

韓國人 正常 月經周期 組織像

Normal Endometrial Histology of Korean Women

서울大學校 醫科大學 病理學教室

池 堤 根·崔 信 恩*

緒 論

卵巢홀몬의 標的 器官(target organ)으로서의 子宮內膜(endometrium)은 月經周期에 따라 一定한 變化를 나타내며 그 두께만도 月經 初期의 1mm에서 月經後期の 10mm까지 된다. 이러한 두께의 變化는 물론 子宮內膜을 構成하는 腺(endometrial gland)과 間質(endometrial stroma)의 變化에 말미암는 것인데, 이것이 時期에 따라 一貫性있게 變化를 하기 때문에 오래전 부터 잘 알려진 知見이 되어 왔다.

子宮內膜의 周期的 變化는 卵巢의 機能과 直關되어 있기 때문에 卵巢의 機能이 不完全한 어린이 혹은 閉經期後 女性에서는 該當이 되지 않으며, 또 可妊女性에서도 어떤 原因으로 卵巢의 機能 異常이 招來되면 그 所見이 子宮內膜에 反影되게 된다.

原因이 分明치 않은 子宮出血(uterine bleeding)이 있을때 그 原因을 찾아내는 過程에서 子宮內膜 生檢(endometrial biopsy)은 診療상 대단히 重要한것 중에 하나인데, 이는 特定 患者의 子宮內膜의 組織像을 통하여 月經周期과 關聯된 期待되는 所見과 比較 함으로써 어느 段階에서의 病變인 가를 判定할 수 있기 때문이다.

따라서 正常月經周期 組織像의 正確한 把握 및 理解는 病理醫의 重要한 課題이다. 즉 子宮內膜을 무엇을 어떤 順序로 判讀할 것이며 그것을 臨床所見과 맞추어 어떻게 正常性 與否를 判定할 것인가가 중요하다. 生檢部位에 따른 差異는 特別 重要하여 特定 資料가 子宮의 低部(lower segment)에서 왔던지, 혹은 機能層(functional layer)이 아닌 基底層(basal layer)에서 왔을 가능성도 항상 念頭에 두어야 한다.

以上の 여러가지 點을 감안 하건데 우리나라 女性들의 標準的 子宮內膜組織像의 把握의 重要性을 쉽게 理

解할 수는 있지만, 이를 위하여는 正常 子宮內膜의 資料가 必要하게 된다. 子宮內膜의 正常性을 確診하려면 적어도 全子宮과 卵巢를 모두 檢査할 수 있어야 하겠고 또 代表值가 될 수 있는 全層 子宮內膜(whole thickness endometrium)이 있어야 된다.

따라서 著者들은 지난 3年間 2個病院에서 切除된 子宮 및 附屬器들 중에서 病變이 없거나 極微하고 또 있더라도 子宮頸部에 局限된 例들을 蒐集하여, 이들의 子宮內膜이 알려진 月經周期에 따라 어떠한 組織像을 나타내는 가를 觀察하고 그 結果를 記述하는 바이다.

資料 및 方法

本檢索에 使用된 例는 總 120例로서 이는 1977年 1월부터 1979年 6월까지 서울大學校病院 病理科에서 및 1977年 1월부터 同年 12월까지 서울 乙支病院 病理科에서 蒐集 되었다. 이들 例들은 勿論 醫學的 適應이 되어 切除되었으나 著者들이 判斷컨데 아래의 근거로서 正常範圍內에 든 例들이다.

檢索例에 包含시킨 條件들은 다음과 같았다. (1) 月經歷이 正確할 것. 즉 最終月經日, 前月經日, 月經期間이 적어도 3個月 以上 規則的일 것. (2) 藥物服用 特別 홀몬製劑의 服用한 사실이 最近 3個月간 없을 것. (3) 子宮 및 그 附屬器에 病的 所見이 肉眼 및 顯微鏡의 으로 없을 것.

