

Growth Factors and Endometriosis

가톨릭의대 산부인과학교실

임 용 택

서 론

자궁내막증은 반복적인 월경혈의 역류에 의한 골반강내 염증상태를 유발함과 동시에 자궁내막 조직의 골반강내 착상과 함께 골반강내 맥관형성 (angiogenesis) 및 섬유화의 증가를 동반하여 자궁내막증 병변의 증식 및 진전을 초래하여 만성 골반 동통 및 불임증과 연관되는 만성적인 에스트로겐 의존성 양성 부인과 질환 (estrogen-dependent benign gynecologic proliferative disease)인 것으로 알려져 있으나 실제의 임상에서 약물요법만으로는 자궁내막증 병변을 완전히 제거할 수 없으며 약물요법은 17- β estradiol의 혈중 농도를 일시적으로 감소를 초래하여 자궁내막증 병변의 퇴축을 가져오는 것으로 알려져 있다. 그러나 약물치료 후의 빈번한 자궁내막증의 재발은 자궁내막증 병변의 착상, 증식 및 진전에 에스트로겐 이외의 다른 인자가 관여할 것을 시사한다고 할 수 있다.

또한 임상가의 입장으로 혼란스러운 것은 자궁내막증에 대한 골반경 수술 시에 기존의 개념과는 달리 정상적인 월경을 하고 있는 가임기의 여성에서의 76 - 90%에서 월경 역류를 관찰할 수 있는 (Halme et al., 1984; Bartosik et al., 1986) 사실은 자궁내막증의 실제의 유병율과는 상당한 차이가 있는 것으로 사료된다. 또한 골반경 수술 시에 골반 동통이 있는 여성의 85% 정도에서 자궁내막증 병변을 관찰할 수 있다는 사실은 자궁내막증 병기의 차이는 있을 수 있으나 모든 여성에서 발생한다는 사실을 입증하는 것이라고 사료된다.

따라서 자궁내막증 병변의 존재는 paraphysiologic condition일 수 있으며 골반 동통 혹은 불임증과 연관이 될 경우에는 질환으로서 임상적인 처치를 하여야 한다는 주장이 설득력이 있는 것으로 사료된다. 자궁내막증 병변이 지금까지 알려져 있던 "어떤 여성에서 자궁내막증이 발생하고 어떤 여성에서는 발생되지 않는 것인가?" 하는 의문이 "자궁내막증 병변의 착상과 유지를 돕는 혹은 저해하는 인자가 무엇이며 어떠한 경우에 자궁내막증 병변의 진전이 유발되어 임상적인 질환으로 발전되는가?"하는 의문 아닌 명제로 발전되고 있는 상황에 이르고 있다.

월경의 역류는 만성적이면서 주기적인 염증성 변화를 골반강 내에 초래하게 되며 이러한 역동적인 변화에는 활성화된 대식세포가 주된 역할을 할 것으로 알려져 있다. 대식세포는 활성화되고, 활성화된 대식세포의 수효가 증가하고 농도가 증가하게 되며 (Halme et al., 1984; Halme et al., 1987) 대식세포는 interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), epidermal growth factor (EGF)를 생성하여 자궁내막 조직 주위의 fibrosis, stromal proliferation, angiogenesis를 일으키게 된다. 여성에서 생리적인 염증 반응을 일으킬 수 있는

상황으로는 월경 역류 현상, 난포의 파열, 골반강 내에 존재하는 정자 등이 있을 수 있으나 이러한 신체의 정상적인 방어기전의 상태를 벗어난 상태가 자궁내막증 질환의 상태이다. 따라서 자궁내막증 병변은 *in situ menstruation*, *in situ breakthrough bleeding*을 일으키게 되어 상주 백혈구 수효의 증가, 염증성 반응에 관여하는 cytokines의 생성 증가, 맥관 형성 증가, 대식세포의 수적인 증가 및 복막액의 양을 증가시키는 정상 생리적인 반응이 아닌 병적인 염증성 반응을 유발하는 병적인 상태에 이르는 것으로 사료된다. 그간 20 여년에 걸쳐 이에 대한 해답을 얻고자 노력하였으나 어느 하나도 이에 대한 해답을 주기에는 적합하지 않으며 결국 여러 가지의 성장인자, 성장인자의 수용체, 성장인자 조절 단백질 등이 자궁내막세포의 증식과 분화에 관계할 것이라는 추정에 불과한 결과를 발표하고 있다. 또한 이러한 성장인자에 근거한 면역학적인 혹은 분자생물학적인 질환 조절이라는 개념에서의 자궁내막증에 관한 새로운 치료 방법은 개발되지 못하고 있는 실정이다.

