

조산 예방을 위한 프로제스테론 투여

김 영 주 | 이화여자대학교 의과대학 산부인과

Progesterone treatment for the prevention of preterm birth

Young Ju Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Preterm birth (PTB) is defined as birth before 37 completed weeks of gestation, which occurs in approximately 10% of all pregnancies. Prior PTB history and short cervical length (CL) are the most significant predictors of PTB. Prior PTB history can increase the risk of recurrence of PTB more than two-fold in the next pregnancy. A short CL of less than 25 mm as measured by ultrasound between 16 and 24 weeks of gestation has been shown to be the most reliable predictor of an increased risk of PTB. Progesterone is one of the few proven effective methods of preventing PTB in women with a previous history of spontaneous PTB and women with a short CL. Progestins are available in natural micronized or synthetic formulations for intramuscular or vaginal (tablet or gel) administration. Several studies have reported that 17 hydroxyprogesterone caproate injection can prevent recurrent PTB in women with a previous history of PTB. Vaginal micronized natural progesterone has also been shown to be effective in preventing PTB in women with previous PTB history or with a short CL. At present, we are performing a multi-center, randomized trial in Korea (a multicenter, randomized, open-label, investigator-initiated trial of vaginal compared with intramuscular progesterone for the prevention of PTB in high-risk pregnant women: VICTORIA protocol) to compare the efficacy between vaginal progesterone and intramuscular injection of progesterone in women with a previous preterm history or short CL. This study will provide important information to both obstetricians and patients on whether a vaginal or intramuscular regimen is better for prevention of a recurrent PTB.

Key Words: Premature birth; Cervical length; Progesterone; 17 α -hydroxyprogesterone caproate

서론

조산이란 임신 37주 이전의 분만으로 정의되는데 조산으로 태어난 조산아들은 영아 사망의 절반을 차지할 뿐만 아니라 생존자 중에서도 신경계 발달장애, 호흡기계 합병증 등의

이환율이 증가하는 것으로 알려져 있어, 외국에서 뿐만 아니라 우리나라에서도 신생아 사망 및 이환의 주요 원인으로 나타나고 있고 이로 인한 경제적 부담 또한 매우 큰 문제이다. 최근 우리나라의 경우 2003년부터 2012년 사이에 통계청에서 출생 신고서를 통해 집계한 자료에 의하면, 매년 조산율은 꾸준히 증가하여 2012년에는 출생아의 약 15%가 조산아인 것으로 나타났고, 매년 약 5만여 명의 신생아가 조산으로 태어나는 것으로 추정된다. 따라서 조산을 효과적으로 예방하고 치료하는 것이 산과영역에서 매우 중요한 과제가 아닐 수 없다.

현재 사용되고 있는 조산의 예방에 대한 방법에는 프로제스테론 보충요법과 예방적 자궁경관 결찰술이 있는데 이 중

Received: January 10, 2016 **Accepted:** January 27, 2016

Corresponding author: Young Ju Kim
E-mail: kkyj@ewha.ac.kr

© Korean Medical Association

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

에서 프로제스테론 보충요법은 보전적인 방법으로 더욱 널리 사용되고 있다. 프로제스테론의 역할과 기전에 대해선 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 자궁근육세포에서 에스트로겐 수용체를 억제하여 에스트로겐 길항작용을 하고, 옥시토신 수용체를 차단 또는 분해하고, 프로스타글란딘 합성을 억제하고, 염증반응을 억제하는 것으로 알려져 있다[1].

과거의 연구에서는 프로제스테론이 조산의 위험을 예방하는지 여부에 대한 효과를 결론짓기에는 어려움이 있었으나 2000년대 이후에 다양한 무작위 이중맹검연구에서 프로제스테론의 조산예방에 대한 다양한 연구결과가 발표되면서 현재 미국 산부인과학회에서는 자연조산의 과거력이 있는 임신부와 임신 중기에 자궁경부의 길이가 짧은 임신부에게 조산 예방을 위한 프로제스테론의 사용을 권고하고 있다[2,3].

본 연구에서는 조산의 위험요인 및 조기예측인자, 프로제스테론 약제의 작용기전 및 용법, 조산예방 관련 프로제스테론에 대한 연구결과 등을 종합하여 우리나라 임신부에서의 조산 예방을 위한 프로제스테론 치료에 대한 도움을 주고자 한다.

