

## 자궁내막증 환자의 복강 액내 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 변화 양상에 관한 연구

한림대학교 의과대학 산부인과학교실, 진단검사의학과학교실\*

강 정 배 · 이 영 경\*

A Study of Altered IL-6 and TNF- $\alpha$  Expression in Peritoneal Fluid of  
Patients with Endometriosis

Jeong-Bae Kang, Young-Kyeong Lee\*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Laboratory Medicine\*,  
Hallym University, College of Medicine, Anyang, Korea*

**Objective:** Our purpose was to investigate the relationship between the levels of IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis and infertile women.

**Methods:** This study is prospective and case-control study in University hospital, enrolled thirty-four women with laparoscopic findings of minimal to severe endometriosis, and thirty-seven women with no visual evidence of pelvic endometriosis and with benign gynecologic disease. IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in peritoneal fluid were determined using commercial ELISA. IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations were compared among women with and without endometriosis, and with infertile and fertile women, and then also compared according the revised American Fertility Society classification.

**Results:** IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations were higher than in the peritoneal fluid of women with endometriosis than in matched normal controls. Cyclic variations in IL-6 concentrations were seen in peritoneal fluid from patients with endometriosis: the concentrations in the secretory phase were significantly higher than those in the proliferative phase. The concentrations were higher than among of infertile women than in fertile women. A significant correlation between IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations and endometriosis stage III and IV was noted.

**Conclusion:** Increased levels of IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with endometriosis in the peritoneal fluid may be relate to the pathogenesis of endometriosis suggesting that partially contribute to the disturbed immune regulation observed in patients with endometriosis.

**Key Words:** Endometriosis, Interleukin-6, Tumor necrosis factor- $\alpha$

자궁내막증은 가임여성에서 많이 발생하는 중요한 질환 중의 하나로서 자궁내막 조직이 자궁 이외의 장소에 존재하는 질병으로서 월경통, 성교 시 통증, 불임을 야기하는 질환이다.<sup>1,2</sup>

자궁내막증의 병태생리학적인 원인에 대해서는 이식설, 혈액성 및 임파성 파종, 기계적 이식, 체강

이형설, 유전학 및 면역학적인 요인 등 많은 가설이 제시되고 있으며, 이 가설들 중 월경 중에 자궁 내의 월경혈과 함께 자궁내막 조직이 난관을 역행하여 자궁내막증을 발생시킨다는 이식설이 가장 널리 받아들여지는 이론이나 아직 자궁내막증을 일으키는 정확한 기전에 대해서는 알려져 있지 않으며 논

란이 많다.<sup>3</sup> 최근 보고에 의하면 자궁내막증이 발생된 환자의 혈액이나 복강 액내에 세포-매개성과 체액성 면역반응의 변화가 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 영향을 준다고 하였다. 세포-매개성 면역변화로는 대식세포, T-조력세포와 자연살해세포의 수적 증가와 활동성 증가, 이들 세포에서 분비되는 각종 성장촉진인자와 혈액과 복강 내에 있는 여러 세포 (대식세포, 단핵구, 임파구 등)에서 분비되는 여러 물질들, 특히 사이토카인이 있고, 체액성 면역변화로는 각종 자가항체의 발현이 있다. 이렇게 생성된 여러 인자가 자궁내막증의 생성과 유지, 증상의 발현에 중요한 원인으로 보고되었다.<sup>4</sup> 임상증상도 무증상에서부터 심한 월경통, 하복부 동통, 불임 등 다양하게 나타나며 가임기 여성의 경우 자궁내막증이 있는 환자에서 20~50%가 불임을 호소하며,<sup>5</sup> 자궁내막증 환자의 대부분에서 원발성 불임으로 심각한 영향을 줌으로서 가임여성에서 많은 관심을 가지게 되었는데 자궁내막증이 있는 환자의 복강 액에서 세포-매개성 면역체계의 이상으로 인해 대식세포, T-조력세포와 자연살해세포의 활동성의 증가로 분비되는 Interleukin (이하 IL)-1, IL-2, IL-6, granulocyte-monocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )가 자궁내막증의 병인에 기인한다고 하였고,<sup>6</sup> 자궁내막증 환자의 복강 내에 있는 다양한 세포에서 분비되는 각종 사이토카인 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10)이 자궁내막증 발생에 중요한 역할을 한다고 보고 하였다.<sup>7</sup>

