

조산 예방을 위한 프로게스테론의 투여

인제대학교 의과대학 일산백병원 산부인과

최 형 민

Progesterone Supplementation for Preventing Preterm Birth

Hyung Min Choi, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ilsanpaik Hospital, Inje University College of Medicine,
Goyang, Korea

Preterm birth is the most important obstetrical complication associated with perinatal mortality and morbidity. Also preterm birth is considerable effects on social health system and economic problems. But preterm birth is not effectively controlled by several treatments, because the treatment modalities are mostly used after developing preterm labor. The prevention of preterm birth has been a principal area of research in obstetrics, recently several clinical trials show that progesterone may reduce preterm birth in some groups of women. This review presents prophylactic progesterone supplementation for preventing preterm birth in high risk group of preterm birth is effective by clinical trials and meta-analysis. Further studies are required to determine the indications and optimal guideline (dose, duration, mode of administration, etc.) for progesterone supplementation for preventing preterm birth.

Key words: Progesterone, Preterm birth, Prevention

서 론

조산은 주산기 이환율 및 사망률에 영향을 미치는 가장 중요한 원인으로 모든 출생의 약 6-10%를 차지하고 있다. 그리고 미국에서도 최근 20년 동안 조산과 조기진통의 빈도는 점점 증가하는 추세를 보여 2002년 전 출생 중 조산이 약 12%를 차지하고 있으며 이는 우리나라에서도 비슷한 현실이다.¹ 또한 조산은 일단 발생할 경우 막대한 의료비용의 문제를 초래하므로 국민 보건 뿐 아니라 경제적으로도 매우 중요한 문제이다.¹ 자궁수축억제제, 스테로이드, 항생제 등의 치료가 조산에 의한 신생아 예후를 향상시키는데 어느 정도 도움을 주기는 하였으나 이는 이미 조산의 징후인 조기진통 등의 증상

이 발생한 이후에 가능한 치료로써 그 효과에 한계가 있다. 따라서 조산의 위험증상이 발생하기 전에 조산의 위험성을 미리 예측하려는 노력이 있어 왔다. 과거 조산의 병력이나 짧은 자궁경부길이, 질 분비물에서 태아파이브로넥틴 (fetal fibronectin) 검출 등이 조산의 예측인자로 거론되고 있으며, 조산의 고위험군에서 조산 예방법으로 자궁경부봉축술이나 프로게스테론투여가 시도되고 있다.

산과 영역에서 프로게스테론이 임신을 유지하고 조산을 예방하는 목적으로 알려지게 된 것은 매우 오래된 일로² 이후에 많은 임상연구와 메타 분석이 있어 왔으나 현재까지 조산에 대한 예방효과는 제한적으로만 인정되고 있다.³ 즉 조산예방을 위한 조기진통 억제효과에 있어 프로게스테론의 사용은 많은 연구들이 서로 다른 결과를 나타내고 있으며, 이는 또한 연구대상과 투여방법이나 용량에 따라서 상이한 결과를 보이고 있다. 그리고

접수일 : 2011. 5. 7.
주관책임자 : 최형민
E-mail : hhyae97@paik.ac.kr

조산의 예방에 있어서 프로게스테론의 적절한 적응증, 제형, 용량, 투여시기와 방법, 그리고 투여기간 등은 현재까지 명확히 확립되어 있지 않아 추가적인 연구가 필요한 상황이다.^{3,4} 따라서 여기서는 최근의 임상연구들을 분석하여 프로게스테론의 조기진통과 조산의 예방을 위한 효과, 그리고 향후 과제에 대해 알아보기로 한다.

본 론

1. 프로게스테론의 작용 기전

조산의 원인은 여러 가지 다양한 요인에 기인하고 있으며 프로게스테론은 이와 같은 조기 진통의 억제제로서 조산을 예방하는 목적으로 쓰여지고 있다. 프로게스테론은 생식과정에 있어서 필수적인 호르몬이다. 즉 생리주기, 착상, 그리고 임신의 유지에 반드시 필요한 호르몬으로서 이의 약리학적 작용기전은 잘 알려져 있으며, 1935년 처음으로 합성되기 시작한 이래로 현재 상업적으로 쉽게 이용할 수 있다. 현재 산과 영역에서의 프로게스테론은 절박유산의 치료, 습관성 유산의 예방, 보조생식술의 과정에서 황체기 (luteal phase)의 강화, 그리고 조기진통의 치료와 예방 등에서 사용되고 있다. 이 프로게스테론의 작용기전은 estradiol의 농도에 의해 영향을 받는 특별한 세포수용체에 의하여 조절된다 (Fig. 1-3).⁵ 이를 통하여 프로게스테론은 임신된 자궁뿐

