

## 연령과 자궁내막의 배아 착상 수용 능력 Aging and uterine receptivity

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김 석 현

### I. 서 론

여성에서 임신율 등 수태능력은 연령이 증가함에 따라 감소한다. Tan 등 (1992)은 20~34세 불임여성에서 5회의 체외수정시술 (IVF-ET) 후 누적임신율은 54.0%인 반면에 40세 이상의 불임여성에서는 20.2%라고 보고한 바 있다. 여성에서 연령의 증가에 따른 수태능력의 감소 기전은 난자의 노화 현상에 의한 것인지 (Sauer et al., 1993; Legro et al., 1995; Rosenwaks et al., 1995), 자궁내막의 배아 착상 수용 능력, 즉 수용성의 감소에 의한 것인지 (Edwards et al., 1991; Yaron et al., 1993; Guanes et al., 1996; Abdalla et al., 1997), 혹은 난자의 노화 및 자궁내막 수용성의 감소가 모두 작용하는 것인지 (Padilla et al., 1995)에 관하여는 연구자들 간에 아직까지 확실한 의견의 일치를 보이지 않고 있다. 간혹 40대 후반 및 50대 초반의 여성에서도 임신이 보고되고 있지만, 이러한 예에서 산발적인 임신 성립 이외에 더 이상의 임상 정보를 얻을 수는 없다.

한편 체외수정시술시 일반적인 불임부부의 경우 난자의 수정율은 80~90%에 이르고 있으나 수정 후 체외배양하여 정상적으로 발달된 배아를 자궁내로 이식하였을 때 임신율은 20~30% 정도로 보고되고 있으며, 한개의 배아가 자궁내막에 착상될 수 있는 착상율은 10~15%에 그치고 있는 실정으로서 결과적으로 대다수의 배아는 자궁내막 착상에 실패하는 것이 된다. Cohen 등 (1989)은 체외수정시술시 배아의 자궁내막 착상율은 과배란주기에서 12%, 자연배란주기에서 16%를 넘지 못한다고 보고한 바 있으며, 이는 결국 자연적인 주기당 임신율인 25%와 비교할 때 상대적으로 훨씬 낮은 결과이다. 이에 따라 배아의 착상율을 증진시키기 위한 많은 노력이 지속적으로 있어 왔으며, 여기에는 과배란유도 주기에서 난포 성장의 극대화, 체외배양 조건의 개선, 미세조작을 이용한 보조부화술 (assisted hatching, AH) 등이 포함되게 되었고, 더불어 배아의 자궁내막 착상에 관한 생식생리학적 연구의 중요성이 심각하게 대두되게 되었다.

### II. 자궁내막 수용성에 관한 임상 연구

최근 체외수정시술을 위시한 보조생식술 (ART)의 괄목할만한 발전으로 여성의 연령이 자궁내막의 배아 수용성에 미치는 영향에 관한 연구가 비교적 체계적으로 이루어지고 있

는데, 이러한 연구에 있어서 가장 적절한 모델은 난자공여 (oocyte donation) 프로그램이다. 여러 연구 결과 가장 적절한 배아의 자궁내이식 시기, 즉 transfer window 기간은 15~20일, 특히 progesterone (P<sub>4</sub>) 투여 후 1~5일이 가장 이상적인 시기인 것으로 보고되고 있다. 물론 난자공여 프로그램에서도 배아이식이 가장 적절한 시기는 체외수정 후 2~3일로 되어있으며, Navot 등 (1991)은 월경주기 15일에 P<sub>4</sub> 투여를 시작하고, 월경주기 17~19일에 배아이식을 실시한 환자에서만 임신이 성립되었다고 보고하였다.

Paulson 등 (1990)은 과배란유도를 이용한 고식적인 체외수정기술과 난자공여 프로그램에서 자궁내로 이식되는 배아의 질, 배아의 수 등을 고정하였을 때 임신율과 지속임신율이 과배란유도를 이용한 체외수정기술에서 난자공여 프로그램에 비하여 낮은 결과를 토대로 과배란유도가 자궁내막의 수용성을 감소시킨다고 주장하였다. Navot 등 (1994)은 난자 공여자의 연령을 고정한 젊은 여성 (32.2±4.9세)에서 얻은 난자를 40세 이하군과 40세 이상군의 난자 수혜자에게 공여한 전향적인 연구에서 임신율, 착상을 및 유산율에 있어서 두군 간에 유의한 차이가 없었으므로 여성의 연령 증가가 수태능력을 감소시키는 기전으로서 자궁내막의 수용성은 무관하다고 보고하였다. Levran 등 (1991)은 난자 수혜자의 연령 보다는 난자 공여자의 연령이 증가되어 있는 경우에 유산율이 증가되는 것으로 보고하였다. 또한 난자 공여자의 연령이 35세 이하인 경우 유산율은 난자 수혜자의 연령이 40세 이상일 때 25~34%로서 정상 수태능력을 지닌 40세 이하의 여성과 비교하여 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다 (Pantos et al., 1993). 이러한 연구 결과들은 유산율이 증가하는 이유가 난자 수혜자의 연령 보다는 난자 공여자의 연령과 더 관련이 있다는 것을 의미하며, 이는 여성의 연령이 증가함에 따라 난자에서의 염색체 이상 등이 증가하는 것과 관련이 있다 (Angell et al., 1993).

