

경구피임약의 다양한 적응증

김 정 숙 · 조 시 현 | 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 산부인과

Clinical use of oral contraceptives

Jeong Sook Kim, MD · Sihyun Cho, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Since first introduction of oral contraceptive pills in 1960, with increased women's right of sexual decision, oral contraceptives had been used widely around the globe as a highly effective and safe contraceptive method. The physiological mechanisms of oral contraceptives were a reduced maturation of ovarian follicles and blocked ovulation to fertile women. Also, oral pills induce uterine endometrial decidualization, thickening of cervical mucus, disturbance of intrauterine sperm movement and embryo implantation. However, in addition to providing effective reversible contraception to fertile women, oral contraceptive pills offer various non-contraceptive benefits to numerous conditions. In this review, we summarize the list of currently available oral contraceptive pills in Korea and discuss non-contraceptive indications of oral contraceptives pills.

Key Words: Contraceptives, oral; Non-contraceptive benefits

서론

경구피임약은 1960년 처음 소개된 이후, 여성의 성적 결정권 및 여성인권 신장의 시대적 사조와 맞물려 전 세계의 가임기 여성에게 널리 사용 중이다. 경구피임약은 난포의 성숙과 배란을 억제하여 피임을 유도하는 안전한 약제로 복용 시 자궁내막을 탈락막화 하고, 자궁경부 점액의 점성을 증가시켜 자궁 안에서 정자의 이동을 방해하여 피임에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 한편, 이러한 피임효과 외에도 경구피임제의 비피임효과에 대해서 긍정적인 평가가 이어왔으며, 실제로 임상에서 피임의 목적 외에 다양한 적응증으로 경구피임약을 처방하고 있다. 본 논문에서는 실제적으로 국

내에서 사용되는 경구피임제의 간략한 소개와 선택 시 주의할 점을 다루고, 경구피임약의 비피임적 목적을 위한 다양한 임상적 적응증에 대해 살펴보고자 한다.

경구피임제의 종류와 선택 시 고려사항

경구피임약의 비피임적 장점을 나열하기 전에 먼저 경구피임약에 대해 간략히 살펴보고자 한다. Table 1은 국내에서 시판 중인 경구피임제이다. 표에서 제시된 세대는 개발된 순서에 따라 나열한 것으로 1세대의 고용량의 에스트로겐을 함유한 피임약(에노비드 mestranol 150 µg + norethyndrel, 아나보라 ethinyl estradiol 50 µg + norethindrone acetate)에 비해 점차적으로 에스트로겐 함량이 낮아지고 성분이 ethinyl estradiol에서 natural estrogen으로 바뀌고 있음을 알 수 있다. 프로게스테론도 1세대에 비해 2세대는 levonorgestrel, norgestrel로 바뀌면서 반감기는 길어졌으나 androgenic activity가 있

Received: June 27, 2017 Accepted: July 11, 2017

Corresponding author: Sihyun Cho

E-mail: sihyuncho@yuhs.ac

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Usable combined oral contraceptives in clinic

Generation	Name	Estrogen (mg)	Progestin (mg)	Phase	Pharmaceuticals
2nd	ALESSE	Ethinyl estradiol 0.02	Levonorgestrel 0.1	1 Phase 7 (21/7)	ILDONG
	Minivlar	Ethinyl estradiol 0.03	Levonorgestrel 0.15	1 Phase 7 (21/7)	DONG-A
	Sexcon	Ethinyl estradiol 0.03	Levonorgestrel 0.15	1 Phase 7 (21/7)	CROWN
	Triquilar	Ethinyl estradiol 0.03/0.04/0.03	Levonorgestrel 0.05/0.075/0.125	3 Phase 7 (6/5/10)	DONG-A
3rd	Mercilon	Ethinyl estradiol 0.02	Desogestrel 0.15	1 Phase 7 (21/7)	Alvogen
	Meliane	Ethinyl estradiol 0.02	Gestodene 0.075	1 Phase 7 (21/7)	DONG-A
	SENSLIBE	Ethinyl estradiol 0.02	Gestodene 0.075	1 Phase 7 (21/7)	Kwangdong
	Myvlar	Ethinyl estradiol 0.03	Gestodene 0.075	1 Phase 7 (21/7)	DONG-A
	Minulet	Ethinyl estradiol 0.03	Gestodene 0.075	1 Phase 7 (21/7)	ILDONG
4th	Yaz	Ethinyl estradiol 0.02	Drospirenone 3	1 Phase 4 (24/4)	Bayer
	Yasmin	Ethinyl estradiol 0.03	Drospirenone 3	1 Phase 7 (21/7)	Bayer
	Qlara	Ethinyl valerate 3/2/2/1	Dienogest		