즉 아무리 작은 筋腫(leiomyoma)도 있으면 除外 하였고 卵巢의 囊腫例도 모두 除外 하였다. 다만 모든 것이 正常인데 子宮頸部에 輕微(minimal) 염증만이 있는 경우는 이를 包含 시켰다. 若干의 子宮外膜 纖維化(parametrial fibrosis)만이 있는 것도 包含 시켰다.

子宮은 받은 후 前面을 따라 切開하여 子宮內膜을 노출시키고 바로 10% 中性 formalin에 固定 하였으며 약 12~24時間後 子宮體部에서 2개의 子宮內膜片을 內膜面에 垂直으로 切取하였다. 切取된 子宮內膜은 밑에 같이 切取된 若干의 筋層을 包含하며, 이들은 通常的

* 現 江南市立病院病理科

이 연구는 1979年度 서울大學校病院 臨床研究費의 補助를 받았음.

方法에 따라 脫水過程을 거쳐 Paraffin包埋되었다. 染色은 原則적으로 Hematoxylin-Eosin重複染色으로 統一하였다.

顯微鏡 標本の 判讀은 먼저 訂하여진 표(protocol)에 따라 소견을 기입하였으며, 대략 表 1에서 보는 順序에 따라 腺(glands)과 間質(stroma)로 區別하여 觀察하였다. 그 후 그 例의 月經歷을 보고 이를 聯關시켰고 그 結果를 表 1과 같이 綜合하였다. 結果判讀은 變化가 가장 進行된 것과 大部分을 차지 하는 것을 같은 비중으로 擇하였다.

觀察成績 및 結果

增殖期(Proliferative phase)

增殖期은 月經周期에 따라 10日에서 17日에 達하였다. 따라서 分泌期와는 달리 하루 하루 사이의 變化가 一定치 않고 一貫性도 缺如되어 있었다. 그러나 전 增殖期間을 大略 3分하여 初期, 中期, 및 末期로 잡을 때 1分期가 3~6日에 該當하며 이는 形態學的으로 區別될 수 있었다. 그러나 大部分의 女性이 28日 周期이기 때문에 便宜上 圖表는 初期를 4日부터 7日까지, 中期를 8日에서 10日까지 그리고 末期를 11日부터 14日로 하였다.

1. 初期 增殖期(early proliferative phase)

28日 周期에서 第 4日에서 第 7日에 該當하는 時期이다. 이때 子宮內膜은 가장 얇아서 1~2mm程度의 두께를 가지게 된다. 顯微鏡의으로 基底層으로부터 增殖되는 子宮內膜腺이 성글게 分布되면서 그 腺構造가 좁고도 곧다. 表在層의 腺들은 그 上皮細胞의 키가 낮은 圓柱狀(low columnar epithelium)이고 細胞質은 豊富치 않고 따라서 核은 相對的으로 크고 卵圓形으로 染色質이 濃染되어 있다. 有絲分裂像이 上皮細胞에서 나타나기 始作하고 이는 期日의 經過에 따라 漸次 增加한다. 한편 間質은 치밀하면서 별도로 양 혹은 방추형의 細胞로 構成되는데 이러한 細胞들은 比較的 큰 核을 가지며 細胞質量은 적다. 이들 細胞에서 有絲分裂像을 볼 수 있다.

2. 中期 增殖期(mid-proliferative phase)

28日 周期에서 第 8日에서부터 第10日까지의 時期이다. 낮았던 子宮內膜이 차차 두터워 지는데 이는 間質의 水腫과도 關係있는 것 같다. 表在 上皮細胞는 圓柱狀이며 腺은 길어지면서 굵어진다. 腺細胞는 압박을 당하며 核은 크고 卵圓形이며 濃染되고 核小體가 分明하다. 이들 細胞의 많은 數가 有絲分裂像을 보이며 또 核의 僞重層(pseudostratification)이 나타나기 시작

한다. 방추형 間質細胞(stromal cells)는 間質性水腫(interstitial edema)으로 分離되게 되는데, 細胞質은 적다. 間質細胞의 有絲分裂像도 많이 나타난다.

