

자궁내막증환자에서 성선자극호르몬 유리호르몬 협동제 치료후 체액성 면역인자의 변화양상

서울대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 중앙대학교 의과대학 산부인과학교실²,
성균관대학교 의과대학 산부인과학교실³, 임상병리학교실⁴, 제주의료원⁵

김정구¹ · 김동호² · 최두석³ · 김대원⁴ · 문신용¹ · 강순범¹ · 이윤희⁵ · 이진용¹

Changes in Profiles of Humoral Immune Factors after Treatment of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist in Patients with Endometriosis

Jung Gu Kim¹, Dong Ho Kim², Doo Suck Choi³, Dae Won Kim⁴,
Shin Yong Moon¹, Soong Beom Kang¹, Yong Hee Lee⁵, Jin Yong Lee¹

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University¹,
Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chung Ang University²,
Department of Obstetrics and Gynecology³, Department of Clinical Pathology⁴,
College of Medicine, Sung Geun Kwan University, Cheju Medical Center⁵*

Objectives: To investigate the incidence of antiphospholipid antibodies in patients with proven endometriosis and apparently normal controls, and to evaluate the changes in profiles of humoral immune factors in endometriosis after treatment with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa).

Methods: Sera of 92 patients with endometriosis, 40 patients without endometriosis and 128 normal male blood donors (normal controls) were tested for the presence of autoantibodies to six phospholipids (cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylglycerol, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidic acid) and β_2 -glycoprotein I (GPI)- dependent anticardiolipin antibodies. Also, antiendometrial antibodies (AEA), antiphospholipid antibodies (APA), Immunoglobulin (Ig)G, IgA, IgM, complement C₃, C₄ and CA-125 were measured in 26 endometriosis patients before and after 3 months of GnRHa treatment.

Results: Eighteen (19.6%) patients with endometriosis had at least one of the APA compared with normal controls (8.3%). The prevalence of β_2 -GPI- dependent anticardiolipin antibodies was higher in patients with endometriosis than in normal controls. There were no significant changes in the positivity and levels of AEA and APA after GnRHa treatment and the levels of immunoglobulins and complement showed similar pattern. However, the numbers of patients with the level of CA-125 >35 IU/ml, which is defined as the upper limit of normal level and the levels of CA-125 decreased.

Conclusions: Around 20% of patients with endometriosis had APA and CA-125 measurement may be better than humoral factor tests in monitoring patients with endometriosis after GnRHa treatment.

Key Words: Endometriosis, Antiphospholipid antibodies, Humoral immune factors, CA-125, GnRHa

* 본 연구는 1996년도 보건과학기술연구 개발사업(# HMP-96-M-2-1012)의 지원에 의해 이루어진 것임.

자궁내막증은 자궁내막조직이 정상적인 부위인 자궁내막층 이외의 부위, 즉 난소, 자궁인대 등에 존재하는 질환으로 생식연령층 여성의 1~7%에서 발생하나 아직 그 원인 및 발생기전이 정립되어 있지 않다. 최근 자궁내막증의 병태생리에 면역학적 인자가 관여한다는 증거가 축적되고 있다. 세포성 면역계 인자중 면역세포의 아형 (subtype)의 변화보다는 자가 자궁내막조직에 대한 세포독성 효과를 감소하는 자연살해 (natural killer: NK) 세포의 기능에 결함으로 자궁내막증이 발생할 수 있다고 주장되고 있다.¹ 또한 자궁내막증 환자의 혈액 또는 복강액 내에서 비특이적 항체와 특이적 항체 등 여러종류의 자가항체가 보고되고 있다.^{2,3} 최근 본 연구자 등⁴도 항자궁내막항체, 항핵항체, 루프스 항응고인자 (lupus anticoagulant), 류마티스양인자가 각각 자궁내막증 환자의 50.0%, 14.7%, 2.9%, 2.9%에서 검출된다고 보고하였다. 그러나 비특이적 자가항체중 항 cardiolipin 항체의 경우 연구자마다 자궁내막증환자와 정상대조환자에서의 그 빈도가 다양하게 보고하고 있다.^{5~8}

