

자궁내막 수용성의 증진

Improvement of Endometrial Receptivity

을지의대 산부인과

권혁찬

1. 자궁내막 수용성의 분자생물학적인 양상

자궁내막의 생리주기에 따른 조직학적 변화 양상은 1975년 Noyes 등에 의해 제시되었으며 현재까지 자궁내막 성숙도 측정 (endometrial dating)의 중요한 지표로 이용되고 있다.¹ 그러나 최근 prostaglandins (PG),² estrogen과 progesterone 수용체 (ER, PR),³ α_1 , α_4 , α_v , β_3 integrins,⁴ IGF-II, IGF-I/II Receptor mRNA, TGF β , IL-1, IL-1 Receptor type I, CSF-1, LIF 등의 peptide growth factors, cytokines과 그 수용체가 생리주기에 따른 주기적 변화 양상이 보고되어 있으며,⁵ 내막세포간의 autocrine/paracrine 작용에 의해 유발된 이러한 생체물질이 자궁내막의 변성과 성숙을 유발된다는 것이 밝혀지고 있다.⁶ Simon 등은 "cytokines adhesion molecules invasive proteinase hypothesis"를 제시하면서 배아 착상에 적합한 내막 변성은 성호르몬에 의해 유도된 IL-1과 이의 수용체의 발현 증가로 시작된 다양한 adhesion molecules과 수용체, cytokines, MMPs 등의 발현에 의해 유발된다고 보고한 바 있다.⁷

여러 가지 생체물질 중에서 이미 인간의 생리주기에 따라 자궁내막에서 특징적으로 발현되는 것으로 알려진 ER, PR, α_1 , α_4 , β_3 integrins 및 MMPs와 COX-2의 주기적 발현 양상은 내막성숙도 및 수용성의 지표로써 유용하다고 하겠다.⁸⁻¹⁰

1. 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 변화 양상

정상 생리군에서 성호르몬 수용체는 estrogen 및 progesterone의 작용을 반영하여 ER의 발현은 증식기에 높고 분비기에 낮아지는 경향을 보이며 후기 증식기에 가장 높은 양상을 보인다. 그러나 PR의 경우 기질세포에서는 전 주기에서 거의 변화가 없는 반면 상피세포에서는 후기 증식기에 최고치에 도달한 후에 분비기에 거의 발현되지 않는 특징적인 양상을 보인다. Lessey 등¹¹은 이러한 변화를 estrogen의 수용체 유도와 progesterone의 항 estrogen 작용에 의한다고 설명하고 있으며, 또한 세포분화가 증식기에서는 상피세포층에서 활발히 일어나고, 분비기에서는 기질세포층에서 활발하게 일어나는 현상과 일치한다고 볼 수 있다.^{2,12} 특히 중기 분비기에서 상피세포의 PR 발현이 현저하게 저하되는 양상은 내막의 성숙도와 일치한다는 보고가 있어 주목받고 있다.¹³

2. Integrins의 변화 양상

Integrin은 3개의 peptide 서열 (Arg-Gly-Asp, RGD)로 이루어진 결합부위를 가진 다양한 ligand와

결합을 하게 되는데, 배아 발생에서는 착상, 포배성장 (blastocyst outgrowth), 영양배세포 이동 (trophoblast cell migration) 등 다양한 세포간 작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.^{14,15} 그러나 그 작용 및 조절 기전에 관여하는 현재까지 거의 알려져 있지 않으며, 생쥐 초기 배아의 발생단계에 따라서 integrin의 mRNA의 발현과 단백질의 발현 시기가 다양하게 조절된다고 보고되고 있다.¹⁶ 생쥐의 후기포배 (late blastocyst)는 분화하여 내세포괴 (inner cell mass)와 영양외배엽 (trophoectoderm)으로 분화하며 이 부분은 투명대 (zona pellucida)로부터 부화 후 약 10~15시간이 되면 자궁 내벽으로 침투할 수 있는 능력을 지니게 된다. 이 시기에 세포 표면에는 α subunit와 β subunit로 구성되어 있는 integrin이 다양한 세포층 및 세포외기질에 존재하는 분자들 (extracellular cellular matrix molecules; ECM molecules)과 상호작용을 하여 특정한 ligand를 중심으로 두 세포를 서로 결합시키는 역할을 하게 된다. 즉, integrin은 영양배엽세포와 ECM 단백질 사이 또는 자궁내막 상피세포와의 상호작용을 통하여 착상에 직접 관여하는 것으로 알려져 있다.^{15,17}

자궁내막 상피세포 층에서 Integrin α_1 , α_4 , β_3 는 모두 증식기에서는 거의 발현되지 않았으나, 분비기에는 각기 특징적인 발현 양상을 나타낸다. 즉 α_1 은 전기 분비기부터 시작하여 모든 분비기 동안 강한 염색을 나타내고, α_4 는 전기와 중기 분비기에 강하게 염색된 후에 후기 분비기에 사라지는 양상을 보이며, β_3 는 중기 분비기 이후에 나타난 후에 후기 분비기까지 지속된다. 그러나 기질세포에서의 발현 양상은 전반적으로 약하며 주기적인 변화를 나타내지 않는다.^{7-9,18-21} 이러한 상피세포에서 α_1 , α_4 , β_3 모두 발현되는 시기는 착상기로서 trophoblast가 착상되는 과정에 배아와 자궁내막세포가 상호 인식하는 수용체로 작용하는 것으로 알려지고 있다.²¹ 본 연구진에서도 중기 분비기 즉, 착상기에서 이들 integrin들이 모두 발현되는 것을 확인할 수 있어 착상기 내막의 지표로써 매우 유용하다고 평가했으며 특히 상피세포의 integrin β_3 는 중기 분비기에 발현이 시작되는 특징적인 양상을 나타내어 내막성숙도의 측정에 있어서 좋은 지표로 활용 가능하다고 사료된다.^{8,9}