3. 末期 增殖期(late proliferative phase)

28日 周期에서 第11日에서 第14日에 該當하는 時期이다. 表面 上皮가 약간의 굴곡을 이루면서 腺上皮는 顯著한 核의 僞重層을 보인다. 腺은 점점 더 굴곡이 심하여지면서 많은 有絲分裂像을 가진다. 上皮細胞의 細胞質量은 增加되며 核은 크고 안에 여러개의 작은 核小體를 가진다. 腺腔내는 거의 完全히 비어 있으나 間或 微量의 약간 好酸性 物質을 含有한 경우도 있다. 間質은 그 細胞性(cellularity)이 中等度이며 水腫은 微弱하고 細胞에는 많은 分裂像을 볼 수 있다.

分泌期(Secretory Phase)

이 時期는 排卵과 더불어 나타나는 大端히 規則的이고 一貫性 있는 形態學的 變化를 나타내는 時期이다. 즉 月經周期의 差異는 個人에 따라 얼마든지 다를 수 있지만 排卵과 더불어 나타나는 經時的 變化는 同一하다는 것이다. 따라서 이는 28日 周期에서 第14日을 排卵日로 잡는 경우 第15日부터 月經出血이 始作되기 直前인 第28日까지의 2週日에 該當된다. 이는 卵巢의 黃體(corpus luteum) 發達과 더불어 나타나는 複雜한 變化로서 특히 그 첫 한주일은 그 變化程度가 顯著하여 하루 하루를 區別 할 수 있다(dating endometrium).

첫주일(first week)은 주로 腺構造의 變化가, 그리고 둘째주일(second week)은 間質의 變化가 顯著하다. 이 時期에 子宮內膜은 그 두께가 8mm~10mm에 達한다.

第15日(排卵 第1日)

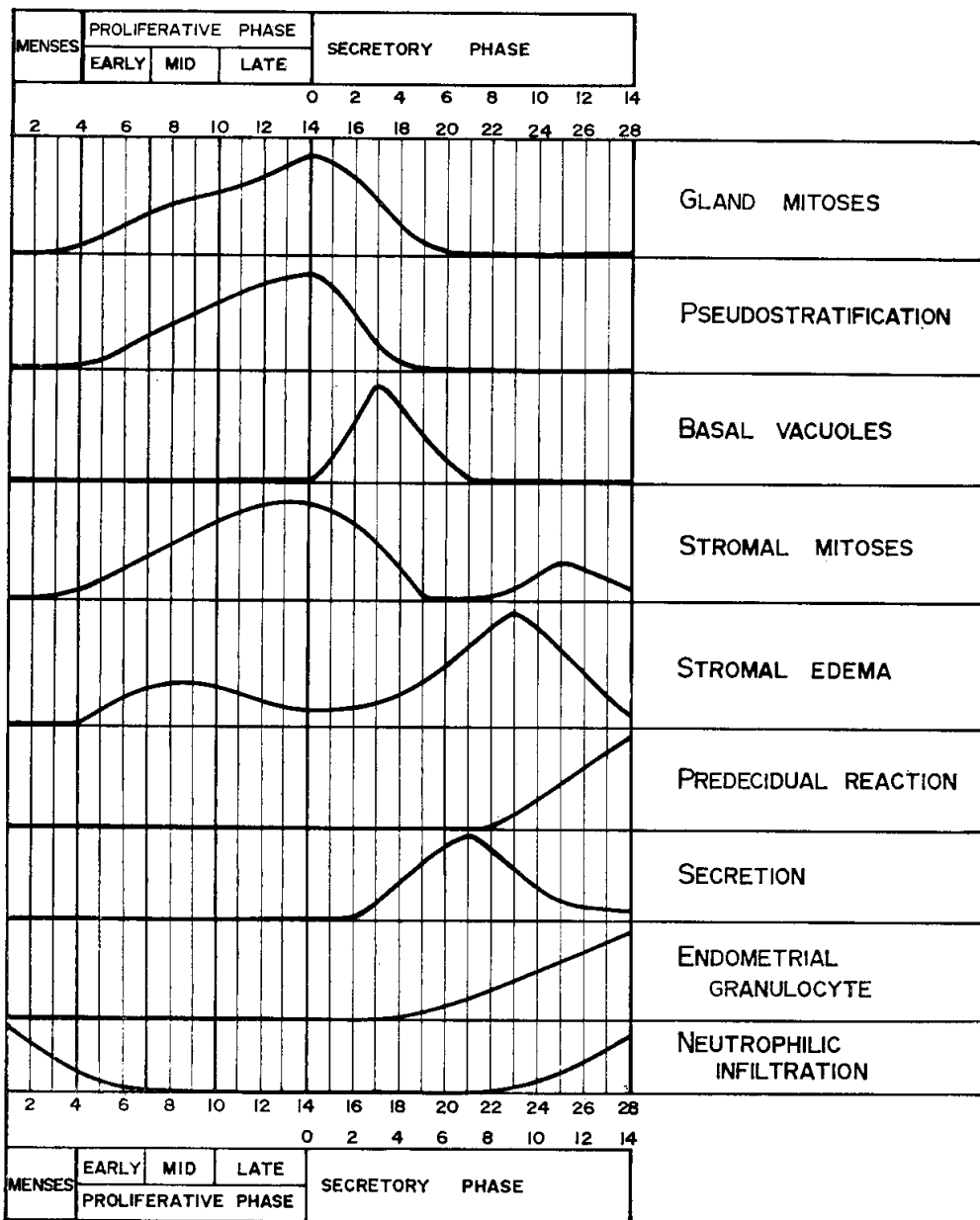
分泌期에 屬하면서도 分泌가 거의 없다. 즉 어떤 腺 上皮細胞에 나타나는 水泡가 있을뿐 그 外에는 末期 增殖期變化를 維持하고 있다.

