

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-44 (2023. 12.)



의료기술재평가보고서 2024

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 삽입술

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 본부장

신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건 의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김유림 한국보건 의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료기술재평가 사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	6
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	10
1.4 관련 국내외 임상진료지침	16
1.5 관련 의료기술평가	18
1.6 선행연구	18
2. 평가목적	20
II. 평가 방법	21
1. 체계적 문헌고찰	21
1.1 개요	21
1.2 핵심질문	21
1.3 문헌검색	22
1.4 문헌선정	23
1.5 비뚤림위험 평가	23
1.6 자료추출	24
1.7 자료정리	24
1.8 결론 및 대국민 정보문 작성	24
III. 평가결과	25
1. 문헌선정 결과	25
1.1 문헌선정 개요	25
1.2 선택문헌 특성	26
1.3 비뚤림위험 평가 결과	29
2. 평가결과	32
2.1 안전성	32
2.2 효과성	48
3. 국민참여단 설문조사 결과	50
IV. 결과요약 및 결론	54
1. 평가결과 요약	54
1.1 안전성	54

1.2 효과성	56
2. 결론	56
3. 대국민 정보문	58

V. 참고문헌 59

VI. 부록 61

1. 의료기술재평가위원회	61
2. 소위원회	62
3. 문헌검색현황	63
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	69
5. 최종선택문헌	73

표 차례

표 1.1 자궁내 피임기구	2
표 1.2 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(미레나)	4
표 1.3 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(카일리나)	6
표 1.4 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(제이디스)	6
표 1.5 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	7
표 1.6 행위정의	7
표 1.7 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침	8
표 1.8 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)	8
표 1.9 국외 보험 및 행위 등재 현황	9
표 1.10 「자궁내장치삽입술」 국내 이용현황	9
표 1.11 「자궁내장치제거료」 국내 이용현황	9
표 1.12 「자궁내장치삽입술」 및 「자궁내장치제거료」 추가정보 및 시술재료(미레나) 약가	10
표 1.13 경구피임약의 분류	11
표 1.14 피임법에 따른 첫 1년간의 피임 실패율(%)	15
표 1.15 15-49세 여성의 연령별 피임실태(2021)	16
표 2.1 PICOTS-SD	21
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	22
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	22
표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준	23
표 2.5 AMSTAR-2 도구 질문영역	24
표 3.1 선정문헌 특성	27
표 3.2 AMSTAR-2 도구를 이용한 비뚤림위험 평가결과	30
표 3.3 부작용(adverse event) 전체	32
표 3.4 Costescu 등(2022) 연구에 제시된 개별연구결과	33
표 3.5 LNG-IUD 삽입후 출혈 관련 부작용 및 이상반응	34
표 3.6 출산력에 따른 출혈 패턴	35
표 3.7 LNG-IUD 삽입후 기기 방출	36
표 3.8 출산력에 따른 LNG-IUD 삽입후 기기 방출	36
표 3.9 연령에 따른 LNG-IUD 삽입후 기기 방출	37
표 3.10 삽입시기에 따른 기기 방출	37
표 3.11 LNG-IUD 삽입 중단(제거)/지속률	38
표 3.12 삽입시기에 따른 자궁내장치 지속률	39
표 3.13 체중 변화(증가)	40
표 3.14 삽입 중단 후 생식력	40
표 3.15 성 기능	41
표 3.16 기타 부작용 및 이상반응	42
표 3.17 삽입시기에 따른 자궁천공	43

표 3.18 삽입시기에 따른 감염	43
표 3.19 LNG-IUD 사용과 유방암 발생 간의 관련성	44
표 3.20 [참고] (체계적문헌고찰에 포함된 일치연구 분석결과) LNG-IUD 사용과 유방암 발생 간의 관련성	45
표 3.21 LNG-IUD 사용과 정신과적 증상 간의 관련성	46
표 3.22 LNG-IUD 사용과 정맥혈전증 발생 간의 관련성	47
표 3.23 영아 성장 및 모유 수유	47
표 3.24 LNG-IUD의 피임실패율(임신율)	48
표 3.25 LNG-IUD 삽입시기에 따른 피임실패율(임신율)	49
표 3.26 LNG 방출 용량에 따른 피임실패율(임신율)	49
표 3.27 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 부작용	51
표 3.28 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 제거 이유	52
표 3.29 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술에 대한 궁금증 요약	52
표 3.30 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술에 대한 궁금한 점	53

그림 차례

그림 1.1 레보노르게스텔 방출 자궁내장치 예시	2
그림 1.2 자궁내 삽입	3
그림 3.1 문헌선정흐름도	25
그림 3.2 [참고] 일차연구 재분석결과: LNG-IUD 삽입과 유방암 발생간의 관련성_숲그림 경향	45
그림 3.3 [참고] 일차연구 재분석결과: LNG-IUD 삽입과 정맥혈전증 발생간의 관련성_숲그림 경향	47
그림 3.4 국민참여단 설문조사결과_피임 목적 미레나 시술 경험	50
그림 3.5 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 계기	51
그림 3.6 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 제거 여부	52

요약문(국문)

평가배경

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치(levonorgestrel releasing intrauterine device, LNG-IUD) 삽입술은 가임기 여성에서 프로게스틴(progestin)을 분비하는 피임장치를 자궁내에 삽입하는 기술이다. 동 기술은 치료목적으로는 급여 기술로 등재되어 있으나, 본인이 원하여 피임을 하고자 하는 경우에는 비급여로 적용하고 있다. 동 안전은 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였고, 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2023년 제5차 의료기술재평가위원회에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가의 목적은 가임기 여성에서 피임을 위해 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술을 고려할 때, 합리적인 의료결정을 할 수 있도록 임상적 안전성 및 효과성에 대한 객관적인 정보를 국민들에게 제공하는 것이다.

평가방법

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 기존의 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of Systematic Reviews)를 통해 안전성 및 효과성 평가를 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 산부인과 3인, 근거기반의학 1인의 전문가 4인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “가임기 여성에서 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 피임목적으로 사용시 안전하고 효과적인가?” 이었고, 안전성은 시술 관련한 부작용 및 이상반응(side-effects)과 시술로 인한 건강위험(health risk), 효과성은 피임효과 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 평가자간 합의를 통해 최종 문헌을 결정하였다. 문헌의 비뮌위험 평가는 체계적 문헌고찰 질 평가도구인 AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess systematic reviews)를 사용하여 평가하였고, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 자료분석은 질적 분석(qualitative review) 및 정량적 분석(quantitative analysis)을 수행하였다. 본 평가의 주요 목적을 고려하여 권고결정은 수행하지 않았고, 체계적 문헌고찰 결과를 바탕으로 대국민 정보문을 제공하였다.

평가결과

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 평가에 선택연구는 총 30편의 체계적 문헌고찰이었다. 선택 연구의 비풀림위험 수준은 '낮음' 또는 '매우 낮음'으로 나타나 연구결과의 전반적 신뢰도는 낮았다.

안전성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 안전성은 총 29편의 체계적 문헌고찰로 검토하였고, 시술 관련한 부작용 및 이상반응과 시술로 인한 건강 위험으로 구분하여 검토하였다.

1) 시술 관련 부작용 및 이상반응

부작용 및 이상반응의 지표로 출혈 관련한 부작용, 기기 방출, 삽입 지속률, 그 외 다양한 부작용 사례에 대해 검토하였다.

전체 부작용은 체계적 문헌고찰 1편에서 보고하였고, 청소년 및 젊은 여성에서 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치를 삽입한 증재군은 다른 피임법(구리 자궁내장치삽입술, 피하이식제)을 사용한 대조군과 유의한 차이가 없었다.

출혈 관련 부작용 및 이상반응은 체계적 문헌고찰 6편으로 검토하였다. 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치를 삽입한 대부분의 여성에서 출혈(점상 출혈, 불규칙 출혈 포함)이 감소하는 패턴, 무월경 비율이 증가됨을 확인하였다. 1편에서는 대부분 여성에서 출혈패턴은 수용가능한 수준으로, 출혈 장애는 주로 삽입 후 첫 몇 달동안 발생한 것으로 보고하였다. 시간이 경과함에 따라 월경곤란, 점상출혈, 불규칙 출혈의 비율은 감소하였고, 출산력에 따른 출혈패턴 및 무월경 비율은 유의한 차이는 없으므로 보고하였다.

자궁내장치 기기 방출은 체계적 문헌고찰 3편으로 검토하였다. 1편에서 보고한 미산부 여성에서 LNG-IUD 삽입 후 기기 방출률은 0.01 (expulsion in women-year, 약 11,365명 여성 중 144건 방출)이었다. 출산력이나 삽입시기에 따라 살펴볼 때, 미산부 여성에서 기기 방출이 유의하게 적었으며, 임신 중절 또는 분만 후 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치를 삽입한 여성에서는 조기에 삽입한 경우가 비교적 기기 방출 위험이 높은 것으로 보고하였다.

자궁내장치 중단(제거)/지속율은 체계적 문헌고찰 8편으로 검토하였다. 중단(제거)율은 1편(추적관찰 1-3년)에서 4.3-35%, 출혈로 인한 제거율은 0-4%이었다. 지속율은 2편에서 1년 시점 84%, 73-93%, 3년 시점 50-58%, 5년 시점 11-54%로 시간이 경과함에 따라 감소하였고, 중단된 사유로는 출혈, 통증, 기기방출 등을 보고하였다. 다른 피임법과 비교한 대부분의 연구에서 중단율 또는 피임지속율은 유의한 차이가 없었다.

체중변화(증가)는 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였고, 모두 유의한 체중변화(증가)는 없었다.

자궁내장치 제거 후 생식력(임신/불임)은 2편에서 보고하였다. 1편에서는 출산능력에 관한 이용가능한 문헌은 적었으나 불임의 위험 증가는 없다고 보고하였고, 다른 1편에서는 다른 피임법(구리 자궁내장치삽입술)과 비교하여 삽입 중단 후 계획된 임신은 유의한 차이가 없었다.

성 기능은 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였다. 1편에서는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 삽입 후 12개월까지 유의한 변화는 없었고, 다른 1편에서는 구리 자궁내장치삽입술과 비교한 대부분 연구들에서 유의한 차이는 없었고, 자연주기 피임법과 비교 연구는 중재군에서 좋은 결과를 보고하였다.

그 밖의 부작용 및 이상반응으로 부분천공 및 자궁근육 매몰, 자궁내막염, 복부/허리통증, 두통, 여드름, 유방압통, 세균성 질염 등의 사례가 확인되었고, 다른 피임법과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

2) 시술로 인한 건강 위험

시술로 인한 건강 위험은 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 사용 유무에 따른 유방암 발생, 정신과적 증상, 정맥혈전증 발생, 영아 성장의 관련성으로 검토하였다.

유방암 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 6편에서 보고하였으나, 일부 연구 대상자 중 치료목적 사용자가 포함되어 체계적 문헌고찰에 선택된 일차연구들을 재분석하였다. 일차연구 8편 중 5편에서는 유의한 관련성이 없었고, 3편에서는 유방암 발생 위험과의 관련성이 있었다. 해당 일차연구들에서 효과추정치를 제시한 7편을 메타분석한 결과, 유방암 발생에 대한 통합 위험비는 1.1 (95% 신뢰구간 (Confidence Interval, CI) 1.00, 1.21)로 높았으나 미사용군과의 유의한 차이는 없었다.

정신과적 증상 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 3편에서 주로 우울증상에 대해 보고하였다. 각 체계적 문헌고찰에 포함된 개별 연구들에서는 우울증상과의 관련성이 있는 연구와 없다는 연구가 혼재되어 있었고, 최근의 체계적문헌고찰에서는 우울증 증가의 부정적 영향에 대해 상담 필요하고 추가 연구가 필요하다고 보고하였다.

정맥혈전증 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였다. 포함된 일차연구 수가 적었으나 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 사용은 정맥혈전증 발생 위험을 높이지 않았다.

영아 성장 및 모유 수유는 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였고, 삽입시기에 따른 수유 영향 및 비호르몬 자궁내장치삽입술과 비교하여 영아성장/모유수유에 유의한 차이는 없었다.

효과성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 피임효과는 총 7편의 체계적 문헌고찰로 검토하였다. 2편의 체계적 문헌고찰에서 임신율 지수(Pearl Index, PI)는 각 0.09-0.11, 0.11로 보고하였고, 다른 1편의 체계적 문헌고찰에서 개별 연구들의 결과를 통합한 1년 시점의 임신율은 0.016 (95% CI 0.01, 0.02)로 임신율이 낮은 것으로 제시하였다. 그 외의 다른 피임법과 비교된 결과에서 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 임신율이 낮거나 유의한 차이가 없었다.

결론 및 제언

체계적 문헌고찰을 중심으로 현재까지의 근거를 종합해 본 결과 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술”의 안전성과 효과성에 대하여 다음과 같이 제시하였다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 시술관련 부작용 및 이상반응 관련하여 출혈감소 및 무월경 증가 등의 출혈변화가 확인되었으나 출혈로 인한 장치제거율은 0-4% 정도였고, 대부분 여성에서 출혈 패턴은 수용가능한 수준이었다. 자궁내장치 기기 방출률은 낮은 수준이었고, 체중변화나 자궁내장치 제거후 생식력(임신)에 있어 유의미한 부정적 영향은 확인되지 않았으며, 그 밖의 이상반응 사례들도 다른 피임법과 비교하여 유의한 차이는 없어 안전성의 우려는 크지 않다고 판단하였다. 동 기술로 인한 건강 위험으로 유방암 발생 위험이 증가하는 경향이 있고, 우울증이 증가한다는 일부 연구들도 있었다. 그 외 정맥혈전증 발생 증가 및 영아 성장이나 모유 수유에의 부정적 영향은 확인되지 않았으나, 결론을 내리기에는 문헌적 근거가 부족하다고 판단하였다. 이에 소위원회는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술로 인한 건강 위험에 대한 명확한 근거를 확인하기 위해 추가 연구가 필요하다고 제안하였다. 동 기술의 피임효과는 보고된 피임실패율이 불임수술에 견줄 수 있는 수준으로, 한 번의 시술로 장기간의 우수한 피임효과가 있는 기술로 판단하였다. 다만, 본 평가결과는 근거 수준이 ‘낮음’, ‘매우 낮음’으로 제한점이 있어 해석에 주의가 필요하다고 보았다.

2023년 제12차 의료기술재평가위원회(2023.12.8.), 2024년 제1차 의료기술재평가위원회(2024.1.12.)에서 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술”에 대해 소위원회 결론 및 대국민 정보문에 대해 다음과 같이 심의·의결하였다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임목적으로 사용 시 한 번의 시술로 장기간의 우수한 피임효과가 있는 기술로 평가하였다. 안전성과 관련하여 시술 관련 부작용 및 이상 반응으로는 수용가능한 수준의 출혈양상 변화가 있었고, 장치 제거 후 생식능력에 부정적 영향은 확인되지 않았으며, 그 밖의 이상반응은 다른 피임법과 유사하여 안전성의 우려는 크지 않다고 평가하였다. 또한, 시술로 인한 건강 위험은 유방암 발생, 우울증상이 증가한다는 일부 연구들이 확인되었으나 명확한 근거확인을 위해서는 추가 연구가 필요하다고 제안하였다.

본 평가결과를 바탕으로 국민들의 합리적인 의료적 선택을 지원하고자 ‘레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술’에 대한 대국민 정보문을 별도로 제공하였다.

주요어

가임기 여성, 피임, 자궁내장치삽입술, 레보노르게스트렐, 안전성, 효과성

Reproductive Age Women, Contraception, Intrauterine Device Insertion, Levonorgestrel, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임목적으로 사용할 때 안전하고 효과적인가요?

질문 및 의료기술

피임은 임신을 피하는 것을 의미하며, 피임실천과 피임방법은 의도하지 않는 임신, 생애개질환의 감염 등에 영향을 미치므로 여성 건강에서 중요하다. 일반적으로 호르몬 피임법(예: 경구피임약)과 차단 피임법(예: 콘돔)은 상대적으로 피임실패율이 높아서 한번의 처치로 오랜기간 피임효과가 있으면서 자궁내장치를 제거할 경우 원래 상태로 돌아갈 수 있는 피임법에 대한 요구가 높아지고 있다. 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 레보노르게스트렐(levonorgestrel) 호르몬을 분비하는 자궁내 피임장치를 자궁내에 삽입하여 피임을 유지하는 기술이다. 동 기술은 치료목적인 경우 급여 기술로 등재되어 있으나, 본인이 원하여 피임시술을 받을 경우에 비급여로 적용된다.

의료기술의 안전성 · 효과성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술이 건강한 가임기 여성에서 피임목적으로 사용시 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 총 30편의 체계적 문헌고찰을 종합적으로 검토하였다. 안전성은 시술관련 부작용 및 이상반응으로 대부분의 여성에서 생리양상의 변화가 나타났으나 수용가능한 수준이었고, 체중변화나 자궁내장치 제거후 생식능력에 있어 부정적 영향은 확인되지 않았으며, 그 외 이상반응 사례들도 다른 피임법과 차이는 없었다. 시술로 인한 건강위험으로 유방암, 우울증 발생 등의 질환 발생과의 관련성은 명확하게 확인되지 않았다. 피임효과는 불임수술에 견줄 수 있는 수준으로 효과적이었다. 단, 현재까지 확인된 검토문헌의 근거수준은 낮아 결과해석에 주의가 필요하다고 보았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임목적으로 사용시 한 번의 시술로 장기간의 우수한 피임효과가 있으며, 안전성 관련 시술관련 부작용 및 이상반응 발생의 우려는 크지 않다고 평가하였다. 또한, 시술로 인한 건강위험에 대해서는 유방암 발생, 우울증이 증가한다는 일부 연구들이 확인되었으나 명확한 근거 확인을 위해서는 추가 연구가 필요하다고 평가하였다.

1. 평가배경

레보노르게스트렐(levonorgestrel, LNG) 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임 목적으로 프로게스틴(progestin)을 분비하는 피임장치를 자궁내에 삽입하는 기술이다. 동 기술은 치료 목적인 경우에 급여 기술로 등재되어 있으나, 본인이 원하여 피임을 할 경우에 있어서는 비급여로 적용하고 있다. 동 기술은 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하여, 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2023년 제5차 의료기술재평가위원회('23.5.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가에서는 '레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술'의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 대국민에게 제공하여 근거기반 의료정보를 확산하고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

호르몬 피임법과 차단피임법은 일반적으로 상대적으로 높은 피임실패율을 갖는다. 이에 한번의 처치로 오랜기간 피임효과가 있고, 가역적 피임방법에 대한 요구가 많아지고 있다. 이러한 피임방법을 장기 작용 가역적 피임법(long-acting reversible contraceptives, LARC)으로 정의하고, 여기에는 삽입형 피임법인 임플라논과 자궁내장치, 테포메드록시프로게스테론 아세테이트 주사가 해당된다(대한산부인과학회 편, 2021).

자궁내 피임장치는 가장 효과적이며, 가역적 피임방법으로 전 세계적으로 널리 사용되고 있다(김홍배, 2008). 현재 임상적으로 사용되고 있는 자궁내장치는 크게 구리 성분을 함유한 구리 자궁내장치와 황체호르몬인 프로게스테론 중 19-nortestosterone 유도체인 레보노르게스트렐을 함유하고 있는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치가 있다(이지영, 2019).

수많은 연구에서 입증된 피임효과에도 불구하고 자궁내장치 사용에 대한 거부감이나 불편함은 다양한 연령층의 다수 여성에서 자궁내장치 사용의 수용(acceptance)에 영향을 미친다. 불임이나 골반 염증성 질환을 유발할 수 있다는 일부 오해(misconceptions)와 비교적 높은 장치 방출(expulsion)률이 청소년과 미산부(nulliparous) 여성에서 보고되었다(Joo et al., 2021).

1.1.1 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치(levonorgestrel-releasing intrauterine device, LNG-IUD)는 1990년 핀란드에서 처음 출시되었다. 최초로 시판된 LNG-IUD인 미레나(Mirena[®])는 레보노르게스트렐 52mg을 함유하고 있으며, 5년 동안 하루에 20mcg씩 자궁강으로 방출되는 피임기구이다(그림 1.1). 이후 다른 유형의 LNG-IUD인 카일리나(Kyleena[®]) 및 제이디스(Jaydess[®])도 시장에 출시되었다. 카일리나에는 19.5mg의 레보노르게스트렐이 함유되어 있고, 제이디스(미국에서는 Skyla로도 소개됨)에는 13.5mg의 레보노르게스트렐이 함유되어 있다(Joo et al., 2021).

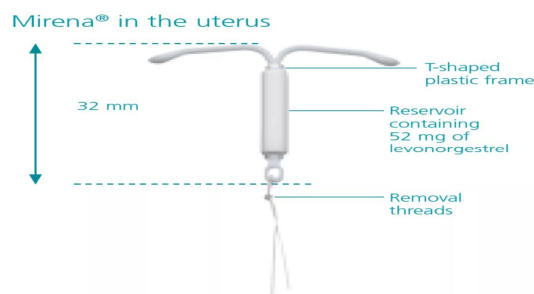


그림 1.1 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 예시

(출처: <https://www.womenshealthmatters.ie/sites/g/files/vrxlpx41566/files/2020-11/mirena%20in%20uterus.png>)

미레나는 1990년 핀란드에서 처음 사용되었으며, 영국에서 1995년 5년간 피임목적으로의 사용을 승인받는데 이어 2001년 특발성 생리과다의 치료, 2005년에는 폐경전후기 여성의 호르몬 치료 시 자궁내막 보호의 목적으로 사용을 승인받았다. 우리나라에서도 1998년 생리과다, 월경통, 폐경 호르몬 치료 시의 자궁내막보호와 같은 사용목적에 대한 승인과 2000년 피임에 대한 승인을 받았으며 1999년부터 임상에서 적용되고 있다(이지영, 2019).

표 1.1 자궁내 피임기구

구분	미레나	카일리나	제이디스
피임기간	5년	5년	3년
호르몬 함량	52 mg	19.5 mg	13.5 mg
생체내 호르몬 방출률	삽입초기 20 mcg/일, 5년에 걸쳐 약 15mcg/일	사용 첫 해 12.6 mcg/일, 5년에 걸쳐 약 9.0mcg/일	사용 첫 해 8mcg/일, 3년에 걸쳐 약 6mcg/일
효능효과 (사용목적)	피임, 월경과다증, 월경곤란증, 에스트로겐 대체요법시 프로게스틴의 국소적용	피임	피임
크기	3.2×3.2 cm	2.8×3 cm	2.8×3 cm
누적 피임실패율	5년째 약 0.7%	5년째 약 1.4%	3년째 약 0.9%
보험적용	급여, 비급여	비급여	비급여

출처 : 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 제품정보

1.1.1.1 작용기전

현재까지도 자궁내 피임장치의 작용기전에 관하여 많은 논쟁이 있으나 몇가지의 가설이 있으며 또한 서로 상호 작용하는 것으로 생각된다. 자궁내에 위치하므로 난소의 배란에 영향을 주지 않으며, 자궁내에서 이물질로 작용하여 무균성 염증반응을 일으킨다. 경미한 자궁내막조직 손상을 유발하여 안전한 착상을 방해하며 이때 출현하는 백혈구는 정자를 탐식하여 사멸을 유도한다. 현재는 자궁내 환경의 변화를 통해 정자사멸을 유도하는 것이 주된 작용기전으로 알려져 있으며, 이것이 자궁내 및 자궁외임신도 방지한다(김홍배, 2008).

프로게스틴(progestin)을 분비하는 자궁내 피임장치는 자궁내막의 탈락막화를 초래하며 그 기능은 두 가지로서 첫째는 수정란 착상의 억제이며, 둘째는 정자의 수정능력 획득을 억제하는 것이다. 레보노르게스트렐 자궁내 피임장치는 난포의 성장과 배란의 억제도 부분적으로 일으키며 자궁경부 점막을 두껍게 만들어 정자의 침입을 막는 억제 효과도 있다(김홍배, 2008).



그림 1.2 자궁내 삽입

(출처:http://www.seonsawomanclinic.co.kr/base/img/pc/images/sub4_1_1_1.png)

1.1.1.2 효과

LNG를 하루에 20mcg씩 방출하는 피임장치(LNG20)는 5년 동안 강력한 피임 효과를 나타내어 피임실패율은 0.1-0.2% 정도이며, 이는 불임시술과 비슷한 성적이다. LNG 20은 5년 동안 피임효과를 인정받았으나 7년까지도 10-14mcg의 LNG가 분비되어 피임 효과를 기대해 볼 수 있다(대한산부인과학회 편, 2021).

LNG-IUD는 자궁내막과 일부 자궁근육층에 대한 억제작용 및 얇아진 자궁내막의 강한 탈락막화에 의해 피임 외적인 효과를 가지고 있다. 혈장농도에 비해 자궁내막에 고농도로 레보노르게스트렐이 증가하여 매우 얇고 위축된 자궁내막을 유지하게 됨으로써 생리기간 동안 생리혈이 많이 감소하게 되며, 같은 기전으로 통증을 유발하던 자궁수축도 감소하게 되어 연관 통증의 감소도 보인다. 이러한 기전으로 LNG-IUD는 생리 시 과다출혈의 감소와 이로 인한 철결핍성 빈혈의 치료 및 예방, 생리통 등의 골반통 감소, 자궁내막 증식성 변화의 치료 및 예방, 초기 자궁내막암의 자궁보존을 위한 치료와 같은 부인과적인 질환의 치료목적으로 사용되며, 특히 고령화 사회에 있어 보다 안전하고 효과적인 폐경호르몬 치료의 한 방법으로써의 그 중요성이 부각되고 있다(이지영, 2019).

