

Progesterone Treatment for Prevention of Preterm Birth

Hyun-Joo Seol, MD, PhD¹,
Suk Joo Choi, MD, PhD²,
Soo-young Oh, MD, PhD²

¹Department of Obstetrics and
Gynecology, School of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul,

²Department of Obstetrics and
Gynecology, Samsung Medical
Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Seoul, Korea

Preterm birth is the main cause of neonatal mortality and morbidity worldwide. Although many attempts and clinical trials have conducted to prevent preterm birth during the past decades, no convincing strategy was developed so far. In this background, there is no doubt that the research area under the spotlight in recent ten years was about progesterone treatment in women at high risk for preterm birth including prior preterm birth and short cervical length. This rigorous review aimed to provide the most updated knowledge on progesterone treatment for the prevention of preterm birth for physicians and included the history and the proposed mechanism of progesterone treatment, summary of clinical trials of progesterone treatment in singleton and twin gestation with prior spontaneous preterm birth and short cervical length, respectively. It also adduces long term outcomes in infants whose mother exposed to progesterone treatment during pregnancy and presents current evidence on comparison between intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth.

Key Words: Preterm birth, Progesterone, Prior preterm birth, Short cervical length, Twin

서론

조산은 전세계적으로 신생아 이환 및 사망의 중요한 원인으로 통계청 자료에 따르면 2015년 우리나라 조산의 빈도는 약 7%로 보고되었다.¹ 그 동안 조산을 예방하기 위한 많은 치료들이 시도되었지만, 치료 효과가 확인된 연구는 거의 없었다. 최근 10여년간 조산예방에 관하여 가장 많은 발전이 있었던 연구를 꼽으라면 단연, 프로게스테론(progesterone) 치료라고 할 수 있다. 본 중설은 조산예방을 위한 프로게스테론 치료의 역사를 살펴보고, 조산의 과거력이 있는 경우와 자궁경관의 길이가 짧은 경우, 다태 임신과 같이 조산의 고위험군에서 프로게스테론 치료와 관련된 임상 연구를 정리하였다. 또한, 조기진통 조절 후 유지요법 목적의 사용에 관한 연구와 프로게스테론 치료의 장기 예후에 대한 최신지견을 요약하였다.

본론

1. 조산예방을 위한 프로게스테론 치료의 역사

프로게스테론은 1934년 동정, 분리된(isolated and characterized) 호르몬으로서 임신 기간 동안 자궁근의 정지기(myometrial quiescence)를 유지하는데 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려졌다.^{2,3} 프로게스테론의 기전은 기초 연구들을 통하여 자궁의 평활근에 대한 이완 작용, 옥시토신의 효과에 대한 억제 등 자궁 수축을 조절하는 역할을 수행하고, 또한 T 림프구의 활성화 억제 등 면역 반응을 일으키며, 항염증작용을 나타내는 것으로 밝혀진 바 있다.⁴ 이러한 연구 결과를 배경으로 하여 1970년부터 1980년 까지 조산 예방을 위한 프로게스테론의 효과에 대한 몇몇의 소규모 단일기관 연구들이 진행되었다.^{5,6} 그 결과, 두 번 이상의 자연 유산 또는 조산 과거력이 있는 고위험 환자들에게 17-alpha hydroxyprogesterone caproate (17-OHP-C)의 투

Received: 25 November 2016

Revised: 12 December 2016

Accepted: 14 December 2016

Correspondence to

Soo-young Oh, MD, PhD
Department of Obstetrics and
Gynecology, Samsung Medical
Center, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3517

Fax: +82-2-3410-0630

E-mail: ohsymd@skku.edu

Copyright© 2016 by The Korean Society of
Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and
reproduction in any medium, provided
that the original work is properly cited.

여는 실제로 조산 예방에 대한 효과가 있는 것으로 나타났지만, 이러한 선행 연구 결과가 대규모 다기관 연구로 이어지지는 못하였다.

이러한 배경하에 미국의 국립보건원의 National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (NICHD MFMU)에서 2003년, 조산의 과거력이 있는 고위험군에서 프로게스테론의 조산 예방 효과에 대한 대규모의 전향적 연구 결과를 발표하게 되는데 바로 이 연구가 2000년 중반부터 지금까지 프로게스테론 치료와 조산 예방에 대한 많은 연구들이 시작되는 전환점이 되었다.⁷ Meis 등⁷이 발표한 이 연구에서 조산의 과거력이 있는 고위험군에서 프로게스테론 치료가 조산을 34% 감소시켰다는 결과가 발표되면서 조산의 과거력이 있는 산모뿐만 아니라, 자궁 경관의 길이가 짧은 군, 다태 임신 등 다양한 환자군에서 프로게스테론의 조산 예방 치료에 대한 많은 전향적 또는 후향적 연구 결과들이 발표되기에 이르렀다.

2007년은 조산예방을 위한 프로게스테론 치료에 대한 중요한 3가지 연구 결과가 발표된 해였다. 첫 번째는 자궁경관의 길이가 짧은 경우 과연 프로게스테론의 치료가 조산을 예방할 것인가에 대한 연구로, 영국에서 시행된 이 연구에서 임신 20-25주에 자궁목 길이가 1.5 cm 미만으로 짧은 경우 프로게스테론 질정 투여는 34주 미만의 조산을 44% 감소시킨 것으로 나타났다.⁸ 두 번째는 조산의 대표적인 위험군이라고 할 수 있는 쌍태임신을 대상으로 한 최초의 프로게스테론 치료 효과에 관한 연구로 미국의 NICHD MFMU를 중심으로 이루어진 것이었는데 17-OHP-C의 치료는 쌍태임신에서는 조산 예방 효과가 없는 것으로 결론지어졌다.⁹ 세 번째로는 임신부를 대상으로 한 모든 임상 연구에서 중요한 부분인 임신 중 프로게스테론 치료의 장기 추적 결과에 대한 최초의 논문이 발표된 것이었다.¹⁰ 2007년 Northen 등¹⁰에 의하여 발표된 이 연구는 2003년 미국의 NICHD MFMU 연구 대상자에 대한 장기 추적 결과(평균 추적 연령: 48개월)로써, 프로게스테론 치료군에서 이학적 검사 및 건강 상태가 대조군과 차이가 없음을 확인하고 프로게스테론의 임신 제 2삼분기 또는 제 3삼분기 사용이 태아에게 안전하다고 결론지었다.

위의 연구 결과를 토대로 2008년 미국 산부인과학회는 조산 예방을 위한 프로게스테론 치료에 대한 지침을 처음으로 발표하게 된다.¹¹ 이 권고 사항에 따르면 조기진통 또는 조기양막파열 등의 자연 발생적인 조산의 과거력이 있는 임신부에게는 조산 재발 방지를 위해 프로게스테론 사용을 반드시 권고하고 있고, 임신 중기 자궁 경관의 길이가 2.5 cm 미만인 경우에도 조산 예방을 위해 프로게스테론 사용을 고려할 수 있다고 기술하고 있다. 그러나, 쌍태 임신 등의 다태 임신에서 프로게스테론 사용은 효과가 없으므로 권장되지 않음을 명시하였다.