아니라 많은 장기의 평활근에서 이완작용을 일으킨다. 또한 T 림프구의 작용을 억제하는 면역억제기능 (immunosuppressive activity)과 자궁근육 (myometrium)에서의 oxytocin의 작용을 막는다. 이것은 프로게스테론이 자궁근육세포 사이의 gap junction의 형성을 억제하는 강력한 작용을 하고 있다고 생각된다.⁵ 이러한 이론을 바탕으로 사람을 포함한 여러 동물에서 많은 연구가 있어 왔다. 즉 프로게스테론 길항제를 투여하면 자궁수축이 시작하는 것에 근거하여 1975년부터 조기진통 치료를 위하여 프로게스테론이 사용되기 시작하였다.^{2,6} 이후 조기진통에 대한 효과와 조산율의 감소에 관한 연구가 꾸준히 계속되어 오고 있으나 그 효과에 대해서는 아직까지도 논란이 있다. 즉 몇몇 동물들 (양, 염소 등 많은 포유류)에

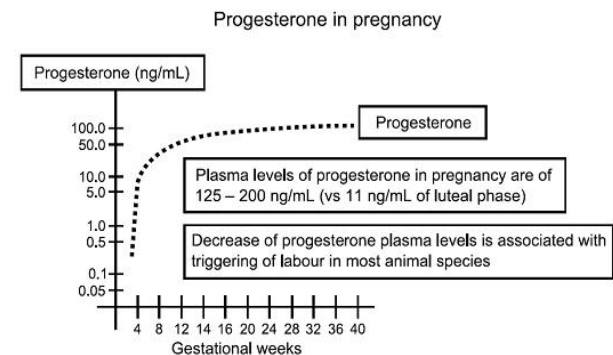


Fig. 2. Progesterone levels and uterine contractility in pregnancy.

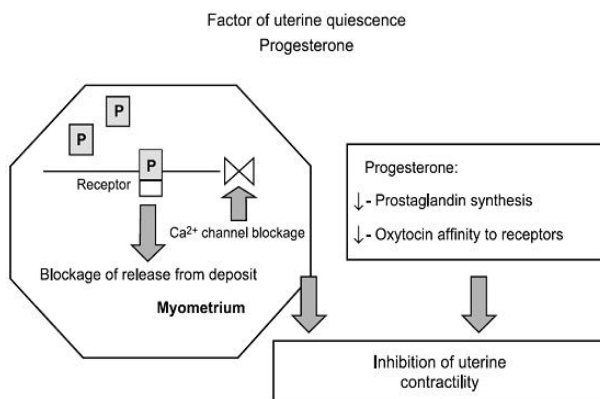


Fig. 1. Progesterone and uterine contractility: mechanisms of action.

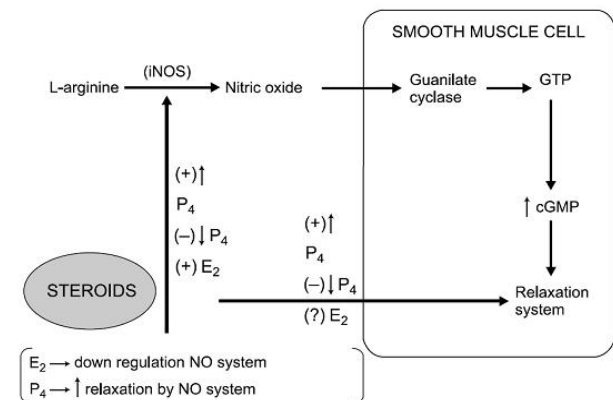


Fig. 3. Hormonal regulation of smooth muscle cell function. Interaction between progesterone and nitric oxide.