1.1.1.3 삽입/교체시기

월경시작 7일 이내에 자궁내에 삽입되며 월경주기 중 어느 때라도 새로운 것으로 교체될 수 있다. 임신초기 3개월 이내에 유산된 경우에 즉시 삽입할 수 있다. 산후에 삽입할 경우 자궁이 원상태로 회복될 때까지 기다려야 하며, 분만 후 6주 이후에 실시해야 하고, 자궁회복이 지연된다면 분만후 12주까지 기다리는 것도 고려해야 한다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.1.1.4 부작용

시술 후에 흔하게 나타나는 부작용은 처음 2-3개월동안 자궁내막이 안정화될 때까지 불규칙 출혈이다. 이 현상은 미레나를 5년 이내에 제거하는 주원인이므로 시술 전에 이러한 현상이 일어날 수 있음을 충분히 설명하여 순응도를 높이는 것이 좋다. 필요하다면 불규칙 출혈을 조절하기 위하여 한시적으로 에스트로겐을 사용할 수 있다. 일반적으로 전신효과에 의한 부작용은 3-6개월 후에 완화되거나 없어진다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.1.2 소요장비 현황

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술에 사용되는 소요재료(약제)에 대한 국내 식품의약품안전처(이하 식약처) 허가사항은 다음과 같다.

표 1.2 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(미레나)

구분	내용
제품명	미레나20마이크로그램/일(레보노르게스트렐)
성상	불투명막에 감싸져 있는 흰색 또는 거의 흰색의 약물 저장장치가 티뎀체의 수직부분에 부착되어 있는 자궁내 시스템이다. 흰색 티뎀체의 수직부분 끝에는 고리가 있으며 다른 쪽 끝에는 두 개의 팔이 있다. 갈색의 제거용 실이 고리에 연결되어 있다. 이 제제는 눈에 보이는 이물질이 없는 상태이다.
전문/일반	전문의약품
허가일	2008-02-13
효능효과	피임, 월경과다증, 월경곤란증, 에스트로겐 대체요법시 프로게스틴의 국소적용 이 약은 자궁강에 삽입되며 삽입 후 5년간 유효하다.
용법용량	생체 내 방출률은 삽입 시 초기에 약 20 μ g/일(24시간)이고, 1년 후 약 18 μ g/일로 감소되며, 5년 후 10 μ g/일로 감소한다. 레보노르게스트렐의 평균 생체 내 방출률은 5년에 걸쳐 약 15 μ g/일이다. 이 약은 삽입 방법에 따라 삽입되었을 때 1년 째 약 0.2%의 피임실패율을 보이며 5년째에는 약 0.7%의 누적 피임실패율을 보인다.
사용상의 주의사항	삽입과 제거/교체 (중략) 사용/조작방법 (중략) 2. 이상반응 1) 이상반응 요약 이 자궁내시스템 삽입 후 대부분의 여성이 생리출혈양상의 변화를 경험했다. 자궁내시스템을 삽입한 여성에서 처음 90일 동안은 사용자의 22%가 지속적인 출혈을 경험했고, 생리 종료 후에도 약 67%의 여성이 불규칙적인 출혈을 경험했으나 삽입 1년 후에는 이 비율이 각각 3%와 19%로 줄었다. 또한 처음 90일 동안 무월경을 경험한 사람은 아무도 없었고 11%의 사용자가 드문 출혈을 경험했으나 삽입 1년 후에는 이 비율이 각

구분	내용
----	----

각 16%와 57%로 증가하였다.
 다음 표는 MedDRA system organ classes(MedDRA SOCs)에 따라 분류된 이상반응을 보여주며 빈도는 임상 시험 데이터를 기본으로 하였다. 빈도는 아주 흔함 ($\geq 1/10$), 흔함 ($\geq 1/100 \sim <1/10$), 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$), 드물 ($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$)과 알 수 없음으로 정의된다. 이 빈도는 피임 및 특발성 무월경/과다월경을 적응증으로 한 5,091명의 여성 및 12,101인년(woman-years)을 대상으로 한 임상시험결과 관찰된 이상반응의 조발생률(crude incidences)이다. 에스트로겐 대체 요법시 자궁내막 증식 예방을 적응증으로 한 514명의 여성 및 1218.9인년(woman-years)을 대상으로 한 임상시험결과 이상반응은 각주에 명시되지 않은 경우 유사한 빈도로 관찰됐다.

system organ classes	아주 흔함 (10% 이상)	흔함 (1%이상 10%미만)	흔하지 않음 (0.1%이상 1%미만)	드물 (0.01% 이상 0.1%미만)	알 수 없음
면역계 질환					발진, 두드러기, 혈관부종을 포함한 과민반응
정신신경 질환			우울감/우울증, 신경과민, 리비도감소	기분변화	
신경계 질환	두통	편두통			
위장관 질환	복통	오심	복부팽만		
피부 및 부속질환		여드름, 다모증	탈모증, 가려움증, 습진	발진, 두드러기	
근골격계, 결합조직 및 골 질환			요통		
생식기계 및 유방질환	생리 중 출혈 증가 및 감소를 포함한 출혈변화, 점상출혈, 희발월경 및 무월경, 음문질염*, 생식기 분비물(예, 질분비물)*, 골반통	상부 생식관감염 (골반염증질환 및 자궁내막염), 난소낭종, 월경통, 유방통**, 자궁내 피임기구방출 (전체 혹은 부분)		자궁경부염/ 파피니콜로 도말시 정상, Class II, 자궁천공***	
일반적 질환 및 투약부위상태조사		부종, 체중증가			혈압증가

특정반응 및 관련 상태를 기술하는데 가장 적당한 MedDRA 용어 및 동의어가 사용되었다.

* 자궁내막 증식 보호 임상시험: "흔하게"

** 자궁내막 증식 보호 임상시험: "매우 흔하게"

*** 이 빈도는 자궁내장치를 사용하는 여성에 대한 대규모의 전향적 비교 비-중재 코호트 연구에 근거하였다. 이 연구는 장치 삽입 당시 수유 중인 경우와 출산 후 36주까지에 삽입한 경우가 천공에 대해 독립적인 위험인자임을 보여주었다 (3. 일반적 주의 항 참조). 이 약으로 수유부를 제외한 여성에서 임상시험 했을 때 천공의 빈도는 "드물게"였다.

- 이 약 사용 중에 임신했을 경우 자궁 외 임신의 상대적인 위험성은 증가한다. 또한 유방암의 사례가 보고되었다(빈도는 알 수 없음).

- 이 자궁내시스템 사용자의 1% 미만에서 경구용 피임제에서 보고된 것과 유사한 이상반응을 경험할 수 있다.

2) 국내에서 6년 동안 729명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현률/빈도는 인과관계와 상관없이 43.9%(320례/729례)로 보고되었다. 점상출혈이 15.8%(115례)로 가장 많았고, 그 다음은 무월경 14.7%(107례), 불규칙적 출혈 5.6%(41례) 등의 순이었다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 인과관계와 상관없이 방광염 2례, 다리통증, 피로, 요실금이 각각 1례씩 보고되었다.

3) 자궁내장치의 삽입 후에 패혈증(연쇄구균 A군에 의한 패혈증 포함)의 발생이 보고되었다.

출처 : 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 제품정보

표 1.3 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(카일리나)

구분	내용
제품명	카일리나19.5밀리그램(레보노르게스트렐)
성상	반투명한 튜브에 감싸져 있는 흰색 또는 미황색의 약물저장장치가 티뭉체의 수직부분에 부착되어 있고, 수직부분 끝에는 고리가 있고, 다른 쪽 끝에는 두 개의 팔이 있으며, 티뭉체 수직부의 상단에는 은고리가 부착되어 있고, 파란색 제거용실이 고리에 연결되어 있는 자궁내시스템
전문/일반	전문의약품
허가일	2017-05-18
효능효과	피임 이 약은 자궁강에 삽입되며 삽입 후 5년간 유효하다.
용법용량	생체 내 방출율은 24일 후에 약 17.5 μ g/일(24시간)이고, 60일 이후 약 15.3 μ g/일로 감소되고 1년 후 9.8 μ g/일로 감소한다. 그 이후 점차 감소되어 5년 후의 생체 내 방출율은 7.4 μ g/일이다. 레보노르게스트렐의 평균 생체 내 방출율은 첫 1년 동안에는 12.6 μ g/일이고 5년에 걸쳐 약 9.0 μ g/일이다. 이 약은 삽입 방법에 따라 삽입되었을 때 1년 째 약 0.2%의 실패율을 보이며 5년째에는 약 1.4%의 누적 실패율을 보인다. 감지되지 않는 방출 및 자궁 천공으로 인한 임신 역시 실패율에 포함된다. - 중략 -

출처 : 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 제품정보

표 1.4 국내 식약처 허가사항_자궁내 피임기구(제이디스)

구분	내용
제품명	제이디스13.5밀리그램(레보노르게스트렐)
성상	반투명막에 감싸져 있는 흰색 또는 미황색의 약물저장장치가 티뭉체의 수직부분에 부착되어 있는 자궁내 시스템이다. 흰색 티뭉체의 수직부분 끝에는 고리가 있으며 다른 쪽 끝에는 두 개의 팔이 있다. 티뭉체 수직부의 상단에는 은고리가 부착되어 있고, 갈색의 제거용실이 고리에 연결되어 있다. 표면에는 눈에 보이는 흠집이 없다.
전문/일반	전문의약품
허가일	2013-09-17
효능효과	피임 이 약은 자궁강에 삽입되며 삽입 후 3년간 유효하다.
용법용량	생체 내 방출율은 24일 후에 약 14 μ g/일(24시간)이고, 60일 이후 약 10 μ g/일로 감소되고 1년 후 6 μ g/일로 감소한다. 그 이후 점차 감소되어 3년 후의 생체내 방출율은 5 μ g/일이다. 레보노르게스트렐의 평균 생체 내 방출율은 첫 1년 동안에는 약 8 μ g/일이며, 3년에 걸쳐 약 6 μ g/일이다. 이 약은 삽입 방법에 따라 삽입되었을 때 1년 째 약 0.4%의 실패율을 보이며 3년 째에는 약 0.9%의 누적 실패율을 보인다. 감지되지 않는 방출 및 자궁 천공으로 인한 임신 역시 실패율에 포함된다. - 중략 -

출처 : 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 제품정보

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 “자궁내장치삽입술(자-427)” 행위명으로 급여로 등재되어 있다. 다만, 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침에 따르면, 자궁내장치삽입술을

포함한 피임시술은 본인이 원하여 실시한 경우에는 비급여 대상이다.

자궁내장치삽입술에 사용되는 약제인 Levnonorgestrol 제제(품명 : 미레나 20mcg)는 피임목적으로 투여시에 비급여로 적용하고 있다.

표 1.5 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판)

분류번호	코드	분류	상대가치점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제9장 처치 및 수술료 등 제1절 처치 및 수술료 [여성 생식기, 임신과 분만]	
자-427	R4271	자궁내장치삽입술 Insertion of Intrauterine Device	274.44
		주: 사용된 재료대는 별도 산정한다.	
자-427-1		자궁내장치제거료 Removal of Intrauterine Device	
	R4275	가. 실이 보이는 경우 Visible Thread	109.48
		나. 실이 보이지 않는 경우 Invisible Thread	
	R4276	(1) 자궁경을 이용한 경우 Hysteroscopic	1,701.22
	R4277	(2) 기타의 경우 Others	428.98
자-434		난관결찰술 [양측] Tubaligation	
		가. 골반경 이용 with Pelviscopy	
	R4341	(1) 난관결찰술을 한 경우 Ligaton or Transection of Fallopian Tubes	1,611.25
	R4342	(2) 난관소작술을 한 경우 Surgical Fulguration of Oviduct	1,814.32
	R4343	나. 미니랩 이용 with Minilap	1,762.49
	R4344	다. 자궁경 이용 with Hysteroscopy	1,658.71
	R4345	라. 개복술에 의한 경우 Laparotomy	1,492.21
		[남성 생식기]	
자-389-1		정관수술 [양측] Operation of Vas Deferens	
	R3892	가. 정관절개술 Vasotomy	2,200.23
	R3893	나. 정관정관문합술 Vasovasostomy	7,430.95
	R3894	다. 부고환정관문합술 Epididymovasostomy	7,714.53
	R3896	라. 정관절제술 또는 결찰술 Vasectomy or Ligation	2,773.81

표 1.6 행위정의

보험분류번호	자427	수가(보험EDI)코드	R4271
급여여부	급여	적용일자	-
행위명(한글)	자궁내장치삽입술		
행위명(영문)	Insertion of Intrauterine Device		
정의 및 적응증	1. 피임 2. 자궁내강유착		
실시방법	1. Lithotomy 자세로 누운후 speculum으로 질내강을 베타딘액으로 세척한다. 2. Ellis로 자궁경부를 잡는다. 3. Sound 로 자궁경부의 외구를 통해 개통해준다. 4. 자궁내장치를 삽입한다. 5. 자궁경부가 sound로도 통하나 자궁내장치가 들어가지 않을 경우 Hegar 1-4번을 사용하여 자궁 경부통로를 확장하여 준다. 6. Sound로도 개통되지 않을 정도로 경부가 폐쇄되어 있을 경우 cytotec 을 미리 사용하여 개통시킬 수 있다. 7. 자궁내장치 삽입후 실을 적당길이로 자른후 베타딘액으로 세척한후 질경을 뺀다.		

출처 : 건강보험심사평가원 요양기관업무포털-상대가치점수조회

표 1.7 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침

<p>피임시술의 요양급여 인정기준 (고시 제2010-45호, 2010.6.29. 시행)</p> <p>1. 피임시술인 정관절제술 또는 결찰술(자-389-1-라, R3896), 난관결찰술(자-434, R4341~R4345) 및 자궁내장치삽입술(자427, R4271)을 본인이 원하여 실시한 경우에는 비급여 대상이나, 다음과 같은 경우에는 요양급여함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 본인이나 배우자가 우생학적 또는 유전학적 정신장애나 신체질환이 있는 경우 나. 임신으로 모성건강을 악화시킬 수 있는 질환이 있는 경우 다. 본인이나 배우자가 태아에 미치는 위험성이 높은 전염성질환이 있는 경우</p> <p>2. 다만, 기타 보건복지부 장관이 정하여 고시한 질병군 진료시 이루어진 피임시술은 1항의 요양급여대상에 해당되는 경우 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」제2편 제2부 각 장에 분류된 질병군 상대가치점수에 포함되어 별도 산정할 수 없으며, 본인이 원하여 피임시술을 실시한 경우에는 비급여 대상임.</p>
<p>자궁내장치(IUD) 교체시 제거료 산정방법(고시 제2011-50호, '11.5.1. 시행)</p> <p>1. 피임시술 요양급여 대상자가 자궁내장치기구를 교체하기 위하여 기 유치된 자궁내장치를 제거하고 새기구를 재삽입하는 경우는 자427-1 자궁내장치 제거료를 50% 산정함.</p> <p>2. 다만, 본인이 원하여 자궁내장치삽입술을 시술받고 동 장치기구를 교체하기 위하여 기유치된 자궁내장치를 제거하고 새기구를 재삽입하는 경우는 관련 진찰료 및 시술료 등은 비급여 대상임.</p>
<p>자궁내장치 제거료 급여기준(고시 제2017-263호, '18.1.1. 시행)</p> <p>피임시술 요양급여 대상자 또는 본인이 원하여 자궁내장치삽입술을 시술받은 대상자가 다음과 같은 사유로 제거시 자궁내장치제거료는 요양급여 대상으로 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 지속적인 자궁·질 출혈, 과다월경 나. 골반통, 복통, 월경통 다. 골반염, 자궁·질염 라. 자궁천공 마. 임신 바. 암: 자궁체부, 자궁경부, 유방암(레보노르게스트렐 자궁내장치) 사. 상기 가.~바. 이외 의학적 치료가 필요하여 제거한 사유를 제시한 경우</p>
<p>자궁내장치(IUD) - 미래나 장치료 세부인정사항 (고시 제2010-73호)</p> <p>자427 자궁내장치삽입술의 소정점수를 산정하고, 주. 2에 의거 사용된 재료대는 별도 산정함.</p> <p>IUD, intrauterine device 출처 : 건강보험심사평가원 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침(22년도 8월판)</p>

표 1.8 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)

<p>[247] Levnonorgestrol 제제 (품명 : 미래나 20mcg) (고시 제2013-127호, 13.9.1.)</p> <p>1. 허가사항 중 월경과다증, 월경곤란증, 에스트로겐 대체요법시 프로게스틴의 국소적용에 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 월경과다증으로 확진된 경우 나. 생리주기 당 1~2일간 일상생활이 불가능한 월경곤란증인 경우 다. 에스트로겐 대체요법시 경우 프로게스틴(Progestin) 제제를 사용할 수 없거나 간 등의 대사기능에 문제가 있는 경우</p> <p>2. 피임 목적으로 투여 시에는 비급여함.</p> <p>출처 : 건강보험심사평가원 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제) (22년도 7월판)</p>
--

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술과 관련한 국외 보험 등재 현황은 다음과 같이 확인하였다.

표 1.9 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	58300 Insertion of intrauterine device (IUD) 58301 Removal of intrauterine device (IUD)
일본	진료보수 점수표	확인되지 않음

CPT, current procedural terminology
출처 : American medical association, 2023

1.2.3 국내 이용현황

‘자궁내장치삽입술’ 관련한 진료행위(코드 R4271) 통계자료에 따른 이용현황은 다음과 같이 확인하였다. 다만, 자궁내장치삽입술은 피임목적으로 시행할 경우 비급여 행위로 이에 대한 정확한 통계자료는 확인되지 않았다.

표 1.10 「자궁내장치삽입술」 국내 이용현황

구분	2018	2019	2020	2021	2022
환자수(명)	30,250	39,433	44,386	50,999	54,359
총사용량(회)	30,426	39,557	44,450	51,043	54,111
진료금액(천원)	633,537	939,480	1,170,895	1,382,059	1,503,662

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템_진료행위통계(2024.1. 기준)

표 1.11 「자궁내장치제거료」 국내 이용현황

구분	2018	2019	2020	2021	2022
자궁내장치제거료(실이 보이는 경우) (R4275)					
환자수(명)	49,469	48,138	44,342	44,680	41,450
총사용량(회)	48,761	47,176	43,191	43,289	39,826
진료금액(천원)	665,664	581,483	466,519	465,900	438,823
자궁내장치제거료(실이 보이지 않는 경우)-자궁경을 이용한 경우(R4276)					
환자수(명)	1,666	1,805	1,666	1,716	1,814
총사용량(회)	1,633	1,789	1,684	1,749	1,807
진료금액(천원)	213,254	256,437	262,180	275,245	294,121
자궁내장치제거료(실이 보이지 않는 경우)-기타의 경우(R4277)					
환자수(명)	23,019	25,972	25,192	25,915	25,530
총사용량(회)	22,658	25,552	24,704	25,413	54,807
진료금액(천원)	1,118,976	1,201,900	1,076,595	1,117,241	1,120,291

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템_진료행위통계 (2024.1. 기준)

‘자궁내장치삽입술’ 추가정보는 의원급 25,280원, 병원급 21,810원, 시술재료인 미레나(레보노르게스트렐 20mcg/일) 약가는 160,907원으로 확인하였다(표 1.12).

동 기술은 본인이 원하여 피임목적으로 받을 경우 비급여이며, 해당비용은 심평원 비급여 진료비용

정보로는 조회되지 않았고, 일부 산부인과 의원에서 제시하고 있는 자궁내장치삽입술에 대한 진료비용은 각 사용하는 재료(미레나, 제이디스, 카일리나)에 따라 2-30만원대로 확인하였다.

표 1.12 「자궁내장치삽입술」 및 「자궁내장치제거료」 수가정보 및 시술재료(미레나) 약가

(단위 : 원)

구분	상대가치점수	비용(단가)	
		의원	병원
자궁내장치삽입술	277.44	25,280	21,870
미레나20마이크로그램/일(레보노르게스트렐)_ (52mg/1세트)	약가코드 247 (주성분코드 183401CIM)	160,907 (단가 상한금액)	
자궁내장치제거료(실이 보이는 경우)	109.48	10,080	8,730
자궁내장치제거료(실이 보이지 않는 경우)-자궁경 이용	1,701.22	156,680	135,590
자궁내장치제거료(실이 보이지 않는 경우)-기타의 경우	428.98	39,510	34,190

출처 : 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈-수가정보(2023.1.1. 기준)

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 피임

일반적으로 피임은 임신을 피하는 것을 의미하는데, 보다 구체적으로 월경주기나 질외사정이 아니라 콘돔 등 안전 피임 도구, 현대적인 피임 도구를 활용하는 것을 피임 실천으로 정의한다. 피임 실천은 여성 건강의 중요한 분야이다. 국내외 연구들은 피임 실천과 피임 방법이 의도하지 않은 임신, 임신 중지, 성매개질환의 감염 등에 영향을 미치기 때문에 피임 실천을 여성 건강의 주요한 영역으로 바라보고 있다(전진아, 2023).

2021년 인공임신중절 실태조사에서 인공임신중절 경험자 중 46.2%가 임신 당시 피임을 하지 않았고, 41.3%는 질외사정법이나 월경주기법을 사용한 것으로 나타나 효과적인 피임방법 사용의 중요성을 보여주었다(질병관리청 국립보건연구원, 2023).

1.3.2 피임방법

1.3.2.1 호르몬 피임법

경구피임약

경구피임약은 여성호르몬(estrogen)과 황체호르몬(progestin) 제제가 복합적으로 함유된 복합경구피임약(combined oral contraceptive pill)과 소량의 황체호르몬 단일제제인 미니필(mini-pill)이 있다. 미니필은 아직 한국에는 도입되지 않고 있으며, 우리가 경구피임약이라고 하는 것은 주로 복합경구피임약을 의미한다. 복합경구피임약은 제대로만 사용한다면(perfect use) 1년간 피임 실패율이 0.3%의 확실한 피임효과와 더불어 여러가지 건강상의 이점이 있어, 다양한 치료목적으로도 사용되고 있다. 경구피임약의 적응증과 금기증을 잘 숙지한 후 환자 개개인의 건강상태를 파악하고, 충분한 상담 후에 사용한다면 환자의 순응도를 높일 수 있다(대한산부인과내분비학회 편, 2022).

경구피임약에 포함된 에스트로겐의 용량에 따라서 고용량, 저용량, 초저용량 경구피임약으로 분류한다. 고용량 에스트로겐의 경우 메스꺼움과 구토 등의 일반적인 부작용 및 정맥혈전색전증의 위험성이 높기 때문에 현재는 저용량 경구피임약을 사용한다. 또한 저용량 경구 피임약 중에서 20 µg 포함 제제가 25-35 µg 용량이 포함된 제제와 비교하여 예상치 않은 출혈이 조금 더 빈번히 발생할 수 있지만 20 µg 제제로 시작하는 것이 부작용이 적은 안전한 선택이 될 수 있다. 프로게스틴은 시장에 출시된 시기에 따라서 1-4세대 프로게스틴으로 분류한다. 비교시험데이터는 제한적이지만 프로게스틴 제제들간의 효능은 유사하나, 일반적으로 3세대 및 4세대 프로게스틴이 안드로젠 성분이 적고 이전 세대의 프로게스틴보다 부작용이 적다고 알려져 있다(대한산부인과내분비학회 편, 2022).

표 1.13 경구피임약의 분류

분류	내용
고용량 경구피임약	ethinyl estradiol이 50 µg 이상 포함된 경구피임약
저용량 경구피임약	ethinyl estradiol이 50 µg 미만 포함된 경구피임약
초저용량 경구피임약	ethinyl estradiol이 20 µg 미만 포함된 경구피임약
1세대 경구피임약	ethinyl estradiol이 50 µg 이상 포함된 경구피임약
2세대 경구피임약	ethinyl estradiol이 30-35 µg 포함되어 있고, levonorgestrel, norgestimate, norethindrone 계통의 황체호르몬이 포함된 경구피임약
3세대 경구피임약	ethinyl estradiol이 20-30 µg 포함되어 있고, desogestrel이나 gestodene 등의 황체호르몬이 포함된 경구피임약
4세대 경구피임약	ethinyl estradiol이 20-30 µg 포함되어 있고, drospirenone, dienogest, nomegestrel 등의 황체호르몬이 포함된 경구피임약

출처 : 대한산부인과내분비학회, 2022

경피형 복합호르몬 피임-피임패치

피부에 붙여서 피임효과를 보이는 피임패치는 0.75mg ethinyl estradiol (EE)과 6.0mg 노렐게스트로민(norelgestromin)이 함유되어 있으며 크기는 4.5×4.5 cm 표면적 20 cm²이다. 피부로 흡수되어 간대사 과정이 생략되어 매일 20mcg EE와 150mcg norelgestromin이 방출되며 2002년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 공인을 받았다. 월경주기 첫날부터 1주일에 한 장씩 3주간 사용하고 1주간의 휴약기를 가지며 이때 소퇴성 출혈이 일어난다. 복합경구피임약보다 EE 함량이 적으나 35mcg EE이 들어있는 경구피임약보다 에스트로겐 효과가 60% 증가하여 FDA에서 정맥혈전증의 위험도가 증가할 수 있음을 경고하였다(대한산부인과학회 편, 2021).

질링

질링은 매일 15mcg의 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol)과 120mcg의 에토노게스트렐(etnogestrel)이 분비되는 호르몬 피임기구이다. 월경 시작 1-5일째에 질에 삽입하여 3주 동안 유지한 후 제거하고 1주동안 휴약기를 가진다. 월경 1일째에 질링을 삽입하면 다른 피임을 병행하지 않아도 되나 2-5일째 삽입한 경우에는 1주 동안 콘돔 같은 다른 피임을 사용하도록 한다. 피임효과는 경구피임약과 비슷하여 1% 이내의 피임실패율을 보이고 Pearl index는 0.65이다(대한산부인과학회 편, 2021).

