

자궁내막증이 있는 불임환자에서 복강액내의 Cytokine에 관한 연구

한림대학교 의과대학 산부인과학교실, 임상병리학교실*

강정배 · 박제용 · 김 범 · 김성주 · 손우석 · 김현태* · 장봉림

A Study of Cytokine in Peritoneal Fluid of Infertile Patients with Endometriosis

Jeong-Bae Kang, Je-Yong Park, Bum Kim, Sung-Joo Kim, Woo-Seok Sohn,
Hyun-Tae Kim*, Pong-Rheem Jang

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Pathology,*
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Objective: The presence of the various cytokines in human peritoneal fluid has been evaluated incompletely. Changes in cytokine levels may be related to activation of peritoneal macrophage and T-lymphocyte, development of endometriosis, and infertility. This study assesses peritoneal fluid levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in infertile women with endometriosis and normal women without endometriosis.

Design: Prospective and case-control study in university hospital.

Materials and Methods: Cytokine levels in peritoneal fluid obtained during laparotomy or laparoscopy from 21 patients in infertile patients with endometriosis and 24 controls undergoing laparotomy or laparoscopy with no evidence of pelvic endometriosis were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: The mean levels of interleukin-6 in infertile patients with endometriosis and controls were 72.2 ± 23.7 pg/ml and 18.5 ± 9.7 pg/ml respectively ($p=0.02$). Similarly, the mean levels of interleukin-8 in infertile patients with endometriosis was significantly higher than that of controls (445.0 ± 89.6 vs 45.1 ± 48.4 , $p=0.04$). The mean concentration of interleukin-10 in infertile patients with endometriosis was significantly lower than that of controls (1.09 ± 0.04 vs 2.19 ± 0.03 , $p=0.03$). The level of tumor necrosis factor- α was not significantly different between the two study groups.

Conclusions: Increased IL-6 and IL-8 and decreased IL-10 levels in the peritoneal fluid may be related to pathogenesis in the endometriosis and infertility, suggesting that partially contribute to the disturbed immune regulation observed in infertile women with endometriosis.

Key Words: Cytokine, Peritoneal fluid, Endometriosis, Infertility, Cell-mediated immune response

자궁내막증은 여성 생식기의 자궁내막조직이 자궁이외의 장소에 존재하는 매우 흔한 질환으로 골반통, 월경곤란증, 불임, 성교통 등의 증상을 유발하며,¹ 이 질환의 특징은 정상 골반강내에 몇

개의 표재성 병소가 있는 경한 경우부터 난관 난소의 해부학적 구조를 변형시키는 큰 자궁내막종이나, 장, 방광, 요관을 침범하는 광범위한 유착에 이르기까지 매우 다양한 형태로 나타난다.² 우리

나라에서의 유병율은 정확히 조사된 것이 없고 가임 여성에서 호발하며, 진단복강경 검사에서 불임환자의 15~25%에서 발견된다.³ 가임기의 자궁내막증 환자의 20~50%에서 불임을 호소하며 자궁내막증 환자의 대부분에서 불임으로 심각한 영향을 줌으로서 가임 여성에서 많은 관심을 가지게 되었다. 또한 어머니나 자매에게 자궁내막증이 있는 여성에서 발생할 가능성은 7배 이상 높아진다.⁴

