

불임증 자궁내막의 병리조직학적 및 조직화학적 연구 *

이화여자대학교 의과대학 병리학교실

한 운섭

=ABSTRACT=

The Histopathologic and Histochemical Study of the Endometrium in Sterility

Woon Sup Han, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

One hundred and twenty cases of endometrial tissue curettaged from the patients of primary and secondary sterility were studied by the methods of histopathologic and histochemical examination.

The following results were obtained :

- 1) The cases aged from 25 to 29 were most frequent.
- 2) The pathologic lesions of the endometrium were present in 12 cases. The cases of chronic endometritis were most common and were 6(5.0%). There were 2 cases of cystic hyperplasia and 2 cases of atrophy. Each one case of tuberculosis and endometrial polyp was also present.
- 3) Most cases among 108 cases after excluding 12 cases of pathologic lesions showed mild degree of glandular tortuosity and secretory activity with mild to moderate degree of predecidual changes of stromal cells.
- 4) The glandular secretion of PAS positive material was mild in many cases of endometrium. However, there were many cases of absence of PAS positive material. The stromal cells showed negative or mild positive PAS staining in almost all cases.
- 5) The alcian blue staining revealed positivity in the glandular cytoplasm of all cases and positivity in the luminal secretion of many cases.
- 6) The differences of histopathology and histochemical reaction between primary and secondary sterility were not significant.

서 론

불임증은 여러가지 원인으로 발생되며 많은 경우 남

성에서 그원인을 찾을 수 있으나 여성에서 불임증의 원인을 찾을 수도 있다. 여성 불임증을 조사하는 과정에서 흔히 진단적 방법으로 자궁내막 생검이 이용되어 배란의 여부와 자궁내막 질환을 검색하게 된다. 자궁

* 본 논문은 1982년도 이화여자대학교 생활과학원 연구비로 이루어졌다.

내막은 난소 홀몬인 estrogen 및 progesterone에 의해 주기적 변화를 나타내며 estrogen에 의해서 자궁내막 조직의 증식이 일어나고 후기 증식기에는 8-10배로 자궁내막 조직의 두께가 증가된다. 자궁내막증에서 점차 자궁내막선의 길이가 자궁내막의 두께보다 길어져 자궁내막선 모양이 나선형의 형태를 취하게 된다. 배란이 일어난 후에는 선증식이 감소되면서 난소에서 분비되는 progesterone의 영향으로 선상피에 당원생성이 일어나게 된다. 이런 일련의 자궁내막의 변화는 수정난의 착상에 중요한 역할을 하게 된다. 그러나 자궁의 이상상태 즉 자궁내강의 유착, 만성염증, 자궁근종 및 자궁기형 등은 수정난의 착상에 이상을 초래 할 수 있다. 월경주기동안 자궁내막당원의 변화가 일어나며¹⁾ 월경 17일에서 20일경에 가장높은 당원농도를 보인다²⁾. 배란후 당원이 생성되면서 간질부종 및 혈관확장이 동반되고 배란후 6~7일에는 자궁내막선내 당원이 충만되어 선확장이 일어나고 혈관이 풍부하여 수정난 착상에 가장 좋은 환경을 이루게 된다³⁾. 또한 자궁내막내 당원은 배낭(blastocyst) 발달에 중요한 역할을 하게 된다. 따라서 불임증 환자에 있어서 자궁내막의 생검을 통해 자궁내막 질환을 조사함과 아울러 조직화학적으로 당원등의 변화를 관찰하는 것은 매우 의의있는 것으로 사료되어 본 연구를 시행하였다.

연구재료 및 방법

연구재료로는 일차적 및 이차적 불임증을 주소로하여 소파술로 채취된 자궁내막조직 총 120례를 대상으로 하였다. 연구방법으로는 채취된 자궁내막 조직을 10%중성 포르마린에 고정한 후 파라핀에 포매하여 박절 절편을 만들어 hematoxylin-eosin, 염색을 시행하였다. 또 조직화학적으로 periodic acid-Schiff 염색 및 alcian blue 염색을 시행하였다. 총 120례의 연령별 분포를 조사하였고 자궁내막의 병리조직학적 진단을 시행하였으며 병적 자궁내막 질환의 진단을 받은 12례를 제외한 총 108례의 조직을 좀더 상세히 자궁내막 조직소견

을 관찰하였다. 즉 자궁내막선의 구조, 분비상태, 자궁내막 기질변화 및 백혈구 침윤정도를 경도 (+), 중등도 (++) 및 고도 (+++)로 구분하였으며 이를 소견이 관찰되지 않는 경우 음성 (-)으로 표시하였다. 조직화학적 염색소견도 양성 및 음성 (-)으로 나누었고 양성인 경우 경미 (±), 경도 (+), 중등도 (++) 및 고도 (+++)로 구분하였다.