한편 2011년 미국 FDA (Food and Drug Administration)는 2003년 Meis 등의 연구 결과 및 이에 대한 장기 추적 검사인 2007년 Northen 등의 연구 결과를 토대로 하여 조산의 과거력이 있는 산모에서 17-OHP-C의 사용을 승인하게 된다. 그러나 미국 FDA는 자궁 경관의 길이가 짧은 군에서 프로게스테론 질내 투여(vaginal progesterone)에 대해선 아직 승인을 하지 않은 상태이다. 하지만, 2012년 미국의 모체태아의학회(Society for Maternal Fetal Medicine)에서는 자연 조산의 과거력이 있는 임신부에게는 임신 16-20주부터 37주까지 17-OHP-C를, 조산의 과거력은 없지만 임신 24주 이전 자궁 경관의 길이가 2 cm 미만으로 짧아진 경우, 프로게스테론의 질내 사용을 90 mg 겔(gel) 또는 200 mg의 좌약(suppository) 형태로 사용할 것을 권장하는 임상지침을 발표한 바 있다.¹²

이러한 미국의 지침과는 대조를 이루는 주목할 만한 영국의 대규모 다기관 연구 결과가 올해 2016년 Lancet에 발표되었다.¹³ 이 연구는 1,228명이라는 대상으로 하여 기존의 수행된 어떠한 연구들보다 많은 환자를 대상으로 하였다는 장점이 있었지만, 실제로 대상군의 구성이 34주 이전 자연 조산의 과거력이 있는 산모, 자궁 경관의 길이가 2.5 cm 미만으로 짧은 산모, 질내 태아파이버로넥틴(fetal fibronectin)이 양성인 산모의 다른 위험 인자를 가진 산모 세 군을 모두 포함하여 모집대상이 균일하지 않았다. 이 연구에서는 임신 22-24주부터 34주까지 프로게스테론 200 mg을 질내 투여하였으나 34주 이전의 조산의 빈도가 감소하지 않았음을 보고하여 (15% vs 17%, P =not significant) 기존의 연구들과는 대조를 이루면서 이후 상당한 논쟁을 불러일으켰다.¹⁴⁻¹⁶

2. 프로게스테론의 작용 기전

임신 중 프로게스테론이 조산을 예방하는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나 직접적인 자궁 이완보다는 항염증작용에 의한 자궁목 소실 억제가 주요 기전 중 하나로 추정되고 있다.¹⁷⁻¹⁹ 프로게스테론 제제는 천연 또는 합성 프로게스테론 제제로 나뉘며 경구, 경피, 근육, 질 삽입(정 또는 겔) 등 여러 투여 경로가 있고 혈중 농도는 종류, 투여 용량, 경로 등에 따라 달라진다. 현재 조산 예방에 사용되는 프로게스테론은 합성 주사 제제인 17-OHP-C와 겔 또는 질정 형태로 되어 있는 미세화 프로게스테론(micronized progesterone) 두 가지다. NICHD 연구에서⁷ 사용된 17-OHP-C는 조산 예방에 사용되는 대표적인 합성 프로게스테론으로서 17-hydroxyprogesterone 유도체이다. 17-OHP-C는 경구로 투여하면 불활성화되나 근육을 하면 장기적으로 작용 하며 일정한 혈청 농도를 유지할 수 있는 장점이 있다. 17-OHP-C는 반감기가 약 7.8일이므로 약동학적으로 1주일에 1회 투여가 적절하다.²⁰ 17-OHP-C는 쌍태임신에서는 조산 예방 효과가 없었는데⁹ 쌍태임신에 대

한 연구 결과 체질량지수가 증가될수록 17-OHP-C의 혈중농도는 낮고, 태아의 수나 초산 또는 경산부에 따른 혈중 17-OHP-C 농도의 차이는 없는 것으로 나타나 17-OHP-C의 혈중농도에 가장 중요한 인자는 체질량지수였다.²¹ 혈중 17-OHP-C의 농도가 특정 역치 이하로 낮은 경우 자연 조산의 빈도가 증가되었다.²² 17-OHP-C에 대한 자연 조산예방의 효과는 산모의 임신 전 체질량지수가 30 kg/m² 미만인 경우에만 효과가 있었고(relative risk [RR], 0.54; 95% confidence interval [CI] 0.43-0.68), 그 이상인 비만 여성에서는 조산예방의 효과가 없었다(RR, 1.55; 95% CI, 0.83-2.89).²³ 17-OHP-C는 투약을 위해 매주 병원에 오거나 가정 간호사를 이용하여 주사를 맞아야 하는 것이 단점인 반면, 복약순응도(compliance)를 확인하기 좋은 장점이 있다. 미세화 프로게스테론은 천연 프로게스테론(natural progesterone)으로 황체와 태반에서 생성되는 프로게스테론과 거의 유사하다. 미세화 프로게스테론은 경구로 투여하면 간에서 대사되어 효능이 감소하고, 전신 부작용이 더 많으며 혈중 농도도 일정하지 않다. 그러나 질로 투여하면 흡수가 빠르고 간 대사를 피할 수 있어 생체 이용률이 높고 자궁에 직접 작용하는 장점이 있으며 혈중에서 고농도로 오래 유지된다.^{20,24,25} 매주 주사를 맞아야 하는 17-OHP-C와는 달리 미세화 프로게스테론은 질정 형태로 자가 삽입이 가능하다는 장점이 있지만, 매일 규칙적인 시간에 삽입을 해야 하는 번거로움 및 복약순응도를 확인하기 어려운 단점이 있다. 미세화 프로게스테론은 특히 자궁경관 길이가 짧은 임신부에서 조산을 감소시키는 효과가 있는데²⁶ 이는 자궁경부 소실 억제와 연관 있는 것으로 추정되며 실험연구에서도 국소적 항염증작용은 두 제제 중 프로게스테론 질제에서만 확인된 바 있다.²⁷

프로게스테론은 투약 시 다양한 전신 부작용이 생길 수 있는데, 기분 변화, 두통, 소화불량, 복통, 변비, 설사, 오심, 구토, 우울, 성욕감퇴, 성교통, 졸음, 유방통, 빈뇨, 다뇨, 피로감, 어지러움, 음부가려움증, 요통, 열, 감기유사 증상, 수면 장애 등이 있다. 2003년 17-OHP-C를 사용한 NICHD 연구에서는 약 50%의 임신부가 적어도 하나 이상의 부작용을 호소하였으나 부작용의 대부분은 주사와 관련된 것들 즉, 통증(35%), 부종(17%), 발적(14%), 가려움증(12%) 및 멍듦(6%)이었다.⁷ 일반적으로 17-OHP-C는 미세화 프로게스테론에 비해 부작용의 빈도가 적은 것으로 알려져 있다. 그러나 미세화 프로게스테론도 질내 투여하면 간 대사를 피할 수 있기 때문에 앞서 언급한 프로게스테론의 전신 부작용의 위험을 현저히 낮출 수 있다.^{28,29} 실제 미세화 프로게스테론을 질내 투여한 임상연구 결과 부작용 발생빈도는 위약군과 차이가 없었고 부작용으로 인해 약을 중단했던 경우도 약 7%로 위약군과 차이가 없었다.^{30,31}