그러나 일부 연구자들은 이와는 상반된 결과를 발표하고 있다. Abdalla 등 (1997)은 난자 수혜자의 연령이 낮은 군 (25~29세)에서 임신율은 50.0%로서 연령이 높은 군 (45~49세)의 9.7%에 비하여 높았다고 보고하였다. Cano 등 (1995)은 난자 수혜자의 연령에 따른 임신율과 착상율은 각각 유의한 차이가 없었지만 연령이 40세 이상인 군에서 유산율이 유의하게 증가되므로 연령의 증가에 따라 자궁내막의 수용성이 감소하여 결국 수태능력이 감소한다고 주장하였다. 상기 보고들에서 초기 혈중 β-hCG 농도와 착상율에 있어서 두군 간에 차이가 없는 것으로 미루어 배아의 질은 유사하다는 것을 의미하고, 이는 난자의 질이 유사하다는 것과 동일한 의미를 지니며, 또한 연령이 높은 군에서 유산율이 상대적으로 높은 이유는 연령이 높은 군의 임신 자궁에서는 혈관 형성이 잘 되지 않아 태반 형성 등에 장애를 초래하여 steroid 합성이 감소하기 때문이라고 하였다. 이와 같이 인간에서 연령이 증가함에 따라 난소의 기능 감소와 더불어 자궁내막의 수용성 감소가 임신율에 유의한 영향을 미치는지에 관하여는 아직까지 확실한 결론이 없는 상태이다.

한편 여성의 연령이 증가하면 자궁내막 수용성의 감소도 중요한 역할을 할 것으로 인지되고 있다. 동물실험에서 젊은 동물의 배아를 늙은 동물에게 이식하였을 때 유의하게 낮은 배아 착상율을 관찰할 수 있으며, 이러한 동물실험에서 유추된 가능한 원인들로서 자궁로의 혈류량 감소 (Goswamy et al., 1988), collagen의 증가, stromal cell의 감소 (Craig and Jol-

lie, 1985), 자궁내막의 estradiol ( $E_2$ ) 수용체 감소 (Haz et al., 1989) 등이 있다. 그러나 인간에서는 이러한 변화가 확실하지 않다. Sauer 등 (1993)은 호르몬치료를 받고 있는 여성의 자궁내막은 연령과 무관하게 정상 자궁내막과 차이가 없다고 하여 아직은 연구자 마다 많은 의견 차이를 보이고 있지만 Yaron 등 (1993), Abdalla 등 (1994)은 연령이 증가함에 따라 자궁내막의 수용성이 감소한다고 주장하고 있다. 자궁내막의 수용성이 감소하는 원인으로 연령이 많은 여성에서는  $E_2$  수용체의 수가 감소하면  $P_4$  수용체의 수도 감소하기 때문인 것으로 인지되고 있다.

자궁내막의 배아 수용성에 영향을 미치는 인자로서  $E_2$ 와  $P_4$ 에 관한 임상 연구는 많이 보고된 바 있다. 자궁내막에서  $E_2$  및  $P_4$  수용체는  $E_2$ 에 의하여 유도되는데, 면역조직화학검사 (immunohistochemistry)시  $E_2$  수용체는 자궁내막세포의 핵내에서 발견되며,  $P_4$  수용체는 선상피세포 (glandular epithelium)와 간질 (stroma)에 존재한다 (Lessey et al., 1996). Lessey 등 (1996)의 연구에서 자궁내막의 상피세포에 있는  $P_4$  수용체는  $P_4$ 에 의하여 상당히 감소되지만, 황체기 중기에  $P_4$ 이 증가하면 간질에 있는  $P_4$  수용체는 유지되는 것으로 알려져 있다. 한편 흥미로운 사실은  $E_2$  및  $P_4$  수용체가 자궁내막의 수용성이 가장 증가되어 있는 시기에는 소실된다는 사실이다. 자궁내막에서의  $P_4$  작용은 매우 다양하여 자궁내막의 탈락막화 (decidualization) 유발, lysosome의 안정화, phospholipase C를 억제하여 자궁의 활동성 감소, IGFBP-1의 합성, 자궁내막의 탈락막화 전 시기에 항산화제인 SOD의 생성 조절, 자궁내막에서 면역억제인자로서의 기능 등이 규명되어 있다. 정상적인 분비기 자궁내막을 위해서는  $E_2/P_4$ 비 보다는  $E_2$ ,  $P_4$  각각의 절대적인 양이 더 중요하다고 한다 (Keller et al., 1979). 따라서 황체기에  $P_4$ 가 상대적으로 부족하면 자궁내막의 발달이 불충분하여 배아가 착상에 실패할 수 있다.

