

자궁내막증에서 순환 항자궁내막 항체의 유용성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김정구 · 박창수 · 최영민 · 신창재 · 문신용 · 장윤석 · 이진용

Clinical Usefulness of Circulating Antiendometrial Antibodies in Endometriosis

Jung Gu Kim, M.D., Chang Soo Park, M.D., Young Min Choi, M.D., Chang Jae Shin, M.D.,
Shin Yong Moon, M.D., Yoon Seok Chang, M.D. and Jin Yong Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

= Abstract =

Antiendometrial antibodies were tested by passive hemagglutination assay(PHA) and enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) in sera of 45 patients with endometriosis and 21 controls for the evaluation of its clinical usefulness. Both titers(reciprocal) of serum antiendometrial antibody by PHA and ELISA reactivity against endometrial antigens at 405nm were significantly higher in patients with endometriosis than in the control group. Of 45 patients with endometriosis, twenty-six (57.8%) by PHA and twenty-three(51.1%) by ELISA were determined antiendometrial antibody positive but none of the controls were positive. Antiendometrial antibody titers were followed up by PHA and ELISA in 14 patients with high antiendometrial antibody titers before and after treatment with Decapeptyl. There was a decreasing tendency of antiendometrial antibody titers after treatment but there was no statistical significance. These data suggest that the measurement of circulating antiendometrial antibody may be useful for the diagnosis but not for the follow up of endometriosis.

서 론

자궁내막증은 성장, 증식 및 출혈등과 같은 기능이 있는 자궁내막조직(functional endometrium)이 자궁내의 정상적 위치 바깥, 예를 들면 난소, 자궁인대 등에 존재하는 질환이다. 생식연령층 여성에서 자궁내막증에 이환될 확률은 1-7% 정도인 것으로 보고되며(Kistner et al., 1977; Ranney, 1980) 환자의 40-70%가 불임증을 호소하며(Schmidt et al., 1985; Dmowski et al., 1984) 불임환자의 30-40% 정도를 차지한다(Simpson et al., 1980)고 알려져 있다. 자궁내막증 환자는 불임증이외에 증상이 없거나 많은 다른 골반질환에서의 증상을 보일 수도

있고 민감도가 높고 비침습적 진단이 없기 때문에 진단을 위해서는 보통 복강경시술이 필요하다.

그 원인으로는 여러가지 가설이 제시되고 있지만 어느 한 가지도 자궁내막증의 다양한 임상상이나 불임과의 연관성을 완전히 설명해 주지는 못했으나 최근들어 면역학적 기전이 자궁내막증을 유발하는 원인으로 대두되어 주목받고 있다. 이런 면역학적 기전을 규명하려는 노력의 일환으로 자궁내막증 환자의 혈청내 순환 항자궁내막항체의 존재 여부를 확인하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 여러 연구자들(Mathur et al., 1982; Chihal et al., 1986; Badawy et al., 1990; Wild et al., 1985; Kreiner et al., 1986; Kennedy et al., 1990; Meek et al., 1988)에 의해 자궁내막증 환자의 상당수에서 항자궁내막항체가 검출된다고 보고하고 있으며, 자궁내막증과 자가면역성질환의 연관성에

* 본 연구는 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 이루어진 것임.

대한 연구와 더불어 자궁내막증의 임상적 진단과 추적검사에 있어서 항자궁내막항체 측정의 유용성이 적극적으로 고려되고 있다. 즉 자궁내막증 환자의 혈청과 자궁내막조직을 이용하여 수동혈구응집법, 면역형광법, 효소면역법 등의 방법으로 항자궁내막항체의 존재를 확인하고 항체 역가를 측정하여 자궁내막증을 진단하며 추적검사를 통하여 자궁내막증의 치료효과를 판정하거나 재발을 예측하는데 이용 가능성이 시사되고 있다.