에스트로겐-프로게스틴 주사제

일부 국가에서 에스트로겐-프로게스틴 주사제가 피임 목적으로 사용되고 있으나 국내에는 없다. 에스트라디올 시피오네이트(Estradiol cypionate)와 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate)가 함유된 주사(Cyclofem™)와 에스트라디올 발레레이트(estradiol valerate)와 노르에틴드론 에난테이트(norethisterone enanthate)가 함유된 주사(Mesigyna™) 등이 있으며 28-30일 간격으로 맞는 근육주사이다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.2.2 장기 작용 가역적 피임법(Long-Acting Reversible Contraceptives, LARC)

근래에 전통적인 피임방법 이외에 많은 새로운 피임법들이 소개되고 있으며, 이에 피임법 선택의 폭이 넓어지고 있다. 장기 작용 가역적 피임법은 매우 효과적인 피임법이며, 장기간 사용 가능하고 편리하며 비용-효과적인 측면에서도 장점을 가진다. 한 번의 시술로 피임효과가 지속되기 때문에 중단하는 비율도 다른 피임법에 비해 낮은 편이다(대한산부인과내분비학회 편, 2022).

자궁내장치

자궁내장치는 전세계적으로 가장 널리 사용되는 피임법의 하나로 오랜 사용역사를 가지고 있다. 과거에는 골반 내 감염을 야기하거나 장기 사용시 불임 유발 등의 우려가 있었으나 현재 이용되고 있는 자궁내장치는 많은 개량을 통해 이러한 부작용이 발생이 현저히 감소하여 적절한 대상의 선별과 올바른 삽입이 이루어진다면 효과적인 장기간의 가역적인 피임법으로 활용될 수 있다. 자궁내장치의 종류는 크게 약물의 첨가가 없는 자궁내장치(unmediated IUD)와 구리를 포함한 장치, 호르몬제제를 포함한 장치 등으로 분류할 수 있다. 약물의 첨가가 없는 자궁내장치로는 잘 알려진 리퍼스 루프(Lippes loop)가 있으며, 이는 폴리에틸렌에 바륨이 포함되어 있다. 구리 자궁내장치로는 미국 내에서는 ParaGard로 알려진 TCU-380A가 있으며, 국내에는 노바티로 알려진 TCU-220C가 있다. 레보노르게스트렐 분비 자궁내장치로는 총 52mg의 LNG를 함유하고 사용초기 20 μ g의 약물을 매일 배출하도록 설계된 미레나가 대표적이다. 최근에는 다양한 용량의 LNG를 함유한 자궁내장치들이 소개되어 사용되고 있다. 피임효과로 TCU-380은 미국에서 10년간의 사용을 허가 받았으나 12년까지도 효과가 지속되는 것으로 알려져 있다. 노바티의 경우는 5년이며, LNG-IUD는 포함된 LNG의 용량에 따라 효과 지속기간이 다르다(대한산부인과내분비학회 편, 2022).

데포 메드록시프로게스테론 아세테이트(depot medroxyprogesterone acetate, DMPA)

미국에서 1992년 피임주사로 허가된 DMPA는 프로게스틴 단일주사제로 매우 효과적이고, 오래 지속되는 가역적 피임법이다. 주사요법은 150mg/1mL를 3개월마다 근육주사하거나 104mg/0.65mL을 피하주사할 수 있다. 합성 프로게스틴 미세결정이 주사부위에서 매우 느린 속도로 용해되어 약 3개월(13-14주) 동안 피임효과를 나타낸다(대한산부인과학회 편, 2021).

프로게스틴 단일피하이식제

전 세계적으로 다양한 프로게스틴 단일피하이식제가 사용되고 있으나 현재 국내에서 사용되는 것은 기존의 ethylene vinyl acetate에 barium sulfate를 혼합해서 X-ray로 확인되는 형태의 임플라논(Implanon NXT[®])이다. 임플라논은 etonorgestrel (ENG) 68mg를 함유한 4cm×2mm 크기의 하나의 유연한 막대로 구성되어 있으며 사용기간은 3년으로 처음에는 하루에 67 μ g씩 분비되다가 2년 후에 30 μ g 속도로 일정하게 분비된다. 삽입 후 8시간내에 배란을 억제할 수 있으며 4개월 후에 안정적인 상태를 유지한다. 임플라논은 피하에 일회용 삽입기를 이용하여 삽입하며 2.5년 동안 배란을 억제하고 최소 3년간 효과적인 피임 효과를 낸다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.2.3 차단피임법

남성용 콘돔

남성용 콘돔은 남성의 발기한 음경에 착용되는 형태로 정자가 여성의 생식기로 이동하는 것을 물리적으로 차단한다. 대부분의 콘돔이 라텍스 고무로 만들어져 있으며 일부에서 폴리우레탄이나 동물의 조직으로 만들어지고 있다. 콘돔은 단독으로 혹은 수용성 윤활제나 살정자제와 함께 사용된다. 매 성교 시 마다 바르고 일관되게 사용하는 자는 처음 1년 동안 2%의 실패율을 보이나 전형적 사용자는 18%의 실패율을 보인다. 콘돔은 임신 뿐 아니라 후천성면역결핍증을 포함한 성매개성질환을 예방할 수 있다(대한산부인과학회 편, 2021).

여성용 콘돔

여성용 콘돔은 성교 전 미리 질 안에 삽입하여 자궁경부를 막아 임신과 성매개감염을 예방할 수 있다. 1997년 처음 페미돔이 영국에서 처음 판매되어 주로 유럽과 미국에서 사용되고 있다. 재질은 라텍스가 아니라 폴리우리탄이므로 얇고 강한 점이 특징이고, 윤활제가 발라진 상태로 판매되며 처음 착용시에 정확한 사용 방법을 익혀야 한다. 피임실패율은 남성용 콘돔보다 높아 처음 1년 동안 5-21%이다(대한산부인과학회 편, 2021).

피임격막과 자궁경부 캡

피임격막은 라텍스 고무로 만들어지며 직경이 50-150mm로 다양하며 보통 65-80mm 것이 많이 사용된다. 사용하기 전에 적절한 크기의 격막을 선택하는 것이 중요하고, 삽입한 후에는 직접 내진하여 제 위치에 있는지 확인한다. 피임격막의 피임실패율은 6-12%이고, 비교적 부작용이 적은 피임방법이나 1% 미만의 사용자들이 라텍스 살정자제 성분에 의한 질자극감으로 사용을 중단한다(대한산부인과학회 편, 2021). 자궁경부 캡은 피임격막과 유사한 피임효과를 가지며 피임격막보다 크기가 작고 종류가 적다. 적절한 크기를 맞추기 어렵고 자궁경부에 꼭 맞게 끼워야 하므로 삽입이 다소 어려우며, 출산력이 있는 경우 자궁경부가 커지고 변형이 생겨 피임효과가 다소 감소한다(대한산부인과학회 편, 2021).

피임스펀지

피임스펀지는 2인치 크기의 원형디스크 형태이며 살정자제인 nonoxynol-9이 1,000mg 함유된 폴리우리탄으로 만들어져 있다. 스펀지를 물에 적셔 자궁경부 가까이 밀착시켜 사용하면 성교 횟수에 상관없이 24시간 동안 피임효과가 있으며, 성교 후 6시간이 지난 후에 제거한다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.2.4 영구피임법-불임법(sterilization)

불임법은 난관이나 정관을 절단하여 난자와 정자의 만남을 차단하는 영구 피임법이다. 1970년대 초기에 복강경 방법이 소개된 이후 통증, 시술 비용, 입원 기간이 획기적으로 감소되어서 정관절제술은 감소하기 시작하고, 남성보다 여성에서 수술이 늘어났다. 가역 피임법은 완벽하지 않기 때문에 미국 커플의 4분의 1 이상이 불임법을 사용하고 있으며, 난관 불임법은 현재 전 세계에서 가장 널리 사용되는 피임법이며, 2억 2200만 명의 여성이 가족 계획 방법으로 의존하고 있다. 우리나라에서는 1960년대 정부주도하에 가족계획사업을 시행하였고, 시술은 난관불임법과 정관절제술이었다. 이후 30년 간 출산율이 급격히 감소하여 최근에는 출산을 장려하는 정책으로 바뀌었다. 피임방법도 영구적인 피임법인 난관불임법보다 자궁 내 피임장치, 콘돔 등 일시적인 피임방법으로 전환되고 있다(대한산부인과내분비학회 편, 2022).

1.3.2.5 월경주기조절법

월경주기조절법에 의한 피임은 건강이나 개인적 이유로 호르몬 피임법이나 다른 피임법을 사용할 수 없거나 사용하고 싶지 않을 때 이용할 수 있다. 이것은 가임기를 알아내어 가임기 동안 성행위를 하지 않는 것이다. 월경주기조절법은 매월경 주기당 하나의 난자가 배란되고, 배란된 난자는 12-24시간 동안 수정 능력이 있으며, 사정된 정자의 생존기간은 3-5일이고, 여성이 스스로 월경주기를 파악하고 증상과 징후를 알 수 있다는 근거 하에 사용할 수 있다. 피임실패율은 0.4-24%이다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.2.6 질외사정

성교 중 남성이 사정하기 직전에 음경을 질에서 빼내어 질밖으로 사정하여 임신을 피하는 방법이다. 이 방법은 언제든지 사용할 수 있고 비용이 들지 않는다는 장점이 있으나 피임실패율은 4-27% 정도로 높은 편이다. 또한 HIV 감염이나 다른 성매개감염질환에 대한 예방 효과가 없다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.2.7 응급피임

응급피임법이란 성교 후 수일 이내에 임신을 예방할 수 있는 방법이다. 남자는 수정 후 6일째 착상이 되며 이론적으로 이 기간 동안 임신을 막을 수 있다. 응급피임은 주로 응급피임약과 구리자궁내장치 두 가지 종류를 많이 사용한다. 응급피임약은 복합 응급피임약(Yuzpe 방법), 황체호르몬 단일응급피임약 그리고 황체호르몬길항제 단일응급피임약이 있다(대한산부인과학회 편, 2021).

1.3.3 피임방법별 피임효과

피임실패율을 나타내는데 사용되는 ‘pearl index’는 여성 100명이 1년간에 임신한 임신율을 나타낸다. 각 피임법에 따라 첫 1년간의 피임실패율은 다음의 <표 1.14>와 같다. 각 피임법은 피임실패율, 안전성, 편리성, 비용 등이 다르므로 각각의 장단점을 따져서 피임기간, 건강상태, 성교 빈도, 연령 등에 따라 자신에게 꼭 맞는 피임법을 선택할 수 있도록 전문가의 상담이 필요하다(대한산부인과학회 편, 2021).

표 1.14 피임법에 따른 첫 1년간의 피임 실패율(%)

구분	최저실패율(%)	일반실패율(%)
피임안함	85	85
질외사정	4	27
월경주기법	9	25
남성콘돔	2	15
여성콘돔	5	21
피임격막	6	16
자궁경부 캡	26	32
피임스핀지	20	32
살정제	18	29
호르몬 피임제		
복합경구피임약	0.3	8
프로게스틴단일경구피임약	0.3	8
피임패치	0.3	8
질링	0.3	8
주사용피임제	0.3	3
피하이식제	0.05	0.05
자궁내장치		
구리자궁내장치	0.6	0.8
레보논게스트렐 분비 자궁내시스템	0.1	0.1
불임수술		
정관불임수술	0.1	0.15
난관불임수술	0.5	0.5

출처 : 대한산부인과학회, 2021

1.3.4 국내 피임의 실태

질병관리청 국립보건연구원의 “수치로 보는 여성 건강” 자료에 따르면, 우리나라 15~49세 여성 대상으로 현재 배우자, 애인 등 성관계 상대와 피임을 하는지 물어본 결과, ‘항상 한다’ 53.4%, ‘대부분 하는 편이다’ 28.2%, ‘하지 않는 편이다’ 4.8%, ‘전혀 하지 않는다’ 13.7%로 나타났다. 그러나 콘돔, 반영구 피임술, 경구 피임약 등 현대적 피임방법만을 주된 피임방법으로 사용하는 여자의 비율(주된 피임방법으로 월경주기법, 질외사정법, 기타 방법을 포함하는 사람 제외)은 47.3%로 낮았다. 15~49세 여자에게 주로 사용하는 피임방법을 모두 고르도록 하였을 때 현대적 피임방법으로는 콘돔(남성용)이 54.0%로 가장 많이 사용되었고 남성 반영구 피임술 14.1%, 경구 피임약 6.5%, 자궁내 피임장치(IntraUterine Device, IUD) 6.5% 순이었다. 현대적 피임방법에 해당하지 않는 월경주기법은 32.7%, 질외사정은 29.4%였다. 콘돔과 경구피임약은 15~29세에서 사용자가 많았고 IUD, 여성과 남성의 반영구 피임술은 45~49세에서 사용자가 많았다(질병관리청 국립보건연구원, 2023).

표 1.15 15-49세 여성의 연령별 피임실태(2021)

(단위:%)

	전체	15-24세	25-29세	30-34세	35-39세	40-44세	45-49세
콘돔(남성용)	54.0	86.8	80.5	66.7	53.4	43.1	32.7
페미돔(여성용)	0.4	3.7	0.1	0.3	0.2	0.2	0.2
질내삽입기구	0.7	1.5	0.6	0.3	0.6	0.6	1.1
살정제	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.2	0.4
경구피임약(사전)	6.5	13.2	16.8	8.0	4.6	3.3	2.8
주사피임제 및 피하이식 호르몬제 (임플란트 등)	0.5	0.8	0.5	0.7	0.2	0.7	0.5
자궁내 피임장치 [구리 루프, 호르몬 루프(미레나)]	6.5	2.0	2.1	4.3	4.5	8.1	11.9
응급피임약(사후)	0.6	1.6	1.8	0.8	0.3	0.1	0.3
여성 반영구 피임술 (난관절제수술 및 난관결찰수술)	3.7	-	0.4	1.1	2.8	4.9	8.1
남성 반영구 피임술 (정관절제수술 및 정관결찰수술)	14.1	0.2	2.0	8.2	14.0	18.8	24.0
월경주기	32.7	24.1	31.5	36.8	36.5	33.9	28.4
질외사정	29.4	16.9	27.6	30.1	34.5	31.8	26.5
기타	0.04	-	-	0.1	-	-	0.1

출처 : 질병관리청 국립보건연구원, 2023 (자료원 : 한국보건사회연구원 2021년도 가족과 출산조사)

1.4 관련 국내외 임상진료지침

1.4.1 영국 성-생식 보건의료국(The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, FSRH)

영국 왕립 산부인과학회 산하 FSRH의 자궁내 피임법 가이드라인(2023)에서는 LNG-IUD 관련해서 임상 권고사항을 다음과 같이 제시하였다.

- 45세 미만에 삽입한 52mg LNG-IUD는 6년 동안 피임에 사용할 수 있음*
- 45세 이상에 삽입한 52mg LNG-IUD는 55세까지 피임을 위해 사용할 수 있음*
- 모든 52mg LNG-IUD는 호르몬대체요법(hormone replacement therapy, HRT)의 일부로 자궁내막보호용으로 5년동안 사용할 수 있음*

* 권고등급은 Good Practice Point based on the clinical experience of the guideline development group 자궁내장치와 관련된 부작용(side-effect)에 대한 주요정보 및 권고사항으로, 출혈 양상(bleeding pattern)에 대해 LNG-IUD 삽입 후에 출혈패턴의 변화가 흔히 나타나며, 시간이 지남에 따라 출혈이 감소한다고 제시하면서 IUD 사용에 따른 예상되는 출혈 패턴의 변화에 대해 정보를 알려줘야 한다고 권장하였다. 호르몬 부작용으로는 LNG-IUD를 사용하는 일부 개인은 여드름, 유방압통, 두통 및 기분 변화를 보고하였으나 인과관계를 명확화하기에 근거가 매우 제한적이었다.

자궁내장치와 관련된 건강 위험(health risk)에 대한 주요정보로, 유방암은 이용가능한 근거로는 현재 또는 최근의 호르몬 피임법 사용(LNG-IUD 포함)과 유방암의 연관성이 있음을 시사하였으나 잠재적인 위험 증가는 작은 것으로 보인다고 제시하였다(권고등급 C). 또한 LNG-IUD를 사용하는 동안 난소 낭종의 발생률이 높아질 수 있지만 이는 임상적으로 중요하지 않으며, 난소 낭종 또는 다낭성 난소증후군의

존재(또는 병력)은 IUD 사용에 대한 금기사항은 아닌 것으로 제시하였다. 골밀도에 대해서는 이용가능한 제한된 근거로, IUD 사용이 혈청 에스트라디올 수치 또는 골밀도에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 제시하였다.

1.4.2 호주/뉴질랜드 산부인과학회(Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists, RANZCOG)

RANZCOG의 자궁내 피임법에 관한 임상진료지침(2022)에서는 자궁내 피임법(구리 자궁내장치와 자궁내 시스템(Mirena[®]) 포함)은 오래 지속되고, 매우 효과적이며 여성의 출산 여부와 관계없이 모든 가임 연령의 여성에게 사용하기에 적합한 것으로 제시하고 있었다.

자궁내 피임장치와 관련된 부작용 관련한 주요 권고사항은 다음과 같이 제시하고 있다.

- 모든 환자는 자궁내 피임장치 방법의 효과 및 실패율, 월경 변화 및 골반 감염을 포함하여 가능한 장단기 합병증에 대해 상담해야 함(Consensus-based recommendation)
- 감염, 천공, 또는 방출을 없애기 위해서 삽입 2-6주 후에 후속 방문이 이뤄질 수 있으며, 비정상적인 출혈, 감염 또는 임신을 암시하는 증상이 발생하거나 장치의 끈을 찾을 수 없는 경우에도 환자에게 내원하도록 함(Consensus-based recommendation)
- 삽입 시 자궁 천공의 위험은 낮지만(삽입 1,000회당 1.4회), 최근의 근거에 따르면 분만 간격에 관계없이 모유 수유를 하는 여성이 모유 수유를 하지 않는 여성에 비해 자궁 천공 위험이 6배 높다는 결과가 보고됨. 비록 절대적인 위험은 낮더라도, 여성은 이러한 잠재적 합병증에 대해 상담을 받아야 함(Evidence-based recommendation)

1.4.3 미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)

미국산부인과학회(ACOG)의 장기 작용 가역적 피임법에 대한 임상진료지침(2017)에서는 자궁내장치와 피하이식제는 미산부 여성과 청소년에게 안전하고 효과적인 피임 옵션으로 일상적으로 제공되어야 한다고 제시하였다(Level B). 또한, 지속적 가역성 피임법은 금기 사항이 거의 없으며, 대부분의 여성에게 안전하고 효과적인 피임법으로 일상적으로 제공되어야 하고(Level C), 만족도와 지속성을 향상시키기 위해 환자 상담시 예상되는 출혈 변화에 대한 정보와 이러한 변화가 해롭지 않다는 안심을 줄 것을 권장하였다(Level C).

1.4.4 미국 질병통제예방센터 (Center for Disease Control and Prevention, CDC)

미국 CDC의 피임에 관한 진료지침(2016)에서는 피임 상담시와 LNG-IUD 삽입 전에 사용 초기 3-6개월 동안 예기치 않은 점상(spotting) 출혈 또는 가벼운 출혈과 같은 일반적인 부작용에 대한 정보를 논의해야 한다고 제시하였다. LNG-IUD 사용자의 약 절반은 삽입 후 2년까지 무월경 또는 희발월경 (oligomenorrhea)을 경험할 가능성이 있고, 이러한 출혈 불규칙성은 일반적으로 해롭지 않다.

1.5 관련 의료기술평가

독일 보건의료품질경제연구소(Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)에서는 2023년에 호르몬 방출 자궁내장치와 구리 자궁내장치 간 피임효과와 안전성 측면에 대해 비교한 의료기술평가 보고서를 발표하였다. 추적관찰기간이 3개월~10년까지 다양한 총 8편의 연구(참가자 수 140-3,836명)를 토대로 평가하였다.

- 호르몬 및 구리 자궁내 피임장치 모두 임신을 효과적으로 예방하며, 호르몬 방출 자궁내 피임장치가 약간 더 우수한 것으로 나타났다. 호르몬 방출 IUD가 구리 IUD보다 월경 중단 가능성이 높았으며, 월경 출혈량 증가는 구리 IUD 사용 여성에서 더 자주 발생한다. 호르몬 방출 IUD가 분비하는 호르몬 양은 매우 적지만, 호르몬 방출 IUD를 사용하는 여성에서 여드름, 메쓰거움, 우울증 또는 체중 변화와 같은 호르몬 관련 증상을 경험할 수 있다. 또한 두 가지 유형의 자궁내장치는 모두 통증, 감염, IUD 방출 또는 실수로 빠지는 것과 같은 부작용과 관련이 있다. 해당 보고서에서는 이런 결과와 관련하여 두 유형 IUD 간에 유의한 차이는 없는 것으로 제시하였다. 또한 모든 연구가 방법론적 한계를 가지고 있어, 결과해석에 주의가 필요하다고 하였다.
- 비용효과에 대해서는 5년의 총 비용(추적검사 및 제거 포함)은 호르몬 방출 IUD는 €300-€850, 구리 IUD는 €200-€750 범위로 보고하였다. 다른 피임약과 비용효과를 검토한 자료에 따르면, 호르몬 및 구리 IUD 모두 경구피임약이나 콘돔과 같은 다른 피임법에 비해 비용효과적인 것으로 보고하였다.

1.6 선행연구

1.6.1 체계적문헌고찰

Elsayed 등(2022) 체계적문헌고찰에서는 레보노르게스트렐 자궁내장치의 사용과 우울, 불안증상 등의 정신과적 부작용과의 관련성에 대해 22편을 검토하였다. 모든 연구가 일관되지는 않았으나 LNG-IUD 사용과 우울, 불안 증상과의 연관성이 존재하는 것으로 보고하면서, 신중하게 해석되어야 하고 일반화할 수 없다고 설명하였다.

Costescu 등(2022)의 체계적문헌고찰에서는 출혈 패턴 변화로 인한 자궁내 피임장치 중단율에 대해 48편을 검토하였다. 출혈패턴은 LNG-IUD 사용자의 경우 대부분의 여성에서 지속적인 출혈 감소가 관찰되었고, Cu-IUD 사용자에서는 약 40% 여성에서 심한 출혈을 보고하였다. 자궁내장치 중단율은 LNG-IUD 사용군에서 1.3-35.1%, Cu-IUD 사용군에서 3.3-58.3%였고, 출혈로 인한 자궁내장치 중단율은 Cu-IUD 사용군에서 더 높았다.

Silva 등(2021)의 체계적문헌고찰에서는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 사용과 유방암과의 관련성에 대해 검토하였다. 총 8편이 포함되었고, 4편(환자-대조군 2편, 코호트 2편)으로 메타분석을 수행한 결과, LNG-IUD 사용이 유방암의 위험을 높이는 근거는 불충분한 것으로 보고하였다.

- 유방암 발생 위험 : 환자대조군 연구-교차비(Odds Ratio, OR) 1.07 (95% 신뢰구간(Confidence

Interval, CI) 0.91-1.26), 코호트연구-상대위험비(Risk Ratio, RR) 0.93 (95% CI 0.84-1.03) Conz 등(2020)의 체계적문헌고찰에서는 LNG (52mg)-IUD를 사용한 여성에서 유방암 발생 위험에 대해 검토하였다. 8편이 포함되었고, 7편으로 메타분석을 수행한 결과, LNS-IUD군은 non-users에 비해 유방암 위험이 높았으며, 특히 고령 인구에서 위험이 더 큰 것으로 나타났다. 방법론적인 제한점이 있긴 하지만 고령, 비만, 가족적 소인과 같은 유방암 위험요인이 있는 여성에서 LNS-IUD 장기간 사용에 대한 처방시 입증된 건강상의 잇점(과도한 월경 출혈의 효과적인 치료 및 외과적 개입 회피)와 위험의 균형을 고려하여야 한다고 제시하였다.

- 유방암 발생 위험 : 모든 여성 OR 1.16 (95% CI 1.06-1.28, $I^2=78%$, $p<0.01$), 50세 미만 OR 1.12 (95% CI 1.02-1.22, $I^2=66%$, $p=0.02$), 50세 이상 OR 1.52 (95% CI 1.34-1.72, $I^2=0%$, $p=0.84$)

Zgliczynsk 등(2020)의 체계적문헌고찰에서는 출산경험이 없는 여성의 피임법으로 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치(LNG-IUD) 사용에 대해 총 23편으로 관련 근거를 확인하였다. 결론적으로 동 기술은 가임기 여성에서 효과적이고 안전한 피임법으로 제시하면서, 가임기 여성에서 부작용 발생 및 관련 중단에 대한 위험요소를 결정하기 위해서는 다양한 유형(크기 및 용량)의 LNG-IUD에 대한 심층적이고 장기적인 전향적 연구가 필요하다고 언급하였다.

- 효과(12편): 피임실패율(Pearl Index)은 0.11
- IUD 방출(Expulsion) (14편): 11,365명 중 144 방출
- IUD 지속(15편): 삽입후 1년째 자궁내장치 지속률은 73-93%, 3년째 50-58%, 5년째 11-54%로 보고되었으며, 중단하게 된 가장 흔한 사유로 방출, 출혈, 통증, 임신 희망의 개인적 사유로 나타남
- 출혈 양상: 삽입후 1년동안 2%, 5년동안 최대 6%로 매우 적은 비율로 발생
- 다른 부작용: 천공, 자궁내막염, 골반염증성 질환 등 보고
- 만족도(5편): 76-96%

Foran 등(2018)의 체계적문헌고찰에서는 출산경험이 없는 여성(nulliparous women)에서 자궁내 피임장치(copper IUD, LNG-IUD)의 안전성을 검토하였다. IUD 사용과 관련한 감염에 대한 우려, 높은 장치 방출률(expulsion rate) 및 생식력에 대한 부작용은 정당화되지 않으며, IUD는 의학적으로 자격이 있는 모든 여성에게 적합하고 상담 중에 논의되는 피임 옵션범위에 포함되어야 함을 제시하였다.

