

이상 자궁 출혈 환자의 자궁내막 소견에 관한 임상 및 형태학적 연구

연세대학교 의과대학 병리학 교실

조 남 훈 · 박 찬 일 · 최 인 준

서 론

기능성자궁출혈은 부인과영역에서 흔히 접하는 질환으로 전체 부인과질환의 5~15%, 전체 자궁내막소파술의 60%를 차지한다^{1,2)}. 그 명칭은 1967년 Beacham등³⁾ 의해 불규칙하며, 과하다거나, 소량으로 계속되며 종양, 염증, 외상, 혈액학적 질환등의 기질적인 변화가 없는 자궁내막출혈로 정의된 바 있다.

기능성자궁출혈은 1932년 Zieserman이 이차 불임환자 40명에서 50%가 무배란성임을 발표 한 이후 여러 학자들이 이상자궁출혈의 배란성여부에 관심을 갖고 연구를 하여 왔으나 그 결과들간에는 일관성이 없었다⁴⁻¹⁰⁾. 특히 Jeffocate는⁸⁾ 이상자궁출혈의 가장 많은 원인이 배란성출혈이라고 그것을 epimenorrhoea로 명명하였고, Arronet와 Arrata 식 분류법 (1966) 이 제시된 바 있으며¹¹⁾, 1980년 Handrikson 과 Kempson이¹²⁾ 그의 저서에서 출혈양상과 원인적 분류를 통해 자궁 내막상을 새로이 분류하기에 이르렀다. 현재까지 우리나라에서도 출혈양상과 자궁내막상을 연관지어 검색 한 보고는 있으나^{10,13)} 각기 그 결과가 상이하여 확실한 통계적 보고가 없는 실정이다. 또 한 비종양성화생은 비 종양성 미분화 자궁내막세포에 Müllerian계열로 분화하는 과정으로서^{14,15)} 이는 주로 estrogen 이나 자궁내장치 삽입시 관찰이 된다는 보고외에는^{12,16)} 이를 기능성자궁출혈과 연관지어 연구한 보고는 아직 없다. 이에 저자는 Handrikson 과 Kempson의 분류법을 이용하여 통계적 고찰을

시도하고 아울러 비종양성화생과의 연관과 폐경기환자의 자궁내막상의 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구 재료 및 방법

1. 연구 재료

1984년 1월부터 1987년 12월에 이르는 만 4년동안 연세대학교 의과대학 병리학교실에 이상자궁출혈로 의뢰된 총 447예의 자궁내막생검조직을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 자궁내막의 병리조직학적 검색 및 Handrickson 과 Kempson 식 분류 : 병리조직학적 검색을 위하여는 10% 중성 포르말린 에 고정하여 파라핀에 포매된 block 을 이용하였으며 5 μ m 두께로 연속절편을 만들어 일반적인 조직소견을 보기위한 hematoxylin-eosin 염색과 필요한 경우 보조수단으로 periodic-acid-Schiff, Alcian-blue, reticulin 염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰함으로써 Handrikson과 Kempson 에 따른 재분류를 시행하였다.

2) 총 447예중 임상기록의 검토가 가능하였던 344예에서 연령, 월경주기, 출혈양상, 피임제 사용 경력, 최근의 임신과 유산여부, 자궁내막소파 수술의 출혈 후 시행날짜, 타 부인과적 질환의 여부, 치료등을 조사하였다. 자궁절제술이 추후 시행되었던 29예에서는 자궁의 기질적 병변도 조사하였다. 한편 배란성 여부를 결정하는데 있어 기초체온, 호르몬측정등의 자료는 부족하여 월경 주기가 28일이고 월경 주기 14일째 배란이 된다는 가정을 하였고 이전 또는 그 이전의 생리 주기를 알 수 있었던 예에서는 그 주기에 맞추어 배란일자를 정하였

*본 논문의 요지는 1988년 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

**본 논문의 연구비는 1988년도 의학학술연구비로 이루어졌음.

다.

연구 결과

1. 기능 장애성 자궁 출혈의 자궁 내막상 분류

기능 장애성 자궁출혈로 진단된 총 447예중 증식형이 293예 (65.55%), 분비형이 154예 (34.45%)였다. 정상 자궁내막상을 보인 예는 증식형 293예중 149예 (33.33%), 분비형 154예중 65예 (14.54%)로 전체의 47.89%를 점하였다. 증식형 비정상자궁내막 소견을 보인 예중에서는 장애성 증식기가 81예 (18.12%)로 가장 많았고 그 다음이 내막과다증식증 (27예, 6.04%) 이었으며, 분비형 비정상 자궁내막상을 보인 89예에서는 dyssynchronous형이 21예 (4.70%)로 가장 많고 underdeveloped형이 16예 (3.58%)로 많았다 (Table 1).