이에 본 저자 등은 자궁내막증 환자에서 항자궁내막항체의 빈도를 측정하여 자궁내막증의 진단에 있어서 항자궁내막항체 측정의 유용성을 살펴보고, 내과적 약물 치료를 받은 환자들을 대상으로 순차적으로 항체 역가를 측정하여 역가의 변동과 질병의 상태간에 상호 관련성을 규명해 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

자궁내막증 환자 45명과 대조군으로 정상분만아의 제대혈청 21예를 대상으로 하였다. 자궁내막증 환자 45명은 불임증을 주소로 서울대학교 병원 산부인과 불임클리닉을 내원한 환자중 불임검사시 시행한 진단적 복강경술을 통해 자궁내막증으로 진단되었고, 연구 전에 자궁내막증과 관련된 어떠한 치료도 받지 않은 경우를 대상으로 하였으며 내과적 치료(Decapeptyl) 전, 후 3개월 간격으로 혈액을 채취하여 30분간 실온에 방치한 다음 400×g로 원심분리하여 혈청을 얻었고 본 실험전까지 -40°C에 냉동 보관 후 사용하였다. 대상환자를 미국 불임학회 분류(r-AFS classification)에 의해 분류하면 제Ⅰ기 12예, 제Ⅱ기 10예, 제Ⅲ기 11예, 제Ⅳ기 12예 였다.

태아 제대혈청 21예는 본 병원에서 산전진찰상 정상 임신부로 정상분만 후 출생한 정상신생아의 제대혈액으로 부터 동일한 방법으로 혈청을 분리하여 보관 후 실험에 사용하였다.

2. 연구방법

1) 자궁내막항원(Endometrial antigen) 제조

자궁내막항원은 자궁내막증과 무관한 부인과적 질환으로 전자궁적출술이 시행되는 환자에서 자궁적출 직후 자궁내막조직을 구해, RPMI 1640 배양액에 넣어 실험실로 운반한 뒤 혈액

과 점액을 없애고 가위질을 하여 1mm³ 조각으로 만든다. 이를 0.25% collagenase(type I)을 함유한 RPMI 1640 배양액에 넣어 37°C shaking waterbath에서 2시간 반응시킨다. 상기 반응액을 250μm stainless steel mesh와 40μm steel mesh에 통과시키면 40μm steel mesh위에 자궁내막선세포가 남아있게 되는데 phosphated buffer saline(이하 PBS로 약함)으로 세번 씻고 난 다음 다시 PBS로 반대방향으로 씻어(back-washing) 2-3개의 dish에 분주하여 위상차 현미경으로 관찰하여 자궁내막선의 존재를 확인한다.

자궁내막선세포를 포함하는 PBS를 미리 무게를 알고 있는 튜브로 옮기고 400×g에서 10분간 원심분리한다. 상층액을 제거하고 튜브의 무게를 다시 재어 조직 100mg당 1mm PMSF를 함유한 PBS 1ml에 다시 부유시킨다. Polytron homogenizer에 옮겨 균질화시킨다. 이것을 10분간 300×g로 원심분리하여 cytosol 상층액을 얻어 0.1% sodium azide를 섞어서 소량씩 분주하여 -70°C에 보관하였다가 사용한다.

2) 수동혈구응집법(Passive hemagglutination assay)

Citrate buffered Human Rh⁺, O형 적혈구 60μl를 5ml 생리식염수에 섞은 후 400×g에서 4분 동안 3회 원심분리하고 상층액을 버린 다음 남은 양금에 준비된 자궁내막항원 180μl를 넣고 37°C에서 2시간 반응시켰다. 여기에 Gold와 Fudenberg(1967)가 제시한 방법을 변형하여 0.05%로 제조된 chromium chloride(CrCl₃) 용액 60μl를 넣고 실온에서 정확히 5분간 와동(vortex) 혼합하였다. 0.1% gelatinized saline 5ml로 400×g에서 3분 동안 3회 세척한 뒤 얻어진 양금을 동액 2ml에 부유시켜 감작적혈구를 준비하였다.

상기 방법으로 제조된 감작적혈구를 0.1% gelatinized saline 5ml가 들어 있는 시험관에 90μl 정도 섞어 농도를 0.01%로 만든 후 실험 혈청을 분주해 놓고 plate에 순차적으로 2배수씩 2¹¹까지 희석하여 4°C에 냉장 보관하였다. 익일 200×g에서 5분간 원심분리 후 관찰기(viewer)위에 45°C 각도로 15분간 거치 후 관찰자간 오류를 줄이기 위해 연구자 중 한명이 진단하여 판독하였다. 수동혈구응집반응의 판독은 Chihai등(1986)의 연구방법을 참조하여 응집현상(button formation)이 나타나는 경우 양성으로 판정하고 이 현상이 없어지는 최종

회석배수의 역수(reciprocals of end-point dilution)를 항체역가로 하여 32 이상일 때 항자궁내막항체 양성으로 판정하였다.

