이루어졌다는 점에서 인정할 만 하나, 체질량지수의 보정이 이루어지지 않았고, 연구기간 동안의 PCOS의 진단 기준의 변동이 있었기 때문에 진단의 타당도에 낮을 수 있는 부분은 보정이 필요한 사안이라고 하겠다.

다낭성난소증후군 연구에 있어서 가장 중요한 교란변수는 비만으로 보는데, 제2형당뇨, 자궁내막암, 우울증, 수면 무호흡증, 난임 등의 다양한 질환의 발현에 다낭성난소증후군과 비만이 공통으로 연관되기 때문이다. 이들 질환의 발생위험도를 분석하는 연구에서 다낭성난소증후군 자체의 영향을 보고자 한다면 체질량지수 등 비만도를 나타내는 인자의 보정이 중요하다고 하겠다. 체질량지수의 기준 설정은 제2형당뇨 등의 질환 발생위험도에 근거하는데, 동양과 서양에서 비만 분포 및 질환 발생위험도가 다르므로, 비만의 기준을 서양인에서는  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 으로하는 반면 동양인에서는  $BMI \geq 27.5 \text{ kg/m}^2$ 로 정해야 한다는 의견도 있다.<sup>16</sup> 본 연구에서의 다낭성난소증후군 26251명의 평균 BMI는  $22.51 \pm 4.07 \text{ kg/m}^2$ 으로 정상범위였고, 21.7%가  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 의 과체중으로 나타났는데, 이는 nonPCOS에서의 15.5%에 비해서는 유의하게 높았으나, 미국과 동남아의 다낭성난소증후군의 평균 BMI가  $36.0 \pm 9.4 \text{ kg/m}^2$ 이고  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ 의 비율이 73%를 상회하는 것과 비교했을 때 큰 차이가 있었다.<sup>17,18</sup>

말초 조직에서의 인슐린저항성(Insulin Resistance, IR)과 그에 대한 보상 기전으로

나타나는 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)은 시상하부에서의 호르몬 분비 이상, 난소에서 고안드로겐 분비, 간에서의 Sex Hormone Binding Globulin(SHBG) 생성 감소 등을 일으키는 다낭성난소증후군의 주된 기전이다.<sup>7,19</sup> 고인슐린혈증과 관련하여 다낭성난소증후군의 10%-40%에서 내당능장애(Impaired Glucose Tolerance, IGT) 또는 제2형 당뇨병의 동반이 보고되고 있다.<sup>20,21</sup> 고안드로겐혈증과 관련하여 CYP17 유전자의 생성물인  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 와 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20lyase 등의 증가로 인한 난소의 난포막세포에서의 안드로겐 과다 생성 등, 근래에는 유전자 수준의 연구가 활발히 이루어지고 있다.<sup>22,23</sup>

영국에서 319명의 다낭성난소증후군 환자를 31년간 추적 관찰한 역학 연구의 결과 BMI보정 후 제2형당뇨의 교차비는 2.2(odds ratio, OR, 95%CI 0.9-5.2)로 나타났으나, 심혈관계 질환은 높지 않게 나타났다.<sup>24,25</sup> 본 연구의 결과 관찰기간 동안 PCOS의 16.6%에서 제2형당뇨병이 신규 발생했으며, BMI에 대한 보정 후 발생위험도는 1.968(HR 1.968, 95% CI 1.886-2.053)로 나타난 것으로 미루어 볼 때 비만이외의 다낭성난소증후군 자체의 기전이 제2형당뇨병 발현에 미치는 영향을 확인할 수 있었다.(표 3-3) 다낭성난소증후군의 지방세포의 특징에 대한 연구도 활발히 진행되고 있는데, 심장질환과 인슐린저항성에 관계하는 아디포카인(adipokine)의 mRNA 발현도가 증가, 카테콜라민(catecholamine)매개 지방분해도 감소, 인슐린 수용체의 phosphoinositol 3-kinase와 GLUT-4의 발현 감소 등이 현재까지 밝혀진 연구결과이다.<sup>23</sup>