2. 연령과 자궁내막상과의 관계

총 447예의 연령분포를 보면 40세에서 49세 사이에

Table 1. Classification of dysfunctional uterine bleeding according to endometrial histology (n=447)

Type	No	Percentage (%)
Proliferative	293	65.55
Atrophy	12	2.68
Weakly proliferative	24	5.37
Normal proliferative	149	33.33
Disordered proliferative	81	18.12
Cystic hyperplasia	18	4.03
Adenomatous hyperplasia	9	2.01
Secretory	154	34.45
Interval	5	1.11
Normal secretory	65	14.54
Decidual reaction	14	3.13
Menstrual	20	4.47
Out of phase	2	0.45
Underdeveloped	16	3.58
Dyssynchronous	21	4.07
Hypersecretory	6	1.34
SSNP	5	1.12
Total	447	100.00

SSNP: Secretory change superimposed on abnormal non-secretory pattern

195예로 가장 많았고 다음은 30세에서 39세까지로서 120예가 이에 속하였다. 특히 40세전까지는 분비형과 증식형이 비슷하게 발생하였지만 40세 이후에는 확연하게 증식형이 많았다.

3. 기능 장애성 자궁출혈에의 배란성

기능 장애성 자궁 출혈 447예중 임상기록을 파악할 수 있었던 것은 361 예였으며 그 중 월경주기 14일전에 증식형 소견을 보여서 배란성의 유무를 알 수 없었던 것이 46예였고 월경주기 14일 이후에도 증식형 자궁내막소견을 보이거나 폐경기 환자로서 증식형의 소견을 보여 무배란성 출혈로 진단된 예는 197예 (54.57%)였다. 월경주기나 폐경기여부에 관계없이 분비형 자궁내막상을 보인 배란성 출혈은 118예 (32.69%)로 무배란성 출혈이

Table 2. Incidence of dysfunctional uterine bleeding according to age and endometrial histology (n=447)

Age Histology	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Total
Nonsecretory						
A0	0	0	5	5	2	12
A1	1	5	13	5	0	24
A2	27	40	64	18	0	149
A3	6	10	40	24	1	81
A4	2	4	7	4	1	18
A5	1	2	3	3	0	9
Secretory						
B0	0	1	3	1	0	5
B1	13	23	27	2	0	65
B2	3	4	6	1	0	14
B3	4	10	4	2	0	20
B4	1	1	0	0	0	2
B5	3	7	6	0	0	16
B6	1	8	11	1	0	21
B7	0	2	4	0	0	6
B8	0	3	2	0	0	5
Total (%)	62 13.87	120 26.85	195 43.62	66 14.77	4 0.89	447 100.00

A0 : atrophy B0 : interval B6 : dyssynchronous
 A1 : weakly proliferative B1 : normal secretory
 A2 : normal proliferative B2 : decidual B8 : SSNP (secretory change superimposed on abnormal non-secretory pattern)
 A3 : disordered proliferative B3 : menstrual
 A4 : cystic hyperplasia B4 : out of phase
 A5 : adenomatous hyperplasia B5 : underdeveloped

많았다. 연령별로 보면 40세 전까지는 무 배란성출혈과 배란성출혈이 거의 비슷하였으나 40세 이후부터는 무 배란성 출혈이 현저히 많았다(Table 3).

4. 출혈양상과 자궁내막상과의 관계

임상적 고찰이 가능하였던 251예중 metrorrhagia가 57예(22.7%)로 가장 많았고 다음으로 spotting이 45예

(17.93%)로 많았다. 특히 폐경기 출혈시에는 장애성 증식기의 소견을 보이는 것이 압도적으로 많았다(38.78%) (Table 4).

5. 임상적으로 폐경기로 진단된 63예의 자궁내막

생검중에는 증식형이 52예(82.54%)로 대부분을 차지하였으나 분비형의 자궁내막상도 11예(17.46%)에서 관찰이 되었다. 증식형중 장애성 증식기가 23예로 폐경기조직의 36.51%를 점하여 가장 많았고 다음으로 내막과다증식증이 7예(11.11%)로서 전체 장애성증식기의 28.40%, 과다증식증의 40.74%에 해당하였다. 위축성 내막은 6예에서(9.52%) 관찰되어 전체 위축성내막 12예중 50%가 폐경기 환자였으며 미약성증식기도 6예로 미약성증식기를 보였던 총 24예중 25%에 해당하였다 (Table 5).