3. 단태임신에서 프로게스테론 임상 연구 요약

1) 자연 조산의 과거력이 있는 임신부들을 대상으로 한 연구

조산 예방에 대한 프로게스테론 임상연구는 조산 과거력이 있는 임신부에서 조산이 재발하는 것을 감소시키고자 시작되었다. 2003년 두 개의 연구가 발표되는데, 하나는 17-OHP-C를 사용한 미국 NICHD MFMU의 연구였고, 다른 하나는 브라질 연구진에 의해서 발표된 천연 미세화 프로게스테론을 사용한 것으로 이 두 연구는 향후 관련 임상 연구들의 시발점이 되었다.^{7,32} 먼저 New England Journal of Medicine (NEJM)에 발표된 미국 Meis 등⁷의 NICHD 연구는 자연 조산의 과거력이 있는 임신부를 대상으로 임신 16-20주부터 36주까지 17-OHP-C 250 mg (N=153) 또는 위약(N=310)을 매주 근주하였다.⁷ 그 결과, 17-OHP-C 투여군에서 37주 미만 조산율이 위약군에 비해 유의하게 낮았고(36.3% vs. 54.9%; RR, 0.66; 95% CI, 0.54-0.81) 35주 및 32주 미만의 조산도 감소하였다고 보고하였다. 또한, 이차 분석에서 과거 조산의 시점에 따른 프로게스테론의 치료 효과가 달라짐을 분석하였는데, 과거의 조산을 했던 임신 주수가 34주 이후였던 경우는 17-OHP-C에 의한 조산 재발 예방 효과가 없었고, 과거의 조산을 했던 임신 주수가 34주 미만인 경우에는 17-OHP-C의 조산 재발 예방 효과가 있었던 것으로 나타났다.³³ 브라질의 Fonseca 등³²의 연구에서는 조산 예방을 위하여 천연 미세화 프로게스테론 질정 100 mg이 사용되었다. 이 연구 대상의 90% 이상은 이전 조산 병력을 가진 고위험 임신부였고, 임신 24주부터 34주까지 프로게스테론 질정을 사용한 결과, 37주 미만 조산율은 프로게스테론 사용군에서 13.8%로 대조군의 28.5% 보다 의미 있게 감소하였고, 34주 미만 조산율도 2.8%로 대조군의 18.6% 보다 현저히 감소함을 확인하였다. Fonseca 등의 연구는 NICHD 연구보다 늦은 시기에 치료를 시작하였고, 조산의 과거력 중에서 만삭 전 조기양막파열에 의한 조산은 연구대상에서 제외하였다는 차이가 있다.

그러나, 2007년 미국의 O'Brien 등³⁴에 의한 프로게스테론 젤을 이용한 임상 연구에서는 자연 조산의 과거력이 있는 659명의 임신부를 대상으로 임신 18-22주부터 임신 37주(또는 분만까지) 프로게스테론 젤 90 mg 또는 위약을 매일 사용한 결과, 두 군간에 조산율, 출생 시 임신 주수, 신생아 예후 등의 차이가 없었다. 2009년 인도의 Majhi 등³⁵은 자연 조산의 과거력이 있는 임신부 200명을 대상으로 임신 20-24주부터 36주까지 프로게스테론 질정을 사용한 결과 치료군에서 37주 이전 조산율의 빈도가 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였음(12% vs. 38%; RR, 0.32; 95% CI, 0.14-0.72)을 확인하였다. 이 연구에서도 이전 임신이 30주 미만의 조산인 경우에 조산 재발 예방 효과가 높아 2003년 NICHD 연구 결과와 마찬가지로 이전 조산의 임신 주수가 짧을수록 프로게스테론에 의

한 이득이 높을 수 있다는 것을 확인해주었다. 2011년 Cetingoz 등³⁶에 의해서 터키에서 진행된 전향적 연구에서도 조산의 과거력이 있는 고위험산모 150명을 대상으로 프로게스테론 질정 100 mg을 임신 24부터 34주까지 투여한 결과, 위약군과 비교하여 37주 이전(40% vs 57.2%, $P<0.05$) 및 34주 이전의 조산(8.8% vs 24.3%, $P<0.05$)의 빈도가 의미 있게 감소한 것으로 나타났다.

이렇듯 2003년 Meis 및 Fonseca 등의 연구를 시작으로 조산의 과거력이 있는 산모에게서 프로게스테론의 조산 예방 효과에 대한 많은 전향적 연구들이 발표되었으며 이를 종합한 코크란 메타 분석의 결과가 2013년 발표되었다³⁷. 이 메타 분석에서는 자연 조산의 과거력이 있는 산모를 대상으로 한 총 11개의 전향적 연구, 1,936명 산모의 결과가 요약되었다. 그 결과, 자연 조산의 과거력을 가진 임신부에서 프로게스테론의 치료는 34주 이전의 조산(RR 0.31, 95% CI 0.14-0.69) 및 37주 이전의 조산의 빈도(RR 0.55, 95% CI 0.42-0.74)를 의미 있게 감소시켰을 뿐만 아니라, 신생아 사망율(RR 0.45, 95% CI 0.27-0.76)도 반 이하로 감소시키는 효과가 있는 것으로 나타났다. 총 11개의 전향적 연구 중에서 17-OHP-C 근주형태가 사용한 연구가 4개, 프로게스테론 질정을 사용한 연구가 5개, 경구형 프로게스테론을 사용한 연구는 2개가 분석되었다. 프로게스테론의 조산 예방 효과에 대해서는 근주와 질정 투여 두 가지 방법에 따른 차이는 없는 것으로 분석되었으나, 단 경구형 프로게스테론을 사용한 경우 37주 이전 조산 및 신생아 사망을 감소 효과가 없는 것으로 나타났다. 각각의 전향적 연구에서 사용된 프로게스테론의 용량도 다양하여 17-OHP-C 근주의 경우 200 mg 또는 250 mg이 사용되었으며, 프로게스테론 질정의 경우에는 100 mg, 200 mg, 400 mg이 사용되었다. 또한 치료 시작시기와 치료 종결 시점도 다양하게 연구되었다.