- 골반 염증성 질환 및 기타 생식기 감염 위험에 대해 총 10편을 검토함. 골반 염증성 질환은 자궁내 피임장치 사용자의 0.3-5%, 또는 사용기간동안 100명 환자당 0.3-1.6명에서 보고됨. 자궁경부염은 약 2-13%의 여성에서 발생함. 자궁내 피임장치의 유형은 골반 염증성 질환 발생 위험에 영향을 미칠 수 있으며, 한 보고에서는 LNG-IUD와 비교하여 구리 IUD를 사용하는 여성의 골반염증성 질환 발생 비율이 증가됨을 제시함
- 장치 방출률은 출산경험 없는 여성에서 2.2-19%, 출산 여성에서 2.4-17.4%으로 보고
- 제거후 생식력(fertility)에 대해 총 6편을 검토하였고, 대부분 여성은 제거 후 1년이내에 임신함(71.2-95.6% 여성에서 제거후 임신을 보고)

Jatlaoui 등(2017)의 체계적문헌고찰에서는 젊은 여성의 자궁내장치 사용(Cu-IUD or LNG-IUD)과 부작용 위험 사이의 연관성을 확인하였다. 젊은 여성에서 IUD 사용은 임신, 천공, 감염, 심한 출혈 또는 출혈 제거(removals for bleeding)와 관련된 부작용의 위험이 낮고, 임상적으로 의미가 없음을 시사하였다. 그리고 근거가 혼합되고 제한적이긴 하지만 25세 이하의 젊은 여성이 나이든 여성에 비해 Cu-IUD의 방출 위험이 증가하고, LNG-IUD 방출 위험이 증가할 수 있음을 시사하는 근거가 있었다. IUD 방출은 안전 문제가 아니지만, 대체 피임을 시작하지 않으면 이로 인해 젊은 여성이 의도하지 않은 임신의 위험이 증가할 수 있다. IUD는 젊은 여성에게 안전하며, 매우 효과적인 가역적 피임법을 제공한다고 설명하였다.

1.6.2 일차문헌

de Oliveria 등(2023)의 연구는 16-24세의 청소년 및 젊은 성인 여성 100명으로 대상으로 피임목적으로 삽입된 52mg 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 사용에 대한 지속률, 출혈 패턴 및 환자만족도를 평가하였다. 삽입후 3년동안 높은 지속률과 만족도를 나타냈으며, 대부분의 여성들은 양호한 출혈 패턴을 보고하였다. 삽입후 1년째, 2년째, 3년째에 자궁내장치 지속률은 각 89.1%, 82.9%, 75.3%이었고, 중단이 주된 사유로는 여드름, LNG-IUD 방출 또는 잘못된 위치 때문이었으며, 그 외에는 불규칙한 자궁 출혈, 월경통 및 복통이었다. 만족도(매우만족/만족)는 삽입후 3년째 96.8%의 여성에서 만족도가 있는 것으로 나타났다.

Perello Capo 등(2022)의 연구는 젊은 여성의 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치에 대한 만족도와 월경 출혈 패턴을 평가하였다. 피임목적으로 사용한 18-30세의 여성 555명이 연구에 포함되었으며, 삽입후 1년 시점에서의 여성 92.4%가 만족(매우만족/만족)함. 부작용 관련 중단율은 2.2%로 낮았다.

2. 평가목적

본 평가는 가임기 여성에서 ‘레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술’을 피임목적으로 사용할 때 임상적 안전성, 효과성에 대한 근거를 대국민에게 제공하여, 근거기반 의료정보를 확산하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술과 관련된 기존의 체계적 문헌고찰이 다수 확인되어, 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of Systematic Reviews)를 통해 해당 기술의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다. 의료기술의 구체적인 평가범위 및 방법은 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 소위원회(이하, 소위원회)” 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 핵심질문

본 평가는 다음의 핵심질문을 기반으로 평가범위(PICOTS-SD)를 설정하고, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 부인과 질환이 없는 가임기 여성에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD

대상 환자(Patients)	부인과 질환이 없는 가임기 여성	
중재시술(Intervention)	레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술	
비교시술(Comparators)	제한하지 않음	
결과변수 (Outcomes)	임상적 안전성	- 시술관련 부작용 및 이상반응(side-effects) : 출혈, 감염, 통증, 천공, 장치 방출(expulsion), IUD 중단율, 호르몬 부작용, 체중증가, 불임 등 - 시술로 인한 건강 위험(health risk) : 유방암, 정신과적 증상(질환) 등
	임상적 효과성	- 피임 효과
	경제성	해당 없음
	사회적 가치	해당 없음
추적관찰기간(Time)	제한 없음	
임상 세팅(Setting)	제한 없음	
연구유형(Study Design)	체계적 문헌고찰	

IUD, Intrauterine Device

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Ovid-EBM Reviews-Cochrane Database of Systemic Reviews를 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EBM Reviews- Cochrane Database of Systematic Reviews	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

검색기간은 제한하지 않았으며, 출판 언어는 한국어, 영어로 제한하였다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견합의를 진행하였다.

문헌선택 시 고려된 사항으로는 동 기술의 사용목적이 월경과다 등 월경 관련 질환, 자궁내막증/자궁내막 증식증 치료나 증식 재발 예방, 자궁선근증 관리 등을 위해 시행되어 단순 피임목적이 아닌 경우 배제하였다. 중재법으로는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술을 포함하여 자궁내장치삽입술에 해당되는 다른 중재법, 다양한 피임법들이 혼재되어 LNG-IUD의 결과를 별도 보고하지 않은 경우 중재법의 안전성과 효과성을 평가할 수 없다고 판단하여 배제하였다. 연구설계로는 사전에 정의된 체계적 문헌고찰 연구로 제한하기로 함에 따라 단일군, 비교 연구를 포함한 일차 임상연구들은 배제하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정의된 연구대상으로 한 연구 • 사전에 정의한 중재법을 수행한 연구 • 사전에 정의한 연구설계(체계적 문헌고찰)로 수행한 연구 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 단순 피임 목적으로 중재법이 수행되지 않은 경우 • 중재법이 혼합되어 LNG-IUD 연구결과 구분이 어려운 경우 • 동물실험 및 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) • 체계적문헌고찰 프로토콜만 제시된 연구 • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등)

LNG-IUD, Levonorgestrel releasing Intrauterine Device

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 연구유형에 따른 적절한 평가도구를 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 체계적 문헌고찰 문헌의 질 평가는 AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess systematic reviews)를 이용하였다. AMSTAR 2는 총 16개 영역을 토대로 해당 체계적문헌고찰의 신뢰성 정도를 평가하는 도구이다(김수영 등, 2021).

표 2.5 AMSTAR-2 도구 질문영역

번호	질문
1	체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?
2	체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며, 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?
3	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?
4	문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?
5	문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?
6	문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?

번호	질문
7	문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?
8	문헌고찰 저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?
9	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뚤림위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?
10	문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?
11	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?
12	메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림 위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?
13	문헌고찰 저자가 문헌고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림 위험을 고려하였는가?
14	문헌고찰저자는 문헌고찰 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명을 하였는가?
15	양적 합성을 하였다면, 문헌고찰 저자는 출판비뚤림(소규모연구 비뚤림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?
16	문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금자원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구방법, 선택문헌의 특성, 안전성, 효과성 결과 등을 포함하였으며, 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어지도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

1.7 자료정리

선정된 체계적 문헌고찰은 양적 합성이 불가능하여 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 근거를 정리하였다. 추가적으로 일부 지표에 있어 체계적 문헌고찰에 선택된 일차 연구를 대상으로 연구결과의 경향성을 확인하고자 재분석을 수행하였고, 이때 양적 분석(quantitative analysis)을 적용하였다.

이분형 변수의 효과 추정치는 각 연구에서 보고한 효과 측정치(OR, RR)의 로그 변환값과 이 값의 표준오차(standard error, SE)을 활용하여, 변량효과모형(random effect model)로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 R 4.2.1을 이용하였으며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 결론 및 대국민 정보문 작성

본 평가에서 수행한 체계적문헌고찰 검토 결과에 대한 결론 및 대국민 정보문은 소위원회 검토를 통하여 작성하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 1,678건 (국내 820건, 국외 858 건)이었다. 총 1,678편을 대상으로 각 데이터베이스에서 중복 검색된 513건을 제외한 1,165건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 409건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문검토 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거친 결과, 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 평가 문헌으로 체계적 문헌고찰 총 30편을 선정하였다.

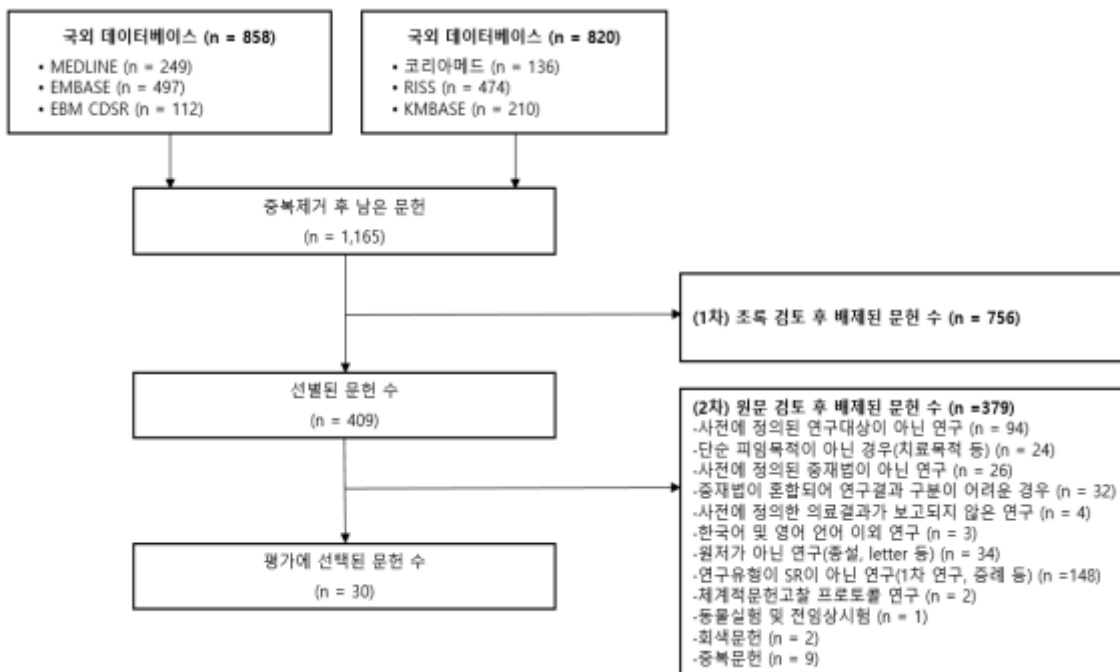


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술과 관련한 체계적 문헌고찰은 총 30편(28개 연구)이었다. 이 중 11편은 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 중재에 대해 살펴본 문헌이었고, 19편은 전반적인 피임법 또는 자궁내장치삽입술에 관한 문헌으로 동 중재법이 포함된 연구였다.

선택문헌 모두 2000년대 이후 출판게재된 연구였으며, 2000-2010년 3편, 2011-2020년 17편, 2021-2023년 12편이었다. 평가문헌의 특성을 살펴보면, 연구대상자는 가임기 여성, 피임이 필요한 여성 또는 해당 중재법을 사용한 여성 등이 포함되어 있다.

비교기술로는 대조군이 없거나, 피임법 미사용자, 경구 호르몬 피임제(복합 및 단독 프로게스틴 제제), 구리 자궁내장치삽입술, ENG (etonogestrel) 피하이식제 등 연구들마다 다양하였다.

평가결과

표 3.1 선정문헌 특성

no	1저자	연도	연구 국가	연구대상자	문헌검색		선택 문헌수	중재	비교중재	의료결과			메타 분석 여부
					검색원 수	검색기간 (검색일)				side-effect	health risk	피임 효과	
1	Zürcher	2023	스위스	폐경전, 폐경기 여성	6	2021.2.24.	10	LNG-IUD users	LNG-IUD non-users		0		
2	Heting	2023	중국	여성	9	2022.11.	12	LNG-IUD users	LNG-IUD non-users		0		0
3	Fitzpatrick	2023	영국	폐경전 여성	2	2022.11.	5	LNG-IUD users [†]	never, OC, HC, P-inj, P-imp, IUD		0		0
4	Elsayed	2023	독일	가임기 여성	6	2022.10.6.	22	LNG-IUD users	제한되지 않음 (no control, non-users, Cu-IUD, HC 등)		0		
5	Daniel	2023	미국	가임기 여성 (초경후-폐경전)	6	2021.9.-2022.7.	7	LNG-IUD users [†]	시술전, 다른 피임법 users	0			
6	Farah	2022	브라질	청소년 및 젊은 여성	4	2021.1.	11	LNG-IUD users [†]	-	0		0	0
	Farah	2020	브라질	청소년 및 젊은 여성 (<25세)	4	2020.7.	12	LNG-IUD users [†]	Cu-IUD, Subdermal implant	0		0	0
7	Costescu	2022	독일	IUD를 사용한 건강한 가임기 여성	2	2019.11.28.	18	LNG-IUD users [†]	none, Cu-IUD, subdermal implant	0		0	
8	Silva	2021	브라질	LNG-IUD 사용자, 대조군(미사용)	5	2020.8.	8	LNG-IUD	non-LNG-IUD users		0		0
9	Ghorbani	2021	이란	가임기 여성	6	2019.4.	6	LNG-IUD users [†]	-	0			0
10	Bürger	2021	독일	LNG-IUD 관련 (건강한 여성, 정신질환 여성, 부인과질환 여성 모두 포함)	5	2020.3.9.	34	LNG-IUD users [†]	no control, 월경주기법, OC, Cu-IUD	0	0		
11	Zgliczynska	2020	폴란드	미혼 여성 (nulliparous women)	5	2020.3.27.	23	LNG-IUD users	no control, OC, Cu-IUD 등	0		0	
12	Schmidt-Hansen	2020	영국	의료낙태후 IUD 삽입 여성	5	2018.11.19.	1	LNG-IUD users [†]	-	0			0
13	Maldonado	2020	미국	가임기 여성 (삽입전 월경이 정상인 여성)	12	1970.1.1-2018.11.30	9	LNG-IUD users	-	0			0
14	Conz	2020	브라질	LNG-IUD 사용자, 대조군(미사용)	5	1999.1.-2019.7.	8	LNG-IUD users	LNG-IUD non-users		0		0

no	1저자	연도	연구 국가	연구대상자	문헌검색		선택 문헌수	중재	비교중재	의료결과			메타 분석 여부
					검색원 수	검색기간 (검색일)				side-effect	health risk	피임 효과	
15	Averbach	2020	미국	산후 자궁내장치를 삽입한 여성	3	2019.6.	14	LNG-IUD [†]	Cu-IUD	0			0
16	Sergison	2019	미국	general population of LNG-IUS users	12	2017.9.15.	9	LNG-IUD	-	0			0
17	Abdelhakim	2019	이집트	산후 LNG-IUD 사용자	4	2019.2.	12	LNG-IUD 삽입시기 (early)	LNG-IUD 삽입시기 (delayed)	0		0	0
18	Worly	2018	미국	LNG-IUD 사용자	3	2016.9.	5	LNG-IUD [†]	no control, LNG-IUD non-users			0	
19	Keenan	2018	미국	healthy women	1	2018.4.	2	LNG-IUD [†]	non-users			0	
20	Jatlaoui	2018	미국	산후 IUD 사용자	3	2018.5.	16	LNG-IUD [†]	-	0			0
21	Glisic	2018	영국	여성 (환자는 미포함)	3	2017.1.16.	2	LNG-IUD [†]	non-users			0	0
22	Lopez [†]	2016	미국	피임이 필요한 여성	6	2016.8.4.	4	LNG-IUD [†]	no hormonal contraceptive	0			
23	Lopez [†]	2015	미국	피임을 원하는 전 연령 또는 출산력 있는 모유수유 여성	7	2015.3.2.	3	LNG-IUD [†]	non hormonal IUD			0	
24	Krashin [†]	2015	미국	피임을 원하는 젊은 여성(≤25세)	6	2015.8.4.	3	LNG-IUD [†]	other methods (Cu-IUD, COC)	0			0
25	Brahml	2012	미국	IUD 삽입 여성	4	2011.4.	1	LNG-IUD [†]	-				0
26	Steenland	2011	미국	인공 또는 자연유산 여성	1	2010.3.	3	호르몬방출 IUD [†]	Cu-IUD	0			
27	Mansour	2010	스웨덴	피임법 다른 연구 (구체적 제시안됨)	2	1990.1.-2008.2.	9	LNG-IUD [†]	-				0
28	French [†]	2009	영국	가임기 여성	6	(1972-2009.7.)	6	LNG-IUD	non-hormonal IUDs, Norplant-2, COCs	0			0
	French	2000	영국	가임기 여성	6	1974-1998.7.	5*	LNG-IUD	other reversible contraceptives	0			0

CHCs, combined hormonal contraceptions; COC, combined oral contraceptives; Cu, copper; DMPA, depot medroxy progesterone acetate; ENG, etonogestrel; HC, hormonal contraception; HRT, hormone replacement therapy; LNG, levonorgestrel; IUD, Intrauterine device; OCP, oral contraceptive pills; P-inj, progestagen injected; P-imp, progestagen implant; POC, progestin-only-contraceptive;

* 메타분석에 포함된 문헌수, [†] 코크란리뷰, [‡] 여러 피임법 중 LNG-IUD가 포함된 연구

1.3 비뿔림위험 평가결과

체계적 문헌고찰의 방법론적 질을 평가하는 도구인 AMSTAR-2를 이용하여 선택문헌 30편에 대해 비뿔림위험 평가를 수행하였다. AMSTAR 2는 16개 항목으로 구성되어 있으며, 전반적 신뢰도 평가는 7개의 핵심적 영역(2, 4, 7, 9, 11, 13, 15)을 중심으로 약점이 없으면서 비핵심적인 영역에서 1개 정도의 '아니오'가 있는 경우 '높음', 핵심적 영역의 약점이 없으면서 비핵심적인 영역에서 2개 이상의 '아니오'가 있으면 '중등도', 비핵심적 영역의 약점에 관계없이 핵심적 영역에서 1개의 '아니오'가 있을 경우 '낮음', 비핵심적 영역의 약점에 관계없이 핵심적 영역에서 2개 이상에서 '아니오'로 평가될 경우 '매우 낮음'으로 평가하였다.

그 결과 전반적 신뢰도가 '매우 낮음(63.3%, 19편)', '낮음(36.7%, 11편)'으로 체계적 문헌고찰이 하나 이상의 핵심적인 약점이 있는 것으로 나타나면서, 합성결과가 포괄적이거나 정확하지 않을 수 있다고 평가하였다.

표 3.2 AMSTAR-2 도구를 이용한 비뿔림위험 평가결과

no	1저자	연구질문 및 포함기준	프로토콜 등록	연구설계 선택	포괄적 문헌검색 전략	연구선택 중복수행	자료추출 중복수행	배제목록 및 사유제공	포함연구 세부사항	비뿔림 위험 평가	자금 출처 보고	메타분석 통계방법	메타분석 과정시, 비뿔림위험 고려	결과 고찰시 비뿔림 위험 고려	이질성 설명	출판 비뿔림	이해 상 보고	전반적 신뢰도
1	Zürcher (2023)	예	아니오	아니오	예	예	아니오	아니오	일부 예	아니오	예	메타분석 없음	메타분석 없음	예	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
2	Heting (2023)	예	아니오	아니오	예	예	예	일부 예	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	예	예	매우 낮음
3	Fitzpatrick (2023)	예	아니오	아니오	예	예	예	아니오	아니오	아니오	예	예	아니오	아니오	아니오	예	예	매우 낮음
4	Elsayed (2023)	예	아니오	아니오	예	예	예	일부 예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
5	Daniel (2023)	예	예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
6	Farah (2022)	예	예	아니오	일부 예	예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	예	아니오	예	낮음
7	Costescu (2022)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	일부 예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
8	Silva (2021)	예	예	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	아니오	예	예	예	예	아니오	예	낮음
9	Ghorbani (2021)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	예	예	예	예	낮음
10	Bürger (2021)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	예	메타분석 없음	예	매우 낮음
11	Zgliczynska (2020)	예	예	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	낮음
12	Schmidt-Hansen (2020)	예	아니오	아니오	일부 예	아니오	아니오	예	예	예	예	예	예	예	아니오	아니오	예	매우 낮음
13	Maldonado (2020)	예	예	아니오	예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	예	예	아니오	예	낮음
14	Farah (2020)	예	예	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	아니오	예	아니오	예	아니오	아니오	예	낮음
15	Conz (2020)	예	예	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니오	예	예	예	낮음
16	Averbach (2020)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니오	아니오	아니오	예	매우 낮음
17	Sergison (2019)	예	아니오	아니오	예	예	예	일부 예	예	예	예	예	예	아니오	예	아니오	예	매우 낮음
18	Abdelhakim (2019)	예	아니오	아니오	일부 예	예	아니오	일부 예	예	예	아니오	예	아니오	아니오	예	아니오	예	매우 낮음
19	Worly (2018)	예	예	예	일부 예	아니오	아니오	일부 예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	아니오	낮음
20	Keenan (2018)	예	아니오	아니오	아니오	예	예	일부 예	아니오	일부 예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	예	매우 낮음
21	Jatlaoui (2018)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	아니오	예	아니오	예	예	아니오	아니오	아니오	예	매우 낮음

평가결과

no	1저자	연구질문 및 포함기준	프로토콜 등록	연구설계 선택	포괄적 문헌검색 전략	연구선택 중복수행	자료추출 중복수행	배제목록 및 사유제공	포함연구 세부사항	비폴림 위험 평가	자금 출처 보고	메타분석 통계방법	메타분석 과정시, 비폴림위험 고려	결과 고찰시 비폴림 위험 고려	이질성 설명	출판 비폴림	이해 상충 보고	전반적 신뢰도
22	Glisic (2018)	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	일부 예	아니오	예	예	예	아니오	아니오	예	예	예	매우 낮음
23	Lopez (2016)	예	아니오	아니오	예	예	예	예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	예	아니오	메타분석 없음	예	낮음
24	Lopez (2015)	예	아니오	아니오	예	예	예	예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	예	아니오	메타분석 없음	예	낮음
25	Krashin (2015)	예	아니오	아니오	예	예	예	예	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	예	아니오	메타분석 없음	예	낮음
26	Brahml (2012)	예	아니오	예	일부 예	아니오	아니오	아니오	예	예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	예	예	메타분석 없음	아니오	매우 낮음
27	Steenland (2011)	예	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	예	일부 예	예	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	아니오	메타분석 없음	아니오	매우 낮음
28	Mansour (2010)	예	아니오	아니오	일부 예	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	메타분석 없음	메타분석 없음	아니오	예	메타분석 없음	예	매우 낮음
29	French (2009)	예	예	아니오	예	예	아니오	예	예	일부 예	예	예	아니오	아니오	예	아니오	예	매우 낮음
30	French (2000)	예	아니오	아니오	일부 예	아니오	예	아니오	아니오	일부 예	예	예	아니오	아니오	예	아니오	아니오	매우 낮음
항목별 '아니오' 비율		0%	70% (21/30)	93.3% (28/30)	6.7% (2/30)	20% (6/30)	26.7% (8/30)	26.7% (8/30)	23.3% (7/30)	10% (3/30)	16.7% (5/30)	0%	26.7% (8/30)	63.3% (19/30)	56.7% (17/30)	36.7% (11/30)	13.3% (4/30)	

* AMSTAR-2 전반적 신뢰도

- 높음 : 체계적 문헌고찰은 해당 질문에 대해 정확하고 포괄적으로 연구결과를 요약하여 제공함
- 중등도 : 체계적 문헌고찰에 두개 이상의 약점이 있지만 핵심적이지 않음, 따라서 합성결과가 비교적 정확하다고 할 수 있음
- 낮음 : 체계적 문헌고찰은 핵심적인 약점이 있으며, 합성결과가 포괄적이거나 정확하지 않을 수 있음
- 매우 낮음 : 체계적 문헌고찰은 둘 이상의 핵심적인 약점이 있으며, 합성결과가 정확하고 포괄적이라고 하기 어려움

2. 평가결과

2.1 안전성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치(levonorgestrel-releasing intrauterine device, LNG-IUD) 삽입술의 안전성은 i) 시술 관련한 부작용 및 이상반응과 ii) 시술로 인한 건강 위협으로 구분하여 검토하였다.

2.1.1 부작용 및 이상반응(side-effect)

2.1.1.1 부작용 전체

LNG-IUD 삽입술의 부작용 및 이상반응과 관련하여, 사례 구분없이 전체적인 부작용 결과에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 1편이었다.

Farah 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 10-19세의 청소년 소녀 또는 25세 미만의 젊은 여성을 대상으로 LNG-IUD를 포함한 장기 작용 가역적 피임법(Long acting reversible contraceptive, LARC)의 안전성에 대해 고찰하였다. LNG-IUD 사용 후 최대 5년까지 보고된 부작용(구체적인 사례는 제시안되었음)은 개별 연구 6편을 토대로 검토한 결과, 구리 자궁내장치삽입술 및 피하이식제와 비교시 부작용 발생에 대한 통합추정치는 유의한 차이가 없었다.

표 3.3 부작용(adverse event) 전체

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값	
Farah (2020)	젊은 여성	Cu-IUD		5	RR 0.97 (0.74, 1.25)	48	ns	낮음
		피하이식제	5년	1	RR 1.11 (0.57, 2.14)	NA	ns	
	청소년	Cu-IUD		2	RR 1.02 (0.47, 2.19)	77	0.96	

CI, Confidence Interval; Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; ns, non-significant; NA, not applicable; RR, risk ratio

2.1.1.2 출혈 관련

LNG-IUD 삽입 후 출혈 관련한 부작용 및 이상반응 지표(출혈일수/패턴, 점상 출혈, 희발 월경, 무월경)에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 6편(Costescu et al., 2022; Zgliczynska et al., 2020; Maldonado et al., 2020; Sergison et al., 2019; Steenland et al., 2011; French et al., 2009)이었다.