Currently available combined oral contraceptives are classified in a variety of formulations, containing both estrogen and progestin. Doses of component hormones also vary among products, and some pills are monophasic (delivering the same dose of hormones each day) while others are multiphasic (doses vary each day).

는 부작용이 보고된 바 있다. 3세대에 들어 gestodene, deso-gestrel, norgestimate가 2세대에 비해 androgenic effect를 감소하면서 강화된 progesterone effect를 보였으나 여전히 androgenic effect는 남아 있었다. 이에 비해 4세대에 나온 drospirenone 제제는 spironolactone에서 유도된 analogue로 anti-androgenic 및 anti-mineralocorticoid effect를 동시에 나타내어 체중증가를 억제하고 여드름을 억제하는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 최근 국내에서 drospirenone 제제를 포함한 경구피임약을 복용한 20대 여성의 정맥혈전 색전증 발생으로 인한 사망사고로 3, 4세대 경구피임약의 안정성 문제가 다시 도마 위로 오르고 있다[1-3]. 프로게스테론의 종류에 따라 2세대 경구피임제보다 3, 4세대 경구피임제에서 정맥혈전 색전증 발생이 증가하는 것을 알 수 있다[3]. 정맥혈전 색전증은 경구피임제 사용 시작 후 첫 3개월에 가장 위험성이 높다. 비임신 시 경구피임제 비복용자는 1년간 만 명당 1-5명의 정맥혈전 색전증이 발생하는데 비해 경구피임제 복용 시는 1년간 만 명당 3-9명이 발생한다. 따라서 경구피임제 처방할 때에는 정맥혈전 색전증 발생위험이 증가하는 것을 반드시 환자에게 설명해야 한다. 또한 임신 중에는 1년간 만 명당 5-20명, 출산 후

12주 이내에는 1년간 만 명당 40-65명으로 정맥혈전 색전증 발생이 증가하므로 주의해야 한다. 한편 dienogest 제제를 포함한 4세대 경구피임제는 2세대 경구피임약과 비슷한 혈전 색전증 발생률을 보이고 부작용도 덜 한 것으로 보고되었다[4].

대한산부인과학회에서 발행한 경구피임제 복용 안내서에 따르면, 경구피임약의 사용에 앞서 반드시 임신과 출산, 수유 여부를 확인해야 하고 유방암, 간암, 간염, 뇌졸중, 심근경색,

다리 혹은 폐의 혈전증, 고령, 당뇨 및 합병증 여부, 고혈압, 고지혈증, 비만, 흡연 여부, 두통 및 전조증상 동반 유무, 전신 홍반성 루프스, 항후 수술 예정 유무, 항결핵약 중 rifampin 복용 유무, 항전간제, 사람면역결핍바이러스 항바이러스제 복용 유무를 확인해야 한다고 제시하고 있다(Supplementary Table 1).