3. COX의 변화 양상

최근에는 착상기 즉, 중기 분비기의 자궁내막 변화에 관심이 집중되고 있으며, 이때 뚜렷한 변화는 prostaglandins (PGs)에 의해 유발된 탈락막 반응 (decidual reaction)의 시작이라고 할 수 있다.^{22,23} Cyclooxygenase (COX)는 이러한 PGs를 arachidonic acid로부터 합성하는데 관여하는 중요한 효소로 COX-1과 COX-2라는 두 가지 이성체를 가지고 있다.²⁴ COX-1은 생체 내 많은 조직에 존재하는 내재성 효소인 반면, COX-2는 내분비적 자극에 의해 유도되는 유도성 효소의 특징을 가지고 있다. 동물의 발정주기에 따른 이들 효소의 자궁내 발현 양상은 다르게 보고되고 있다. 즉, 쥐와 양에서 COX-1은 발정주기에 따라 자궁내막에서 큰 차이 없이 발현되나, COX-2는 쥐의 경우 착상 이후, 양에 있어서는 배란 직전 및 배란기에 발현이 증가하는 것으로 보고되고 있어 동물 종에 따라 차이는 있으나,²⁵ COX-2가 착상 및 임신 유지에 중요한 역할을 하고 있다는 것이 보고되고 있다.^{25,26} 인간에 있어서도 Rees 등이 자궁내막의 선상피세포에서 COX-2의 발현을 확인한 이래 태반 및 자궁내막에서 COX-2의 발현을 확인하였으나²² 생리주기에 따른 자궁내막에서의 발현 양상은 아직 확립되어 있지 않다.^{22,27-29} Jones 등은 COX-2의 발현이 전 생리기간에 걸쳐 일어나며, 특히 후기 분비기와 생리기에 높게 나타난다고 보고하였으나²⁹ 본 연구진의 결과에 따르면 정상 생리군에서는 COX-1의 발현 양상은 선상피세포에서는 중기 분비기에, 기질세포에서는 후기 분비기와 전기 증식기에 강하게 발현되었으나 내강상피세포에서는 전주기에 걸쳐 유의할 만

한 변화를 보이지 않아 자궁내막세포에서 내재적인 특성과 동시에 착상과 생리에 부분적으로 관여하는 양상을 보였다. COX-2의 발현 양상은 선상피세포, 내강상피세포, 기질세포 모두에서 증식기에서 발현이 미약하다가 중기 분비기에서 뚜렷하게 발현된 후 감소하는 특징을 보여 COX-2가 착상기의 내막 변성에 관여함을 의미한다고 하겠다.^{8,9} COX-2의 발현을 조절하는 IL-1과 그 산물인 PGE₂ 및 그 수용체, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase가 중기 분비기에 현저하게 높게 발현되며,^{2,30,31} PGE₂에 의한 기질세포의 predecidualization 현상이 중기 분비기에서 시작되는 점을 고려할 때 본 연구진의 결과가 더욱 타당한 것으로 보인다.¹² 최근의 연구보고는 COX-2가 VEGF, TGF-β1, PDGF의 발현에 관여하여 혈관 신생 (angiogenesis)을 유발하며^{32,33} 세포와 세포간 물질간의 부착 (adhesion)과 E-cadherin의 발현을 억제하여 내막의 조직 변형 (tissue remodeling)과 착상과정에 관여함을 시사하고 있다.³⁴

4. MMPs의 변화 양상

MMPs는 ECM의 변화를 유발하여 생리주기에 따른 내막조직의 변성 (remodeling)에 관여한다고 알려져 왔다. 이러한 MMP 분자들은 생리주기에 따라 다양한 발현 양상을 보이며 배란 및 착상 과정에 관여한다.³⁵ 또한 *in-vivo*와 *in-vitro*에서 프로게스테론의 제거는 이들 MMPs의 발현을 증가시키며, *in-vivo*에서 조직 탈락 (tissue shedding)에 따른 여성의 생리를 유발시키는 것으로 알려져 있고 EEC와 ESC의 상호작용에 의해 조절된다고 보고되고 있다.³⁶⁻³⁸ MMP-1의 경우에는 생리기에 기질세포층에서 강하게 발현되며 분비기에는 거의 발현되지 않는 것으로 알려져 있으며, MMP-2의 경우에는 전 생리주기에 걸쳐 기질세포층에서 고르게 발현된다. MMP-3의 경우에는 분비기와 증식기에서는 약한 발현을 보이다가 생리기에 기질세포층에서 발현이 증가한다.³⁹ MMP-9의 경우에는 프로게스테론에 의한 조절 기작이 명확히 설명되지 못하였다. 그러나 Skinner 등은 MMP-9의 발현이 생리기 및 프로게스테론의 농도가 최고가 되는 전-중 분비기에 증가하여 착상기 및 생리기 모두에서 조직 변성에 영향을 미침을 보고하였다.⁴⁰ 이러한 MMP의 발현은 프로게스테론에 의해 조직 내에서 억제되며, 이들을 억제하는 TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase)의 발현은 프로게스테론에 의해 영향받지 않는 것으로 알려졌다.⁴¹

본 연구진의 결과도 증식기 초기에 MMP-2의 발현이 증가한다는 것을 알 수 있었고 97 kD와 89 kD 위치는 MMP-9의 pro-form과 active-form에 해당하는 위치로써 중기 증식기 이후 감소된 양상을 보이다가 중기 분비기 즉 착상 시기에 증가하기 시작하여 후기 분비기에 높은 활성도를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

5. 기타 형태적 특성과 생체물질의 발현 양상

착상기 자궁내막에서는 주사 전자현미경상의 내강상피세포에서의 pinopodes와 LIF, MUC-1, NO 등과 같은 생체물질들에서도 특징적인 소견을 보인다.