자궁내막증의 병태생리학적인 정확한 기전은 아직까지 알려져 있지 않고 다양한 가설만이 제시되고 있다. 그 중 많은 여성이 생리중에 자궁내의 생리혈과 함께 자궁내막조직이 난관을 역행하여 자궁내막증을 발생시킨다는 이식설이 가장 많이 알려진 이론이나 혈액성 및 임파성 파종, 기계적 이식, 체강 이형설, 유전학 및 면역학적인 요인 등 많은 가설들이 현재 논란이 되고 있다. 하지만 자궁내막증의 발생부위가 다양하고, 발생여부가 개인에 따라 일정치 않기 때문에 어느 하나의 이론만으로는 자궁내막증 환자의 모든 병변의 발생기전이 설명되지 않고 복합적으로 작용함으로써 불임 및 자연유산에 초래하는 것으로 제시되어 오고 있다. 최근 연구에 의하면 자궁내막증의 병인이나 불임을 유발하는 기전으로 면역체계의 이상이 많은 관심을 끌고 있다.⁵ Gleicher⁶은 복강경으로 진단된 자궁내막증이 있는 불임환자의 2/3에서 자가항체가 있다고 보고하였으며, Juha 등⁷은 자궁내막증 환자에서 세포-매개성 면역체계의 이상으로 복강내 대식세포, T-조력세포의 수와 활동성의 증가나 자연살해세포 (NKcell)의 활동성의 감소로 분비되는 interleukin-1,-2,-6,-8 (이하 IL-1,-2,-6,-8) granulocyte-monocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor- α (이하 TNF- α)가 자궁내막증의 병인에 기인하여 불임을 유발한다고 하였고, Ho 등⁸은 자궁내막증 환자의 복강액내에 있는 여러 세포 (대식세포, 단핵구, 임파구 등)에서 분비되는 cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10)이 자궁내막증 발생과 유지, 증상 발현에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

따라서 복강액내의 다양한 면역체계중 세포-매개성 면역계에 관여하는 세포에서 분비되는 cytokine (IL-6,-8,-10, TNF- α)을 자궁내막증이 있는 불임환자와 정상인에서 측정, 비교함으로써 자궁내막증과 이로 인한 불임에 면역체계의 이상이 관여하는지를 연구하고자 하였다.

Table 1. Clinical characteristic in study and control group

	Study group (N=21)	Control group (N=24)
Age (years)	28 \pm 5.4	31 \pm 6.2
Height (cm)	160.2 \pm 7.6	156.0 \pm 4.7
Weight (kg)	53 \pm 11.2	58 \pm 14.6
Infertility, n (%)		
primary	17 (81.0)	0
secondary	4 (19.0)	0
r-AFS classification		
stage 1	2	
stage 2	5	
stage 3	8	
stage 4	6	

*r-AFS, Revised American Fertility Society

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 9월 이후 한림대학교 의과대학 산부인과 불임클리닉에 등록된 여성들중 정상 난관구조를 갖고 복강경 검사나 개복수술 과정에서 자궁내막증으로 진단된 여성 21명을 대상으로 하였다. 모든 대상 환자들의 자궁내막증 병기는 1985년 개정된 American Fertility Society System을 기준으로 판정하였다. 모든 환자들은 자궁내막증 이외에는 다른 불임인자를 갖고 있지 않았으며 본 연구 이전에 자궁내막증과 관련된 어떠한 치료도 받은 적이 없었다. 한편 최근 2년내에 가임능력이 입증된 복강경 시술이나 개복수술 과정에서 자궁내막증 소견이 없는 24세에서 37세 사이의 정상 여성 24명을 대조군으로 하였으며 골반염의 기왕력이나 골반내 유착이 있는 환자는 대조군에서 제외하였다. 연구군과 대조군 사이에 나이와 체격 조건은 차이가 없었다 (Table 1).

2. 복강액의 추출

복강액은 후방 더글러스와 전방 방광자궁측벽에서 개복시에는 복막절개후 세척 등 다른 처치를 시행하기전에 일회용 주사기 20 cc를 이용하여 추출하였고 복강경 검사 또는 수술시는 복강경 도관을 이용하여 흡입하였으며 수술 과정에서

혈액이 복강액에 섞인 경우는 제외하였다. 추출한 복강액은 30분 이내에 400 g×10분 동안 원심분리 후 상층액만 검사용기에 모아 밀봉한후 -70℃ 냉동실에 보관하였다.

3. 분석

1) interleukin-6

IL-6의 측정은 정량적 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다. microtiter plate에 IL-6와 특이하게 반응하는 단일클론 항체로 처리한 후 복강액 추출물을 용기에 옮겨 고정 항체와 실온 (2~8℃)에서 2시간 동안 결합시킨 다음 미결합 물질을 3번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이 항체를 용기에 넣고 실온에서 20분간 배양한 다음 증폭 용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity (450 nm)를 측정하였다. ELISA의 IL-6의 최소 측정 용량은 0.1 pg/ml 이었고 분석간 편차는 5% 이하였다.