이에 본 연구는 자궁내막증 환자와 정상인의 복강 액에서 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 관여한다고 알려진 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 농도를 측정하여 비교 분석함으로써 IL-6와 TNF- $\alpha$ 가 자궁내막증의 병인인지를 밝히고자 실시하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2003년 6월 이후 한림대학교 산부인과에서 월경주기 5~30일 (평균 19.4 $\pm$ 2.2일) 사이의 여성 중 진신마취 하에 진단적 복강경 또는 수술적 복강경으로 자궁내막증을 육안적 또는 조직검사로 확진된 환자 34명을 연구군으로 등록하고 자궁내막증 병기

**Table 1.** Clinical characteristics in patients with and without endometriosis

	Endometriosis (n=34)	No endometriosis (n=37)
Age (years)	33 $\pm$ 4.4	36 $\pm$ 7.2
Height (cm)	159.2 $\pm$ 7.6	155.0 $\pm$ 2.4
Weight (kg)	55 $\pm$ 12.2	56 $\pm$ 13.6
Infertility, n (%)		
primary	11 (32.4)	2 (5.4)
secondary	7 (20.6)	1 (2.7)
Menstrual cycle		
proliferative phase	16	18
secretory phase	18	19
r-AFS classification		
stage 1	6	
stage 2	7	
stage 3	13	
stage 4	8	

\* r-AFS, Revised American Fertility Society.

† no significantly different between endometriosis and control group in each clinical characteristics

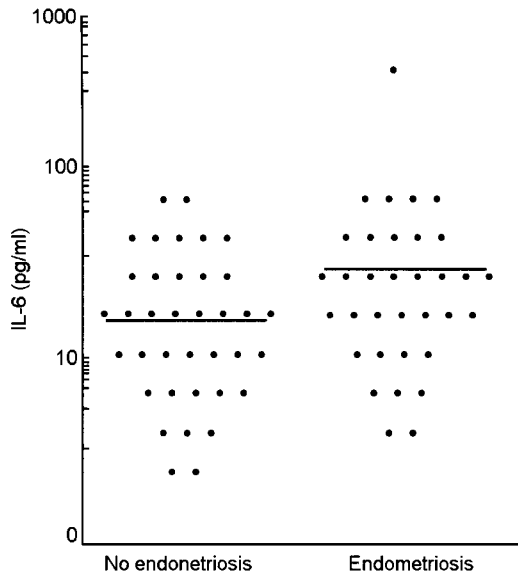
는 1985년 개정 설정된 American Fertility Society classification (r-AFS score)을 최신 version으로 판정하였다. 본 연구 이전에 자궁내막증과 관련된 어떠한 치료도 받은 적이 없거나 복강경 시술이나 개복수술과정에서 자궁내막증 소견과 증상이 없는 환자 37명을 대조군으로 하였으며 골반염의 기왕력이 있고 골반 내 유착이 있는 환자는 대조군에서 제외하였다 (Table 1).

### 2. 복강 액의 추출

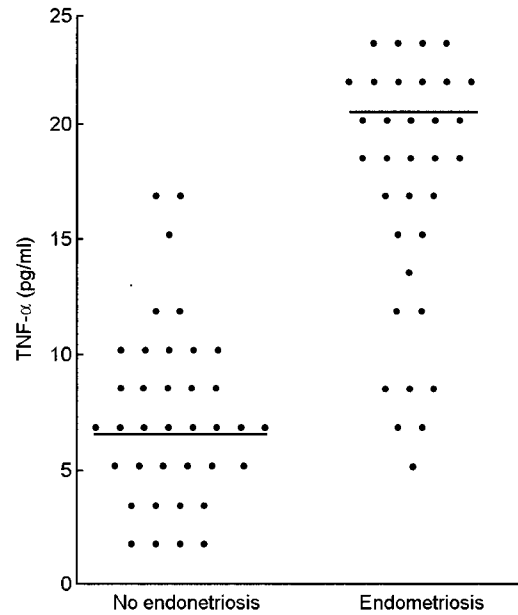
복강 액은 후방 cul-de-sac과 전방 vesicouterine fold에서 복강경 cannula를 이용하여 흡입하였으며 수술과정에서 혈액이 섞인 경우는 제외하였다. 추출한 복강액은 30분 이내에 400 g $\times$ 10분 동안 원심 분리 후 상층액만 검사용기에 모아 밀봉한 후 -70 $^{\circ}$ C 냉동실에 보관하였다.