6. 비종양성화생과 기능장애성 출혈과의 관계

비 종양성화생을 보인 것은 모두 87예였으며 그 중 64예는(73.56%) 증식기에서, 그리고 23예(26.44%)는 분

Table 3. Ovulation status of patients with dysfunctional uterine bleeding (n=361)

Age Type	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Total (%)
Proliferative						243 (67.31)
LNMP<14	6	11	26	3	0	46 (12.74)
LNMP>14	20	34	84	57	2	197 (54.57)
Secretory						118 (32.69)
LNMP<14	3	6	8	0	0	17
LNMP>14	19	30	44	8	0	101
Total	42	81	162	68	2	361

LNMP: Last normal menstrual period

Table 4. Bleeding pattern according to endometrial histology (n=251)

Pattern Histology	A	B	C	D	E	F	G	H	Total
Atrophic	0	1	1	0	0	2	4	0	8
Weakly pro.	2	3	0	0	0	2	6	0	13
Normal pro.	20	13	19	5	1	16	9	3	86
Disordered pro.	10	7	7	2	1	8	19	1	55
Cystic hyper.	2	0	1	2	1	1	2	0	9
Adenomatous hyperplasia	0	3	1	0	0	1	1	0	6
Interval	0	0	1	0	1	0	1	0	3
Normal secretory	8	4	5	1	0	8	5	1	32
Decidual reaction	2	0	1	0	0	1	1	1	6
Menstrual	5	1	3	1	1	1	1	0	13
Out of phase	0	0	1	0	1	0	0	0	2
Underdeveloped	2	2	0	0	0	1	0	0	5
Dyssynchronous	5	0	1	1	0	2	0	0	9
Hypersecretory	0	0	1	0	0	1	0	0	2
SSPN	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Total (%)	57 22.7	34 13.5	42 16.7	12 4.8	6 2.4	45 17.9	49 19.5	6 2.4	251 100.0

A: metrorrhagia B: Menometrorrhagia C: hypermenorrhoea D: hypomenorrhoea E: oligomenorrhoea F: spotting G: postmenopausal bleeding H: prolonged bleeding Pro.: proliferative Hyper.: hyperplasia

Table 5. Histology of patients with postmenopausal bleeding (n=63)

Histology	Number	Percentage (%)
Proliferative	52	82.54
Atrophic	6	9.52
Normal proliferative	6	9.52
Weakly proliferative	10	15.87
Disordered proliferative	23	36.51
Cystic hyperplasia	5	7.94
Adenomatous hyperplasia	2	3.17
Secretory	11	17.46
Interval	1	1.59
Normal secretory	6	9.52
Decidual reaction	1	1.59
Menstrual	1	1.59
Out of phase	0	0.00
Underdeveloped	1	1.59
Dyssynchronous	1	1.59
Hypersecretory	0	0.00
SSPN	0	0.00
Total	63	100.00

비기에서 관찰되었다. 특히 44에는 장애성증식기에서 관찰되어 전 비중양성 화생의 50.57%를 차지하였다. 이는 장애성증식기를 보인예의 54.32%로서 장애성증식기에 비중양성 화생이 잘 초래됨을 알 수 있었다. 분비기 중에 화생을 동반한 것으로는 dyssynchronous형이 13예로(14.94%) 가장 많았다. 비 중양성 화생의 대부분은 섬모성 화생과 유두상 화생으로서 각각 34예(39.08%)와 27예(33.33%)였다. Clear cell 화생은 2예에서 관찰이 되었는데 2예 모두 분비기에 속하였다. 점액성화생은 증식형에서 6예 분비형에서 5예가 관찰되었다(Table 7).

7. 기타 자궁 질병과의 관계

기타 자궁질병과의 동반은 29예에서 볼 수 있었는데 그중 자궁근종이 13예로 가장 많았고 특히 12예는 증식형에서 관찰되었다. 자궁선종은 6예에서 동반되어 있었으며 그중 5예는 특히하게도 장애성 증식기에서 나타났다. 자궁내막 용종이 동반되었던 2예도 모두 증식기였다 (Table 7).

Table 6. Incidence of non-neoplastic metaplasia in dysfunctional uterine bleeding (n=87)

Metaplasia Histology	A	B	C	D	E	F	G	Total (%)
Proliferative								64 73.56
Atrophic	0	0	0	0	1	0	0	1 1.15
Weakly proliferative	1	0	0	0	0	0	0	1 1.15
Normal proliferative	3	2	1	0	0	0	0	6 6.90
Disordered proliferative	15	17	5	4	2	0	1	44 50.57
Cystic hyperplasia	6	2	0	0	0	0	0	3 3.45
Secretory								23 26.44
Interval	0	0	1	0	0	0	0	1 1.15
Normal secretory	2	0	0	0	0	1	0	3 3.45
Decidual reaction	0	0	0	0	0	0	0	0 0.00
Menstrual	0	0	0	0	0	0	0	0 0.00
Out of phase	0	0	0	0	0	0	0	0 0.00
Underdeveloped	0	2	0	1	1	0	0	4 4.60
Dyssynchronous	6	1	3	1	0	1	1	13 14.94
Hypersecretory	0	1	0	0	0	0	0	1 1.15
SSPN	0	0	1	0	0	0	0	1 1.15
Total	34	27	11	7	4	2	2	87 100.00