자궁내막증의 병변과 연관되는 성장인자 및 cytokines

자궁내막증은 에스트로겐 의존성 양성 종양의 상태로 이에 관한 병인론은 미상이지만 자궁내막 조직이 월경의 역류에 의하여 여성의 골반강 내로 흘러 들어가서 선상피세포, 표면상피세포, 기질 세포, 혈관내피 세포, 혈관근육세포, 섬유모세포, 결합조직, 세포의 간질 조직, 일시적인 골반강 내의 상주세포인 대식세포 및 단구세포의 활성화를 가져오는 것으로 알려져 있다.

EGF, TGF- α , TGF- β 및 FGF를 자궁내막 기질 세포 배양에 첨가 시에 용량-반응곡선을 나타내며 1.5 - 5 배의 자궁내막 기질세포에서의 thymidine uptake의 증가를 나타내는 결과로 미루어 자궁 바깥의 비정상적인 자궁내막 조직인 자궁내막증 병변에서도 조직의 증식과 맥관형성에 관여할 것으로 알려져 있다 (Hammond et al., 1993). 또한 비색소성 자궁내막증 병변 및 주위 조직에 신생혈관이 증가하게 되면 자궁내막증 병변은 적색을 지니게 되면서 활동성의 자궁내막증 병변으로 변환되게 된다. 따라서 복막액에 존재하는 맥관형성 인자 (angiogenic factor)는 자궁내막증 병변에 있어서 중요한 의미를 지니게 된다 (Oosterlynck et al., 1994; Shifren et al., 1996). 지금까지의 대부분의 자궁내막증의 병변과 연관된 성장인자 혹은 cytokines에 관한 연구들은 복강액이 자궁내막 조직의 착상 및 증식에 미치는 영향과 불임증에 미치는 영향에 관여할 것으로 추정되는 생식과정에 관한 복막액의 영향을 연구하였으나 단편적인 사실의 발표에 불과한 경우가 대부분이다 (Ramey & Archer, 1993).

생체 내에서 염증성 반응에 관련하는 중간 매개 물질을 생성할 수 있는 세포로는 복강 내에 상당한 농도로 존재하는 복강내의 활성화된 대식세포와 복막강을 둘러 싸고 있는 중피세포일 것으로 알려져 있다. 또한 자궁내막증의 병태생리에서 중요한 역할을 할 수 있는 macrophage-derived growth factor (MDGF)의 복막액 내의 존재 가능성을 제기된 (Halme et al., 1988) 이후에는 이에 대한 많은 연구가 있어 왔다 (Ramey & Archer, 1993). 생체 내에서의 변화는 몇 개의 성장인자에 의하여 좌우되는 것이 아니고 여러 종류의 다른 성장인자, 방해 인자, 스테로이드 호르몬 등의 총체적인 영향의 결과로 나타날 것이다. 따라서 지금

까지의 연구 결과는 자궁내막증 병변내 혹은 복막액 내의 성장인자의 존재유무 및 이들의 수용체의 존재 유무를 증명하는데 주안점을 두었으며 이들 성장 인자에 대한 조절 기전에 관한 연구는 매우 드문 상태이다. 따라서 현재의 상황으로는 자궁내막증의 착상 및 성장에 관한 완전한 밑그림을 얻기에는 많은 필수적인 연구 결과가 없는 상태이다. 또한 이들 성장 인자가 자궁내막증 병변의 어느 부위에서 생성이 되느냐? 하는 문제에 관한 연구도 미흡한 상태이다.

E자궁내막증과 연관되는 성장인자로 알려진 insulin-like growth factors (IGFs) 및 IGF-binding proteins, FGF, TGF- β , PDGF, interferon- γ (IFN- γ) 등은 연구결과에 따르면 자궁내막 세포 성분의 시험관내 분열을 조절할 것으로 사료되며 FGF, PDGF 및 vascular endothelial growth factor (VEGF)는 자궁내막증 병변의 맥관형성에 관여할 것으로 추정된다. IL-1 및 IL-6는 자궁내막 조직과 연관되는 endometrial T-cell activation에 관여할 것으로 사료되며 IL-8, Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1)은 대식세포의 활성화에 관여할 것으로 사료된다 (Rana et al., 1996).