LNG-IUD 사용 후 출혈 결과를 보고한 4편(Costescu et al., 2022; Zgliczynska et al., 2020; Maldonado et al., 2020; Sergison et al., 2019)에서는 LNG-IUD 사용 후 출혈이 감소하는 패턴, 무월경 비율이 증가됨을 보고하였다. Sergison 등(2019) 연구는 약 20%의 LNG-IUD 사용자에서 삽입 후 1년 내 무월경을 경험하는 것으로 보고하였다.

Costescu 등(2022)의 연구는 건강한 여성 대상에서 LNG-IUD 삽입 후에 따른 출혈 패턴을 검토하였고(11편), 출혈패턴은 일일 출혈 기록 및 인터뷰, 설문조사 방법으로 조사되었다. 모든 연구에서 대부분의 여성은 사용 후 출혈이 감소함을, 일부에서는 무월경이 나타나는 것으로 보고하였다. 또한 시간이 지남에 따라 출혈이 감소하고, 무월경 여성의 비율이 증가하는 것을 보고하였다. 구리 자궁내장치와 비교시, LNG-IUD는 Cu-IUD에 비해 출혈 감소가 더 많았으며, Cu-IUD 사용자는 LNG-IUD에 비해 비교적 과다 출혈과 장기간 출혈 양상이 있었음을 보고하였다.

표 3.4 Costescu 등(2022) 연구에서 제시된 개별연구결과

개별연구 1저자(연도)	결과
Cristobal (2016)	LNG-IUD 삽입 12개월 후 91% 여성에서 출혈 감소 경험, 97%는 이 시점에 매우 제한적인(limited) 출혈을 경험함
Carvalho (2017)	LNG-IUD 삽입후 첫 방문(2개월 이상)에서 여성의 36%는 무월경 경험, 1년 시점에서 55%로 증가하였다고 관찰함. 또한, 두 시점에서 여성의 7%, 14%에서 규칙적인 월경이 있는 것으로 보고하였고, 무월경 및 출혈 감소 모두 만족도와 관련이 있었음
Darney (2018)	LNG-IUD 삽입 3개월 후 0.4%에서 9개월 후 19%로 무월경률이 증가하여, 다음 12개월 동안 동일한 수준으로 유지됨을 보고하였고, 이후 Schreiber 등(2018) 연구에서 3년 시점 후 36%로 증가하였다고 보고함
Teal (2019), Stoegerer-Hecher (2012)	LNG-IUD 삽입후 5년 추적관찰결과, 무월경 비율은 각 42%, 62%로 보고함
Gemzell-Danielsson (2010)	LNG-IUD 삽입 4-5년 후의 결과에서, 시간이 지남에 따라 출혈이 감소함
Hall and Kutler (2016)	삽입 후 6개월 시점에서, LNG-IUD 사용자의 약 1/3은 무월경을 보고하였고, 1/3은 미미한 월경 출혈을, 20% 미만에서 출혈기간이 5일 이상 지속한 반면, Cu-IUD 사용한 여성의 대부분(80% 이상)은 심한 출혈을 보고하였고, 90% 이상에서 출혈기간이 5일 이상 지속되는 것을 보고하였음
McNicholas (2012)	LNG-IUD 사용 여성의 77%가 사용전에 비해 출혈이 감소했다고 보고한 반면, Cu-IUD 사용 여성은 4%만이 출혈 감소를 보고함. 또한, Cu-IUD 여성의 67%는 사용전보다 출혈이 증가, LNG-IUD 여성에서는 4% 출혈 증가(heavier bleeding)를 보임
Modesto (2014)	추적관찰 9-12개월동안, LNG-IUD 삽입 후 1/3만이 정상적인 출혈을 보인 반면, Cu-IUD 사용자에서는 거의 모든 사용자가 정상적인 출혈을 보임
Diedrich (2015)	삽입 후 3개월과 비교했을 때 6개월 시점에서, LNG-IUD 사용자의 61%가 출혈 감소, 25%에서 출혈빈도가 감소했다고 보고한 반면, Cu-IUD 사용자의 25%에서 출혈감소 및 15%에서 출혈 빈도 감소함 보고됨

Zgliczynska 등(2020)의 연구는 미산부 여성 중 LNG-IUD 사용자 대상으로 출혈 패턴에 대하여 검토하였고, 용인될 수 없는(unacceptable) 출혈 패턴은 사용 첫해 2%, 5년 시점째 6%의 매우 적은 빈도로 발생하는 것으로 보고하였다. 또한, 시간이 지남에 따라 월경곤란(dysmenorrhea), 점상출혈 및 불규칙 출혈 비율이 감소한다고 보고하였다. 검토된 연구 중 1편에서는 사용 첫 90일 동안과 사용 2년차 마지막 90일 시점에서의 출혈패턴을 비교하였고, infrequent bleeding은 12%에서 30%로 증가하였고, frequent bleeding (29→4%), prolonged bleeding (50→2%), irregular bleeding (39→4%)은 감소한 것으로 나타났다. 8편 개별연구에서 보고된 무월경 비율은 사용한 첫 해 말기에 18-26%에서 3년시점 최대 36% (1편)까지 보고되었다. 아울러, 출혈패턴, 무월경 비율은 출산력이 있는 여성 및 미산부 여성 간 차이는 없는 것으로 보고하였다.

Maldonado 등(2020) 연구는 정상적, 규칙적인 월경 주기를 가진 가임기 여성 중 LNG-IUD 사용자 대상으로 사용한 첫 해 동안 경험한 출혈일수(bleeding-only), 점상 출혈(spotting-only)에 대해 7개의 개별연구를 메타분석하였고, 생리대 사용이 필요한 월경 출혈일수는 0-3개월 동안 13.3일, 3-6개월 7.8일, 6-9개월 6.2일, 9-12개월 5일로 점차 감소하였다. 또한, 점상 출혈일수도 0-3개월 동안 22.9일, 3-6개월 11.6일, 6-9개월 8.2일, 9-12개월 7.6일로 감소하였다.

Sergison 등(2019) 연구는 LNG-IUD 사용자 여성에서의 무월경(최소 90일 동안 출혈 또는 점상출혈의 완전한 중단을 보고)을 경험한 비율은 삽입 후 첫 90일 동안 0.2%에서 9-12개월 20.3%로 증가하였고, 18.2%의 사용자에서 사용 첫해 동안 적어도 1회 무월경을 경험한 것으로 보고하였다.

표 3.5 LNG-IUD 삽입후 출혈 관련 부작용 및 이상반응

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
출혈일수, pattern								
Costescu (2022)	IUD를 사용한 건강한 가임기 여성	(-)	-	11 (9개 연구)	모든 연구에서 대부분 출혈 감소 보였으며, 일부는 무월경 보고 (패턴 차이 보고)			매우 낮음
		Cu-IUD	-	4	• LNG-IUD에서는 출혈감소 패턴 Cu-IUD에서는 과다출혈, 출혈기간 긴양상			
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	1년, 5년	4	unacceptable 출혈 패턴 • 사용 첫해 2%, 5년시점 6% 보고 → (결론) 대부분에서 출혈패턴변화는 acceptable함			낮음
		(-)	-	2	월경곤란(dysmenorrhea), spotting 및 불규칙 출혈은 시간이 지남에 따라 감소함			
		(-)	2년 (사용후 첫 90일 vs. 후반 90일)	1 [†]	• infrequent bleeding 증가 : 12→30% • frequent bleeding 감소 : 29→4% • prolonged bleeding 감소 : 50→2% • irregular bleeding 감소 : 39→4%			
		OC	-	1*	LNG-IUD는 OC보다 출혈일수 감소			
Maldonado (2020)	삽입전 정상적, 규칙적인 월경 주기의 가임기 여성	(-) (생리대사용이 필요한 월경출혈일수)	0-3m	4	mean 13.3 (10.8, 15.7)	-	-	낮음
			3-6m	6	mean 7.8 (6.5, 9.1)	-	-	
			6-9m	6	mean 6.2 (4.9, 7.5)	-	-	
			9-12m	6	mean 5 (3.9, 6.1)	-	-	
Steenland (2011)	인공 임신중절 또는 자연유산 직후 IUD 삽입여성	Cu-IUD	1년	1 [†]	• LNG-IUD군의 출혈/spotting 일수는 사용후 초기 90일 시점에 약간 높았으나(ns), 시간이 지남에 따라 중재군의 출혈/spotting 감소함 • 1년시점에는 Cu-IUD에서 유의하게 증가			매우 낮음
French (2009)	가임기 여성	non- hormonal IUD (>250mm ³)	3m	1**	OR 0.88 (0.55, 1.39)	NA	ns	매우 낮음
		5년	OR 0.15 (0.02, 1.10)		-	ns		
		피부이식제	1년	1 [†]	OR 0.15 (0.08, 0.32)	NA	sig	
			2년		OR 0.18 (0.08, 0.40)	NA	sig	
			3년		OR 0.20 (0.07, 0.56)	NA	sig	
COC	1년	1*	OR 0.74 (0.42, 1.30)	NA	ns			

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
점상 출혈(spotting)								
Maldonado (2020)	가임기 여성	(-) spotting only pattern 일수	0-3m	3	mean 22.9 (19.5,26.3)	-	-	낮음
			3-6m	4	mean 11.6 (5.8, 17.4)	-	-	
			6-9m	4	mean 8.2 (4.7, 11.8)	-	-	
			9-12m	4	mean 7.6 (4.4, 10.8)	-	-	
French (2009)	가임기 여성	피부이식제	1년	1 [†]	OR 0.26 (0.14, 0.51)	NA	sig	매우 낮음
			2년		OR 0.19 (0.08, 0.45)	NA	sig	
			3년		OR 0.20 (0.08, 0.50)	NA	sig	
희발월경(infrequent menstrual bleeding)								
French (2009)	가임기 여성	피부이식제	1년	1 [†]	OR 1.77 (0.93, 3.37)	NA	ns	매우 낮음
			2년		OR 7.16 (3.56, 14.4)	NA	sig	
			3년		OR 1.07 (0.38, 3.03)	NA	ns	
무월경(amenorrhea, absense of menstrual bleeding)								
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	1년, 3년	8	• 사용 첫 해 말 18-26% • 3년(1편 [‡]): 최대 36%까지 보고			낮음
Sergison (2019)	LNG-IUD 사용자 (general population)	(-)	0-3m	4	proportion 0.2%* (0.0, 0.4)	0	0.89	매우 낮음
			3-6m	6	8.1% (6.6, 9.7)	37.6	0.155	
			6-9m	4	13.6% (9.3, 18.0)	64	0.039	
			9-12m	4	20.3% (13.5, 27.0)	76.4	0.005	
			0-1년	3	18.2% (14.9, 21.5)	30.6	0.237	
French (2009)	가임기 여성	non- hormonal IUD (>250mm ³)	3m	1 ^{**}	OR 2.35 (1.37, 4.04)	NA	sig	매우 낮음
			5년		OR 11.08 (6.61, 18.57)	NA	sig	
		피부이식제	1년	1 [†]	OR 2.47 (1.06, 5.72)	NA	sig	
			2년		OR 9.89 (3.96, 24.72)	NA	sig	
			3년		OR 2.61 (0.57, 11.92)	NA	ns	
COC	1년	1 [*]	OR 8 (3.24, 19.75)	NA	sig			

CI, confidence interval; COC, combined oral contraceptive; Cu, copper; F/U, follow up; LNG, levonorgestrel; IUD, intrauterine device; m, month; ns, non significant; NA, not applicable; OC, oral contraceptive; OR, odds ratio; (-), 중재시술 후 결과로 비교자 없음; -, not reported

* 기기삽입후 해당 기간동안 월경 출혈 일기를 작성한 전체 사용자 중 최소 90일 동안 출혈 또는 점상출혈의 완전한 중단을 보고한 사용자의 비율

** Sivin, 1994, † Suvisaari and Lahteenmaki, 1996, ‡ Wang, 1992, * Suhonen 2004, † Schreiber 2018

표 6 출산력에 따른 출혈 패턴

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과				AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	질적(qualitative) 기술	p값	
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	출산력에 따른 세부 결과	-	2	• (1편) 출혈패턴 유의한 차이 없음 • (1편) 무월경 비율 차이 없음		낮음

F/U, follow up; -, not reported

2.1.1.3 자궁내장치 기기 방출(expulsion)

LNG-IUD의 기기 방출에 대한 부작용을 보고한 체계적 문헌고찰은 3편이었다.

Zgliczynska 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 미산부(nulliparous) 여성에서 LNG-IUD 사용한 연구들을 검토하였고, 14편의 개별 연구에서 보고된 방출(expulsion)을 토대로 합성했을 때, 11,365명 여성에서 144건의 방출(=0.01 expulsion in 1 women-year; 여성 한명-년당)이 발생한 것으로 보고하였다.

구리 자궁내장치와 비교한 2편 중 1편(Steelend et al., 2011)은 유의한 차이가 없었고, 1편(French et al., 2009)은 비교기술의 자궁내장치 사이즈에 따라 살펴볼 때 비호르몬 자궁내장치(>250mm²)보다는 방출 위험이 높았고, 비호르몬 자궁내장치(≤250mm²)보다는 적거나 유의한 차이가 없었다. 그 외 피하이식제와 비교한 1편(French et al., 2009)에서는 유의한 차이는 없었다.

표 3.7 LNG-IUD 삽입후 기기 방출

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	1-5년	14	• 방출률 0.01 in 1 women-year* (144건/11,365 women-years) → (결론) 방출 위험은 낮음			낮음
Steenland (2011)	임신중절 직후 IUD 삽입한 여성	Cu-IUD	-	2	• 군 간 차이 없음			매우 낮음
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ²)	5년	1	• 중재군에서 많이 발생 RR 1.53 (1.13, 2.07)			매우 낮음
		(≤250mm ²)	1-5년	3	• 2편 : 군 간 차이 없음 • 1편(2년시점) : 중재군에서 덜 발생			
		피하이식제	1년	1	• 군 간 차이 없음			

CI, confidence interval; Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; RR, risk ratio; (-), 중재시술 후 결과로 비교자 없음; -, not reported

* 1명-연당 방출 : 100명의 여성 중 1명이 삽입 후 방출할 위험

출산력에 따른 기기 방출

Zgliczynska 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 출산력에 따라 비교한 6편의 문헌 중 5편에서 출산력이 있는 여성에 비해 미산부 여성에서 기기 방출이 유의하게 적은 것으로 보고하였다.

표 3.8 출산력에 따른 LNG-IUD 삽입후 기기 방출

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	질적(qualitative) 기술			
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	출산력에 따른 세부 결과	-	6	• 5편 : 미산부 여성에서 기기 방출 건수가 유의하게 낮음 • 1편 : 차이 없음			낮음

F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; -, not reported

연령에 따른 기기 방출

Zgliczynska 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 연령에 따라 기기 방출을 비교 보고한 1편(Madden et al., 2014)의 연구결과를 제시하였다. 14-19세 여성의 경우 나이 많은 여성에 비해 기기 방출 위험이 2배 높다는 것이 관찰되었으나, 관련성이 있다고 하기는 어렵다고 보고하였다.

표 3.9 연령에 따른 LNG-IUD 삽입후 기기 방출

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과		AMSTAR 2 전반적 신뢰도	
			F/U	문헌수		
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	연령에 따른 세부 결과	-	1	<ul style="list-style-type: none"> • 젊은(14-19세) 여성이 나이 많은 여성에 비해 방출 위험이 2배 높음 → 관련성을 설명하기에 근거가 제한적임 	낮음

F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; -, not reported

삽입시기에 따른 기기 방출

삽입시기에 따른 기기 방출에 대한 부작용을 보고한 체계적 문헌고찰은 4편이었다. 2편에서 임신중절 수술 또는 분만 후 LNG-IUD 삽입한 여성에서 장치 삽입시기에 따라 비교시, 조기에 삽입한 경우가 지연(delay) 삽입한 경우보다 기기 방출 위험이 비교적 높은 것으로 보고하였다. 다른 2편은 분만직후 조기에 삽입한 경우에 있어 Cu-IUD보다 방출 위험이 높았다.

표 3.10 삽입시기에 따른 기기 방출

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도	
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값		
Schmidt-Hansen (2020)	낙태 후 LNG-IUD 삽입 여성 (GA: ≤9 ⁰ w) GA: 9 ⁺¹ ~12 ⁺⁰ w GA: 12 ⁺¹ ~ 20 ⁺⁰ w	Early vs. Delay*	6- 12m	2	RR 1.25 (0.56, 2.82)	-	0.58	매우 낮음	
			12m	1	RR 2.78 (1.19, 6.47)	NA	0.02		
			12m	1	RR 5.19 (0.65, 41.54)	NA	0.12		
Averbach (2020)	산후 IUD 삽입, - early timing [†] immediate [‡] immediate [¶]	Cu-IUD (ref.)	3-6m	3	aRR 1.91 (0.96, 3.78)	-	ns	매우 낮음	
			<6m	8	aRR 1.9 (1.36, 2.65)	-	sig.		
			3-6, >6m	7	aRR 0.52 (0.22, 1.22)	-	ns		
Abdelhakim (2019)	산후 LNG-IUD 삽입한 여성	Early vs. Delay	<6m	7	RR 5.32 (2.68, 10.53)	43	<0.001	매우 낮음	
Jatlaoui (2018)	분만직후 및 조기에 IUD 삽입 여성	(-) (-) Cu-IUD (ref.)	(-)	-	16	pooled proportion 15.5% (0.0-46.7)	-	-	매우 낮음
			>6m	3	2.5% (0.0-21.1)	-	-		
			-	-	RR 2.29 (1.87, 2.81) aRR 1.91 (1.50, 2.43)	-	-		

CI, confidence interval; Cu, copper; F/U, follow up; GA, gestational age; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; m, month; NA, not applicable; ns, non-significant; ref, reference; RR, risk ratio; sig, significant; w, week; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported

* Early insertion of LNG-IUS within 3 days of misoprostol, LNG-IUS/Cu-IUD on day 5-9 after mifepristone,

Delayed insertion of LNG-IUS at the follow-up visit 2-4 weeks after the abortion, on Days 21-25 after mifepristone

[†] more than 10 minutes to <4 wk postpartum, inpatient, [‡] Immediate, within 10 minutes of placental delivery), vaginal deliveries

[¶] Immediate, within 10 minutes of placental delivery), cesarean deliveries

aRR : Adjusted for IUD type, delivery type, placement timing, study region, study quality, and length of follow-up

2.1.1.4 자궁내장치 중단(제거)/지속률

LNG-IUD 삽입 후 중단(제거) 및 지속률에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 8편이었다. 중단(제거)율은 2편에서 제시하였다. Costescu 등(2022)의 체계적 문헌고찰에서는 건강한 가임기 여성에서 LNG-IUD를 포함한 자궁내장치 피임법의 중단율에 대해 고찰하였고, 개별 연구 12편으로부터 도출한 LNG-IUD 삽입 중단율(추적관찰 1-3년)은 4.3-35.1%의 범위로, 이 중 출혈 문제로 인한 중단율은 0-4%로 보고하였다. 그 외 1편(Steele et al., 2011)에서는 인공 임신중절 또는 자연유산 직후 삽입한 여성을 대상으로 Cu-IUD와 비교하였으며, 검토된 일차연구 2편 중 1편은 통증, 출혈로 인한 중단율은 차이가 없었으나, 다른 1편은 390일 시점에 출혈로 인한 제거율이 LNG-IUD군이 Cu-IUD보다 더 많은 것으로 보고하였다.

지속률(continuation rate)은 6편에서 제시하였다. 체계적 문헌고찰 2편(Farah et al., 2022; Zgliczynska et al., 2020)에서는 개별 문헌에서 보고되는 자궁내장치 삽입 지속률을 통합하거나 범주로 보고하였다. Farah 등(2022)은 11편의 개별 문헌의 결과를 통합한 1년 시점의 지속률은 84% (95% CI 80-87%)이었고, Zgliczynska 등(2020)은 15편의 개별 문헌을 검토한 지속률 범위는 1년 시점은 73-93%, 3년 시점 50-58%, 5년 시점 11-54%로 시간이 경과함에 따라 자궁내장치를 지속하는 비율은 감소하였고, 보고된 중단 사유로는 unacceptable 출혈(5편, 2.1-10.4%), 통증(5편, 1.9-11.9%), 기기 방출(9편, 0-3.7%), 임신 희망(5편, 1.8-29.9%), 기타(호르몬, 감염/cyst, 다른 의학적 요인 등, 7편, 1.1-6.3%) 등 이었다.

그 외 4편의 체계적 문헌고찰에서는 다른 피임법(구리 자궁내장치삽입술 4편, 피하이식제 1편, 복합 경구 피임제 1편)과 비교하였고, 모든 연구에서 LNG-IUD 지속률은 다른 피임법과 유의한 차이는 없었다.

표 3.11 LNG-IUD 삽입 중단(제거)/지속률

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
중단(제거)율								
Costescu (2022)	IUD를 사용한 건강한 가임기 여성	(-)	12- 36m	12 6	• 중단율 : 4.3-35.1% • 출혈로 인한 중단율 : 0-4%			매우 낮음
Steenland (2011)	인공 임신중절 또는 자연유산 직후 IUD 삽입여성	Cu-IUD	1, 5년	2	• (1편-5년) 출혈, 통증으로 인한 중단율 차이 없음 • (1편-1년) 출혈로 인한 제거율이 중재군이 더 많았음			매우 낮음
지속률								
Farah (2022)	청소년 및 젊은 여성	(-)	12m	11	• pooled proportion : 84% (80%, 87%) • 범위: 67-91%	82	<0.01	낮음
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	1-5년	15	• (1년): 73-93% • (3년): 50-58% • (5년): 11-54%			낮음
Farah (2020)	젊은 여성	Cu-IUD	12m	6	RR 0.98 (0.88, 1.09)	56	ns	낮음
		피하이식제	12m	4	RR 1.01 (0.95, 1.06)	28	ns	
	청소년	Cu-IUD	12m	4	RR 1.09 (1.0, 1.19)	17	0.06	
		피하이식제	12m	3	RR 1.01 (0.95, 1.07)	40	0.72	

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
Krashin (2015)	피임 원하는 젊은 여성(≤25세)	Cu-IUD	6m	1	• 중재군에서 높았으나 유의하지 않음 (OR 3.60, 95% CI 0.62-21.03) → 중단 사유: 출혈 문제 언급			매우 낮음
		COC	12m	1	• 중재군에서 높았으나 유의하지 않음 (OR 1.48, 95% CI 0.76-2.89)			
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	1-5년	2	• 군간 차이 없음			매우 낮음
		(≤250mm ³)	1-5년	3	• 군간 차이 없음			
		피하이식제	1년	1	• 군간 차이 없음			
French (2000)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	3년	1	RR 0.91 (0.73, 1.13)	NA	-	매우 낮음
		(≤250mm ³)	5년	1	RR 0.97 (0.83, 1.14)	NA	-	
		(≤250mm ³)	3년	2	RR 1.04 (0.94, 1.15)	-	-	
		(≤250mm ³)	5년	2	RR 1.16 (1.02, 1.31)	-	-	

CI, confidence interval; COC, combined oral contraceptive; Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; m, month; NA, not applicable; ns, non-significant; OR, odds ratio; RR, risk ratio; w, week; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported

삽입시기에 따른 자궁내장치 지속률

LNG-IUD의 삽입시기에 따른 자궁내장치 지속률에 대한 부작용을 보고한 체계적 문헌고찰은 1편이었다. 재태연령(9⁺¹~12⁺⁰w, 12⁺¹~ 20⁺⁰w)에 임신중절 수술 후 LNG-IUD 삽입한 여성에서 조기에 삽입한 경우가 지연 삽입한 경우에 비해 지속률이 높은 것으로 보고하였다.

표 3.12 삽입시기에 따른 자궁내장치 지속률

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값	
Schmidt- Hansen (2020)	낙태 후 LNG-IUD 삽입 여성 (GA : ≤9 ⁺⁰ w)	Early vs. Delay*	6- 12m	2	RR 1.02 (0.60, 1.73)	75	0.95	매우 낮음
			12m	1	RR 1.63 (1.12, 2.38)	NA	0.01	
			12m	1	RR 2.22 (1.08, 4.59)	NA	0.03	

CI, confidence interval; F/U, follow up; GA, gestational age; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; m, month; NA, not applicable; RR, risk ratio; w, week

* Early insertion of LNG-IUD within 3 days of misoprostol, LNG-IUD/Cu-IUD on day 5-9 after mifepristone, Delayed insertion of LNG-IUD at the follow-up visit 2-4 weeks after the abortion, on Days 21-25 after mifepristone

2.1.1.5 체중 변화(증가)

LNG-IUD 삽입 후 체중변화(증가)에 대한 부작용 및 이상반응을 보고한 체계적 문헌고찰은 2편 (Zgliczynsk et al., 2020; Lopez et al., 2016)이었다. Zgliczynska 등(2020)의 연구에서는 LNG-IUD 사용 후 부종 및 체중 관련하여 유의한 변화가 없다고 보고하였다. Lopez 등(2016) 연구에서는 LNG-IUD 사용한 군은 Cu-IUD 또는 무치료군과 비교시 체중변화는 유의미한 차이는 없었으며, 일부 연구에서 LNG-IUD군에 체성분의 체지방(fat mass) 증가, 체지방(free fat mass) 감소 변화가 보고되었다.

표 3.13 체중 변화(증가)

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과		AMSTAR 2 전반적 신뢰도	
			F/U	문헌수		
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	-	1	• 부종 및 체중증가는 유의한 변화 없음	낮음
Lopez (2016)	피임이 필요한 여성	Cu-IUD, 무치료	12m (10년, 1편)	4	• 체중 변화(3편) : 차이 없음 • 체성분 변화(2편) : 중재군에서 fat mass가 증가	낮음

Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; m, month; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported

2.1.1.6 장치 제거후 생식력

삽입된 LNG-IUD 장치 제거 후 생식력(임신)에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 2편(Zgliczynska et al., 2020; French et al., 2009, 2000)이었다. Zgliczynska 등(2020)의 연구에서는 출산능력을 확인할 수 있는 문헌은 적었으나 불임의 위험 증가는 나타나지 않았다고 보고하였다. 이외 Fench 등(2009, 2000)의 연구에서는 LNG-IUD 사용한 군은 Cu-IUD와 비교하여 삽입 중단후 계획된 임신은 유의한 차이가 없었다.