2) interleukin-8

IL-8의 측정은 정량적 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다. microtiter plate에 IL-8에 특이하게 반응하는 단일클론 항체로 처리한 후 복강액 추출물을 용기에 옮겨 고정 항체와 실온 (2~8℃)에서 6시간 동안 결합시킨 다음 미결합 물질을 3번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이 항체를 용기에 넣고 실온에서 20분간 배양한 다음 증폭 용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity (450 nm)를 측정하였다. ELISA의 IL-8의 최소 측정 용량은 10 pg/ml 이었고 분석간 편차는 5% 이하였다.

3) interleukin-10

IL-10의 측정은 정량적 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다. microtiter plate에 IL-10에 특이하게 반응하는 단일클론 항체로 처리한 후 복강액 추출물을 용기에 옮겨 고정 항체와 실온 (2~8℃)에서 2시간 동안 결합시킨 다음 미결합 물질을 4번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이 항체를 용기에 넣고 실온에서 30분간 배양한 다음 증폭 용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity (450 nm)를 측정하였다. ELISA의 IL-10의 최소 측정 용량은 0.1 pg/ml 이었고 분석간 편차는 5% 이하였다.

4) tumor necrosis factor- α

tumor necrosis factor- α 의 측정은 정량적 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다. microtiter plate에 tumor necrosis factor- α 에 특이하게 반응하는 단일클론 항체로 처리한 후 복강액 추출물을 용기에 옮겨 고정 항체와 실온 (2~8℃)에서 2시간 동안 결합시킨 다음 미결합 물질을 3번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이 항체를 용기에 넣고 실온에서 30분간 배양한 다음 증폭 용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity (450 nm)를 측정하였다. ELISA의 tumor necrosis factor- α 의 최소 측정 용량은 0.12 pg/ml 이었고 분석간 편차는 5% 이하였다.

4. 통계처리

연구군과 대조군간의 복강액내의 cytokine 농도의 통계분석은 Mann-Whitney test (two-tailed)로 하였고 비율비교는 chi-square test or Fisher's exact test로 시행하여 결과는 mean \pm S.E.M.로 표현하였고 통계적인 유의성의 판정은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 복강액내 cytokine의 농도 비교

복강액내의 IL-6의 농도는 자궁내막증이 있는 불임여성에서 72.2 ± 23.7 pg/ml로 대조군의 18.5 ± 9.7 pg/ml보다 유의하게 증가하였고 ($p=0.02$), IL-8의 농도도 연구군이 대조군보다 유의하게 증가하였다 ($p=0.04$). IL-10의 농도는 자궁내막증이 있는 불임환자에서 1.09 ± 0.04 pg/ml로 대조군의 2.19 ± 0.03 pg/ml보다 유의하게 감소하였고 ($p=0.03$), TNF- α 의 농도는 자궁내막증이 있는 불임여성파 대조군에서 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

2. 자궁내막증 병기별 cytokine의 농도

복강액내의 IL-6과 IL-8의 농도는 자궁내막증이 높은 병기일수록 유의하게 증가한 반면 IL-10과 TNF- α 의 농도는 병기에 따른 차이가 없었다 (Table 3).

고 찰

생식기계에서 일어나는 여러 현상을 면역학적

Table 2. Levels of various cytokines in peritoneal fluid between study and control group

Cytokine	Study group (N=21)	Control group (N=24)	Significance
IL-6 (pg/ml)	72.2±23.7	18.5±9.7	p=0.02
IL-8 (pg/ml)	445.0±89.6	45.1±48.4	p=0.04
IL-10 (pg/ml)	1.09±0.04	2.19±0.03	p=0.03
INF-α (pg/ml)	20.3±9.8	18.5±6.7	NS

*Values are means±S.E.M., *p<0.05, statistically significant, *NS: not significant