### 3. 분석

두 군간 편차를 줄이기 위해 동시에 IL-6와 TNF- $\alpha$



**Figure 1.** Peritoneal fluid concentration of IL-6 in women without & with endometriosis. Horizontal lines, Means.  $p < 0.05$ , Mann-Whitney test.



**Figure 2.** Peritoneal fluid concentration of TNF- $\alpha$  in women without & with endometriosis. Horizontal lines, Means.  $p < 0.05$ , Mann-Whitney test.

의 농도를 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다. 측정 방법은 먼저 microtiter plate에 IL-6와 TNF- $\alpha$ 에 특이하게 반응하는 monoclonal antibody로 처리하고 추출된 복강 액을 용기 (well)에 옮긴 다음 immobilized antibody와 실온 (2~8°C)에서 결합 (IL-6은 2시간, TNF- $\alpha$ 는 15시간 동안)시킨다. 미결합 물질은 세척 (IL-6은 3번, TNF- $\alpha$ 는 4번)을 하고 난 뒤 enzyme-linked polyclonal specific antibody를 용기에 넣고 실온에서 incubation (IL-6은 20분, TNF- $\alpha$ 는 1시간)한다. Amplifier solution을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity (IL-6은 450 nm, TNF- $\alpha$ 는 490 nm)를 측정하였다.

ELISA의 detection limit는 IL-6에서 0.1 pg/ml, TNF- $\alpha$ 는 0.12 pg/ml였으며 분석간 편차는 5% 이하였다.

#### 4. 통계처리

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

## 결 과

### 1. 복강 액의 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 농도

복강 액의 IL-6의 농도는 자궁내막증으로 확진된 연구군에서  $38.9 \pm 19.7$  pg/ml으로 대조군의  $22.4 \pm 10.2$  pg/ml 보다 통계적으로 유의하게 증가하였고 ( $p = 0.02$ ) (Figure 1), TNF- $\alpha$ 의 농도도 자궁내막증이 있는 여성에서  $20.6 \pm 8.6$  pg/ml로 대조군의  $6.2 \pm 3.5$  pg/ml 보다 유의하게 증가하였다 ( $p = 0.01$ ) (Figure 2).

### 2. 자궁내막증 환자에서 생리주기에 따른 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 농도

자궁내막증이 있는 여성의 생리주기별 IL-6의 농도는 증식기 ( $27.5 \pm 10.4$  pg/ml)보다 분비기 ( $45.9 \pm 18.5$  pg/ml)에 유의하게 증가 ( $p = 0.01$ )한 반면 TNF- $\alpha$ 는 차이가 없었으며 대조군에서는 생리주기별 농도의 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

### 3. 자궁내막증 환자 중 불임여성과 가임여성간의 농도

IL-6는 가임여성의  $29.1 \pm 12.6$  pg/ml 보다 불임여

**Table 2.** IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration between menstrual cycle

	IL-6 (pg/ml)		TNF- $\alpha$ (pg/ml)	
	Study group (n=34)	Control group (n=37)	Study group (n=34)	Control group (n=37)
Proliferative phase	27.5 $\pm$ 10.4	18.9 $\pm$ 12.7	22.9 $\pm$ 14.3	10.9 $\pm$ 9.7
Secretory phase	45.9 $\pm$ 18.5	19.9 $\pm$ 14.1	18.9 $\pm$ 11.7	9.9 $\pm$ 6.4
Significance	p=0.01	NS	NS	NS

\* Values are means  $\pm$  S.E.M., † Chi-square test, p<0.05, statistically significant, ‡ NS: not significant

**Table 3.** IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration between infertile and fertile women

	Endometriosis (n=34)		Significance
	Infertile women (n=18)	Fertile women (n=16)	
IL-6 (pg/ml)	48.5 $\pm$ 14.4	29.1 $\pm$ 12.6	p=0.03
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	23.5 $\pm$ 11.7	18.5 $\pm$ 10.9	NS

\* Values are means  $\pm$  S.E.M., † Chi-square test, p<0.05, statistically significant, ‡ NS: not significant

**Table 4.** IL-6 and TNF- $\alpha$  concentration between stage

	Control group (n=37)	Study group (n=34)		Significance
		Endometriosis stage I to II	Endometriosis stage III to IV	
IL-6 (pg/ml)	22.4 $\pm$ 10.2	28.5 $\pm$ 11.4	50.5 $\pm$ 16.3 <sup>¶</sup>	NS
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	6.2 $\pm$ 3.5	13.5 $\pm$ 8.7	27.5 $\pm$ 10.9 <sup>  </sup>	NS

\* Values are means  $\pm$  S.E.M.