서는 프로게스테론의 감소와 에스트로겐의 증가가 진통의 시작과 관련이 있다고 보고되고 있으나⁷ 사람에 있어서는 프로게스테론이 진통의 시작에 관련된 역할은 아직까지도 확실하게 정립되어 있지 않다. 현재까지 일부의 보고에서 프로게스테론/에스트로겐 비, oxytocin 민감도의 차이, 태반이나 양막, 그리고 태아막에서의 제한된 프로게스테론의 농도 변화 등이 진통의 유발과 관련이 있다고 보고되고 있다.^{1,8,9}

2. 프로게스테론의 조산 예방 효과

프로게스테론의 조기진통 억제 효과에 있어 Johnson 등은 프로게스테론이 만족할 만한 자궁수축억제 효과를 보이지 않는다고 하였으나,² 다른 일부의 무작위 연구에서는 천연 프로게스테론과 17- α hydroxyprogesterone caproate가 자궁 수축을 의미 있게 억제할 수 있다고 하여 상반된 결과를 보였다.^{10,11} 또한 Goldstein 등의 메타 분석에서는 유산, 사산, 신생아 사망률, 조산을 등을 감소시키지는 못한다고 하였다.¹² 그러나 2003년의 da Fonseca 등의 연구에서 임신 37주 이전의 조기 진통의 과거력이 있었던 고위험 임신부들을 대상으로 하여 프로게스테론 질정을 사용하여 본 결과 프로게스테론 질정을 사용하지 않았던 대조군에 비하여 프로게스테론 질정 사용군에서 조산의 위험률이 50% 이상 감소된다고 하였으며, 임신 34주 이전의 임신부에서의 조산율이 대조군의 18.6%에 비하여 프로게스테론 치료군에서 2.8%로서 유의 있는 차이를 보였다고 하였다 (Fig. 4, 5).¹⁰ 그리고 자궁 수축의 빈도도 프로게스테론 질정을 사용하였던 군에서 대조군보다 감소하는 것을 보여주었다고 하였다.¹⁰ 또한 다른 연구에 의하면 조산의 위험성이 높은 임신부에게

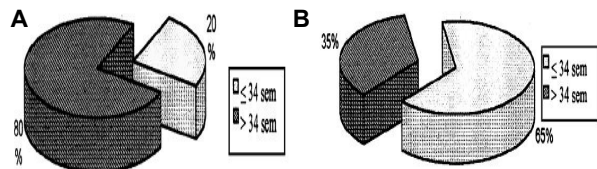


Fig. 4. Incidence of preterm delivery before 34th week in natural progesterone group (A) and placebo group (B).

임신 제 2 삼분기부터 17- α hydroxyprogesterone caproate를 투여한 군에서 조산율이 유의 있게 감소되었다는 결과도 있다.¹¹ 따라서 이러한 결과들을 모든 조산의 위험이 있는 임신부에게 적용할 수는 없으나 이전에 2번 이상의 조산의 병력이 있는 고위험군에서 프로게스테론의 투여는 어느 정도 정당화되고 있는 현실이다 (Table 1).⁵

프로게스테론의 조산예방에 대한 위와 같은 여러 연구들이 발표된 이후, 미국에서의 조산 방지를 위한 프로게스테론의 사용 빈도는 2003년 38%에서 2005년에는 67%로 증가하였다.¹³ 그러나 국내에는 아직 조산예방을 위한 프로게스테론의 사용에 관한 임상연구가 발표된 바가 없다. 한편 Sanchez-Ramos 등은 10개의 논문을 분석한 메타 분석에서 프로게스테론 제제와 17 α -hydroxyprogesterone caproate는 조산과 저체중아의 출생을 억제한다고 하였다.¹⁴ 또한 고용량의 프로게스테론은 진통 억제 효과가 천천히 나타나기 때문에 급하게 진통을 억제시키려는 목적으로는 사용하기가 곤란하지만 β -agonist와 같이 사용하여 β -agonist의 사용량을 줄임으로써 β -agonist의 위험한 부작용의 발생 빈도를 감소시키는 효과를 볼 수 있다고 하였다 (Table 2).^{5,15} 하지만 다른 조산의 위험요인인 짧은 자궁 경부의 길이나 다태임신에서 프로게스테론의 효과는 알 수 없다고 하였다.¹⁶

Rouse 등¹⁷은 쌍태임신 임신부를 대상으로 임신 16-20주부터 매주 17 α -hydroxyprogesterone caproate 250 mg 혹