Table 1. 자궁내막증과 관련 가능한 성장인자 및 cytokines

Cytokine from macrophage
PDGF, TGF- β , VEGF, IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , IL-8, IL-10
Inflammatory cytokine
PDGF, TGF- β , IL-1, IL-6, TNF- α
Chemotactic cytokine
TGF- β , IL-8, MCP-1
Angiogenic agents
bFGF, PDGF, TGF- α , TGF- β , VEGF, IL-8, TNF- α
Mitogenic cytokines
EGF, aFGF, bFGF, IGF, PDGF, TGF- α , TGF- β ,
Fibrogenic cytokine
bFGF, PDGF, TGF- β ,

1. EGF

EGF는 53개의 아미노산으로 구성된 분자량 5 kd의 single polypeptide chain으로 fibroblasts, keratinocytes, epithelial cells 등의 증식을 자극하는 것으로 알려져 있다 (Carpenter & Cohen, 1979).

EGF 수용체는 면역조직화화학적 염색 방법으로 자궁내막 조직 및 자궁내막증 병변의 상피 및 기질세포에서 관찰되었다 (Prentice et al., 1992). 자궁내막증 병변에는 에스트로겐 수용체가 있으며 자궁내막증 병변의 성장 및 유지에 에스트로겐의 지속적인 자극에 의존한다는 것은 잘 알려진 사실이며 이러한 에스트로겐의 작용은 EGF에 의해 중개되는 것으로 알려져 있다 (Mellor & Thomas, 1994).

2. TGF- β

TGF- β 는 주로 대식세포, 혈소판, 조골세포 및 활성화된 임파구에 의해서 생성되는 25 kd의 분자량을 가진 생체내 에서의 기본적인 조절 기능에 관여하는 peptide이며 단구세포에

대한 강력한 chemoattractants이며 섬유화 인자 및 맥관형성 인자로 조직의 손상에 대한 회복에 중요한 매개 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 자궁내막증이 있는 여성에서의 복막액 내의 TGF- β 농도는 증가되어 있으며 증가된 TGF- β 는 이차적으로 자궁내막증 환자에서의 자연 살해능의 감소와 관련있을 것으로 추정된다 (Oosterlynck et al., 1994). TGF- β 의 mRNA 및 단백질은 자궁내막세포에서 관찰되었으며 자궁내막세포의 증식을 유발하는 것으로 알려져 있다 (Hammond et al., 1993). 미성숙 백서에서 TGF- β 가 자궁내막 상피세포의 분화와 단백질 분비능에 미치는 연구결과에 의하면 난포호르몬과 황체호르몬은 자궁내막의 상피 세포에 의한 단백질의 생성과 분비 및 complement component 3 (C₃)의 생성을 증가시키나 TGF- β 는 자궁내막 상피세포에서의 단백질의 생성과 분비를 억제하였다 (Whitworth et al., 1994).

3. IGF

복막액에서 IGF-I, II와 IGF-binding protein-2, 3은 혈중 농도의 60%, 50%, 50% 정도의 농도로 각각 측정되었으며 IGFBP-1은 혈중 농도와 같은 농도로 측정되었으나 IGFBP-4는 검출되지 않았으며 자궁내막 기질세포의 증식을 유발하는 것으로 알려져 있다 (Giudice et al., 1994).

4. bFGF

염기성 FGF는 18 kd의 heparin-binding angiogenic protein이며 시험관 내에서 모세혈관의 내피세포를 증식시키며 생체 내에서 맥관형성 인자로 작용한다 (Folkman & Klagsbrun, 1987).

자궁내막세포 배양에서 17- β estradiol의 첨가는 bFGF의 생성을 증가시키나 황체호르몬의 첨가는 bFGF의 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다 (Presta, 1988). 또한 bFGF의 mRNA는 자궁내막조직에서 reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)의 방법으로 발현이 관찰되었으며 (Choi et al., 1993) bFGF에 대한 면역조직화학적 염색의 발현 정도는 자궁내막 선상피세포에서 주로 관찰되었으나 자궁내막 기질세포에서는 염색이 되지 않거나 경미하였다 (Ferriani et al., 1993).