조산의 위험요인 및 조기 예측인자

조산의 위험인자로는 조산 과거력, 짧은 자궁경부길이, 다태임신, 자궁의 기형, 고령임신, 감염질환, 만성질환, 유전적 요인, 흡연 등의 생활요인 등이 있다. 이 중 조산을 예측하는데 있어 가장 중요한 위험인자는 이전의 조산 과거력이다. 전체 임신에서 조산의 발생률은 약 10%이나 이전 조산 과거력이 있는 경우 다음 임신에서의 조산 발생률은 20-50%까지 증가한다. 이전 조산의 임신 주수가 짧을수록 그리고 조산 과거력이 많을수록 조산 재발률이 증가한다[4,5]. 조산의 다른 위험인자로는 짧은 자궁경부의 길이를 들 수 있다.

질식 초음파를 통한 자궁경부길이의 측정은 조산 예측의 가장 좋은 방법 중 하나로서 특별한 합병증이 없고 안전하며, 임신부나 검사자에게 비교적 쉬운 검사이다. 보통의 경우 임신 14-22주에서 자궁경부 길이는 평균 35-40 mm이고 25 mm의 길이는 10%에 해당 된다. 임신 16-24주 사이

에 자궁경부 길이가 25 mm 미만인 경우 임신 35주 이전의 조산위험이 증가하며, 자궁경부 길이가 짧을수록 또 일찍 발생할수록 조산의 위험도는 더 증가한다. 477명의 산모를 대상으로 한 연구에서 Sung 등[6]은 위와 같은 사실을 재확인했다. 따라서 지금까지 알려진 조산의 조기예측인자로는 이전 조산의 과거력과 짧은 자궁경부의 길이가 될 수 있겠다.

프로제스테론 약제의 전반적인 설명

프로제스테론의 역할과 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나 여러 연구에 따르면 옥시토신 수용체의 유전자를 활성화 시키며 자궁근육세포에서 에스트로겐 수용체를 억제하여 에스트로겐에 대한 길항작용을 하고 프로스타글란딘의 합성과 염증과 관련된 사이토카인의 생성을 감소시키는 등 여러 가지 작용기전이 알려져 있다[7-9].

조산 예방 목적으로 사용되는 프로제스테론은 합성 프로제스테론인 17- α hydroxyprogesterone caproate (17OHP)와 천연 프로제스테론인 메세화 프로제스테론의 두 종류가 있다. 17OHP는 합성 프로제스테론으로서 17 hydroxyprogesterone 유도체이다. 17OHP는 경구로 투여하면 불활성화되나 근육을 하면 장기적으로 작용을 하며 일정한 혈청 농도를 유지할 수 있다. 17OHP는 반감기가 약 7.8일 이므로 약동학적으로 1주일에 1회 투여가 적정하다.

미세화 프로제스테론은 천연 프로제스테론 제제여서 황체와 태반에서 생성되는 프로제스테론과 거의 유사하다. 프로제스테론은 경구로 투여하면 간에서 대사가 되어 효능이 떨어지고, 부작용이 더 많으며 혈중 농도도 일정하지 않다. 그러나 질로 투여하면 간 대사를 피할 수 있는 장점이 있고, 빠른 흡수, 높은 생체이용률, 그리고 자궁에 직접 작용할 수 있다는 장점이 있고, 혈청에서도 고농도로 오래 유지된다[1,10,11]. 질식 미세화 프로제스테론은 질정과 젤 두 가지 형태로 사용 가능하다. 프로제스테론 젤은 전용 기구를 사용하여 질 내 투여하고 보통의 경우 매일 100 mg이나 200 mg을 사용한다. 프로제스테론 질정은 손을 깨끗이 씻거나 장갑을 끼고 매일 취침 전에 질 입구에 질정을 위치시키고 손가

락 두 마디 정도 질 안쪽으로 밀어 넣는다.

산모 및 태아에 대한 안전성과 부작용을 살펴보면 임신 제1 삼분기에 프로제스테론 사용 후 여아의 남성화, 심기형, 뇌기형 등이 보고된 바가 있다[12]. 그러나 대규모 연구에서는 임신 중 프로제스테론 사용과 태아기형의 명백한 연관성을 찾지 못하였다[13]. 미국 식품의약국에서는 천연 미세화 프로제스테론 제제를 임신 중 약물복용 카테고리 B로 분류하고 있다. 2011년 미국 식품의약국에서는 17OHPC 제제인 Makena (KV Pharmaceutical, St. Louis, MO, USA)를 조산예방 목적으로 임신부에게 사용하는 것을 승인하였다.