3) 효소면역법(Enzyme linked immunosorbent assay)

자궁내막항원을 넣은 immunoplate를 PBS로 세척 후 1% Bovine serum albumin(이하 BSA로 약함)이 함유된 PBS용액으로 처리하고 혈청을 넣어 실온에서 2시간 반응시킨 다음 washing buffer로 세척한다. 그후 biotin이 부착된 항인체 면역글로불린 G(goat antihuman IgG-biotin conjugate) 용액을 넣어 37°C에서 1시간 반응시킨 후 다시 4회 washing buffer로 세척하고 streptavidine이 부착된 β -galactosidase 용액(streptavidine- β -galactosidase conjugate)을 추가한 다음 37°C에서 1시간 반응시키고 6회 세척한다.

반응기질로 O-nitrophenyl- β -D-galactopyranoside를 넣어 25분간 실온에서 반응시킨 후 immunoplate reader를 사용하여 파장 405nm에서의 optical absorbance를 측정한다. 혈청내 면역글로불린 G의 자궁내막항원에 대한 specific binding activity는 자궁내막항원 존재시 optical absorbance 즉, total binding activity에서 자궁내막항원이 없는 경우(동일한 농도의 BSA가 들어 있는 경우)의 optical absorbance인 nonspecific binding activity를 감하여 얻는다.

4) 자료분석 및 처리

통계학적 검정은 IBM computer의 QBSTAT statistics program을 이용하여 Student t-test로 평가하였다.

결 과

자궁내막증 환자군과 대조군에서 수동혈구응집법과 효소면역법을 이용하여 순환 항자궁내막항체 측정의 결과는 각각 Fig. 1과 2에 표시된 바와 같다. 수동혈구응집법으로 측정된 자궁내막증 환자군에서의 항자궁내막항체의 역가는 50.40 ± 13.18 로 대조군의 4.0 ± 1.05 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.02$). 자궁내막증의 정도에 따라 분류해보면 제 I, II기에서는 32.68 ± 7.13 이었고 제 III, IV기에서는 67.35 ± 24.34 로 질환의 정도가 심할수록 항체의 역가가 높았지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 효소면역법의 결과도 마찬가지로 자궁내막증 환자군에서의 자궁내막항원에 대한 파

장 405nm에서의 흡광도는 0.17 ± 0.01 로 대조군의 0.06 ± 0.1 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.02$). 자궁내막증의 정도에 따라 분류해보면 제 I, II기에서는 0.15 ± 0.02 이었고 제 III, IV기에서는 0.18 ± 0.02 로 질환의 정도가 심할수록 항체의 역가가 높았지만 역시 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1참조).

수동혈구응집법으로 측정된 결과 항체역가가 32(2⁵) 이상을 항자궁내막항체 양성으로 판독할 경우 자궁내막증 환자 45예 중 26예(57.8%)에서 양성이었으며 대조군 21예에서는 모두 음성이었다. 자궁내막증의 정도에 따라 분류해보면 제 I, II기에서는 22예 중 15예(68.2%), 제 III, IV기에서는 23예 중 11예(47.8%)에서 양성으로 판독되었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

효소면역법으로 측정된 결과 항원에 대한 흡광도가 대조군의 평균 흡광도+3(표준편차) 이

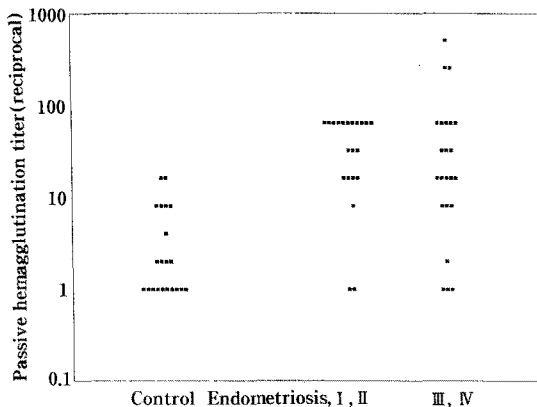


Fig. 1. Scatter diagram of passive hemagglutination titer in control and endometriosis(reciprocal).