5. PDGF

PDGF는 활성화된 대식세포에서 분비되며 염증성 반응에 관여하는 주요 cytokine이며 섬유모세포의 증식, 단구세포와 호중구 (neutrophil)의 chemotactic agent로 작용하며 A, B subunits로 구성되어 interchain disulfide bonds로 연결된 30 kd의 분자량을 가진 단백질이며 (Rose et al., 1986) 자궁내막 조직에서는 월경 주기 전체에 걸쳐서 PDGF-BB mRNA가 발현된다 (Boehm et al., 1990).

미성숙 백서에서 PDGF는 자궁내막 상피세포에서의 단백질의 생성과 분비에는 영향을 나타내지 않는 것으로 미루어 PDGF의 자궁내막 세포에 대한 증식효과는 자궁내막 기질세포에 영향을 미치는 것으로 추정된다 (Whitworth et al., 1994). PDGF는 시험관 내에서 자궁내막 기질세포를 증식시킬 수 있으며 이 실험의 결과로 미루어 1988 년에 Halme 등이 주

장한 macrophage-derived growth factor는 PDGF와 동일하거나 유사할 것으로 추정된다 (Surrey & Halme, 1991).

6. IL-1

IL-1은 염증성 반응에 다면성으로 관여하는 cytokine으로 단구 대식세포, 혈관 내피세포, 상피세포 및 섬유모세포에서 분비되며 IL-1 system은 IL- α (159 amino acids), IL-1 β (153 amino acids) 및 IL-1 receptor antagonist (152 amino acids)로 구성되어 있다.

자궁내막증 환자의 복막액 내의 IL-1의 농도는 경증의 자궁내막증 환자의 복막액에서 IL-1 활성도를 생물학적 방법으로 측정한 결과 IL-1 β 의 농도 증가 (Fakih et al., 1987)를 관찰하였으며 IL-1 β 의 농도를 방사면역측정법으로 검사한 결과 26 명의 자궁내막증 환자 중 6 명에서 복막액 내의 IL-1의 농도가 증가됨을 관찰하였다 (Hill & Anderson, 1989). 다른 연구에 의하면 자궁내막증 환자의 복막액 내의 IL-1의 농도는 자궁내막증 병변이 없는 여성의 복막액 내의 농도와 비교할 경우에 차이가 없었다 (Awadalla et al., 1987).

자궁내막증 병변이 진전됨에 따라 복강내 대식세포에는 IL-1 β mRNA의 발현보다 IL-1 β receptor antagonist mRNA의 발현이 현저하다는 보고는 흥미있는 관찰이다 (Mori et al., 1992). 일반적으로 자궁내막 기질 세포는 흔히 섬유모세포와 비교되는 데 섬유모세포는 IL-1의 첨가 시에 증식이 관찰되나 자궁내막 기질세포의 배양에서는 IL-1의 첨가시에 억제 효과가 관찰되는 점은 자궁내막증과 연관된 대식세포에서 분비되는 다른 성장인자와의 관계에서 볼 때 IL-1은 이들 자궁내막 기질 세포의 증식을 돕는 성장인자와의 평형을 이루는 cytokine 일 것이라는 추정을 하기도 한다 (Oral & Arici, 1996).

또한 복막액 내의 IL-1과 TNF- α 의 농도가 자궁내막증으로 약물 치료받지 않은 환자에 비하여 자궁내막증으로 약물치료를 받은 환자의 경우 현저하게 낮으며 약물치료 받은 환자에서의 복막액이 치료받지 않은 환자에서의 복막액 보다 배아독성이 현저하게 낮은 것으로 알려져 있다 (Taketani et al., 1992).

7. IL-6

IL-6는 대식세포, T & B 림프구, 섬유모세포, 내피세포, 자궁내막 기질세포 등에서 생성되는 cytokine으로 면역적격세포의 성장과 분화, 급성기 반응성 단백질의 생성 및 세포의 종류에 따른 세포의 성장 혹은 억제 작용을 하는 다면성 cytokine이다 (Le & Vilcek, 1989).