프로제스테론은 기분변화, 두통, 소화불량, 복통, 변비, 설사, 오심, 구토, 우울, 성욕감퇴, 성교통, 졸음, 유방통, 빈뇨, 다뇨, 피로감, 어지러움, 음부 가려움증, 요통, 열, 감기 유사 증상, 수면장애 등 다양한 전신 부작용이 생길 수 있다. 합성 프로제스테론인 17OHPC는 천연 미세화 프로제스테론에 비해 부작용의 빈도가 낮다. 하지만 천연 미세화 프로제스테론을 질정으로 투여하면 간 대사를 피할 수 있기 때문에 앞서 언급한 프로제스테론의 전신 부작용의 위험을 현저히 낮출 수 있다. 17OHPC를 사용한 연구에서 대부분의 부작용은 주사와 관련된 것들 즉, 통증, 부종, 발적, 가려움증 및 멍들이었고, 일부에서는 오심, 구토 등의 전신 증상이 있었다. 천연 미세화 프로제스테론을 사용한 연구에서는 전신 부작용은 없었고, 질 분비물의 증가가 주요 부작용이었다.

적응증에 따른 기존 결과의 요약

조산의 예방을 위한 대표적인 적응증으로는 조산의 과거력과 짧은 자궁경부의 길이를 들 수 있다. 먼저 조산의 과거력이 있는 임신부를 대상으로 한 연구에 대하여 살펴보면 Meis 등[14]의 무작위 이중맹검 연구에서는 이전 자연조산 과거력이 있는 임신부를 대상으로 임신 16-20주부터 36주까지 17OHPC 250 mg 또는 위약을 1주일 간격으로 근주하였다. 이 연구에서 치료군이 위약군에 비해 임신 37주, 35주 및 32주 미만의 조산율이 각각 낮았다. 한편, 연구의 2차 분석에서 이전에 임신 34주 이후에 조산한 경우에는 17OHPC

의 조산 재발 예방효과가 없었고, 이전에 임신 34주 미만에 조산한 경우에만 17OHPC의 조산 재발 예방효과가 있었던 것으로 나타났다[15]. Saghabi 등[16]의 무작위 연구에서도 17OHPC 치료군이 대조군에 비해 임신 37주 미만의 조산율이 유의하게 낮았고, 평균 분만주수, 출생체중이 높았다.

한편 da Fonseca 등[17]은 천연 미세화 프로제스테론 질정 100 mg을 사용하여 무작위 이중맹검 연구를 시행하였다. 연구대상의 90% 이상이 조산 과거력을 가진 고위험 임신부였다. 이 연구에서 프로제스테론 치료군의 임신 37주 미만 및 34주 미만의 조산율이 대조군보다 유의하게 낮았다. Majhi 등[18]의 무작위 연구에서도 천연 미세화 프로제스테론 100 mg 질정 치료군의 조산 재발률이 위약군에 비해 낮았다. 이 연구에서도 이전 임신이 30주 미만의 조산인 경우에 조산 재발 예방효과가 더 높은 것으로 나타났다. Cetingoz 등[19]의 무작위 연구에서는 조산 과거력, 쌍태임신, 자궁기형 등의 조산 고위험 임신부를 모두 포함하였고, 천연 미세화 프로제스테론 100 mg 질정 치료군이 대조군에 비해 임신 37주 미만 및 34주 미만의 조산율 및 조기진통 발생률이 유의하게 낮았다.

O'Brien 등[20]은 조산 과거력이 있는 659명의 임신부를 대상으로 프로제스테론 겔 90 mg 또는 위약을 매일 사용하는 무작위연구를 하였으나 치료군과 위약군 간에 조산율, 분만주수, 신생아 예후 등은 차이가 없었다. 그러나 이 연구대상 중 자궁경부길이가 28 mm 미만인 임신부만을 세부 분석한 결과에서는 프로제스테론 치료군이 위약군에 비해 임신 32주 미만 조산율, 신생아중환자실 입원율 및 입원기간이 유의하게 적은 것으로 나타났다[21].