† Chi-square test and Fisher's exact test, p<0.05, statistically significant

‡ NS: not significant

¶ significantly different between control and endometriosis stage III to IV (p=0.01)

|| significantly different between control and endometriosis stage III to IV (p=0.01)

성인 경우 48.5 $\pm$ 14.4 pg/ml로 유의하게 증가하였고 (p=0.03) TNF- $\alpha$ 는 두 군간 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

#### 4. 자궁내막증 병기별 농도

자궁내막증 병기에 따른 IL-6의 농도는 대조군 (22.4 $\pm$ 10.2 pg/ml)과 병기 I와 II (28.5 $\pm$ 11.4 pg/ml)는 유의한 차이는 없지만 병기 III과 IV (50.5 $\pm$ 16.3 pg/ml)와는 유의하게 증가하였다 (p=0.01). 자궁내막증의 병기에 따른 TNF- $\alpha$ 의 농도도 대조군 (6.2 $\pm$ 3.5 pg/ml)과 병기 I와 II (13.5 $\pm$ 8.7 pg/ml)는 유의한 차이는 없지만 병기 III과 IV(27.5 $\pm$ 10.9 pg/ml)와는 유의하게 증가하였다 (p=0.01) (Table 4).

## 고 찰

이번 연구에서 자궁내막증이 있는 여성의 복강 액에서 IL-6와 TNF- $\alpha$  농도가 자궁내막증이 존재하지 않는 양성 부인과 질환을 가진 여성보다 증가함을 알 수 있다. 이는 자궁내막증이 있는 여성의 복강 내 세포-매개성 면역의 변화가 자궁내막의 착상과 증식에 관여된다는 것을 알 수 있다.

IL-6은 면역반응, 조혈작용과 염증을 조절하는데 관여하는 다양한 기능을 가진 cytokine으로서 대식세포, 단핵구, 임파구, 섬유아세포와 각질세포 같은 여러 세포의 감염이나 손상 시 생성되거나,<sup>8</sup> 골반 내 질환이 있는 여성의 복강 액내에도 증가한

다.<sup>9</sup> 최근 연구에서 IL-6이 난소 호르몬생성의 조절, 난포형성과 배아착상 등의 생식-생리기전에 중요한 기능을 가진다고 보고되었으며,<sup>10,11</sup> 자궁내막의 중요한 면역조절기능을 가진다고 제시하였다.<sup>12</sup>

TNF- $\alpha$ 는 활성화된 대식세포에서 주로 생성되는 cytokine으로서 면역체계, 염증과 세포분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며,<sup>13,14</sup> 자궁내막증이 있는 환자의 복강 액에서 그 농도가 증가하는데 활동성 병변을 가진 여성에서 골반 내 대식세포의 수가 증가했음을 반영한다.<sup>15</sup>

자궁내막증의 병태-생리학적인 원인에 대해서는 여러 가지 가설만 제시될 뿐 아직까지 많은 논란이 되고 있으며 복강 내에 있는 자궁내막 조직이 어떤 경우에 병인 유발인자로 작용하여 다양한 증상을 보이는가에 대해 정확한 기전이 알려져 있지 않다. 그러나 최근 많은 보고에 의하면 자궁내막증이 발생한 환자의 혈액이나 복강 액의 세포-매개성 면역 반응의 변화가 자궁내막증의 생성에 영향을 준다고 하여 복강경 수술을 시행한 39명의 복강 액을 추출하여 자궁내막증으로 진단된 19명에서 ELISA로 분석한 결과 자궁내막증이 없는 여성보다 IL-6와 TNF- $\alpha$  농도가 유의한 증가를 보고하였는데 이는 cytokine이 자궁내막증의 병인에 중요한 역할을 할 것이라고 제시했다.<sup>16</sup>

자궁내막증이 있는 여성에서 복강 액내 T-임파구에서 분비되는 각종 cytokine을 ELISA로 분석한 결과 IL-1 $\beta$ , IL-6와 TNF- $\alpha$  농도가 증가했는데 GnRH 치료 후 감소하는 것으로 보아 이는 면역작용의 상실이 자궁내막증의 발현에 중요한 요소라고 보고하였다.<sup>7</sup>