연구성적

A. 불임증 환자의 연령분포 :

총 120례의 연령별 분포는 25세에서 29세 사이가 70례로 가장 높은 분포율을 나타냈으며 일차적 및 이차적, 불임증 환자 모두 25세에서 29세 사이의 연령분포가 가장 많았다. 전반적으로 일차적 불임증 환자가 이차적 불임증 환자에 비해 다소 높은 낮은 연령층이 많았으나 큰 차이는 없었다(Table 1).

B. 불임증 자궁내막의 병리조직 진단 소견 :

총 120례중 월경기 소견이 92례 (76.7%)로 대부분을 차지하였으며 분비기 소견이 13례 (10.8%)로 그다음 이었으며 증식기소견은 3례있었다. 자궁내막 질환으로는 만성자궁 내막염이 6례 (5.0%)로 가장 많았으며 자궁내막 결핵 및 자궁내막 용종(polyp)이 각각 1례 있었다. 자궁내막의 위축 및 낭성증식이 각각 2례 (1.7%)에서 나타났다(Table). 일차적 및 이차적 불임증 역시 월경기 소견이 가장 많았으며 6례의 만성 자궁내막염 환자중 4례가 이차적 불임증 환자였고 2례가 일차적 불임증 경우였다. 증식기 소견을 보인 3례는 2례가 이차적 불임증 환자였다 (Table 2).

C. 불임증 자궁내막의 조직소견 :

1. 자궁내막 선조직

자궁내막선의 나선형 정도를 관찰한 바 대부분이 경도의 나선형변화를 보여주었으며 일차적 및 이차적 불

Table 1. Age distribution in sterility

Sterility \ Age	10-24	25-29	30-34	35-40	Unknown	Total
Primary	7	34	10	4	2	57
Secondary	3	16	9	3	2	33
Unknown	4	19	5	-	2	30
Total	14	69	24	7	6	120

임증에 따른 큰 차이는 없었다. 선상피내 핵하부 공포 출현은 소수의 경우에서 관찰되었다. 그 정도 역시 미약한 것이었으나 선강내로의 분비소견은 많은 예에서 관찰되었다. 그러나 선강내로 분비소견을 볼 수 없었던 경우도 상당히 관찰되었다(Table 3).

2. 자궁내막 기질

자궁내막 기질세포의 변화로 predecidua 소견은 중

등도의 발달을 보인 예가 가장 많았으며 일차적 및 이차적 불임증에 따른 큰 변화는 없었다. 자궁내막내 다핵백혈구의 침윤정도는 중등도 이상의 침윤을 나타내었다(Table 3).

D. 불임증 자궁내막의 PAS 염색소견 :

자궁내막선의 PAS 염색소견상 hematoxylin-eosin 염색에서 관찰되었던 핵하부 공포는 모두 음성반응을

Table 2. Histopathologic diagnosis of endometrium in sterility

Histopathology	Sterility	Primary	Secondary	Unknown	Total(%)
Proliferative phase	-		1	2	3(2.5)
Secretory phase	7		3	3	13(10.8)
Menstrual phase	47		22	23	92(76.7)
Chronic inflammation	2		4	-	6(5.0)
Tuberculosis	1		-	-	1(0.8)
Polyp	-		1	-	1(0.8)
Hyperplasia, cystic	-		1	1	2(1.7)
Atrophy	-		1	1	2(1.7)
Total		57	33	30	120(100.0)

Table 3. Histologic findings of endometrium in sterility

Histopathology	Glands												Stroma										
	Tortuosity			Subnuclear vacuole			Secretion			Predecidua					Leukocytic infiltration								
Sterility	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Primary	-	43	8	3	46	8	-	-	10	34	9	1	1	10	34	9	1	11	38	4			
Secondary	1	22	3	1	19	7	-	-	9	14	3	-	-	6	18	2	1	10	14	1			
Unknown	1	25	2	-	25	3	-	-	10	16	1	1	2	6	17	3	2	5	19	2			
Total	2	90	13	3	90	18	-	-	29	64	13	2	3	22	69	14	4	26	71	7			