한편 복강내 자궁내막조직의 성장에 에스트로겐이 관여할 것으로 생각되고 있어 자궁내막증의 내과적 치료제로 난소절제술과 같이 저에스트로겐 혈증을 유도하는 성선자극호르몬 유리호르몬 (gonadotropin releasing hormone agonist: GnRHa)가 많이 사용되고 있다. 이러한 GnRHa의 수용체의 전령리보핵산이 이소성 및 자궁강내 자궁내막조직에서 발견되어 자궁내막세포에 직접 작용할 가능성이 있다고 하며⁹ 또한 GnRHa가 면역조절제로서 작용할 가능성이 시사되고 있다. 실제로 자궁내막증 환자에서 GnRHa 치료후 NK 세포의 수 및 그 활성이 증가되며 재발이 일어난 환자에서 질환이 없는 환자보다 그 활성이 낮다고 보고되고 있다.^{10,11} 그러나 자궁내막증에서 GnRHa 치료후 체액성 면역계의 변화에 대한 연구도 드물고 항인질항체 및 항 자궁내막항체 측정법 등의 차이로 그 항체 농도의 무변화^{12~14} 증가¹⁵ 등 다양하게 보고되고 있다. 또한 비특이적 체액성 면역인자의 하나인 보체 (complement)의 변화에 대하여 연구된 바가 없다.

이에 본 연구자 등은 자궁내막증 환자의 혈액에서 β_2 -glycoprotein I (GPI) 의존성 항 cardiolipin 항체를 포함한 항지질항체의 빈도 및 GnRHa로 치료후 항자궁내막항체와 항인지질항체, 면역글

로부린 (immunoglobulin: Ig) G, IgA, IgM, 보체 C₃, C₄ 같은 비특이적 체액성 면역인자 및 CA-125 의 변화양상을 알아 보고자 본 연구를 기획하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

난관결찰술을 원하거나 골반통, 난소종양, 불임 등의 원인으로 골반경, 복강경을 시행하여 자궁내막증으로 진단된 환자 92명과 이에 대한 정상대조군으로 정상적인 골반소견을 보이는 환자 (정상 대조환자) 40명 및 혈액은행을 방문한 일반 남성 공여자 128명을 대상으로 하였다. 자궁내막증 환자는 복강경 또는 골반경 수술전 적어도 6개월전 부터 자궁내막증과 관련된 어떠한 약제도 사용한 적이 없고 수술적치료를 받지 않았던 환자였으며 이중 26명에서 GnRHa로 치료가 시행되었다. 즉 goserelin acetate 3.6 mg (Zoladex, Zeneca Pharm, Cheshire, UK) 3.65 mg를 황체기중기에 매달 한번씩 3개월 피하 주사하였다. GnRHa로 치료가 시행되었던 자궁내막증 환자의 경우 미국불임학회 분류에¹⁶의한 자궁내막증의 임상 병기로 보아 제 1-2기가 14명, 제 3-4기가 12명 있었다. 또한 자궁근종등 양성부인과 질환 (benign gynecological disease)으로 자궁적출술이 시행된 환자중 수술소견상 자궁내막증이 없는 환자 10명이 자궁내막조직을 채취하기 위하여 포함되었다. 이런 대상자들에 대한 연구가 본 병원 임상실험 윤리위원회에 의하여 승인되었다.

2. 연구방법

1) 혈액과 자궁내막조직의 채취 및 처리

정상대조환자와 자궁내막증 환자에게 연구목적을 설명한 후 동의서를 받았고 혈액을 헬싱키 선언을 준수하면서 채취하였다. 혈액 공여자의 경우 채혈시, 정상대조환자와 자궁내막증 환자에서 진단 직후, GnRHa 치료가 시행되었던 자궁내막증 환자에서는 치료후 제 3 개월에 혈액을 채취후 30분간 실온에 방치하고 400×g로 원심분리하여 혈청을 얻어 실험전까지 -70℃에 냉동 보관하였다가 실험에 사용하였다. 자궁적출술이 시행되었던 10명에서 자궁이 적출된 직후 자궁내막조직을 채취하여 자궁내막 단백 추출에 사용하였다.