A: tubal B: papillary C: mucinous D: eosinophilic E: hobnall F: clear cell G: squamoid

Table 7. Associated lesion in 29 hysterectomy cases with dysfunctional uterine bleeding (n=29)

Lesion Histology	A	B	C	D	E	Others
Atrophie	1	0	0	0	0	0
Normal proliferative	3	1	1	1	0	0
Disordered proliferative	3	0	0	0	0	* 1
Cystic hyperplasia	3	0	0	0	0	**1
Adenomatous hyperplasia	2	0	0	1	0	0
Normal secretory	0	0	3	0	0	0
Decidual reaction	0	0	0	0	0	0
Dyssynchronous	0	0	0	0	1	1
Total	13	6	5	2	1	2

A: Leiomyoma B: Adenomyosis C: Cervical polyp
D: Endometrial polyp E: Hemorrhagic corpus luteum
*: Thecofibroma **: Hydrosalpinx

Table 8. Endometrial pattern of oral pill or intrauterine device users (n=12)

Contraceptives Histology	Oral pill	IUD	Total
Weakly proliferative	2	4	6
Normal proliferative	1	0	1
Cystic hyperplasia	0	1	1
Normal secretory	1	1	2
Menstrual	0	1	1
Dyssynchronous	0	1	1
Total	4	8	12

8. 경구 피임제 또는 자궁내 장치와의 관계

경구피임제 또는 자궁내장치에 관한 정보를 알 수 있던 경우는 12예 뿐이었으며 그중 6예의 자궁내막은 미약성증식기 소견을 보였고 탈락막 세포, 간질내 괴사 및 염증에 있어서 일치되는 소견을 발견할 수 없었다 (Table 8).

고 찰

이상자궁 출혈은 부인과영역에서 흔히 접하는 질환으로 그 중 종양, 염증, 임신, 외상, 혈액학적 질환등의 기질적원인 없이 기능적 장애로 나타나는 기능장애성출혈이 전체부인과 질환의 5%, 전체 자궁내막소파술의 60%

를 차지한다¹⁾. 또한 Beer는²⁾ 이의 빈도를 전체 부인과 질환의 10~15%로 보고있다. 기능적 원인으로 대부분은 시상하부-뇌하수체-난소축-자궁내막을 연결하는 일련의 내분비장애에 기인한다^{17,21)}. 1980년 Hirschmann은¹⁷⁾은 생리현상은 곧 배란의 존재에 의한 것으로 풀이했고 1924년 Meyer등도¹⁷⁾ 황체와 배란과 생리의 불가분의 관계를 주장하였다. 무배란성 출혈은 Corner가¹⁸⁾ 1927년 처음으로 인간에서도 원숭이와 같이 존재한다고 하였고 그런가 하면 Heape와 Herwelden등은¹⁷⁾ 황체가 없는 원숭이에서 무배란성출혈을 관찰하였고 Hartman등에¹⁹⁾ 의해 정립되었다. 이렇듯 자궁내막 출혈을 epimenorrhoea로 명명하면서 63명중 48명에서 관찰하여 기능성자궁출혈의 가장 많은 원인이라 하였다. Southerland는⁶⁾ 50%에서 배란성 출혈임을 1956년 Miller등은 19%가 무배란성이라는 상이한 통계적 보고가 있었다. 1967년 Arronet와 Arrata는¹¹⁾ 뇌하수체-난소축에 따른 제반사항, 즉 여포성숙, 황체형성, 배란여부를 기초체온, 자궁내막조직생검의 현미경학적 소견, 호르몬 검사, 질도말에 의해 ovulatory, subovulatory, anovulatory의 3군으로 분류하였다. 또한 Levans등²²⁾은 임신횡수와 출혈의 배란성 유무와는 관계가 없고 40대를 전후해 40세 이후에 의의있게 무배란성 출혈이 많다고 보고하였다. 이에 1971년 Bertrand 등⁹⁾은 136명의 기능장애성자궁 출혈환자의 자궁내막 생검에서 개개인마다 다소간의 차이는 있지만 연구시에 28일을 주기로 14일이후에 분비기가 관찰됨을 가정하고 분비기에도 증식형의 자궁내막상을 나타낸 진정한 의미의 무배란성 출혈이 전체의 6%에 불과하다고 하여 기능장애성 출혈의 원인에 무배란성이 반드시 필요조건이 아님을 밝혔다. 더불어 연령의 증가와 무배란성출혈과의 관계는 없다고 하였고 재발빈도와 배란의 여부와도 관계가 없다고 하였다.