Edwards 등 (1991)은 난자공여 프로그램에서 임신율이 연령과 관계없이 이전에 월경이 규칙적으로 있었던 여성의 20.3%에 비하여 무월경 이었던 여성에서 48.4%로서 더 높았다고 하면서 기능이 없는 난소를 지닌 난자 수혜자에서 임신성공율이 높을 수 있다고 하였다.  $P_4$  투여 전까지 자궁내막의 형태와 수용성에 영향을 주지 않는  $E_2$ 의 자궁내막에 대한 전처리 (priming) 기간은 10~60일로서 연구 보고 마다 매우 다양하다. Bourgain 등 (1990)은  $E_2$ 와  $P_4$  투여시 생리적 용량의 10배 이상을 투여하여도 자궁내막의 형태학적 변화에는 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고하였으며, 일단 자궁내막이  $E_2$ 로 전처리되면  $E_2$  투여 없이  $P_4$ 만 투여하여도 자궁내막의 분비기로의 성숙이 일어난다고 하였다 (de Ziegler et al., 1992; Ghosh et al., 1994). 또한 포유류의 배아는 자체에서 합성하는 steroid에 의하여 자궁내막에 영향을 줄 수 있는데 androgen의 전구물질이 존재하는 상황에서 수정 후 빠르면 5~6일부터 배아 자체에서  $E_2$ 와  $P_4$ 를 생성 분비하여 배아의 착상시 도움이 되도록 자궁내막을 준비한다는 보고가 있다 (Edgar et al., 1993). Sterzik 등 (1989)은 체외수정시술시 착상에 실패한 환자의 자궁내막을 조직검사한 결과 배아가 착상에 실패한 원인은 자궁내막이 분비기로 이행되는 것이 지연된 결과라고 보고하였다. Navot 등 (1994)은 40세 이상의 여성에서  $P_4$  투여량의 증가로 임신율이 증가될 수 있다는 것은 40세 이상의 여성에서는 생리적 용량의  $P_4$ 만으로는 자궁내막의 분비기로의 이행이 지연된다는 것과 일치하는 소견이라

고 보고하였다.

Meldrom (1993)은 35세 이하의 젊은 남자 공여자로부터 획득한 난자를 체외수정 후 난자 수혜자에게 배아이식한 결과 분만율은 40세 이하에서 46%인 반면에 40세 이상에서는 21%로서 유의한 차이를 보였지만 40세 이상의 난자 수혜자에게  $P_4$  100mg을 투여한 결과  $P_4$  50mg을 투여한 40세 이하에서의 분만율 46%와 유사한 54%를 얻었다. 난자 수혜자에서 자궁내막이 외부에서 투여된  $P_4$ 에 반응하여 나타나는 조직학적 변화로서 가장 중요한 것은 자궁내막의 분비기로의 성숙인데 분비기로의 이행이 지연되는 비율은 35세 이상의 환자에서 증가되며, 이러한 지연을 교정하기 위하여  $P_4$  투여량을 증가시키면 분비기로의 이행이 가속화되어 정상 월경주기의 window 기간인 월경주기 17~19일의 자궁내막 형태를 관찰할 수 있다고 한다. 이러한 연구 결과를 종합하면 연령의 증가에 따라 난소의 기능과 자궁내막의 수용성이 모두 감소할 수 있다는 것을 시사하는 소견이며, 특히 자궁내막의 수용성은 난소의 기능 저하와는 달리 고용량의  $P_4$ 을 투여함으로써 교정 가능한 것으로 인지되고 있다.