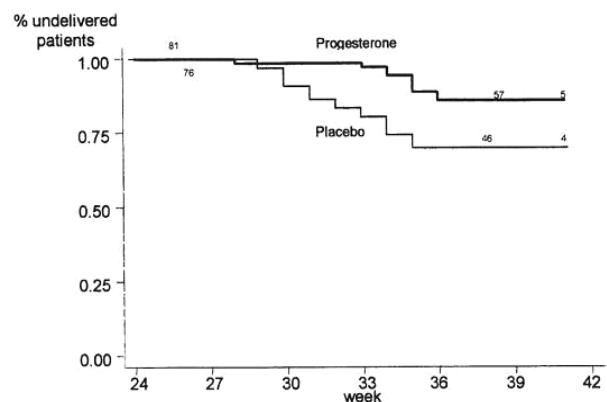


Fig. 5. Cumulative percentage of undelivered patients per week, by placebo and progesterone group. Log-rank $\chi^2=5.33$, $P=0.029$.

Table 1. Use of prophylactic progesterone in high risk patients for preterm labour

	Placebo	Progesterone	Relative risk	CI	P value
N	153	306			
<34 weeks	54%	36.3%	0.66	0.54–0.93	0.0001
<35 weeks	30.7%	20.6%	0.67	0.48–0.93	0.0165
<32 weeks	19.6%	11.4%	0.58	0.37–0.92	0.0180

Table 2. Decrease of maternal side effects using β -agonists in combination with progesterone

Maternal side effect	β -agonists (%)	β -agonists+progesterone (%)
Maternal tachycardia	97	52
Nausea and vomiting	28	16
Tremblings	26	12
Palpitations	32	22
Chest pain	15	10
Hyperglycaemia	77	28
Hypokalaemia	92	33

Table 3. Outcomes for progesterone vs placebo among multiple pregnancy groups at risk for preterm birth

Study	Design	Population	Timing	Type, dose and route	Primary outcome (s)	Other outcome (s)
Rouse et al, 2007	RCT	Twin	From GA [†] 16–20 weeks to 35 weeks	17 α -hydroxypro- gesterone caproate (250 mg), weekly, IM [‡]	No significant difference in PTB* before 35 weeks	No significant difference in neonatal morbidity
Caritis et al, 2009	RCT	Triplet	From GA [†] 16–20 weeks to 35 weeks	17 α -hydroxypro- gesterone caproate (250 mg), weekly, IM [‡]	No significant difference in PTB* before 35 weeks	No significant difference in neonatal morbidity
Norman et al, 2009	RCT and meta-analysis	Twin	From GA [†] 24 weeks to 34 weeks	Vaginal gel (90 mg), daily	No significant difference in PTB* before 34 weeks	
Dodd et al, 2006	Meta-analysis				No significant difference in PTB* before 37 weeks	Significant reduction in the need for antenatal tocolysis
Dodd et al, 2008	Meta-analysis				No significant difference in PTB* before 34 weeks	Significant reduction in the need for antenatal tocolysis

* PTB: preterm birth.

[†] GA: gestational age.[‡] IM: intramuscular.

은 위약을 근주한 두 군을 비교한 무작위대조연구에서 임신 35주 미만의 조산의 빈도는 두 군 간에 차이가 없었고, Caritis 등¹⁸은 삼태임신에서 임신 16-20주부터 매주 17 α -hydroxyprogesterone caproate 250 mg 혹은 위약을 근

주한 두 군을 비교한 무작위대조연구에서 역시 프로게스테론이 임신 35주 미만의 조산 빈도를 낮추지는 못했다고 하였다. 한편 최근 발표된 무작위대조연구 STOPPIT (Study of Progesterone for the Prevention of Preterm birth

In Twins) trial¹⁹에서도 500여 명의 쌍태임신 임신부들을 대상으로 프로게스테론 질정 90 mg 혹은 위약을 사용한 두 군을 비교하였는데, 두 군간에 역시 임신 34주 미만의 조산 빈도에서 차이가 없었다. 따라서 현재까지 다태 임신에서는 프로게스테론이 조산예방에 효과가 있다고 보기는 어렵다. 그러나 다태임신을 대상으로 최근에 진행 중인 대규모 임상연구들이 많으므로 앞으로 이의 결과를 주목해야 할 것이다 (Table 3).

