

포배가 자궁내막간질에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

한양대학교 의과대학 병리학교실

우교석 · 금기태 · 김종만 · 구국희

서 론

사람을 포함한 포유동물들의 임신과정에 있어 수정란의 착상이 성 steroid hormone의 상호작용에 의한다는 것은 주지의 사실로서 임신초기, 수정란착상이 이루어지기전에 난소를 절제한 동물에 progesterone을 투여하면 수정란은 착상하지 못하고 자궁강내에서 부유상태로 분화 및 성장을 지속하게 되나 progesterone으로 일정기간 처리한 후에 estrogen을 투여하면 쉽게 착상한다고 한다.

1960년 Shelesnyak¹⁾와 Mayer²⁾가 progesterone과 estrogen의 상호작용 여하에 따라 수정란의 착상이 지연된다고 보고한데 이어 Karlson³⁾의 hormone-gene 가설, Aizawa와 Mueller⁴⁾의 담배합성촉진작용에 관한 보고 그리고 Jensen과 Jacobson⁵⁾의 hormone receptor설 등의 연구에 의하여 hormone이 유전자를 부활화시킴으로서 그 관여장기에 대하여 분자 level에서 변화를 가져오게 한다는 사실이 분명하게 되었다.

그러나 생식생물학상(生殖生物學上) 중요한 수정란의 착상과 그 유지는 성 hormone작용에 의한다고 한 소위 hormone설에만 치중하기보다는 자궁내막이 착상과정에서 포배의 영향을 어떻게 받아들이며 자궁내막이 수정란에 대하여 어떠한 생물학적 의의를 지니고 있는가가 hormone작용 못지않게 중요한 것으로서 일찌기 Loeb⁶⁾을 위시하여 Shelesnyak⁷⁾, De Feo⁸⁾ Finn⁹⁾ 등은 실험적으로 탈락막을 유발시켜 그 생물학적 의의를 구명코자 하였다.

그러나 인위적으로 유발시킨 탈락막과 임신과정에서 볼 수 있는 탈락막(true decidua)에 있어서 포배의 존재유무 및 내분비작용면에서 비교할때 형태학적으로

그 소견이나 정도에 있어서 어떠한 차이가 있는지를 구명하기 위하여 백서가 쌍각자궁이라는 특징을 이용해서 편측난관을 절제한 다음 타측자궁에 임신시킴으로써 결찰측자궁에는 비임신이라는 조건을 설정하여 동일개체내, 동일내분비환경하에서 양측자궁내막반응을 형태학적으로 비교관찰한 바 흥미있는 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1) 재 료

특히 영양에 유의하여 고정분리사육한 성주기가 규칙적인 체중 200~240 gm의 Sprague-Dawley 계 성숙 자성백서 31마리를 선택하여 본 실험에 사용하였다.

2) 방 법

선택한 백서 31마리중 10마리는 임신율을 확인하기 위하여 사용하였고 나머지 21마리는 ether 흡입마취하에서 좌측배부를 절개하여 편측난관을 노출, 혈관의 손상없이 신중히 절제한 후 실온 섭씨 22~25도, 인조 시간(日照時間) 11:13의 비늘하에서 일정사료로 2주일간 사육한 다음 vaginal smear¹⁰⁾를 매일 규칙적으로 시행하여 배란성주기를 확인한 후 발정건기계 성숙 음성백서와 합사교배토록 하였다.

합사시킨 다음날 아침에 질전(臏檢)과 정자를 확인한 그날을 임신 제 1일(이하 D₁, D₂, D₃,……, D₉로 약기(略記)함)로 정하고 D₃~D₉까지의 백서를 도살하여 자궁을 적출하였다.

적출자궁은 즉시 1시간동안 carnoy's solution에 고정된 후 비결찰측의 임신측자궁은 착상부위를 그리고 결찰측의 비임신자궁은 임신측자궁과 동일한 부위를 각각 절취하여 10% formalin에 고정, 탈수, paraffin 포매후 약 5μ 정도로 연속박절하여 hematoxylin-eosin

접 수 : 1984년 5월 2일

본 논문은 1981년 추계학술대회에서 지상 발표하였음.