Table 3. Concentration of cytokine in different stage of endometriosis

Cytokine	Endometriosis		Significance
	Stage I-II (N=7)	Stage III-IV (N=14)	
IL-6 (pg/ml)	42.2±23.7	119.5±29.7	p=0.004
IL-8 (pg/ml)	29.7±7.2	837.1±168.5	p=0.001
IL-10 (pg/ml)	1.05±0.34	1.17±0.53	NS
TNF-α (pg/ml)	11.4±6.6	25.7±14.7	NS

*Values are means±S.E.M., *p<0.05, statistically significant, *NS: not significant

으로 설명하려는 많은 연구가 시도되고 있으며 그 성과가 축적되고 있다. 면역계는 크게 세포-매개성 면역계와 체액성 면역계로 나누어지며 두 체계는 서로 유기적인 연관관계를 가지고 있다. 세포-매개성 면역계를 주로 구성하는 주요 세포는 대식세포와 T 림프세포로서 이들이 분비하는 cytokine은 10~60 kDa의 당화 분비 단백질 (glycosylated secreted polypeptide)이며 면역반응에서 핵심적 역할을 한다.⁹ 대식세포는 IL-1, IL-6, IL-8, TNF의 cytokine을 생성하며 T 림프세포는 표면 항원에 따라 CD4-T cell과 CD8-T cell로 나누어지고 CD4-T cell은 생성하는 cytokine에 따라 TH1 cell과 TH2 cell로 나뉘어진다. TH1 cell은 IL-2, TNF-β, INF-γ를 주로 분비하며 이들은 세포독성 T 림프세포의 분화를 돕고 지연형 면역반응에 관여한다. TH2 cell은 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10을 분비하여 B 림프세포의 작용을 돕고 다량의 항체를 필요로 하는 기생충 같은 외부 항원을 제거한다.¹⁰ 또한 TH2 cell은 IL-10을 통하여 다른 cytokine을 억제하여 면역반응의 강도를 조절하는 중요한 역할을 한다.^{11,12}

IL-6은 면역반응, 조절작용과 염증을 조절하는데 관여하는 다양한 기능을 가진 cytokine으로서 대식세포, 단핵구, 임파구, 섬유아세포와 각질

세포 같은 여러 세포의 감염이나 손상시 생성되거나 골반내 질환이 있는 여성의 복강액내에서도 증가한다.^{13,14} 최근의 연구에서 IL-6이 난소 호르몬생성의 조절, 난포형성과 배아착상 등의 생리생리기전에 중요한 기능을 가진다고 보고되었고,^{15,16} 자궁내막의 중요한 면역조절기능을 가진다고 제시하였다.¹⁷ Rier 등¹⁸의 연구에 따르면 IL-6은 정상 자궁내막의 기질세포에 대해서는 성장억제인자로 작용하고 이소성 자궁내막 기질세포에 대해서는 비정상적인 성장촉진인자로 작용한다고 하였다. 본 연구에서 자궁내막증이 있는 불임여성의 복강액내의 IL-6가 72.2±23.7 pg/ml로 대조군의 18.5±9.7 pg/ml보다 증가되어 있었고 이는 IL-6을 생성하는 대식세포와 TH2 림프세포의 수와 활성 증가에 의한 것으로 자궁내막증의 병태생리에 면역계가 관여하는 것을 보여준다고 하겠다. Harada 등¹⁹은 복강경 수술을 시행한 39명의 복강액을 추출하여 자궁내막증으로 진단된 19명에서 ELISA로 분석한 결과 자궁내막증으로 진단된 여성이 없는 여성보다 IL-6와 TNF-α 농도가 의의있게 증가함을 보고하여 cytokine이 자궁내막증의 병인에 중요한 역할을 할 것이라고 제시했고, Ho 등⁸은 자궁내막증이 있는 여성에서의 면역반응 상태를 알고자 복강액내 T림프 세포에서 분비되는 cyto-

kine을 ELISA로 분석한 결과 IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6와 TNF- α 농도가 증가했는데 GnRH치료 후 감소하는 것으로 보아 이는 면역작용의 상실이 자궁내막증의 발현에 중요한 요소라고 보고하였다.