2) 항자궁내막항체 측정

Kim 등¹⁷이 이미 보고한 방법에 따라 자궁내막

조직으로부터 자궁내막 선상피세포질 유출액을 제조하고 효소면역법을 사용하여 항자궁내막항체를 측정하였다. 즉 자궁내막단백이 들어 있는 면역판 (immunoplate)을 1% 우혈청 알부민 (bovine serum albumin; BSA)을 함유한 phosphate 완충 식염수 용액 (phosphate buffered saline; PBS)으로 처리한 후 일차항체로 1:4 희석된 혈청, 이차항체로 항인간 IgG와 biotin 결합체 (antihuman IgG-biotin conjugate)와 반응시키고 streptavidin과 β -galactosidase 결합체 (streptavidin- β -galactosidase conjugate)을 추가 반응시켰다. 그 후 o-nitrophenyl- β -d-galactopyranoside (4 mg/ml)을 함유한 기질완충 용액을 넣어 25분간 실온에서 반응시킨 후 판독기를 사용하여 파장 405 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 혈청 내 면역글로불린 G의 자궁내막항원에 대한 특이적 결합력 (specific binding activity)는 자궁내막항원 존재시 흡광도 즉, 총 결합력 (total binding activity)에서 자궁내막항원이 없는 경우 (동일한 농도의 BSA가 들어 있는 경우)의 흡광도인 비특이적 결합력 (nonspecific binding activity)를 감하여 얻었다. 항자궁내막항체 양성은 이미 보고하였던 효소면역법과 western blot에 의하여 음성으로 이미 보고하였던¹⁷ 자궁내막증이 없는 정상환자 10명에서 흡광도의 평균치 + 3 (표준편차) 이상인 경우로 하였다

3) 항지질항체 측정법

Cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylglycerol, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidicacid에 대한 항인지질항체를 효소면역법으로 측정하였다. Methanol/chloroform 2:1 용액에 50 μ l 순수한 인지질 (50 μ g/ml)을 넣고 유기용매들이 마를때까지 4 $^{\circ}$ C에 방치하였다. 비특이적 결합을 차단하기위하여 10% 우태아 혈청을 가진 PBS와 2시간 실온에서 반응시켰다. 0.1% Tween-PBS로 6회 세척하고 1:50으로 희석된 검체를 넣고 4 $^{\circ}$ C에서 12시간 반응시켰다. 1:1000 으로 희석된 goat antihuman Ig G-alkaline phosphatase conjugate 50 μ l를 부가하고 4 $^{\circ}$ C에서 3시간 반응시켰다. 세척후 p-nitrophenyl disodium phosphate (1 mg/ml)을 함유하고 있는 1M diethanolamine, 0.5 mM MgCl (pH 9.6)용액을 기질로 부가하고 45 $^{\circ}$ C의 어두운 곳에 15분간 방치하고 판독기로 405 nm에서의 파장을 측정하였다. 이를 다시 미국 APL Diagnostic 사 (Louisville, KY)에서 공급된 표준혈청을 사용하여 전세계적으로 인정된 GPL 단위로

환산하여 그 농도로 하였고 25 GPL 단위 이상을 양성으로 판단하였다.

4) β_2 -glycoprotein I (GPI) 의존성 항 cardiolipin 항체 측정

β_2 -GPI 의존성 항 cardiolipin 항체는 Aoki 등¹⁸의 방법을 변형하여 측정하였다. 다른 지질항체의 측정에서와 같이 cardiolipin을 96 구멍판에 부치고 150 mM/L NaCl, 0.3% BSA를 가진 HEPES 용액 50 ml를 추가하여 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 반응시킨 후 0.05% Tween-20을 가진 PBS로 3회 세척하였다. β_2 -GPI 의존성 항 cardiolipin 항체를 측정하기 위해서 β_2 -GPI (30 μ g/ml)와 BSA를 가진 HEPES 50 μ l를 추가하고 실온에서 10분간 반응시켰다. HEPES로 1:200 희석된 검체 50 μ l를 넣고 실온에서 30분간 반응시키고 PBS로 3회 세척하였다. 그 후 horse radish peroxidase-murine monoclonal antihuman IgG (IgA, IgM)와 30분간 실온에서 반응시키고 세척하였다. 0.03% H₂O₂를 포함하는 tetramethyl bendizine 용액 (0.3 mM/L) 100 μ l를 넣고 10분간 반응시킨후 2N sulfuric acid 100 μ l로 반응을 멈춘 다음 450 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 자궁내막증이 없는 정상대조 환자에서 측정된 흡광도의 평균치 + 3 (표준편차) 이상을 양성으로 하였다.

5) Ig G, Ig A, Ig M 및 보체 측정

Ig G, Ig A, Ig M과 2가지 보체 (C₃, C₄)를 측정하는데 Ig들과 보체 각각에 대한 항체와 검체 사이에 일어나는 항원-항체반응에 의하여 생기는 산란도를 nephelometer를 사용하여 측정하였다.

6) CA-125 측정

미국 Centocor사 (Pennsylvania)에서 구입한 CA 125 II 면역방사선 측정 (immunoradiometric assay) 키트를 사용하여 측정하였다. 즉 검체 100 μ l에 항 CA-125항체 (M11항체)와 ¹²⁵I 표식항체를 넣고 실온에 20시간 방치후 2~4시간 200~400 rpm으로 진탕하고 세척한 후 감마측정기로 그 방사능을 측정하였다.