복염색을 시행하였다.

관찰부위는 비결찰측에서는 착상부위의 그리고 결찰측에서는 착상부위와 일치하는 자궁내막간질세포의 변화상태를 D₃, D₅, D₇ 및 D₉에서 비교관찰하였다.

Dahlenbach-Hellweg¹¹⁾에 의하면 자궁내막간질은 배란후에 endometrial granular cell과 predecidual cell로 분화되는 바 특히 predecidual cell에서 decidual cell과 foamy decidual cell로 분화된다는 사실에 입각하여 predecidual cell, decidual cell 그리고 foamy decidual cell(이하 predecidual cell, decidual cell, foamy decidual cell을 D-cell로 약기함)과 fibroblast 또는 granular cell(이하 fibroblast, granular cell을 F-cell로 약기함)의 분포를 조직학적으로 관찰하였다.

결 과

1) 육안적 소견

D₃에서 D₉까지의 임신측과 비임신측의 자궁의 크기를 비교에서할때 임신측 자궁은 D₃, D₅순위로 점차 커졌으며 D₇과 D₉에서 명백한 implantation chamber를 볼 수 있었다.

그러나 비임신측 자궁은 실험기간중 크기에 있어 별로 변화가 없었다.

2) 현미경적 소견

(1) 임신 제 3일 :

임신측 : 간질세포들이 antimesometrial side의 자궁내막에서 가벼운 부종상을 보이는 바 D-cell과 F-cell이 거의 같은 비율로 보였다(Fig. 2).

비임신측 : 임신측과 비교할때 거의 비슷한 상(像)을 이루고 있었다(Fig. 1).

(2) 임신 제 5일 :

임신측 : 간질세포들은 약간 pavement like pattern을 띄우기 시작했고 탈락막화가 증가되고 있는 상태를 알 수 있었다. D₃임신측 간질세포와 비교할때 약간 비대하여 보이는 부정형의 D-cell로 구성되고 그 사이에 약간의 F-cell이 산재하고 있음을 보았다.

비임신측 : 간질세포는 임신측과 비교할때 부종상이 훨씬 가벼웠으며 그 구조도 빈약해 보였다.

D-cell과 F-cell의 비율은 거의 같은 정도이지만 F-cell측에 다소 치우치는 경향이였다. 이 D-cell에 탈락막형성은 D₃비임신측에 비하면 다소 발달되어 있지

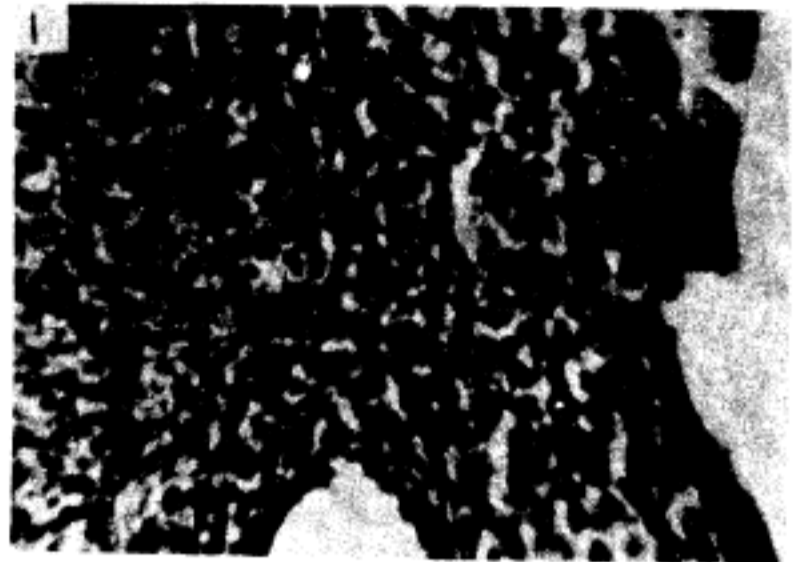


Fig. 1. Non-conception (3rd day) No remarkable changes are seen. (H&E, ×400)