자궁내막증 환자의 복막액에서 IL-6가 측정되지만 정상 대조군, 불임증 환자의 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 (Boutten et al., 1992) 자궁내막증 환자의 macrophage-conditioned media에서는 IL-6의 농도가 의미있게 증가되었다 (Keenan et al., 1994). 또한 자궁내막증의 병기와 연관되어 복막액의 IL-6의 농도가 증가되면서 IL-6 soluble receptor의 농도는 감소한다는 점은 흥미있는 일이다 (Rier et al., 1995). 또한 백서에서의 실험적 자궁내막증에서 자궁내막증을 수술적으로 유도하여 4 주 후에는 혈중 IL-6의 농도가 증가하지만 8 주 후에는 정상농도로 감소한다는 점은 자궁내막증 환자에서 자궁내막증 병변의 활성

화와의 연관성을 시사한다고 하겠다 (Lim & Schenken, 1993). 이러한 골반강 내의 IL-6의 농도 증가는 자궁내막증 병변, 말초 혈액 내의 면역적격세포에 의하여 생성될 것으로 사료된다.

8. TNF- α

TNF- α 는 대식세포와 단구세포에서 생성되어 대식세포의 세포살해능을 나타내는 염증 전구물질로서 세포의 성장 촉진, 면역조절기능, 맥관형성 및 cellular toxicity 등의 작용을 나타내는 cytokine이다 (Jue et al., 1990).

자궁내막증 환자의 복막액 내의 TNF- α 농도는 중증의 자궁내막증인 경우에 증가되어 있으며 급성 골반염인 경우에 TNF- α 농도가 가장 높았던 점으로 미루어 자궁내막증 병변은 염증으로 인하여 활성화된 대식세포의 증가를 의미하는 것으로 사료된다 (Eisermann et al., 1988). 그러나 불임 여성에서 자궁내막증의 유무와 관련하여 혈장 및 복막액 내의 TNF- α 의 농도는 차이가 없었다는 보고도 있다 (Vercellini et al., 1993). TNF- α 는 자궁내막세포가 복막의 중피세포에 유착되는 것을 촉진시키는 것으로 알려져 있는 (Zhang et al., 1993) 점으로 미루어 TNF- α 는 자궁내막 기질 세포가 붙을 중피세포의 증식에 관여하거나 중피세포 표면의 adhesion molecules을 생성시키는 기전을 통하여 자궁내막증 병변의 생성에 관여할 것으로 기대된다.

9. INF- γ

INF- γ 은 활성화된 T임파구에 의하여 생성되는 23kd 분자량의 homodimer로 자궁내막 세포 배양액의 상층에서 추출되었으며 정상 자궁내막조직에 INF- γ 의 수용체가 있는 것으로 알려져 있다 (Tabibzadeh, 1990a). INF- γ 는 자궁내막 상피세포의 시험관내 증식을 억제하는 작용을 하나 (Tabibzadeh et al., 1988) 복막액 내의 INF- γ 의 농도는 자궁내막증 환자와 정상 대조군 사이의 비교에서 차이가 없는 것으로 알려져 있다 (Khorram et al., 1993; Keenan et al., 1994).

10. IL-8

IL-8은 neutrophil의 활성화, chemotactic activity, 강력한 맥관형성인자 역할을 하는 cytokine이며 단구세포, 내피세포, 섬유모세포, 중피세포 및 자궁내막 기질세포에서 생성된다 (Arici et al., 1993).

정상 대조군 (n=28), 중등도 자궁내막증 (n=24) 및 중증의 자궁내막증 (n=21)인 여성에서의 복막액 속의 IL-8의 농도는 각각 4.8 ± 0.5 pg/ml, 28 ± 3 pg/ml, 530 ± 65 pg/ml ($p=.023$)로 유의한 차이를 보였다 (Arici et al., 1996).

11. MCP-1

자궁내막증 환자에서의 복막액 내에는 대식 세포에 대한 chemotactic activity의 증가가 있으며 (Leiva et al., 1993) 이러한 chmotactic activity의 증가는 대식세포의 수효 및 활성도를

증가시켜서 다양한 cytokine의 분비를 촉진하게 될 것이다. 이러한 chemotactic activity을 나타낼 수 있는 물질로서 MCP-1은 76 개의 아미노산 염기성 단백질로 구성되어 대식세포 및 단구세포를 화학적으로 활성화 시킬 수 있으며 내피세포, 단구세포, 임파구, 혈관사이세포 (mesangial cells) 및 자궁내막세포에서 생성될 수 있다 (Arici et al., 1995b).