2) 짧은 자궁경관의 길이를 가진 임신부에서의 연구

자궁경관의 길이가 짧은 임신부를 대상으로 한 대규모 전향적 연구는 영국의 Fetal Medicine Foundation을 중심으로 2007년 Fonseca 등⁸에 의해 처음 보고되었다. 이 연구에서는 임신 20-25주에 자궁경관의 길이가 1.5 cm 미만인 250명을 대상으로 임신 24주부터 34주까지 프로게스테론 질정 200 mg (Utrogestan[®]) 또는 위약을 투여하였으며 그 결과 프로게스테론 치료군에서 34주 미만의 조산이 44% 감소한 것으로 보고되었다(19.2% vs. 34.4%; RR, 0.56; 95% CI, 0.36-0.86).⁸ 같은 해 미국의 DeFranco 등은 프로게스테론 젤을 투여한 O'Brien 등³⁴의 연구 결과로 이차 분석한 결과 한 번 이상의 자연조산의 과거력이 있으면서 임신 18-22주 자궁경관의 길이가 1.5 cm 미만인 경우 프로게스테론 치료군이 대조군에 비해 32주 이전 조산 발생이 유의하게 적었고(0% vs. 29.6%, $P=0.014$), 신생아중환자실 입원율(15.8% vs. 51.9%, $P=0.016$)

및 입원기간(1.1 vs. 16.5 days, $P=0.013$)도 유의하게 감소함을 확인하였다.³⁸

2011년 자궁경관이 짧은 산모에서 프로게스테론 치료의 유용성에 대하여 10개의 국가, 44개의 센터가 참여한 다기관 이중 맹검 연구결과(PREGNANT trial)가 미국의 Hassan 등³⁹에 의해 발표되었다. 이 연구는 임신 19주부터 24주까지 자궁경관의 길이가 10-20 mm였던 465명을 대상으로, 프로게스테론 겔(Crinone[®] 8%, containing 90 mg progesterone) 또는 위약을 37주까지 사용하였고, 그 결과 프로게스테론 치료군에서 33주 이전 조산(8.9% vs. 16.1%; RR, 0.55; 95% CI, 0.33-0.92), 28주(5.1% vs. 10.3%; RR, 0.50; 95% CI, 0.25-0.97; $P=0.04$) 및 35주 이전의 조산이(14.5% vs. 23.3%; RR, 0.62; 95% CI, 0.42-0.92; $P=0.02$) 각각 의미 있게 감소하였을 뿐만 아니라 신생아호흡곤란증후군(3.0% vs. 7.6%; RR, 0.39; 95% CI, 0.17-0.92; $P=0.03$), 신생아이환 또는 사망의 빈도도(7.7% vs. 13.5%; RR, 0.57; 95% CI, 0.33-0.99; $P=0.04$) 유의한 감소를 보였다.³⁹

자궁경관의 길이가 짧은 군에서 17-OHP-C주사제를 사용한 미국의 NICHD 연구 결과가 2012년 Grobman 등⁴⁰에 의해서 발표되었다. 이 연구는 임신 16주에서 22주 사이 자궁경관의 길이가 3 cm 미만으로 짧아진 단태 임신부 657명을 대상으로 17-OHP-C를 36주까지 1주 간격으로 근주하였다. 그 결과, 치료군에서($N=327$) 위약군($N=330$)에 비하여 37주 이전의 조산(25.1% vs. 24.2%; RR 1.03; 95% CI, 0.79-1.35) 및 신생아의 불량한 예후(7.0% vs. 9.1%; RR 0.77; 95% CI 0.46-1.30)를 감소시키지 못하는 것으로 나타나 기존의 프로게스테론 질내 투여 연구 결과들과는 대조를 이루었다. 2015년 프랑스의 Winer 등⁴¹의 연구에서도 자궁경관의 길이가 2.5 cm 미만으로 짧으면서 조산의 위험인자(조산의 과거력, 자궁경부에 대한 수술, 자궁 기형, Diethylstilbestrol 노출력)를 가지고 있는 임신부 105명을 대상으로 17-OHP-C (500 mg) 치료는 34주 이전 조산(24% vs. 30%, $P=0.51$) 또는 37주 이전 조산(45% vs. 44%, $P>0.99$)을 감소시키지 못한 것으로 interim analysis를 통하여 보고되었다. 사실 이 연구는 환자의 무작위 배정 시점이 20주부터 31주까지 넓게 분포한 단점이 있음에도 불구하고, 연구진들은 대상군에서 17-OHP-C는 조산에 대한 예방 효과가 없다고 결론 짓고 연구를 중단하였다.

지금까지 연구들을 종합하면 자궁경관이 짧아진 단태 임신의 경우 프로게스테론 질내 투여는 조산의 위험도를 감소시키나, 17-OHP-C 근주 치료는 조산을 감소시켰다는 증거는 밝혀지지 않았다고 정리할 수 있다. 한편, 자궁경관의 길이가 짧아진 경우에 대한 프로게스테론 질내 치료에 대한 가장 최신의 메타분석의 결과가 2016년 Romero 등⁴²에 의해 발표되었다. 이 분석에서는 같은 해 영국에서 발표한 OPPTIMUM 연구 결과를 포함하여 기존의 모든

연구 결과를 종합하였는데(5개의 임상 연구, 974명의 산모 대상) 그 결과 자궁경관의 길이가 2.5 cm 미만으로 짧아진 경우에 프로게스테론 질내 치료 투여로 34주 미만의 조산(18.1% vs. 27.5%; RR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.83) 및 신생아 이환(RR, 0.59; 95% CI, 0.38-0.91)의 빈도를 의미 있게 감소시키는 것으로 보고하였다.

4. 다태 임신부에 대한 임상연구

1) 쌍태 임신부를 대상으로 한 연구(unselected twin pregnancy)

쌍태임신은 자체가 조산의 위험인자로 프로게스테론을 이용한 조산 예방 임상 연구가 17-OHP-C, 미세화 프로게스테론 겔 및 질정 형태 모두 시행되었으나 어떤 제제도 조산을 감소시키지 못했다.^{9,30,31} 2007년 Rouse 등⁹은 쌍태 임신에서 프로게스테론 치료에 대한 미국 NICHD MFMU 연구 결과를 발표하였다. 14개의 기관이 참여, 661명으로 대상으로 한 이 연구에서는 쌍태임신을 대상으로 임신 16-20주부터 임신 35주까지 일주일 간격으로 17-OHP-C 250 mg 또는 위약을 근주하였다. 그 결과 프로게스테론 치료군과 위약군 사이에 35주 이전의 조산 또는 태아사망의 빈도가 차이가 없었다(41.5% vs. 37.3%; RR, 1.1; 95% CI, 0.9-1.3). 2011년 네덜란드에서 다태임신부 671명을 대상으로 시행된 대규모 임상연구에서도 17-OHP-C 250 mg투여는 조산 빈도를 감소시키지 않았다.⁴³ 2011년 Coombs 등⁴⁴은 이용모막성 쌍태임신부만을 대상으로 같은 연구를 진행하였으나 마찬가지로 조산을 비롯한 주산기 결과는 차이가 없었다.