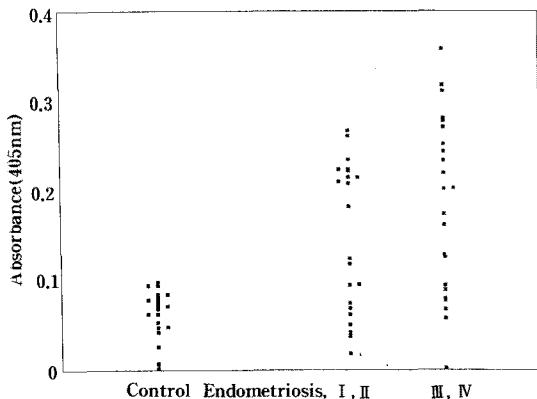


Fig. 2. Scatter diagram of ELISA reactivity in control and endometriosis.

Table 1. Passive hemagglutination(PHA) titer and ELISA reactivity in controls and endometrisosis (mean±SE)

Group	No.	PHA titer		ELISA reactivity (OD 405nm)
		Reciprocal	Log ₂	
Control	21	4.0± 1.05	1.38±0.32	0.06±0.01
Endometriosis	45	50.40±13.18*	4.02±0.37*	0.17±0.01
Stage I, II	22	32.68± 7.13	3.68±0.52	0.15±0.2
Stage III, IV	23	67.35±24.34	4.35±0.51	0.18±0.02

*p<0.02(compared to control)

Table 2. Incidence of antiendometrial antibody positivity in controls and endometrosis by PHA and ELISA

	Total No.	PHA		ELISA	
		No. of (+)	%	No. of (+)	%
Controls	21	0	0	0	0
Endometriosis	45	26	57.8	25	55.6
Stage I, II	22	15	68.2	11	50.0
Stage III, IV	23	11	47.8	14	60.9

Antiendometrial antibody (+) by PHA:titer≥2⁵(reciprocal)
by ELISA:titer ≥ (mean+3 S.D.) of controls.

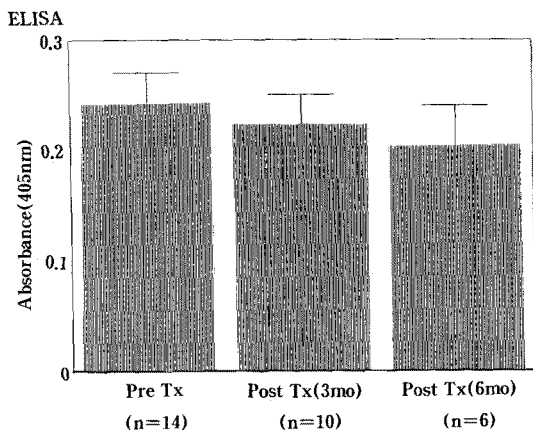


Fig. 3. Changes of antiendometrial antibody levels before and after treatment with Decapeptyl.

Table 3. Reliability of antiendometrial antibodies determined by passive hemagglutination test and ELISA for diagnosis of endometriosis

	PHA	ELISA
Sensitivity	57.8 ^a	55.6
Specificity	100	100
(+) Predictive value	100	100
(-) Predictive value	52.5	51.2

a: %

상일 경우를 항자궁내막항체 양성으로 판독할 경우 자궁내막증 환자 45예 중 25예(55.6%)에서 양성이었으며 대조군 21예에서는 모두 음성이었다. 자궁내막증의 정도에 따라 분류해보면 제 I, II기에서는 22예 중 11예(50.0%), 제 III, IV기에서는 23예 중 14예(60.9%)에서 양성으로 판독되었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2참조).

자궁내막증의 진단에 있어서 항자궁내막항체 측정법의 신뢰성은 수동혈구응집법의 경우 민감도와 특이도는 57.8%, 100%였으며 양성예측률과 음성예측률은 100%, 52.5%이었고, 효소면역법의 경우 민감도와 특이도는 55.6%, 100%였으며 양성예측률과 음성예측률은 100%, 51.2%이었다(Table 3참조).

항자궁내막항체가 수동혈구응집법과 효소면역법 모두 양성이었던 14명의 자궁내막증 환자에서 Decapeptyl 치료 시작 후 3개월째 10명과 6개월째에 6명에서 항자궁내막항체의 역가를 효소면역법으로 추적검사한 결과 치료 시작 전의 자궁내막항원에 대한 흡광도는 0.238±0.01이었고 치료 시작 후 3개월째와 6개월째는 각각 0.218±0.01과 0.196±0.02로 자궁내막항원에 대한 반응도가 감소하는 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3참조).