* -: Absence, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe

Table 4. The PAS staining of endometrium in sterility

Degree	Gland												Stroma								
	Cytoplasm			Luminal secretion				-			-			+			++				
				-	+	++	+++	+	++												
Sterility	-	+	++	-	-	-	-	-	+	++	+++	-	-	-	+	++	+++	-	+	++	
Primary	28	26	-	-	20	32	2	-	-	-	-	20	33	1							
Secondary	16	10	-	-	15	10	-	-	1	-	-	19	7	-							
Unknown	15	12	1	-	15	12	1	-	-	-	-	18	10	-							
Total	59	48	1	-	50	54	3	1	-	-	-	57	50	1							

* -: Absence, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe

Table 5. The alcian blue staining of endometrium in sterility

Sterility	Degree	Gland						Stroma							
		Cytoplasm			Luminal secretion			-	+	++	+++	-	+	++	
		±	+	++	-	+	++	+++	-	±	+	++	-	+	++
Primary		25	28	1	22	22	10	-	14	19	21	-			
Secondary		11	15	-	10	13	3	-	8	12	6	-			
Unknown		10	16	2	10	14	4	-	13	10	5	-			
Total		46	59	3	42	49	17	-	35	41	32	-			

* - : Absence, ± ; Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe

나타냈다. 선상피내 PAS 염색소견으로 일차적 및 이차적 불임증 모두 음성내지 경도의 양성반응을 나타내었다. 선상피내에서 선강내로 분비된 PAS 양성반응 물질은 경도의 양성반응을 나타낸 경우가 많았고 이들 물질이 없는 경우도 상당수가 있었다. 잔질조직내 PAS 염색은 음성내지 경도의 양성반응을 보였다 (Table 4).

E. 불임증 자궁내막의 alcian blue 염색소견 :

자궁내막 선조직에서는 모든 예가 경미한 양성반응을 나타냈으며 이들의 특징적소견으로는 선상피에서 세포질중 선강내연을 따라 양성반응으로 나타나는 것이었다. 자궁내막 기질에서는 경미한 양성반응으로 나타났으나 음성반응을 나타낸 예도 상당수 있었다 (Table 5).

고 찰

불임증을 원인적으로 규명하는데 자궁내막생검은 매우 중요하며 자궁내막 병변을 찾아내고 배란의 증거를 발견하는데 큰의를 지닌다. 자궁내막강은 정상상태에서는 무균이며⁴⁾ 자궁내막 기질에 정상적으로도 월경전 다핵백혈구가 침윤되며 이를 감염소견으로 간주해서는 안된다. 간혹 배란은 되나 자궁내막의 파괴로 무월경증이 초래되는 경우가 있어 이를 Asherman⁵⁾은 외상성 무월경 (traumatic amenorrhea)이라고 기술하였으며 자궁벽이 유착되어 자궁강폐쇄를 일으켜 월경이상 불임 및 습관성 유산을 가져 올 수 있다. 임신자궁이나 출산후 자궁내막은 소파출과 같은 외상에 특히 민감하여 감염으로 자궁내 유착을 일으키기가 쉽다. Bergman⁶⁾은 출산후 1~4주에 소파출을 시행한 경우 가장 급성 및 아급성 자궁내막염의 빈도가 높다고 보고하였다.

만성자궁내막염은 조직학적으로 형질세포 존재로 이루어지며^{7,8)} 이 만성자궁내막염의 경우 대부분이 세균 배양에서 균이 검출되지 않으며 단지 이전에 자궁내막에 세균감염이 있었다는 것을 의미하거나 공존하는 만