Rai 등[22]은 경구용 프로제스테론 100 mg을 1일 2회(총 200 mg/day) 사용하는 무작위 연구를 시행하였고, 치료군이 위약군에 비해 임신 37주 미만의 조산율, 임신 28-32주 조산율이 유의하게 낮았다. 반면, Glover 등[23]의 연구에서는 경구 프로제스테론 400 mg 치료군과 위약군 사이에 조산율과 신생아 예후 차이가 없었다. 그러나 연구대상의 수가 너무 적고, 용법과 용량 달라 아직까지 프로제스테론 경구 투여의 조산 예방효과에 대해서는 명확한 결론을 내리기 어렵다. 따라서 조산의 과거력이 있는 임신부를 대상으로 한

Table 1. Summary of randomized controlled trials of P supplement therapy for prevention of PTB in women with previous PTB history

Study	Type of P	P dose & interval	Outcomes & results
Meis et al. [14]	IM 17OHPC	250 mg weekly	PTB <37 wk: 36.3% vs. 54.9% ($P<0.001$) PTB <35 wk: 20.6% vs. 30.7% ($P=0.02$) PTB <32 wk: 11.4% vs. 19.6% ($P=0.02$)
Saghafi et al. [16]	IM 17OHPC	250 mg weekly	PTB <37 wk: 32% vs. 60% ($P<0.05$)
da Fonseca et al. [17]	Vaginal P tablet	100 mg daily	PTB <37 wk: 13.8% vs. 28.5% ($P=0.03$) PTB <34 wk: 2.8% vs. 18.6% ($P=0.002$)
Majhi et al. [18]	Vaginal P tablet	100 mg daily	PTB <37 wk: 12% vs. 38% ($P=0.0027$)
Cetingoz et al. [19]	Vaginal P tablet	100 mg daily	PTB <37 wk: 40% vs. 57.2% ($P=0.036$) PTB <34 wk: 8.8% vs. 24.3% ($P=0.010$)
O'Brien et al. [20]	Vaginal P gel	90 mg daily	PTB <32 wk: 10.0% vs. 11.3% ($P>0.05$) PTB <37 wk: 41.7% vs. 40.7% ($P>0.05$)
Rai et al. [22]	Oral P tablet	200 mg daily	PTB <37 wk: 39.2% vs. 59.5% ($P=0.002$) PTB <28-32 wk: 2.7% vs. 20.3% ($P=0.001$)
Glover et al. [23]	Oral P tablet	400 mg daily	PTB <37 wk: 26.3% vs. 57.1% ($P=0.15$)

P, progesterone; PTB, preterm birth; IM, intramuscular; 17OHPC, 17-alpha hydroxyprogesterone caproate.

조산예방에 대한 프로제스테론 연구는 Table 1에 정리하였다[14,16-20,22,23].

다음으로 짧은 자궁경부의 길이를 가진 임신부를 대상으로 한 연구에 대하여 살펴보면 Winer 등[24]은 자궁경부길이 25 mm 미만인 임신부를 대상으로 17OHPC 치료를 하였으나 치료군과 대조군 사이에 무작위 배정 후 분만까지의 기간도 차이가 없었고, 임신 37주, 34주, 32주 미만 조산율도 차이가 없어 조산예방 효과를 보지 못했다.

영국의 Fetal Medicine Foundation에서는 약 24,000명의 저위험군 임신부를 대상으로 임신 20-25주에 자궁경부길이를 검사하여 자궁경부길이 15 mm 미만인 413명을 선별하였고, 이 중 250명을 프로제스테론 질정 200 mg 치료군과 위약 군으로 무작위 배정을 하였다[25]. 이 연구에서 프로제스테론 치료군이 위약군에 비해 임신 34주 미만의 조산율이 유의하게 낮았다.

Hassan 등[26]의 PREGNANT 연구에서는 조산의 저위험군을 선별하여 자궁경부길이 10-20 mm로 짧아진 단태임산부에서 프로제스테론 90 mg 겔 치료군과 위약군을 비교하였다. 이 연구에서 치료군이 위약군에 비해 임신 33주, 28주, 35주 미만의 조산율이 유의하게 낮았고, 신생아 호흡곤란증후군을 비롯한 신생아 이환율, 사망률 및 1,500 g 미만 극소저체중아도 유의하게 적었다.

2012년에 Romero 등[27]이 시행한 메타분석연구 결과 질식 프로제스테론 치료는 임신 28주, 33주, 35주 미만의 조산율을 감소시키고, 신생아 호흡곤란증후군, 신생아 이환율, 신생아 사망률, 극소저체중아, 신생아중환자실 입원 및 인공호흡기 사용 빈도도 감소시키는 것으로 나타났다. 그리고 치료군과 대조군 사이에 모체 또는 태아측 부작용은 차이가 없었다. 따라서 자궁경부의 길이가 짧은 임신부를 대상으로 한 프로제스테론의 조산예방연구는 Table 2에 요약하였다[24-26].