2009년 Norman 등³⁰은 영국에서 시행된 쌍태 임신부에서 미세화 프로게스테론 치료에 대한 연구결과를 발표하였다. STOPPIT (STudy Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Twins) 라고 불리는 이 연구는 총 500명의 쌍태임신을 대상으로 임신 24주부터 34주까지 프로게스테론 겔 90 mg 또는 위약을 매일 사용하였다. 그 결과, 34주 이전의 자궁내 사망 또는 조산의 빈도가 프로게스테론 투여군에서는 24.7%, 위약군에서는 19.4%로 두 군간의 치료 효과의 차이는 없어 결론적으로 프로게스테론 겔 치료는 쌍태임신에서 조산을 예방하지 못한다고 하였다. 2011년 덴마크의 Rode 등³¹은 프로게스테론 질내 페사리 200 mg를 이용한 PREDICT (prevention of preterm delivery in twin gestations)연구 결과를 발표하였다. 덴마크와 오스트리아의 17개 기관에서 임신 20주에서 24주 미만의 쌍태임신부 677명을 대상으로 34주까지 프로게스테론 질정과 위약을 투여하여 34주 이전의 조산과 산모 및 신생아 합병증, 출생 18개월까지 신생아의 발달 상태를 확인한 결과 조산과 합병증 모두 차이가 없었다. 2013년 Serra 등⁴⁵은 프로게스테론 질정 용량을 400 mg으로 증량한 연구 결과를 발표하였다. 쌍태임신 294명을 대상으로 임신 20주부터 34주

까지 위약군, 200 mg투여군, 400 mg투여군으로 나누어 질정을 사용하고 37주 이전 조산율을 비교한 결과 세 군에서 조산율은 각각 49.0%, 49.5%, 45.4%로 차이가 없었다. 2015년 Schuit 등⁴⁶은 당시까지 보고된 쌍태임신에서 프로게스테론 투여에 대한 13개의 전향적 임상연구의 메타 분석 결과 쌍태임신에서 예방적 목적으로 프로게스테론을 사용하는 것은 어떤 제제에서도 조산 예방 효과가 없으며, 17-OHP-C 투여의 경우 자궁경관길이가 25 mm보다 길었던 쌍태임신에서 오히려 불량한 주산기 예후를 증가시켰다고(OR 2.1; 95% CI 1.9-2.2) 보고했다.⁴⁶ Schuit 등⁴⁷의 메타 분석 메타분석에서도 쌍태임신에서 17-OHP-C의 예방적 투여는 주의가 필요함을 환기시켰다.

반면, 최근 Awwad 등⁴⁸은 쌍태임신부에서 17-OHP-C 투여로 신생아 예후가 향상된다는 연구를 발표하였다. 임신 16-20주의 288명 쌍태임신부에게 17-OHP-C 250 mg을 근주하고 위약군과 비교하였을 때 조산의 빈도는 약 61%로 차이가 없었으나 전반적인 신생아 이환이 약 47% 감소하고(OR 0.53; 95% CI 0.31-0.90) 1,500 g미만의 극소 저체중출생아 빈도가 투약군 7.6%로 위약군 14.3%에 비해 의미 있게 감소하였다.

2) 자궁경관 길이가 짧은 쌍태 임신

쌍태 임신에서도 짧은 자궁경관길이는 강력한 조산 예측인자이다.⁴⁹⁻⁵¹ 그러나, 대상 환자의 빈도가 낮아 임상연구에 필요한 대규모 피험자 모집이 어렵고 단일용모막 쌍둥이가 포함되는 경우 단일용모막 특유의 합병증 발생과 조산의 위험도가 높아지므로 잘 설계된 전향적 무작위 임상연구가 어렵고 결과를 도출하기가 쉽지 않다.⁵² 따라서, 이와 관련된 임상 연구가 부족하고 조산 예방 효과가 입증된 치료가 없다. 과거 발표된 소규모 하급집단 분석 결과(subgroup analysis)에서는 짧은 자궁경관길이를 보이는 쌍태임신에서 프로게스테론 치료는 조산을 감소시키지 못했다.^{8,36,43,53} 그러나, 최근 발표된 비교적 큰 규모의 임상 연구와 메타분석 결과는 질내 프로게스테론이 자궁목 길이가 짧은 쌍태임신에서 이득이 있다고 보고되고 있다.^{26,46,54,55}

2012년 Romero 등²⁶은 메타분석에서 프로게스테론 질정이 자궁경관 길이가 짧은 쌍태임신에서 비록 조산 자체를 감소시키지는 못했지만 신생아 이환율과 사망률을 유의하게 감소시키는(RR 0.56; 95% CI 0.30-0.97) 것으로 보고했다. 이후 2015년 Schuit 등⁴⁶의 메타분석에서도 비슷한 결과를 확인하였다. 2015년 Brizot 등⁵⁴은 프로게스테론 질정 200 mg 투여에 대한 연구참여자 중 자궁경관길이가 25 mm 미만으로 짧은 산모 35명의 분석에서 프로게스테론 치료군에서 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중아 빈도가 감소하는 것(OR 0.17; 95% CI 0.03-0.85)을 보고하였다. 최근 2016년 이집트의 El-refaie 등⁵⁵은 비교적 큰 규모 프로게스테론

임상 연구를 발표했다. 자궁경관길이가 20-25 mm인 이용모막성 쌍태임신부를 대상으로 프로게스테론 질정을 400 mg으로 증량하여 투약한 결과 32주 이전 조산(OR 0.326; 95% CI 0.163-0.653; $P=0.002$)과 34주 이전 조산(OR 0.489; 95% CI 0.286-0.836; $P=0.010$)이 유의하게 감소하였다. 특히, 이 연구는 이용모막성 쌍둥이만을 대상으로 균일한 집단을 모집하였다는데 의의가 있다.

17-OHP-C는 자궁경관길이가 짧은 쌍태임신에서는 조산을 감소시키지 못하는 것으로 보고되었다.^{46,56} Senat 등⁵⁶은 임신 후기인 임신 24주 이후에 자궁경관길이가 짧은 쌍태임신부를 대상으로 17-OHP-C의 용량을 두 배로 증량하여 확인하고자 하였다. 24주에서 32주 사이의 자궁경관길이가 25 mm 미만으로 짧은 쌍태임신부 165명을 대상으로 17-OHP-C 500 mg을 일주일에 2회로 나누어 주사하여 대조군과 조산 발생을 비교하였는데 32주 이전 조산이 17-OHP-C 투여군에서 오히려 증가하였다(RR 2.41; 95% CI 1.18-5.31). 메타분석 결과에서는 자궁경관길이가 짧은 쌍태임신부에서 17-OHP-C 투여는 대조군과 비교하여 불량한 주산기 결과빈도 차이가 없었다(RR, 1.6; 95% CI 0.67-3.7).⁴⁶