第16日(排卵 第2日)

腺 上皮에 많은 基底部 水泡(basal vacuolation)가 나타나는데 이것이 大部分의 細胞 즉 적어도 50%以上の 細胞에서 나타난다. 腺이 계속 커지면서 僞重層이 弱화되기 시작한다. 有絲分裂像은 腺과 間質에 모두 나타난다. 本檢索例중 第16日에 該當하는 4例中 1例가 間質의 集點性 出血을 보였는데 表在性이면서 多發性이었다.

第17日(排卵 第3日)

腺 上皮細胞에서 水泡가 漸次 커져서 基底部에서 核을 反對 方向 즉 尖部로 밀게 되어 中央에 일렬로 配置하게 된다. 有絲分裂數는 줄어들고 細胞質이 豊富하고 同質性으로 된다. 細胞의 僞重層이 消失되면서 腺



Normal endometrial histology of Korean Women

의 直徑이 增加한다.

第18日(排卵 第4日)

腺腔(gland lumen)내에 分泌物이 出現하기 始作하고 核은 다시 基部로 돌아간다. 核은 둥글고 水泡性이며 核小體는 더욱 커져 보인다. 腺이나 間質에 有絲分裂像이 나타나지 않는다.

第19日(排卵 第5日)

基部 水泡는 거의 完全히 消失 되고 核들은 따라서 大部分 基部에 位置한다. 腺腔內에 好酸性 分泌物이 顯著하더 偽重層이 消失되고 分裂像도 없다.

第20日(排卵 第6日)

腺腔이 擴張되면서 分泌物이 充滿하다. 腺上皮細胞는 그 키가 작아져 있고 細胞質量도 減少된다. 有絲分裂像은 어느 곳에서도 찾을 수 없다. 間質은 緻密層(compacta)와 海綿層(spongiosa) 사이의 差異가 없이 變化를 보이지 않는다.

第21日(排卵 第7日)

間質의 變化가 始作되는데 水腫(edema)이 그것이다. 間質細胞는 작고 濃染된 核과 細纖維性(fibrillary) 細胞質을 가진다. 核은 크지만 아직도 약간 방추형이며 수중 때문에 서로 멀리 떨어져 있다.

第22日(排卵 第8日)

間質水腫이 最高에 達한다. 腺分泌도 顯著하면서 나선형세동맥(spiral arterioles)이 보이기 시작한다.