7) 통계분석

모든 통계분석에는 SAS program을 이용하였으며 항인지질항체 양성률의 비교에는 Fisher's exact test, GnRHa치료 전후 체액성 면역인자의 비교에는 repeated measures ANOVA, student's t-test를 시행하여 검정하였다. 통계적 유의수준은 p < 0.05인 경우로 하여 판정하였다.

Table 1. Prevalence of antiphospholipid IgG antibodies in patients with endometriosis and normal controls

Type of antibody	Endometriosis (n=92)	Normal controls		
		Without endometriosis (n=40)	Blood male donors (n=128)	Total (n=168)
aCA	9 (9.78) ^a	0 (0)	7 (5.47)	7 (4.17)
aPG	8 (8.69)	0 (0)	6 (4.69)	6 (3.57)
aPE	2 (2.17)	0 (0)	1 (0.78)	1 (0.60)
aPI	8 (8.69)	0 (0)	8 (6.25)	8 (4.76)
aPA	2 (2.17)	0 (0)	4 (2.34)	4 (2.38)
aPS	2 (2.17)	0 (0)	3 (3.13)	3 (1.79)
β-GPI	7 (7.61)	0 (0)	2 (1.56)	2 (1.19)
More than 1 Ab (+)	18 (19.56)	0 (0)	14 (10.94)	14 (8.33)

a: No.(%); aCA: anticardiolipin; aPG: antiphosphatidylglycerol; aPE: antiphosphatidylethanolamine; aPL: antiphosphatidylinositol; aPA: antiphosphatidic acid; aPS: antiphosphatidylserine; β₂GPI: β₂ glycoprotein I

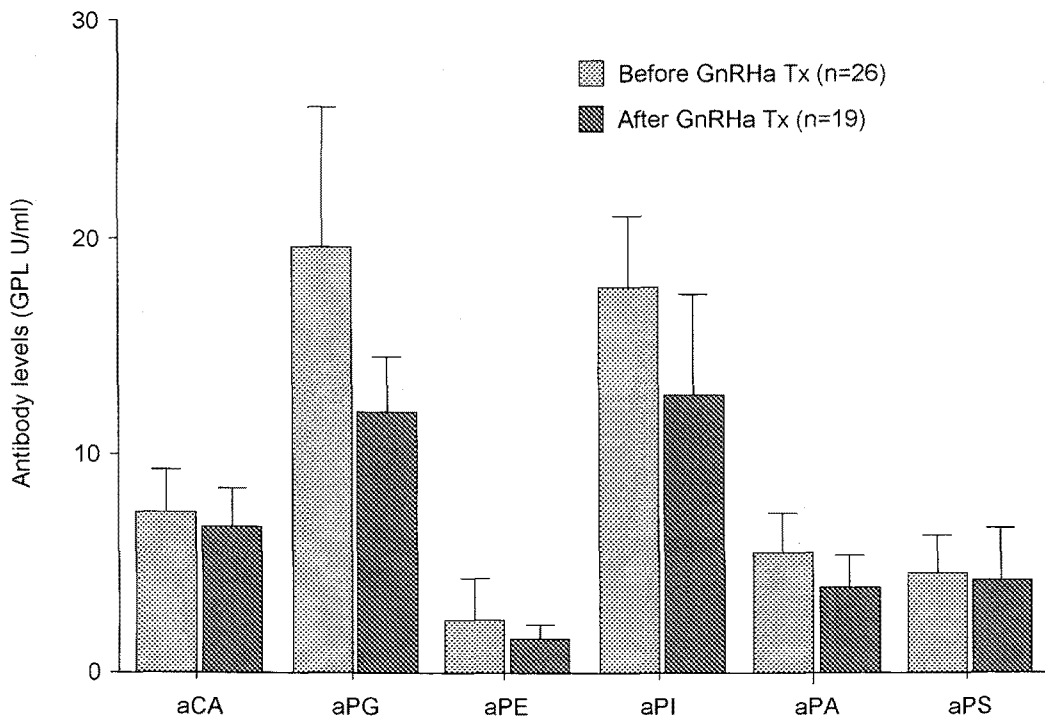


Figure 1. Changes in serum antiphospholipid antibodies levels in patients with endometriosis after 3 months of GnRHa treatment. aCA: anticardiolipin; aPG: antiphosphatidylglycerol; aPE: antiphosphatidylethanolamine; aPI: antiphosphatidylinositol; aPA: antiphosphatidic acid; aPS: antiphosphatidylserine