3) 삼태아 이상의 다태임신에 대한 연구

2009년 Caritis 등⁵⁷은 삼태임신에서 프로게스테론 치료에 대한 미국 NICHD MFMU 연구결과를 발표하였다. 총 134명을 대상으로 하여 임신 16-20주부터 임신 35주까지 일주일 간격으로 17-OHP-C 250 mg 또는 위약을 근주한 결과 35주 이전의 조산의 빈도는 각각 83%, 84%로 차이가 없었다. 2010년 Combs 등⁵⁸은 51명의 삼태임신을 대상으로 17-OHP-C를 투약한 결과 주산기예후는 향상되지 않고 오히려 임신 중기 태아의 유산 및 사산이 증가하였다고 보고했다. 다태임신부를 대상으로 한 프로게스테론 임상 연구 중 삼태임신이 일부 포함되어 있는 연구들에서 모두 조산 예방의 효과는 없었다.^{43,59}

5. 조기진통 억제 후 유지요법(Maintenance therapy after arrested preterm labor)

프로게스테론의 자궁 평활근에 대한 이완 효과를 고려하면 조기진통의 경우에도 프로게스테론의 치료가 도움이 될 수 있을 거라는 이론적 근거를 갖기에는 충분하다고 하겠다. 실제로 프로게스테론을 조기진통의 산모에서 사용에 대한 연구들은 2007년부터 지금까지 꾸준히 발표되고 있는데 이 대상군들은 주로 조기진통이 조절되고 난 후 즉, 유지요법을 위한 프로게스테론 추가 치료가 과연 임신 시간을 연장하는 데 효과가 있는지를 평가하였다. 먼저 초기의 연구인 2007년 이탈리아의 Facchinetti 등¹⁷은 조기진통이 조절되고 난 후 17-OHP-C를 사용한 경우 위약군에 비하여 자궁경관의 길이가 의미 있게 길었음을 보고하였다. 그러나 이 연구의

전체 대상군은 17-OHP-C 투여군 30명, 위약군 30명에 불과한 것이었다. 이어 2008년 이란에서 조기진통이 조절 후 유지요법으로 34주까지 프로게스테론 400 mg 질정 투여 연구를 발표하였는데 투입군(N=37)에서 위약군(N=33)에 비하여 의미 있게 분만 주수가(36.7주 vs. 34.5주) 연장되었으나 전체 연구대상자의 수가 적은 단점이 있다.⁶⁰

이후 2010년, 2012년에 각각 이란과 프랑스에서 진행된 더 많은 환자를 대상으로 한 연구에서는 조기진통의 조절 후 유지요법의 목적의 프로게스테론의 사용은 조산을 감소시키지 못하는 것으로 나타났다. Shrirami 등⁶¹의 연구에서는 프로게스테론 200 mg 질정 사용군(N=86)이 위약군(N=87)에 비하여 34주 이전 조산(11% vs. 10%) 또는 37주 이전 조산(41% vs. 54%)은 차이가 없었다. Rosenberg 등⁶²의 연구에서는 17-OHP-C 500 mg을 매주 근주한 군에서(N=94)에서 치료를 하지 않은 군(N=94)에 비하여 32주, 34주, 37주 조산의 차이가 전혀 없었다. 이후 2014년도에 연구 대상자의 수가 적지만, 유지요법의 목적의 프로게스테론이 효과가 있다는 몇 가지 연구 결과가 발표되기도 하였으나, 전체적으로 대상자의 수가 적은 제한점이 지속되었다.^{63,64} 이러한 배경 하에 지금까지 유지요법의 목적의 프로게스테론의 효과에 대한 가장 많은 환자들을 대상으로 한 연구 결과가 2015년 British Journal of Obstetrics & Gynecology에 발표되었는데 그 결과, 프로게스테론 200 mg 질정 치료 군(N=197)은 위약군(N=188)에 비하여 37주 이전 조산의 빈도에서 차이를 보이지 않았을 뿐만 아니라(치료군 55% vs. 위약군 35.5%, $P=\text{not significant}$) 오히려 프로게스테론 질정 투여군에서 34주 이전 조산의 빈도가 20.3%로 위약군의 12.4%에 비하여 의미 있게 증가하는 결과가 나타났다. 따라서 이 연구는 조기 종료되었다.⁶⁵

이렇듯 유지요법의 목적의 프로게스테론이 효과에 대한 연구결과들이 다양하게 보고된 가운데, 2015년 17-OHP-C 근주치료와 프로게스테론 질정 치료 각각의 조기진통의 조절 후 유지요법의 효과에 대한 메타분석결과가 발표되었다.^{66,67} 먼저, 17-OHP-C 근주 치료의 경우 5개의 기존 연구, 총 426명을 대상으로 종합하여 메타분석한 결과, 17-OHP-C 근주 치료는 분만 주수를 약 2.3주 정도 연장시켰지만, 결국 34주 이전 또는 37주 이전 조산을 전혀 감소시키지 못하였고 신생아 예후를 향상시키지 못한 것으로 나타났다.⁶⁶ 한편, 프로게스테론 질정제에 대한 메타분석에서는 정지기(latency)의 향상뿐만 아니라, 37주 이전의 조산을 감소시키는 효과가 있는 것으로 분석되었으나, 이는 각각 368명과 298명을 대상으로 이루어진 분석이고 기존 연구들의 질적 수준이 높지 않은 점을 고려하여, 저자들도 이러한 메타 분석의 결과가 조기진통 산모에 대한 기존의 치료 방침의 변화를 권장하지 않는다고 결론지었다.⁶⁷ 따라서 이에 대해서는 많은 환자수를 대상으로 한 무

작위 전향적 연구가 필요한 상태이며 현재는 조기진통의 조절 후 유지요법의 목적으로 프로게스테론의 사용은 적응증이 되지 않는다.⁶⁸

최근 2016년 Palacio 등⁶⁹이 보고한 약 265명의 산모를 대상으로 한 무작위 다기관, 이중 맹검 연구 결과에서도 조기진통의 조절 후 프로게스테론 200 mg의 질정을 사용한 경우, 34주 이전 조산(7.1% vs. 7.6%, $P=0.91$) 및 37주 이전 조산(28.6% vs. 22.0%, $P=0.22$)의 빈도는 위약군과 비교하여 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 결론적으로 현재까지의 임상 연구 결과들을 종합할 때, 조기진통의 조절 후 유지요법의 목적으로 프로게스테론 사용은 권장되지 않는다.