자궁내막증이 있는 환자의 면역반응을 알고자 복강경 시 자궁내막증으로 확진된 15명의 복강액으로 IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10과 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor를 ELISA 방법으로 측정된 결과 IL-6과 IL-10이 유의한 증가를 보여 자궁내막증이 있는 여성에서 대식세포의 활동성이 증가되어 부분적으로 면역체계가 손상이 있다는 것을 제시하였다.<sup>6</sup>

자궁내막증을 가진 여성의 세포-매개성 면역반응을 알기 위해 자궁내막증 환자 10명과 대조군 10명의 혈액에서 IL-1 $\alpha$ , IL-2 receptor와 IL-6을 "sandwich"

enzyme immunoassay technique 방법으로 측정한 결과 자궁내막증이 있는 여성에서 대조군보다 증가함을 보여 자궁내막증이 있는 여성에서 세포-매개성 면역이 감소됨을 보고하였고,<sup>18</sup> 자궁내막증이 있는 32명의 여성에서 복강액으로 IL-1, IL-5와 IL-6을 ELISA 방법으로 측정하였는데 자궁내막증이 없는 여성보다 IL-5와 IL-6이 유의한 증가를 보고하였는데 이는 cytokine이 자궁내막증의 착상과 성장에 관여함을 제시하였다.<sup>17,19</sup>

복강경으로 확진된 자궁내막증과 불임검사 중인 17명 여성과 난관 결찰술을 시행한 8명의 복강 내 대식세포의 TNF- $\alpha$ , IL-8과 IL-10의 생성정도를 연구하였는데 자궁내막증의 높은 병기와 불임인 여성의 복강 액에서 TNF- $\alpha$ , IL-8과 IL-10이 대조군보다 유의하게 증가됨을 보고하였다.<sup>20</sup>

다른 보고에 의하면 자궁내막증으로 확진된 20명과 양성 부인과 질환이 있는 10명에서 단핵세포의 능력을 알기 위해 환자의 말초혈액에서 enzyme immunoassay 방법으로 측정된 결과 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8과 IL-10이 자궁내막증이 있는 환자에서 유의하게 증가하여 이런 cytokine이 자궁내막증의 병인과 증상에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.<sup>21</sup> 반면 Vercellini 등 (1993)은 자궁내막증이 있는 여성과 없는 여성의 혈장과 복강 액에서 TNF- $\alpha$ 의 농도를 비교 분석한 결과 차이가 없음을 보고하였다.<sup>14</sup>

자궁내막증은 흔히 가임여성에서 발생하며 불임의 원인이 된다. 불임 환자의 15~25%가 복강경으로 진단되어지고 원인불명의 불임 환자 중 70~80%에서 자궁내막증이 나타난다.<sup>22</sup> 그러나 불임이 자궁내막증과 서로 연관관계가 있다는 것은 알고 있지만 그 이유는 정확히 설명되지 않고 있으나 자궁내막증이 성기능저하, 배란장애, 난소이동의 장애, 수정력 감소, 착상장애로 인해 발생한다고 제시하였고,<sup>23</sup> 이소성 자궁내막의 자가 면역성기능저하도 중요한 역할을 한다고 보고하였다.<sup>24</sup>

IL-6이 난소 호르몬생성과 배아의 초기 착상단계에 중요한 역할을 한다고 보고되어진 이후 자궁내막증이 있는 환자에서 IL-6이 혈액이나 복강 액내 증가되어 있어 IL-6이 자궁내막증을 가진 환자의 불임에 기초가 되는 요소로 제시하였다.<sup>10,11</sup> Cytokine이 자궁내막증의 병변과 이와 연관된 불임에 적어

도 2가지 이상의 기전으로 관여할 것으로 보는데 하나는 이소성 자궁내막의 착상과 증식으로 인한 기계적 폐쇄,<sup>25</sup> 다른 하나는 착상한 자궁내막의 cytokine 분비가 호르몬과 세포환경변화에 의한 생식력 저하이다.<sup>26</sup>