또한 제2형당뇨병 발생 평균 연령은 다낭성난소증후군에서 32.5세로 nonPCOS의 35.3세 보다 낮았으며, 발병까지의 소요기간은 44.9개월로 nonPCOS의 65.1개월에 비해 짧았고, 이는 모두 통계적으로 유의하였다.(표 3-4) BMI 구간별 PCOS에서의 제2형당뇨병 발생위험도를 보면, BMI<18.5kg/m<sup>2</sup> 일 때 HR 1.761(95% CI 1.512-2.052)에 비하여 BMI≥30kg/m<sup>2</sup>일 때 HR 3.00(95%CI 2.615-3.449)로 증가함을 확인하였다.(표 3-5) PCOS그룹 내에서도 정상 BMI 군을 기준으로 하였을 때 BMI≥30kg/m<sup>2</sup>의 비만군에서 HR 2.095(95%CI 1.853-2.369)로 증가함을 확인하였다.(표 3-6)

세계보건기구 WHO(World Health Organization)의 2012년 보고에 따르면 다낭성난소증후군은 무배란 관련 난임의 주요 원인으로 분류된다.<sup>26</sup> 본 연구의 결과 다낭성난소증후군 환자의 55.69%에서 난임(N97) 진단하에 진료한 청구 내역을 확인 할 수 있었으며, 관찰기간 동안의 난임발생위험도는 4.504(HR 4.504, 95%CI 4.378-4.633)로 나타났다.(표 3-7) 오스트레일리아 종적 코호트 연구인 Australian Longitudinal Study on Women's

Health(ALSWH)에서는 BMI보정 후 다낭성난소증후군 환자의 난임 오즈비가 14.9(adjusted odds ratio 14.9, 95%CI10.9-20.3)로 매우 높게 보고되었는데, 이는 실제 청구기록을 기반으로 하지 않고 4856명의 환자들이 작성한 설문지 답변을 분석한 연구이므로 본 연구와는 상이한 결과가 나타났다고 생각된다.<sup>27</sup> Sterling등은 시험관 아기 기술(In Vitro Fertilization, IVF)을 받은 후 난소과배란증후군(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS, ICD10code N98)은 PCOS에서 7.5%, 정상군에서 2.7% 발생했다고 보고하였다.<sup>28</sup> 본 연구에서는 그 빈도가 4.4%로 낮게 나타났는데, 이는 연구대상자를 시험관기술을 받은 자로 국한하지 않고 다낭성난소증후군 전체로 봤기 때문이라 생각되고, nonPCOS와 비교했을 때의 발생위험도는 19.44(HR 19.44, 95%CI17.02-22.20)으로 높게 나타나는 바, 다낭성난소증후군에서 난소과배란증후군 발생 위험이 높음을 확인할 수 있었다.(표 3-7)

난소에서의 무배란으로 인한 프로게스테론이 동반되지 않는 지속적 에스트로겐 분비는 자궁내막에 조직적 변이를 일으켜 자궁내막암 등의 발병을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>7,29</sup> 다낭성난소증후군에서의 자궁내막암 발생에 대해서는 연구자 마다 다양한 결과를 보고하고 있는데, 2009년 발표된 메타 분석 결과 자궁내막암 (OR 2.70, 95% CI 1.00-7.29)과 난소암 (OR 2.52, 95% CI 1.08-5.89)에서는 오즈비가 증가한 반면, 유방암 (OR 0.88, 95% CI 0.44-1.77)은 오히려 감소하는 것으로 보고되었다.<sup>30</sup> 본 연구의 결과 다낭성난소증후군에서 자궁내막암의 발생위험도가 10.028 (HR 10.028, 95%CI 6.802-14.785)배 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 실제 발생 건수가 많아서라기 보다는 연구대상자의 연령이 45세 미만으로 책정된 바, 자궁내막암 호발 연령보다 낮은 연령의 여성들을 대상으로 하였기 때문으로 추측된다. 또한 연구대상자의 출산력, 무월경의 기간, 가족력, 시험관 아기 기술 등의 추가 정보를 보정할 수 있었다면 보다 정확한 결과를 도출할 수 있었다는 아쉬움이 있다.(표 3-10) 1977년부터 2012년까지 덴마크에서 진행된 다낭성난소증후군 12070명을 대상으로 한 인구기반 코호트 연구의 결과에서도 자궁내막암 발생위험도가 약 4배 증가하는 것으로 발표하였는데, 중요한 위험인자로 분류되는 체질량지수의 보정이 없고, 연구대조군 대신 Standardized incidence ratio(SIR)로 발생위험도를 계산하였으며, 35년간 지속된 연구대상군의 모집 기간 동안 다낭성난소증후군의 진단 기준이 변경된 사안을 고려할 때, 본 연구와 상이한 결과치가 나온 것으로 생각된다.<sup>31</sup> 반면 다낭성난소증후군에서의 자궁내막암 유병률 자체가 매우 낮고, 특정 무월경과 고안드로젠혈증의 조합 등의 표현형에서 나타나는 경향이 있으며