결 과

1. 자궁내막증환자와 정상대조군에서의 혈청 내 항인지질항체의 빈도의 비교

자궁내막증 환자와 정상대조군 (대조환자 및

혈액공여자)에서의 혈청내 IgG 항인지질항체의 빈도는 Table 1과 같았다. 즉 자궁내막증 환자의 혈청내에서 항cardiolipin 항체 9.78%, 항 phosphatidylglycerol 항체 8.69%, 항 phosphatidylinositol 항체 8.69% 관찰되었고 항 phosphatidylethanolamine 항체, 항 phosphatidic acid 항체, 항 phosphatidylse-

rine 항체가 각각 2.17%에서 측정되었는데 반하여 대조환자의 혈청내에서는 이러한 항인지질항체가 측정이 되지 않았다. 적어도 1개이상의 항인지질항체에 대하여 양성반응을 보인 경우는 자궁내막증환자에서 19.56% (18/92)로서 정상대조군에서의 8.33% (14/168)보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$). β_2 -glycoprotein I (GPI) 의존성 항 cardio-

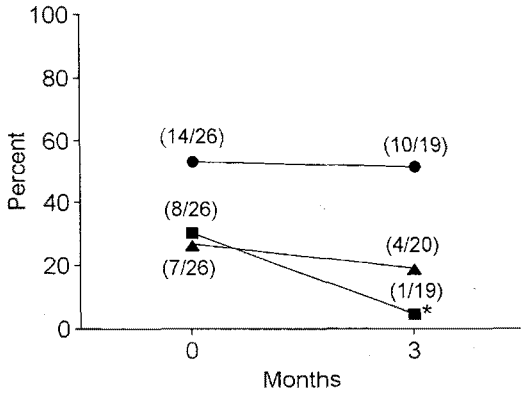


Figure 2. Percentage of patients with antiendometrial antibodies (●), antiphospholipid anticodie (▲) and high CA-125 levels (>35U/ml, ■) before and after 3 months of GnRHa treatment. Figures in parentheses indicates number of patients/total patients. * $p<0.05$

lipin 항체는 자궁내막증환자의 7.61%에서 양성이었으나 모든 대조환자는 음성반응을 보여 정상대조군보다 높았다 ($p<0.05$).

2. GnRHa 치료전후 자궁내막증환자에서의 혈청내 항인지질항체의 농도 및 빈도의 비교

GnRHa 치료전의 항cardiolipin 항체의 농도는 7.37 ± 1.93 (GPL U/ml), 항 phosphatidylglycerol 항체 19.69 ± 6.36 (GPL U/ml), 항 phosphatidylinositol 항체 17.97 ± 3.25 (GPL U/ml), 항 phosphatidylethanolamine 항체 2.41 ± 1.93 (GPL U/ml), 항 phosphatidic acid 항체 5.61 ± 1.86 (GPL U/ml), 항 phosphatidylserine 항체 4.78 ± 1.69 (GPL U/ml)이었고 치료 3개월후 그 농도의 유의한 변화는 없었다 (Figure 1). 치료전 적어도 1개이상의 항체가 양성인 환자는 26.92% (7/26)로서 치료 3개월후 빈도인 20.0% (4/20)와 차이가 없었다 (Figure 2).

3. GnRHa 치료전후 자궁내막증 환자에서의 혈청 CA-125와 항자궁내막항체 농도 및 빈도의 비교

치료후 자궁내막증 환자에서의 혈청 CA-125 농도는 12.57 ± 1.80 (U/ml)로서 치료전보다 유의하게 저하되었고 ($p<0.01$, Figure 3) 혈청 CA-125의