28일의 정상 생리주기의 19~21일의 자궁내강 상피세포 표면에서는 성선호르몬의 작용에 의해 pinopodes라는 특수한 돌기가 형성된다.⁴²⁻⁴⁵ 이 돌기는 체액과 저분자량의 단백질의 음세포 작용 (pinocytosis) 및 세포내 이입 (endocytosis)을 한다고 추정되고 있으며⁴⁶⁻⁴⁸ 상피내의 glyocalix와 상피 표면의 음전하를 변화시켜 포배기 배아의 부착에 관여하는 것으로 알려지고 있다.^{49,50}

Cytokine 중 하나인 leukemia inhibitory factor (LIF) 는 형질 소멸 (knock-out)된 생쥐 모델을 통해

착상에 관여하는 중요한 인자라고 밝혀졌다.⁵¹ 인간에서도 생리주기 19~25일의 착상기를 전후해서 발현되며^{52,53} 영양막세포의 hCG 합성과 이의 mRNA 발현을 억제시키면서 내막의 integrin과 반응할 oncofetal fibronectin trophouteronectin (TUN) mRNA의 발현을 증가시키는 양상을 보여 착상 뿐 만 아니라 영양막세포의 분화에도 영향을 준다고 보고되고 있다.^{4,52,53}

막성점액 (transmembrane mucin)의 일종인 MUC-1과 이의 mRNA는 일부 동물에서 비 착상기에 증가되며 착상기에 감소하는 것이 보고되었으나⁵⁴ 인간에서는 증식기 뿐만 아니라 배란 후 증가되어 착상기에도 면역화학적으로 발현되는 것이 보고되고 있어 인간의 착상과정을 방지하는 것인지 MUC-1의 구조 변형에 의해 배아와 상호 인식하여 부착과정을 촉진하는지 확실치 않다.⁵⁵

최근 쥐과 동물에서 자궁내막 상피세포 내강 표면의 nitric oxide synthetase 발현이 착상전과 착상기 내막에서 매우 강하게 나타나며 착상 후에는 매우 약해지는 것을 확인했으며 체외배양을 통해 에스트로젠과 프로게스테론에 의해 유도 및 강화된다는 것이 보고되었다.⁵⁶ 착상직전의 배아에서도 발현되는 것이 확인되었으며 생성된 nitric oxide의 농도에 따라 내막 변성과 착상율의 차이를 보인다고 보고되었다. Nitric oxide는 내막의 혈관 팽창과 혈관 생성 매개체로써의 역할이 유추되며 인간에서는 착상에 미치는 영향이 밝혀진 바 없다.⁵⁷

II. 특정 질환군 환자에서의 자궁내막조직에서의 수용성 변화

정상 생리주기를 갖는 인간의 자궁내막조직에서 생리주기에 따른 ER, PR, integrins, COX의 발현 양상은 증식기 보다 분비기에서, 특히 착상시기에 해당하는 중기 분비기에서 가장 특징적인 발현 양상을 나타내므로 내막의 성숙도 지표로써 매우 적합하다고 하겠다. 또한 이러한 생체활성 물질의 생리주기에 따른 특이적 발현 양상과 다양한 질환에 따른 민감한 변형은 기존의 조직학적 기준¹을 보완할 뿐 아니라 질환 진단의 예민도를 크게 상승시킴으로써 분자생물학적, 면역생리화학적, 병태생리학적 이해를 증진시킬 수 있을 것이다.

최근 경구용피임제 사용,⁵⁸ 항 progesterone 사용,⁵⁹ 황체기 결함,^{4,13,60} 자궁내막증⁶¹⁻⁶⁴ 난관 수종,⁶⁵ 원인불명^{66,67} 등에서 이러한 생체물질의 변형되는 것이 보고되고 있다. 따라서 이러한 발현 양상의 지표화는 기존의 조직병리학적 내막성숙도를 보완할 뿐 아니라 착상과 관련된 질환의 병리생리학적 원인규명을 가능케 하며 진단 및 치료에 유용한 지침이 될 것으로 기대되고 있다.

최근 본 연구진의 결과^{61,62}는 Noyes 등의 분류에서 정상 성숙도를 보인 착상관련 질환에 적용한 결과, 내막상피세포에서의 PR은 대조군에 비해 자궁내막 유착군은 감소된 양상을 보였으나 자궁내막증군에서는 선상피세포에서 의미 있게 발현이 증가되어 있는 양상을 보였다. 이는 자궁내막 유착군에서 자궁내막의 증식 (proliferation)과 분화의 장애가 원인이라 추정되며 자궁내막증 환자들은 PR의 down regulation의 장애로 인하여 PR의 발현이 상피세포와 기질세포 모두에서 오히려 증가된 것으로 추정된다는 보고와도 일치된다.⁶⁸⁻⁷¹ Integrin β_3 는 자궁내막 유착군과 자궁내막증군에서 대조군에 비해 모두 의미 있게 감소하여 Lessey 등의 실험결과와 일치하였다.^{63,71}

Lessey 등은 integrin β_3 의 발현이 되지 않는 양상에 따라 uterine receptivity 장애를 2가지로 분류하였다. 즉, 조직학적으로 자궁내막의 성장이 지연되거나, 또는 gland maturation이 되지 않은 경우 (luteal phase defect, type I), 조직학적으로는 정상임에도 불구하고 integrin β_3 가 발현되지 않는 경우 (luteal phase defect, type II)로 나누어 분류하였고, 최근에는 α_4 가 발현되지 않을 경우 type III

