

경구 피임약의 임상적 활용

이동윤 · 최두석* | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과학교실

Clinical use of oral contraceptives

Dong-Yun Lee, MD · DooSeok Choi, MD*

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: DooSeok Choi, E-mail: dooseok.choi@samsung.com

Received February 27, 2013 · Accepted March 10, 2013

Since oral contraceptives (OCs) were first introduced in 1960, they have been used as a highly effective contraceptive method for over 50 years. Besides the prevention of pregnancy, they provide various non-contraceptive benefits. Well-known non-contraceptive benefits related to menstruation include reduction of dysmenorrhea and heavy menstrual bleeding. In addition, many women see improvements in acne and symptoms from premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder with OC use. In addition, OCs also can be used for the management of endometriosis or polycystic ovarian syndrome, and have also been reported to decrease the risk of ovarian and endometrial cancer. Consequently, many women may choose to use OCs in light of their non-contraceptive benefits. These non-contraceptive benefits can encourage women to select OCs as an useful option for contraception, improving their quality of life, and even providing public health benefits. Therefore, clinicians should be familiar with OCs and able to provide detailed information regarding their non-contraceptive benefits. The purpose of this article is to review the current evidence for the non-contraceptive benefits of OCs.

Keywords: Oral contraceptives; Non-contraceptive benefits

서 론

경구 피임약이 처음 임상에서 사용된 지 50여년이 경과되었다. 그동안 경구 피임약에 함유된 에스트로겐(estrogen)의 용량이 지속적으로 낮아지고 새로운 성분의 프로게스틴(progestin)들이 사용되면서, 현재 경구 피임약은 세계적으로 많은 나라에서 안전하고 효과적인 피임방법으로 널리 사용되고 있다. 또한 높은 피임효과 이외에 다양한 비피임적 장점(non-contraceptive benefit)들이 지속적으로 보고되면서 피임 목적뿐만 아니라 비피임적 장점을 우선적으로 고려한 임상적 사용이 증가하고 있다. 따라서 본 논

문에서는 최근까지 알려진 경구 피임약의 대표적인 비피임적 장점들에 대하여 살펴보고자 한다.

비피임적 장점

1. 월경통

월경통(dysmenorrhea)은 젊은 여성에서 유병률이 50-90%에 이르는 가장 흔한 월경 관련 이상이다. 월경통은 주기적으로 학업 및 직장생활에 지장을 줌으로써 막대한 사회경제적 손실을 초래하고 삶의 질을 저하시킬 수 있으므로 월경통의 적절한 관리는 매우 중요한 의학적 관심사이다.

원인 질환이 없는 일차성 월경통은 월경 시 자궁내막에서 과도하게 분비된 프로스타글란дин(prostaglandin)이 자궁의 비정상적 수축, 자궁 내 압력 증가, 자궁 내 혈관의 수축, 통증 수용체에 대한 민감도 증가, 그리고 자궁 근육의 허혈 등을 유발함으로써 발생하는데, 경구 피임약은 월경 시 자궁내막에서 프로스타글란дин 생성을 줄임으로써 월경통을 완화 시킨다[1,2]. 기존의 관찰연구 및 무작위대조군연구 결과 일차성 월경통이 있는 여성의 70-80%에서 경구 피임약 사용 시 통증이 감소하였다[3,4]. 실제 임상에서는 월경통을 호소하는 여성에서 비스테로이드성 항염증약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)들이 우선적으로 사용되는데, 몇 개월 동안 다양한 NSAID 약제들의 투여에도 월경통의 호전이 없는 경우 경구 피임약을 사용하는 것이 일반적이다. 그러나 월경통이 심하면서 피임이 필요한 여성에서는 경구 피임약을 일차 치료 약제로 선택할 수도 있다.