2007년 Fonseca 등²⁰은 임신 20-25주 사이의 무증상 임신부 24,620명을 대상으로 자궁경부길이가 15 mm 미만인 413명을 선별하여 임신 24-34주 동안 매일 프로게스테론 질정 200 mg 혹은 위약을 사용한 무작위대조연구를 시행하였다. 조산병력과 관계없이 프로게스테론 질정을 사용한 군에서 조산이 44%나 감소하였고, 임신 34주 미만 조산의 빈도도 프로게스테론 질정을 사용한 군에서 19.2%로 위약을 사용한 군의 34.4%에 비해서 유의하게 낮았다 (상대위험도=0.56; 95% 신뢰구간=0.36-0.86). 신생아폐혈증의 빈도도 프로게스테론을 사용한 군에서 유의하게 낮았으나 다른 신생아 합병증의 빈도와 주산기 사망률에는 차이가 없었다. 또한, 2007년 O'Brien 등은 임신 18-22주 사이의 조산병력이 있는 임신부에게 프로게스테론 질정 (gel type) 혹은 위약을 투여한 무작위대조연구²¹ 결과와, DeFranco 등²²이 이 중에서 자궁경부길이가 28 mm 미만으로 짧은 임신부 46명만을 따로 연구 대상으로 하여 분석한 결과, 프로게스테론 질정 (gel type)

투약군에서 위약군에 비해 임신 32주 미만 조산 (0% vs. 29.6%, $P=0.014$)과 신생아중환자실 입원 (15.8% vs. 51.9%, $P=0.016$)의 빈도가 유의하게 낮았다 (Table 4). 따라서 위의 연구들을 종합하면 프로게스테론 질정 투여가 자궁경부길이가 짧은 임신부에서 조산의 예방에 도움이 될 수 있음을 알 수 있다. 한편 17 α -hydroxyprogesterone caproate가 무증상의 자궁경부길이가 짧은 임신부의 조산예방에 효과가 있는지에 대한 연구는 현재 진행 중이나 아직 결과가 발표된 바는 없다.²³

프로게스테론의 투여가 신생아 예후에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 실정이나 Meis 등은 전반적인 신생아의 예후와 신생아 사망률을 감소시키지는 못하는 것으로 보고하였고, 다만 신생아 호흡곤란 증후군, 인공호흡기의 적용, 과사성 결장염의 발생 빈도 등은 낮추는 것으로 보고하였다.¹¹ 2006년에 지금까지 보고되었던 프로게스테론의 조기 진통 억제에 관한 논문들을 종합하여 비교 분석한 메타 분석에 의하면 모두 12개의 연구가 분석 대상이 되었는데 이중 6개 (988명)가 최종 연구대상이 되었고, 이들을 분석한 결과 프로게스테론 투여는 임신 37주 이전의 조산이나 2,500 gm 미만의 저체중 신생아의 출생을 의의 있게 감소시키는 것으로 분석되었으나 다른 중요한 모체와 신생아 사망률을 포함한 신생아 예후에 있어서는 의미 있는 차이를 보이지 않는 것으로 분석 보고되었다 (Fig. 6, 7).^{16,24}

Table 4. Outcome for progesterone vs placebo among pregnant women with a short cervix

Study	Design	Population	Timing	Type, dose and route	Primary outcome (s)	Other outcome (s)
Fonseca et al, 2007	RCT	Cervical length <15 mm at GA [†] 20-25 weeks	From GA [†] 24weeks to 34 weeks	Vaginal progesterone capsule (200 mg), nightly	Significant reduction of PTB before 34 weeks	Significant reduction of neonatal sepsis
DeFranco et al, 2007	RCT	SPTB* and Cervical length <28 mm at GA [†] 18-22 ^{6/7} weeks	From GA [†] 18-22 weeks to delivery, ROM [‡] or 37 weeks	Vaginal gel (90 mg), daily	Significant reduction of PTB before 32 weeks	Fewer admission into NICU [§] and shorter NICU [§] stays

* SPTB: spontaneous preterm birth.

[†] GA: gestational age.

[‡] ROM: rupture of membranes.

[§] NICU: neonatal intensive care unit.