로 제안되고 있다.⁷² 경증 자궁내막증,⁶³ 원인불명의 불임,⁶⁶ 난관 수종⁷³이 있는 환자군에서 착상기의 자궁내막에서 integrin β_3 의 발현이 감소하는 경우가 많다고 보고하였다. 본 연구에서도 정상적인 내막성숙도를 보인 착상관련 질환을 가지고 있는 환자의 자궁내막조직에서 integrin β_3 의 발현이 정상그룹에 비하여 매우 감소되어 있고, 또한 황체기 결함도 상대적으로 많음을 알 수 있었는데, 이러한 현상들은 각 질환에 따라 잠재적인 uterine receptivity 장애와 관련이 있다고 추정된다. COX-2의 발현은 정상군에 비해 자궁내막 유착군에서 유의하게 감소하였으나, 자궁내막증군에서는 선상피세포에서의 발현이 다소 증가되고 기질세포에서는 뚜렷하게 증가되는 양상을 보였다. 자궁내막 유착증 환자에 있어서 감소 양상은 자궁내막의 세포의 증식 및 분화의 장애가 원인이라고 추정되지만, 자궁내막증 환자에 있어서는 COX-2의 증가는 증가된 복강내 macrophages가 interleukin (IL), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrotic factor (TNF) 등을 포함한 여러 가지 cytokines을 과다 분비하거나,⁷⁴ 특히 interleukin-1 (IL-1)^{75,76}과 vascular endothelial growth factor⁷⁷에 의해 endometrial stromal cell 및 epithelial cell에서 COX-1, 2를 증가시키고 있다고 추정된다. IL-1이 COX-2의 발현에 중요하다는 것은 COX-2의 발현 억제제 IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)에 의해 일어나는 것으로 증명되고 있다.⁷⁸ COX-2에 의하여 생성이 증가되는 prostaglandin E₂, F_{2 α} 는 통증을 유발할 뿐만 아니라 난관 및 자궁의 contractility에 영향을 미치고 난소의 황체에서 황체의 기능저하를 초래할 수 있다고 보고되고 있다.⁷⁹ 이상의 결과로써 추정하건데 자궁내막 증에서는 증가된 복강내 macrophages에서의 cytokines의 분비로 인해 직접적으로 자궁내막에서의 integrin β_3 와 COX-2의 발현 이상을 초래하고 간접적으로 난소에서의 COX-2의 발현 증가에 의해 prostaglandins 합성이 촉진됨으로써 황체의 기능 변화에 기인한 progesterone의 분비 이상을 초래하여 자궁에서 PR와 integrin β_3 의 발현 이상을 초래할 것으로 추정된다. 또한 자궁내막 유착증에서는 자궁내막의 기저층과 혈관의 손상으로 인해 성선호르몬에 의한 내막조직의 증식과 분화가 적절히 이루어지지 않고 내막조직내의 cytokines의 분비에 관여하는 조직의 결핍 등이 원인이라고 사료된다. 그러나, 이 결과에 대한 정확한 평가는 호르몬과 cytokine의 변화 양상과 prostaglandin의 내막과 난소에서의 농도측정, 체외착상 모델을 통해 증명되어야 병리생리학적인 설명이 가능하리라 사료된다.

III. 자궁내막이 얇은 환자에서 인공수정 및 체외수정시 에스트라디올 추가 요법을 통한 자궁의 수용성 증가

자궁내막의 성숙은 생리주기 증식기와 분비기 동안에 에스트로젠과 프로게스테론의 주기적인 분비에 의해 조절된다. 에스트로젠은 자궁내막의 기저층으로부터 내막세포를 증식시키는 한편 프로게스테론 수용체를 발현시키며 프로게스테론은 이러한 상피세포의 분화를 유발하여 착상을 위한 탈락막 (decidualization) 현상을 주도한다고 알려져 있다.⁸⁰ 그러므로 착상하기에 적절한 내막 발달을 위해서는 프로게스테론의 작용뿐만 아니라 에스트로젠의 선행 작용이 매우 중요하다고 하겠다. 자궁내막의 발달을 가장 쉽게 알 수 있는 방법은 질 초음파에 의한 내막의 두께를 측정하는 것이다. 난자 공여술에 있어 프로게스테론 투여 직전의 내막의 두께는 조직학적 성숙도와 밀접한 연관성이 있다.^{81,82} 최근 질 초음파가 배란 유도에 적용된 후 내막의 양상과 두께를 지표화 할 수 있게 됨으로써 착상에 대한 예측 지표로써 중요시되고 있다. 과배란 유도⁸³⁻⁸⁶와 호르몬

투여를 통한 난자 공여술 (hormone replacement for ovum donation)^{81,87} 등에서 적절한 내막 두께는 착상에 있어서 매우 중요한 예측 인자로 알려져 왔다. 최근에 보고된 바에 따르면 hCG 투여일에 측정된 내막 두께가 5 mm 이하,⁸⁸ 6 mm 이하,^{84,86} 7 mm 이하⁸⁹에서 임신된 예가 없으며 지속적인 임신을 고려할 때 자궁내막의 적정두께는 8 mm 이상 14 mm 이하^{83,84}로써 이 범위를 벗어난 내막 두께를 갖는 환자에서는 임신율이 저하된다고 알려져 있다. 본원에서 체외수정 및 배아이식 시술시에 자궁내막 두께가 5.9 mm 미만에서는 전혀 임신이 되지 않았으며 7 mm부터 10 mm 이하, 10 mm부터 15 mm 이하 구간에서 각각 21.2%, 27.8%에 비해 6 mm부터 7 mm 이하군에서는 10.7%로써 현저하게 임신율이 저하되는 것을 보고한 바 있다.^{90,91} 따라서 본 연구에서는 내막 두께가 7 mm 미만에서 임신율이 현격히 감소하는 점에 착안하여 배란기 내막 두께 7 mm를 한계 기준으로 정했다.

에스트로젠은 역치농도 이상에서 자궁내막을 최대한으로 증식시키는 작용을 한다고 알려져 있다.⁹² 일부의 보고에서 정상 자궁에서 용량이나 혈중농도, 혹은 12일 이상의 치료 기간이 임상적으로 내막의 두께를 현저하게 증가시키지는 못한다는 보고도 있지만⁹³ 최근 자궁내막이 비교적 얇은 환자에서 에스트로젠의 용량을 증가시키거나 치료 기간을 연장시킴으로써 내막 두께가 호전되었다는 보고^{82,93,94}도 되고 있어 자궁내막이 얇은 환자에서 체외수정 및 배아이식술을 시행할 때 자궁내막 기저층의 상태가 보존되어 있을 경우 역치 농도 이상의 에스트로젠에 노출되는 기간을 연장하면 제한적으로 내막의 상태가 호전될 수 있을 것으로 기대되며 내막의 두께가 호전되고 임신율이 증가된다고 보고되고 있다.⁹⁵ 그러나, 최근까지 배란 유도시에 얇은 자궁내막에 대한 적절한 치료 방침과 성적은 확립되지 않고 있는 실정이다. 따라서 배란기 자궁내막이 정상적으로 얇은 환자를 대상으로 체외수정 및 배아이식 시술 시 혹은 자연주기 및 과배란 유도 전에 고농도의 에스트라디올을 투여하기 시작하여 정상주기에서는 이후 관찰을 하고, 과배란 과정에서는 적절한 난포의 반응이 있을 때 이를 중단하는 에스트라디올 추가 요법이 자궁내막과 착상율에 미치는 영향에 대하여 언급하고자 한다.