고 찰

자궁내막증은 자궁내막조직이 정상적인 부위인 자궁안쪽 이외의 부위에 존재하는 질환으로서 상당한 골반통과 불임증을 초래하는 부인과 영역에서 중요한 질환이나 원인인자가 아직 정립되어 있지 않다. 자궁내막증의 발생기전으로는 월경혈의 역류, 자궁내막세포의 이소성 착상, 유전학적, 호르몬 이상 등의 가설로 설명되어 왔으나 어느 한가지 가설도 자궁내막증의 다양한 임상상이나 불임과의 연관성 등을 충분히 설명하지 못하였다. 최근 자궁내막증에서 면역학적 이상의 증거가 여러 연구자에 의해 밝혀지면서 발생기전으로서 자가면역성 기전이 크게 주목받고 있다.

1980년 Weed와 Arquembourg에 의해 정상 건강인의 자궁내막조직에서 발견되지 않는 C₃ (complement)가 자궁내막증 환자 대부분의 자궁내막조직에 존재한다는 것이 관찰된 이래 자궁내막증의 면역학적 원인 규명에 수 많은 연구가 진행되어 자궁내막증 발생에 있어서 세포매개성 및 체액성 면역기능 이상의 관여 가능성이 시사되어 왔다. 즉 자궁내막증 환자에서 T임파구, B임파구 수의 증가, 조력 임파구/억제 임파구 비의 감소(Badawy et al., 1987, 1989; Hill et al., 1988), 대식세포 수와 활성상태의 증가(Halme et al., 1983, 1984; Zeller et al., 1987), 자궁내막세포에 대한 T임파구 증개세포독성 작용의 결여(Steele et al., 1984; Viganò et al., 1991) 등이 보고되었고 이런 환자에서 자가면역질환이라고 알려진 전신성 홍반성 낭창의 발생 위험도가 2배 증가한다고 한다(Grimes et al., 1985). 환자의 2/3에서 항핵항체, 항인질항체, 항루프스인자 등의 비특이적 항체가 검출되며(Gleicher et al., 1987, 1989; Confino et al., 1990) 말초혈액 세포배양액 내 면역글로부린과 B임파구의 농도간에 유의한 상관관계가 있다고 보고된다(Badawy et al., 1989).

또한 기관특이적 항체(organ specific antibody)인 자궁내막조직에 대한 자가항체 즉 항자궁내막항체의 존재가 Mathur 등(1982)에 의하여 최초로 자궁내막증 환자의 혈청에서 관찰된 이래 면역확산법(Badawy et al., 1984; Meek et al., 1988), 면역형광법(Kreiner et al., 1986; Meek et al., 1988; Wild et al., 1988). 수동혈구응집법(Chihal et al., 1986; Garcia et al., 1991),

효소면역법(Kennedy et al., 1990)에 의하여 항자궁내막항체의 존재가 확인되어 자궁내막증의 발병기전과 진단 및 치료 후 추적검사에 항자궁내막항체 측정의 유용성이 시사되고 있다. 이런 항체의 대부분이 IgG라고 추측되고 있는데(Mathur et al., 1982) 실제로 이런 환자의 혈액과 복강액에서 채취한 단핵구 세포의 배양시 IgG 생산만이 유의하게 증가되는 것이 관찰되었으며(Badawy et al., 1989), Confino 등(1990)에 의하면 비특이적 항체중 IgG 유형의 항인질항체만이 정상 건강인의 것과 유의한 차이가 있다고 한다. 또한 최근 Wild 등(1991)에 의해서 IgG의 F(ab')₂ 분질의 중요성이 강조되고 있다.