성 자궁경부염이나 수난관염에 대한 만성염증 반응일지도 모른다. 만성 자궁내막염과 동반된 불임증은 Antoinette⁹⁾가 제안 하였듯이 만성자궁내막염으로 일부 수정난 착상을 저해시키는 자궁내막 환경을 이루어 불임을 초래 할 가능성이 있으며 또한 이때 동반된 수난관혹은 자궁경부염증에 의해서도 불임증을 일으킬 수 있다고 하였다. Vasudera 등¹⁰⁾은 만성자궁내막염에서 자궁내막 선과 기질이 비정상적 변화를 보여 Noyes¹¹⁾의 기준을 적용 월경일 측정이 어렵다고 하였다. 본 연구에서도 만성염증을 나타낸 예가 총 120례 중 6례로 자궁내막 질환중 가장 많은 예를 나타냈다. 만성염증세포 침윤시 자궁내막 결핵의 가능성을 생각하여 자세한 검색이 필요하며 자궁내막 결핵은 수난관에서 직접적으로 확산 감염되거나 폐로부터 혈류를 따라 발생할 수 있다. 자궁내막 결핵의 경우 드물게 임신이 보고된 경우도 있으나^{12,13)}. 대부분 높은율의 불임증을 일으킨다. 본 연구에서도 불임증을 일으킨 것으로 사료되는 자궁내막 결핵이 1례에서 관찰되었다. 자궁내막 조직에서 예전 치 못한 자궁내막의 병변 즉 자궁내막 용종, 낭성혹은 선성 종식증 등을 발견하게 되기도 하며 간혹 자궁내막 선암 까지도 발견되는 수가 있다. 낭성 및 선성 자궁내막 종식증은 이차적인 비배란성으로 지속적인 estrogen 자극으로 인하여 유래된다고 생각하며 따라서 이들의 많은 경우 불임증을 나타낸다^{12,13)}. 본 연구에서도 총 120례 중 2례에서 낭성종식증을 나타냈으나 이들의 난소나 기타 장기에서의 estrogen 증가의 요인은 알 수 없었다. 자궁내막용종은 여러 측면으로 불임에 관여된다. 자궁내강에 수정난의 착상을 저해시킬 수도 있으며 정자의 이동을 방해하거나 자궁내막상피의 주기적 변화에 장애를 주어 불임을 초래 할 수도 있다.

자궁내막 종식증이 있을 경우 비배란성 및 hyperestrogenism의 원인을 추구하여야 하며 다낭성 난소, 부신피질증식 및 estrogen 분비 난소증양 등의 원인을 찾을 수도 있다¹⁴⁾. 한편 자궁내막의 당원은 수정난의 착

상 성장에 필요한 요소중의 하나로 난소 호르몬 estrogen 및 progesterone의 영향을 받아 월경주기에 자궁내막에 축적된다. 이들 당원의 합성호소는 증식기에서 분비기로 갈수록 점차적으로 증가되며¹⁵⁾¹⁶⁾ 자궁내막 내 당원농도가 가장 높은때인 월경 16일에서 23일 사이에 그 호소의 활성도가 가장높다. 자궁내막의 당원 축적은 화체의 기능과 밀접한 관계가 있으나¹⁷⁾ 불임증 환자에서 소변내 pregnanediol의 농도가 정상이라도 정상인에 비해 자궁내막에 당원축적이 적어진다¹⁸⁾. 따라서 불임증인 경우 수정난이 성장하고 차상하는데 필요한 탄수화물의 신진대사에 이상이 있을 것이라는 추측을 일차적 불임증에서 탄수화물 신진대사 관여 효소의 변동을 보아 할 수 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서도 상당수의 경우가 자궁내막선의 상피세포나 선강내 PAS 양성물질이 없고 기질세포에서도 PAS 음성으로 나타나 비교적 감소된 당원을 나타내었다. 이는 수정난 차상 및 성장에 장애요인인 될수도 있다고 사료된다. 불임증 환자의 일부 소변내 pregnanediol이 정상이면서 자궁내막에 당원이 정상인 보다 낮다는 것은 뚜렷이 그 이유를 알 수 없으나 아마 불임증 환자의 자궁내막이 정상인에 비해 progesterone에 대한 반응이 떨어져 있는 것으로 추측된다.¹⁷⁾ 자궁내막의 점액은 정상적으로 후기 증식기의 자궁내막선에서 핵상부의 세포질내에 출현하여 점차 선강내로 이동하며 후기 분비기에는 고농도로 선강내에 나타난다²⁰⁾. 본 연구에서는 모든예에서 선상피내 내강면을 따라 양성으로 나타났으며 많은 경우 선내강에도 출현되었다. 또한 이들 점액은 기질내에서도 많은 경우 발견되었으며 커다란 변동이 없었다. 따라서 불임증에서 자궁내막 생검으로 자궁내막 질환을 진단할 수 있으며 이를 질환이 없는 경우 당원의 축적정도 점액의 양상을 조직화학적 방법으로 추구할 수 있으며 특히 당원의 축적 감소는 이에 관여되는 신진대사와 홀몬과의 관계를 추구하여 앞으로 더욱 연구할 과제라고 사료되었다.