1. 인공수정에서의 에스트라디올 추가 요법

전체 847주기 346명의 환자를 대상으로 하였으며 자연주기에서 223주기 (94명), clomiphene citrate 유도는 236주기 (84명), 성선자극호르몬 [gonadotropin, Follicle stimulating hormone (FSH, IBSA, Switzerland), Human menopausal gonadotripin (hMG, IBSA, Switzerland)]을 사용한 배란 유도는 388주기 (168명) 이었다. 전 환자는 시술전 주기에 conjugated estrogen (2.5 mg/day, P.O., premarine, Wyeth-Ayerst, Canada)를 약 10일간 복용하여 내막상태를 측정하여 분류한 후에 conjugated estrogen 과 medroxyprogesterone acetate (10 mg/day, P.O., provera, Upjohn, USA)를 약 10일간 복용하여 소퇴성 출혈을 유발하고 인공수정 주기로 진입하였다. Group I은 자궁내막이 정상인 대조군, group II와 III는 내막이 7 mm가 되지 않은 얇은 내막을 갖고 있으나 평가주기에서 7 mm 이상의 소견을 보였거나 7 mm 미만이었던 군으로 분류하였고 각 군에서 hCG 투여시 내막의 형태가 hypoechoic하면 1, hyperechoic하면 2로 각각 분류하였다.

시술주기에서 배란 유도 방법에 관계없이 estradiol valerlate (Progynova, Schering AG, Germany)를 생리주기 2~3일째부터 5~7일간 투여하여 내막의 반응여부와 난포의 성장여부를 확인했으며 이후 자연주기에서는 난포의 성장만을 감시하였고 배란 유도 주기에서는 estradiol valerlate와 더

불어 clomiphene citrate 혹은 성선자극호르몬제를 투여하였다. 전례에서 estradiol valerate 투여시 난포의 성장이 없었고 투여를 중단한 뒤에도 소퇴성 출혈이 없었다.

임상적 임신율은 group I-1에서 19.1%, group I-2에서 10.5%였으며 group II-1에서 22.2%, group II-2에서 7.7%, group III-1에서 4.3%, group III-2에서 0%로써 각 군간에 뚜렷한 차이를 보였다. (김등, 2001).

2. 체외수정에서의 에스트라디올의 추가 요법

체외수정 및 배아이식술을 시술받은 491주기를 대상으로 하였으며 group 1은 hCG 근주시에 내막의 두께가 7 mm 이상이었던 451주기를 대상으로 하였고, group 2는 hCG 근주시에 내막의 두께가 7 mm 미만이었던 15주기를 대상으로, group 3과 4는 전주기에서 hCG 근주시에 내막의 두께가 7 mm 미만이었던 군으로서 group 3는 배아를 바로 이식하지 않고 동결보존후 해빙 배아 이식술을 시행한 12주기, group 4는 과배란 유도과정중 에스트라디올 추가 요법을 시행한 13주기를 대상으로 하였다.

Group 1, 2에서의 과배란 유도는 FSH/hMG 투여법 (n=60) 및 FSH-HP (n=285) 투여법, GnRH agonist의 단기 투여법 (short protocol, n=145), GnRH agonist의 장기 투여법 (long protocol, n=211)이 사용되었다.

Group 3은 전 주기 hCG 투여 시에 내막 두께가 7 mm 미만이어서 배아이식을 취소하고 동결보존한 후, 해빙된 배아를 이식한 군으로서 자궁내막의 준비는 전례에서 1987년도 Serhal과 Craft (1987)의 단순화 투여법을 기본으로 하였다. 즉 생리 제 3일째부터 estradiol valerate (Progynova, Schering AG, Germany) 6 mg/day 경구 투여하기 시작하여 생리 10일째부터 질식 초음파에 의한 내막 두께를 관찰하여 내막의 두께가 7 mm 이상이 되면 progesterone in oil (Progest, 삼일제약, Korea)을 100 mg/day 근주하고 4~5일 후에 이식하였다.

Group 4는 GnRHa 장기 투여법을 근간으로 하였으며 배란 후 제 7일째 (월경주기 21일)부터 GnRHa를 비강분무하여 시상하부-뇌하수체 전엽 축의 억제 소견인 30 pg/ml 이하의 혈청 estradiol 농도가 측정되고 소퇴성 자궁출혈이 시작된 후 생리 제 3일째부터 GnRHa의 비강분무와 더불어 estradiol valerate를 6 mg/day 경구 투여하기 시작하여 내막의 두께가 6 mm 이상이 되면 FSH와 hMG로써 과배란 유도를 시작하였다. 난포 직경이 8~10 mm에 도달하거나 혈청 estradiol 농도가 800~1000 pg/ml 이상이 되면 estradiol valerate 투여를 중지하고 hMG 150 IU만을 투여하였다.

자궁내막의 두께는 group 1이 평균 10.0 ± 0.1 mm인 반면에, group 2에서 5.8 ± 0.1 mm에 불과하였으나 에스트라디올 추가 요법을 시행함으로써 에스트로젠에 자궁내막이 노출되는 기간이 group 2에서 7.9 ± 0.5 일이었으나 group 3에서 19.8 ± 0.7 일, group 4에서 16.7 ± 0.9 일로 유의하게 길어짐에 따라 ($p < 0.05$), 이전주기에서 얇은 자궁내막 (group 2)이 group 3는 12예중 11예에서 group 4는 13예중 10예에서 7 mm 이상으로 개선되었고 내막의 평균 두께도 각각 7.1 ± 0.5 mm, 8.3 ± 0.5 mm로 개선되었다. 각각의 group에 따라 이식된 배아수, 누적 배아지수, grade II-1 이상의 양질 배아수에는 차이가 없었다. Group 1에서 임상적 임신율이 27.7%, 지속임신율이 22.3%에 달하였으나 group 2에서는 임상적 임신율이 6.6%에 불과하였다. 그러나 에스트라디올 추가 요법을 시행한 group 3과 group 4에서는 각각 임상적 임신율이 25.0%, 38.5%였으며 임신 제 12주 이상의 지속임신율도 각각 25.0%, 30.8%에 달하였다.^{96,97}