항자궁내막항체의 빈도는 연구자와 측정방법에 따라 크게 차이가 나서 간접면역형광법을 이용하여 Wild 등(1985)은 항체양성을 보인 환자의 85.7%가 자궁내막증으로 진단되었다고 하였으며 Kreiner 등(1986)은 자궁내막증 환자의 89%에서 항체 양성이라고 하였으나 간접면역형광법은 주관적 판독이 따르는 반정량적이고 침습적인 단점이 있다. Chihal 등(1986)은 수동혈구응집법을 이용하여 자궁내막증 환자의 혈청에서 74%의 항자궁내막항체 양성의 빈도를 관찰하였으며, danazol 치료 후 반응이 양호했던 환자에서 항자궁내막항체 역가가 유의하게 저하되었다고 보고하여 자궁내막증의 진단과 추적검사에 있어 항자궁내막항체의 유용성을 제시하였다. Badawy 등(1990)은 수동혈구응집법을 이용하여 진단적 복강경 검사상 자궁내막증의 증거가 없었던 환자의 88%에서 항자궁내막항체가 검출되어 임상적 소견이 없는 불임 환자에서 항체역가의 추적검사로 이환여부를 예측할 수 있다고 제시하였다. Kennedy 등(1990)은 효소면역법을 이용하여 최초로 항자궁내막항체를 정량하였고 nafarelin으로 치료 후 항체역가의 유의한 감소를 보고하기도 하였으며 Mathur 등(1988)은 Western blotting을 이용하여 자궁내막증 환자의 혈청과 복강액내에서 각각 87%와 100%의 항자궁내막항체 양성빈도를 보고하기도 하였다. 본 연구에서는 수동혈구응집법과 효소면역법을 같이 이용하여 검출방법에 따른 항자궁내막항체 양성빈도를 비교하여 본 결과 수동혈구응집법은 57.8%, 효소면역법은 55.6%로 검출방법에 따른 차이는 없었으며 다른 연구자들의 결과에 비해 약간 낮은 양성률을 보였으나 측정방법, 특히 사용된 자궁내막항원의 차이에 기인하는 것으로 사료

된다.

항자궁내막항체 형성을 유발하는 자궁내막조직 항원의 본질에 대하여는 알려진 바가 거의 없다. 지금까지 면역확산법과 수동혈구응집법을 사용하여 항자궁내막항체의 존재를 보고한 연구자들(Badawy et al., 1984; Chihal et al., 1986; Meek et al., 1988)은 자궁내막선 상피세포와 기질세포를 구분하지 않고 이들 두성분의 조합한 혼합 균질액을 항원으로 사용하였으며 면역형광법의 경우에도 자궁내막조직내에 존재하는 내인성 IgG의 존재(Mathur et al., 1982; Saifuddin et al., 1983; Bartosik et al., 1985, 1987)를 무시하였기 때문에 주변조직의 염색이 지저분하여 형성된 자가항체의 결합부위를 확인할 수 없을 뿐더러 자궁내막증의 진단에 있어서 의양성율과 의음성율이 높았다.

최근 Wild 등(1991)에 의하면 자궁내막항원은 자궁내막선세포의 세포질내의 성분이라고 주장하였고 자궁내막암 세포주를 항원으로 사용한 면역형광법으로 항자궁내막항체를 측정시 자궁내막증의 진단에 있어서 그 민감도가 CA-125 측정보다 훨씬 우수하다고 보고하였다. 본 연구에서도 자궁내막기질세포가 제거된 자궁내막선세포의 세포질 유출물을 항원으로 사용하였다.

또한 자궁내막항원의 분자학적 특성에 대해서도 연구가 진행되어 왔으나 아직 확실하지 않다. 자궁내막조직내의 β -globulin 분할이 항원일 것이라고 추측되었으나(Badawy et al., 1984) progestin 의존성 자궁내막 단백질(progestin dependent endometrial protein)과 당단백질(glycoprotein)은 자궁내막증 환자에서 체액성 면역반응을 유발하지 않고(Joshi et al., 1986) carcinoembryonic antigen이 이런 환자의 혈액 중 증가될지라도 이것이 특이적 자궁내막 면역반응에 관여하지 않는다는 것이 발표되고 있다(Homm et al., 1988).

자궁내막증의 진행정도와 항체역가간에는 대부분의 연구들(Mathur et al., 1982; Chihal et al., 1986; Badawy et al., 1990; Wild et al., 1985; Mathur et al., 1990)의 결과 유의한 상관관계가 없는 것으로 보고되고 있는데 본 연구에서도 두가지 검출방법 모두 항체역가나 양성율에서 자궁내막증의 정도와는 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타나 다른 연구들과 같은 결과를 보였다. 본 연구에서 항체 검출방법의 신뢰성의 경우 수동혈구응집법과 효소면역법 모두

특이도와 양성예측도는 100%로 높지만 민감도는 각각 60% 정도로 향후 자궁내막증 환자에서 IgG 자가면역반응을 유발하는 자궁내막조직내 특이항원의 존재를 밝혀 이런 항원을 사용하여 민감도와 특이도가 높은 항자궁내막항체 측정법을 개발한다면 이로 인하여 지금까지 자궁내막증의 진단에 필수적이었던 침습적인 복강경 검사를 대치하고 조직검사상에서 밝혀지는 미세자궁내막증(microscopic endometriosis)을 진단할 정도로 의양성율과 의음성율이 낮은 자궁내막증 진단기술이 발전될 수도 있다.