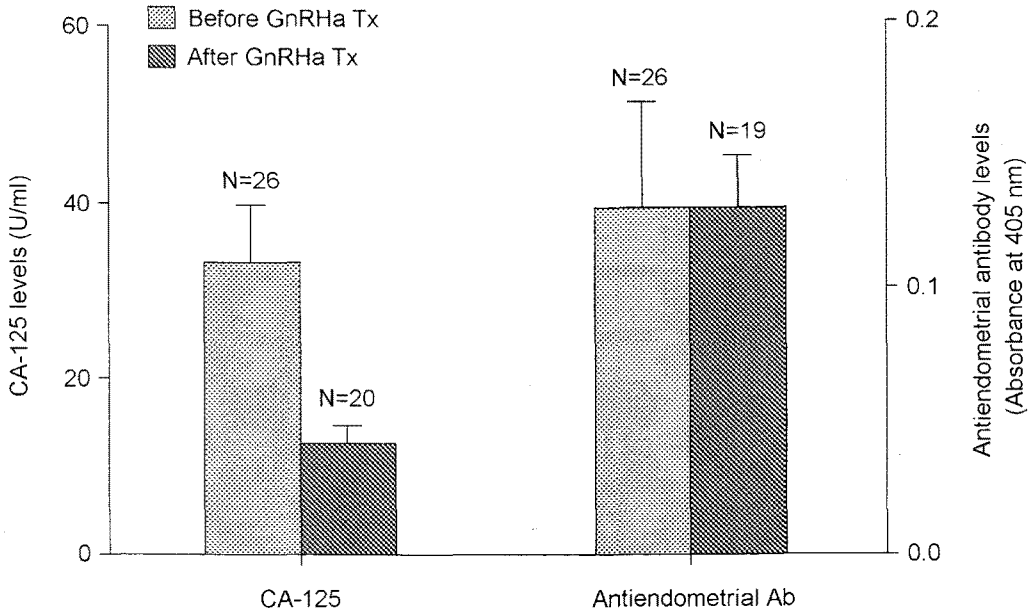


Figure 3. Serum CA-125 and antiendometrial antibodies levels (Mean+SE) in patients with endometriosis before and after 3 months of GnRHa treatment. $p<0.01$

Table 2. Levels (Mean±S.E) of humoral parameters in patients with endometriosis before and after 3 months of GnRHa treatment

	GnRHa	
	Before treatment (n=26)	After treatment (n=19)
IgG (mg/dl)	1521.0±63.15	1606.71±54.32
IgA (mg/dl)	216.33±6.09	234.0±32.09
IgM (mg/dl)	241.33±20.58	280.0±24.32
C ₃ (mg/dl)	86.33±4.11	101.67±1.53
C ₄ (mg/dl)	22.33±0.84	23.33±1.42

정상농도 상한치를 35 (U/ml)로 잡았을 때 그 이상의 농도를 보인 자궁내막증 환자는 치료전 30.77% (8/26)이었는데 수술후 5.26% (1/19)로서 유의하게 저하되었다 ($p<0.05$, Figure 2).

한편 항자궁내막항체 농도의 경우 치료전 (0.13±0.01)과 치료후 (0.12±0.02) 차이가 없었다 (Figure 3). 치료전 항자궁내막항체 양성인 환자는 53.88% (14/26)로서 치료후의 52.6% (10/19)와 차이가 없었다 (Figure 2).

4. GnRHa 치료전후 자궁내막증환자에서의 혈청 IgG, IgA, IgM, 보체 C₃ 및 C₄ 농도의 비교

치료전 자궁내막증 환자에서의 혈청 IgG, IgA, IgM 농도는 각각 1521.0±63.15 (mg/dl), 216.33±6.09 (mg/dl), 241.33±20.58 (mg/dl)로서 치료후의 것과 유의한 차이가 없었다. 보체인 C₃와 C₄ 농도도 3개월 치료후 각각 101.67±1.53 (mg/dl), 23.33±1.42 (mg/dl)로 치료전의 것과 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

고 찰

자궁내막증환자에서 각종 자가항체와 가족력 및 유전적요소의 존재, 다양한 기관에 관여, 자궁내막증과 전신성 홍반성 난창같은 다른 자가면역성 질환의 연관성 등의 소견² 등으로 자궁내막증의 일부에서 자가면역성 질환일 수 있다. 본 연구에서는 자궁내막증 환자에서 항인지질항체의 빈도가 정상대조환자보다 높아 이를 지지하는 소견을 얻었으나 세포성 면역계의 변화를 유도하는 GnRHa 치료 전후 체액성 면역계의 변화가 관찰되지 않았다.

자궁내막증환자의 65%에서 항핵항체, 루프스

항응고인자 등의 비특이적 자가항체를 관찰하여 자궁내막증이 B세포의 결손 즉 다클론성 (polyclonal) B 세포 활성화에 의해서 발생하는 자가면역성 질환이라고 일부 연구자에 의하여 주장되고 있다^{2,19} 항 Cardiolipin항체의 경우 자궁내막증환자에서 7~26%로 관찰된다고 하나 정상대조환자와의 비교 결과는 다양하다. 즉 Kilpatrick 등⁶과 Martinez-Roman 등⁸은 차이가 없다고 보고하고 있으나 Taylor 등⁵ 및 Abrao 등⁷은 자궁내막증환자에서 높다고 하였는데 본 연구에서도 자궁내막증이 없는 대조환자와 비교시 유의하게 높았다. 한편 최근 항 cardiolipin 항체는 cardiolipin에 직접 결합하지 않고 β_2 -glycoprotein I (GPI)으로 알려진 cofactor와 cardiolipin의 복합항원에 결합한다고 규명되었고²⁰ 이런 β_2 -GPI 의존성 항체를 측정하는 것이 더 민감하다고 한다.¹⁸ 본 연구에서 혈액 공여자가 포함된 정상대조군에 비하여 이런 항체의 빈도가 자궁내막증 환자에서 높았으며 효소면역법으로 측정된 6종의 항인지질항체 중 적어도 한가지 이상 양성인 경우도 자궁내막증환자에서 약 20%로 유의하게 높았다.

