

Obstetrical Management of Late Preterm Pregnancy

Jin Hoon Chung, MD, PhD

Division of Maternal-fetal Medicine,
Department of Obstetrics and
Gynecology, Cheil General Hospital
& Women's Healthcare Center,
DanKook University College of
Medicine, Seoul, Korea

The neonatal risks of late preterm (34 0/7-36 6/7 weeks of gestation) births are well established. Late preterm birth results from spontaneous, indicated, and sometime elective indications. Prediction and prevention of preterm birth is currently largely aimed at identifying women at high risk such as those with previous preterm birth, and targeting intervention at this group. Both cervical length assessment and fibronectin testing permit some modification of the likelihood of preterm birth in this group. Progesterone treatment for the prevention of preterm birth is currently being researched widely, and appears a potentially promising strategy. The burden of prematurity can be decreased if elective late preterm delivery is eliminated. However, there are a number of maternal, fetal, and placental complications in which a late preterm delivery is warranted. The timing of delivery in such cases must balance the maternal and newborn risks of late preterm delivery with the risks of further continuation of pregnancy. Decisions regarding timing of delivery must be individualized. The following is a review of obstetric decision-making for late preterm pregnancies.

Key Words: Fetal lung maturation, Late preterm birth, Prematurity

Received: 8 September 2016

Revised: 1 November 2016

Accepted: 8 November 2016

Correspondence to

Jin Hoon Chung, MD, PhD
Division of Maternal-Fetal Medicine,
Department of Obstetrics and
Gynecology, Cheil General Hospital
& Women's Healthcare Center, 17,
Seoaero 1 Gil, Jung gu, Seoul 04619,
Korea

Tel: +82-2-2000-7273

Fax: +82-2-2000-7183

E-mail: sabi0515@hanmail.net

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.

조산은 전체 출산의 6-10%을 차지하며 정상 신생아 사망원인의 주요 요인이다.¹ 이러한 사망률은 대부분 임신 32주 이전에 출생한 신생아에서 발생하기 때문에 이 시기 조산을 줄이기 위하여 많은 연구와 임상적 노력이 이루어져 왔다. 그럼에도 불구하고 전반적인 조산율은 감소하지 않고 오히려 점진적으로 증가하고 있는 양상을 보이고 있다.² 조산은 1950년 WHO의 정의대로 임신 37주 미만(<37 weeks of gestation)에 일어나는 분만을 말하며 이후 이를 세분하여 임신 34주 0일-36주 6일 사이의 조산을 후기조기분만(late preterm birth), 임신 32주 0일-33주 6일 사이의 조산을 중등도조기분만(moderate preterm birth), 임신 32주 미만의 조산을 초조기분만(very preterm birth) 그리고 임신 28주 미만의 조산은 극조기분만(extremely preterm birth)으로 나눌 수 있다.²

2005년 미국 NICHD (the national Institute of Child Health and Human Development)에서 후기조기분만(late preterm birth)을 임신 34주 0일에서 36주 6일 사이에 발생한 분만으로 정의하면서 이 시기에 태어난 신생아들이 만삭(term)에 태어나 신생아에 비해 예상보다 높은 이환율을 보고되면서 많은 관심을 갖게 되었다. 이전에는 임신 34주 이후에는 태아의 폐 성숙이 완성되어 합병증이 동반된 임신 일 경우 모체 측 요인으로 분만을 할 수 있는 것으로 간주하여 분만을 시도 하였으나 이후의 보고에서 후기조기분만 영아들에서 특히 호흡기계 이환율이 예상보다 높음이 보고되면서 이 시기의 근거 없는 불필요한 인위적인 분만을 낮추어야 주장이 제기되어 이 문제에 대한 임상지침의 필요성이 대두 되었다. 이에 2013년 미국산부인과학회에서는 후기조기분만과 조기만삭분만의 분만적응증에 관한 2011년 NICHD/SMFM 워크숍 권고³를 위원회의견으로 보고하면서 2015년 그 내용을 재차 확인 보고하였다.⁴

여기에서는 자연조기진통에 따른 후기조기분만에 대한 산과적 처치와 모체 또는 태아 측 요인에 의한 분만 적응증(indicated)의 적절성 여부에 대한 최근의 임상지침들을 살펴보고자 한다.

후기조기분만의 개요

후기조기분만은 전체 조산의 60-70%을 차지하는 것으로 알려져 있으며, 약 20%에서는 자연조기진통이 아닌 의인성(iatrogenic) 또는 임상적으로 모체 또는 태아 측 요인에 의한 적응증(indicated)이 있는 분만으로 이루어진다. 사망률과 심각한 이환율은 드물다고 생각되어서 이시기에는 모체 혹은 태아 측 요인에 의해 적응증이 된다면 크게 주저 없이 분만을 시행하는 경향이 있어왔다. 실지로 2010년 Laughon 등⁵은 후기조기분만의 1/15 정도가 이러한 적응증으로 이루어진다고 보고하면서 이 경우의 후기조기분만은 불가피한 것이라 하였다. 하지만, 후기조기분만 된 신생아들의 사망률(7.7명/1,000 생존출생아)이 만삭 분만(2.5명/1,000 생존출생아)에 비해 세배 높음이 보고되고(Table 1),⁶ 또한 호흡곤란증후군, 황달, 패혈증, 저혈당증, 식이 곤란증, 재입원율과 뇌성마비와 같은 신생아 합병증도 증가하는 것으로 알려져 있다.⁷

이와 같이 후기조기분만(late preterm birth)에 따른 신생아의 이환율과 사망률이 예상보다 높음이 알려지게 되어, 이 시기에 의인성 분만(iatrogenic birth)에 대한 관심이 커지게 되었다. 조산은 조기진통(preterm labor) 또는 조기양막파열(PPROM)과 같은 “자연스런(spontaneous)”분만과 “적응증이 있는(indicated)” 분만으로 나눌 수 있다. 대부분의 자연 후기조기분만은 피하기가 어려운 반면에, 적응증이 있는 후기조기분만(indicated late preterm birth)는 임신의 지속보다는 분만이 모체 또는 태아에게 이로움이 있는 경우에 시행하게 된다. 하지만 후기조기분만 시 이러한 적응증으로 인한 분만의 상당 수가 근거중심(evidence-based)이 아닌 적응증이 없는 선택적(elective) 분만의 형태로 이루어지고 있어,^{6,8,9} 이러한 선택적분만의 비율을 줄일 수 있다면 불필요한 후기조기분만과 관련된 신생아 합병증을 줄일 수 있을 것이다.