본 교실에서 수행한 난자공여 프로그램시 난자 수혜자의 연령에 따른 임신율을 비교하여 여성의 연령 증가에 따른 수태능력 감소가 자궁내막의 수용성 감소 여부와 관련이 있는지 규명하고자 한 연구에서 난자 수혜자의 연령에 따른 임신율, 자연유산율, 착상율 등에 있어서 유의한 차이가 없었으며, 이는 여성의 연령 증가에 따른 수태능력 감소는 자궁내막의 수용성, 즉 배아 착상 능력의 감소 보다는 난자 질의 감소와 더 관련이 있을 것으로 사료되었다 (서창석 등, 1997).

### III. 과배란유도가 자궁내막에 미치는 영향

일반적으로 난자공여 프로그램에서의 배아 착상율은 체외수정기술에 비하여 높은 것으로 알려져 있다. 자궁내막의 수용성은 과배란유도 주기에서 상당히 감소하는 것으로 보고 (Paulson et al., 1990)되고 있으며, 이는 체외수정기술 후 임신 성립을 위한 rate-limiting step으로 인지되고 있다. 과배란유도 주기에서는 혈중  $E_2$  농도가 정상 월경주기에 비하여 훨씬 높기 때문에 배아의 자궁내막 착상에 악영향을 미칠 수 있으며, 가능한 원인으로는 첫째, 난자 및 배아 질의 감소로 인하여 염색체 이상 등의 발생 빈도가 증가하기 때문, 둘째, 과도하게 높은 혈중  $E_2$ 농도의 작용으로 인하여 자궁내막의 발달 상태가 좋지 않아 배아의 착상을 방해하기 때문 등을 들 수 있다. 생리적인 농도 이상으로 증가된 혈중  $E_2$ 는 자궁내막의 수용성을 감소시키는 것으로 알려져 있으나, Gidley-Baird 등 (1986)은 혈중  $E_2$ 의 단독 변화 보다는 혈중  $E_2/P_4$  ratio의 변화가 자궁내막의 수용성 감소와 더 연관이 있는 것으로 보고하였다. 그러나 Chenette 등 (1990), Asch 등 (1991) 및 Bernardini 등 (1993)은 과배란유도가 착상율과 임신율에 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. Navot 등 (1991)은 과배란유도가 자궁내막의 조직학적 선-기질 불일치 (glandular-stromal dyssynchrony)를 초래할 수 있지만 임신율에는 지장을 주지 않는다고 하였으며, Macrow 등 (1994)은 혈중  $E_2$ ,  $P_4$ 가 생리적인 농도 보다 높아도 비정상적인 자궁내막 발달 상태를 보이지는 않는다고 하면서

오히려 과배란유도는 자궁내막의 혈관 (spiral artery)을 더욱 성숙시켜 배아가 착상하는데 도움을 준다고 하였다.

다양한 배란유도제가 임상에서 사용되고 있지만 이러한 배란유도제들은 배아의 착상에 적합한 균일한 자궁내막의 수용성을 유도하지는 않는다. 황체기 E<sub>2</sub>는 주로 자궁내막 선 (gland)의 발달에 관여하고, P<sub>4</sub>는 기질 (stroma)의 발달에 관여하는데 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>의 농도가 균형을 이룰 때 정상적인 분비기의 자궁내막을 유도하게 된다. Good and Mayor (1968)는 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>가 자궁내막에 상이한 영향을 미치지만 서로 보강 효과도 있다고 보고하였다. Benadiva and Metzger (1994)는 과배란유도 주기와 정상 주기에서 후기 황체기에 실시한 자궁내막 조직 검사 소견상 과배란유도 주기에서 정상 주기에 비하여 선-기질 불일치가 심하지만 (57% vs 13%), 혈중 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub> 농도는 두군 간에 유의한 차이가 없었으며, 황체기에 투여한 P<sub>4</sub> 보충이 이러한 자궁내막의 부조화에 영향을 미치지 않는다고 하였다. Simon 등 (1995)은 높은 혈중 E<sub>2</sub> 농도가 난자 및 배아의 질에는 영향을 미치지 못하지만 자궁내막의 수용성에는 악영향을 미친다고 하였다. 즉 과배란유도시 난소의 고반응군이든 정상 반응군이든 간에 자궁내막의 수용성은 채취된 난자의 수 및 혈중 P<sub>4</sub> 농도와는 무관한 반면에 고농도의 혈중 E<sub>2</sub>가 자궁내막의 수용성에 악영향을 미친다고 하였다. Novot 등 (1991)은 난자공여 프로그램에서 자궁내막의 불일치가 초래되어도 임신율에는 영향을 주지 않는다고 하였지만 Simon 등 (1995)은 각각의 과배란유도 주기에서 결과가 상이한 이유로서 배란유도제의 종류에 따라 자궁내막의 불일치 정도가 상이하게 나타나거나, 자궁내막 조직검사를 실시하는 월경주기상 시기 차이 때문이라고 하였다. Rogers 등 (1991)은 CC/hMG와 GnRH agonist/hMG를 사용한 과배란유도 주기에서 자궁내막의 조직학적 소견과 초음파검사상의 형태학적 변화 등을 비교한 연구에서 자궁내막의 조직학적 시기는 유사하지만 자궁내막의 선 용적 (glandular volume)이 CC/hMG 주기에서 감소되어 있었으며, 이는 황체기 자궁내막의 조직학적 불일치가 CC/hMG 주기에서 GnRH agonist/hMG에 비하여 더 심한 결과라고 보고한 바 있다.