로, 모든 다낭성난소증후군 환자를 대상으로 자궁내막암 조기 발견을 위한 과도한 검사는 자제되어야 한다는 의견도 있다.<sup>32</sup>

다낭성난소증후군과 정신질환과의 연관성은 환자의 현재 상태를 확인하는 설문 결과(questionnaire)를 바탕으로 단면적(cross sectional study)으로 진행된 연구가 주를 이루고 있다.<sup>33-35</sup> 다낭성난소증후군에서 우울증 등의 정신질환의 발병기전은 여드름, 다모증, 비만, 난임 등 동반된 임상 양상의 연관성과 혈중 증가된 안드로겐이 뇌에 직접 작용하여 정신질환을 유발할 것이라는 가설 등 다양한 보고들이 있으나 아직 확실하게 밝혀진 바는 없다.<sup>36,37</sup> 아시아에서는 대만의 인구기반 코호트 연구가 활발히 진행되고 있는데, 2014년 Hung 등은 5431명의 다낭성난소증후군에서 우울증 발생 위험도가 높아짐(HR 1.296, 95%CI 1.084-1.550)을 보고하면서, 청구자료를 근거로 하는 연구에서의 진단의 타당도, 우울증과 관련한 다양한 교란 변수 활용의 한계, 다낭성난소증후군 진단에 있어서 객관성의 한계를 연구의 제한점으로 제시하였다.<sup>36</sup> 오스트렐리아의 인구기반 코호트 연구에서는 2566명의 입원 기록이 있는 다낭성난소증후군 환자를 1997년부터 35.8년간 분석한 결과를 발표하였는데, 9.8%가 우울증으로 나타나 다낭성난소증후군이 없었던 25660명에서의 4.3% 보다 높다고 보고하였으나, 다낭성난소증후군 환자 중 입원이 필요했던 환자만을 대상으로 했다는 선택편향(selection bias)의 문제가 제기된다.<sup>15</sup> 연구의 결과 PCOS의 15.35%에서 우울증이 발생했는데, 특히 우울증으로 입원하게 될 위험도는 1.576(HR 1.576, 95%CI 1.335-1.860)로 높게 나타났다.(표 3-17) 우울증과 관련한 환자의 출산력, 결혼, 취업, 기타 스트레스 인자를 보정 변수에 포함시키지 못한 한계는 있으나, 실제 우울증으로 진료받은 청구자료를 결과변수로 책정한 것은 본 연구의 강점이라고 하겠다.

향후 추진되어야 할 과제는 다낭성난소증후군의 표현형(phenotype)의 분류에 따른 질환발생위험도에 대한 연구이다. 다낭성난소증후군은 2003년 Rotterdam 기준에 의하면 생리불순, 남성화, 초음파 소견의 3가지 중 2가지를 만족할 때 진단되는데, 생리불순과 남성화의 조합을 갖는 표현형과 생리불순과 초음파 소견의 조합을 갖는 표현형에서 동반되는 특정 질환의 발생위험도가 상이하게 나타나는 바, 다낭성난소증후군을 재분류해야 한다는 움직임이 있다. 우리나라에서도 166명의 다낭성난소증후군을 대상으로 표현형에 따른 임상적 및 혈액학적 특징을 분석한 연구가 있지만, 연구대상자가 수가 적고 임상적 및 혈액학적 결과를 확인한 단면 연구의 한계가 있는 바, 향후 추가적 대규모 연구의 진행이 필요하다고 하겠다.<sup>38</sup>