복강 대식세포의 활동성, 자궁내막증의 생성과 불임의 상관관계를 알고자 양성 부인과 질환이 있는 62명을 진단적 또는 수술적 복강경 시 불임 환자 중 자궁내막증으로 진단된 27명의 복강 액을 ELISA로 interferon gamma와 IL-6, IL-6의 복강대식세포의 활성도를 분석하였는데 총 IL-6와 interferon gamma의 농도는 두 군간에 유의한 차이가 없었으나 자궁내막증이 있는 여성의 복강 액에서 대식세포의 IL-6의 생성력은 자궁내막증이 심할수록 증가한다고 보고하여 복강 내 대식세포 IL-6의 분비는 불임 환자이면서 자궁내막증이 있는 여성에서 증가하고 이는 자궁내막증 병기와도 서로 연관관계가 있음을 제시하였다.<sup>27</sup> 이는 본 연구에서도 자궁내막증 환자 34명 중 불임인 여성 18명의 복강 액내 IL-6의 농도가 불임이 없는 16명에 비해 IL-6이 높게 나타나서 일치함을 보여준다.

자궁내막증의 병기에 따라 불임의 정도와 cytokine의 농도가 차이가 난다고 보고되었으며, 자궁내막증으로 확진된 30명과 양성 부인과 질환으로 진단된 34명의 혈액과 복강 액에서 IL-6을 "sandwich" enzyme immunoassay technique 방법으로 측정된 결과 자궁내막증의 높은 병기에서 그 농도가 증가함을 보고하였다.<sup>27</sup> 이는 본 연구에서도 자궁내막증의 병기가 높을수록 대조군보다 복강 액내 IL-6의 농도와 TNF- $\alpha$ 의 농도가 높은 것과 일치한다.

본 연구에서 여성의 월경주기에 따라 복강 액내 cytokine 농도의 차이가 있었다. 월경주기 중 증식기보다 분비기 시 IL-6의 농도가 증가되었는데 이는 Harada 등이 보고한 자궁내막증이 있는 불임 여성에서 IL-6이 월경주기 중 분비기 시 증가한다는 보고와 일치한다.<sup>16</sup> 반면 이런 주기적인 변화는 자궁내막증이 없는 여성에서는 나타나지 않았다.<sup>5</sup>

결론적으로 자궁내막증인 환자의 복강 액에서 세포-매개성 면역변화로 IL-6와 TNF- $\alpha$ 가 증가하여 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 관여하며 불임의 유발 요인으로 여겨지나 향후 많은 환자를 대

상으로 한 연구와 자궁내막증과 각종 cytokine과의 상호 연관관계에 대한 연구가 더 많이 필요하리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Katayama KP, Ju KS, Manual M, Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Computer analysis of etiology and pregnancy rate in 636 cases of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 207-9.
2. Malinak LR, Buttram VC, Elias S. Heritable aspects of endometriosis: Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obster Gynecol* 1980; 137: 332-9.
3. Jonathan SB, Eli YA, Paula AH. Novak's textbook of gynecology. 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins 2002; 933-4.
4. Muse K, Wilson EA, Jawad MJ. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1982; 38: 419-25.
5. Jonhes SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 61: 294-9.
6. Juha Punnonen, Klaus Teisala, Hannu Ranta, Bruce Bennett, Reijo Punnonen. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1510-22.
7. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y. Gomadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 80: 300-4.
8. Kishimoto T. The biology of Interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
9. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992; 58: 302-6.
10. Gorospe WC, Hughes FM, Spangelo BL. Interleukin-