第23日(排卵 第9日)

間質水腫이 아직도 顯著하면서 나선형細動脈이 주위를 둘러싸는 間質로 因하여 著明하게 된다. 즉 길고 굵게 그리고 나선형으로 꼬여있게 된다. 이러한 血管의 周圍에 있는 間質細胞는 그 核이 커지고 細胞質이 增加하면서 前脫落膜(predcedua) 세포같은 모양을 보여 주기도 한다.

第24日(排卵 第10日)

細動脈周圍의 間質細胞들은 前脫落膜細胞로 된다. 이들이 集團으로 나타나기 때문에 쉽게 認知된다. 이들 細胞의 核은 크고 둥글고 淸明하다. 한편 이때부터 작은 子宮內膜性 顆粒細胞(endometrial granulocytes)가 나타나는데 이들 細胞의 核은 分葉狀이면서 核質이 豊富하다. 그리고 細胞質은 많고 好酸性으로 染色되며 分明한 顆粒을 가지고 있다. 한편 間質細胞의 有絲分裂像이 다시 나타나며 水腫은 消失되어간다.

第25日(排卵 第11日)

上部 緻密層(upper compacta)의 間質細胞들이 前脫落膜 細胞와 顆粒細胞로 分化된다. 즉 表面 上皮下에서만 顯著的 所見이 있다.

第26日(排卵 第12日)

緻密層의 거의 全部가 間質細胞 分化 즉 前脫落膜 細胞化 및 顆粒細胞化 된다. 內膜腺의 衰退(involution)의 기미가 나타나는데 이는 움추러드는(shrinkage) 현상으로 나타난다. 中性白血球의 浸潤이 시작된다.

第27日(排卵 第13日)

子宮內膜腺의 衰退로 주그러 들어 툭나같이 되어 있고 間質의 前脫落膜化도 더 치밀하여 진다. 中性白血球 浸潤이 顯著하여 진다.

第28日(排卵 第14日)

腺의 分泌像은 繼續 存在하고 있고 甚한 中性白血球 浸潤이 있다. 前脫落膜細胞들은 계속 현저 하다.

月經期(Menstruating phase)

月經 第1日은 表在性 間質의 集點性 出血이 있으며 過分泌性 腺이 있다. 集點性 壞死와 더불어 間質破壞 現象이 나타난다. 수많은 中性 白血球의 浸潤이 있다.

月經 第2日 부터는 脫落(sloughing)이 特徵으로 間質細胞集團이나 上皮細胞群이 新鮮한 血液사이에서 觀察되며 中性白血球集團도 흔히 볼 수 있다. 특히 間質細胞 核들은 찌그러지고 濃染되어 있음이 特徵이다. 이 後로는 初期增殖期 子宮內膜 變化를 나타내는 소견이 部位에 따라 나타난다.

總括 및 考察

本檢索 資料를 통하여 본 韓國人 正常女性の 月經周期에 따른 組織學的 變化는 大略 外國人에 있어서의 그것과 差異가 없음을 알 수 있다. 따라서 正常 子宮內膜의 組織像에 關한 한 外國의 것과 바로 比較할 수 있는 根據를 提供한다고 思料된다. 다만 本檢索例의 正常성에 對하여 異論의 여지는 있다. 즉 어떤 原因에 依하였던 一但 病的이라고 臨牀的 判斷이 내린 子宮을 對象으로 本檢索을 하였기 때문이다. 그러나 이런 의미의 理想的 資料는 成人剖檢이 全無한 狀態의 우리나라에서 거의 不可能하며 또 剖檢例가 手術例 보다 반드시 優越한 것은 아니다. 따라서 비록 輕微한 子宮頸部炎이 있는 예가 包含되었으나 本檢索例들은 正常範疇에 넣어 無難하다고 생각된다. 한편 正常 女性の 月經周期에 따른 生檢등도 新鮮度에 있어서는 利點을 가지겠지만 몇개의 生檢組織片이 全 子宮內膜을 代表할 수 없기 때문에 生檢 組織을 對象으로 함은 無理를 안고 있게 된다. 더욱이 그 患者의 卵巢의 正常性을 보장 받기 困難한 것도 그 理由가 되겠다.