표 3.14 삽입 중단 후 생식력

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과				AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%) p값	
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	-	2	• IUD 사용의 장기적 안전성, 특히 출산 능력에 관한 이용가능한 문헌은 적었으나, 불임 위험 증가는 나타나지 않았음	낮음	
French (2009), (2000)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	1년	1	OR* 1.25 (0.45, 3.48)	매우 낮음	
		(≤250mm ³)	1,2년	1	OR* 1.24 (0.67, 2.29) OR* 1.29 (0.67, 2.46)		

CI, confidence interval; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; m, month; OR, odds ratio; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported. * 삽입 중단 후 계획된 임신

2.1.1.7 성 기능

자궁내장치 삽입 후 성 기능에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 2편이었다. Ghorbani 등(2021)의 연구는 삽입 전과 비교시 삽입 후 12개월까지 성 기능 점수에 유의한 변화를 미치지 않는 것으로 보고하였다. Bürger 등(2021)의 연구는 Cu-IUD과 비교시 다수 연구(3/4편)에서 유의한 차이는 없었고, 1편에서 성 기능(성적 욕망, 성생활 만족도)이 중재군에서 점수가 낮은 것(나쁜)으로 관찰되었다. Cu-IUD 및 자연주기 피임법과 비교한 1편은 중재군에서 성 기능 점수가 높았으며, 자연주기 피임법과 비교한 경우 다른 1편은 LNG-IUD 사용자에서 성적 욕망, 각성 및 만족도가 더 높고 통증이 적은 것으로 나타났다. 낙태 후 피임 사용 여성의 경우 LNG-IUD 사용자는 단기 작용 가역적 피임법(short acting reversible contraceptive, SARC) 사용자보다 성 기능이 향상되고, 성적 고통이 감소했다. 다른 1편에서는 성 기능 장애 점수 높았다.

표 3.15 성 기능

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도	
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값		
Ghorbani (2021)	가임기 여성	vs. 삽입전 (도구 점수*)	1m	2	WMD 0.256 (-1.29, 1.8)	-	0.746	낮음	
			6m	4	WMD 2.755 (-1.44, 7.01)	-	0.197		
			12m	5	WMD 3.206 (-1.56, 7.98)	-	0.188		
Bürger (2021)	LNG-IUD 삽입 여성	Cu-IUD	-	4	• 3편 : 유의한 차이 없음 • 1편은 LNG-IUD 사용자에서 전반적인 성기능이 저하되는 경향 관찰함			매우 낮음	
			Cu-IUD 및 자연주기 피임 여성	-	1	• 중재군에서 성기능 점수(성적 욕망, 각성, 오르가즘, 만족도, 성교통 및 성기능 장애 영역) 높았음			
			자연주기 피임	-	1	• 욕구, 각성 및 만족감과 더 적은 통증과 관련이 있었음			
			SARC	-	1	• 낙태 후 피임 여성에서 LNG-IUD 사용자는 6, 12개월 모두 SARC 사용자보다 성기능 향상			
		(-)	6m	1	• 성기능 평가에서 전반적인 개선 보임				

CI, confidence interval; Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; m, month; SARC, short acting reversible contraceptive; WMD, weighted mean difference; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported
 * Female Sexual Function Index (FSFI), Brief Index of Sexual Function for Women (BISFW), McCoy Female Sexuality Questionnaire (MFSQ), Index of female sexual function (IFSF) and Interviewer Ratings of Sexual Function (IRSF) 포함

2.1.1.8 그 밖의 부작용 및 이상반응

LNG-IUD 삽입 후 기타 부작용 및 이상반응에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 3편(Zgliczynsk et al., 2020; Daniel et al., 2023; French et al., 2009)이었다.

Zgliczynska 등(2020)의 체계적 문헌고찰에서는 미산부 여성에서 LNG-IUD 삽입 후의 부작용 사례에 대해 고찰하였고, 1편의 각 개별 연구들에서 부분천공 및 자궁근육 매몰 1건(1편), 자궁내막염 1건(1편), 경미한 부작용으로 복부/허리통증, 두통, 여드름, 유방압통, 기분변화 등 증가(1편)가 있었음을 보고하였다.

Daniel 등(2023)의 체계적 문헌고찰에서는 가임기 여성을 대상으로 LNG-IUD 삽입한 경우 세균성 질염 발생과의 관련성을 고찰하였고, 포함된 개별연구 7편 중 다수 연구(6편)에서 사용전과 비교하여 유의한 차이는 없는 것으로 제시하였다. 한편, 1편에서는 기저 시점 대비 12개월 시점에서 세균성 질염 발생이 증가하였으나, 이는 복합 경구피임제 사용할 때와 유사한 수준이며, 시간이 경과함에 따라 감소한다고 보고하였다.

French 등(2009)의 체계적 문헌고찰에서는 가임기 여성 대상으로 LNG-IUD 삽입과 다른 피임법 (Cu-IUD, 피하이식제, 복합 경구피임제)과 비교하였다. 유방압통, 여드름, 오심, 골반성 염증 질환, 난소 낭종, 매몰(embedded), 두통 발생에 있어 다른 피임법과 유의한 차이는 없었다.

표 3.16 기타 부작용 및 이상반응

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
기타								
Zgliczynska (2020)	미산부 여성 (nulliparous)	(-)	-	3	<ul style="list-style-type: none"> 1편* : 부분천공, 자궁근육 매몰 (myometrial embedment) 1건 보고, 3년 시점의 골반 염증성 질환(PID) crude rate 1% 보고 1편** : 자궁내막염 1건 보고 1편† : 1년 후의 경미한 부작용으로 복부/허리통증, 두통, 여드름, 유방압통, 기분변화 등 증가 보고 			낮음
세균성 질염								
Daniel (2023)	가임기 여성	(-)	-	7	<ul style="list-style-type: none"> 6편 : 유의한 차이 없음 1편 : 기저시점 대비 12개월 시점에서 세균성 질염 발생 증가 → COC의 증가율과 유사, 시간이 경과함에 따라 감소 			매우 낮음
유방 압통(breast tenderness)								
French (2009)	가임기 여성	non-hormonal IUD (≤250mm ³)	5년	1 [†]	OR 1.45 (0.35, 6.07)	-	ns	매우 낮음
		COC	1년	1 [†]	OR 2.48 (1.32, 4.68)	-		
여드름(acne)								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (≤250mm ³)	5년	1 [†]	OR 3.01 (0.95, 9.51)	-	ns	매우 낮음
		COC	1년	1 [†]	OR 1.75 (1.00, 3.08)	-		
오심								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (≤250mm ³)	5년	1 [†]	OR 4.18 (0.20, 86.13)	-	ns	매우 낮음
골반성 염증 질환								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	1년	1 [¶]	• 유의한 차이 없음			매우 낮음
		(≤250mm ³)	1/2년	1 [¶]	• 1년 시점은 미발생 • 2년 시점 구간 차이 없음			
난소 낭종(ovarian cysts)								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (≤250mm ³)	1년	1 [†]	• 유의한 차이 없음			매우 낮음
		피하이식제	1년	1 [*]	• 유의한 차이 없음			
매몰(embedded)								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	5년	1 [¶]	• 유의한 차이 없음			매우 낮음
두통								
French (2009)	가임기 여성	비호르몬 IUD (≤250mm ³)	5년	1 [†]	OR 1.62 (0.53, 4.92)	-	ns	매우 낮음
		COC	1년	1 [†]	OR 1.0 (0.56, 1.77)	-	ns	

CI, confidence interval; COC, combined oral contraceptive; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; ns, not significant; OR, odds ratio; PID, pelvic inflammatory disease; WMD, weighted mean difference; (-), 중재시술후 결과로 비교자 없음; -, not reported

* Gemzell-Danielsson et al., 2015, ** Hall et al., 2016, † Suhonen et al., 2004, ‡ Andersson 1994, § Wang 1992, ¶ Luukkainen 1986, ¶ Svin 1994

삽입시기에 따른 비교

가. 자궁천공

LNG-IUD 삽입시기에 따라 자궁천공 발생을 보고한 체계적 문헌고찰 2편 중 1편에서는 선택된 모든 일차문헌에서 발생하지 않았다. 반면, 다른 체계적 문헌고찰 1편에서는 일차문헌 3편 중 1편에서 삽입과정 중 여성에서 자궁천공 발생 사례가 보고되었는데 삽입시기의 조기삽입과 지연삽입에 따른 발생위험은 유의한 차이가 없었다.

표 3.17 삽입시기에 따른 자궁천공

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적(qualitative) 기술	I ² (%)	p값	
Schmidt-Hansen (2020)	낙태 후 LNG-IUD 삽입 여성	Early vs. Delay*	-	2	모두 발생하지 않았음			매우 낮음
Abdelhakim (2019)	산후 LNG-IUD 삽입한 여성	Early vs. Delay	-	3	RR 0.35 (0.02, 8.09) [†]	NA	0.51	매우 낮음

CI, confidence interval; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; NA, not applicable; RR, risk ratio; -, not reported

* Early insertion of LNG-IUD within 3 days of misoprostol, LNG-IUD/Cu-IUD on day 5-9 after mifepristone, Delayed insertion of LNG-IUD at the follow-up visit 2-4 weeks after the abortion, on Days 21-25 after mifepristone

나. 감염

체계적 문헌고찰 1편에서 LNG-IUD 삽입시기에 따른 감염 발생을 보고하였고, 임신중절의 재태연령에 관계없이 조기 삽입과 지연 삽입에 따른 3개월 내 감염 발생 위험은 유의한 차이는 없었다.

표 3.18 삽입시기에 따른 감염

1저자 (출판연도)	대상자	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값	
Schmidt-Hansen (2020)	낙태 후 LNG-IUD 삽입 여성 (GA: ≤9 ⁰ w)	Early vs. Delay*	3 개월내	2	RR 12.54 (0.72, 217.2)	-	0.08	매우 낮음
	GA: 9 ⁺ ~12 ⁰ w			1	RR 10.79 (0.61, 190.12)	NA	0.1	
	GA: 12 ⁺ ~20 ⁰ w			1	RR 13.46 (0.8, 227.97)	NA	0.07	

CI, confidence interval; F/U, follow up; GA, gestational age; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; NA, not applicable; RR, risk ratio; w, week; -, not reported

* Early insertion of LNG-IUD within 3 days of misoprostol, LNG-IUD/Cu-IUD on day 5-9 after mifepristone, Delayed insertion of LNG-IUD at the follow-up visit 2-4 weeks after the abortion, on Days 21-25 after mifepristone

2.1.2 건강 위험(health risk)

2.1.2.1 유방암 발생

LNG-IUD를 사용한 여성에서 유방암 발생간의 관련성에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 6편이었다. 메타분석이 수행된 4편(Heting et al., 2023; Fitzpatrick et al., 2023; Silva et al., 2021; Conz et al., 2020)은 2편에서 유방암 발생 위험과의 관련성이 있는 것으로, 다른 2편은 없는 것으로 나타났다. Zürcher 등(2023)의 연구에서는 포함된 개별연구 10편 중 6편에서 유방암 발생 증가와 관련성이 있는 것으로 제시하였고, 1편은 40-45세 연령군에서 약하게 관련성, 다른 3편은 관련성이 없는 것으로 보고하였다.

표 3.19 LNG-IUD 사용과 유방암 발생 간의 관련성

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ (질적 기술)	I ² (%)	p값	
Zürcher (2023)	폐경전, 여성	non LNG-IUD users	6.5-12.5년	6	• 3편 : 위험 증가와 관련성 있음 • 1편 : 40-45세 연령군에서 약하게 관련성 있음 제시 • 2편 : 관련성 없음			매우 낮음
	폐경후 여성							
Heting (2023)	여성	non LNG-IUD user	6.5-12.5년	3	RR 0.8 (0.57, 1.11)	92	0.18	매우 낮음
			7-12년	3	OR 1.38 (0.98, 1.94)	94	0.06	
Fitzpatrick (2023)	폐경전 여성	never used*	3-12년	5	RR 1.21 (1.14, 1.28)	49.2	sig.	매우 낮음
Silva (2021)	여성	non LNG-IUD user	6.5-12.5년	2	RR 0.93 (0.84, 1.03)	0	0.18	낮음
			7-11년	2	OR 1.07 (0.91, 1.26)	39	0.4	
Conz (2020)	전체	non LNG-IUD user	6.5-12.5년	7	OR 1.16 (1.06, 1.28)	78	sig.	낮음
	50세 미만		-	5	OR 1.12 (1.02, 1.22)	66	sig.	
	50세 이상		-	2	OR 1.52 (1.34, 1.72)	0	sig.	
French (2009)	가임기여성	피하이식제	1년	1	두 군 모두 발생하지 않았음			

CI, confidence interval; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; OR, odds ratio; RR, risk ratio; sig. significant; -, not reported

* 호르몬피임법 경험없음(3편), 호르몬방출 자궁내장치 경험없음(1편), 구리 자궁내장치(1편)

이와 관련하여, 체계적 문헌고찰에 포함된 일차 연구(13편) 중 피임목적이 아닌 부인과 질환(월경과다증 등) 치료목적 또는 폐경후 호르몬치료요법으로 사용한 여성 대상으로 수행된 연구가 일부(5편) 포함되어 있었다. 이런 연구를 제외한 관련 일차연구 대상으로 유방암 발생 간의 관련성을 살펴보았다. 총 8편 중 5편에서는 유의한 관련성이 없었으며, 3편에서는 교차비 또는 발생 위험비가 1.21~1.32로 LNG-IUD 삽입한 여성이 미사용 여성에 비해 유방암 발생 위험이 있었다. 효과추정치 값을 제시한 일차연구 7편으로 메타분석한 결과 유방암 발생에 대한 통합 위험비는 1.1 (95% CI 1.00, 1.21, p=0.06)로 미사용군과 유의한 차이는 없었다.

표 3.20 [참고] (체계적문헌고찰에 포함된 일차연구 분석결과) LNG-IUD 사용과 유방암 발생 간의 관련성

일차연구	연구국가	연구유형	연령	효과추정치 (RR/OR/HR, 95% CI)	결론
Fitzpatrick (2023)	영국	nested case-control	<50	aOR ¹⁾ 1.32 (1.17, 1.49)	⊕ sig
Hultstrand (2022)	스웨덴	cohort	15-34	IRR ²⁾ 1.21 (1.01, 1.33)	⊕ sig
Siegelmann-Danieli (2018)	이스라엘	case-control	40-50	OR 0.98 (0.80, 1.21)	⊖ 관련성 없음
Jareid (2018)	노르웨이	cohort	삽입시 44	aRR ³⁾ 1.03 (0.91, 1.17)	⊖ 관련성 없음
Morch (2017)	덴마크	cohort	15-49	aRR ⁴⁾ 1.21 (1.11, 1.33)	⊕ sig
Dinger (2011)	핀란드, 독일	case-control	환자 44.5, 대조 44.2	aOR ⁵⁾ 0.99 (0.88, 1.12)	⊖ 관련성 없음
Dorjgochoo (2008)	중국	cohort	사용군 46.3, 미사용군 55.8	HR ⁶⁾ 0.91 (0.74, 1.13)	⊖ 관련성 없음
Backman (2005)	핀란드	cohort	35.4	100,000명당 유방암 발생률 LNG-IUD 사용자와 미사용자 군간 차이 없음	⊖ 관련성 없음

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; OR, odds ratio; RR, risk ratio; sig, significant

- ¹⁾ Adjusted ORs are adjusted for time since last birth, number of recorded births, BMI, and alcohol intake
- ²⁾ Incidence rate ratios referred to as relative risk, Adjusted for age at start of each exposure, level of education, place of birth, age at first full-term pregnancy, number of children, having received ovulation stimulating treatment and any diagnosis of infertility, polycystic ovarian syndrome, or endometriosis
- ³⁾ Adjusted for oral contraceptive(OC) use, age at start of follow-up, maternal history of breast cancer, BMI, physical activity, menopause status at start of follow-up
- ⁴⁾ adjusted for age, calendar year, level of education, the polycystic ovary syndrome, endometriosis, parity, and family history of premenopausal breast or ovarian cancer
- ⁵⁾ Adjusted ; a for BMI, family history of breast cancer, age at first birth, age at menarche and physical activity
- ⁶⁾ Cox proportional hazards regression was used to model time in the cohort (from age at 1st follow-up to age at exit); covariates included education, age at menarche (continuous), number of live births (0, 1, 2, 3), cumulative breast feeding months, BMI (categorized), exercised regularly in past 5 years (yes/no), smoking (never/ever), menopausal status (pre-/post-), first-degree family history of cancer (yes/no) and other contraceptive methods

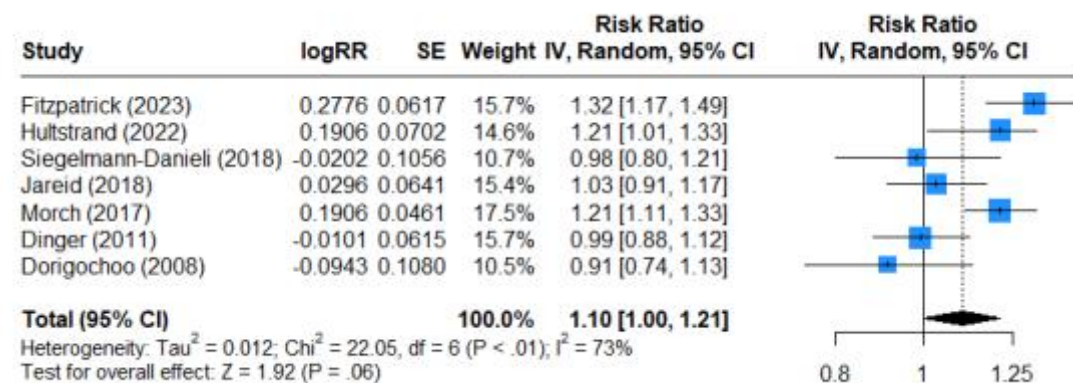


그림 3.2 [참고] 일차연구 재분석결과 : LNG-IUD 삽입과 유방암 발생간의 관련성_숲그림 경향

2.1.2.2 정신과적 증상

LNG-IUD를 사용한 여성에서 정신과적 증상 간의 관련성에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 3편이었다. 모두 질적으로 제시되었으며, 검토된 개별 연구들에서 우울증상 증가, 감소, 관련성 없거나 불분명하여 이질적인 결과를 보고하였다.

표 3.21 LNG-IUD 사용과 정신과적 증상 간의 관련성

1저자 (출판연도)	결과지표	비교자	결과		결론	AMSTAR 2 전반적 신뢰도	
			F/U	문헌수			질적(qualitative)
Elsayed (2023)	우울 증상	(-)	-	20	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 연구들 간 이질적인 결과 제시 • 10편 : 우울 증상 증가와 관련성 보고 • 2편 : 우울 증상 감소와 관련성 보고 • 4편 : 관련성 없음 • 4편 : 불분명하였음 	다수 연구에서 LNG-IUD와 관련된 정신과적 증상	매우 낮음
	불안 (anxiety)	non-hormonal IUDs	-	1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 불안 및 수면장애간 연관성 보고 • 불안 HR 1.18 (95% CI 1.08, 1.29) • 수면장애 HR 1.22 (95% CI 1.08, 1.38) 	(우울증) 보고함→잠재적 위험성에 대해	
	자살	non users	8.3y	1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 첫 자살 시도 위험 높았음 • HR 2.86 (95% CI 2.06, 3.97) ; 다른 호르몬 피임약도 마찬가지로 높았음 	상당필요하고, 추가 연구 필요함	
Bürger (2021)	우울점수 또는 우울증상	Cu-IUD, 자연주기 피임법, 경구피임, no control (전후)	-	12	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 연구들 간 이질적인 결과 제시 • 2편 : 중재군에서 우울증 진단 risk 증가 • 3편 : 중재군에서 우울점수/우울증 치료를 위한 의료방문이 낮다고 보고 • 5편 : 유의미한 연관성 없었음 • 2편 : 설문외 여러 항목간 긍정적 및 부정적 연관성 보고 	LNG-IUD 사용이 정신건강의 부정적 영향과 관련이	매우 낮음
	약물 복용시작 (항우울제 or 항불안제)	자연주기 피임	-	2	<ul style="list-style-type: none"> • 1편 : 항우울제 복용 시작 risk가 높은 것으로 보고(RR 1.4) • 1편 : 차이 없음(RR 1.01) 	있어보이지 않았으나, 일부 여성에서 취약할 수	
		Cu-IUD	-	1	<ul style="list-style-type: none"> • 항불안제 복용 시작 위험이 중재군에서 더 높음 보고(RR 1.1) 	있으며 추가 연구 필요함	
Worly (2018)	우울	non users	6, >12m, 6.4y	5	<ul style="list-style-type: none"> • 4편 : no correlation • 1편 : 약한 관련성 제시(LNG-IUD users에서 높음) 	LNG-IUD와 우울증 증가의 연관성은 나타나지 않았음	낮음

CI, confidence interval; Cu, copper; F/U, follow up; HR, hazard ratio; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; m, month; RR, risk ratio; y, year

2.1.2.3 정맥혈전증 발생

LNG-IUD를 사용과 정맥혈전증 발생 간의 관련성에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 2편이었다. 1편 (Glisic et al., 2018)은 LNG-IUD 미사용자에 비해 정맥혈전증 발생 위험은 낮았으며, 다른 1편(Keenan et al., 2018)에서는 포함된 일차연구 2편은 각각 낮았으나 통계적 유의성은 1편에서만 있었다.

2편의 체계적 문헌고찰에 포함된 일차연구가 모두 2편씩으로 동일한 연구이었는지 중복성을 확인하였고, 이 중 일차연구 1편이 SR 2편에 모두 포함되었다. 총 3편의 일차연구로 재분석하였을 때, 통합된 위험추정치는 0.58 (95% CI 0.44, 0.76)으로 나타나, LNG-IUD 삽입술은 미사용군에 비해 정맥혈전증 발생위험은 낮았다.

표 3.22 LNG-IUD 사용과 정맥혈전증 발생 간의 관련성

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값	
Keenan (2018)	건강한 여성	non LNG-IUD users	-	2*	• 1편(Veig, 2010) : OR 0.3 (0.1, 1.1) • 1편(Lidegaard, 2012) : RR 0.6 (0.4, 0.8)			매우 낮음
Glisic (2018)	프로게스틴 단독 피임 사용자	LNG-IUD never users	-	2*	RR 0.53 (0.32, 0.89) • 1편(Veig, 2010) : RR 0.3 (0.1, 1.1) • 1편(Bergendal, 2014) : RR 0.6 (0.4, 1.0)	10.7	sig.	매우 낮음

CI, confidence interval; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; OR, odds ratio; RR, risk ratio; sig, significant; -, not reported
* Veig (2010)의 연구가 각 SR에 포함되었음

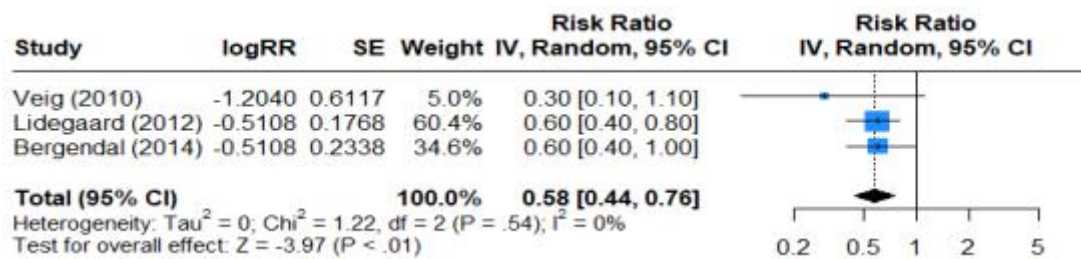


그림 3.3 [참고] 일차연구 재분석결과 : LNG-IUD 삽입과 정맥혈전증 발생간의 관련성_숲그림 경향

2.1.2.4 영아 성장 및 모유 수유

LNG-IUD 사용자와 비 호르몬 IUD 사용자 간의 영아 성장, 모유수유에는 유의한 차이는 없었다.

표 3.23 영아 성장 및 모유 수유

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적 기술	I ² (%)	p값	
Abdelhakim (2019)	산후 LNG-IUD 사용자	조기 삽입 vs 지연 삽입	6개월	7	• 수유 지속 RR 0.99 (0.84, 1.16)	57	0.88	매우 낮음
				3	• 완전 수유 RR 0.82 (0.66, 1.03)	33	0.09	
Lopez (2015)	피임 원하는 전연령 또는 출산력있는 모유수유 여성	non-hormonal IUD 분만후 48시간내 삽입 vs 4-6주 삽입	12개월	2	• 유아 성장(infant growth) : 차이 없음 • 모유 수유 중인 여성 비율, 모유수유율 : 차이 없음			낮음
			6개월	1	• any breastfeeding에 차이 없음			

CI, confidence interval; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; RR, risk ratio

2.2 효과성

LNG-IUD의 일반피임 실패율에 대해 보고한 체계적 문헌고찰은 7편이었다. 체계적 문헌고찰 2편(Zgliczynsk et al., 2020; Mansour et al., 2010)에서는 임신율 지수(Pearl Index, 100명의 여성이 1년 동안 피임법 사용했을 때 임신하는 여성의 수)에 대해 각 0.09-0.11, 0.11로 보고하였다. 또한, LNG-IUD 삽입한 상태에서 보고된 임신의 대부분은 자궁외 임신이라고 제시하고 있었다. 그 외 Farah 등(2022) 연구에서는 8개의 개별 연구들의 임신율을 통합한 결과 12개월 시점에서의 임신율은 0.016 (95% CI 0.01-0.02)로 확인되었고, 다른 피임법과 간접 비교시 임신율은 낮았다.