결 론

불임증으로 자궁내막 조직 생검된 총 120례를 대상으로 하여 병리조직학적 및 조직화학적 연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 환자연령분포는 젊은 연령층으로 120례중 25세에서 29세까지 70례로 가장 높은 분포를 나타내었다.
- 2) 자궁내막 병변은 총 120례중 12례로 만성자궁내막염이 6례 (5.0 %)로 가장 많았고 낭성증식증 및 위축이 각각 2례 (1.7 %), 자궁내막용종 및 결핵이 각각 1례 (0.8 %)씩 나타났다.

3) 자궁내막 병변이 없는 108례의 병리조직검색에서 나선형 선구조는 대부분이 경미하였고 세포질내 분비소견도 경한 경우가 많았으며 자궁내막 기질세포의 predecidua도 대부분 경도 및 중등도로 나타났다.

4) 자궁내막 선상피내 및 선강내의 PAS 양성반응 물질은 경도로 나타났으나 많은 경우 PAS 반응상 음성소견을 보였다.

5) Alcian blue 염색상 자궁내막 선상피에 모두 경미한 반응이상의 양성반응을 나타냈으며 선강내로의 양성반응 물질출현이 일부에서 나타났다.

6) 일차적 및 이차적 불임증에 따른 병리조직학적 및 조직화학적 큰 차이는 관찰되지 않았다.

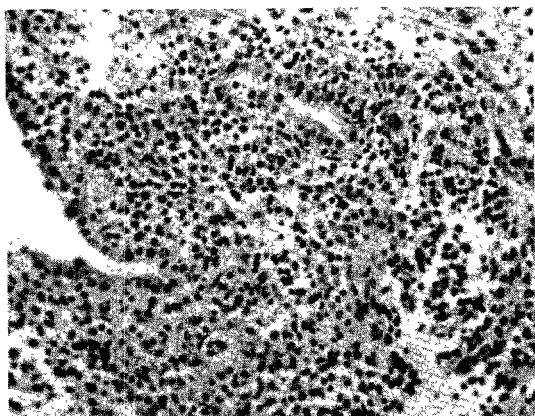
이상의 결과로 미루어 불임증 환자의 자궁내막 생검으로 소수이기는 하나 불임의 원인이 될수 있는 자궁내막 질환을 발견할 수 있으며 자궁내막 병변이 없는 경우 당원의 감소를 볼 수 있었고 점액의 큰 이상은 관찰되지 않았다. 따라서 불임증 내막에서 이들 물질의 신진대사와 홀몬과의 관계를 추후 더 연구해야 될 필요가 있을 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Arronet GH, Latour JPA : Studies on endometrial glycogen. J Clin Endocrinol Metab 1957 ; 17 : 261.
- 2) Hughes EC : Nutritional physiology of the endometrium. In Advances in Obstetrics and Gynecology, Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1967.
- 3) Noyes RW, Hertig AT, Rock J : Dating the endometrial biopsy. Fertil, Steril, 1950 ; 1 : 3.
- 4) Mishell DR, Moyer DL : Association of pelvic inflammatory disease with the intrauterine device. Clin Obstet Gynecol 1969 ; 12 : 179.
- 5) Asherman JG : Amenorrhea traumatica(atretica). J Obstet Gynecol Br Emp. 1948 ; 55 : 23.
- 6) Bergman P : Traumatic intrauterine lesion. Act Obstet Gynecol Scand. 1961 ; 40 : 1.
- 7) Cadena D, Cavanzo FJ, Leone CL, Taylor HB : Chronic endometritis. A comparative clinicopathologic study. Obstet Gynecol 1973 ; 41 : 733
- 8) Vasudera K, Thrasher TV, Richart RM : Chronic endometritis : A clinical and electron microscopic study. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 112 : 749.
- 9) Antonine T : Etiology of female fertility dis-