GnRHa가 체액성 면역계에 미치는 영향에 대한 연구는 드물고 그 결과도 다양한 실정이다. 항자궁내막항체의 경우 Kennedy 등¹⁵은 danazol 치료군에서 그 농도의 유의한 변화가 없었던 반면 GnRHa치료후에는 그 역가가 감소하였다고 하였으나 Fernandez-Shaw 등¹⁴은 danazol 또는 GnRHa 치료후 항자궁내막항체 양상의 변화가 없다고 주장하고 있다. 전자의 연구자는 자궁내막 선상피세포질 유출물내 존재하는 내인성 면역글로부린을 고려하지 않아 비특이적 결합의 제거가 불충분하였고 Fernandez-Shaw 등¹⁴의 부정적 결과는 실험방법의 차이 즉 항원제조의 차이뿐만 아니라 지나친 혈청 희석, 반응계산식의 오류에 기인 될 수 있다. 본 연구에서는 이런 문제점을 제거한 본 연구자 등¹⁷이 최근 확립한 효소면역법으로 항자궁내막항체를 측정하였으나 GnRHa치료후 유의한 변화가 없었다.

El-Roiey 등¹²과 Crha 및 Ventruba 등¹³은 항인지질항체의 역가와 양성기준을 표준화된 방법으로 사용하지 않고 busarelin 또는 leupron으로 치료후 항인지질항체의 역가 또는 항 cardiolipin항체의 양성 빈도의 변화가 없었다고 하였는데 이들과 대조로 항인지질항체의 역가 표현 방법을 표준화된 방법으로 하고 그 양성기준도 25 GPL 단위 이

상으로 하였던 본 연구에서도 이런 항체의 양상은 GnRHa 치료후 변화하지 않았다. 더욱이 보체 및 면역글로부린의 변화도 없었는데 이는 항인지질항체 및 항자궁내막항체의 변화가 없는 것에 기인될 수 있다. 따라서 수술적 치료에서 처럼⁴ GnRHa는 체액성 면역계 인자들의 양상을 변화시키지 않아 자궁내막증 환자에서 치료후 관리에 이런 체액성 인자를 이용할 수 없다고 사료된다.

그러나 본 연구자 등¹⁷은 자궁내막증의 진단에서 항자궁내막항체의 측정의 유용성을 확인한 바 있다. 한편 혈액내 CA-125의 역할에 대하여 최근 22개의 연구논문을 대상으로 meta-analysis 한 보고에 의하면 제한적인 것으로 알려지고 있다.²¹ 그러나 CA-125 측정비용이 낮아 특수한 여성, 예를 들면 불임증을 가진 여성에서 복강경을 시행하기전에 추천되고 있다. GnRH 치료후 혈중 CA-125 변화양상이 향후 재발 등의 예후지표로 사용 가능성에 대하여 긍정적 주장을 하는 연구자도 있지만²² 다른 연구자 등²³은 이를 부정하고 있는데 본 연구에서 혈청내 CA-125농도는 GnRHa 치료후 3개월에 유의하게 감소하였으며 치료전 정상범위 이상이었던 자궁내막증환자수도 치료후 감소하였다.

GnRHa치료후 항자궁내막항체의 농도 및 그 양성 빈도의 변화없이 혈중 CA-125농도가 감소하는 기전은 확실하지 않다. NK세포의 감소가 혈중 에스트로겐의 농도와 상관될 수있어²⁴ GnRHa 치료후 NK세포의 증가를 치료에 따른 혈중 에스트로겐의 감소와 연관시키려는 연구팀도 있다.¹¹ 따라서 이런 가정과 유사하게 GnRHa 치료후 혈중 에스트로겐 감소에 의하여 자궁내막조직의 항원성에 변화없이 이런 조직의 성장 및 활성을 억제하여 CA-125가 감소될 수 있다고 생각될 수 있다. 그러나 GnRHa의 수용체 전령리보핵산이 이소성 및 자궁강내 자궁내막조직에서 발현됨이 보고되고 있어⁹ 에스트로겐의 변화양상을 통하기보다는 자궁내막세포에 직접 작용할 가능성을 배제할 수 없다.