하지만 후기조기분만이 적응증이 있는 적절한 것이었는지, 아니면 적응증이 없는 선택적인 분만인지 구분하는 것은 간단하지 않다. 2009년 Holland 등⁸은 1년간 자신들의 기관에서 일어난 514예의 후기조기분만을 분석하였는데 적응증이 있는 후기조기분만 중 10% 미만에서만 선택적 분만이 있었다고 보고하였다. 하지만, 분만의 적응증 중에는 경증의 자간전증, 정상 태아감시결과를 보인 자궁내 태아발육부전, 사산의 과거력도 포함되어있어 분만 적응증의 타당성에 대한 논쟁이 있었음을 기술하였다. 2011년 Gyamfi-Bannerman 등⁹은 후기조기분만 중 자연 후기조기분만을 제외한 분만을 근거중심(evidence based)과 근거가 없는(nonevidence-based)군으로 나누어서 조사하였는데, 분만 적응증이 근거가 없는 군이 56.7%를 차지하였다고 보고하면서 좀 더 명확한 적응증이 필요하다고 주장하였다. 이에 2011년 미국 모체태아의학회(Society of Maternal-Fetal Medicine, SMFM)와 NICHD (the national Institute of Child Health and Human Development)는 “Timing of Indicated Late Preterm and Early Term Birth” 주제로 한 워크숍을 공동 주최하였다. 이 워크숍에서 후기조기분만을 고려할 수 있는 적절한 적응증으로 유착태반(placenta accrete)가 의심되는 경우, 단일용모막 두양막(monochorionic diamniotic) 쌍태임신, 양수과소증 또는 비정상 도플러 소견이 동반된 자궁내 태아발육부전으로 제시하였다. 그러면서 참석자들은 그들의 권고 대부분은 전문가 의견(expert opinion)으로 B등급 근거(제한적이거나 일관성이 부족한 과학적 근거)에 기초한다고 기술하였다.³

자연후기조기분만의 원인

조기진통은 다인자성으로 나타나게 되어, 비록 이전의 연구들에

Table 1. Neonatal and Infant Mortality Rates Associated with Late-Preterm and Early-Term Deliveries

Gestational age (weeks)	Neonatal mortality rate (per 1,000 live births)	Relative risk (95% CI)	Infant mortality rate (per 1,000 live births)	Relative risk (95% CI)
34*	7.1	9.5 (8.4-10.8)	11.8	5.4 (4.9-5.9)
35*	4.8	6.4 (5.6-7.2)	8.6	3.9 (3.6-4.3)
36*	2.8	3.7 (3.3-4.2)	5.7	2.6 (2.4-2.8)
37*	1.7	2.3 (2.1-2.6)	4.1	1.9 (1.8-2.0)
38*	1.0	1.4 (1.3-1.5)	2.7	1.2 (1.2-1.3)
39	0.8	1.00 [†]	2.2	1.00 [†]
40	0.8	1.0 (0.9-1.1)	2.1	0.9 (0.9-1.0)

Data from Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. Pediatrics 2009;124:234-40.

Abbreviation: CI, confidence interval.

*P<0.001.

[†]Reference group.

서 여러 관련 인자들이 확인되었지만 명백한 한 가지의 원인이 밝혀지지 않았다. 조기진통은 정상적인 진통과정이 초기에 활성화되어 발생할 수도 있고, 다른 한편으로는 병적인 손상의 결과로 발생할 수도 있다. 조기진통의 원인은 정상 진통 시작과 관계된 생화학적, 내분비학적 요인들이 병적인 손상에 의해 촉발되는 경로와 역학적, 임상학적으로 관련된 경로로 크게 두 단계로 생각해 볼 수 있다.

조산의 병태생리

조산의 병태생리 뿐 아니라 정상적인 만삭 진통의 생리학 과정도 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만, 출산과정은 착상(implantation), 자궁 무활동기(quiescence), 활성화기(activation), 자극기(stimulation) 그리고 퇴축기(involution)이 다섯 단계의 연속적 과정으로 이해되고 있다.¹⁰ 이 중에서 활성화기와 자극기가 조산에 방과 치료에 관한 주요 연구대상이 되고 있다. 임신 어느 시기에서라도 분만진통의 시작과 관련된 주요 가설은 프로게스테론 소퇴(progesterone withdrawal), 옥시토신 개시(oxytocin initiation), 탈락막 활성화(decidual activation)이다. 프로게스테론 소퇴에 관해서는 혈중 프로게스테론 치가 감소하는 것이 다른 영장류에서는 확인되었지만 인간에서는 혈중 농도의 감소현상은 보이지 않고, 대신 자궁근층과 태아막에 있는 프로게스테론 수용기의 조절(modulation)을 통한 기능적 프로게스테론 소퇴가 발생한다고 알려져 있다.¹¹ 옥시토신 개시 과정 역시, 비록 분만진통 시 자궁수축을 위해서는 옥시토신이 필요하지만, 인간에서는 진통시작 시 옥시토신 치가 증가하는 증거는 없어 이 또한 옥시토신 수용체의 조절이 관계 있는 것 같다. 분만진통 시작에 관한 더 중요한 과정은 염증, 감염, 출혈 또는 자궁태반허혈(uteroplacental ischemia)에 의해 매개되는 탈락막 활성화 인 것으로 알려져 있다.¹²

조기진통은 어느 한가지 잘 알려진 원인에 의해 발생하는 것이 아니라 여러 임신시기에 조산을 발생시킨다고 알려진 여러 다인자성 과정들의 결과물이다. 이러한 것들로는 감염, 탈락막 출혈, 모체/태아의 스트레스, 자궁팽창 그리고 자궁경부부전(cervical insufficiency) 등이 있다.¹⁰ 이 중에서 자궁내 감염은 조기진통 시작과 가장 명확하게 연관성이 확인된 병인으로 조산의 25-40%의 원인으로 알려져 있다. 하지만 자궁내 감염으로 인한 조산의 경우는 대부분 극조기분만으로, 후기조기분만에서는 단지 10% 정도만이 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹³ 따라서 후기조기분만의 경우에는 다른 정상 분만진통을 초기에 활성화하여 후기조기분만을 촉발하는 또 다른 주된 기전이 있을 것으로 생각되고 있다.