# 제5장

## 결론 및 제언



## 제5장 결론 및 제언

본 연구는 국민건강보험 맞춤형 청구자료를 이용하여 우리나라의 다낭성난소증후군 환자 26251례를 연구대상으로 하고, 연령 매칭한 131480례의 대조군을 선정하여, 다양한 질환의 발생위험도를 분석한 인구 기반의 대규모 코호트 연구이다. 다낭성난소증후군 관련 연구에서 가장 중요한 교란변수로 작용하는 체질량지수를 비롯하여 공복혈당, 총콜레스테롤 등의 혈액 검사 결과와 흡연 및 소득 수준 등의 교란변수를 보정하고, 결과변수 설정에 있어 질병발생 관련 연관인자가 아닌 질병 발생 자체를 보았다는데 연구의 의의가 있다고 하겠다.

다낭성난소증후군은 진단 당시에는 생리불순 및 여드름이나 다모증에 대한 산부인과와 피부과에서의 대증적 치료를 필요로 하지만, 본 연구의 결과에서 확인할 수 있었던 이 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막암, 우울증 등 여러 질환의 발생위험도가 높은 바, 여성의 생애 전반에 걸쳐서 발생 가능한 동반 질환의 관리를 위한 산부인과, 내분비내과, 정신과 등의 협진체계의 필요성을 확인할 수 있었다. 또한 체질량지수의 증가와 맞물려 질환발생위험도가 함께 증가하는 제2형당뇨병, 난임, 자궁내막용종 및 증식증, 자궁내막암, 수면무호흡증, 우울증을 포함한 정신질환의 예방을 위한 적정 체질량지수 유지의 중요성이 강조되는 바이다.

향후 다낭성난소증후군의 연구는 표현형별 질환발생위험도의 세분화된 분석을 통한 개별환자의 진료 및 예방에 보다 구체적이고 밀착된 정보를 제공하는 방향으로 진행되어야 할 것이다. 또한 청구자료를 바탕으로 하는 연구에서의 진단 타당도 입증의 문제, 비급여항목, 가족력, 특정 검사 결과 등 접근이 어려운 정보의 처리 문제, 산부인과 영역의 연구에서 핵심 정보인 산모-태아의 연계 정보의 활용 문제는 향후 개선되어야 할 과제라고 하겠다.



참고문헌



## 참고문헌

1. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25 .
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7 .
3. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462-77 .
4. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89(3):505-22 .
5. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27(1):14-24 .
6. Fauser, Bart C. J. M., Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):38.e25 .
7. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016;375(1):54-64 .
8. Fauser, Bart C. J. M., Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):38.e25 .
9. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, Moon SY, Chae SJ, Park CW, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014;101(5):1424-30 .
10. Sung Y, Oh J, Chung H, Lee H. Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014;101(3):840-5 .

11. Park HR, Choi Y, Lee H, Oh J, Hong YS, Sung Y. The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:243 .
12. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod* 2013;28(9):2562-9 .
13. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013;78(8):755-60 .
14. Huang Z, Yong E. Ethnic differences: Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:46-55 .
15. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):911-9 .
16. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403):157-63 .
17. Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(3):373-9 .
18. Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, et al. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122(2):206-12 .
19. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:295-308 .
20. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1929-35 .

21. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(19):2421-6 .
22. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* 2015;36(5):487-525 .
23. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetruzzi F, Damato AB, et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online* 2009;19(4):552-63 .
24. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):595-600 .
25. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3(2):101-5 .
26. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):586-99 .
27. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24(4):299-307 .
28. Sterling L, Liu J, Okun N, Sakhuja A, Sierra S, Greenblatt E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2016;105(3):797.e2 .
29. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013;78(8):782-5 .
30. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19(3):398-405 .

31. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015;136(1):99-103 .
32. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361(9371):1810-2 .
33. Kerchner A, Lester W, Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2009;91(1):207-12 .
34. Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen OE, Dietz T, Kimmig R, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(9):2064-71 .
35. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;87(6):1369-76 .
36. Hung J, Hu L, Tsai S, Yang AC, Huang M, Chen P, et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97041 .
37. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry* 2010;51(6):599-602 .
38. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008;23(8):1924-31 .

연구보고서 2018-20-017

## 가임기 여성에서 다낭성난소증후군의 관리와 예방을 위한 코호트 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](http://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