자궁내막증 병변의 세포배양 시에 IL-1 β 및 TNF- α 의 첨가는 자궁내막증 병변으로부터 MCP-1의 분비를 증가시킨다 (Akoum et al., 1995). 자궁내막증이 없는 정상 대조군 (n=18)에서는 MCP-1의 농도가 144 \pm 22 pg/ml이었으며 중등도의 자궁내막증 병변이 있는 여성 (n=24) 및 중증의 자궁내막증이 있는 여성 (n=8)에서는 복막액 내의 MCP-1의 농도는 각각 547 \pm 244 pg/ml 및 1258 \pm 392 pg/ml로 정상대조군과 비교 시에 통계학적인 유의성은 각각 P=.036 및 P=.05이었다 (Arici et al., 1995a). 또한 흥미로운 사실은 gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) 치료를 받은 자궁내막증 환자와 치료받지 않은 환자 사이의 MCP-1의 농도는 각각 122 \pm 37 pg/ml 및 861 \pm 254 pg/ml로 통계적으로 유의한 차이 (P=.05)를 보인 사실로 이는 GnRHa의 직접적인 영향보다는 자궁내막증 병변의 감소로 인한 염증성 반응의 감소에 의한 것으로 사료된다 (Oral & Arici, 1996).

12. VEGF

VEGF는 혈관 내피세포에 특정한 혈관생성 단백질로서 VEGF mRNA는 월경 주기상의 초기 증식기와와 비교에서 중기 및 후기 증식기와 분비기에서 각각 1.6 배, 2.0 배, 3.6 배의 증가를 보였으며 조직검사 절편에서 VEGF mRNA 및 단백질은 주로 자궁내막선 상피에 국소적으로 분포되어 있었으며 자궁내막선 상피세포 주위의 간질세포에는 광범위하게 분포되어 있었다. 또한 VEGF의 발현은 분비기의 자궁내막 조직에서 가장 뚜렷하게 발현되었으며 자궁내막증 병변에서도 자궁내막조직과 유사한 VEGF의 발현을 관찰할 수 있었다. 또한 VEGF 농도는 배양된 자궁내막 세포에 estradiol첨가 시는 대조군에 비하여 3.1 배 증가하였으며 자궁내막증의 병기가 중증인 경우에는 경증의 자궁내막증 환자에 얻은 복막액 내의 VEGF의 농도보다 의의있게 높았다 (Shifren et al., 1996).

자궁내막 조직내의 VEGF의 mRNA의 발현과는 달리 복막강 내의 VEGF의 농도는 증식기에서 분비기에 비하여 의미있게 증가되었으며 이 농도는 자궁내막증의 병변이 없는 여성에서보다 의미있게 높았다 (McLaren et al., 1996a). 또한 VEGF의 면역반응성은 자궁내막증 병변 내의 대식세포 및 복강액 내의 활성화된 대식세포에서 관찰되었으며 자궁내막증 환자에서 활성화된 대식세포가 복강내의 VEGF를 주로 생성하고 있으며 VEGF의 발현은 난소스테로이드 호르몬에 의하여 조절되는 것으로 사료된다 (McLaren et al., 1996b).

심부 자궁내막증 병변

종양의 전이는 종양세포가 숙주 조직의 기저막에 붙은 (adherence) 다음, 국소적인 단백질분해 (proteolysis)를 통하여 목표가 되는 조직으로의 이전 혹은 전이 (migration)의 과정을 거치게 된다. 자궁내막증 병변의 경우 생체 내 조직에 착상한 후 상기와 같은 과정을 거쳐 심부병변으로 진전될 것으로 추론된다. 자궁내막 조직의 기저막으로의 유착에 중요한 역

할을 할 것으로 사료되는 십자모양의 당단백질인 laminin은 기저막에서 존재하며 laminin은 자궁내막조직과 기저막사이의 가교역할을 할 것으로 사료된다. 또 다른 당단백질인 fibronectin이 extracellular matrix macromolecules와 세포사이에 작용하여 정상 혹은 종양세포가 기저막에 유착되는 데에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 laminin과 fibronectin은 자궁내막 조직의 상피세포 하부에서 면역조직화화학적인 염색에 강하게 발현하는 것으로 관찰되었으나 3개월간의 GnRHa 혹은 스테로이드 (Lynestrenol) 약물 치료 후에는 laminin과 fibronectin이 상피세포하 기저막 부위에서는 발현되지 않고 내피세포하 기저막 부위에서 발현되는 것으로 미루어 laminin과 fibronectin의 생성과 조직에의 축적이 스테로이드 호르몬의 영향을 받을 것으로 추정하였으며 northern blot analysis를 이용하여 국소적인 기저막의 용해에 관여하는 type IV collagenase의 mRNA가 정상조직과 마찬가지로 자궁내막조직에서도 추출되었다 (Foidart et al., 1993). 또한 이들은 자궁내막조직의 이전에 관하여는 cytokine의 일종인 autocrine motility factor가 관여할 것으로 제시하였다.