1. 월경곤란증, 자궁내막증으로 인한 골반통

월경곤란증은 월경을 하는 젊은 여성의 90%까지 호소하는 흔한 증상이다. 이는 월경 시 자궁내막에서 분비되는 프로스타글란딘에 의해 자궁수축이 이루어질 때 발생하는 통증인데, 이는 프로스타글란딘이 자궁의 비정상적인 수축, 자궁 내 압력증가, 자궁 내 혈관수축, 통증 수용체를 증가하여 통증에 대한 민감도 증가 및 자궁근육의 허혈로 일어나는 것으로 보고된 바 있다[5]. 경구피임약을 복용하면 프로스타글란딘의 발생을 줄여 월경곤란증을 완화시킬 수 있다. 이전 연구로 행해진 무작위대조군실험에 따르면 경구피임약이 대략 70% 정도의 월경곤란증의 경감을 가져왔다[6,7]. 무작위대조군연구에 따르면 drospirenone 제제의 경구피임약을 3회에서 6회 월경주기간 사용한 경우 월경곤란증과 자궁내막증으로 인한 만성 골반통증, 성교통을 효과

적으로 감소시켰으며[8], 24일 사용 후 4일 휴약기를 가지는 치료보다 168일 지속적 사용 후 4일 휴약기를 가진 경우에 유의미한 월경곤란증 감소를 확인할 수 있었다[9]. 경구 피임제의 사용은 자궁내막증의 재발방지에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다[10]. 통상적으로 가벼운 정도의 월경곤란증은 하복부 마사지나 스트레칭, 온찜질로도 효과적이며, 일차성 월경곤란증 조절을 위해 우선 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를 먼저 사용한다. 일반적으로 임상에서 사용되는 NSAIDs 처방으로 월경 첫날부터 5일까지 melenamic acid 500 mg 3 times/day, naproxen 275–550 mg 2–4 times/day, ibuprofen 600–1,200 mg daily가 있다. NSAIDs에 반응하지 않는 월경곤란증이거나 피임을 동시에 원하는 경우 병리적 원인이 없는 월경곤란증에 대해 경구피임제를 사용할 수 있다. 3회 이상의 월경 주기 동안 NSAIDs나 경구피임제 사용 후에도 월경통의 호전이 없는 경우는 이차성 월경곤란증을 의심하여야 한다. 경구피임제를 지속적으로 사용하기 어려운 상황에서는 depot medroxyprogesterone acetate(상품명 사이아나)와 progestin implant(상품명 임플라논), levonorgestrel IUD(상품명 미레나)가 자궁내막증으로 인한 골반통증을 경감시키는데 효과적이다[11–13].

2. 월경과다

월경과다는 월경 중인 가임기 여성의 10% 정도에서 발생하는데, 한 주기의 월경량이 80 mL를 초과하는 경우를 의미한다. 월경과다로 인해 환자에게 빈혈을 비롯한 사회적, 경제적, 정신적 불편감을 초래할 수 있다. 국내 시판 중인 복합 경구피임제 복용 시 40–50% 정도의 월경량 감소효과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다[14–16]. 이는 cyclo-oxygenase 2 발현을 억제하여 월경량 감소에 기여하는 것으로 알려져 있다[17]. 최근 도입된 4세대 경구피임약 중 dienogest와 estrogen valerate 성분의 복합 경구약제(상품명 클래라)를 7회 월경주기 사용 시 월경량 과다 환자에서 88% 월경량 감소효과가 있는 것으로 보고된 바 있다. 클래라는 월경량 감소 적응증이 있는 경구피임제이다[18]. 프로제스틴 단독 경구호르몬제와 비교한 연구에

서도 dienogest가 함유된 복합 경구피임약을 사용한 그룹이 월경량 과다 환자에서 더 짧은 기간 동안 출혈이 관찰되고, 효과적인 월경량 감소를 보인다[19]. 기질적 원인이 없는 월경과다 환자에서 복합 경구피임약의 사용은 가장 경제적인 첫 일년 간의 치료방법이다. 이후 지속되는 월경량 과다를 치료하기 위해서는 levonorgestrel IUD를 이용하는 것이 효과적이며 이것으로도 조절이 안된다면 자궁내막 소작술 등의 수술적 방법을 고려할 수 있다[20]. 영국 NICE(National Institute for Health and Care Excellence) guideline에서는, 월경과다 치료를 위해 levonorgestrel IUD를 이용하는 것이 경구피임제보다 처음 시행할 치료로 권고하고 있다.