후기조기분만의 적응증과 권장하는 분만시기

후기조기분만은 임신 34주 0일에서 36주 6일 사이에 발생하는 분만으로 신생아 이환율이 예상보다 높은 것은 이미 잘 알려져 있지만 모체측, 태아측, 태반측 또는 산과적 요인 등으로 인해 이 시기에 분만이 필요한 합병증이 존재한다. 이러한 경우 후기조기 분만에 따른 모체와 태아의 위험을 감수할 수 있을 때 발생할 수 있는 위험을 사이에서 어느 것이 더 모체와 태아에게 이익이 될 수 있을 지에 대한 신중한 판단이 요구된다. 또한 분만시기를 정하는데 있어서 반드시 개별화된 접근이 필요하다. Table 2는 이러한 문제 해결에 도움이 될 수 있는 2011년 미국모체태아의학회(Society of Maternal-Fetal Medicine, SMFM)와 NICHD (the national Institute of Child Health and Human Development) 이 공동 주최한 “Timing of Indicated Late Preterm and Early Term Birth”³의 참석자들 권고한 후기조기분만의 적응증과 권장하는 분만시기를 정리한 것이다.

1. 태반/자궁 요인

1) 유착태반(Placenta accrete)

미국모체태아의학회(SMFM)의 임상권고에서는 유착태반의 경우 임신 36주 이후 분만 시 대량출혈이 있다는 보고에 근거하여 적절한 분만시기가 late preterm delivery (34주 0일에서 36주 6일 사이)라고 하였다.¹⁴ 또 다른 유착태반에서 적절한 분만시기를 찾기 위한 연구에서도 임신 34주에 계획된 분만이 모성과 신생아 예후에 가장 적합함을 보고하였다.¹⁵ NICHD/SMFM 워크숍에서도 이와 유사하게 유착태반이 의심되는 전치태반의 경우는 임신 34주 0일에서 35주 6일 사이에 분만할 것을 권유하였다. 단순 전치태반의 경우에는 전문가 의견에 기초하여 임신 36-38주경이 적절한 분만시기로 여겨져 왔다. 분만시기는 미숙아의 위험성과 자궁수축 시 증가하는 모성 출혈의 위험성을 상호 고려하여 결정해야 하며, NICHD/SMFM 워크숍에서는 유착태반이 의심되지 않는 전치태반에서는 임신 36주 0일에서 37주 6일 사이에 분만 할 것을 권유하였다.

2) 고전적 자궁종절개의 과거력(Prior Classic Cesarean)

고전적 자궁종절개의 과거력이 있는 임신부의 경우 자궁파열의 위험성은 4-9%로 알려져 있다. Chauhan 등¹⁶은 고전적 자궁종절개의 과거력이 있는 157명의 임신부를 대상으로 한 코호트 연구에서 1예의 자궁파열과 9%의 결손(dehiscence)을 보고하면서 자궁파열의 예에서는 임신 29주에 질출혈이 있었다고 하였고, 결손의

Table 2. Recommendations for Timing of Delivery When Conditions Complicate Pregnancy at or After 34 Weeks of Gestation

Condition	general timing	Suggested specific timing
Placental/Uterine issues		
Placenta previa*	Late preterm/early term	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Placenta previa with suspected accrete, increta, or percreta*	Late preterm	34 ⁺⁰ -35 ⁺⁶ weeks of gestation
Prior classical cesarean	Late preterm/early term	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Prior myomectomy	Early term/term (individualized)	37 ⁺⁰ -38 ⁺⁶ weeks of gestation
Fetal issue		
Growth restriction (singleton)		
Otherwise uncomplicated, no concurrent findings	Early term/term	38 ⁺⁰ -39 ⁺⁶ weeks of gestation
Concurrent conditions (oligohydramnios, abnormal Doppler studies, maternal co-morbidity [eg, preeclampsia, chronic hypertension])	Late preterm/early term	34 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Growth restriction (twins)		
DCDA twin with isolated FGR	Late preterm/early term	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
DCDA twin with concurrent condition (abnormal Doppler studies, maternal co-morbidity [eg, preeclampsia, chronic hypertension])	Late preterm	32 ⁺⁰ -34 ⁺⁶ weeks of gestation
MCDA twin with isolated FGR	Late preterm	32 ⁺⁰ -34 ⁺⁶ weeks of gestation
Multiple gestation		
DCDA twin	Early term	38 ⁺⁰ -38 ⁺⁶ weeks of gestation
MCDA twin	Late preterm/early term	34 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Oligohydramnios	Late preterm/early term	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Maternal issues		
Chronic hypertension		
Controlled on no medications	Early term/term	38 ⁺⁰ -39 ⁺⁶ weeks of gestation
Controlled on medications	Early term/term	37 ⁺⁰ -39 ⁺⁶ weeks of gestation
Difficult to control	Late term/early term	36 ⁺⁰ -37 ⁺⁶ weeks of gestation
Gestational hypertension	Early term	37 ⁺⁰ -38 ⁺⁶ weeks of gestation
Preeclampsia-severe	Late preterm	At diagnosis after 34 ⁺⁰ weeks of gestation
Preeclampsia-mild	Early term	At diagnosis after 37 ⁺⁰ weeks of gestation
Diabetes		
Pregestational well-controlled*	Late preterm, early term birth not indicated	
Pregestational with vascular complications	Early term/term	37 ⁺⁰ -39 ⁺⁶ weeks of gestation
Pregestational, poorly controlled	Late preterm or early term	Individualized
Gestational-well controlled on diet or medications	Late preterm, early term birth not indicated	
Gestational- poorly controlled	Late preterm or early term	Individualized
Obstetric issue		
PPROM	Late preterm	34 ⁺⁰ weeks of gestation

Data from American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-10.