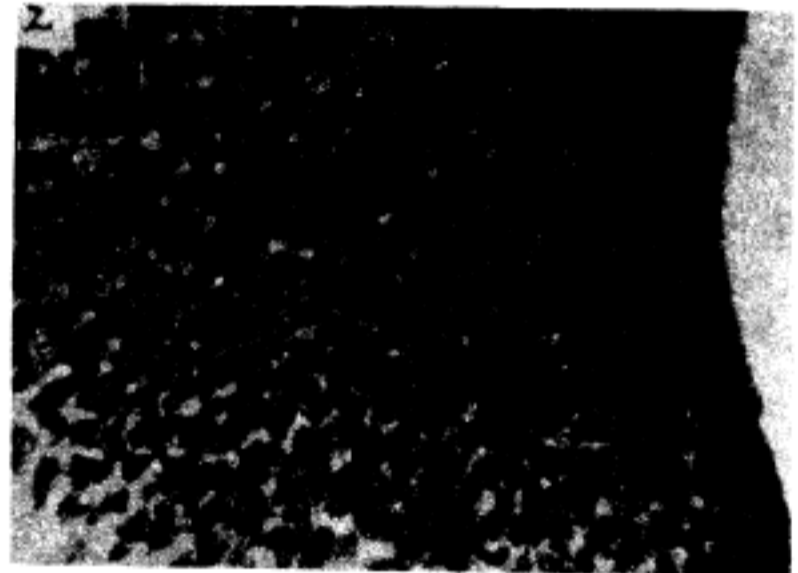


Fig. 2. Conception (3rd day) Slightly edematous changes in the endometrial stroma is noted. (H&E, ×400)

만 그 시기의 임신측에 비해서는 현저하게 적었다.

(3) 임신 제 7일 :

임신측 : 탈락막화한 간질세포는 치밀한 pavement와 같은 배열을 나타내고 있어서 거의 F-cell은 볼 수 없었으며 주로 비대된 D-cell로 구성되어 있고 일부의 D-cell에서는 핵내에 핵소체를 보유하고 있었다(Fig. 4).

비임신측 : 간질세포들은 여전히 극소적으로 가벼운 부종을 보이며 임신측에 비교하면 현저하게 적은 수의 D-cell이 산재하고 있고 그 핵들도 크기가 고르지 않았으며 또한 저염색성의 F-cell들이 산재하고 있어 그 구성도 빈약했다(Fig. 3).

(4) 임신 제 9일 :

임신측 : D-cell들은 뚜렷하게 대형화하는 경향을 보이며 핵들도 D₇임신측에 비하여 월등히 컸을 뿐만아니



Fig. 3. Non-conception (7th day) There are foci of somewhat edematous changes in the endometrial stroma. (H&E, ×400)



Fig. 5. Nonconception (9th day) Foci of somewhat edematous endometrial stroma are noted (H&E, ×400)

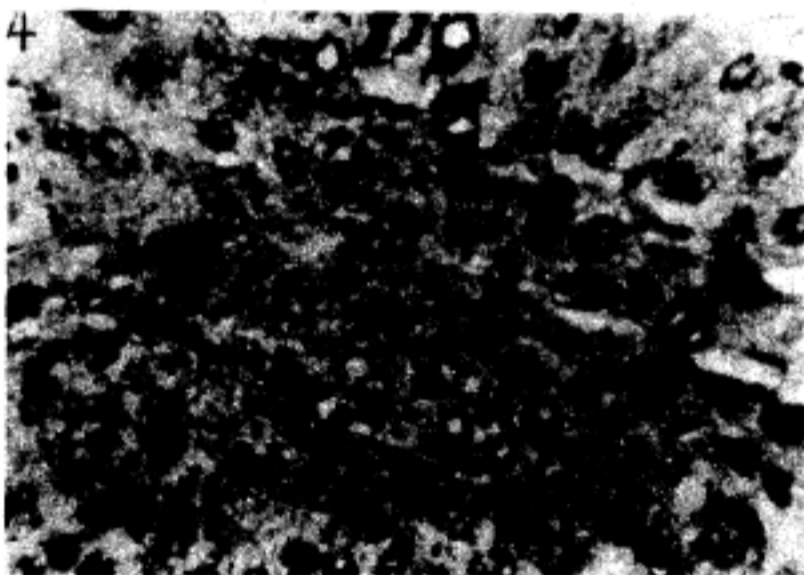


Fig. 4. Conception (7th day) Moderate decidual changes are observed in the endometrial stroma. (H&E, ×400)