3. 월경전증후군, 월경전불쾌장애

80–90% 대다수 가임기 여성이 월경전오심, 더부룩함, 유방통증 등의 다양한 월경 전 증상으로 불편감 혹은 불쾌감을 호소한다. 불편한 정도에 따라 일상생활에 지장을 초래할 정도의 증상이 동반될 때 월경전증후군 혹은 월경전불쾌장애로 진단하고 임상적인 관심을 가지고 치료하게 된다. 기존 수행된 연구에 따르면 복합 경구피임제를 복용하는 여성에서 월경전증후군이 호전되지 않는다고 한다[21]. 그러나, 최근 소개된 4세대 drospirenone과 ethinyl estradiol 0.02 mg 제제(상품명 야즈)의 경우 3회 월경주기동안 복용 시 월경전 불쾌장애를 유의미하게 호전시킨 것으로 보고되었다[7,22]. 2006년 미국 식품의약국에서도 이 복합 경구피임제를 월경전불쾌장애 치료제로 승인하였다. 피임 목적으로 경구피임제를 사용하는 여성에서 월경전불쾌장애를 호소한다면 4세대 drospirenone과 ethinyl estradiol 0.02 mg을 함유한 제제(상품명 야즈)를 24일간 사용하고 4일간 휴약기를 가지는 스케줄로 증상호전을 유도할 수 있다[23].

4. 여드름, 다모증 치료

일반적으로 복합 경구피임제를 사용할 경우 여드름과 다모증을 호전시키는 것으로 알려져 있다. 이는 복합 경구피임제가 황체형성 호르몬에 의한 난소의 안드로겐(androgen) 생성을 저하하고, 성호르몬결합단백(SHBG)이 증가하여 혈

중 내 안드로겐 농도가 감소하여 생체 이용이 감소, 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)으로 변화하는데 작용하는 5- α -reductase 활성 억제, 그리고 안드로겐 수용체가 차단되어 호전되는 것으로 설명한다[24,25]. 문헌 상 4세대 drospirenone과 ethinyl estradiol 0.02 mg을 함유한 복합 경구피임제가 안드로겐 수용체를 차단하여 남성화를 억제하는 효과가 있고, 이로 인해 피지 생성이 줄고 여드름과 다모증에 효과가 있는 것으로 보고되었다[26,27]. 위약대조군실험에서, 복합 경구피임약은 염증성 및 비염증성 여드름을 호전시키며, 이는 복합 경구피임약의 종류에 크게 상관이 없는 것으로 보인다[28].

5. 자궁내막증

자궁내막증은 자궁내막 조직이 자궁의 내막 이외의 조직에서 병리적으로 확인될 때 진단되며, 특징적으로 월경통, 성교통, 불임의 증상을 흔히 동반하는 질병이다. 월경혈의 역류로 인한 자궁내막 조직의 이식, 체강 상피화설이 자궁내막증의 기전으로 알려져 있다. 자궁내막증 환자에서 수술 후 경구피임제 사용 시, 월경통과 성교통을 감소시키며, 자궁내막증의 발생 및 재발이 감소하는 것으로 보고된 바 있다[29]. 이는 경구피임제 사용 시 자궁내막 조직이 탈락막화되어 위축을 유도하게 되며[30], 자궁내막 조직의 세포자멸사를 증가시키고, 국소적인 방향화효소를 억제하여 통증이 감소하는 것으로 여겨진다[31]. 또한 경구피임제 사용 시 배란을 억제하여 자궁내막증의 재발을 억제할 수 있다[32]. 이는 수술 후 별다른 치료 없이 자궁내막증을 경과관찰 하였을 시 재발률이 30-50%가 되며, 재발 시 재수술을 시행하면 난소의 가임력이 저하될 가능성이 커지므로 경구피임제를 사용하여 자궁내막증의 재발을 낮출 수 있는 것은 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 한편, levonorgestrel IUD, GnRH agonist(상품명 nafarelin, leuprolide, buerelin, goserelin, triptorelin)를 사용 시에도 자궁내막증의 통증 감소에 효과가 있으며 재발을 감소시키는 것으로 알려져 있다[33]. 자궁내막증의 치료를 위해, 수술 후 GnRH agonist 사용 시 30-50 pg/mL의 낮은 농도의 에스트라디올의 농

도를 유지하면, 골다공증 발생을 억제하면서 자궁내막증의 재발과 이로 인한 통증을 감소할 수 있는 것으로 권고되고 있다[34].