Abbreviations: DCDA, dichorionic diamniotic; MCDA, monochorionic diamniotic; FGR, fetal growth restriction; PPRM, preterm premature rupture of membranes.

*Uncomplicated, thus no fetal growth restriction, superimposed preeclampsia, or other complications. If these are present, then the complicating conditions take precedence and earlier delivery may be indicated.

경우에는 50% 가까이에서 조기진통이 있었다고 하였다. 저자들은 결론적으로 고전적 자궁중절개의 과거력이 있는 임신부에서 자궁 파열과 결손은 정확히 예측할 수 없고 예방할 수 없다고 하였다.

이러한 경우에 분만시기를 권고할 수 있는 임상보고도 부족하여, 전문가 의견은 진통이 오기 전에 분만을 해야 한다는 것이고 이는 NICHD/SMFM 워크숍에서 권유하는 임신 36주 0일에서 37주 6일

사이와 일치한다.

2. 태아요인

1) 자궁내 태아발육부전(Intrauterine fetal growth restriction)

자궁내 태아발육부전이 있는 경우 태아와 신생아에서 이환율과 사망률이 높은 것은 알려져 있어왔다. 이전까지의 보고들은 대부분 조산시기의 지연분만(delayed delivery)에 관한 것이었고, 만삭까지의 지연분만 시 발생할 있는 위험도 평가에 대한 보고는 부족하여, 조산에 따른 불량한 주산기 결과로 자궁내 태아발육부전 임신부에 대해 연구자들은 만삭에 분만을 권하여 왔다.¹⁷ 2010년 Boers 등¹⁸은 자궁내 태아발육부전을 진단받은 임신 36주 이후의 321명의 임신부를 대상으로 한 전향적인 무작위 대조연구에서, 유도분만을 시행한 군의 평균 분만 주수는 38주 0일 이었고 기대치료(expectant management)군의 평균 분만 주수는 39주 3일이었으며 두 군 사이에 신생아 사망, 7점 미만의 5분 아프가 점수, 제대동맥혈 pH <7.05, 신생아 중환자실 입원율은 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 제왕절개분만율도 두 군 사이에 차이가 없었다고 하였다. 위와 같은 연구결과를 보았을 때 자궁내 태아발육부전이 있지만 그 외 안심할 수 있는(reassuring) 태아검사 소견을 보이는 경우에는 최소한 임신 37주이후에 분만이 단기이환율을 증가시키지는 않는 것으로 보인다. NICHD/SMFM 워크숍에서도 다른 이상 소견이 없으면서 태아안녕평가가 안심할 수 있는(reassuring) 상태의 자궁내 태아발육부전의 경우라면 임신 38주 0일에서 39주 6일 사이가 적절한 분만시기라고 하였다. 하지만 양수과소증, 비정상 도플러 초음파 소견이 동반되거나 자간전증 또는 만성 고혈압과 같은 모체의 동반질환이 있는 경우에는 적절한 분만시기로 임신 34주 0일-37주 6일로 권유하였다.

2) 쌍태임신(twin gestation)

임신연령의 증가와 생식보조술의 발달로 다태임신의 빈도는 증가하고 있으며, 약 57%의 쌍태임신은 조산을 하게 되고 이중 상당수에서 임신 32주 이후에 조산이 발생하고 있다.¹⁹ 다태임신에서 조산의 기전은 자궁신장(stretch)에 의한 생리학적인 요인이 더 많아 조산의 원인으로 단태임신보다 감염의 발생빈도는 적은 것으로 알려져 있다.²⁰ 쌍태임신에서의 분만은 단태임신 보다는 더 이른 시기에 이루어지게 되며 평균 분만 주수는 후기조기분만 시기와 일치한다. 하지만 합병증이 없는 두용모막 두양막 쌍태임신에서 이 시기에 계획된 분만을 해야만 하는 것은 아니어서 NICHD/SMFM 워크숍에서는 일측태아의 자궁내 사망이 있는 두용모막 두양막 쌍태임신에서만 계획된 후기조기분만을 권유하였고 합병증이 없는 경우에는 임신 38주 0일-38주 6일이 적절하다고 권고하였다. 또한

2014년 Cochrane review 에서도 합병증이 없는 쌍태임신에서 임신 37주에 계획된 분만을 시행하였을 때 기대치료를 시행한 군에 비하여 신생아 또는 모성 합병증이 더 증가하지는 않는다고 하였다.²¹

단일용모막 두양막 쌍태임신의 적절한 분만시기에 대해서 많은 논쟁이 있어 임신 32주에서 37주까지 다양하게 제시되어 왔다. Barigye 등²²은 동반 합병증 없는 단일용모막 두양막 쌍태임신 151예를 대상으로 자궁내 태아사망의 위험을 분석 하였는데 임신 32주 이후 자궁내 태아사망의 위험성은 1/23이며 더구나 정상 초음파 소견이었음에도 2주 이내 사망이 4.6% 라고 보고하면서 이러한 위험성을 피하기 위해서는 임신 32주가 지나면 예정된 분만하는 것을 제시하였다. 반면, Smith 등²³은 236예의 단일용모막 두양막 쌍태임신에서 동반 합병증이 없는 경우 임신 32주 이후 양측 태아 생존율은 99.5% 이었다고 보고하면서 동반 합병증이 없는 단일용모막 두양막 쌍태임신에서 예정된 조산은 반대한다고 하였다. 이에 NICHD/SMFM 워크숍에서는 동반 합병증이 없는 단일용모막 두양막 쌍태임신에서 적절한 분만시기를 임신 34주 0일에서 37주 6일 사이로 권고하였다.