2. 월경량 과다

월경량 과다(heavy menstrual bleeding)는 한 주기의 월경량이 80 mL를 초과하는 경우로 정의하며, 약 10%의 가임기 여성들이 경험하는 월경 관련 이상이다. National Institute for Health and Clinical Excellence의 가이드라인에 따르면 임상적으로는 월경량 과다의 진단을 위해 정확한 월경량의 측정이 중요한 것은 아니며, 많은 월경량으로 인해 신체적, 정서적, 사회적 삶의 질에 영향을 받는 상황이라면 이를 월경량 과다로 진단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 월경량의 감소 효과는 경구 피임약에 따라 차이가 있을 수 있는데, 현재 사용되는 저용량의 경구 피임약은 약 50% 정도의 월경량 감소 효과가 보고되며[5], 이러한 효과는 자궁 내막에서 cyclooxygenase 2의 발현을 억제하는 기전에 의한 것으로 생각된다[6]. 최근에는 경구 피임약을 기준보다 장기간 복용하여 월경의 횟수를 줄이거나 월경을 하지 않도록 만드는 투여 방법도 사용되고 있는데, 경구 피임약을 84일간 복용한 후 7일의 휴약기를 가지는 방법이 대표적이다. 이 방법은 21일 동안 복용한 후 7일간 휴약하는 기준의 전통적인 방법과 비교하여 부정 출혈의 발생 가능성은 높지만, 사용 기간 중 출혈을 경험하는 총 기간은 오히려 적다는 장점이

있다. 이밖에 월경량 과다의 치료를 적응증으로 하는 estradiol valerate 및 dienogest가 함유된 새로운 성분의 경구 피임약도 최근 국내에서 승인되어 사용되고 있다.

3. 여드름

여드름(acne vulgaris)은 젊은 여성에서 치료를 필요로 하는 가장 흔한 피부질환이다. 경구 피임약이 여드름을 호전시키는 효과가 있음은 이미 잘 알려져 있으며, 이러한 효과는 황체화호르몬(luteinizing hormone) 억제에 따른 안드로겐(androgen)의 합성 감소, 유리 안드로겐(free androgen)과 결합하는 성호르몬결합단백(sex hormone binding globulin)의 농도 증가로 인한 안드로겐의 생체이용률 감소, 테스토스테론(testosterone)이 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)으로 변화하는 과정에 작용하는 5- α -reductase의 활성 억제, 그리고 안드로겐 수용체 차단 등에 의한 것으로 생각된다[7,8].

경구 피임약은 염증성 및 비염증성 안면 여드름 병변의 수와 중증도를 위약에 비해 유의하게 감소시키므로, 피임을 필요로 하는 여드름이 있는 여성에서 우선적으로 사용을 고려할 수 있다[9]. 이론적으로 여드름에 대한 경구 피임약의 효과는 사용되는 프로게스틴에 따라 다를 수 있으나 경구 피임약의 종류에 따른 실제 치료 효과의 차이는 명확하지 않은데, cyproterone acetate를 함유한 경구 피임약이 levonorgestrel을 함유한 경구 피임약보다 여드름 치료에 더 효과적이라는 근거는 제한적이다. 또한 최근 널리 사용되고 있는 drospirenone을 포함한 경구 피임약이 norgestimate 및 nomegestrol acetate를 포함한 경구 피임약에 비해 효과가 좋을 것으로 생각되지만, 서로 다른 방법으로 효과를 평가하였다는 제한점이 있다. 이밖에 다른 종류의 경구 피임약들도 여드름 치료 효과에 명확한 차이가 없는 것으로 보고된다[9].

4. 월경전증후군과 월경전불쾌장애

80-90%의 가임기 여성이 월경 시작 전 시기에 다양한 신체 및 정서 증상들을 경험한다. 그러나 일부 여성들에서는 이러한 증상들이 반복적으로 심하게 나타나 일상생활에 지

장을 초래하게 되는데, 증상의 종류와 중증도에 따라 월경전증후군(premenstrual syndrome) 또는 월경전불쾌장애(premenstrual dysphoric disorder)로 진단될 수 있다. 임신 또는 수유기와 같이 정상적인 배란주기가 억제되는 상황에서는 이러한 증상들이 나타나지 않는다는 점에 차안하여 월경전증후군과 월경전불쾌장애의 치료방법으로 가성 임신 상태를 유도하는 효과가 있는 경구 피임약의 사용이 시도되었으나, 다수의 연구결과 기준 경구 피임약들이 월경전증후군의 증상 완화에는 유의한 효과가 없는 것으로 보고되었다. 그러나 최근 시행된 무작위대조군 임상연구들에서 spironolactone 유사체인 drospirenone을 함유한 새로운 24+4 복용 방법의 경구 피임약이 위약에 비해 월경전불쾌장애의 증상들을 유의하게 완화시킨다고 보고되었고[10,11], 이에 따라 20 µg의 ethinyl estradiol과 drospirenone을 함유한 24+4 제형의 경구 피임약이 2006년 월경전불쾌장애의 증상 치료에 대하여 미국 식품의약국의 승인을 받았다.