항자궁내막항체가 수동혈구응집법과 효소면역법 모두 양성이었던 14명의 자궁내막증 환자에서 GnRH agonist인 Decapeptyl로 치료 시작 후 3개월과 6개월에 항자궁내막항체의 역가를 추적검사한 결과 치료 후 수동혈구응집법과 효소면역법 모두 항체의 역가가 감소하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이런 결과는 Kennedy 등(1990)이 효소면역법을 이용하여 danazol 치료 후 항체의 역가가 감소하였다는 보고나 Homm 등(1989)등이 rabbit에서 실험적으로 유도된 자궁내막증에서 GnRH agonist(D-leuprolide)사용 후 항체역가의 감소를 보여 GnRH agonist도 약간의 면역억제 효과가 있으리라는 주장과는 상반된다. 그러나 E1-Roeiy 등(1988)은 danazol로 치료한 경우만 항체역가가 감소하였고 GnRH agonist(Buserelin or leuprolide)로 치료한 경우에는 항체역가의 변화가 없다고 하여 danazol의 면역억제 효과에는 대부분의 연구가 일치하는 결과를 보이지만 GnRH agonist의 면역억제 효과에는 아직 논란이 있으며 또한 GnRH agonist의 종류에 따른 차이도 있을 수 있다고 사료된다. 향후 자궁내막항원의 분자학적 특성 규명과 이런 항원을 사용한 민감도와 특이도가 높은 항자궁내막항체 측정법을 사용하여 GnRH agonist의 종류에 따른 면역억제 효과 여부와 치료판정에 있어서의 항자궁내막항체 측정의 역할에 관한 보다 더 광범위한 연구가 필요하리라고 사료된다.

결론

자궁내막증의 진단과 치료의 추적검사에 있어서 순환 항자궁내막항체 측정의 유용성을 살펴보고자 자궁내막증 환자 45명과 대조군으로 정상 신생아 제대혈청 21예를 이용하여 수동

혈구응집법과 효소면역법으로 항자궁내막항체를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 자궁내막증 환자에서 수동혈구응집법으로 측정된 항자궁내막항체의 역가 및 효소면역법으로 측정된 자궁내막항원에 대한 파장 405nm에서의 흡광도는 대조군에서 보다 통계학적으로 유의하게 높았다.

2. 자궁내막증의 정도와 항자궁내막항체의 역가와는 통계학적으로 유의한 상관관계는 없었다.

3. 자궁내막증의 진단에 있어서 항자궁내막항체 측정법의 신뢰성은 수동혈구응집법의 경우 민감도와 특이도는 57.8%, 100%였으며 양성예측률과 음성예측률은 100%, 52.5%이었고 효소면역법의 경우 민감도와 특이도는 55.6%, 100%였으며 양성예측률과 음성예측률은 100%, 51.2%이었다.

4. 항자궁내막항체가 수동혈구응집법과 효소면역법 모두 양성이었던 14명의 자궁내막증 환자에서 Decapeptyl 치료 시작 후 3개월째와 6개월째에 항자궁내막항체의 역가를 추적검사한 결과 치료 후 수동혈구응집법과 효소면역법 모두 항체의 역가가 감소하는 경향이 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