3) 양수과소증(Oligohydramnios)

양수량은 임신이 증가함에 따라 감소하므로 양수과소증은 후기조기분만 시기에 종종 발생할 수 있다. 양수과소증이 태아의 다른 이상 없이 단독으로 존재 하였을 때에는 불량한 주산기 예후와 연관성은 적은 것으로 알려져 있다.²⁴ Severker 등²⁵은 임신 40주에 단독적인 양수과소증을 보인 54명의 임신부를 대상으로 유도분만과 기대요법(expectant management) 을 비교하였는데 두 군 사이에서 아프가 점수와 제대 pH 사이에 차이를 보이지 않았으며 신생아에서 NICU 입원 비율과 임신부에서 제왕절개율도 의미 있는 차이를 보이지 않는 것으로 보고 하였다. 또한 2011년 Melamed 등²⁶은 24주 0일에서 36주 6일 사이의 단독 양수과소증 진단을 받은 108 명의 임신부와 3배수의 짝지은 대조군(정상 양수량군) 연구에서 불량한 주산기 예후를 보인 예 대부분은 양수과소증 그 자체보다는 의인성(iatrogenic) 조산에 따른 미숙아 합병증이 주된 요인으로 보고하면서 다른 합병증 없이 단독으로 양수과소증이 있는 경우에는 면밀한 태아감시가 필요하지만 만삭 이전에 분만 적응증은 되지 않는다고 주장하였다. NICHD/SMFM 워크숍에서는 동반 합병증 없이 단독으로 양수과소증이 있는 경우에만 분만 시기를 임신 36주 0일에서 37주 6일 사이로 권유하였다.

3. 모체요인

1) 임신 중 고혈압 질환(Hypertensive disorders of pregnancy)

임상적으로 안정된 중증 자간전증(Severe preeclampsia)의 경우 임신 34주경 분만에 대해서는 대부분의 경우 별다른 이견이 없지만 경증 자간전증과 임신성 고혈압(gestational hypertension)의 경우에 적절한 분만시기는 명확하지 않았다. 2009년 Koopmans 등²⁷은 경증 자간전증과 임신성 고혈압 임신부를 대상으로 한 다기관 무작위대조연구에서 임신 37주 이후에 유도분만을 한 군이 모성 측 예후가 향상되었음을 보고하였다. Habi 등²⁸은 경증 자간전증과 임신성 고혈압 임신부에서 35주, 36주 또는 37주에 분만 한 신생아들의 불량한 예후가 고혈압의 정도 보다는 유도분만과 관련성이 더 크다고 보고하면서 이 시기의 중재(intervention)는 신중하게 결정해야 함을 권유하였다. 또한 Barton 등²⁹도 임신성 고혈압과 후기조기분만 사이의 연관성을 알아보고자 한 후향적 연구에서 임신 34-36주에 예정된(elective) 분만을 한 군이 신생아 유병률이 증가하였고 모체 측에도 이로움이 없었다고 보고하면서 경증 자간전증 또는 임신성 고혈압 임신부들의 적절한 분만시기를 되도록이면 만삭(term, ≥37주) 시기에 할 것으로 권유하였다. NICHD/SMFM 워크숍에서도 이와 유사하게 경증 자간전증에서는 임신 37주에, 임신성 고혈압에서는 임신 37주 0일에서 38주 6일 사이에 분만 할 것을 권유하였다.

만성고혈압(chronic hypertension)도 또 다른 조산의 흔한 원인 중 하나로 유병율은 40세 이상 여성의 약 7%로 알려져 있다.³⁰ 증가된 혈관저항으로 자궁내 태아발육부전이 있을 수 있어 비정상 태아안녕평가 결과와 동반되었을 때는 조산으로 이를 수 있다. 또한 만성고혈압 임신부는 정상혈압 임신부에 비해 자간전증 발생 가능성이 더 많아, 가중합병자간전증(superimposed preeclampsia) 발생이 약 25%에서 일어난다고 보고 되었다.³¹ 이로 인한 조산율이 33%이며, 18%는 임신 35주전에 분만이 발생한다고 보고된 바 있다.³² NICHD/SMFM 워크숍에서는 약물복용이 필요 없는 만성고혈압 임신부는 임신 38주 0일에서 39주 6일 사이에, 약물로 혈압이 잘 조절되는 경우에는 임신 37주 0일에서 39주 6일 사이에, 약물로도 혈압 조절이 어려운 경우에는 임신 36주 0일에서 37주 6일 사이에 분만 할 것을 권유하였다.

2) 임신중 당뇨병(Diabetes during pregnancy)

임신 중 당뇨병은 당뇨병 임신(pregestational diabetes)와 임신성 당뇨병(gestational diabetes)로 나눌 수 있다.

당뇨병 임신(pregestational diabetes)은 제 1형과 제 2형 당뇨병을 포함하고 있으며, 전체 임신부의 약 1%에서 발생한다고 보고되고 있으며 최근 비만 인구의 증가로 그 발생률은 증가 추세에 있

다. 임신 전부터 발생한 당뇨병은 모체의 건강과 주산기 예후에 심각한 위협이 되어, 자간전증(preeclampsia), 신장병증(nephropathy), 망막병증(retinopathy), 신경병증(neuropathy), 케톤산증과 같은 모체 합병증과 연관되어 있으며, 태아기형, 조산, 태아사망, 큰몸증(macrosomia), 어깨땀난산(shoulder dystocia), 신생아 저혈당증, 호흡곤란 증후군등과 같은 주산기 합병증을 증가시킨다.³³ 이러한 당뇨병 임신이 동반된 임신부의 적절한 분만 시기는 태아와 신생아 합병증을 고려하면서 기본적으로 혈당조절의 정도에 따라 결정되며, 미국산부인과학회에서는 혈당조절이 잘되면서 태아안녕평가가 안심 할 수 있는 경우에는 임신 40주까지도 지켜볼 수 있다고 하였다.³³ 임신 39주 이전 분만 시 신생아 호흡곤란 증후군의 발생이 당뇨병이 없는 임신에서보다 당뇨병 임신에서 더 많으나,³⁴ 혈관성 합병증이 있거나 당뇨 조절이 잘 되지 않는 경우에는 임신 37⁴⁰-39⁴⁶주 사이에 분만할 것을 권유하고 있다.⁴