그 외에 쌍태임신과 관련된 임상연구의 결과를 살펴보면 쌍태임신은 단태임신에 비해 조산이 더 많이 발생하고, 임신 중기에 자궁경부길이 짧은 경우가 더 많다. 그러나 현재까지 발표된 많은 연구에서 쌍태임신에서 프로제스테론 치료는 조산예방을 비롯한 임신결과에 뚜렷한 효과가 없는 것으로 나타났다. 현재 미국 산부인과학회에서는 쌍태 임신에서 프로제스테론 치료는 근거가 부족하다고 결론을 짓고 있다.

미국 산부인과학회의 가이드라인

2012년 미국 산부인과학회의 가이드라인에서는 단태임신이면서 이전에 자연적인 조산의 기왕력을 가진 임신부의 경우에는 자궁경부의 길이 여부에 상관없이 임신 16주에서 24주 사이에 반복적인 조산의 위험을 예방하기 위해 프로제스테론을 투여해야 하며 무증상 단태임신이면서 조산의 기왕력이 없는 임신부의 경우 임신 24주에 측정된 자궁경부의 길이가 20 mm 미만인 경우에는 프로제스테론 질정을 투여하는 한라고 주장하고 있다[3]. 한편 2012년 미국 모체태아 의학회의 가이드라인에서는 이전 조산의 기왕력이 있는 단태임신의 경우에는 임신 16주에서 20주 사이부터 36주까지 17OHPC 250 mg을 근주해야 하며 이전 조산의 기왕력이

Table 2. Summary of randomized controlled trials of P supplement therapy for prevention of PTB in women with short cervical length

Author	No. of patients	Type of P	P dose & interval	Outcomes & results
Winer et al. [24]	51 (P) vs. 54 (no treatment)	IM 17OHP	500 mg weekly	Mean (SD) time until delivery 76±5 vs. 72±5 day ($P=0.48$)
Fonseca et al. [25]	125 (P) vs. 125 (placebo)	Vaginal P tablet	200 mg daily	sPTB <34 wk: 19.2% vs. 34.4% ($P=0.02$) PTB <34 wk: 20.8% vs. 36.0% ($P=0.02$)
Hassan et al. [26]	235 (P) vs. 223 (placebo)	Vaginal P gel	90 mg daily	PTB <32 wk: 8.9% vs. 16.1% ($P=0.02$) PTB <28 wk: 5.1% vs. 10.3% ($P=0.036$) PTB <35 wk: 14.5% vs. 23.3% ($P=0.016$)

P, progesterone; PTB, preterm birth; IM, intramuscular; 17OHP, 17-alpha hydroxyprogesterone caproate; SD, standard deviation; sPTB, spontaneous preterm birth.

있으면서 24주 이전에 자궁경부의 길이가 25 mm 이하로 짧아진 임신부의 경우에는 자궁경관 결찰술을 시행하여야 한다고 서술하고 있다. 한편 이전 조산의 기왕력이 없으면서 자궁경부의 길이만 24주 전에 20 mm 이하로 짧아진 단태임신의 경우에는 질 내 micronized 프로제스테론 90 mg의 젤이나 200 mg의 질정투여가 권고되고 있다[2].

우리나라의 전향적인 다기관 공동연구

이제까지 시행된 외국의 연구 중에서 프로제스테론 근주와 질정을 비교한 논문은 거의 없는데 Maher 등[28]은 조산의 기왕력이 있는 임신부에서 질 내 90 mg 프로제스테론 젤이나 17OHP 250 mg 근육주사를 시행한 결과 프로제스테론 젤 투여의 경우가 근육주사의 경우 보다 임신 34주 전에 분만한 예가 유의하게 낮음을 보고하였다. 또 다른 연구에서는 프로제스테론 질정 200 mg과 매 3일마다 100 mg의 프로제스테론 근주를 시행한 군에서 조산의 예방에 있어 유의한 차이를 보이지 않아[29] 아직까지 이전 임신에서 조산의 기왕력이 있거나 자궁경부의 길이가 짧은 임신부를 대상으로 한 다기관 공동연구에 대해서는 다양한 연구의 시도가 필요한 실정이다.