3. 에스트라디올 추가 요법의 의의

연구 결과는 자연주기 및 일반적인 배란 유도 시에 내막이 에스트로젠에 노출되는 기간이 estradiol valerate를 투여함으로써 내막조직의 에스트로젠 노출 기간을 늘림으로써 많은 환자에서 내막 두께를 적정 내막 두께인 7 mm 이상으로 호전시킬 수 있었다. 이러한 방법은 배아의 수나 질에 영향을 주지 않고 내막상태를 호전시키며 이식을 당일 주기에 시행할 수 있는 효과적인 방법이라고 사료된다. 그러나 일부 환자에서 에스트로젠 추가 요법에 반응하지 않았으며 이는 자궁 내막의 기저세포층까지 손상된 경우로 사료되며 이러한 중증의 경화성, 위축성 내막을 가진 환자 들에서는 이러한 방법이 효용이 없으므로^{81,83} 배란 유도 이전에 에스트로젠을 사용한 평가주기에서 확인 감별하는 것이 적절하다고 사료된다.

얇은 자궁내막을 갖고 있는 환자에서 자궁내막의 기저층의 상태에 따라 과배란 유도나,^{95,98} 외인성 에스트로젠⁹⁵에 반응하는 경우도 있고 그렇지 않은 경우도 있다고 보고되고 있다. Sher 등은 자연주기에서 내막상태가 좋지 않은 환자가 과배란 유도시에 24.1%에서 적정 수준의 내막 두께로 호전되는 것을 관찰했으며, 과배란 유도에 반응이 없었던 환자에서도 에스트로젠의 투여에 의해서 약 44%에서 내막상태가 호전되는 결과를 얻어 비록 자연주기에서 내막의 두께가 얇았더라도 성선 자극호르몬으로 과배란 유도를 시행하며, hCG 투여시 내막의 상태가 적절치 않은 경우에는 배아를 동결보존후 이후에 외인성 성선호르몬으로 적절히 유도된 자궁내막에 해빙 배아이식술을 시행하는 것이 좋다고 제안하였다.⁹⁸ Hassan과 Saleh는 자연주기에서 얇은 내막을 가진 환자에게 과배란 유도만으로는 35.7%에서 내막의 호전을 가져온 데 비해 과배란 유도 중기부터 에스트리올을 함께 사용함으로써 90%에서 현저한 내막의 호전이 있었다고 보고하여 당일 주기에서의 배아이식을 시행함으로써 배아의 동결 및 해빙시에 손상을 피하고 불편하지 않게 하였다.⁹⁵ 그러나 이들의 방법은 본원의 방법과 달리 에스트로젠의 투여량은 늘려주나 기간은 제한되는 단점을 갖고 있다고 생각된다. 더욱이 자연주거나 clomiphene citrate 사용시 자궁내막의 수용성 증대에 대한 연구는 전무한 실정이다.

결론적으로 자궁내막의 두께가 얇은 환자에 있어서 역치 농도 이상의 장기간의 에스트로젠 노출은 내막의 상태나 난포의 자연 성장, 배아의 질에는 영향을 주지 않으면서 내막의 두께를 호전시켜 내막의 수용성을 증대시켜 임신율을 상승시키는 것으로 추정되며 최근의 연구에서도 에스트로젠 보완 후 내막의 상태가 호전된 환자에서 PR과 integrin β_3 의 발현이 정상 자궁내막조직과 같아지는 것을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol 1975; 122: 262-3.
2. Strauss JF III, Gorpide E. The endometrium: Regulation and dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB, editors. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1991. pp.309-56.
3. Ilesanmi AO, Hawkins DA, Lessy BA. Immunohistochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium. Microsc Res Tech 1993; 25: 208-22.
4. Lessey BA, Damjanovich L, Courifaris C, Castelbaum ASM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in

- the human endometrium. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-95.
5. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994; 61: 1-17.
 6. Edwards RG. Physiological and molecular aspects of human implantation. *Hum Reprod* 1995; 10 (suppl 2): 1-21.
 7. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, Frances A, Garcia Velasco J, Remohi J, et al. Cytokines-adhesion molecules-invasive proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation? *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 405-24.
 8. Kwon HC, Yang HW, Hwang KJ, Kim SK, Cho DJ, Oh KS. Pattern of cyclooxygenase expression in the human endometrium during the menstrual cycle. 15th Annual Meeting of ESHRE. p-683, 1999.
 9. 김영아, 양현원, 김진영, 권혁찬, 유희석, 주희재, 등. 인간 자궁내막의 생리주기에 따른 성호르몬 수용체, integrins, cyclooxygenase의 발현 양상. *대한산부회지* 1999; 42: 614-21.
 10. 박동욱, 양현원, 권혁찬, 황경주, 유정현, 이치형, 김세광, 조동제, 오기석. 인간자궁내막에서 Cyclooxygenase-1과 -2의 주기적 발현 양상, *대한불임학회지* 1998; 25: 25-33.
 11. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 334-41.
 12. Giudice LC, Ferenczy A. The endometrial cycle. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. New York: Raven press; 1994. pp.271-300.
 13. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Ilesanmi AO, Korzeniowski P, Sun J, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996; 65: 477-83.
 14. Glander HJ, Herrmann K, Hausteil UF. The equatorial fibronectin band (EFB) on human spermatozoa--a diagnostic help for male fertility? *Andrologia* 1987; 19: 456-9.
 15. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
 16. Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development* 1993; 119: 1175-86.
 17. Ruoslanti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5.
 18. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 497-506.
 19. Aplin JD, Spanswick C, Behzad F, Kimber SJ, Vicovac L. Integrins β_5 , β_3 and α_v are apically distributed in endometrial epithelium. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 527-34.
 20. Bronson RA, Fusi FM. Integrins and human reproduction. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 153-68.
 21. Yoshinaga. Receptor concept in implantation research. In: Yoshinaga K, Mori T, editors. *Development of preimplantation embryos and their environment*. New York: Alan R. Liss; 1989. pp.379-94.
 22. Rees MC, Parry DM, Anderson AB, Turnbull AC. Immunohistochemical localisation of cyclooxygenase in the human uterus. *Prostaglandins* 1982; 23: 207-14.
 23. Malathy PV, Cheng HC, Dey SK. Production of leukotrienes and prostaglandins in the rat uterus during