임신성 당뇨병(gestational diabetes)은 임신 중기 이후 처음으로 고혈당이 진단되는 것을 특징으로 하며 임신 중 당뇨병의 90% 이상이 이러한 경우에 해당된다.³⁵ 잠재적인 임신합병증은 자간전증, 제왕절개 분만, 큰몸증, 신생아 저혈당증과 어깨땀난산이 있다. 인슐린 의존성 임신성 당뇨병 여성을 임신 38주에 유도분만을 한 군과 진통을 기다린 군으로 나누어 시행한 무작위 대조연구에서는 유도분만 군에서 큰몸증의 발생은 의미 있게 적었으며 그 외 다른 임신합병증은 차이가 없었다.³⁶ 또 다른 코호트 연구에서도 인슐린 의존성 임신성 당뇨병 여성에서 임신 38-39주에 유도분만을 시행한 군에서 어깨땀난산의 발생이 기대군에 비해 적었다고 보고하였지만,³⁷ 임신성 당뇨병에서 적절한 분만시기를 권유할 수 있는 연구 결과가 불충분하다. 당뇨병성 임신과 마찬가지로 분만시기는 혈당조절 정도에 따라 결정 할 수 있어, 미국산부인과학회와 미국모체태아의학회에서는 당뇨조절이 잘 되고 있는 임신성 당뇨병 여성에서는 임신 39⁴⁰주 이후에 분만을 권유하였으나 당뇨조절이 잘 되지 않는 경우에는 임신 34⁴⁰-38⁴⁶주 사이에 개별화된 접근이 필요하다고 하였다.⁴

4. 산과적 요인

1) 조기양막파열(preterm premature rupture of membranes)

조기양막파열은 전체 조산 원인의 약 1/3를 차지하며, 그 원인들은 다인자성으로 상당부분 조기양막파열이 없는 조산의 원인들과 중복된다. 양막파열 전에 약 30%에서 자궁내 감염이 있으며 다변량분석에서 흡연과 질출혈이 독립적인 위험인자로 보고되었다.³⁸

임신 37주 이후의 진통 전 양막파열이 있을 때, 모체의 감염 위험성을 줄이기 위해 분만을 유도하고 임신 34주 이전에는 감염의 증거가 없고 그 외 다른 태아의 분만 적응증이 없으면 미숙아의 위험

성을 줄이기 위해 기대치료를 시행하는 것은 이미 근거중심적 측면에서 확립된 처치이다. 미국산부인과 학회에서는 임신 34주 이전에 조기양막파열이 발생하면 자궁수축억제제, 코르티코스테로이드(corticosteroid) 투여 그리고 B군 연쇄구균을 예방하기 위한 항생제 투여치료를 권유하였다.³⁹ 또한 이후 양막파열 후 분만까지의 잠복기를 연장하기 위한 노력으로 광범위항생제 사용을 포함시켰다.⁴⁰ 용모양막염(chorioamnionitis)이 진단 시에는 분만의 적응증이 된다. 하지만 임신 34주-37주 사이의 조기양막파열에 대한 처치에 대해서는 이견이 있어왔다. 여러 연구에서 이 시기에 기대치료를 시행한 군에서는 용모양막염의 위험성이 증가하고 조기 유도분만 군에서는 신생아에서 호흡기계 이환율이 높다고 보고하면서, 기대치료를 시행한 군에서 출산 후 더 오랜 입원치료가 필요했다고 보고하였다.⁴¹⁻⁴³ 이에 관해 영국산부인과학회⁴⁴와 NICHD/SMFM 워크숍 모두 임신 34주에 분만을 것을 권유하였다.

자연후기조기조산의 산과적 처치

1. 조산의 예측과 예방

조산을 예방하기 위해서는 전체 임신부들의 조산에 대한 위험평가가 먼저 이루어져야 한다. 또한 금연교육과 무증상성 세균뇨(asymptomatic bacteriuria)에 대한 선별검사와 같은 조산의 위험성을 줄이기 위한 계획이 수립되어야 한다. 가장 강력한 조산의 위험요인 중 하나는 이전의 조산의 임신력으로 재발률은 이전에 한번의 조산이 있는 경우는 약 15%, 두 번의 조산이 있었을 경우에는 30%에 이른다. 이 밖에 위험요인으로는 선천적 자궁기형과 이전의 자궁경부에 관한 수술력이 있다.

1) 자궁경부 길이(cervical length) 측정

조산의 위험을 평가하기 위해 경질초음파를 이용한 자궁경부길이의 측정은 임신 20-24주에 이루어진다. 하지만 조산의 저위험군에서 선별검사로 시행 시 이득은 밝혀지지 않았다. To 등⁴⁵은 임신 22-24주 사이에 47,123명의 임신부를 대상으로 한 연구에서 470명에서 자궁경부길이가 15 mm 미만이었으며, 이 중 253명이 무작위로 기대치료군과 자궁경부원형결찰(cervical cerclage)군으로 참여하였는데 두 군 사이에서 임신 33주 이전의 조산율, 주산기 이환율과 사망률이 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

하지만 조산의 고위험군에서는 자궁경부의 측정은 이득이 있다고 알려져 있어 Bergjella 등⁴⁶의 메타분석에서는 조산의 과거력이 있으면서 자궁경부길이가 25 mm 미만인 임신부에게 자궁경부원형결찰술을 시행 한 군이 기대치료 군에 비해 조산율이 의미 있게 감소하였고 주산기 이환율과 사망률도 감소하였다고 보고하였

다. 또한 경질초음파를 시행하여 자궁경부길이에 근거한 자궁경부원형결찰술(ultrasound-indicated cerclage)군의 임신결과가 산과력에 근거한 자궁경부원형결찰술(history-indicated cerclage)군의 임신결과에 상응 하다고 보고하였다(31% vs 32% risk of delivery at <37 weeks: RR:0.97; 95% CI:0.73-1.29).⁴⁷