- 6: Effects on and production by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1992; 130: 1750-2.
11. Jacobs AL, Sehgal PB, Julian J, Carson DD. Secretion and hormonal regulation of interleukin-6 production by mouse uterine stromal and polarized epithelial cells cultured in vitro. *Endocrinology* 1992; 131: 1037-45.
  12. Tabibzadeh S. Human endometrium : An active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991; 12: 272-6.
  13. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines: in Stites DP, Terr AI (eds): *Basic and Clinical immunology*, de 7. East Norwalk, Appleton & lange 1991; 78-100.
  14. Paolo Vercellini, Fabrizio De Benedetti, Edoardo Rossi, Alberto Colombo, Laura Trepidi, Pier G Crognati. Tumor necrosis factor in plasma and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 39-41.
  15. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophage: A new hypothesis for pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 783-9.
  16. Tasuka Harada, Hiroki Yoshika, Souichi Yoshida, Tomio Iwabe, Yoshimasa Onohara, Mashahiro Tanikawa. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Gynecol* 1997; 176: 593-7.
  17. Markowska J, Kowalska M, Gogacz M. Cytokines and endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 269-70.
  18. Koumantakis E, Matalliotakis I, Neonaki M, Froudarakis G, Georgoulas V. Soluble serum interleukin2 receptor, interleukin-1a in patients with endometriosis and in controls. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 107-12.
  19. Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43: 45-50.
  20. Nasir Rana, Donald P. Braun, Robert House, Howard Gebel, Carlos Rotman, Paul Dmowski. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
  21. Braun DP, Gebel H, House R, Rana N, Dmowski NP. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peritoneal blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1125-9.
  22. Suginami H, Yano K, Watanabe K. A factor inhibiting ovum capture by the oviductal fimbrial present in endometriosis peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986; 46: 1140-6.
  23. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 19-25.
  24. Weed JC, Arguembourg PC. Endometriosis. Can it produce an autoimmune response resulting infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1989; 23: 885-9.
  25. Olive DL, Montoya I, Riehl RM, Schenken RS. Macrophage-conditioned media enhance endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 41: 953-8.
  26. Liu Y, Luo L, Zhao H. Changes of cytokines levels in peritoneal fluids of patients with endometriosis and its effect on reproductive activity. *J Tongji Med Univ* 2000; 20: 163-5.
  27. Koga K, Osuga, Y, Yoshino O. Elevated interleukin-6 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 878-82.
  28. Schroder W, Gaetje R, Baumann R. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in peritoneal fluid and serum of patients with endometriosis. *Clin Exp Obst Gyn* 1996; 23: 10-4.

= 국문초록 =

**목 적:** 자궁내막증과 이로 인한 불임의 원인인 면역학적 인자 중 세포-매개성 면역계의 변화 양상을 규명하기 위하여 자궁내막증 환자와 자궁내막증이 없는 환자의 복강 액을 채취하여 면역 세포의 분포양상을 비교 분석하고자 IL-6와 TNF- $\alpha$ 를 측정하였다.

**연구방법:** 자궁내막증으로 육안적 또는 조직검사로 확진된 환자 또는 불임검사를 위해 진단적 복강경을 시행한 34명을 연구군으로 등록하였으며 본 연구 이전에 자궁내막증과 관련된 어떠한 치료도 받은 적이 없거나 복강경 시술이나 개복수술과정에서 자궁내막증 소견과 증상이 없는 환자 37명을 대조군으로 하였다. 두 군의 복강 액을 추출한 다음 30분 이내에 400 g  $\times$  10분 동안 원심분리 후 상층액만 검사용기에 모아 밀봉한 후 -70 $^{\circ}$ C 냉동실에 보관하여 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 농도를 "sandwich" enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA: R & D Systems, Minneapolis, MN)로 측정하였다.

**결 과:** 1. 복강 액의 IL-6의 농도는 자궁내막증으로 확진된 연구군에서는 38.9 $\pm$ 19.7 pg/ml로 대조군의 22.4 $\pm$ 10.2 pg/ml보다 유의하게 증가하였고 ( $p=0.02$ ), TNF- $\alpha$ 의 농도도 자궁내막증이 있는 여성에서 20.6 $\pm$ 8.6 pg/ml로 대조군의 6.2 $\pm$ 3.5 pg/ml보다 유의하게 증가하였다 ( $p=0.01$ ). 2. 자궁내막증여성의 생리주기별 농도에서 IL-6은 증식기보다 분비기에 유의하게 증가한 반면 ( $p=0.01$ ), TNF- $\alpha$ 는 차이가 없었다 ( $p>0.05$ ). 3. IL-6은 가임여성보다 불임여성에서 유의하게 증가하였고 ( $p=0.03$ ), TNF- $\alpha$ 는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 ( $p>0.05$ ). 4. IL-6과 TNF- $\alpha$  모두 대조군과 자궁내막증 병기 I과 II는 통계학적인 유의성은 없었으나 병기 III과 IV는 유의하게 증가하였다 ( $p<0.05$ ).

**결 론:** 자궁내막증인 환자의 복강 액에서 IL-6와 TNF- $\alpha$ 가 증가하여 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 관여하며 불임의 유발 요인으로 여겨지나 향후 많은 환자를 대상으로 한 연구와 자궁내막증과 각종 cytokine과의 상호 연관관계에 대한 연구가 더 많이 필요하리라 사료된다.

**중심단어:** 자궁내막증, IL-6, Tumor necrosis factor- $\alpha$