#### IV. 자궁내막 수용성의 평가

최근 불임증의 진단과 치료 분야의 괄목할만한 발전에도 불구하고, 특히 진단 방법들이 다양화 되었다고는 하지만 불임증의 원인 기전을 이해하는 것은 극히 제한적이라고 할 수 있다. 배아의 자궁내막 착상 실패가 불임증의 원인 중 20% 정도를 차지하고 있으며, 자궁내막 수용성의 결함이 황체기 결손 (luteal phase defect, LPD), 습관성 유산, 자궁근종, 자궁내막증, 원인불명 불임증 등과 같은 불임질환의 최종적인 원인이라고 인지되고 있다.

자궁내막의 수용성을 평가 측정하는 방법으로 자궁내막 생검을 이용한 자궁내막 조직검사를 들 수 있다. 자궁내막 조직검사는 P<sub>4</sub>에 대한 자궁내막의 반응성을 Noyes (1950)의 조직학적 기준에 근거하여 분비기 후반에 실시하는 진단 방법이다. 최근 자궁내막 조직검사를 분비기 후반에 실시하는 것 보다는 실제적으로 배아가 자궁내막에 착상하는 시기인 분비기 초반에 실시하자는 의견이 대두되기도 하였다. 그러나 자궁내막 조직검사는 불임환

자의 임상 결과와 항상 일치하는 것은 아니므로 자궁내막의 생화학적, 혹은 형태학적 표식자 (marker)를 사용할 수 있다면 임상적 효용성이 더 클 것으로 사료된다.

자궁내막의 상피세포는 배아 착상의 window 기간 동안 특징적인 형태를 갖추게 되며, 이러한 형태 중의 하나가 자궁내막 상피세포의 정상 표면에 나타나는 pinopodes이다 (Martel et al., 1987). 이러한 pinopodes는 호르몬의 상태를 반영하는데 Martel 등 (1991)의 연구에서 정상 월경주기에서는 pinopodes가 상피세포의 78%에서 나타나는데 반하여 CC 주기와 hMG 주기에서는 15%로 낮게 나타나서 자궁내막의 수용성을 규명하는 근거가 될 수 있다. Nikas and Psychoyos (1997)는 pinopodes의 역동성을 관찰한 결과 배아의 착상 window 기간이 48시간 이내로 지속되며, 이러한 window 기간도 다양한 호르몬 치료에 따라 달라진다고 하였다. 즉 과배란유도 주기에서는 비교적 초기에, 호르몬 대체요법 주기에서는 다소 늦게 나타나며, 동일한 치료를 받고있는 환자들 간에도 발현 시간상 다양성이 있다고 하였다.

한편 이러한 자궁내막 수용성의 평가 방법들은 자궁내막의 생검을 필요로 하기 때문에 실제적인 배아의 착상시기에 이용하기에는 제한점이 많이 있다. 따라서 비침습적인 질식 초음파검사로써 자궁내막의 두께 및 형태 등을 관찰하여 자궁내막의 수용성을 평가하려는 임상적 시도가 많은 연구자들에 의하여 이루어 졌다 (Gonen et al., 1989; Check et al., 1991; Ueno et al., 1991; Remohi et al., 1997). 그러나 초음파검사를 이용한 자궁내막 수용성의 평가 방법도 임상적 결과와 항상 일치하지는 않는다는 단점이 있다.

최근 질식 초음파검사에 의한 자궁동맥의 혈류량 측정이 자궁내막의 생화학적 표식자와 좋은 연관성이 있다는 연구 결과가 보고되고 있다 (Steer et al., 1992 and 1995). Steer 등 (1992)은 자궁동맥의 혈류 저항에 대한 cut-off치를 정하여 PI (pulsatility index)가 2.0~2.9인 경우 최상의 자궁내막 수용성을 나타내어 다태임신율이 증가하므로 이러한 예에서는 이식되는 배아의 수를 제한하여야 하며, 반면에 PI가 3.0 이상인 경우에는 착상율이 감소하므로 이러한 예에서는 배아이식을 취소하고 배아를 동결보존한 후 자궁내막의 수용성이 최상일 때 배아이식을 실시할 것을 주장한 바 있다. Bustillo 등 (1995)은 117예의 난자공여 프로그램에서 난자 수혜자의 자궁동맥 PI가 3.4 이상인 경우에는 1예에서도 임신이 성립되지 않았다고 보고하였다.