Khorram 등²⁰은 자궁내막증이 발생된 환자의 혈액이나 복강액내의 세포-매개성 면역반응의 변화로 복강내 면역반응과 염증에 관여하는 여러 세포에서 분비되는 cytokine, 특히 IL-8이 혈관형성 요소로 작용하여 신생혈관형성에 결정적 역할을 함으로써 자궁내막의 착상과 증식에 관여된다는 것을 제시하였다. IL-8은 자궁내막증 환자의 복강액내의 활성화된 대식세포와 단핵세포에서 분비되어 lipopolysaccharide를 자극하여 생성된 cytokine을 증가시켜 강력한 염증반응을 일으키게 하고,²¹ 혈관형성요소로 작용하여 신생혈관형성에 결정적 역할을 함으로써 자궁내강 이외의 장소에서 자궁내막세포의 생존과 증식에 기여한다고 알려져 있다.^{22,23} 또한 혈전형성인자와 혈관형성인자로 작용하여 자궁내막세포의 자궁 이외의 장소에서 착상하여 염증세포 축적에 기여하며 이것이 난소표면에 염증반응을 일으켜 유착을 조장하거나 난소기능을 억제하여 불임이 된다고 제시하였다.²⁴ 본 연구에서도 자궁내막증이 있는 불임 여성의 복강액내의 IL-8이 445.0 \pm 89.6 pg/ml로 대조군의 45.1 \pm 48.4 pg/ml보다 증가되어 있어 복강내 대식세포와 림프세포 수와 활성화 증가에 따른 IL-8의 분비로 염증반응과 신생혈관형성에 결정적 역할을 함으로써 자궁내막의 착상과 증식에 관여하고 난소표면과 주위 조직에 유착을 조장하여 불임을 발생시킬 수 있을 거라고 여겨진다.

IL-10은 IL-1, TNF- α , IL-6 생성의 강력한 억제인자로서 자궁내막증 환자의 복강액에서 대조군에 비하여 그 농도가 유의하게 낮았다. Hsu 등²⁵의 연구에서도 IL-10이 다른 cytokine의 억제인자로서 자궁내막증 환자에서 억제되어 있음을 보여주었다. 그러나 Ho 등⁸의 연구에서는 초기 단계의 자궁내막증에서 IL-10의 농도가 상승되어 있음을 발견하여 서로 상충되는 결과를 보여주었으나 자궁내막증의 진행에 따라 면역체계에 변화가 있을 가능성을 제시하였다 하겠다.

TNF- α 는 활성화된 대식세포에서 주로 생성되는 cytokine으로서 면역체계, 염증과 세포분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁹ Rana 등²¹은 복강경으로 확진된 자궁내막증과 불임검

사중인 17명 여성과 난관 결찰술을 시행한 8명의 복강액내 TNF- α 의 생성정도를 연구하였는데 자궁내막증의 높은 병기와 불임인 여성의 복강액내에서 TNF- α 가 대조군보다 유의하게 증가됨을 보고하였으나 Vercellini 등²⁶은 자궁내막증이 있는 불임여성과 정상 여성의 혈장과 복강액에서 TNF- α 의 농도를 비교 분석한 결과 차이가 없음을 보고하여 본 연구의 결과와 일치하였다.