표 3.24 LNG-IUD의 피임실패율(임신율)

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)/ 질적 기술	I ² (%)	p값	
Farah (2022)	청소년 및 젊은 여성	-		8	pooled proportion 0.016 (0.01, 0.02)	16	-	낮음
		(간접비교) 경구피임	12개월	10	0.11 (0.06, 0.20)	89	-	
		Cu-IUD		9	0.018 (0.02, 0.08)	94	-	
		피하이식제		5	0.05 (0.03, 0.07)	63	-	
Farah (2020)	젊은 여성	Cu-IUD		5	RR 1.81* (1.38, 2.39)	0	<0.0001	낮음
		피하이식제	5년	3	RR 1.44* (1.06, 1.95)	0	0.01	
	청소년	Cu-IUD		3	RR 0.48 (0.26, 0.89)	0	0.02	
		피하이식제		2	RR 0.52 (0.31, 0.87)	0	0.01	
Zgliczynska (2020)	미산부 여성	(-)	1-5년	8	• Pearl Index 0.11 (11 pregnancies/9,887 women-years) • 보고된 임신은 대부분 자궁외 임신			낮음
Krashin (2015)	피임원하는 여성(<25세)	COC [†]	12개월	1	두 군 모두 발생하지 않았음			낮음
Brahml** (2012)	LNG-IUD 를 삽입한 여성	(-)		1	• 임신율 : 0.23 (40/17,360) • 자궁외 임신 : 63% (25/40)			매우 낮음
Mansour (2010)	피임효과 다른 연구 [‡]		5년	9	PI : 0.09-0.11			매우 낮음
French (2009/ 2000)	가임기 여성	비호르몬 IUD (>250mm ³)	1, 3, 5년	2	• 유의한 차이 없음			매우 낮음
		(≤250mm ³)		3	• 중재군에서 유의하게 덜 발생			
		피하이식제	1-3년	1	• 유의한 차이 없음			
		COC	1년	1	• 두 군 모두 발생하지 않았음			

CI, confidence interval; COC, combined oral contraceptive; Cu, copper; F/U, follow up; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; PI, pearl index; RR, risk ratio

* 비교군에서 많이 발생(forest plot 반대로 제시)

** 자궁내장치 삽입된 상태에서 임신할 경우의 outcome을 다루었음. (자궁내장치 종류에 국한하지 않고, 포괄적) 자궁내장치 삽입된 상태에서 임신 할 경우, 임신결과에 있어 자연유산, 조산 및 태반 양막염 위험이 높다고 보고됨. IUD를 조기에 제거할 경우, 비교적 의료결과가 향상

[†]EE 30µg+desogestrel 150µg

[‡]연령대는 27-35세, 주로 백인여성 포함

삽입시기에 따른 비교

임신 중절수술 또는 산후 LNG-IUD 삽입한 여성에서 조기 또는 지연 삽입시기에 따른 임신율은 유의한 차이가 없었다.

표 3.25 LNG-IUD 삽입시기에 따른 피임실패율(임신율)

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과					AMSTAR 2	
			F/U	문헌수	통합추정치(95% CI)	I ² (%)	p값	전반적 신뢰도	
Schmidt- Hansen (2020)	낙태 후 LNG-IUD 삽입 여성 (GA : ≤9 ⁺⁰ w)	Early vs. Delay	1년내	2	RR 0.64 (0.19, 2.15)	-	0.47	매우 낮음	
	GA: 9 ⁺¹ ~12 ⁺⁰ w			1	RR 0.16 (0.02, 1.31)	NA	0.09		
	GA: 12 ⁺¹ ~20 ⁺⁰ w			1	RR 0.26 (0.03, 2.17)	NA	0.21		
Abdelhakim (2019)	산후 LNG-IUD 삽입 여성	Early vs. Delay	-	4	RR 0.68 (0.23, 1.98)	37	0.47	매우 낮음	

CI, confidence interval; F/U, follow up; GA, gestational age; IUD, intrauterine device; LNG, levonorgestrel; NA, not applicable; RR, risk ratio; w, week; -, not reported

LNG 방출 용량에 따른 비교

피임 원하는 여성에서 LNG 방출 용량에 따른 피임실패율은 큰 차이는 없었다.

표 3.26 LNG 방출 용량에 따른 피임실패율(임신율)

1저자 (출판연도)	연구대상	비교자	결과			AMSTAR 2 전반적 신뢰도
			F/U	문헌수	질적 기술	
Krashin (2015)	피임원하는 여성 (<25세)	12µg/day vs. 16µg/day	3년	1	<ul style="list-style-type: none"> unadjusted Pearl Index (0.36 vs. 0.17) 추정된 누적 실패율 (0.01 vs. 0.005) 	낮음

F/U, follow up; LNG, levonorgestrel

3. 국민참여단 설문조사 결과

최근 의료기술평가(Health Technology Assessment, HTA) 개념이 대두되면서 보건의료분야의 의사결정 과정에서 전문가의 일방적 의견이 아닌 과학적 근거를 바탕으로 환자·보호자·정책결정자들이 모두 참여하여 합리적인 의사결정을 하기 위한 노력을 시도 중이며, 위원에서는 의료기술평가 연구의 심의·평가·확산에 국민이 참여할 수 있도록 제3기 국민참여단을 구성하여 운영하고 있다.

본 설문조사는 국민생활 밀착형 의료기술인 피임시술(미레나시술)에 대해 국민들의 경험 및 안전성에 관한 궁금증을 파악하여 올바른 정보를 국민에게 제공하고자 국민참여단의 의견을 사전 조사하였다. 조사방법은 국민참여단 104명 중 81.7%인 19세 이상 성인 대상(85명)으로 구조화된 설문지에 의한 온라인 조사로 수행하였으며, 조사내용은 1) 미레나 시술 경험, 2) 미레나 시술 계기, 3) 미레나 시술 후 부작용, 4) 시술 후 제거 여부 및 제거 계기, 5) 미레나 시술에 대한 궁금한 점을 자가 응답 방식으로 조사하였다. 설문조사 결과, 여성 국민참여단 45명(100%)이 설문에 참여하였다.

3.1 미레나 시술 경험

조사에 참여한 여성 국민참여단 45명 중 본인 또는 가족이 피임을 목적으로 미레나 시술을 받은 경험이 있다고 응답한 비율은 15.6%(7명)이었다.

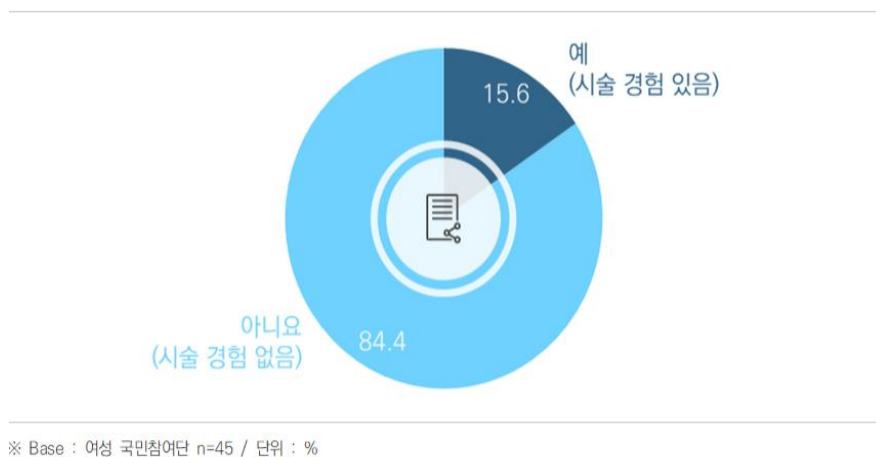


그림 3.4 국민참여단 설문조사결과_피임 목적 미레나 시술 경험

3.2 미레나 시술 계기

미레나 시술의 주요 계기는 ‘확실한 피임(42.9%)’, ‘피임약 대체(28.6%)’임. 그 외 응답으로는 ‘월경이 불편해서(14.3%)’, ‘자궁폴립 발생 억제를 위해(14.3%)’가 있었다.



※ Base : 미레나 시술 경험이 있는 국민참여단 n=7 / 단위 : %

그림 3.5 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 계기

3.3 미레나 시술 후 부작용

미레나 시술 이후 주요 부작용으로는 7명 중 3명이 ‘하복부 통증’이 있었다고 응답하였고, 그 외 부작용으로는 체중 증가, 두통, 생리 주기 및 양 변화 등이 있었으며, 부정출혈이 발생해 제거했다는 응답이 있었다.

표 3.27 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 부작용

순번	미레나 시술 후 부작용
1	냉이 많아짐
2	부정출혈이 있어 제거함
3	생리주기와 양이 달라졌으며 관계 시 느낌이 별로임
4	체중이 증가하고 피곤한 날은 생리혈이 비침
5	하복부 통증
6	하복부 통증과 체중 증가
7	하복부 통증과 두통이 있었음

※ Base : 미레나 시술 경험이 있는 국민참여단 n=7 / 단위 : %

3.4 시술 후 제거 여부 및 제거 계기

미레나 시술 경험이 있는 국민참여단 7명 중 6명이 이후 미레나를 제거했다고 응답하였고, 주요 제거 이유는 ‘하복부 통증’과 ‘불편감’이었다.

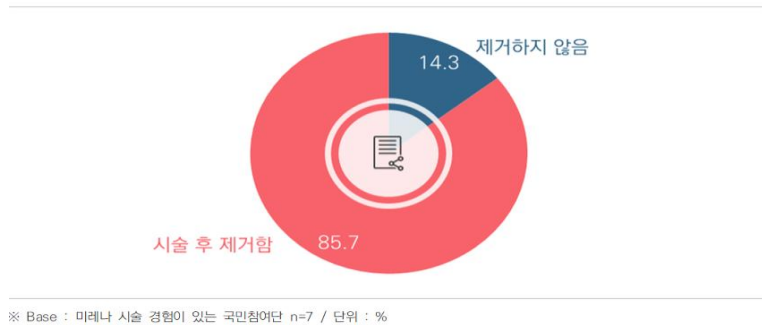


그림 3.6 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 제거 여부

표 3.28 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술 후 제거 이유

순번	미레나 시술 후 제거 이유
1	불편감과 출혈이 약간 있어서
2	비만과 통증이 있어서 제거함
3	생리가 끊겨서
4	통증과 이질감이 있었으며 임신을 위해
5	하복부 통증 등 불편해서
6	하복부 통증 때문에

※ Base : 미레나 시술 후 제거한 국민참여단 n=6 / 단위 : %

3.5 미레나 시술에 대해 궁금한 점

미레나 시술에 대한 주요 궁금증은 미레나 시술의 피임 효과와 시술 시 통증 및 부작용이었다. 구체적인 부작용으로는 불임 관련 우려가 가장 많이 언급되었으며, 부정출혈과 호르몬 변화 또한 언급되었다.

표 3.29 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술에 대한 궁금증 요약

구분	구체적 내용
부작용	구체적인 부작용
	임신에 미치는 영향(불임 우려)
	장기, 지속(반복) 시술의 안전성
	부정출혈, 생리주기, 호르몬 변화, 갱년기 영향
시술 통증	비만 부작용
eligible 시술대상	시술시 통증
피임효과	시술의 적합한 대상 조건
비용	피임효과(성공)
	보험적용

표 3.30 국민참여단 설문조사결과_미레나 시술에 대한 궁금한 점

순번	미레나 시술에 대해 궁금한 점
1	5년에 한 번씩 지속적으로 시술해도 부작용이 없는지 궁금합니다.
2	갱년기에 영향은 없나요?
3	건강보험 적용은 되는지 건강에 지장은 없는지 궁금합니다.
4	다른 피임 방법과 비교하여 피임 성공률과 부작용에 대해 궁금합니다.
5	미레나 시술 시 많이 아픈가요?
6	미레나 시술 후 부작용과 효과가 궁금합니다.
7	미레나 시술을 하면 자궁에 안 좋다는 이야기를 들었는데 정말 안 좋은가요? 구체적으로 어떤 부작용이 있나요?
8	나중에 임신할 때 문제가 되지는 않나요?
9	부작용과 몇 년 정도까지 착용 가능한가요?
10	부작용은 무엇인가요?
11	생리주기가 변화할까요?
12	생리주기가 어떻게 변하는지 궁금합니다. 또한 100% 피임이 되는지 궁금합니다.
13	시술 시 몸에 무리가 안가는지, 제거 후 임신은 얼마나 있다가 가능한지 궁금합니다.
14	시술 시 통증과 안전성이 궁금합니다.
15	시술 후 시간이 오래 지나면 영구 불임이 될 수도 있다는 말이 있던데 사실인가요?
16	시술할 때 아플 것 같고 생리 주거나 호르몬 변화로 부작용이 있지 않나요?
17	시술 후에도 피곤한 날은 생리혈이 비치는게 맞나요?
18	여성의 피임 시술 후 비만 등 부작용이 많다고 알고 있습니다. 미레나 시술의 부작용은 무엇인가요?
19	오랫동안하면 불임이 될 수 있나요?
20	주변에 안 맞아서 시술 후 바로 제거했다는 얘기를 들은적이 있는데 시술에 적합한 조건이 있나요?
21	통증과 생리주기 변화와 부정출혈 유무가 궁금합니다.
22	팔에 삽입하는 칩 형식 피임과 동일한 피임효과를 보여주나요?

※ Base : 여성 국민참여단 n=45 / 단위 : % / 중복 제외 주요 응답을 제시

1. 평가결과 요약

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치(levonorgestrel releasing intrauterine device, LNG-IUD) 삽입술은 가임기 여성에서 프로그게스틴(levonorgestrel, LNG)을 분비하는 자궁내 피임장치를 자궁내에 삽입하는 기술로 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였고, 건강한 가임기 여성에서 피임 목적으로 사용시 안전성과 효과성에 대한 정보를 국민들에게 제공하고자 의료기술재평가를 수행하였다.

본 평가는 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 안전성 및 효과성과 관련된 기존의 체계적 문헌고찰이 다수 확인되어 체계적 문헌고찰의 검토(Overview of Systematic Reviews)를 통해 체계적 문헌고찰 문헌을 정리하고 관련 정보를 종합적으로 제공하기로 하였다. 최종적으로 동 기술과 관련된 30편의 체계적 문헌고찰을 선정하여 안전성 및 효과성을 검토하였다.

1.1 안전성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 안전성은 총 29편의 체계적 문헌고찰로 검토하였고, 선택 연구의 근거수준(AMSTAR 2)은 '낮음' 또는 '매우 낮음'으로 나타나 연구결과의 전반적 신뢰도는 낮았다. 안전성은 크게 시술 관련한 부작용 및 이상반응(side-effect)과 시술로 인한 건강 위험(health risk)으로 구분하여 검토하였다.

1) 시술 관련 부작용 및 이상반응

부작용 및 이상반응의 지표로는 출혈 관련한 부작용, 기기 방출, 삽입 지속률, 그 외 다양한 사례 등이 확인되었고 체계적 문헌고찰 17편을 토대로 평가하였다.

전체 부작용(사례 구분 안됨, 5년 추적관찰)은 체계적 문헌고찰 1편에서 보고하였고, 청소년 및 젊은 여성에서 LNG-IUD를 삽입한 중재군은 다른 피임법(구리 자궁내장치(Cu-IUD) 삽입술, 피하이식제)을 사용한 대조군과 유의한 차이가 없었다.

출혈 관련 부작용 및 이상반응(출혈일수 및 출혈량 변화 등)은 체계적 문헌고찰 6편으로 검토하였다. LNG-IUD 삽입한 대부분의 여성에서 출혈(점상 출혈, 불규칙 출혈 포함)이 감소하는 패턴, 무월경 비율이 증가됨을 보고하였다. 1편에서는 unacceptable한 출혈패턴이 사용 첫해, 5년 시점에서 각 2%, 6%으로 대부분 여성에서 출혈패턴은 수용가능한 수준이었고, 출혈 장애는 주로 삽입 후 첫 몇 달동안 발생한 것으로

보고하였다. 시간이 경과함에 따라 월경곤란, 점상출혈, 불규칙 출혈의 비율은 감소하였고, 출산력에 따른 출혈패턴 및 무월경 비율은 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다.

자궁내장치 기기 방출은 체계적 문헌고찰 3편으로 검토하였다. 1편에서 보고된 미산부(nulliparous) 여성 대상으로 LNG-IUD 삽입 후 기기 방출률은 0.01 (expulsion in women-year, 약 11,365명 여성 중 144건 방출)이었다. 출산력이나 삽입시기에 따라 살펴볼 때, 미산부 여성에서 기기 방출이 유의하게 적었으며, 임신중절 또는 분만 후 LNG-IUD 삽입한 여성에서 조기에 삽입한 경우가 비교적 기기 방출 위험이 높은 것으로 보고하였다.

자궁내장치 중단(제거)/지속률은 체계적 문헌고찰 8편으로 검토하였다. 중단(제거)율은 1편(추적관찰 1-3년)에서 4.3-35%이었고, 출혈로 인한 제거율은 0-4%이었다. 지속률은 2편에서 1년시점 84%, 73-93%, 3년 시점 50-58%, 5년 시점 11-54%로 시간이 경과함에 따라 감소함을 보고하였고, 중단된 사유로는 출혈, 통증, 기기방출 등을 보고하였다. 다른 피임법과 비교한 대부분의 연구에서 중단율 또는 피임지속률에 유의한 차이는 없었다.

체중변화(증가)는 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였고, 모두 유의한 체중변화(증가)는 없었다.

자궁내장치 제거 후 생식력(임신/불임)은 2편에서 보고하였다. 1편에서는 출산능력에 관한 이용가능한 문헌은 적었으나 불임의 위험 증가는 없다고 보고하였고, 다른 1편에서는 다른 피임법(Cu-IUD 삽입술)과 비교하여 삽입 중단 후 계획된 임신은 유의한 차이가 없었다.

성 기능은 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였다. 1편에서는 LNG-IUD 삽입 후 12개월까지 유의한 변화는 없었고, 다른 1편에서는 Cu-IUD 삽입술과 비교한 대부분 연구들에서 유의한 차이는 없었고, 자연주기 피임법과 비교한 연구에서는 중재군에서 좋은 결과를 보고하였다.

그 밖의 부작용 및 이상반응으로 부분천공 및 자궁근육 매몰, 자궁내막염, 복부/허리통증, 두통, 여드름, 유방압통, 세균성 질염 등의 사례가 확인되었고, 다른 피임법과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

2) 시술로 인한 건강 위험

건강 위험은 LNG-IUD를 사용 유무에 따른 유방암 발생, 정신과적 증상, 정맥혈전증 발생, 영아 성장의 관련성으로 검토하였다.

유방암 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 6편에서 보고하였으나, 일부 연구 대상자 중 치료목적 사용자가 포함되어 체계적 문헌고찰에 선택된 일차연구들을 재분석하였다. 일차연구 8편 중 5편에서는 유의한 관련성이 없었고, 3편에서는 유방암 발생 위험과의 관련성이 있었다. 해당 일차연구들에서 효과추정치를 제시한 7편을 메타분석한 결과, 유방암 발생에 대한 통합 위험비는 1.1 (95% CI 1.00, 1.21)로 높았으나 미사용군과의 유의한 차이는 없었다.

정신과적 증상 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 3편에서 주로 우울증상에 대해 보고하였다. 각 체계적 문헌고찰에 포함된 개별연구들에서는 우울증상과의 관련성이 있는 연구와 없다는 연구가 혼재되어 있었고, 최근의 체계적 문헌고찰에서는 우울증 증가의 부정적 영향에 대해 상담 필요하고 추가 연구가 필요하다고

보고하였다.

정맥혈전증 발생과의 관련성은 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였다. 포함된 일차연구 수가 적었으나 LNG-IUD 사용은 정맥혈전증 발생 위험은 높지 않았다.

영아 성장 및 모유 수유는 체계적 문헌고찰 2편에서 보고하였고, 삽입시기에 따른 수유 영향 및 비호르몬 자궁내장치삽입술과 비교하여 영아성장/모유수유에 유의한 차이는 없었다.

1.2 효과성

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 피임효과는 총 7편의 체계적 문헌고찰로 검토하였고, 선택연구의 근거수준(AMSTAR 2)은 ‘낮음’, ‘매우 낮음’으로 나타나 연구결과의 전반적 신뢰도는 낮았다.

2편의 체계적 문헌고찰에서 임신율 지수(Pearl Index, PI)는 각 0.09-0.11, 0.11로 보고하였고, 다른 1편의 체계적 문헌고찰에서 개별 연구들의 결과를 통합한 1년 시점의 임신율은 0.016 (95% CI 0.01, 0.02)로 임신율이 낮은 것으로 제시하였다. 그 외의 다른 피임법과 비교된 결과에서 LNG-IUD 삽입술은 임신율이 더 낮거나 유의한 차이가 없었다.

2. 결론

소위원회는 체계적 문헌고찰을 중심으로 현재까지의 근거를 종합해 본 결과 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술”의 안전성과 효과성에 대하여 다음과 같이 제시하였다.

첫째, 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 시술관련 부작용 및 이상반응 관련하여 출혈감소 및 무월경 증가 등의 출혈변화가 확인되었으나 출혈로 인한 장치제거율은 0-4% 정도이었고, 대부분 여성에서 출혈 패턴은 수용가능한 수준이었다. 자궁내장치 기기 방출률은 낮은 수준이었고, 체중변화나 자궁내장치 제거후 생식력(임신)에 있어 유의미한 부정적 영향은 확인되지 않았으며, 그 밖의 이상반응 사례들도 다른 피임법과 비교하여 유의한 차이는 없어 안전성의 우려는 크지 않다고 판단하였다.

둘째, 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술로 인한 건강 위험으로 유방암 발생 위험이 증가하는 경향이 있고, 우울증이 증가한다는 일부 연구들도 있었다. 그 외 정맥혈전증 발생 증가 및 영아 성장이나 모유 수유에의 부정적 영향은 확인되지 않았으나, 개별 포함된 일차연구수가 부족하여 결론을 내리기에는 문헌적 근거가 부족하다고 판단하였다. 아울러, 소위원회는 LNG-IUD 시술로 인한 건강 위험에 대한 명확한 근거를 확인하기 위해서는 추가 연구가 필요할 것으로 제안하였다.

셋째, 레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 피임효과는 보고된 피임실패율이 불임수술에 견줄 수 있는 수준으로, 한번의 시술로 장기간의 우수한 피임효과가 있는 기술로 판단하였다.

다만, 본 평가결과는 근거수준이 ‘낮음’, ‘매우 낮음’으로 제한점이 있어 해석에 주의가 필요하다고 보았다.

2023년 제12차 의료기술재평가위원회(2023.12.8.)에서는 소위원회 검토결과와 관련하여 논의를 하였고, 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 삽입술”에 대해 소위원회 결론은 원안대로 심의·의결하였고, 2024년 제1차 의료기술재평가위원회

(2024.1.12.)에서 대국민 정보문을 일부 수정하여 심의·의결하였다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 삽입술은 가임기 여성에서 피임목적으로 사용 시 한 번의 시술로 장기간의 우수한 피임효과가 있는 기술로 평가하였다. 안전성과 관련하여 시술 관련 부작용 및 이상 반응으로는 수용가능한 수준의 출혈양상 변화가 있었고, 장치 제거 후 생식능력에 부정적 영향은 확인되지 않았으며, 그 밖의 이상반응은 다른 피임법과 유사하여 안전성의 우려는 크지 않다고 평가하였다. 또한, 시술로 인한 건강 위험은 유방암 발생, 우울증상이 증가한다는 일부 연구들이 확인되었으나 명확한 근거확인을 위해서는 추가 연구가 필요하다고 제언하였다.

본 평가결과를 바탕으로 국민들의 합리적인 의료적 선택을 지원하고자 ‘레보노르게스트렐 방출 자궁내장치 삽입술’에 대한 대국민 정보문을 별도로 제공하였다.

3. 대국민 정보문

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술의 안전성 및 효과

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술이란?

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 한 번의 시술로 장기간 피임을 유지할 수 있는 피임법으로, 황체호르몬 성분이 들어있는 T자형의 피임장치를 자궁내에 삽입하여 소량의 레보노르게스트렐 호르몬을 일정하게 방출시켜 피임을 유지하는 방법입니다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내 피임장치는 제품 종류별로 호르몬 함량과 피임 유지기간이 조금씩 다르고, 호르몬 함량이 높은 제품(예: 미레나)은 월경과다 및 월경곤란증의 치료와 폐경 후 여성 호르몬 치료 목적으로도 사용됩니다. 현재 국내에서는 해당 장치를 피임목적으로 사용할 때, 건강보험이 적용되지 않아 본인이 비용 전액을 부담해야 합니다.

여기에서는 가임기 여성에서 피임목적으로 사용할 때의 안전성과 효과성에 대한 정보를 담았습니다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임목적으로 사용시 안전한가요?

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술을 받은 여성에서 개인차가 있을 수 있으나, 대부분 시술 후 초기에 생리양상의 변화가 나타날 수 있습니다. 장치 제거 후 생식능력에 부정적인 영향은 확인되지 않았고, 그 외 부작용으로 체중 변화, 부분 천공, 자궁근육 매몰, 자궁내막염, 세균성 질염, 골반성 염증질환, 하복부 통증, 두통, 유방압통, 여드름, 오심 등이 보고되었으나, 다른 피임법과 유의한 차이는 없었습니다.

또한, 동 시술을 받은 여성에서 유방암, 우울증 발생이 증가할 수 있다고 알려져 있으나, 관련 연구들을 검토하였을 때, 질환 발생과의 관련성을 명확하게 확인할 수 없었습니다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술은 가임기 여성에서 피임효과가 어떠한가요?

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 후 피임 실패율은 1% 미만으로 피임효과가 우수하고, 1회 시술로 피임효과는 약 3-5년간 지속됩니다. 다만, 삽입한 자궁내장치가 다시 질 밖으로 밀려 나오는 경우가 드물게 발생할 수 있으므로 주의가 필요합니다.

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술을 피임목적으로 고려한다면, 꼭 확인하세요!