이렇듯 시상하부-뇌하수체-난소의 축을 통한 호르몬의 조절은 매우 복잡하고 섬세하고 개개인마다 차이가 많고 조직조건에 주관적인 차이가 있을 뿐더러 임상적으로 호르몬검사나 상세한 정보의 부족등으로 더욱 조직소견만으로 기능장애성출혈의 진단을 내리기에는 어려움이 많다. 1980년 Hadrickson과 Kempson은¹²⁾ 기능장애성 출혈을 자궁출혈양상, 호르몬상태, 자궁내막상에 따른 무배란성주기, 비정상 배란성주기, 정상배란성주기, 탈락막반응기, 정상생리기로 분류하였다. 무배란성

주기에는 위축성, 미약성증식기, 정상증식기, 장애성증식기, 과다증식증으로 분류하였는데 위축성은 단층의 편평상피세포와 섬모세포는 보여도 특별한 세포질의 발달은 없고 세포분열은 거의 안보이며, 미약성증식기는 약간의 증축화가 보이지만 대개가 단층의 원추형세포로 특징적인 'pencil' 양을 나타내고 거의 세포분열은 보이지 않는다. 이는 갱년기나 폐경기에서 주로 보이나 기저층, 하부 자궁분절에서도 관찰이 된다. 또 이는 선과 간질의 비율의 감소와 낭포성, 선성의 형태를 취하는 것을 특징으로 하며 주로 hypomenorrhea를 나타낸다. 장애성증식기는 상당히 특징적인 소견으로 곳에 따라 선상피가 다르며 대개의 조직이 확장된 혈관에 혈전과 함께 조각나 있다. 또한 낭포성이나 심한 출아현상을 보이며 선상피는 정상증식기의 상피로 되어있고 부위마다 형태가 다양하며 선과 간질의 비율도 부위마다 차이가 있다. 이와 이형성이 없는 과다증식증의 구별은 자궁내막의 용적이 폐경전에 12 cc, 폐경후 8 cc미만으로 되어 있고 주로 외인성 estrogen을 투여하는 여성에서 자주 본다.

자궁내막의 과다증식증은 비교적 선/간질의 비가 일정하게 증가되어있고 중등도 이상의 선형상의 증식과 밀집을 보이며 낭포성과 선성으로 구분을 하였다. 비정상 배란성주기는 out-of phase, underdeveloped, dyssynchronous, hypersecretory, secretory change superimposed on abnormal nonsecretory pattern (SSPN)으로 분류하였다. Out-of-phase라 함은 임상적인 배란일보다 형태학적인 판정이 2일 이상 늦어질 때를 말한다. Dyssynchronous형은 대개는 분비형의 선형을 보이나 곳에 따라 증식형이나 생리형을 포함하는 경우이다. Underdeveloped형은 간질조직에 비해 선증식이 따라가지 못하는 경우로 분비기임에도 interval형을 보인다든지 전탈락막현상을 보이는 간질내에 나선형의 선형 구조나 내강내에 분비물질이 거의 없는 경우이다. Hypersecretory 형은 탈락막현상과 함께 Arias-Stella 현상이 있을 수도 없을 수도 있는 것으로 임신이 배제되는 경우에는 외인성, 내인성 progesteron이 항진되어 있는 경우이다. 또한 특이한 형태로서 SSPN이 있는데 장애성증식기나 과다증식증의 자궁내막에 외인성 progesteron 영향으로 초기분비기의 형상을 나타낸다. 황체기 이상으로 출혈이 되는 경우에 황체기결여와 부정박리 (Irregular shedding)가 있다. 황체기결여는 progesteron의 결핍으로 온다고 생각한다. Jones는^{23,24)} 황체