## V. 자궁내막의 수용성 평가를 위한 생화학적, 면역조직화학적 표식자

자궁내막의 수용성을 평가하기 위하여 자궁내막에서 유래하는 다양한 cytokines, 성장인자 (growth factors) 등의 측정이 이용되고 있다. 이러한 물질들은 자궁내막의 수용성을 증진시키고, 배아의 발달과 생존력을 증강시키며, 자궁내막의 탈락막 (decidua)화 등을 유도하여 배아가 착상하도록 한다. 최근 민감도가 높은 단일 및 복합 분지계 (mono- and polyclonal) 항체의 개발로 여러 항원의 존재를 증명할 수 있게 되었으며, 조직내 단백질 합성의 근원, 조직간 및 조직내 steroid 수용체의 분포 여부 등에 관한 정보를 얻을 수 있는 정성 분석이 가능한 면역조직화학적 검사에 많이 이용되고 있다. 또한 정량 분석이 가능한 HSCORE의 개발로 면역조직화학적 검사의 유용성이 극대화 되고 있다 (Lessey et al., 1996).

면역조직화학적 검사로 지금까지 알려진 자궁내막의 수용성을 평가하는 표식자로는 integrin, LIF (leukemia inhibiting factor), IL-1 (interleukin-1), PEP (progesterone-associated endometrial protein), ER(estrogen receptor), PR(progesterone receptor) 등이 있다. 이러한 물질들이 자궁내막 수용성의 평가 표식자로서의 유용한 가치가 있으려면 비임신시의 착상 window 기간에 특징적으로 증가하여야 하는 조직 특이성이 있어야 하며, 태아로부터 유래되는 signal과는 무관하여야 한다.

특히 LIF는 배아의 성공적인 착상에 중요한 역할을 하는 당단백질로서 인간의 자궁내막에서 발견된다. LIF의 mRNA가 가장 높게 나타나는 시기는 포배 (blastocyst)가 자궁내막에 착상하는 시기인 월경주기 19~24일이며, 따라서 자궁내막의 수용성을 평가하는 표식자가 될 수 있는 근거가 된다. IL-1 system은 2개의 agonist (IL-1 alpha, IL-1 beta)와 2개의 수용체 (IL-1R type I, IL-1R type II)로 구성되어 있다. IL-1R type I은 자궁내막의 상피세포에 풍부하게 존재하며, 배아에서 분비하는 IL-1 beta와 결합하여 배아의 착상에 용이하게 작용한다 (Polan et al., 1995). 이때 IL-1 수용체에 대한 길항제 (antagonist)를 투여하면 배아의 착상이 일어나지 않는다는 사실로 미루어 볼 때 자궁내막에서 이러한 수용체와의 결합 여부가 성공적인 착상을 하는데 있어서 필수적이라고 할 수 있다. 배아의 자궁내막 착상시 혈중 P<sub>4</sub>의 증가는 정상 자궁내막의 상피세포에서 PR 농도의 감소를 유발하지만 황체기 결손 (LPD) 환자에서는 PR 농도가 비정상적으로 유지되므로 면역조직화학적 검사를 이용한 상피세포의 PR 농도가 자궁내막의 수용성을 평가하는 좋은 표식자가 될 수 있다 (Lessey et al., 1996). 최근에는 MLG (mucin-like glycoprotein)도 배아의 자궁내막 착상에 관여하는 것으로 규명되었는데, MLG는 월경주기 16~19일에 자궁내막에서 발견되는 물질로서 착상의 초기 과정을 조절하는 것으로 알려져 있다 (Kliman et al., 1995). 상기 표식자 이외에도 tumor marker인 CA-125, SRP-27 (stress responsive protein-27), TAG-72 (tumor-associated antigen-72) 등이 자궁내막 수용성을 평가할 수 있는 표식자로서 연구되고 있다.