Fig. 6. Conception (9th day) This shows marked decidual change in the endometrial stroma. (H&E, ×400)

라 또한 이 D-cell 은 그 분포밀도가 부위에 따라 고르지 않았다(Fig. 6).

비임신축 : D,비임신축과 비교하면 antimesometrial triangle 의 간질세포분포에 있어서 D-cell 과 F-cell 이 거의 같은 비율이었으며 그 구성도 미약하였을 뿐만 아니라 D-cell 상호간의 세포경계선 역시 선명하지 않았으며 그 핵도 다양하였고 대소부동하였다(Fig. 5).

고 찰

서론에서 서술한 바와같이 임신시에 볼수 있는 자궁 내막간질의 탈락막형성연구에 있어서 Loeb^{6,12)}, Shelesnyak¹³⁾은 탈락막유발인자를 이용하여 유발시킨 탈락막을 가지고 형태학적 및 기능적으로 관찰, 분석,

검토하였을 뿐아니라 탈락막의 형성인자의 구명과 아울러 그 생물학적 의의를 강조코져 하였다.

그러나 탈락막유발인자를 사용하여 형성시킨 소위 실험성 탈락막을 임신시에 볼 수 있는 탈락막(true decidua)과 같은 차원에서 생각할 수 없는 것은 true decidua 에서 볼 수 있는 변화를 탈락막유발인자에 의하여 형성되는 탈락막에 재현시켜 그 형태학적 변화를 추궁한다는 것은 내분비학적으로는 수궁할 수 있으나 그것은 어디까지나 형태학적 유사성을 가지고 있을 뿐 임신시에 형성되는 탈락막은 포배로부터 어떠한 영향을 받으리라 생각되기 때문이다.

탈락막형성에 있어 그 유발인자에 관하여서는 크게 외인성과 내인성으로 구별되는바 외인성으로서 Loeb¹²⁾, De Feo⁸⁾와 Shelesnyak¹³⁾은 면사, 기계적자극에 의한

내막의 손상, 산소, Ringer's solution 등이 탈락막을 유발시킨다고 보고한데 대하여 Mc Laren¹⁴⁾, Hetherington¹⁵⁾과 Brinster¹⁶⁾는 포배가 생산하는 CO₂가 탈락막을 유발시킨다고 보고하였다.

Shelesnyak⁷⁾은 전술한 외인성인자들이 탈락막형성에 선행하여 자궁내막의 혈관투과성의 항진과 부종을 유발시킨다는 사실에 입각하여 탈락막형성의 내인성인자가 histamine 이라고 주장하였으며 Kahlson¹⁷⁾은 이것을 뒷받침해주는 근거로서 세포증식이 왕성한 부위에서는 histidine 에서 histamine 합성을 촉진증가시킨다고 보고하였다. 그러나 Tachi와 Tachi¹⁸⁾는 이 설에 긍정하지 않았다.

Di Rosa¹⁹⁾ 및 Arturson 등²⁰⁾은 조직 또는 세포의 파괴시에 prostaglandin 의 합성촉진이 일어난다는데 근거를 두어 내인성인자의 하나로서 prostaglandin 이 관여될 것이라고 하였으나 Ferreira 등²¹⁾은 이것을 염증반응의 mediator 라고 주장하고 있다.

Tachi와 Tachi²²⁾는 prostaglandin 을 pseudopregnancy 의 초기동물에 주사해 보았지만 탈락막형성을 유발시키지 못하였고 항 histamine 의 일종인 pyrazine-HCl 의 투여로서 탈락막형성을 유발시킬 수 있었다고 하였다. 그러나 이것 역시 일종의 조직파괴가 prostaglandin 의 생산을 촉진시켰기 때문에 탈락막형성이 유발되었다고 해석하고 있어 아직 prostaglandin 이 내인성인자로 단정하기에는 시기상조라고 보고 있다.