의 발달에 필수요건인 적절한 여포호르몬(FSH), 적절한 황체호르몬의 surge, 여포의 과립막세포의 황체호르몬에 대한 반응 능력, 미배란여포에서의 steroid 분비기능이나 황체가 형성된 후 이의 유지를 위한 최소한의 황체호르몬의 농도중 어느 한부위에서 이상이 있으면 progesteron이 감소하여 생긴다고 한다. 이때는 과다월경현상을 보이며 형태학적으로 out-of-phase나 dyssynchronous형이 보인다. 특히 이때의 dyssynchronous형은 선과 간질의 비정형이나 선과 간질은 서로 정형을 나타내도 곳에 따라 발달정도가 상당히 차이가 나는 경우를 말한다. 부정박리현상은 Holmstrom이²⁵⁾ 처음으로 보고한 주기적인 과다월경으로 40~50세의 prolonged menstruation을 보이는 환자에서 주로 관찰할 수 있고 이 기원에 대해 그는 장기간의 동요를 일으키는 황체의 progesteron 분비로 뇌하수체의 FSH가 감소하여 여포 발달, estrogen의 분비가 지연이 되어 자궁내막의 재생에 궁극적인 지연이 나타난다고 하였다. 이는 조직학적으로 말기분비기, 생리기, 재생기의 혼합형을 보이며 이때의 분비기의 선형은 불규칙한 별모양을 보이며 분비물질은 모두 소모된 상태이고 재생기의 선형은 초기증식기와 동일하고 간질은 대개 축화되고 밀집양을 보인다²⁶⁻²⁸⁾.

이러한 조직학적 특징하게 임상적으로 전 생리일, 생리의 기간, 양, 다른병과의 동반여부등을 결부시켜 조사한 바 앞에서도 언급했던 기능자궁성출혈의 경우 무배란성출혈의 빈도가 여러 학자의 보고마다 다양했으나 본 연구에서는 고등(1983)의¹⁰⁾ 경우처럼 무배란성출혈은 54.57%, 배란성출혈은 32.69%로 무배란성출혈이 월등히 많았다. 연령별 분포는 대개의 이상기능성 자궁출혈은 생식연령을 전하여 많다고 알려져있어 특히 약 50%가 45세 이후에 발생하며 20%는 성장기에서 나머지 30%는 가임연령에서 발생한다^{12,29)} 본 연구에 있어서는 40세 이후가 전체의 58.84%이었고 사춘기연령은 본 연구에서 해당되는 예가 없었다. 또한 40세를 경계로 40세 이후에서 무배란성출혈이 143예로 60세의 배란성출혈에 비해 월등히 많았으나 40세 이전에서는 무배란성출혈과 배란성출혈간에 큰 차이가 없었다. 이는 Levans의²²⁾ 보고처럼 40세 이후에 무배란성 출혈이 많다는 데 일치하고 있다. 또한 Aksel의³⁰⁾ 보고와 같이 폐경기를 전후해서는 난소기능부전에 의한 출혈의 가능성이 있다는 것을 시사해준다. 폐경기환자 63명을 조사한 결과 장애성

증식기가 23예로 36. 51%를 차지하여 가장 많았으며 다음으로 위축성과 미약성증식기가 각기 6예씩으로 많았고 (9. 52%) 낭포성과다증식증은 5예, 선상과다증식증은 2예로 모두 7예에서 관찰이 되었다(11. 11%). 이는 무배란성출혈기에 해당하는 폐경기환자에 있어 장애성증식기가 무배란성증식기와 잘 동반되는 것을 감안하면 쉽게 납득이 가지만 현재까지 폐경기환자에 있어 가장 흔한 원인이 자궁내막암, 위축성내막임을 보면 다소 의외의 결과라 할 수 있다^{31,32)}. 출혈의 양상은 Sutherland⁶⁾와 Novak⁷⁾ 등의 주장처럼 내막소견과 출혈과의 관계는 일관성있는 관계가 없다하였으나 위축성이나 장애성증식기때는 대개 hypomenorrhea를 보이고¹²⁾ 일반적으로 증식형출혈에서는 metrorrhagia, 분비형에서는 menorrhagia가 많으며³³⁾ 증식형과 분비형의 혼재형에서는 menorrhagia가 많다고³³⁾ 알려져 왔다. 본 연구에서는 menorrhagia가 57예로 가장 많았고(22. 71%) 증식형에서는 postmenopausal bleeding, metrorrhagia, spotting의 순으로 많았고 분비형에서는 metrorrhagia, spotting, menorrhagia의 순으로 많았다. 또한 위축성과 장애성증식기에서 폐경기 출혈이 많았고 선상과다증식증에서는 menometrorrhagia가 특히 많았다. 또한 dyssynchronous 형에서는 전체 9예중 5예 (55. 56%)가 metrorrhagia로 많고 menorrhagia는 1예에 불과해 Mazer 등의 보고와는³³⁾ 다소 차이가 있었다.