- peri-implantation period. *Prostaglandins* 1986; 32: 605-14.
24. Fletcher BS, Kujubu DA, Perrin DM, Herchman HR. Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 4338-44.
 25. Charkraborty I, Das SK, Wang J, Dey SK. Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroid. *J Mol Endocrin* 1996; 16: 107-22.
 26. Charpigny G, Reinaud P, Tamby JP, Creminon C, Martal J, Maclouf J, Guillomot M. Expression of Cyclo-oxygenase-1 and -2 in ovine endometrium during the estrous cycle and early pregnancy. *Endocrinology* 1997; 138: 2163-71.
 27. Wetzka B, Nusing R, Charnock-Jones DS, Schafer W, Zahradnik HP, Smith SK. Cyclooxygenase-1 and -2 in human placenta and placental bed after normal and pre-eclamptic pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2313-20.
 28. Han SW, Lei ZM, Rao CV. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression by chorionic gonadotropin during the differentiation of human endometrial stromal cells into decidua. *Endocrinology* 1996; 137: 1791-7.
 29. Jones RL, Kelly RW, Critchley HO. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. *Hum Reprod* 1997; 12: 1300-6.
 30. Ishihara O, Tsutsumi O, Mizuno M. Metabolism of arachidonic acid and synthesis of prostanoids in human endometrium and decidua. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 24: 93-102.
 31. Kennedy TG, Martel D, Psychoyos A. Endometrial prostaglandin E2 binding during the estrous cycle and its hormonal control in ovariectomized rats. *Biol Reprod* 1983; 29: 565-71.
 32. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-16.
 33. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 135-8.
 34. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
 35. Hulboy DL, Martrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 27-45.
 36. Osteen KG, Rodgers WH, Gaire M, et al. Stromal-epithelial interaction mediates steroidal regulation of metalloproteinase expression in human endometrium. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 10129-33.
 37. Singer SF, Marbaix E, Kokorine I, et al. Paracrine stimulation of interstitial collagenase (MMP-1) in the human endometrium by interleukin 1 α and its dual block by ovarian steroids. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 10341-5.
 38. Lockwood CJ, Krikun G, Hausknecht VA, et al. Matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase inhibitor expression in endometrial stromal cells during progestin-initiated decidualization and menstruation-related progestin withdrawal. *Endocrinology* 1998; 139: 4607-13

39. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, Dsupin B, Cannon P, Svitek C, Gorstein F, Osteen KG. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest* 1994; 94: 946-53.
40. Skinner JL, Riley SC, Gebbie AE, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-9 in endometrium during the menstrual cycle and following administration of intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod* 1999; 14: 793-9.
41. Salamonsen LA, Butt AR, Hammond FR, Garcia S, Zhang J. Production of endometrial matrix metalloproteinases, but not their tissue inhibitors, is modulated by progesterone withdrawal in an in vitro model for menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1409-15.
42. Psychoyos A, Nikas G. Uterine pinopodes as markers of uterine receptivity. *Assist Reprod Rev* 1994; 4: 263-2.
43. Sarantis L, Roche D, Psychoyos A. Displacement of receptivity for nidation in the rat by the progesterone antagonist RU-486: a scanning electron microscopy study. *Hum Reprod* 1988; 3: 251-5.
44. Martel D, Monier MN, Roche D, Psychoyos A. Hormonal dependence of pinopode formation of the uterine luminal surface. *Hum Reprod* 1991; 6: 597-600.
45. Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Scoufari C, Koumantakis E, Michalas S, et al. Uterine pinopodes as markers of the "nidation window" in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum Reprod* 1995; 10: 120-813.
46. Pan M. Apical vesicles in the rat uterine epithelium during early pregnancy: a morphometric study. *Biol Reprod* 1982; 26: 915-24.
47. Chavez DJ, Anderson TL. The glycocalyx of the mouse uterine luminal epithelium during estrus early pregnancy, the peri-implantation. I. Acquisition of ricinus communis binding sites during pregnancy. *Biol Reprod* 1985; 32: 1135-42.
48. Morris JE, Potter SW. A comparison of developmental changes in surface charge in mouse blastocysts and uterine epithelium using DEAE beads and dextran sulphate in vitro. *Dev Biol* 1984; 103: 190-9.
49. Psychoyos A. Uterine receptivity for nidation. *Ann NY Acad Sci* 1986; 476: 36-41.
50. Bentin-Ley U, Sjogren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515-20.
51. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature* 1992; 359: 769.
52. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3115-20.
53. Nachtigal MJ, Kliman HJ, Feinberg RF, Olive DL, Engin O, Arici A. The effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 801-6.
54. Valdizan MC, Julian J, Carson DD. WGA-binding, mucin glycoproteins protect the apical cell surface