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치는 임신, 자궁내감염, 자궁내막암, 질 출혈 등 대상자의 상태에 따라 삽입하는 것이 적합하지 않을 수 있어, 반드시 해당 분야 전문의와 시술에 적합한 적응 대상자인지, 그리고 발생할 수 있는 부작용 등에 대한 상담을 통해 시술 여부를 결정하시기 바랍니다.



1. 건강보험심사평가원 영양기관업무포털. Available from : <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
2. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템. Available from : <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
3. 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 장보형, 차영주, 박종연, 서유신. NECA 비폴립위험 평가도구 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2021.
4. 김홍배. 자궁내피임장치의 최신 지견. Korean Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 51: 707-715.
5. 대한산부인과내분비학회 편. 둘째판 부인과 내분비학. 군자출판사. 2022.
6. 대한산부인과학회 편. 제6판 부인과학. 군자출판사. 2021.
7. 변수정, 이지혜, 이소영, 최선영, 박종서, 신옥주, 김동식, 김수진. 인공임신중절 실태조사. 보건복지부 한국보건사회연구원. 2022.
8. 이지영. 부인과 질환에서 미레나의 치료효과. J Korean Med Assoc 2019; 62 :459-465.
9. 전진아. 여성의 피임 실천 현황과 시사점. 보건복지포럼. 2023.07.
10. 질병관리청 국립보건연구원. 수치로 보는 여성 건강 2023-Chapter 6. 성·재생산건강. 2023.
11. Joo JK, Shin JH, Lee JR, Kim MR. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women. J Menopausal Med 2021;27:49-57.
12. 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템. Available from : <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>.
13. ACOG. Long-Acting Reversible Contraception : Implants and Intrauterine Devices. 2017. Available from : <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2017/11/long-acting-reversible-contraception-implants-and-intrauterine-devices>.
14. CDC. Contraceptive Guidance for Health Care Providers – US Selected Practice Recommendation for Contraceptive Use. 2016. Available from : <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/spr/summary.html>.
15. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Teixeira Dória M, Françoise Mauricette Derchain S, Rieira R, Sarian LO. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 ;99:970-982.
16. Costescu et al., Discontinuation rates of intrauterine contraception due to unfavourable bleeding: a systematic review. Costescu et al. BMC Women's Health 2022; 22:82.
17. de Oliveria et al., Use of 52-mg Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Adolescents and Young Adult Women: 3-Year Follow-Up. J Pediatr Adolesc Gynecol 2023; 36: 45-50.
18. Elsayed et al., The potential association between psychiatric symptoms and the use of levonorgestrel intrauterine devices (LNG-IUDs): A systematic review. World J Biol Psychiatry. 2022 ; 25:1-19.
19. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Guideline Intrauterine Contraception. 2023. Available from : <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception/>.

20. Foran T, Butcher B, Kovacs G, et al. Safety of insertion of the copper IUD and LNG-IUS in nulliparous women: a systematic review. *THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE* 2018; 23: 379-386.
21. Jatlaoui et al., The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. *Contraception* 2017; 95:17-39.
22. Perello Capo J, Lopez Gonzalez G, Rius-Tarruella J, Calaf Alsina J. Real-world satisfaction and menstrual bleeding pattern with available LNG-IUD among Spanish young women. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2022; 27:461-472,
23. RANZCOG (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists). *Clinical Guidance Intrauterine contraception*. 2022.
24. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, Colonetti T, Rocha MC, Rodrigues Uggioni ML, Silva BR, da Rosa MI. Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. *Clin Breast Cancer*. 2021;21:497-508.
25. Scheibler F, Danner M, Rummer A, Weik K, Bäumer A, Wehrmann K, Lampe B. Contraception: Comparison of hormonal IUD and copper IUD. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Extract of HTA report (HT21-05). 2023.
26. Zgliczynska et al., Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System as a Contraceptive Method in Nulliparous Women: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9: 2101.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, “레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술”의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최하였다.

1.1 2023년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 5월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제11차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 10월 27일~11월 2일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 11월 8일
- 회의내용: 결론 및 최종심의

1.3 2023년 제12차 의료기술재평가위원회

1.3.1 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 12월 8일
- 회의내용: 대국민정보문 심의

2. 소위원회

레보노르게스트렐 방출 자궁내장치삽입술 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 산부인과 3인, 근거기반의학 전문가 1인, 총 4인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 7월 10일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 9월 18일
- 회의내용: 문헌선택, 분석결과 등 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 13일
- 회의내용: 분석결과 및 결론, 대국민 정보문(안) 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2023.7.25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	exp Contraception/ or Contraception.mp.	59,510
	2	Contraceptive Agents.mp. or exp Contraceptive Agents/	79,810
	3	contraceptive*.mp.	82,408
	4	OR/1-3	136,480
	5	levonorgestrel.mp. or exp Levonorgestrel/	6,910
	6	LNG.mp.	2,265
	7	hormon*.mp.	839,367
	8	OR/5-7	843,837
	9	intrauterine devices.mp. or exp Intrauterine Devices/	13,098
	10	intrauterine system.mp.	1,369
	11	(IUD or IUS).mp.	9,868
	12	OR/9-11	16,505
	13	8 AND 12	4,262
	14	4 AND 13	3,902
SING filter(SR)	15	Meta-Analysis as Topic/	22,463
	16	meta analy\$.tw.	273,522
	17	metaanaly\$.tw.	2,582
	18	Meta-Analysis/	184,720
	19	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	293,736
	20	exp Review Literature as Topic/	22,868
	21	or/15-20	458,961
	22	cochrane.ab.	135,044
	23	embase.ab.	155,198
	24	(psychlit or psyclit).ab.	917
	25	(psychinfo or psycinfo).ab.	59,086
	26	(cinahl or cinhal).ab.	46,452
	27	science citation index.ab.	3,799
	28	bids.ab.	670

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	29	cancerlit.ab.	638
	30	or/22-29	247,348
	31	reference list\$.ab.	22,238
	32	bibliograph\$.ab.	22,638
	33	hand-search\$.ab.	8,603
	34	relevant journals.ab.	1,355
	35	manual search\$.ab.	6,081
	36	or/31-35	54,722
	37	selection criteria.ab.	36,195
	38	data extraction.ab.	32,729
	39	37 or 38	66,240
	40	Review/	3,184,053
	41	39 and 40	35,134
	42	Comment/	1,014,506
	43	Letter/	1,223,871
	44	Editorial/	658,111
	45	animal/	7,303,602
	46	human/	21,387,939
	47	45 not (45 and 46)	5,107,621
	48	or/42-44,47	7,209,268
	49	21 or 30 or 36 or 41	548,162
	50	49 not 48	521,977
중재 & SR filter	51	14 and 50	249

3.1.2 Ovid-Embase : 1974 to 2023 July 20

(검색일: 2023. 7. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	exp contraception/ or contraception.mp.	186,971
	2	contraceptive agent.mp. or exp contraceptive agent/	165,149
	3	contraceptive*.mp.	113,246
	4	OR/1-3	329,940
	5	exp levonorgestrel/ or levonorgestrel.mp.	17,687
	6	LNG.mp.	3,479
	7	hormon*.mp.	1,025,583
	8	OR/5-7	1,036,881
	9	intrauterine contraceptive device.mp. or exp intrauterine contraceptive device/	21,672
	10	intrauterine system.mp.	3,224
	11	(IUD or IUS).mp.	11,673
	12	OR/9-11	24,989
	13	8 and 12	8,887
	14	4 and 13	8,749
SING filter(SR)	15	exp Meta Analysis/	287,442
	16	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	349,938
	17	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	354,306
	18	or/15-17	574,091
	19	cancerlit.ab.	753
	20	cochrane.ab.	170,734
	21	embase.ab.	192,475
	22	(psychlit or psyclit).ab.	1,010
	23	(psychinfo or psycinfo).ab.	55,994
	24	(cinahl or cinhal).ab.	53,973
	25	science citation index.ab.	4,352
	26	bids.ab.	855
	27	or/19-26	294,335
	28	reference lists.ab.	23,804
	29	bibliograph\$.ab.	28,989
	30	hand-search\$.ab.	10,498
	31	manual search\$.ab.	7,129
	32	relevant journals.ab.	1,600

구분	연번	검색어	검색결과(건)
	33	or/28-32	65,035
	34	data extraction.ab.	39,620
	35	selection criteria.ab.	44,994
	36	34 or 35	81,916
	37	review.pt.	3,098,351
	38	36 and 37	38,034
	39	letter.pt.	1,281,849
	40	editorial.pt.	773,699
	41	animal/	1,628,909
	42	human/	25,194,198
	43	41 not (41 and 42)	1,195,837
	44	or/39-40,43	3,232,886
	45	18 or 27 or 33 or 38	677,084
	46	45 not 44	660,221
중재 & SR fliter	47	14 and 46	497

3.1.3 Ovid-EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews : 2005 to July 18, 2023

(검색일: 2023. 7. 25.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	contraception.mp.	222
	2	contraceptive*.mp.	361
	3	OR/1-2	423
	4	levonorgestrel.mp.	95
	5	LNG.mp.	52
	6	hormon*.mp.	1,742
	7	OR/4-6	1,747
	8	intrauterine device*.mp.	121
	9	intrauterine system.mp.	51
	10	(IUD or IUS).mp.	107
	11	OR/8-10	154
	12	7 and 11	117
	13	3 and 12	112

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2023. 7. 25.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("intrauterine device"*[ALL]) OR ("intrauterine system"*[ALL]) OR ("IUD"[ALL]) OR ("IUS"[ALL]))	136	advanced search
	소계		136	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	((([ALL=자궁내장치] OR [ALL=자궁내 피임]) OR [ALL=intrauterine device]) OR [ALL=intrauterine system]) OR [ALL=levonorgestrel])	210	검색필드의 전체를 이용 (국내발표논문)
	소계		210	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체 : 자궁내장치 <OR> 전체 : 자궁내 피임 <OR> 전체 : intrauterine device <OR> 전체 : intrauterine system <OR> 전체 : levonorgestrel	474	상세검색 이용 (국내학술지)
	소계		474	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- AMSTAR 2

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	판단	판단근거	
1. 체계적 문헌고찰의 연구질문과 포함기준에는 PICO의 구성요소가 포함되었는가?			
예 : <input type="checkbox"/> 인구집단(P) <input type="checkbox"/> 중재(I) <input type="checkbox"/> 비교군(C) <input type="checkbox"/> 중재결과(O)	선택(권고)사항 <input type="checkbox"/> 추적관찰 시점	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
2. 체계적 문헌고찰 방법론이 실제 문헌고찰을 시행하기 전에 확립되었으며 보고서에는 프로토콜로부터 중대한 이탈이 있는 경우 이에 대한 정당화(합당한 이유)가 제시되었나?			
일부 예 : 저자는 아래 모두를 포함하는 서면 프로토콜 또는 가이드를 가지고 있다고 진술하고 있다. <input type="checkbox"/> 문헌고찰 질문 <input type="checkbox"/> 검색전략 <input type="checkbox"/> 포함기준 <input type="checkbox"/> 비뚤림위험 평가	일부 예에 더하여: 추가로 프로토콜이 등록되어 있고, 아래 사항이 명시되어 있다. <input type="checkbox"/> 해당되는 경우 메타분석/합성 계획, 그리고 <input type="checkbox"/> 이질성 원인에 대한 조사 계획 <input type="checkbox"/> 프로토콜 이탈에 대한 정당화(합당한 이유)	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
3. 문헌고찰 저자는 문헌고찰에 포함될 연구설계 선택에 대해 설명하였나?			
예: 아래 중 하나 충족:			
<input type="checkbox"/> 무작위 배정 비교임상시험(RCT)만 포함하는 것에 대해 설명 <input type="checkbox"/> 혹은, 중재 비무작위연구만(NRSI)만 포함하는 것에 대해 설명 <input type="checkbox"/> 혹은, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위 연구 모두를 포함하는 것에 대해 설명		<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오	
4. 문헌고찰 저자는 포괄적인 문헌 검색 전략을 사용하였는가?			
일부 예 (모두 포함해야 함): <input type="checkbox"/> 최소한 2개 이상의 (연구질문에 적합한) 데이터베이스를 검색하였다. <input type="checkbox"/> 키워드와 검색전략을 제시하였다. <input type="checkbox"/> 출판물 제한(예: 언어)에 대해 정당한 이유를 제시하였다.	예 : 모두 포함해야 함 <input type="checkbox"/> 포함된 연구의 참고문헌 목록 검색 <input type="checkbox"/> 임상시험/연구 레지스트리 검색 <input type="checkbox"/> 해당 분야 내용 전문가를 포함하거나 자문을 받음 <input type="checkbox"/> 해당되는 경우, 회색 문헌 검색 <input type="checkbox"/> 문헌고찰 완료 24개월 이내에 검색 수행	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 일부 예 <input type="checkbox"/> 아니오	

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	판단	판단근거	
5. 문헌고찰 저자는 연구 선택을 중복으로 수행하였는가?			
<p>예: 아래 중 하나 충족:</p> <p><input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 독립적으로 적격 연구를 선택하고, 최종 포함여부를 합의하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 혹은 두 명의 평가자가 일부 표본에 대해 적격연구를 선정하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 문헌 선정을 하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>		
6. 문헌고찰 저자는 자료추출을 중복으로 수행하였는가?			
<p>예: 아래 중 하나 충족:</p> <p><input type="checkbox"/> 최소한 두 명의 평가자가 포함된 문헌의 어떤 자료를 추출할지에 대해 합의에 도달하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 두 명의 평가자가 일부 적격 연구 표본에서 자료를 추출하였고, 좋은 일치도를 보여(예 : 80% 이상), 나머지는 한 평가자가 자료 추출을 하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>		
7. 문헌고찰 저자는 배제 연구에 대한 목록과 합당한 배제사유를 제공하였는가?			
<p>일부 예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 전문까지 검토하였지만, 문헌고찰에서 배제된 연구에 대한 목록을 제시</p>	<p>예: 아래 사항도 충족</p> <p><input type="checkbox"/> 잠재적으로 관련성이 있는 연구가 문헌 고찰에서 배제된 합당한 이유 제시</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 일부 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>	
8. 문헌고찰저자는 포함된 연구들의 세부사항을 적절히 기술하였는가?			
<p>일부 예 (아래 모두)</p> <p><input type="checkbox"/> 인구집단에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 중재에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 비교군에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 중재결과에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 연구설계에 대한 기술</p>	<p>예 : 아래 사항도 모두 충족</p> <p><input type="checkbox"/> 인구집단 세부사항에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 중재 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함)</p> <p><input type="checkbox"/> 비교군 세부사항에 대한 기술(적절한 경우, 용량 포함)</p> <p><input type="checkbox"/> 연구 세팅에 대한 기술</p> <p><input type="checkbox"/> 추적관찰의 시점</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 일부 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>	
9. 문헌고찰저자는 문헌고찰에 포함된 개별 연구의 비뮌립위험(ROB)을 평가하기 위해 만족스러운 도구를 사용하였는가?			
<p>RCTs</p> <p>일부 예: 아래 모두에 대한 ROB 평가</p> <p><input type="checkbox"/> 배정은폐, 그리고</p> <p><input type="checkbox"/> 중재결과 평가시 환자 및 결과 평가자의 눈가림(모든 원인 사망률과 같은 객관적인 중재결과에는 불필요)</p>	<p>예: 아래에 대한 ROB 평가</p> <p><input type="checkbox"/> 진정한 무작위 배정 순서, 그리고</p> <p><input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택 여부</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 일부 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> NRSI만 포함</p>	
<p>NRSI</p> <p>일부 예: 아래에 대한 ROB 평가</p> <p><input type="checkbox"/> 교란</p> <p><input type="checkbox"/> 선택 비뮌립</p>	<p>예: 아래에 대한 ROB 평가</p> <p><input type="checkbox"/> 노출과 중재결과 확인위해 사용한 방법, 그리고</p> <p><input type="checkbox"/> 다양한 측정치나 분석 중에서 보고할 연구결과 선택</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 일부 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> RCT만 포함</p>	

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
질문	판단	판단근거	
<p>10. 문헌고찰 저자는 고찰에 포함된 연구들의 자금 출처에 대해 보고하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 문헌고찰에 포함된 연구의 자금출처에 대해 보고해야 한다.</p> <p>주 : 평가자가 살펴보았지만 일차연구 저자가 보고하지 않은 경우도 해당됨</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>		
<p>11. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 이에 대한 합당한 이유를 제시하였고, 연구결과의 통계학적 결합을 위해 적절한 방법을 사용하였는가?</p> <p>RCTs</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 그리고 이질성의 원인에 대한 조사를 하였다</p> <p>NRSI</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 저자는 메타분석을 통해 자료를 결합한 합당한 이유를 제시하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 그리고 적절한 가중치법을 이용하여 연구결과를 결합했으며 이질성이 있다면 이를 보정하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 그리고 NRSI의 교란변수를 보정한 효과추정치를 결합하였거나, 보정 효과 추정치를 결합할 수 없을 때만 원 자료를 결합하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 그리고 RCT와 NRSI 모두가 고찰에 포함되었을 때, 무작위 배정 비교임상시험과 중재 비무작위연구의 요약 추정치를 별도로 보고하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석 없음</p> <p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석 없음</p>		
<p>12. 메타분석을 수행하였다면, 문헌고찰 저자는 개별 연구의 비뚤림위험이 메타분석 연구결과나 다른 근거 합성에 미칠 잠재적 영향을 평가하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 다양한 비뚤림위험을 가진 RCT나 NRSI를 포함한 경우 효과의 요약 추정치에 비뚤림 위험이 어떤 영향을 미치는지 조사하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 메타분석 없음</p>		
<p>13. 문헌고찰저자는 고찰 결과를 해석/논의할 때 개별 연구의 비뚤림위험을 고려하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 비뚤림위험이 낮은 RCT만을 포함하였다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 RCT에 중등도 이상의 비뚤림위험이 있거나 문헌고찰에 NRSI를 포함한 경우에 비뚤림위험이 연구결과에 어떤 영향을 미쳤는지에 대해 고찰하였다</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>		
<p>14. 문헌고찰저자는 연구결과에서 발견된 이질성에 대해 만족스러운 설명과 고찰을 하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 연구결과에서 유의미한 이질성이 없었다.</p> <p><input type="checkbox"/> 또는 이질성이 있는 경우, 이질성의 원인에 대해 조사하고, 이질성이 문헌고찰 연구결과에 미치는 영향에 대해 논의하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p>		

연번(Ref ID)			
1저자(출판연도)			
	질문	판단	판단근거
	<p>15. 양적 합성을 하였다면, 문헌고찰저자는 출판비독림(소규모연구 비독림)에 대한 적절한 조사를 수행하고, 문헌고찰 결과에 미칠 수 있는 영향에 대해 고찰하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 출판비독림에 대한 그래프 또는 통계적 검증을 수행하고 출판비독림의 유무와 영향 정도에 대해 고찰하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 메타분석 <input type="checkbox"/> 없음</p>	
	<p>16. 문헌고찰 저자는 문헌고찰 수행을 위한 자금지원을 포함하여 잠재적 이해상충에 대해 보고하였는가?</p> <p>예 :</p> <p><input type="checkbox"/> 저자는 이해상충이 없다고 보고하였다. 또는 <input type="checkbox"/> 저자가 자금을 기술했으며, 잠재적 이해상충을 관리한 방법을 보고하였다.</p>	<p><input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오</p>	

5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Abdelhakim AMS, M.Amin, A. H.Nabil, H.Raslan, A. N.Samy, A. The effect of early vs. delayed postpartum insertion of the LNG-IUS on breastfeeding continuation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>European Journal of Contraception & Reproductive Health Care</i> . 2019;24(5):327-36.
2	Averbach SHE, Y.Jeng, G.Curtis, K. M.Whiteman, M. K.Berry-Bibee, E.Jamieson, D. J.Marchbanks, P. A.Tepper, N. K.Jatlaoui, T. C. Expulsion of intrauterine devices after postpartum placement by timing of placement, delivery type, and intrauterine device type: a systematic review and meta-analysis. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . 2020;223(2):177-88.
3	Brahmi DS, M. W.Renner, R. M.Gaffield, M. E.Curtis, K. M. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. <i>Contraception</i> . 2012;85(2):131-9.
4	Burger ZB, A. M.Comasco, E.Henes, M.Hubner, S.Kogler, L.Derntl, B. Association of levonorgestrel intrauterine devices with stress reactivity, mental health, quality of life and sexual functioning: A systematic review. <i>Frontiers in Neuroendocrinology</i> . 2021;63:100943.
5	Conz LM, B. S.Bahamondes, L.Teixeira Doria, M.Francoise Mauricette Derchain, S.Rieira, R.Sarian, L. O. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. <i>Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica</i> . 2020;99(8):970-82.
6	Costescu DC, R.Hughes, R.Teal, S.Merz, M. Discontinuation rates of intrauterine contraception due to unfavourable bleeding: a systematic review. <i>BMC Women's Health</i> . 2022;22(1):82.
7	Daniel ALA, S.Nazarenko, D.Agbemenu, K.Lorenz, R. An Integrative Review of the Relationship Between Intrauterine Devices and Bacterial Vaginosis. <i>Nursing for Women's Health</i> . 2023;27(2):141-51.
8	Elsayed MD, K. T.Khehra, N.Padda, I.Graf, H.Soliman, A.Makram, A. M.Zeiss, R.Schonfeldt-Lecuona, C. The potential association between psychiatric symptoms and the use of levonorgestrel intrauterine devices (LNG-IUDs): A systematic review. <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> . 2023;24(6):457-75.
9	Farah DA, T. R. M.Di Bella, Z. I. K. D. J.Girao, M. J. B. C.Fonseca, M. C. M. Current evidence of contraceptive uptake, pregnancy and continuation rates in young women: a systematic review and Meta-analysis. <i>European Journal of Contraception and Reproductive Health Care</i> . 2020;25(6):492-501.
10	Farah DA, T. R. M.Di Bella, ZikjGirao, MjbcFonseca, M. C. M. Pooled incidence of continuation and pregnancy rates of four contraceptive methods in young women: a meta-analysis. <i>European Journal of Contraception & Reproductive Health Care</i> . 2022;27(2):127-35.
11	Fitzpatrick DP, K.Reeves, G.Green, J.Beral, V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. <i>PLoS Medicine / Public Library of Science</i> . 2023;20(3):e1004188.
12	French RSC, F. M.Mansour, D.Higgins, J. P.Robinson, A.Procter, T.Morris, S.Guillebaud, J. Levonorgestrel-releasing (20 microgram/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> . 2000;107(10):1218-25.
13	French RV, Haam HuibCowan, FrancesMansour, Diana D.Hughes, D. D.Robinson, A. A.Proctor, Tanya T.Summerbell, C. C.Logan, StuartHelmerhorst, FransGuillebaud, John. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2009(4).
14	Ghorbani MA, A.Azmoude, E. Effects of progestin contraceptive methods on sexual function in reproductive age women: a meta-analysis. <i>Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology</i> . 2021;42(1):3-14.

연번	서지정보
15	Glisic MS, S.Tsoli, S.Chadni, M.Asllanaj, E.Rojas, L. Z.Brown, E.Chowdhury, R.Muka, T.Franco, O. H. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> . 2018;25(10):1042-52.
16	Heting MW, L.Yanan, W.Dongni, Z.Xiaoqing, W.Zhli, Z. Levonorgestrel intrauterine system and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Heliyon</i> . 2023;9(4):e14733.
17	Jatlaoui TCW, M. K.Jeng, G.Tepper, N. K.Berry-Bibee, E.Jamieson, D. J.Marchbanks, P. A.Curtis, K. M. Intrauterine Device Expulsion After Postpartum Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Obstetrics & Gynecology</i> . 2018;132(4):895-905.
18	Keenan LK, T.Duane, M.Van Gundy, K. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. <i>Linacre Quarterly</i> . 2018;85(4):470-7.
19	Krashin JT, J. H.Mody, S.Lopez, L. M. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015(8):CD009805.
20	Lopez LMG, T. W.Stuebe, A. M.Chen, M.Truitt, S. T.Gallo, M. F. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015(3):CD003988.
21	Lopez LMR, S.Chen, M.Edelman, A.Otterness, C.Trussell, J.Helmerhorst, F. M. Progestin-only contraceptives: effects on weight. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016(8):CD008815.
22	Maldonado LYS, J. E.Gao, X.Hubacher, D. Menstrual bleeding and spotting with the Levonorgestrel Intrauterine System (52 mg) during the first-year after insertion: a systematic review and meta-analysis. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . 2020;222(5):451-68.e9.
23	Mansour DI, P.Gemzell-Danielsson, K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. <i>European Journal of Contraception & Reproductive Health Care</i> . 2010;15(1):4-16.
24	Schmidt-Hansen MH, J. E.Lord, J.Williams, K.Lohr, P. A.Hasler, E.Cameron, S. Long-acting reversible contraception immediately after medical abortion: systematic review with meta-analyses. <i>Human Reproduction Update</i> . 2020;26(2):141-60.
25	Sergison JEM, L. Y.Gao, X.Hubacher, D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhea: a systematic review and metaanalysis. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . 2019;220(5):440-8.e8.
26	Silva FRG, A. J.Lacerda Macedo, A. C.Colonetti, T.Rocha, M. C.Rodrigues Uggioni, M. L.Silva, B. R.da Rosa, M. I. Meta-Analysis of Breast Cancer Risk in Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Users. <i>Clinical Breast Cancer</i> . 2021;21(6):497-508.
27	Steenland MWT, N. K.Curtis, K. M.Kapp, N. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. <i>Contraception</i> . 2011;84(5):447-64.
28	Worly BLG, T. L.Schaffir, J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. <i>Contraception</i> . 2018;97(6):478-89.
29	Zgliczynska MK, K.Szymusik, I.Dutsch-Wicherek, M. M.Ciebiera, M.Kosinska-Kaczynska, K. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System as a Contraceptive Method in Nulliparous Women: A Systematic Review. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2020;9(7):03.
30	Zurcher AK, L.Janka, H.Stute, P. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. <i>Archives of Gynecology & Obstetrics</i> . 2023;307(6):1747-61.

발행일 2024. 4. 30.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 979-11-93872-28-4