자궁내막의 비종양화생에는 상피에서 발생하는 것중에 squamous, morule, (squamoid), papillary, ciliated (tubal), mucinous, eosinophilic, hobnail, clear cell 화생이 있다. 그 기원은 현재 미분화성자궁내막 상피세포가 여러 다양한 müllerian 계열로 분화하는 과정으로 설명되며^{14,15)} 그 의의는 주로 외인성 estrogen을 투여받는 폐경기여성에서 많이 발견되는 점과 아울러 내막암과의 관계가 없다고 한다¹²⁾. 상피화생(morule)은 편평화생과는 달리 각화나 세포간교가 없고 자궁내막암에서 잘 동반이 된다. 유두상화생은 합포체를 형성하고 다핵성염증세포가 같이 관찰된다. 이는 conjugated estrogen을 투여하는 경우와 내막염시 잘 관찰이 된다. 섬모성화생은 난관의 상피세포인 섬모성세포, 장막세포, 마개세포(peg cell)로구성되는데 섬모성세포는 선강내 총막을 형성, 교를 형성하기도 한다. 그리고 핵의 균일성, molding의 부재, 핵주변부의 윤륜(perinuclear halo),

세포분열의 미약등의 특징이 있다³⁴⁾. 점액성화생은 기저부에 단층으로 원주형세포가 PAS 염색에 양성인 세포질을 갖고 낭성 혹은 발아현상을 나타내며 이는 다른 화생과 가장 많이 동반되는 것으로 알려져있고 폐경기여성에서 많다.

호산구성화생은 많은 사립체때문에 붉게 염색되며 섬모가 없고 단층인것이 특징이다. Hobnail화생은 단층의 풍부한 투명한 세포질을 함유하면서 선상내로 튀어나오는 특징이 있다. 투명세포화생은 당원을 함유하고 있어 세포질이 투명하게 보이며 주로 hypersecretory 형에서 자주 보인다. 본 예에서 Handrickson과 Kempson의 분류에 의한 자궁내막조직과 각 화생을 관련지어 보았을 때 대부분의 화생은 증식형내막 소견에서 주로 관찰이 되었고 (73. 56%) 각 화생중에는 섬모성 화생이 전 87예중 34예로(39. 08%) 가장 많았고 다음으로 유두상화생이 27예로(31. 03%) 많았다. 내막의 유형별로는 이상증식기에서 44예로 전예의 50. 57%를 차지, 가장 많은 빈도 수를 보였다. 이는 전체 이상증식형 81예로 54. 32%에 해당하며 또 분비기의 내막에서는 Dyssynchronous 형이 13예로(14. 94%) 가장 많은 것을 알 수 있었다. 이것은 아마도 외인성 Estrogen을 투여받은 폐경기환자에서 비종양성 화생이 많은 것이 알려져 있고 더구나 폐경기환자의 가장 많은 유형이 이상증식증이 밝혀져 가장 많은 상관관계를 보이지 않았나 간주된다. 더구나 정상증식형이나 정상분비기에서는 전 화생중 각기 6. 90%와 3. 45%의 낮은 비율을 나타내고 각유형의 표출빈도도 4. 03%, 4. 61%로 상당히 드물었다.

폐경기환자에서 비교적 많았던 내막과다증식형에서는 그 표출빈도가 44. 44%로 비교적 높았다. 외인성 Estrogen의 투여력의 임상기특이 없어서 정확한 상관관계는 알 수 없었지만 비종양성화생과 이상증식형 또는 dyssynchronous형이 동반되었을 때는 아마도 임상적으로 외인성 estrogen을 투여받았을 가능성을 높이지사해 준다. 임상적으로 경구피임제와 자궁내장치의 기록이 있었던 12예에서 특이한 상관관계는 찾을 수 없었다. 단지 위축성의 소견을 보인 예가 다소 많았으나 그 의의는 찾을 수 없었다. 또한 30예의 자궁절제술을 받은 경우에 자궁근종이 13예, 자궁선종이 6예로 많았고 이때 증식형을 보인 이가 12예, 5예로 의의있게 동반율이 높았다. 이는 Jeffocate³⁵⁾와 Nedoss의⁹⁾ 분비기의 증거가 있을 시 기질적 병변이 동반되어 실제 무배란성 자궁출혈은

거의 없다고 주장한 사실에 크게 차이가 있고 오히려 본 연구에서는 대부분의 기능성자궁출혈이 무배란성이고 또한 기질적인 병변도 증식기의 소견에서 더욱 많이 관찰이 되었다.

기능성자궁출혈은 조직학적인 진단으로 해결하는 것이 아니고 임상적인 상세한 도움과 기질적인 병변의 가능성의 배제후에 내려지며 또 한 생검의 장소도 하부자궁분절이나 자궁내막의 기저부같은 내인성 호르몬의 영향을 받지 않는 곳인지를 확인해야만하고 아울러 임신, 유산 후의 가능성이나 외인성호르몬의 투여후에 오는 금단출혈등을 전부 고려한 후에 분류를 해야 할 것으로 생각된다.