3. 프로게스테론의 조산 예방의 과제

임신에서 병태생리학적으로 프로게스테론의 사용은 아직까지도 논란이 되고 있다. 그 논란 중의 하나는 투여하는 방법인데, 3가지 투여 방법 (경구, 질식, 근육주) 중 근육주 투여방법이 적절한 혈중 농도를 유지할 수 있는 유일한 방법으로 알려져 있으나 때때로 비패혈성농양

(non-septic abscess)를 유발하며, 질식 투여방법은 자궁내에서는 높은 농도를 유지할 수 있으나 혈중 농도를 유지하는 데는 문제가 있고, 또한 경구 투여방법은 다른 약제의 경구 투여에서와 마찬가지로 각 환자의 혈중 농도를 유지하는 데 개인의 차이가 심하고 오심, 구토, 두통, 졸음 등의 부작용이 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁵ 그러나 이때에도 프로게스테론의 용량 혹은 제형

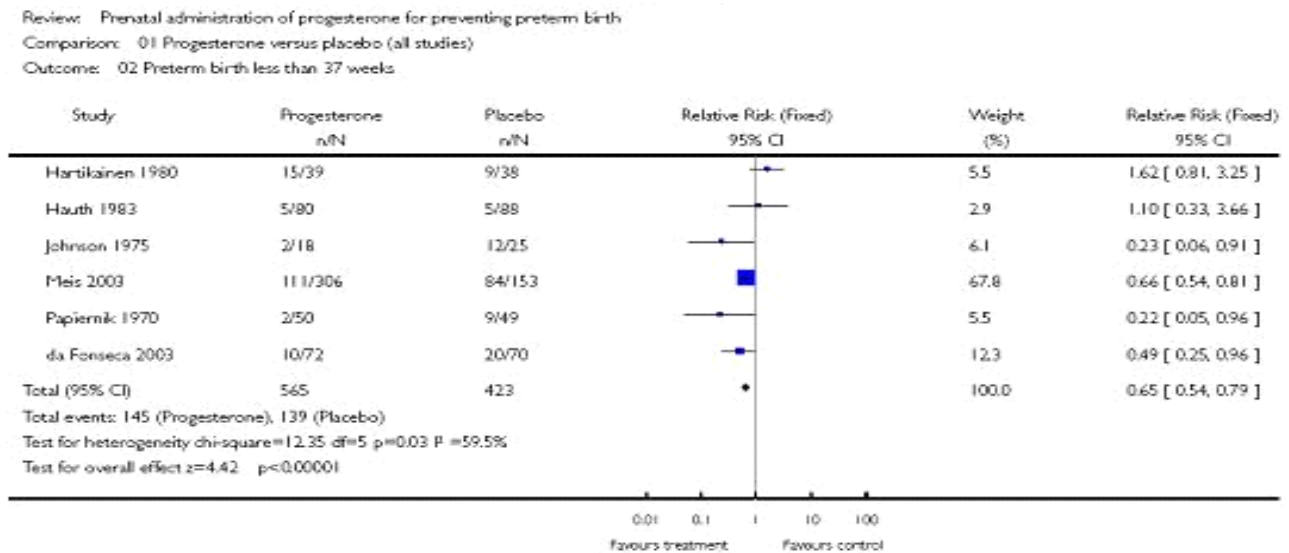


Fig. 6. Comparison progesterone versus placebo (all studies), outcome 02 preterm birth less than 37 weeks.