6. 주사제와 질정제의 비교 임상 연구

현재, 17-OHP-C는 미국 FDA로부터 조산 과거력이 있는 고위험 산모에서 조산 예방 목적으로 사용하는 것이 승인되었으며 미세화 프로게스테론은 off-label로 사용되고 있으나 이러한 사실이 17-OHP-C가 조산예방에 더 우수하다는 것을 의미하는 것은 아니다. 예로, 17-OHP-C는 자궁경관이 짧은 단태 임신부에서는 조산 예방 효과가 입증되지 않았고,^{40,41} 쌍태임신에서 사용은 오히려 조산 위험성 증가와 연관되어 있다고 발표되었다.⁴⁶ 두 가지 제제의 조산 예방 효과를 비교한 논문들은 많지 않다. 2013년 Maher 등⁷⁰은 고위험 단태임신부 518명을 대상으로 17-OHP-C 250 mg과 프로게스테론 질정 200 mg의 조산 예방 효과를 비교한 임상 연구를 보고하였는데, 프로게스테론 질정군에서 34주 이전 조산 빈도가 16.6%로 17-OHP-C 군 25.7%에 비해 감소하였다(OR 0.58; 95%CI 0.37-0.89). 2013년 El-Gharib 등⁷¹은 자연조산의 과거력이 있으면서 임신 20-24주 사이 자궁경관의 길이가 15 mm 이상이었던 단태 임신부 160명을 대상으로 프로게스테론 200 mg 질정을 매일 사용한 군과 근주 형태의 100 mg progesterone을 3일에 한 번씩 투여한 군을 비교한 결과, 37주 이전의 조산의 빈도가 두 군간의 차이가 없다고 보고하였다(질정군: 20% vs. 주사군: 27.5%, $P=0.265$). 2016년 Elimian 등⁷²은 무작위 전향적 연구를 통하여, 자연 조산의 과거력이 있던 단태임신부를 대상으로 하여 프로게스테론 질정을 200 mg 투여군($N=79$)과 17-OHP-C 250 mg 근주 투여군($N=66$)을 비교하였는데 37주 이전의 조산율이 각각 43.9%와 37.9%로 두 군간의 차이가 없었음($P=0.50$)을 보고하였다. 같은 해 Pirjani 등⁷³은 임신 16주에서 24주 사이 자궁경관의 길이가 2.5 cm 미만으로 짧아진 304명의 단태 임신부를 대상으로 하여 프로게스테론 질정을 400 mg 매일 투여한 군과, 17-OHP-C 250 mg을 일 주 간격으로 근주 투여한 두 군을 비교한 결과, 조산율이 각각 10.4%와 14%로 두 군간의 차이가 없었음을 보고하였다.

최근 조산의 과거력이 있는 산모에게 17-OHP-C 250 mg과 프로게스테론 질내 투여를 비교한 메타분석 결과(3개의 연구 결과, 680명 임신부 대상)가 발표되었는데, 프로게스테론 질내 투여가 17-OHP-C근주치료에 비하여 34주 이전 조산의 빈도가 감소되는 것으로 분석되었지만, 37주 또는 28주 이전 조산에는 차이를 보이지 않았으며 전반적으로 발표된 연구들의 질적 수준이 높지 않기 때문에 증거의 수준은 낮은 것으로 보고되었다.⁷⁴ 따라서 앞으로 조산의 과거력이 있는 산모뿐만 아니라, 자궁경관의 길이가 짧은 군에서 어떠한 프로게스테론 제제를 사용하는 것이 더 우월한 것인지에 대해서는 잘 계획된 다기관 무작위 연구가 필요하다고 할 수 있다.

7. 프로게스테론의 장기적 안정성

프로게스테론 제제는 임신 제 1삼분기에 사용하여도 태아 기형 유발과 연관성이 없는 것으로 보고되고 있다.^{75,76} 장기적 추적관찰에 대한 보고들에서도 태아에 대한 안전성은 확인되었다. 17-OHP-C를 사용한 NICHD의 연구에서 유산과 사산의 위험이 프로게스테론 사용군에서 대조군에 비해 약간 증가하였으나 통계적 의미는 없었다.⁷⁷ 또한 생존아를 30-64개월 후까지 추적 관찰한 연구에서 기형, 발달, 언어, 운동 등도 유의한 차이가 없었다.¹⁰ 프로게스테론 질정 200 mg을 투약한 PREDICT 연구에 참여한 산모에서 태어난 아이들을 3-6세까지 추적 관찰한 결과 발달 및 건강 상태에 차이는 없었으며,⁷⁸ 프로게스테론 겔 90 mg을 투약한 STOPPIT 연구에 참여한 산모에서 태어난 아이들을 6-8년간 더 장기간 추적 관찰한 결과에서도 자궁내 프로게스테론의 노출은 아이의 신경학적 발달 및 건강 상태에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다.⁷⁹

결론

결론적으로 프로게스테론 치료는 조산예방에 효과적이다. 그러나 그 효과는 프로게스테론의 종류, 투여 경로, 용량 그리고 적응증에 따라 달라지며 현재까지의 연구 결과를 요약하면 아래와 같다.

1) 이전에 조기진통 또는 조기양막파열의 자연조산 과거력이 있는 단태 임신부의 경우에는 17-OHP-C 근주 (매주 250 mg) 또는 미세화 프로게스테론 질정(매일 100 또는 200 mg) 치료가 조산예방에 효과적이다. 미세화 프로게스테론 겔 또는 경구 투여의 조산 예방 효과는 아직 근거가 부족하다.

2) 임신 중기 이후에 자궁경관 길이가 25 mm 미만으로 짧은 단태 임신부의 경우에는 미세화 프로게스테론 질정 (매일 100 또는

200 mg) 또는 겔 (매일 90 mg) 치료가 조산예방에 효과적이다. 17-OHP-C 군주의 조산예방 효과는 근거가 부족하다.

3) 쌍태임신에서 17-OHP-C 군주, 미세화 프로게스테론 질정 및 겔 치료는 조산예방 효과에 대한 효과가 없었다.

4) 아직 조기진통 억제 후 유지요법으로서의 프로게스테론의 효과에 대한 근거는 충분하지 않다.

5) 조산예방 효과 또는 부작용 면에서 어떤 프로게스테론 치료법이 다른 치료법에 비해 더 나은지에 대한 근거는 아직 없고, 향후 추가적인 연구가 필요하다.

현재 대한모체태아의학회 조산연구회에서는 “조산 위험이 있는 임신부를 대상으로 조산을 예방하기 위한 프로게스테론 사용에 있어 군주와 질투여의 효과를 비교, 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 연구자주도 임상시험(A multicenter, randomized, open-label, investigator initiated trial of vaginal compared with intramuscular progesterone for prevention of preterm birth in high risk pregnant women: VICTORIA study)”을 2015년부터 시작하였다. 본 임상시험의 목적은 17-OHP-C 군주 치료군과 미세화 프로게스테론 질정 치료군의 37주 미만의 분만을 비교하고, 34주 미만 분만을, 28주 미만 분만을, 신생아의 결과, 신생아와 산모의 합병증, 순응도, 진료비용, 치료 선호도 및 이상반응, 안전성 등을 비교하는 것이다. 연구 대상자는 이전 자연 조산의 과거력이 있거나 혹은 자궁경관 길이가 25 mm 미만으로 짧은 임신부로 하며, 임신 16-22주에 1:1로 무작위 배정되어 질식 프로게스테론 200 mg/day (시험군) 또는 군주 프로게스테론 250 mg/mL/week (대조군)을 36주 6일 또는 조기양막파수가 발생하는 시기까지 투약한다. 전국의 24개 대학병원이 참여하고, 전체 360명의 임신부를 대상으로 한다. 본 임상시험은 국내 산과 영역에서는 첫 번째 다기관 연구자주도 무작위 배정 연구라는 점에서 매우 중요한 의미를 가지며, 조산 예방 및 치료기술 발전에 큰 획을 그을 수 있을 것으로 기대한다.