- turbances, in fertility Disturbances in Men and Women. Edited by Joel CA, Basel, Karger, 1971.
- 10) Halbrecht I, Blinick G : Full term pregnancy after antibiotic treatment of proved endometrial tuberculosis. *Fertil steril* 1960 ; 11 : 480.
 - 11) Norburn LM, Walker AHC : Two cases of proved endometrial tuberculosis followed by successful pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1956 ; 63 : 173.
 - 12) Chamlain DL, Taylor HB : Endometrial cystic glandular hyperplasia in adolescent girls. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1972 ; 79 : 1009.
 - 13) Hunt JE, Wallach EE : Uterine factors in infertility—A n overview. *Clin. Obstet Gynecol* 1974 ; 17 : 44.
 - 14) Hughes EC, Demers LM, Csermely T, Jones DB : Organ culture of human endometrium ; Effect of ovarian steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1978 ; 105 : 707.
 - 15) Matsuo I : Studies on the activities of glycogen synthetase and glycogen phosphorylase in the human endometrium. *Folia Endocrinol Jap* 1978 ; 54 : 759.
 - 16) Maeyama M, Sudo I, Saito K, Matsuo I, Nakahara K : Glycogen estimation by a rapid enzyme method in very small samples of human endometrium : Glycogen content in the endometrium of infertile patients during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1977 ; 28 : 159.
 - 17) Mimori H, Fukuma K, Matsuo I, Nakahara K, Maeyama M : Effect of progestogen on glycogen metabolism in the endometrium of infertile patients during the menstrual cycle. *Fertil steri* 1981 ; 35 : 289.
 - 18) Spellman CM, Fottrell PF, O'dwyer EM, Clinch JD : Abnormal endometrial enzyme levels in primary infertility. *Fertil Steril* 1974 ; 25 : 774.
 - 19) Salm R : Mucin production of normal and abnormal endometrium. *Arch Pathol* 1960 ; 30.

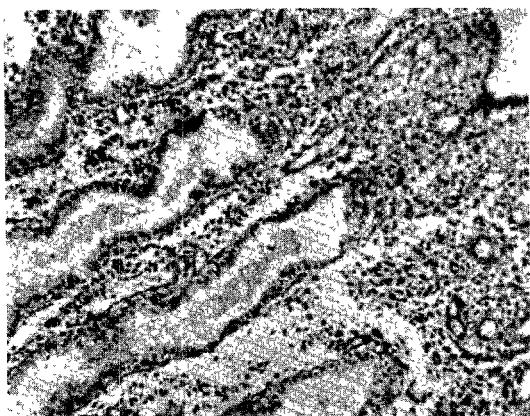
— 한운섭 논문사진 부도 및 설명 —



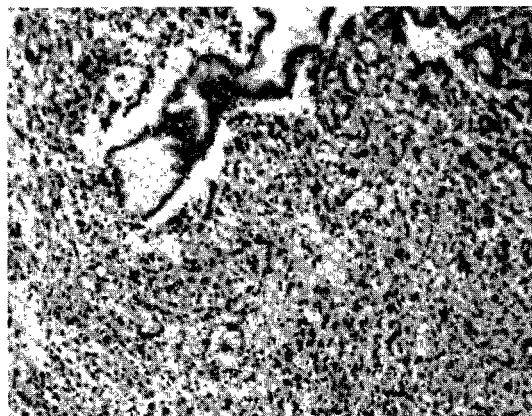
제1 도 : 자궁내막에 만성염증소견을 보임 (H-E 염색, 100 \times).



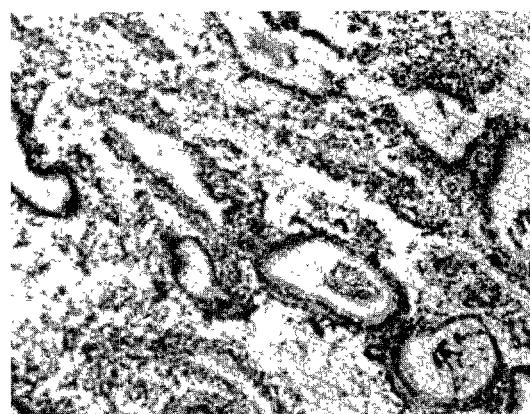
제2 도 : 자궁내막에 낭성증식증을 보임 (H-E 염색, 100 \times).



제3 도 : 분비기의 자궁내막 소견으로 선강내 분비물을 보임 (H-E 염색, 100 \times).



제4 도 : 월경기 자궁내막소견으로 기질세포의 predecidua 소견을 볼 수 있음 (H-E 염색, 100 \times).



제5 도 : 자궁내막의 alcian blue 염색 소견으로 선상피의 선강내연 및 선강내 양성 반응을 보임 (100 \times).



제6 도 : 자궁내막의 PAS 염색 소견으로 선강내 강한 PAS 양성 물질을 보임 (100 \times).