5. 자궁내막증

경구 피임약을 현재 사용하고 있는 여성에서는 자궁내막증(endometriosis)의 발생 위험이 낮으며[12], 경구 피임약 사용은 자궁내막증과 연관된 통증을 감소시킨다[13]. 또한 경구 피임약을 난소 자궁내막종의 수술적 치료 후에 사용하면 통증 및 자궁내막종의 재발이 효과적으로 억제된다[14,15]. 경구 피임약의 통증 감소 효과는 탈락막화(decidualization)에 의한 자궁 내막 조직의 위축 유도 때문인데[16], 이와 함께 자궁 내막의 세포자멸사(apoptosis)를 증가시키고, 국소적 방향화 효소(aromatase)를 억제하는 효과도 나타낸다[17]. 그리고 경구 피임약은 배란을 억제하여 난소 자궁내막종의 재발을 막는다[18]. 이 중 난소 자궁내막종의 재발 억제 및 지연 효과는 특히 임상적으로 중요한데, 자궁내막종은 수술 후에 특별한 처치를 하지 않는 경우 재발율이 2~5년간의 추적 관찰 기간 동안 30~50%에 이를 정도로 높고, 재발로 인해 난소를 반복적으로 수술하는 경우 가임력 감소와 조기 폐경의 위험이 증가할 수 있기 때문이다[19]. 다른 대표적인 내과적 치료법인 GnRH agonist 및 danazol은 수술 전후의 통증 조절에는 효과적이지만 수술 후 자궁내

막종의 재발 방지 효과가 명확하지 않고, GnRH agonist의 경우 장기 사용에 따른 부작용 발생과 높은 비용 문제가, danazol의 경우 부작용 발생의 문제점이 있다. 이에 반해 경구 피임약은 상대적으로 비용이 적고 부작용 발생 비율이 낮으므로, 장기간 효과적으로 사용할 수 있는 장점이 있다.

6. 다낭성난소증후군

다낭성난소증후군(polycystic ovarian syndrome)은 임상적으로 월경 이상 및 남성호르몬 과다가 특징인 질환이다. 경구 피임약은 난소의 성호르몬의 생성 억제와 성호르몬결합단백 농도 증가를 통해 고안드로겐혈증(hyperandrogenism) 및 다모증(hirsutism)을 호전시키며 지속적인 에스트로겐 노출에 대하여 자궁내막을 보호하므로, 다낭성난소증후군 여성에 대한 효과적인 치료방법이다. 특히 항안드로겐(anti-androgen) 효과가 있는 프로게스틴 성분을 함유한 경구 피임약이 다른 제형에 비해 추가적인 이점이 있을 것으로 생각된다[20,21]. 다낭성난소증후군 환자에서 대사적 이상이 흔하게 나타나므로 경구 피임약 사용 시 이와 관련된 부작용 발생에 대한 우려가 있지만, 현재까지의 연구 결과 다낭성난소증후군 환자에서 경구 피임약을 오랜 기간 동안 사용하더라도 인슐린 저항성, 지질 수치, 그리고 체내 지방 분포 등과 같은 대사적 위험 인자에는 영향이 없다[22]. 즉, 다낭성난소증후군에서 경구 피임약 사용의 이점은 위험을 상회하며, 특히 심혈관계 위험 인자를 가지고 있지 않은 건강한 여성에서는 경구 피임약 사용에 따른 위험 증가가 없다. 다만 아직까지 치료효과에 대한 장기간의 무작위대조군 연구가 부족하므로, 향후 이에 대한 추가 연구가 필요하다.

7. 난소 및 자궁내막암의 예방

이미 1970년대 후반부터 경구 피임약을 사용한 여성에서 상피성 난소암이 적게 발생한다는 연구 결과가 보고되어 왔으며, 이러한 효과는 경구 피임약이 배란을 억제함으로써 반복적인 난소 손상 및 수리 과정을 줄이고, 난소 상피에 대한 뇌하수체 호르몬의 직접적인 작용을 감소시키기 때문으로 설명된다[23]. 연구방법상의 차이에도 불구하고 경구 피임약 사용에 따른 난소암 발생 위험의 감소는 15년간 사용시