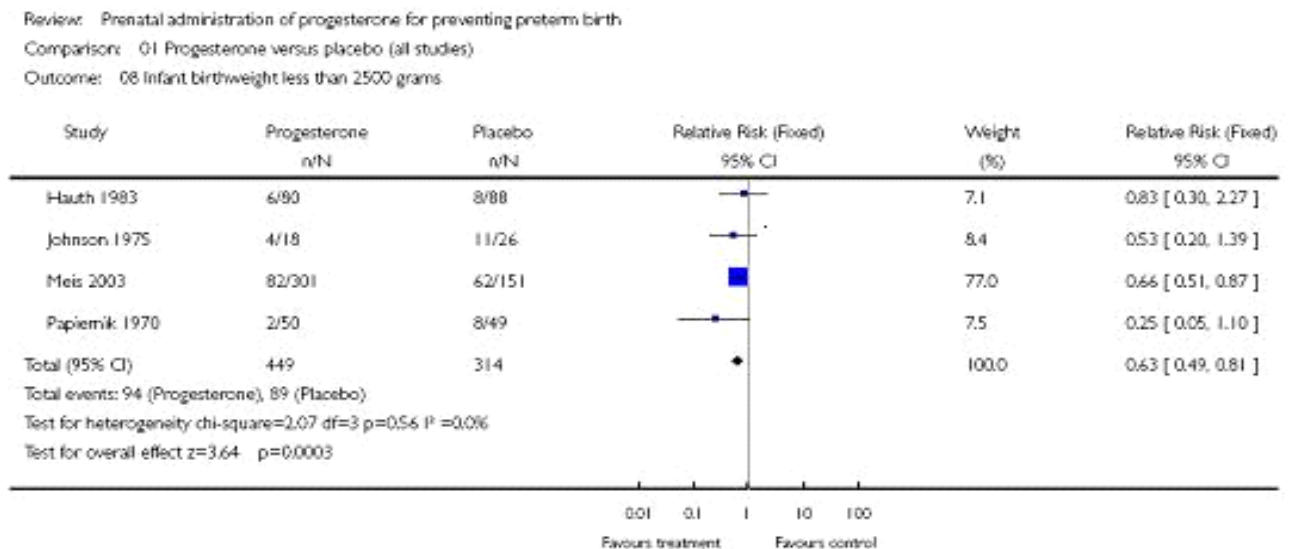


Fig. 7. Comparison progesterone versus placebo (all studies), outcome 08 infant birthweight less than 2,500 grams.

(gel, capsule, suppository)에 따라 흡수율과 생체이용률이 어떻게 다른 지는 아직까지 정확하게 밝혀지지 않은 상태이다. 즉 초기의 무작위대조연구¹⁰에서는 100 mg vaginal suppositories가 쓰였으나 효과가 없다는 연구²¹가 발표된 이후로는 200 mg micronized progesterone capsules이 자궁경부길이가 짧은 임신부들을 대상으로 한 무작위대조연구²⁵에 쓰이고 있다.

따라서 지금까지의 많은 프로게스테론을 이용한 임상 연구들이 다양한 용량과 여러 가지 투여방법으로 이루어져 왔으며 연구대상군도 다양하게 선별되었다. 현재까지의 이들 연구들을 종합하여 보면 프로게스테론이 조산 예방에 효과가 있는 것은 사실이나 아직까지 해결해야 할 과제들이 많이 있다. 2006년 10월에 the ADEZA company는 합성프로게스테론 제제인 17 α -hydroxyprogesterone caproate에 대해 미국 FDA 승인을 받았다. 그러나 향후 조산의 예방과 관련하여 프로게스테론 치료의 적응증과 적절한 제형, 용량, 투약경로에 관한 지침이 정해져야 할 것이며, 장기간 사용 후의 안전성에 대한 연구도 결과를 기다려야 하는 분야이다. 지금 현재 유럽, 북아메리카, 호주 등지에서 대규모의 다양한 임상연구가 진행 중에 있으며 특히 많은 연구가 다태임신을 대상으로 하고 있다.

4. 프로게스테론의 조산 예방의 현재 가이드라인

2008년 미국산부인과학회 (ACOG)에서는 조산병력이 있는 임신부에게 제한적으로 조산예방을 위해 프로게스테론을 사용할 수 있으며 적절한 제형과 용량, 투약 경로에 관해서 더 연구가 필요하다고 결론 내렸다.²⁶ 다태 임신의 경우 현재까지의 연구결과로는 조산예방을 위한 프로게스테론의 투여가 권장되지 않는다. 무작위대조연구를 통해 자궁경부길이가 짧은 임신부에게 예방적으로 프로게스테론 질정을 투약하는 것이 조산을 예방하는 효과가 있다고 알려졌으나 현재까지 모든 임신부들에게 임신 중기 자궁경부길이 선별검사를 일괄적으로 시행하는 것은 권장되고 있지 않다.^{26,27}

그러나 Cahill 등²⁸ 최근 의 보고에 의하면 임신 18-23 주 사이의 모든 임신부에게 일괄적으로 자궁경부길이 선별검사를 시행하여 자궁경부길이가 15 mm 이하인 경우에 200 mg micronized vaginal progesterone을 투여하는 것이 조산의 고위험군에서만 자궁경부길이 선별검사를 시행하여 프로게스테론 질정을 투여하거나, 조산의 고위험군에게만 17 α -hydroxyprogesterone caproate를 투여하거나 혹은 아무런 선별검사나 처치를 하지 않는 군에 비하여 조산의 예방에 있어서 비용-효과 면에서 우수하다고 하였다.