본 실험에서 백서의 쌍자궁을 이용하여 편측난관을 절찰, 불임술을 한 다음 타측자궁에 임신시킴으로서 한쪽 자궁에 임신, 타측자궁에 비임신이라는 조건을 설정하여 동일개체내, 동일내분비환경하에 있음에도 불구하고 어떠한 상이한 자궁내막간질반응을 일으키는지 탈락막의 형성기전과 아울러 포배와의 관련성 유무를 관찰비교한 결과, 이미 D₃부터 탈락막세포는 절찰측보다 비절찰측 자궁내막에 많이 형성되어 Mc Laren¹⁴⁾, Hetherington¹⁵⁾, Brinster¹⁶⁾의 보고성과 일치하였다.

이와같은 사실은 비절찰측 자궁내막에 있어서 임신 초기부터 내분비환경과 포배라는 두개의 요인에 의하여 자궁내막간질세포가 탈락막세포로 이행되기 때문이라고 생각되며 더우기 D₇, D₉의 비절찰측 자궁내막에서는 광범위한 탈락막형성이 있음에도 불구하고 절찰측 자궁내막에서는 간질의 탈락막형성이 미약하다는 것은 단순한 hormone 투여실험에 있어서와 달라서 임신시에 형성되는 탈락막화에 있어서는 hormone 작용뿐만 아니라 수정란의 존재가 수반됨으로서 탈락막형

성이 진행되는 것이라고 본다.

따라서 절찰측 자궁내막간질소견과 비교할때 비절찰측 자궁내막에서 볼 수 있는 현저한 형태학적 변화는 당연한 것으로 생각되나 포배극(embryonic pole)의 어떠한 탈락막유발인자 즉 포배는 포배자체를 위해서 알맞은 임신환경형성인자를 자궁내막간질에 부여하는 것으로 생각된다.

비임신백서(대조군)에 있어서는 성주기에 따르는 탈락막형성을 볼 수 없었으며 이는 Shelesnyak 와 Marcus²³⁾, Tachi 등²⁴⁾의 성적과 일치하였다.

본 연구는 백서를 대상으로 하여 시행한 실험으로서 인체에 있어서의 소견과 같이 생각할 수 없음은 물론이며 탈락막을 형성하는 동물에 있어 포배와 자궁내막과의 접촉, 모체-태아간의 면역학적 관계와 자궁내막의 혈류량등의 문제는 앞으로 해명되어야 할 숙제라고 생각된다.

결 론

탈락막형성기전과 그 생식생물학적 의의를 추구하기 위하여 Sprague-Dawley 계 자성백서 31마리를 대상으로 하여 편측난관을 절찰하고 임신시킨후, 임신 제 3일, 5일, 7일 및 9일에 비절찰측과 절찰측자궁내막간질의 탈락막화의 과정을 비교관찰하였다.

1) 비절찰측(임신측)에서는 임신 제 5일부터 이미 탈락막화의 현상을 나타내기 시작하였으나 절찰측자궁내막에서는 탈락막형성이 미약하였다.

2) 임신 제 7일과 9일에서는 비절찰측(임신측) 자궁내막에 더욱 현저한 탈락막형성을 볼 수 있었으며 절찰측자궁내막에서는 탈락막형성이 미약하였다.