References

- 1) Korea Statistics. Korean statistical information service. <http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList>
- 2) Allen WM, Wintersteiner O. Crystalline progestin. *Science* 1934;80:190-1.
- 3) Csapo AI, Pinto-Dantas CA. The effect of progesterone on the human uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965;54:1069-76.
- 4) Hall NR. What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:235-46, ix-x.
- 5) Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293:675-80.
- 6) Yemini M, Borenstein R, Dreazen E, Aelman Z, Mogilner BM, Kessler I, et al. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:574-7.
- 7) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
- 8) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *New Engl J Med* 2007;357:462-9.
- 9) Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
- 10) Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110:865-72.
- 11) ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;112:963-5.
- 12) Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-86.
- 13) Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016;387:2106-16.
- 14) Mol BW, Daly M, Dodd JM. Progestogens and preterm birth--not the hoped for panacea? *Lancet* 2016;387:2066-8.
- 15) Papoutsis D, Antonakou A. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth. *Lancet* 2016;388:1159.
- 16) O'Brien JM. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth. *Lancet* 2016;388:1159-60.
- 17) Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:453.e1-4; discussion 21.
- 18) O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, et al. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:653-9.
- 19) Nold C, Maubert M, Anton L, Yellon S, Elovitz MA. Prevention of preterm birth by progestational agents: what are the molecular mechanisms? *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:223.e1-7.
- 20) How HY, Sibai BM. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:55-64.
- 21) Caritis SN, Sharma S, Venkataramanan R, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Pharmacokinetics of 17-hydroxyprogesterone caproate in multifetal gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:40.e1-8.

- 22) Caritis SN, Venkataramanan R, Thom E, Harper M, Klebanoff MA, Sorokin Y, et al. Relationship between 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:128.e1-6.
- 23) Heyborne KD, Allshouse AA, Carey JC. Does 17-alpha hydroxyprogesterone caproate prevent recurrent preterm birth in obese women? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:844.e1-6.
- 24) Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, Matteo MG, Cassetta R, Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2000;15 Suppl 1:159-65.
- 25) Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids* 2000;65:645-9.
- 26) Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.e1-e19.
- 27) Furcron AE, Romero R, Plazyo O, Unkel R, Xu Y, Hassan SS, et al. Vaginal progesterone, but not 17alpha-hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:846.e1-e19.
- 28) Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouch L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994;62:485-90.
- 29) Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999;14:1944-8.
- 30) Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
- 31) Rode L, Klein K, Nicolaides K, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:272-80.
- 32) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
- 33) Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1127-31.
- 34) O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
- 35) Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent preterm birth: a randomised trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:493-8.
- 36) Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:423-9.
- 37) Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd004947.
- 38) DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
- 39) Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31.
- 40) Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:390.e1-8.
- 41) Winer N, Bretelle F, Senat MV, Bohec C, Deruelle P, Perrotin F, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:485.e1-e10.
- 42) Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:308-17.
- 43) Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJ, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;118:513-20.
- 44) Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221.e1-e8.
- 45) Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013;120:50-7.
- 46) Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2015;122:27-37.
- 47) Romero R, Conde-Agudelo A. Is 17 α -hydroxyprogesterone caproate

- contraindicated in twin gestations? BJOG 2015;122:6-7.
- 48) Awwad J, Usta IM, Ghazeeri G, Yacoub N, Succar J, Hayek S, et al. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. BJOG 2015;122:71-9.
 - 49) Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1047-53.
 - 50) To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1360-5.
 - 51) Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2010;203:128.e1-12.
 - 52) Romero R. Progesterone to prevent preterm birth in twin gestations: what is the next step forward? BJOG 2013;120:1-4.
 - 53) Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:281-7.
 - 54) Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Krebs VL, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2015;213:82 e1-9.
 - 55) El-refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. Arch Gynecol Obstet 2016;293:61-7.
 - 56) Senat M-V, Porcher R, Winer N, Vayssi re C, Deruelle P, Capelle M, et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2013;208:194.e1-e8.
 - 57) Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2009;113:285-92.
 - 58) Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:248.e1-9.
 - 59) Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. J Perinat Med 2012;40:593-9.
 - 60) Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008;48:58-63.
 - 61) Sharami S, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. Int J Fertil Steril 2010;4:45-20
 - 62) Rozenberg P, Chauveaud A, Deruelle P, Capelle M, Winer N, Desbriere R, et al. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2012;206:206.e1-9.
 - 63) Briery CM, Klauser CK, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. The use of 17-hydroxy progesterone in women with arrested preterm labor: a randomized clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:1892-6.
 - 64) Choudhary M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Faridi MM. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested preterm labor. Int J Gynaecol Obstet 2014;126:60-3.
 - 65) Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hosli I, Fernandez D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. BJOG 2015;122:80-91.
 - 66) Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015;213:16-22.
 - 67) Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015;213:479-87.
 - 68) Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016. Am J Perinatol 2016;33:253-7.
 - 69) Palacio M, Cobo T, Antolin E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. BJOG 2016;123:1990-9.
 - 70) Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M, Bazeed MF. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:215-22.
 - 71) El-Gharib MN, El-Hawary TM. Matched sample comparison of intramuscular versus vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26:716-9.
 - 72) Elimian A, Smith K, Williams M, Knudtson E, Goodman JR, Escobedo MB. A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. Int J Gynaecol Obstet 2016;134:169-72.
 - 73) Pirjani R, Heidari R, Rahimi-Foroushani A, Bayesh S, Esmailzadeh A. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus vaginal progesterone suppository for the prevention of preterm birth in women with a sonographically short cervix: A randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. In press 2016.
 - 74) Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, et al. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol In press 2016.

- 75) Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:141-9.
- 76) Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:906-18.
- 77) Sibai BM, Istwan NB, Palmer B, Stanziano GJ. Pregnancy outcomes of women receiving compounded 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prophylactic prevention of preterm birth 2004 to 2011. *Am J Perinatol* 2012;29:635-42.
- 78) McNamara HC, Wood R, Chalmers J, Marlow N, Norrie J, MacLennan G, et al. STOPPIT baby follow-up study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PloS one* 2015;10:e0122341.
- 79) Vedel C, Larsen H, Holmskov A, Andreasen KR, Uldbjerg N, Ramb J, et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:382-9.