이에 대한 모체태아의학회 내의 조산연구회에서는 이화여자대학교 의과대학의 김영주 교수와 삼성서울병원의 최석주 교수를 중심으로 하여 전국 24개 기관에서 총 360여 명을 대상으로 하여 우리나라 최초로 조산의 다기관 전향적 무작위 임상연구인 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) 연구를 2015년부터 시행 중에 있다. VICTORIA란 조산의 위험이 있는 임신부(이전 임신에서 조산의 기왕력을 가지거나 자궁경부의 길이가 25 mm 이하인 경우)를 대상으로 하여 조산을 예방하기 위하여 프로제스테론 근주와 질투여의 효과를 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 연구자주도 임상시험이다. 이 연구의 1차 목적은 37주 미만의 분만을 두 군간 비교하여 질식프로제스테론군과 근주 프로제스테론 간에 차이를 비교하는 것으로 질식 프로제스테론 제제로는 200 mg 질정을 매일 투여하고 근주 프로제스테론 제제는 17OHP 250 mg을 일주일에 1회씩 근주하고 있다.

결론

현재 조산의 예방을 위해서는 자연조산의 과거력이 있는 임신부와 임신 중기에 자궁경부의 길이가 짧은 임신부에게 프로제스테론의 사용을 권고하고 있으며 향후 VICTORIA연구는 우리나라 최초의 조산예방에 대한 프로제스테론 근주와 질정제제의 비교연구가 될 것이며 이 결과를 토대로 하여 조산연구회에서 시행하고자 하는 조산예방에 있어 프로제스테론 치료의 가이드라인 확립에도 크게 기여할 것으로 생각한다.

Acknowledgement

This research was supported by a grant to the Korea

Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute and funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant no. HI14C0306).

찾아보기말: 조산; 자궁경부길이; 프로제스테론;
17알파 프로제스테론 카프로에이트

ORCID

Young Ju Kim, <http://orcid.org/0000-0002-3153-3008>

REFERENCES

1. 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.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:376-386.
3. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964-973.
4. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:89-100.
5. Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: what is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:581.e1-581.e6.
6. Sung SJ, Choi EH, Jung SH, Kim HO, Jo JH, An HG, Han JR, Kim MY, Ryu HM, Choi GH, Yang JH. Prediction of preterm delivery by measurement of cervical length. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:2269-2273.
7. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med* 2011;364:972-973.
8. Peltier MR, Tee SC, Smulian JC. Effect of progesterone on proinflammatory cytokine production by monocytes stimulated with pathogens associated with preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2008;60:346-353.
9. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:763-772.
10. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, Matteo MG, Cassetta R, Pinto V. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2000;15 Suppl 1:159-165.
11. 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;65:645-649.
12. Golub MS, Kaufman FL, Campbell MA, Li LH, Donald JM. "Natural" progesterone: information on fetal effects. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:455-470.
13. 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;85:141-149.
14. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-2385.
15. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, Hauth JC, Iams JD, Varner MW, Caritis SN, O'Sullivan MJ, Miodovnik M, Leveno KJ, Conway D, Wapner RJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):1127-1131.
16. Saghafi N, Khadem N, Mohajeri T, Shakeri MT. Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in prevention of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1342-1345.
17. 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;188:419-424.
18. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent pre-term birth: a randomised trial in India. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:493-498.
19. 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;283:423-429.
20. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-696.
21. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. 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.
22. Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:40-43.
 23. Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28:377-381.
 24. Winer N, Bretelle F, Senat MV, Bohec C, Deruelle P, Perrotin F, Connan L, Vayssiere C, Langer B, Capelle M, Azimi S, Porcher R, Rozenberg P; Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie. 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.e1-485.e10.
 25. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-469.
 26. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW; PREGNANT Trial. 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.
 27. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. 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.e1-124.e19.

28. 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;92:215-222.
29. 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;26:716-719.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 조산 예방을 위한 프로세스테론 투여에 관한 종설로써, 조산의 위험요인 및 조기 예측인자에 대한 설명과 프로세스테론 약제의 작용기전, 용법, 투여시기, 적응증 및 부작용, 국내외 연구현황과 가이드라인 등 조산 예방에 있어 프로세스테론 투여에 관한 전반적인 내용을 기존에 보고된 다양한 학술 자료를 기반으로 체계적으로 기술하고 있다. 국내에서도 조산의 빈도가 줄지 않고 오히려 선진국의 형태로 변해 가는 점과, 조산에 따른 합병증의 심각성과 의료비용의 부담 등을 고려할 때, 조산 예방을 위한 진료 지침을 세우고, 또한 연구를 촉진시키기 위한 본 종설의 발표는 매우 시기적절한 것으로 판단된다. 우리나라 임신부의 조산 예방을 위한 프로세스테론 치료에 있어 다양하고 적절한 근거를 제시함으로써 중요한 도움이 되는 의의 있는 논문이다.

[정리: 편집위원회]