病理醫가 生檢資料를 判讀하는 경우 그 觀察 要領은 대단히 重要하며 特히 內分泌 機能과 有關한 組織의 判讀은 그 臟器組織의 正常 變化(normal variation)를

잘 理解하고 있어야 한다. 本檢索 成績에서 記述한 所見들은 時期에 따른 斷面的 敘述이기 때문에 이들 사의 連續性을 表示하기 위하여 圖表를 만들었다. 여기에 나타나는 曲線은 그 程度를 表示한 것이고 數字의 意味는 없다. 基底線(base line)에 있는 경우는 勿論 전혀 나타나지 않는 경우이나 1~2日 程度의 差異를 나타내는 것이 드물게 있었으나 便宜上 大部分의 例가 나타내는 것을 따랐다.

本檢索에서 特別 觀察 基準이 되었던 所見들은 子宮內膜에서 細胞의 有絲分裂像, 核의 僞重層, 基底水泡化(basal vacuolation), 分泌(secretion) 그리고 間質의 水腫, 前脫落膜反應(predcedual reaction), 間質細胞의 有絲分裂像, 子宮內膜性顆粒細胞, 그리고 中性白血球 浸潤 등이었다.

前脫落膜性反應(predcedual reaction)은 僞脫落膜性反應(pseudodecidual reaction)이라고도 하는 것으로 特別 後半期 分泌期의 重要한 所見임을 알 수 있었다. 한편 間質細胞의 變形으로 所謂 子宮內膜性 顆粒細胞가 나타남을 觀察할 수 있었는데 이 細胞에 對하여 言及을 하여야 한다. 이것은 1954년 Hamperl 그리고 同年 Hellweg에 依하여 記述된 것으로 分泌期 後半期에서 緻密層의 間質細胞가 分裂이 停止되면서 2가지 細胞로 分化 되는데 그 하나가 前脫落膜性 細胞(predcedual cells)이고 또 하나는 子宮內膜性 顆粒細胞(endometrial granulocytes)인데 그 比率은 約 半半이라고 한다. 이 작고 둥근 顆粒細胞는 特徵的이고 分葉狀의 核 모양을 가지며 細胞質에 顆粒을 包含하는데 이것은 특히 phloxin에 濃染된다. Hellweg에 의하면 이 顆粒은 큰 多糖分子(polypeptide molecules)를 가지는데 이것이 relaxin의 構造와 같다고 한다. 이 細胞에 對한 仔細한 觀察에 依하면 顆粒이 月經 直前에 游出된다고 한다. 따라서 이 細胞의 lysosome에 있던 relaxin이 progesterone의 下降으로 膜透過性이 增加되어 游出되고 이것이 纖維性 구조(fibrous network)을 응해서킴에 따라 子宮內膜 上部組織의 游離 및 破壞를 돕게 된다고 생각되고 있다. 한편 子宮內膜性 顆粒細胞는 妊娠時 blastocyst의 着床에도 도움을 주며 또 必要에 따라 다시 脫落膜 細胞로 變形될 수도 있다 한다.

本檢索例에서 림프球의 出現이 종종 觀察되었는데 個個로 浸潤되어 있음은 거의 모든 例에서 나타났으며 경우에 따라서는 림프結節로서 나타났다. 림프結節중 드물게 芽性中心部(germinal center)를 가지기도 하였다. 勿論 形質細胞는 同伴하지 않았다.

結 論

韓國人 女性의 月經周期에 따른 子宮內膜의 組織像을 正常 子宮 120例를 土臺로 하여 檢索 하였다. 本檢索에 使用된 例는 肉眼의 및 顯微鏡의 으로 病的 變化를 보이지 않고, 또 이들의 正確한 月經歷을 把握하고 있는 것으로 하였으며, 이들 子宮으로 부터 代表的 內膜切片을 얻어 이를 通常 方法으로 標本을 만들어 判讀하였다.