6. 다낭성난소증후군

다낭성난소증후군은 무월경 혹은 희발월경을 동반하는 18-44세 여성에서 발생하는 흔한 내분비장애 질환으로 높은 안드로겐 수치를 혈중 내 보이거나 초음파상 10 mm 이하의 난포가 여러 개 보이는 것을 특징으로 한다. 다낭성난소증후군에서 경구피임제를 사용하면, 황체형성호르몬, 난포 자극호르몬에 의한 난포생성이 억제되고, 성호르몬결합단백이 증가하여 혈중 내 안드로겐 농도가 감소하게 되며, 테스토스테론이 디하이드로테스토스테론으로 변화하는데 작용하는 5- α -reductase 활성을 억제하게 되어 안드로겐의 혈중 농도를 감소시키고, 자궁내막의 주기적 탈락을 유도하여 자궁내막을 보호하는 효과를 얻을 수 있다. 앞서 여드름과 다모증 치료에서 언급한 바와 같이 4세대 drospirenone과 ethinyl estradiol 0.02 mg을 함유한 복합 경구피임제가 안드로겐 수용체를 차단하여 남성화를 억제하는 효과가 보고된 바 있다[26,27]. 다낭성난소증후군의 일차치료는 생활습관을 개선하여 체중을 감소하는 것이다. 그리고 인슐린 저항성을 개선하는 메트포르민의 사용을 고려할 수 있다. 최근 연구에 의하면 경구피임제와 메트포르민을 함께 사용하는 것이 경구피임제 단독 사용보다 인슐린 저항성을 개선하고 안드로겐 혈중농도를 빠르게 감소시키는 것으로 보고된 바 있다[35]. 그러나 다낭성난소증후군 환자에서 비만, 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증이 동반된 경우가 흔하므로 경구피임제 사용 시 정맥혈전색전증 발생이 증가할 수 있어 주의하여야 한다[36].

7. 자궁내막암, 난소암 발병 감소

이전 연구에서, 복합 경구피임제를 사용한 여성에서 자궁내막암과 난소암 발병이 유의미하게 감소하는 것으로 보고되었다[37,38]. 복합 경구피임제를 복용한 여성에서 경구피임제의 사용 기간이 길수록 경구피임제의 종류에 상관없이 난소암 발병률이 경구피임제를 복용하지 않는 여성보다 낮았고, 복용 중단 이후에도 난소암 발병 감소효과가 10-20년

간 유지되었다[39]. 5년간 경구피임제를 사용한 경우 20%, 15년간 사용한 경우에는 거의 50%의 상대 위험비 감소가 관찰되었다. BRCA 유전자 변이가 있는 환자에서도 경구피임제 복용 시 난소암 발병률이 그렇지 않는 군보다 낮았다[40-42]. 이것은 경구피임약 복용 시 난소의 배란을 억제하여 배란 시 발생하는 난소 파열 및 이를 수리하는 과정이 줄고, 난소상피에 대한 뇌하수체호르몬 작용이 감소하기 때문인 것으로 여겨진다[43]. 자궁내막암 역시 복합 경구피임제를 사용한 기간이 길수록 암 발병률이 감소하였다[44, 45]. 자궁내막암으로 인한 사망률 역시 경구피임약을 복용한 군에서 유의미하게 감소하였다[46]. Depot medroxyprogesterone은 자궁내막의 탈락을 유도하여 경구피임제와 비슷한 정도로 자궁내막암의 발병을 낮추었다[47]. 자궁내막 증식증이 세포의 핵 이상을 동반하지 않은 경우, levonorgestrel IUD를 사용하면 96%에서 자궁내막 증식증이 치료되었다(regression in 96%) [48]. 자궁내막암의 전암 병변으로 여겨지는 세포의 핵 이상을 동반한 복합 자궁내막증식증에서 levonorgestrel IUD(상품명 미레나) 사용에 대해서 결론 내리기에는 아직 더 많은 연구가 필요한 실정이며 아직까지는 자궁내막 증식증에 대한 미레나 사용 적응증이 없다.