50%에 이르는 것으로 보고되며, 사용기간에 비례하여 효과가 증가하고, 사용을 중단한 이후에도 10-20년 이상 효과가 지속된다. 또한 모든 종류의 상피성 난소암에 대한 감소 효과가 있으며, 경구 피임약의 용량과 종류에 관계없이 효과적이다[24-26]. 이와 함께 유전성 난소암 위험군에서도 유방암의 위험성 증가 없이 일차적 난소암 예방 효과가 있는 것으로 보고되었다[27]. 경구 피임약의 자궁내막암의 감소 효과 역시 1980년대부터 보고되었는데, 발생 위험이 50% 이상 감소하며 사망률도 이에 비례하여 감소한다. 또한 감소 효과는 난소암의 경우와 마찬가지로 사용 기간에 비례하여 증가하고, 사용을 중단한 이후에도 지속된다[28,29].

결 론

경구 피임약은 피임 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임방법임에도 불구하고 우리나라에서는 사용률이 매우 낮은데, 이는 피임약의 부작용에 대한 잘못된 인식과 선입관에 기인하는 것으로 생각된다[30]. 앞서 소개한 경구 피임약의 다양한 비피임적 장점들은 경구 피임약을 사용하는 여성들의 순응도와 지속률을 높일 수 있을 뿐만 아니라 임상적으로도 치료 목적으로 유용하게 이용할 수 있으므로, 임상의는 경구 피임약의 비피임적 장점을 숙지하고 필요에 따라 적절하게 활용할 수 있어야 한다.

핵심용어: 경구 피임약; 비피임적 장점

REFERENCES

- Hauksson A, Akerlund M, Melin P. Uterine blood flow and myometrial activity at menstruation, and the action of vasoressin and a synthetic antagonist. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:898-904.
- Pulkkinen MO. Prostaglandins and the non-pregnant uterus: the pathophysiology of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1983;113:63-67.
- Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:640-646.
- Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol. *Contraception* 2004;69:469-476.
- Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66-70.
- Maia H Jr, Casoy J, Correia T, Freitas L, Pimentel K, Athayde C, Coutinho E. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:547-551.
- Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception* 1999;60:255-262.
- Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol* 1991;78:103-107.
- Awojobi AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004425.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, Zhang P, Patel H, Foegh M; PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-569.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001019.
- Lee DY, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. *Hum Reprod* 2010;25:3050-3054.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:464-471.
- Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:209-222.
- Maia H Jr, Casoy J, Correia T, Freitas LA, Pimentel K, Athayde C. The effect of oral contraceptives on aromatase expression



- in the eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:123-128.
18. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009;116:366-371.
 19. Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattarulo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:8-16.
 20. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-146.
 21. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436-440.
 22. Fauer BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.e25.
 23. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Bontis J, Mantalenakis S. Ovarian stimulation and ovarian tumours: a critical reappraisal. *Hum Reprod Update* 1995;1:284-301.
 24. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987;316:650-655.
 25. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 1):793-801.
 26. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-314.
 27. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
 28. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c927.
 29. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:29-38.
 30. Lee DY, Koo YA, Yoon BK, Choi D. Reproductive health characteristics of urban South Korean women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:154-159.



Peer Reviewers' Commentary

1960년대 여성 인권의 신장의 상징으로 처음 도입되었던 경구 피임약은 과거에 비해 훨씬 용량이 적어져 부작용이 덜하고 다양한 제제들이 있어 환자에 따른 맞춤치료가 가능하다. 또한 적절한 복약 순응도를 유지한다면 실패율이 1% 미만의 효과적인 피임 방법이다. 피임 목적 이외에도 다양한 목적으로 사용되고 있으나, 널리 알려지지 못한 부분이 있다. 특히 월경통, 자궁내막증 및 월경 과다의 관리에 효과적으로 이용할 수 있고, 수술적인 치료 후 재발 방지 목적으로 사용된다. 다낭성난소증후군과 여드름을 호소하는 환자에서는 남성호르몬을 감소시키는 효과가 있어 환자의 증상 호전에 도움이 되며 장기간 사용시 난소암과 자궁내막암을 예방할 수 있다. 본 논문은 이와 같은 여러 가지 목적에 대한 치료에 대하여 개괄적으로 설명하고 있으며, 다양한 문헌 고찰을 통해 증거 기반 의학 자료를 제시하고 있다. 다양한 임상 이용에 대한 이러한 분석은 환자의 순응도와 지속율을 높일 수 있는 방법으로 활용할 수 있을 것으로 보인다.

[정리: 편집위원회]