이러한 생화학적, 면역조직화학적 표식자들은 자궁내막의 수용성을 평가하는 중요한 진단 방법일 뿐만 아니라 기존의 자궁내막 조직검사 등에 비하여 더 정확한 진단 방법이지만 이들 자체가 지니고 있는 여러 단점들로 인하여 아직까지는 임상에서 광범위하게 사용되지는 못하고 있다. 그러나 현재 지속적으로 진행되고 있는 자궁내막의 수용성에 관여하는 분자생물학적 표식자에 관한 연구 결과 향후 불임증 진단 및 치료 분야에서 새로운 장이 열릴 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 김석현, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: 난자 공여를 이용한 체외수정시술에 관한 연구. 대한산부회지 1991, 34, 559-570.
- 김석현, 심재운, 지병철, 정병준, 서창석, 최영민, 김정구, 문신용, 이진용: 40세 이상 불임환자에서의 체외수정시술 결과: 과거 임신력의 영향. 대한산부회지 1998, 41, in press.
- 문신용, 서창석, 이진식, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 이진용, 장윤석: 연령이 체외수정

- 시술 결과에 미치는 영향에 관한 연구. 대한불임학회지 1995, 22, 81-90.
- 서창석, 오선경, 김석현, 최영민, 김정구, 문신용, 이진용: 난자공여 프로그램에서 난자수혜자의 연령이 임신율에 미치는 영향에 관한 연구. 대한불임학회지 1997, 24, 167-178.
- Chang YS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY: Oocyte Donation Program Using a Simplified Hormonal Regimen. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1990, 16, 181-190.
- Chang YS, Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY: Pregnancies Following In Vitro Fertilization of Donated Oocytes. In: Boutaleb Y, Gzouli A, eds. *Recent Developments in Fertility and Sterility Series: Assisted Reproduction (Vol. 5, Chapt. 23)*. Lancs. & New Jersey: Parthenon Publishing, 1989, 161-169.
- Moon SY, Kim SH, Jung BJ, Ryu BY, Suh CS, Lee JY: Effects of Female Age on Pregnancy Outcome in In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *Fertil Steril* 1998, 69, submitted.
- Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al: Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod* 1994, 9, 363-365.
- Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, et al: Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates: a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997, 12, 827-829.
- Angell RR, Xian J, Keith J: Chromosome anomalies in human oocytes in relation to age. *Hum Reprod* 1993, 8, 1047-1054.
- Asch RH, Huey-PO Li, balmaceda JP, et al: Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991, 6, 1395-1399.
- Benadiva CA, Metzger DA: Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril* 1994, 61, 700-704.
- Bernardini L, Alam V, Balmaceda JP: Pregnancy and implantation rates in normal replacement versus stimulated cycles. *Hum Reprod* 1993, 8, 1938-1941.
- Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, et al: Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Rprod* 1990, 5, 537-543.
- Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB: Uterine receptivity in an oocyte donation program. *Hum Reprod* 1995, 10, 442-445.
- Cano F, Simon C, Remohi J, et al: Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995, 64, 584-589.
- Check JH, Nowroozi K, Choe J, et al: Influence of endometrial thickness and echogenic patterns on pregnancy rates during IVF. *Fertil Steril* 1991, 56, 1173-1175.
- Chenette PE, Sauer MV, Paulson RJ: Very high serum estradiol levels are not detrimental to clin-



- ical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990, 54, 858-863.
- Cohen J, Inge KL, Suzman M, et al: Videocinematography of fresh and cryopreserved embryos: a retrospective analysis of embryonic morphology and implantation. *Fertil Steril* 1989, 51, 820-827.
- Coulam CB, Bustillo M, Soensken DM, et al: Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994, 62, 1004-1010.
- Craig SS, Jollie WP: Age changes in density of endometrial stromal cells of the rat. *Exp Gerontol* 1985, 20, 93-97.
- de Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, et al: Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74, 322-331.
- Edgar DH, James GB, Mills JA: Steroid secretion by human embryos in culture. *Hum Reprod* 1993, 8, 277-278.
- Edwards RG, Morcos S, MacNamee M, et al: High fecundity of amenorrhoeic women in embryo transfer programmes. *Lancet* 1991, 338, 292-294.
- Ghosh D, De P, Sengupta J: Luteal phase ovarian oestrogen is not essential for implantation and maintenance of pregnancy from surrogate embryo transfer in the rhesus monkey. *Hum Reprod* 1994, 9, 629-637.
- Gidley-Baird A, O'Neill C, Sinosich M, et al: Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effect of altered progesterone estrogen ratios in humans and mice. *Fertil Steril* 1986, 45, 69-74.
- Gonen Y, Casper RF, Jacobson WM, et al: Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989, 52, 446-450.
- Good RG, Mayor DL: Estrogen-progesterone relationships in the development of secretory endometrium. *Fertil Steril* 1968, 19, 37-49.
- Goswamy PK, Williams G, Steptoe PC: Decreased uterine perfusion-a cause of infertility. *Hum Reprod* 1988, 3, 955-959.
- Guanes PP, Renohi J, Gallardo, et al: Age does not affect uterine resistance to vascular flow in patients undergoing oocytes donation. *Fertil Steril* 1996, 66, 265-270.
- Han Z, Kokkonen GC, Roth GS, et al: Effect of aging on population of estrogen receptor-containing cells in the rat uterus. *Exp Cell Res* 1989, 180, 234-242.
- Kliman HJ, Feinberg RF, Schwartz LB, et al: A mucin-like glycoprotein identified by MAG (mouse ascites Golgi) antibodies: menstrual cycle-dependent localization in human endometrium. *Am J Pathol* 1995, 146, 1661-1681.
- Keller DW, Wiest WG, Askin FB, et al: Pseudocorpus luteum insufficiency: a local defect of progesterone action on endometrial stroma. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 48, 127-132.