결론

지금까지 경구피임제가 피임 이외에도 다양한 임상적 치료효과를 가진 경제적이고 효율적인 약제임을 살펴보았다. 물론, 아직 논란이 되고 있는 경구피임제 사용 부분에 대해서는 향후 수행할 연구가 필요한 실정이나, 임상의로 경구피임제의 득과 실을 가려 비피임적 목적을 위해서 적절하고 안전하게 활용할 수 있어야 할 것이다.

Acknowledgement

This study was supported by research funds of the Ministry of Health and Welfare.

Supplementary Material

Supplementary Table 1 Checklists for combined oral contraceptives.

찾아보기말: 경구피임제; 비피임적 사용

ORCID

Jeong Sook Kim, <http://orcid.org/0000-0003-3704-8852>

Sihyun Cho, <http://orcid.org/0000-0003-2718-6645>

REFERENCES

1. Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5 Suppl 3:34-40.
2. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
3. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.
4. Dinger J, Mohner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception* 2016;93:378-385.
5. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000400.
6. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002;66:393-399.
7. 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.
8. Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiba A, Kusuki I, Kitawaki J. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:135-139.
9. Machado RB, Pompei LM, Badalotti M, Ferriani R, Cruz AM, Nahas E, Maia H Jr. Effects of an extended flexible regimen of an oral contraceptive pill containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone on menstrual-related symptoms: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:11-16.

10. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:159-170.
11. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:528-534.
12. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis: a pilot study. *Contraception* 2009;79:29-34.
13. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-309.
14. 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.
15. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992;46:327-334.
16. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998;77:13-19.
17. 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.
18. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:258-269.
19. Briggs P, Serrani M, Vogtlander K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016;8:477-487.
20. Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, Guo A, Borenstein J, Dubois RW, Liu Z. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception* 2006;74:249-258.
21. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993;37:195-202.
22. 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.
23. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006586.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Fauser 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.
28. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004425.
29. 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.
30. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:209-222.
31. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:17-24.
32. 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.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossom G, Gitlin S, Gracia C, Hansen K, Mersereau J, Odem R, Rebar R, Reindollar R, Rosen M, Sandlow J, Vernon M. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;107:897-900.
34. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-412.
35. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002;17:1729-1737.
36. Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Fleming J, Coutifaris C, Legro RS. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2966-2974.
37. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA* 1983;249:1600-1604.

38. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA* 1983;249:1596-1599.
39. 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.
40. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: to use or not to use. *Breast* 2005;14:264-268.
41. 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.
42. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-2284.
43. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Bontis J, Mantalenakis S. The relationship between ovarian stimulation and ovarian tumours. *Hum Reprod Update* 1995;1:428.
44. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983;47:749-756.
45. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243-248.
46. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362: 185-191.
47. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996;41(5 Suppl):419-427.
48. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:316-322.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 경구 피임약의 피임 효과 외의 다양한 비 피임 효과를 환자의 치료에 적용하는 것에 대하여 소개한 종설 논문이다. 경구 피임약의 종류와 선택 시 고려할 사항이 자세히 기술되어 있어, 환자에게 처방할 때 매우 도움이 될 것으로 생각된다. 비 피임 효과에 대하여, 월경곤란증, 골반통, 월경 과다, 월경 전 증후군, 여드름과 다모증 치료, 다낭성난소 증후군 등의 분야 별로 상세히, 체계적으로 기술되어 있다. 참고 문헌에 최근 연구 자료를 포함하여 적절하게 인용하여 제시되어 있으며, 이에 따라 우리나라에서 경구 피임약을 비 피임 효과를 고려하여 약물요법으로 시행하는데 좋은 가이드라인이 될 수 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]