결론

프로게스테론 투여는 조산예방에 있어 제한적으로 도움이 되나, 치료의 안전성과 부작용에 대한 경험이 축적될 때까지는 아직까지 그 적응증을 철저히 고려하여 투약해야 할 것이다. 이전에 조산병력이 있는 고위험군 단태아 임신부에게 프로게스테론을 투여하는 것은 조산예방에 효과가 있으며, 임신중기 초음파에서 자궁경부길이가 짧은 경우에도 프로게스테론의 투여가 도움이 될 수 있겠다. 그러나 적응증에 따른 프로게스테론 제제와 용량, 투여기간, 투여방법 등은 명확히 지침이 마련되어 있지 않은 상황이다. 그러므로 아직까지 조기진통 억제 목적으로 프로게스테론을 사용하는 것을 정당화하기에는 좀 더 많은 잘 계획된 randomized controlled trial이 필요할 것으로 사료되며 특히 프로게스테론이 사용된 신생아와 나중에 어린이로 성장한 후까지의 오랜 기간의 추적조사도 요구되고 있다.

현재 미국산부인과학회에서는 조산의 예방을 위하여 프로게스테론을 사용하는 것을 issue화하여 대상, 투여 방법이나 기간 등에 대한 정보 교환 및 연구를 확대하고 있는 실정이다.

참고문헌

1. Meis PJ. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. Obstet Gynecol 2005; 105: 1128-35.
2. Johnson JW, Austin KI, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy

- of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Eng J Med* 1975; 293: 675-80.
3. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1115-6.
4. Farine D, Mundle WR, Dodd J, Basso M, Delisle MF, Farine D, et al. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 67-77.
5. Di Renzo GC, Rosati A, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. The changing role of progesterone in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112(suppl 1): 57-60.
6. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21: 514-50.
7. Challis JRG. Sharp increase in free circulating oestrogens immediately before parturition in sheep. *Nature* 1971; 229: 208.
8. Romero R, Scoccia B, Mazor M, Wu YK, Benveniste R. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 657-60.
9. Chwalisz K, Fahrenholz F, Hackenberg M, Hackenberg M, Garfield R, Elger W. The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1760-70.
10. 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.
11. 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 Eng J Med* 2003; 348: 2379-85.
12. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265-74.
13. Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Berghella V. Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1174-9.
14. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 273-9.
15. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 598-600.
16. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1234-42.
17. Rouse D, Caritis S, Peaceman A, 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.
18. Caritis S, Rouse D, Peaceman A, 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.
19. Norman J, 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.
20. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462-9.
21. 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.
22. 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.
23. Berghella V, Figueroa D, Szychowski J, Owen J, Hankins GD, Iams JD, et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 351.e1-6.
24. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004947.
25. Di Renzo GC, Ferrari A, Jasonni VM, Massobrio M. *Uso del progesterone nella pratica clinica*. Rome: Verduci Pbl; 2001.
26. 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.
27. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007235.
28. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, et al. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 548.e1-8.

「국문초록」

조산은 산과 영역에서 주산기 사망률이나 유병률과 관련된 가장 중요한 질환으로서 사회적 보건 문제나 경제적으로 사회에 미치는 영향이 매우 크다. 그러나 지금까지 조산을 막기 위한 노력은 대부분 조기진통이 발생한 후에 사용되는 치료적인 방법이 주로 쓰였다. 따라서 그 효과는 제한적이었으며 조산의 예방을 위한 치료법으로는 아직까지 별로 알려진 것이 없다. 최근 들어 여러 연구에서 프로게스테론이 특정한 조산의 위험군에서 효과가 있다는 결과들이 발표되고 있다. 따라서 여기서는 최근의 이과 같은 여러 연구 결과를 분석하여 보고 조산의 예방을 위한 프로게스테론의 투여 효과에 대하여 알아보려고 하였다. 또한 지금까지 알려진 조산 예방을 위한 프로게스테론 투여의 적응증이나 이와 관련된 적절한 임상 가이드라인에 대하여 알아 보고자 하였다.

중심 단어: 프로게스테론, 조산, 예방