자궁내막증은 가임 여성에서 발생하며 불임의 원인이 되며 최근 연구들은 자궁내막증과 이로 인한 불임에 cytokine과의 관련성에 많은 관심을 보이고 있다. 불임환자의 15~25%가 복강경으로 진단되어지고 원인 불명성 불임의 70~80%로 자궁내막증으로 높게 나타난다.²⁷ 그러나 불임이 자궁내막증과 서로 연관관계가 있다는 것은 알고 있지만 그 이유는 정확히 설명되지 않고 있으나 자궁내막증이 심할수록 면역기전에 관여하는 세포나 이들의 생성물질이 증가되기 때문에 자궁내막증의 병기와 불임의 빈도와는 밀접한 상관관계가 있는 것으로 보고하고 있고,²⁸ 자궁내막증이 성기능저하, 배란장애, 난소이동의 장애, 수정력감소, 착상장애로 인해 불임이 발생한다고 제시하였고,²⁹ 이소성 자궁내막의 자가 면역성 기능저하도 중요한 역할을 한다고 보고하였다.³⁰ cytokine이 자궁내막증의 병변과 이와 연관된 불임에 적어도 2가지의 기전으로 관여할 것으로 보는데 하나는 이소성 자궁내막의 착상과 증식으로 인한 기계적 폐쇄,³¹ 다른 하나는 착상한 자궁내막의 cytokine분비가 호르몬과 세포환경변화에 의한 생식력 저하이다.¹⁷ Jeffery 등²⁸은 복강 대식세포의 활동성, 자궁내막증의 생성과 불임의 상관관계를 알고자 양성 부인과 질환이 있는 62명을 진단적 또는 수술적 복강경시 불임환자중 자궁내막증으로 진단된 27명을 대상으로 복강액을 ELISA로 interferon gamma와 IL-6, IL-8의 농도를 분석하였는데 IL-6, IL-8, interferon gamma의 농도가 대조군에 비해 유의한 증가를 보여 자궁내막증이 있는 불임여성의 복강액내의 면역체계의 변화가 자궁내막세포의 복강내 착상과 증식에 관여하고 이로 인한 불임이 유발될 수 있다고 하였다.

자궁내막증의 병기에 따른 복강액내 cytokine농도의 차이에 대해 본 연구에서는 IL-6와 IL-8은 자궁내막증의 병기가 높을수록 그 농도가 유의하게 증가하였으나 IL-10과 TNF- α 는 병기에 따른 차이는 없었다. Ryan 등²²은 복강경하 경증 내지 중증

의 자궁내막증으로 진단된 18명과 골반내 병변이 없는 9명을 대상으로 하여 "sandwich" enzyme immunoassay technique 방법으로 IL-8를 측정 한 결과 자궁내막증의 병기가 높을수록 그 농도가 증가하여 이는 복강내 자궁내막증 착상물의 용적과 관련이 있을 것이라고 보고하였고, Rana 등²¹도 자궁내막증으로 진단된 17명과 불임인 8명을 대상으로 자궁내막증 병기와 불임의 관계를 IL-8을 ELISA로 측정 한 결과 자궁내막증의 병기가 높을수록 그 농도가 증가하고 불임의 빈도가 높다고 보고하였다. 또 Koyama 등³²은 cytokine 활성도는 질병의 심한 정도와 비례하기 때문에 복강액내의 cytokine의 정도는 질병 경중의 척도로 사용할 수 있다고 하였다.

이상과 같은 연구 결과로 자궁내막증이 있는 불임여성의 복강액내에서 세포-매개성 면역변화로 IL-6와 IL-8은 증가하고 IL-10은 감소하여 자궁내막증의 생성과 유지, 증상 발현에 관여하며 기계적 폐쇄로 인한 배란장애와 난소이동의 장애, 수정력감소, 착상장애로 인해 불임이 유발되는 것으로 사료되며 향후 이들 면역계통의 변화에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

1997년 9월 이후 한림대학교 의과대학 산부인과 불임클리닉에 등록된 정상 난관구조와 이전에 자궁내막증과 관련된 어떠한 치료도 받은 적이 없는 자궁내막증 환자 21명과 최근 2년내에 가임능력이 입증된 복강경 시술이나 개복수술 과정에서 자궁내막증 소견이 없는 24명을 대조군으로 복강액내의 세포-매개성 면역반응에 관여하는 대식세포나 T 림프세포에서 분비되는 cytokine (IL-6, -8, -10, TNF- α)을 측정, 비교함으로써 자궁내막증과 이로 인한 불임에 면역체계의 이상이 관여하는지를 연구하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 복강액내의 IL-6의 농도는 자궁내막증이 있는 불임여성에서 72.2 ± 23.7 pg/ml로 대조군의 18.5 ± 9.7 pg/ml보다 유의하게 증가하였다 ($p=0.02$).

2. 복강액내의 IL-8의 농도는 자궁내막증이 있는 불임여성이 정상 여성보다 유의하게 증가하였다 ($p=0.04$).

3. 복강액내의 IL-10의 농도는 자궁내막증이 있는 불임환자에서 1.09 ± 0.04 pg/ml로 대조군의 2.19 ± 0.03 pg/ml보다 유의하게 감소하였다 ($p=0.03$).