- Legro RS, Paulson RJ, Lobo RA, et al: Association of early beta-human chorionic gonadotropin values with pregnancy wastage and multiple implantation in a donor oocyte program. *Hum Reprod* 1995, 10, 3293-3296.
- Lessey BA, Yeh IT, Castelbaum, et al: Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996, 65, 477-483.
- Levrán D, Ben-Shlomo I, Dor J, et al: Aging of endometrium and oocytes: observations on conception and abortion rates in an egg donation model. *Fertil Steril* 1991, 56, 1091-1094.
- Levy C, Robel P, Gautray JP, et al: Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: Normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 136, 646-651.
- Macrow PJ, Li TC, Sief MW, et al: Endometrial structure after superovulation: a prospective controlled study. *Fertil Steril* 1994, 61, 696-699.
- Martel D, Frydman R, Glissant M, et al: Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *J Endocrinol* 1987, 114, 319-324.
- Martel D, Monier MN, Roche, et al: Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Hum Reprod* 1991, 6, 597-603.
- Meldrum DR: Female reproductive aging: ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993, 59, 1-5.
- Navot A, Bergh PA, Williams M, et al: An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72, 408-414.
- Navot D, Drews MR, Bergh PA, et al: Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994, 61, 97-101.
- Nikas G, Psychoyos A: Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium: clinical relevance. *Ann NY Acad Sci* 1997, 816, 129-142.
- Noyes L, Hertig AI, Rock J: Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950, 1, 3-25.
- Padilla SL, Simon C, Remohi J: Effects of aging on the female reproductive system. *Hum Reprod* 1995, 10, 77-83.
- Pantos K, Meimti-Diamond MP, Russell JB, et al: Oocyte donation in menopausal women aged over 40 years. *Hum Reprod* 1993, 8, 488-491.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA: Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990, 53, 870-874.
- Polan ML, Sim C, Frances A, et al: Role of embryonic factors in human implantation. *Hum Reprod* 1995, 10, 22-29.
- Remohi J, Gartner B, Gallardo E, et al: Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril* 1997, 67, 717-723.
- Rogers PA, Polson D, Murphy CR, et al: Correlation of endometrial histology, morphometry, and ultrasound appearance after different stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil*

- Steril* 1991, 55, 583-587.
- Rowenwaks Z, Davis OK, Damario MA: The role of maternal age in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995, 10, 165-173.
- Sauer MV, Miles RA, Dahmsh L, et al: Evaluation the effect of age on endometrial responsiveness to hormone replacement therapy: a histologic, ultrasonographic, and tissue receptor analysis. *J Assist Reprod Genetics* 1993, 10, 47-51.
- Simon C, Cano F, Valbuena D, et al: Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995, 10, 2432-2437.
- Steer CV, Campbell S, Tan SL, et al: The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril* 1992, 57, 372-376.
- Steer CV, Tan SL, Mason BA, et al: Vaginal color doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. *Fertil Steril* 1995, 63, 101-108.
- Sterzik K, Grab D, Sasse V, et al: Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an IVF programs. *Fertil Steril* 1989, 52, 825-828.
- Tan SL, Roystone P, Campbell S, et al: Cumulative conception and live birth rates after IVF. *Lancet* 1992, 339, 1390-1394.
- Ueno J, Oehninger S, Brzyski RG, et al: Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated IVF cycles and its correlation with outcome. *Hum Reprod* 1991, 7, 901-904.
- Yaron Y, Botchan A, Amit A, et al: Endometrial receptivity: the age-related decline in pregnancy rates and the effect of ovarian function. *Fertil Steril* 1993, 60, 314-318.