2) 자궁경부원형결찰술(Cervical cerclage)

조산의 예방에서 자궁경부 원형결찰술은 일부 임신부 군에서는 효과가 있지만 이전의 보고들에서 자궁경부 원형결찰술에 따른 조산 예방의 효능에 대한 이견들이 있어, 현재 임상적 적응증은 명확하지 않다. 자궁경부 원형결찰술의 기본적인 기능은 후기조산보다는 초조기분만(early preterm birth)과 관련된 자궁경부무력증(cervical insufficiency)에 관한 것이어서, 구조적으로 약해진 자궁경부를 물리적으로 지지하거나 자궁경부길이를 유지하여 상행감염(ascending infection)에 대한 점액장벽(mucous barrier) 역할에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각 되고 있다.⁴⁸

3) 생화학적 표지자(biochemical markers)

조산과 관련된 여러 생화학적 표지자 중 가장 널리 이용되고 있는 것은 태아섬유결합소(fetal fibronectin)이다. 원래는 양수 내 높은 농도로 존재하고 있어 양막파열의 추정진단 표지자로 쓰였으나, 진통 전에 태아모체경계면(fetomaternal interface)에서 자궁경부 분비물로 분비되는 것을 이용하여 조산의 생화학적 표지자로 사용되고 있다. 하지만 높은 위양성률로 인해 검사의 정확도는 제한적이다. 임신 37주 이전의 조산을 예측하는데 있어서 민감도는 53%, 특이도는 89% 이고, 조산의 고위험군에서는 이 보다 더 높은 민감도를 보이고 있다. 태아섬유결합소 검사를 실제 임상에서 적용 시에는 조산의 증상이 있는 임신부에서 7일 이내의 분만을 예측하는데 이용하는데 이 경우 민감도는 77%이고 특이도는 87%이다.⁴⁹

4) 프로게스테론(progesterone)

조산의 예방에 있어서 최근 가장 각광을 받고 있는 것이 프로게스테론 치료이다. 2003년 Meis 등⁵⁰이 조산의 임신력이 있는 임신부에게 17 α -hydroxyprogesterone caproate를 매주 근주하여 조산이 감소한 결과를 보고하였다. 이후 fonseca 등⁵¹은 100 mg 프로게스테론을 매일 임신부의 질내 투여시에도 조산의 감소함을 보고하였고, 임신 중기 경질 초음파에서 자궁경부 길이가 짧아진 군에서도 프로게스테론 투여가 임신 34주 이전의 조산을 감소시켰음을 보고하였다(19.2% vs 34.4%; RR: 0.56; CI: 0.36-0.86).⁵²

2. 조기진통의 임상적 치료

1) 자궁수축억제제

자궁수축억제제는 조기진통으로 진단받은 경우에 급성 치료제로 사용되어 왔다. 비록 이러한 자궁수축억제제가 치료 시작 후 7일 이내의 조산의 수를 감소시켰지만, 전반적인 조산률을 줄이지는 못하였다.⁵³ 더군다나 약물의 사용으로 신생아 예후를 향상시킨다는 명백한 증거도 없어 자궁수축억제제의 투여는 태아 폐성숙을 위한 스테로이드 투여나 출산 전 조산아 치료를 위해 상급의료기관으로 전원에 소요되는 시간을 연장하기 위한 단기간의 조산 지연목적으로만 사용할 것을 권유 받고 있으며, 임신 34주 이후의 투여는 권장 되지 않고 있다.

2) 태아폐성숙을 위한 스테로이드 투여

일주일 이내에 조산의 가능성이 있는 경우에 단일 주기의 산전 스테로이드 투여는 신생아 사망(RR:0.69; CI:0.58-0.81), 호흡곤란 증후군(0.66; 0.59-0.73), 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage) (0.54; 0.43-0.69) 그리고 괴사소장결장염(necrotizing enterocolitis) (0.46; 0.29-0.74)의 위험을 줄인다.⁵⁴ 미국산부인과 학회에서는 임신 23주 0일-임신 33주 6일 사이에 일주일 이내 조산이 임박한 경우 일회과정의 스테로이드 투여를 권유하고 있으며, 이 임신기간 이후의 투여에 따른 이득의 증거는 없어 권유하지 않고 있어왔다.⁵⁵ 하지만 최근의 ALPS (Antenatal Preterm Steroid Trial) 연구에서는 임신 34주 0일부터 36주 5일 사이의 후기조기분만 가능성 높은 임신부에게 베타메타손을 24시간 간격으로 2회 투여한 군과 투여하지 않은 군에서 분만 72시간 내에 신생아의 인공호흡기 사용, 사산 또는 신생아 사망 등을 비교분석 하였는데 이러한 합병증이 스테로이드를 투여 받은 군에서 의미 있게 낮음을 보고 하면서(11.6% vs. 14.4%, RR: 0.80; CI 0.66-0.97; P=0.02), 후기조기분만의 위험성이 있는 임신부에게 베타메타손 투여는 신생아 호흡기계 합병증을 의미 있게 줄인다고 하였다.⁵⁶ 2016년 미국 산부인과학회는 위원회 의견(committee opinion)으로 임신 34주 0일에서 36주 6일사이, 일주일 이내에 후기조기분만의 위험이 있는 임신부가 이전에 스테로이드 투여가 없었을 경우에는 일회과정의 베타메타손(24시간 간격으로 2회 근주) 투여를 고려 할 수 있다고 발표하였다.⁵⁷

3) 양수천자를 통한 폐성숙 확인

Bates 등⁵⁸은 태아의 폐성숙이 확인된 임신 36주 0일에서 38주 6일 사이에 분만 된 신생아 459명을 대상으로 한 후향적 연구에서 임신 36주에 양수천자를 통해 태아 폐성숙이 확인된 경우라도 그 밖의 다른 중요 이환율까지 배제할 수는 없다고 하였다. NICHD/