- of mouse uterine epithelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 151: 451-65.
55. Carson DD, M.DeSouza M, Kardon R, Zhou X, Lagow E, Julian J. Mucin expression and function in the female reproductive tract. *Human Reproduction Update* 1998; 4: 459-64.
 56. Saxena D, Purohit SB, Kumer GP, Laloraya M. Increased appearance of inducible nitric oxide synthase in the uterus and embryo at implantation. *Nitric Oxide* 2000; 4: 384-91.
 57. Ota H, Igarashi S, Oyama N, Suzuki Y, Tanaka T. Optimal levels of nitric oxide are crucial for implantation in mice. *Reprod Fertil Dev* 1999; 11: 183-8.
 58. Somkuti SG, Sun J, Yowell CW, Fritz MA, Lessey BA. The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1996; 65: 484-8.
 59. Cameron ST, Critchley HO, Thong KJ, Buckley CH, Williams AR, Baird DT. Effects of daily low dose mifepristone on endometrial maturation and proliferation. *Hum Reprod* 1996; 11: 2518-26.
 60. Bilalis DA, Klentzeris LD, Fleming S. Immunohistochemical localization of extracellular matrix proteins in luteal phase endometrium of fertile and infertile patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 2713-8.
 61. 김미란, 박동욱, 권혁찬, 황경주, 주희재, 조동제, 김세광, 오기석. 자궁내막증 환자의 자궁 내막내 성호르몬 수용체, integrins, cyclooxygenase의 발현과 변이 양상. *대한불임회지* 2000; 27: 117-31.
 62. 이준서, 박동욱, 권혁찬, 김미란, 황경주, 주희재, 조동제, 김세광, 오기석. 착상관련 질환 환자의 자궁내막에 있어서 프로게스테론 수용체, integrin β_3 , COX-2의 발현 양상. *대한산부회지* 2000; 43: 961-7.
 63. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-9.
 64. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 371-84.
 65. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12: 1393-8.
 66. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 535-42.
 67. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID. Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile women. *Hum Reprod* 1993; 8: 1223-30.
 68. Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl 3): 247-58.
 69. Saracoglu OF, Aksel S, Yeoman RR, Wiebe RH. Endometrial estradiol and progesterone receptors in patients with luteal phase defects and endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 43: 851-5.
 70. Gorodeski IG, Sigal A, Lunenfeld B, Beery R, Geier A, Bahari CM. Total estradiol and progesterone receptor levels and DNA concentrations in human endometrium with nonuniform postovulatory delay of maturation. *Isr J Med Sci* 1987; 23: 1198-204.
 71. Lessey BA, Young SL. Integrins and Other Cell adhesion Molecules in Endometrium and Endometriosis.

- Seminars in Reproductive Endo 1997; 15: 291-9.
72. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, Calamera JC, Chemes H, Doncel GF, Kliman H, Lema B, Lustig L, Papier S. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 788-98.
 73. Creus M, Balasch J, Ordii J, Casamitjana R, Quinto L, Vanrell JA, et al. Integrin expression in normal and out-of-phase endometria. *Hum Reprod* 1998; 13: 3460-8.
 74. Harada T, Enatsu A, Mitsunari M, Nagano Y, Ito M, Tsudo T, et al. Role of cytokines in progression of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 (Suppl 1): 34-9; discussion 39-40.
 75. Bany BM, Kennedy TG. Role of interleukin 1 in the regulation of cyclooxygenase gene expression in rat endometrial stromal cells. *J Reprod Fertil* 1999; 115: 125-31; discussion 39-40.
 76. Huang JC, Liu DY, Yadollahi S, Wu KK, Dawood MY. Interleukin-1 beta induces cyclooxygenase-2 gene expression in cultured endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 538-41.
 77. Bany BM, Kennedy TG. Regulation of cyclooxygenase gene expression in rat endometrial stromal cells: the role of epidermal growth factor. *Dev Genet* 1997; 21: 109-15.
 78. Kniss DA, Zimmerman PD, Garver CL, Fertel RH. Interleukin-1 receptor antagonist blocks interleukin-1-induced expression of cyclooxygenase-2 in endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 559-67.
 79. Karck U, Reister F, Schafer W, Zahradnik HP, Breckwoldt M. PGE₂ and PGF₂ alpha release by human peritoneal macrophage in endometriosis. *Prostaglandins* 1996; 51: 49-60.
 80. Buttram VC, Turati G. Uterine synechiae: Variations in severity and some conditions which may be conducive to severe adhesions. *Int J Fertil* 1977; 22: 98-103.
 81. Shapiro H, Cowell C, Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1993; 59: 1055-8.
 82. Hofmann GE, Thie J, Scott RT Jr, Novot D. Endometrial thickness is predictive of histologic endometrial maturation in women undergoing hormone replacement for ovum donation. *Fertil Steril* 1996; 66: 380-3.
 83. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992; 7: 418-21.
 84. Dickey RP, Curole DN, Olar TT, Taylor SN. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993; 59: 756-60.
 85. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 446-50.
 86. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990; 7: 146-52.
 87. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Stud JWW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients?. *Hum Reprod* 1994; 9: 363-5.
 88. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles

- in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1984; 1: 233-8.
89. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, Novot D, Bar I, Margalioth EJ, et al. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 45: 824-8.
 90. 권혁찬, 조동제, 오기석, 송찬호. 체외수정 및 배아이식술에 있어서 착상예측에 대한 자궁 내막 두께 측정의 효용성. *대한산부회지* 1993; 36: 3912-19.
 91. Kwon HC, Ryu HS, Yang JI, Chang KH, Oh KS. The effectiveness of endometrial thickness for prediction of implantation in IVF-ET. In: Aburumi도 A, Bernat E, Dohr G, Fleichtinge W, Fischl F, Huber J, Muller E, Szalay S, Urdl W, Zech H, eds. IX World congress on in vitro fertilization and assisted reproduction. Bologna; Monduzzi Editore S.p.A., 1995: 411-7.
 92. Steer CV, Mills CL, Tan SL, CamDbell S, Edwards RG. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Hum Reprod* 1992; 7: 117-9.
 93. Brooks AA, Johnson MR, Pawson ME, Thomas A, Phelan LK, Abdalla HI. Endometrial thickness: individual and mean growth profiles for different hormone replacement regimens. *Hum Reprod* 1996; 11: 2724-31.
 94. Ettinger B, Bainton L, Upmalis DH, Citron JT, VanGessel A. Comparison of endometrial growth produced by unopposed conjugated estrogens or by micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 112-7.
 95. Hassan HA, Saleh HA. Endometrial unresponsiveness: a novel approach to assessment and prognosis in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1996; 66: 604-7.
 96. 한기수, 권혁찬, 황경주, 이치형, 양정인, 김미란, 오기석. 체외수정 및 배아이식술의 시행시 자궁내막이 얇은 환자에서 과배란 유도시 에스트라디올 추가 요법의 효용성. *대한산부회지* 1999; 42: 1457-64.
 97. Hwang KJ, Kwon HC, Yoo JH, Lee CH, Yang JI, Oh KS. Estradiol Supplement therapy during controlled ovarian hyperstimulation in patients of IVF-ET with thin endometrium. *Assited Reproduction* 1999; 9: 144-7.
 98. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991; 6: 232-7.