이상의 소견으로 보아 이는 포배가 포배자체를 위한 좋은 임신환경을 조성, 유지하는데 있어서 어떠한 작용을 하기 때문이라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Shelesnyak MC: *Nidation of the fertilized ovum. Endeavour* 19:81, 1960
- 2) Mayer G: *Delayed nidation in rats: A method of exploring the mechanisms of ova implantation. In: Delayed implantation. The university of Chicargo Press Illinois, 1963, p213*
- 3) Karlson P: *Mechanisms of hormone action. Thieme Stuttgart, 1965, p139*

- 4) Aizawa Y, Mueller GG: *The effect in vivo and in vitro of estrogens on lipid synthesis in the rat uterus.* *J Biol Chem* 236:381, 1961
- 5) Jensen EV, Jacobson HI: *Basic guide to the mechanism of estrogen action.* *Rec Prog Hormone Res* 18:387, 1962
- 6) Loeb L: *The production of deciduometa and the relation between the ovaries and the formation of decidua.* *J Am Med Assoc* 50:1897, 1908
- 7) Shelesnyak MC: *Some experimental studies on the mechanism of ova-implantation in the rat.* *Rec Prog Hormone Res* 13:269, 1957
- 8) De Feo VJ: *Decidualization, in cellular biology of uterus.* *Appleton-Century-Crofts New York, 1967, p191*
- 9) Finn CA: *The biology of decidual cells.* *Adv Reprod Biol* 5:1, 1974
- 10) Hafez ESE: *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals.* *Lea and Febiger Philadelphia, 1970, p1270*
- 11) Dahlenbach-Hellweg G: *Histopathology of human endometrium.* *Springer Verlag Berlin 1971*
- 12) Loeb L: *Wounds of pregnant uterus.* *Proc Soc Biol Med* 4:93, 1907
- 13) Shelesnyak MC: *Decidualization, the decidua and deciduom.* *Perspect Biol Med* 5:503, 1962
- 14) Mc Laren A: *Can beads stimulate a decidual response in the mouse uterus.* *J Reprod Fert* 15:313, 1968
- 15) Hetherington CM: *Induction of deciduomata in the mouse by carbon dioxide.* *Nature (London)* 219:863, 1968
- 16) Brinster RL: *Mammalian reproduction.* *Springer Verlag Berlin, 1970, p229*
- 17) Kahlson G: *New approaches to the physiology of histamine.* *Perspect Biol Med* 5:179, 1962
- 18) Tachi C, Tachi S: *Action of antihistamines on the endometrium and the histamin theory of decidual induction.* *J Reprod Fert* 23:169, 1970
- 19) Di Rosa M, Giroud JP, Willophby DA: *Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and Tuppentine.* *J Pathol* 104:15, 1971
- 20) Arthurson E, Hamburg M, Jonson CE: *Prostaglandins in human burn blister fluid.* *Acta Physiol Scand* 87:270, 1975
- 21) Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: *Prostaglandin synthetase inhibitors.* *Raven Press New York, 1974, p175*
- 22) Tachi C, Tachi S: *Cellular aspects of ovum implantation and decidualization in the rat.* *In: Physiology and Genetics of reproduction.* *Plenum Publishing Corporation New York, 1974, p263*
- 23) Shelesnyak MC, Marcus GJ: *Steroid conditioning of the endometrium for nidation.* *In: Advances in the biosciences. Schering symposium on intrinsic and extrinsic factors in early mammalian development, 1971*
- 24) Tachi C, Tachi S, Linder HR: *Modification by progesterone of oestradiol-induced cell proliferation, RNA synthesis and oestradiol distribution in the rat uterus.* *J Reprod Fert* 31:59, 1972

=Abstract=

An Experimental Study on the Effect of the Blastocyst to the Endometrial Stroma

Kyo Suck Woo, M.D., Ki Tae Keum, M.D.
Chong Man Kim, M.D. and Kook Hwae Koo, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Hanyang University*

The present study was undertaken to investigate the developing mechanism and its biological significance of the decidua.

Unilateral salpingeal ligation was performed on mature female Sprague-Dawley rats. Mating was proceeded. On the 3rd, 5th, 7th, and 9th days of the pregnancy, morphological changes of both ligated (non-pregnant horn) and non-ligated (pregnant horn) salpinges were observed.

Gradual change of the decidualization was observed already by the 5th day of the pregnancy in the non-ligated horn, but was not in ligated.

Marked change of the decidualization was observed by the 7th and 9th days of pregnancy in

the non-ligated horn, but little change was in the ligated.

The results suggest that decidualization is contributed not only by endocrinological factors but also obviously by some factors of the blastocyst.