인 용 문 헌

- Badawy SZA, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs ROB, Tomar RH: Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984, 6, 271.
- Badawy SZA, Cuenca V, Stitzel A, Tice D: Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1987, 32, 194.
- Badawy SZA, Stitzel A, Cuenca V, Thompson M, Kaufman L: The regulation of immunoglobulin production by B cells in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1989, 51, 770.
- Badawy SZA, Cuenca V, Frelich H, Stefanu C: Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1990, 53, 930.
- Bartosik D, Damjanov I, Viscarello RR, Riley JA: Immunoproteins in the endometrium, Clinical correlates of the presence of complement fractions C₃ and C₄. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156, 11.
- Chihal HJ, Mathur S, Holtz GL, Williamson HO: An endometrial antibody assay in the clinical diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986, 46, 408.
- Confino E, Harlow L, Gleicher N: Peritoneal fluid and serum autoantibody levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990, 53, 242.
- Dmowski WP, Radwanska E: Endometriosis and infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl.)* 1984, 123, 73.
- El-Roeiy A, Harlow L, Dmowski WP, Binor Z, Gleicher N, Tummon I, Radwanska E, Rawlins RG: Danazol but not gonadotropin-releasing hormone agonists suppresses autoantibodies in endometriosis. *Fertil Steril* 1988, 50, 864.
- Garza D, Marthur S, Dowd MM, Smith LF, Williamson HO: Antigenic differences between endometrium of women with and without endometriosis. *J Reprod Med* 1991, 36, 177.
- Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Freiberg J: Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987, 70, 115.
- Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Freiberg J: Reproductive failure because of autoimmune disease: Unexplained infertility and pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160, 1376.
- Gold ER, Fudenberg HH: Chromium chloride: A coupling reagent for passive hemagglutination reactions. *J Immunol* 1967, 99, 859.
- Grimes DA, Lebolt SC, Grimes KR et al: Systemic Lupus Erythematosus and reproductive function: A case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985, 153, 179.
- Halme J, Becker S, Hammond MG: Increased activation of peritoneal macrophages in infertile women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 145, 333.
- Halme J, Becker S, Wing R: Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet*

- Gynecol* 1984, 148, 85.
- Halme J, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM: Incidence of retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984, 64, 151.
- Halme J, Mathur S: Local autoimmunity in mild endometriosis. *Int J Fertil* 1987, 32, 309.
- Homm RJ, Mathur S: Autoimmune factors in endometriosis: Cause or effect? *Semin Reprod Endocrinol* 1988, 6, 279.
- Homm RJ, Austin M, Garza DE et al: Immunological aspects of surgically induced experimental endometriosis: Variation in response to therapy. *Fertil Steril* 1989, 52, 132.
- Hill Ja, Faris HMP, Schiff I, Anderson DJ: Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women endometriosis. *Fertil Steril* 1988, 50, 216.
- Joshi SG, Zomah NM, Raikas RS, Buttram VC, Henriques ES, Gordon M: Serum and peritoneal fluid proteins in women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1986, 46, 1077.
- 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.
- Kistner RW: Endometriosis, Gynecology and Obstetrics. Hagerstown, MD: Harper and Row 1977, 1, 106.
- Kreiner D, Fromowitz FB, Richardson DA, Kenigsberg D: Endometrial immunofluorescence associated with endometriosis and pelvic inflammatory disease. *Fertil Steril* 1986, 46, 243.
- Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, Rust PF, Fudenberg HH: Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol* 1982, 50, 259.
- Matur S, Garza DE, Chihal HJ et al: Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis. *Fertil Steril* 1988, 50, 860.
- Mathur S, Garza DE, Smith LF: Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin IgG, IgA, and IgM responses in endometriosis. *Fertil Steril* 1990, 54, 56.
- Meek SC, Hodge DD, Musich JR: Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, 1365.
- Ranney B: Etiology, prevention and inhibition of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980, 23, 875.
- Saifuddin A, Buckley CH, Fox H: Immunoglobulin content of the endometrium in women with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1983, 2, 255.
- Schmidt CL: Endometriosis: A reappraisal of pathogenesis and treatment. *Fertil Steril* 1985, 44, 107.
- Simpson JL, Elias S, Malinak LR et al: Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137, 327.
- Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ: Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984, 6, 33.
- The American Fertility Society: Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985, 43, 351.
- Vigano P, Vercellini P, DiBlasio AM, Colobo A, Candiani GB, Vignali M: Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991, 56, 894.
- Weed JC, Arquembourg PC: Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility?. *Clin Obstet Gynecol* 1980, 23, 885.
- Wild RA, Shivers CA: Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985, 8, 84.
- Wild RA, Medders D, Zhang R: F(ab')₂ segment is the active component of immunoglobulin G autoantibody generation in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991, 56, 900.
- Zeller JM, Hering I, Radwanska E, Dmowski WP: Enhancement of human monocyte and peripheral macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1987, 13, 78.