子宮內膜을 미리 마련된 基準에 따라 觀察 記錄하고 이를 月經歷과 綜合하여 增殖期, 分泌期 및 月經期로 分離하였다. 各 分期에 따른 特徵的 變化를 記述하였고 이들 所見을 縱的으로 연결하여 圖表로 表示하였다.

以上的 成績으로 韓國人 女性의 子宮內膜의 正常組織을 把握하였고, 이것이 病的 子宮內膜 내지 小片으로 採取되는 生檢組織 判讀의 基礎로 提供하는 바이다.

-ABSTRACT-

Normal Endometrial Histology of Korean Women

Je G. Chi and Shin Eun Choi

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

Normal endometrial histology during menstrual cycle was obtained, based on 120 "normal" uteri that were removed surgically. These uteri were selected from all the hysterectomy specimens during a period of three years at Seoul National University Hospital and Eul Ji Hospital in Seoul. Only those uteri that showed no gross or microscopic abnormalities except for a minimal chronic cervicitis and minimal parametrial fibrosis were included in the study. And all the cases were provided with accurate menstrual history.

Microscopical findings of each endometrium were described according to the criteria set beforehand, and then were matched with menstrual history. Gland mitoses, pseudostratification of cells, basal vacuolation, secretory activity, stromal edema, predecidual reaction, stromal cell mitosis, endometrial granulocytes and neutrophilic infiltration were among those subjects of observation.

Endometrial histology during menstrual cycle was divided into three large categories; proliferative, secretory and menstrual phases. The proliferative phase was further divided morphologically into early, mid and late stages, and microscopical characteristics of each stage were described. Finally, based on all these findings seen in each phase of menstrual cycle a figure was made to show relative severity of the each finding. We hope that this figure could serve as a norm in evaluating normal and abnormal histology of the endometrial biopsies of Korean women.

REFERENCES

- Dallenbach-Hellweg, G.: *Histopathology of the endometrium. 2nd rev. Springer-Verlag 1975.*
- Hamperl, H.: *Ueber die endometrialen Granulozyten. Klin. Wschr., 32:665, 1954.*
- Hellweg, G.: *Ueber endometriale Kornchenzellen. Arch. Gynaek., 185:150, 1954.*
- Novak, E.R. Woodruff, J.D.: *Novak's Gynecologic and Obstetric pathology. 6th ed., W.B. Saunders. Philadelphia, 1967. pp.130-142.*
- Noyes, R.W., Hertig, A.T., Rock, J.: *Dating the endometrial biopsy. Fertil. Steril 1:3, 1950.*

LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1. Endometrial histology in early proliferative phase H&E $\times 40$
- Fig. 2. Higher magnification of Fig. 1. $\times 100$
- Fig. 3. Endometrium in mid-proliferative phase. H&E $\times 40$
- Fig. 4. Higher magnification of Fig. 3. $\times 100$
- Fig. 5. Endometrium in late proliferative phase. H&E $\times 40$
- Fig. 6. Higher magnification of Fig. 5. $\times 100$
- Fig. 7. Early secretory endometrium (Fifteenth day). H&E $\times 40$
- Fig. 8. Higher magnification of Fig. 7. Occasional subnuclear vacuolation is seen. H&E $\times 100$
- Fig. 9. Mid-secretory endometrium (twenty first day). H&E $\times 40$
- Fig. 10. Higher magnification of Fig. 9. H&E $\times 100$
- Fig. 11. Secretory endometrium in twenty third day. H&E $\times 40$
- Fig. 12. Higher magnification of Fig. 11. H&E $\times 100$
- Fig. 13. Late secretory endometrium (twenty sixth day). H&E $\times 40$
- Fig. 14. Higher magnification of Fig. 13. H&E $\times 100$
- Fig. 15. Subnuclear vacuolation in the seventeenth day endometrium(the third postovulation day). H&E $\times 100$
- Fig. 16. Higher magnification of Fig. 15. H&E $\times 360$
- Fig. 17. Stromal cells showing differentiation into predecidua cells and endometrial granulocytes. H&E $\times 360$
- Fig. 18. Lymphoid cell collection seen in secretory endometrium. H&E $\times 100$