4. TNF- α 의 농도는 자궁내막증이 있는 불임여성과 대조군에서 유의한 차이가 없었다.

5. 복강액내의 IL-6과 IL-8의 농도는 자궁내막증이 높은 병기일수록 유의하게 증가한 반면 IL-10과 TNF- α 의 농도는 병기에 따른 차이가 없었다.

이상의 결과로 자궁내막증이 있는 불임여성의 복강액내에서 세포-매개성 면역변화로 자궁내막증의 발생과 유지, 증상 발현에 관여하며 기계적 폐쇄로 인한 배란장애, 난소이동의 장애, 수정력 감소와 착상장애로 인해 불임이 유발되고 자궁내막증의 병기가 높을수록 불임의 빈도가 높을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Katayama KP, Ju KS, Manual M, et al. Computer analysis of etiology and pregnancy rate in 636 cases of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 207-16.
2. Malinak LR, Buttram VC, Elias S, et al. Heritable aspects of endometriosis: Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 332.
3. Muse K, Wilson EA, Jawad MJ. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 38: 419-25.
4. Moen MH & Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 544-9.
5. Jonathan SB, Eli YA, Paula AH. Novak's textbook of gynecology. 12th ed, Williams and Wilkins 1996; 12th ed: 897.
6. Gleicher N. The role of humoral immunity in endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 159: 15-7.
7. Juha Punnonen, Klaus Teisala, Hannu Ranta, et al. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1522-10.
8. Ho HN, We MY, Chao KM, et al. Decrease in interferon gamma production and impairment of T-lymphocyte proliferation in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*

- col 1996; 175: 1236-41.
9. Oppenheim JJ, Ruschetti FW, Faltynek C. Cytokines: in Stites DP, Terr AI (eds): Basic and Clinical immunology 1991; 7: 78-100.
 10. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12: 256-7.
 11. Zlotnik AP & Moore KW. Interleukin-10. *Cytokine* 1991; 3: 366-71.
 12. Fiorentino DF, Zlotnik AP, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophage. *J Immunol* 1991; 147: 3815-22.
 13. Kishimoto T. The biology of Interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
 14. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, et al. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992; 58: 302-6.
 15. Gorospe WC, Hughes FM, Spangelo BL. Interleukin-6: Effects on and production by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1992; 130: 1750-2.
 16. Jacobs AL, Sehgal PB, Julian J, et al. Secretion and hormonal regulation of interleukin-6 production by mouse uterine stromal and polarized epithelial cells cultured in vitro. *Endocrinology* 1992; 131: 1037-45.
 17. Tabibzadeh S. Human endometrium: An active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991; 12: 272-6.
 18. Rier SE, Zarmakoupis PN, Becker JL. Dysregulation of IL-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1431-7.
 19. Harada T, Yoshika H, Yoshida S, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 593-7.
 20. Khorram O, Taylor RN, Schall TJ, et al. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1545-9.
 21. Rana N, Braun DP, House R, et al, Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
 22. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, et al. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 929-32.
 23. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258: 1798-801.
 24. Braun DP, Gebel H, House R, et al. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peritoneal blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1125-9.
 25. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 1059-64.
 26. Vercellini P, Fabrizio De Benedetti, Edoardo R, et al. Tumor necrosis factor in plasma and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 39-41.
 27. Suginami H, Yano K, Watanabe K. A factor inhibiting ovum capture by the oviductal fimbriae present in endometriosis peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986; 46: 1140-6.
 28. Jeffrey A, Keenan, Thomas T, et al. Interferon gamma and interleukin-6 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *AJRI* 1994; 32: 180-3.
 29. Dmowski WP & Radwanska E. Endometriosis and infertility. *Acta Obstet Gynecol scand (Suppl)* 1984; 123: 73-5.
 30. Weed JC & Arguembourg PC. Endometriosis. Can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1989; 23: 885-9.
 31. Olive DL, Montoya I, Riehl RM, et al. Macrophage-conditioned media enhance endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 41: 953-8.
 32. Koyama N, Matsuura P, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43: 45-50.