결 어

자궁내막증은 월경 역류에 의한 국소적인 복막 자극 현상을 일으키며 자궁내막증 환자에서의 복막액 및 활성화된 대식세포로부터 분비되는 생성물질들이 자궁내막증의 병인 혹은 병태생리에 연관되는 기전에 관하여는 단편적으로 많은 연구가 있어 왔다. 골반강 내에서 대식세포는 월경 역류에 의한 염증성 반응에 대하여 제 1 차적인 방어기전으로 작용할 것으로 사료되며 대식세포로부터 생성된 성장인자와 cytokines 및 복막액은 자궁내막 상피세포와 자궁내막 기질세포의 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다 (Hammond et al., 1993).

또한 TGF- β , bFGF, PDGF 등의 성장인자는 섬유모세포의 성장을 돕는 fibrogenic cytokines 들로 작용하며 bFGF, TGF- β , TNF- α , EGF, VEGF, IL-8 등은 맥관형성 인자로 작용하여 자궁내막증 병변의 진전 및 주위조직과의 유착에 관련이 있을 것으로 사료된다. 또한 이러한 성장인자는 여성의 생식 과정의 초기에는 억제적으로 작용할 수도 있을 것으로 사료된다. 최근에 cell-specific chemoattractants인 IL-8과 monocyte-chemotactic protein-1 (MCP-1)이 자궁내막증 병변의 착상, 증식 및 유지에 직접적으로 연관이 있으며 간접적으로 IL-8과 MCP-1이 백혈구를 자극하여 여러 종류의 성장인자와 cytokine을 생성하여 자궁내막증 병변의 증식에 영향을 줄 것이라는 가설을 발표되었으나 이에 대한 검정이 필요할 것으로 사료된다 (Oral & Arici, 1996).

결과적으로 이러한 성장인자 및 cytokines이 자궁내막증 병변의 착상, 증식, 진전 및 자연적인 세포용해 등의 기전에 관여하고 있다면 이들 성장인자에 대한 특정한 길항제는 자궁내막증의 예방과 치료에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

인 용 문 헌

Akoum A, Lemay A, Brunet C, Hebert J: Cytokine-induced secretion of monocyte chemotactic protein-1 by human endometriotic cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, 594-600.

- Bartosik D, Jacobs S, Kelly L: Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986, 46, 796-800.
- Arici A, Head J, MacDonald P, Casey M: Regulation of interleukin-8 gene expression in human endometrial cells in culture. *Molec Cell Endocrinol* 1993, 94, 195-204.
- Arici A, Attar E, Tazuke S, Oral E, Olive DL: Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in human peritoneal fluid and modulation of MCP-1 expression in human mesothelial cells. 51st annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Seattle, October 7-12, 1995a.
- Arici A, MacDonald PC, Casey ML: Regulation of monocyte chemotactic protein-1 gene expression in human endometrial cells in cultures. *Molec Cell Endocrinol* 1995b, 107, 189-197.
- Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL: Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Molec Hum Reprod* 1996, 2, 40-45.
- Awadalla SG, Friedman CH, Haq AU, Roh SI, Chin NW, Kim MH: Local peritoneal factors: Their role in infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157, 1207-1214.
- Boehm KD, Daimon M, Gorodeski IG, Sheen LA, Utian WH, Ilan J: Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues. *Molec Reprod Dev* 1990, 27, 93-101.
- Boutten A, Dehoux M, Edelman P, Seta N, Menard A, Madelenat P, Durand G: I6 and acute phase plasma proteins in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Clin Chim Acta* 1992, 210, 187-195.
- Carpenter G, Cohen S: Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem* 1979, 48, 193-216.
- Choi YM, Hornstein MD, Yeh J. Gene expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor in the cultured human endometrial stromal cells. Presented at the 40th Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigation (S 206), Toronto, Canada, Mar. 31 - Apr. 3, 1993.
- Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL: Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988, 50, 573-579.
- Fakih H, Bagget B, Holtz G, Tsang KY, Lee J, Williamson H: Interleukin-1: Possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987, 47, 213-7.
- Ferriani RA, Charnock-Jones DS, Prentice A, Thomas EJ, Smith SK. Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction. *Hum Reprod* 1993, 8, 11-6.
- Foidart JM, Beliard A, Donnez J: Endometriosis and invasion. In: Brosens I, Donnez J, eds. *The Current Status of Endometriosis. Research and Management*. Lancs (U.K.): The Parthenon

Publishing Group, 1993, 35-9.

- Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. *Science* 1987, 235, 442-444.
- Giudice LC: Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994, 61, 1-17.
- Halme J, Hammond M, Hulka J, Raj S, Talbert L: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984, 64, 151-4.
- Halme J, Becker S, Haskill S: Altered maturation and function of peritoneal macrophages: Possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156, 783-9.
- Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S: Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 66: 1044-1049.
- Hammond MG, Oh ST, Anners J, Surrey ES, Halme J. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168, 1131-1138.
- Hill JA, Anderson DJ: Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161, 861-864.
- Jue DM, Sherry B, Leudke C, Cerami A: Processing of newly synthesized cachectin/tumor necrosis factor in endotoxin-stimulated macrophages. *Biochemistry* 1990, 29, 8371-8379.
- Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR: Interferon-gamma (IFN- γ) and interleukin (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1994, 32, 180-183.
- Khorrarn O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV: Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169, 1545-1549.
- Le J, Vilcek J: Interleukin 6: Multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989, 61, 588-602.
- Leiva M, Hasty L, Pfeifer S, Mastroianni L Jr, Lyttle C: Increased chemotactic activity of peritoneal fluid in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168, 592-598.
- Lim YT, Schenken RS: Interleukin-6 in experimental endometriosis. *Fertil Steril* 1993, 59, 912-916.
- McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK: Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996a, 11, 220-3.
- McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996b, 98, 482-9.

- Mellor SJ, Thomas EJ: The action of estradiol and epidermal growth factor in endometrial and endometriotic stroma in vitro. *Fertil Steril* 1994, 62, 507-513.
- Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wade K, Tamaya T: Expression of interleukin-1 (IL-1) beta messenger ribonucleic acid (mRNA) and IL-1 receptor antagonist mRNA in peritoneal macrophages from patient with endometriosis. *Fertil Steril* 1992, 57, 1207-1214.
- Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR: Transforming growth factor- β activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994, 83, 287-292.
- Oral E, Arici A: Peritoneal growth factors and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1996, 14, 257-267.
- Prentice A, Thomas EJ, Weddell A, McGill A, Randall BJ, Horne CHW: Epidermal growth factor receptor expression in normal endometrium and endometriosis: An immunohistochemical study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992, 99, 395-398.
- Presta M: Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factor I human endometrial adenocarcinoma cell: Implications for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium. *J Cell Physiol* 1988, 137, 593-597.
- Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993, 60, 1-14.
- Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP: Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 65, 925-930, 1996.
- Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker J: Dysregulation of interleukin-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, 1431-1437.
- Rose R, Raines EW, Bowen-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986, 46, 155-169.
- Sifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 3112-8.
- Surrey ES & Halme J. Effect of platelet-derived growth factor on endometrial stromal cell proliferation in vitro: a model for endometriosis? *Fertil Steril* 1991, 56, 672-9.
- Tabibzadeh SS, Satawaroop PG, Rao PN: Antiproliferative effect of interferone- γ in human endometrial epithelial cells in vitro: Potential local growth modulatory role in endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67, 131-138.
- Tabibzadeh SS: Evidence of T-cell activation and potential cytokine action in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71, 645-649.

- Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M: Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167, 265-270.
- Vercellini P, Benedetti FD, Rossi E, Colombo A, Trespidi L, Crosignani PG: Tumor necrosis factor in plasma and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1993, 36, 39-41.
- Whitworth CM, Mulholland J, Dunn RC, Glasser SR: Growth factor effects on endometrial epithelial cell differentiation and protein synthesis in vitro. *Fertil Steril* 1994, 61, 91-6.
- Zhang R, Wild RA, Ojago JM: Effect of tumor necrosis factor- α on adhesion of human endometrial cells to peritoneal mesothelial cells: An in vitro system. *Fertil Steril* 1993, 59, 1196-1201.