SMFM 워크숍에서도 심각한 모성 또는 태아의 위험이 있어 즉각적인 분만이 필요하다면 양수천자를 통한 태아 폐성숙 확인은 치료 방침을 정하는데 더 이상의 도움이 되지 않는다고 하였고, 반대로 태아 폐성숙 확인을 기다릴 수 있는 상태라면 분만의 적응증은 응급이 아니어서 즉각적인 분만을 하는 것은 바람직하지 않다고 하였다. 이에 관해 2013년 미국산부인과학회에서도 위원회 의견에서 위와 같은 이유로 임신 주수가 확실하다면 분만시기를 정하기 위하여 양수천자를 통한 태아폐성숙 검사는 더 이상 시행해서는 안 된다고 권고하였다.⁴

결론

후기조기분만(late preterm birth)은 임신 34주 0일에서 36주 6일 사이에 발생한 분만으로 정의되며 이 시기에 태어난 신생아들이 만삭(term)에 태어나 신생아에 비해 예상보다 높은 이환율을 보고 되면서 많은 관심을 갖게 되었다. 후기조기분만은 자연조기진통 또는 임신이 진행 시 모체와 태아의 위험이 증가하는 합병증으로 인해 중재의 적응증이 되어서 일어날 수 있으며 때로는 그러한 적응증 없이도 불필요한 선택적 분만의 결과 일 수도 있다. 만약 이러한 적응증이 없는 선택적 후기조기분만을 줄일 수 있다면 불필요한 조산의 위험성도 줄일 수 있을 것이다. 2013년 미국산부인과 학회에서는 후기조기분만과 조기만삭분만의 분만적응증에 관한 2011년 NICHD/SMFM 워크숍 권고를 위원회 의견으로 보고하면서 2015년 그 내용을 재차 확인하였다. 비록 이 권고안이 전문가 의견에 기초한 B등급 근거이기 하지만 이 시기에 산과적 치료의 가이드라인이 될 수 있을 것이다. 명백히 필요한 경우라면 후기조기분만이 이루어져야 한다. 따라서 임상자들은 후기조기분만 시기에 분만 중재를 고려 시 의인성 조산에 따른 위험률과 임신 지속 시 발생할 수 있는 모체 또는 태아의 위험률 사이에서 어느 쪽이 더 모체와 태아에게 이득이 될 수 있을 지에 대한 신중한 판단이 요구된다. 또한 분만 시기를 정하는데 있어서 반드시 개별화된 사례 깊은 접근이 필요하다.

References

- 1) Green NS, Damus K, Simpson JL, Iams J, Reece EA, Hobel CJ, et al. Research agenda for preterm birth: recommendations from the March of Dimes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:626-35.
- 2) Raju TNK. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol* 2006;33:751-63.
- 3) Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G.

- Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323-33.
- 4) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-10.
 - 5) Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors for late preterm birth in singleton gestations. *Obstet Gynecol* 2010;116:1047-55.
 - 6) Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124:234-40.
 - 7) Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
 - 8) Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell SC. Late preterm birth: how often is it avoidable? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:404.e1-4.
 - 9) Gyamfi-Bannerman C, Fuchs K, Young O, Hoffman M. Non-spontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:456.e1-6.
 - 10) Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010;34:408-15.
 - 11) Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:289-96.
 - 12) Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113 Suppl 3:17-42.
 - 13) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
 - 14) Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:430-9.
 - 15) Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010;116:835-42.
 - 16) Chauhan SP, Magann EF, Wiggs CD, Barrilleaux PS, Martin JN Jr. Pregnancy after classic cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002;100:946-50.
 - 17) Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. *Maternal fetal medicine: principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. p. 635-50.
 - 18) Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087.
 - 19) Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305-15.
 - 20) Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:336-41.
 - 21) Dodd JM, Deussen AR, Grivell RM, Crowther CA. Elective birth at 37 weeks gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD003582.
 - 22) Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005;2:e172.
 - 23) Smith NA, Wilkins-Haug L, Santolaya-Forgas J, Acker D, Economy KE, Benson CB, et al. Contemporary management of monochorionic diamniotic twins: outcomes and delivery recommendations revisited. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:133.e1-6.
 - 24) Zhang J, Troendle J, Meikle S, Klebanoff MA, Rayburn WF. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *BJOG* 2004;111:220-5.
 - 25) Sverker E, Andersson A, Johansson A, Kublicas M. Oligohydramnios in uncomplicated pregnancies beyond 40 completed weeks. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:182-5.
 - 26) Melamed N, Pardo J, Milstein R, Chen R, Hod M, Yogev Y. Perinatal outcome in pregnancies complicated by isolated oligohydramnios diagnosed before 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:241.e1-6.
 - 27) Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
 - 28) Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35,36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:406.e1-7.
 - 29) Barton JR, Barton LA, Istwan NB, Desch CN, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Elective delivery at 34 to 36 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:44.e1-5.
 - 30) Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
 - 31) Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.
 - 32) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
 - 33) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 60: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105: 675-85.
 - 34) Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976;294:357-60.
 - 35) Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
 - 36) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol*

- 1993;169:611-5.
- 37) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996;13:293-6.
- 38) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicentre case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130-7.
- 39) ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG practice bulletin: management of preterm labor 2003. *Obstet Gynecol* 2003;101:1039-47.
- 40) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007-19.
- 41) Kayem G, Bernier-Dupreelle A, Goffinet F, Cabrol D, Haddad B. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34-36 weeks completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:776-81.
- 42) Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 126-30.
- 43) Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775-82.
- 44) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-top Guideline 44. London: RCOG; 2010.
- 45) To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53.
- 46) Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust AO, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
- 47) Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:148-55.
- 48) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage. Green-top guideline 60. London: RCOG; 2011.
- 49) Norman JE. Cervical function and prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:791-806.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2008; 357:462-9.
- 53) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline 1b. London: RCOG; 2011.
- 54) Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
- 55) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:911-5.
- 56) Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, et al. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.
- 57) Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2016;128:e187-94.
- 58) Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita AT. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2010;116:1288-95.