결론적으로 항인지질항체가 자궁내막증환자의 20%에서 관찰되었고 GnRHa 치료후 CA-125농도가 감소되는 반면 항자궁내막항체, 항인지질항체, Ig G, Ig A, Ig M 및 보체의 변화가 없었다. 이는 자궁내막증환자의 일부에서 자가면역성 자궁내막증을 가진다는 더욱 지지하는 소견이며 자궁내막증의 GnRHa 치료후 CA-125농도 측정이 항자궁

내막항체 측정보다 더 유리할 수 있음을 시사한다고 사료된다.

Optical loupe와 현미경을 이용한 단층정관정관 문합술의 비교

참 고 문 헌

1. Oosterlynack DJ, Vandeputte M, Meuleman C, Koninckx PR, Waer M. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 58: 290-5.
2. Gleicher N, Pratt D. Abnormal autoimmunity and endometriosis *Int J Gynecol Obstet* 1993; 40: S21-7.
3. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: A review of the literature. *J Reprod Immunol* 1997; 33: 239-56.
4. 김정구, 김동호, 최두석, 김대원, 문신용, 강순범 등. 자궁내막증 환자에서 체액성 면역 인자의 양상. *대한산부인과학회지* 1999; 42: 739-45.
5. Taylor PV, Maloney MD, Campbell JM, Skerrow SM, Nip MM, Parmar R, et al. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 680-4.
6. Kilpatrick DC, Haining RE, Smith SS. Are cardiolipin antibody levels elevated in endometriosis? *Fertil Steril* 1991; 55: 436-7.
7. Abrao MC, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reprod* 1997; 12: 2523-7.
8. Martinez-Roman S, Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Viella R, et al. Immunologic factors in endometriosis-associated reproductive failure: Studies in fertile and infertile women with and without endometriosis. *Human Reprod* 1997; 12: 794-9.
9. Mertz HL, Feng J, Yalcinkaya TY. Identification of a functional gonadotropin releasing hormone receptor in human endometrial tissues. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 141A.
10. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. Natural cy-

- toxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: Positive modulation on natural killer activity. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 234-40.
11. Hsu CC, Lin YS, Wang ST, Huang KE. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 993-8.
 12. El-roiey A, Dmowski WP, Gleicher N, Radwanska E, Harlow L, Binor Z, et al. Danazol but not gonadotropin releasing hormone agonists suppresses autoantibodies in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 864-71.
 13. Crha I, Ventruba P. Anticardiolipin antibody and antihistone levels during the treatment of IVF patients with endometriosis by goserelin. *J Assisted Reprod Genet* 1996; 13: 366-8.
 14. Fernandez-Shaw S, Kennedy SH, Hicks BR, Edmonds K, Starkey PM, Barlow DH. Antiendometrial antibodies in women measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Human Reprod* 1996; 11: 1180-4.
 15. Kennedy SH, Starkey PM, Sargent IL, Hicks BR, Barlow DH. Antiendometrial antibodies in endometriosis measured by an enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment with danazol and nafarelin. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 914-8.
 16. The American Fertility Society. Revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
 17. 김정구, 서창석, 김석현, 최영민, 문신용, 강순범 등. 자궁내막증환자에서 Western blot과 효소면역법에 의한 순환 항자궁내막항체 측정. *대한산부인과학회지* 1999; 42: 475-80.
 18. Aoki K, Dudkiewicz AB, Matsuura E, Novotny M, Kaberlein G, Gleicher N. Clinical significance of β_2 -glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: Correlation with conventional antiphospholipid antibody detection systems. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 926-31.
 19. Gleicher N, EL-Roiey A, Contino E, Freiberg A. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115-22.
 20. Galli M, Comfurris P, Maassen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Veriesman PJC, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-7.
 21. Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, Wiegernick MAHM, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-8.
 22. Pittaway DE, Rondinone D, Mileer KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 321-4.
 23. Franssen AMHW, vander Heijden PF, Thomas CMG, Doesburg WH, Willemsen WNP, et al. On the origin and significance of serum CA-125 concentrations in 97 patients with endometriosis before, during, after busarelin acetate, nafarelin, or danazol. *Fertil Steril* 1992; 57: 974-9.
 24. Garzetti G, Ciavattini A, Provinciali M, Fabris N, Cignitti M, Romanini C. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 665-8.