결 론

기능 장애성 자궁출혈 447예를 Handrickson과 Kempson식 분류에 따라 재 분류를 하고 비종양성화생과의 관계등을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 447예의 이상자궁출혈중 증식형이 293예(65.55%)로 분비형보다 많았으며 그중 144예(32.12%)가 비정상적 증식기였다. 비정상적 증식기의 대부분은 장애성증식기(18.12%)와 내막과다증식기(6.04%)였다. 분비형 양상을 보인것은 154예(34.54%)였으며 그중 50예가 비정상적 분비기였다. 비정상적 분비기를 보인 예의 대부분은 dys-synchronous형(4.70%)과 underdeveloped형(3.58%)이었다.

2) 임상기록을 참고할 수 있었던 361예중 무배란성 출혈은 197예로 54.57%이며 배란성출혈(32.69%)에 비해 많았다.

3) 비종양성 화생은 모두 87예에서 관찰이 되었는데 그중 섬모화생과 유두상화생이 각각 34예 및 27예로 가장 많았다. 비종양성화생 87예중 64예(73.56%)는 증식기에서 관찰되었으며 그중에서도 장애성증식기때 가장 많아 전체화생중 50.57%(44예)는 차지 하였고 이는 장애성증식기를 보인 81예중 54.32%에 해당하였다.

4) 폐경기 환자로서 기능장애성 자궁출혈을 보였던 63예중 52예(82.54%)는 증식기의 내막소견을 보였고 그중 장애성증식기가 23예(36.51%)로 가장 많았다.

참 고 문 헌

1) Kistner RW: *Gynecology; Principles and practice.*

Year Book Medical Publisher, Chicago, 1964

2) Beer AE: *Differential diagnosis and clinical analysis of dysfunctional uterine bleeding. Clin Obstet Gynecol 13:434, 1970*

3) Beacham DW, Beacham MD: *In Crosen's synopsis of Gynecology, ed 7th, CV Mosby Co. Saint Louis, 1979*

4) Mazer C, Israel SL, Kacher S: *Pseudomenstruation in the human female. Surg Obstet Gynecol 65:30, 1937*

5) Benson RC, Miller JN: *Surgical curettage; its value in abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol 8:523, 1956*

6) Sutherland AM: *Histology of endometrium in organic uterine hemorrhage. Lancet 2:742, 1950*

7) Novak ER: *Novak's textbook of gynecology. 7th ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1965*

8) Jeffocate TNA: *Principles of Gynecology. 3rd ed. Butterworth and Co, London, 1947*

9) Nedoss BR: *Dysfunctional uteuine bleeding: relation of endometrial histology to outcme. Am J Obstet Gynecol 109:103, 1971*

10) 고영혜, 박찬일, 최인준, 이유복 : 이상자궁출혈환자 자궁내막의 형태학적 연구 —특히 기능 장애성 출혈에 대하여— 대한 병리학회지 17:1, 1983

11) Arronet GH, Arrata WSM: *Dysfunctional uterine bleeding; A classification. Obstet Gynecol 29:96, 1967*

12) Handrickson MR, Kempson RL: *Surgical pathology of the uterine corpus, volume 12 in the series Major progms in pathology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1980*

13) 송찬호, 황동훈, 박현모, 황익하 : 기능성 자궁출혈에 관한 연구, 중앙의학36:6, 1978

14) Lauchlan SC: *Conceptual unity of the müllerian tumor group. Cancer 22:601, 1968 (Histologic review of müllerian neoplasia prompted by a consideration of 22 malignant müllerian neoplasms)*

15) Lauchlan SC: *The secondary müllerian systm. Obstet Gynecol Surv 27:133, 1972 (A review of serous, mucinous and endometrioid lesions arising from the ovary and pelvic peritoneum)*

16) Lane ME, Dacales C, Sobrero AJ, Ober WB: *Squamous metaplasia of the endometrium in women with an intrauterine contraceptive device: Follow up study. Am J Obstet Gynecol 119:693, 1974*

17) Wong ASH, Engle ET, Buxton CL: *Anovulatory menstruation in women. Am J Obstet Gynecol*

- 60(4):790, 1950
- 18) **Corner GW**: *The relation between menstruation and ovulation in the monkey.* JAMA 89:1838, 1937
 - 19) **Cartman CH**: *Contributions to embryology.* 134, Carnegie Institution of Washington, Pub. 23:1, 1932
 - 20) **Mazer C, Zieserman AJ**: *Pseudomenstruation in the human female* 18:332, 1932
 - 21) **Israël SL, Mishell DR, Labudovich M**: *Mechanisms of normal and dysfunctional uterine bleeding.* Clin Obstet Gynecol 13:386, 1970
 - 22) **Levan AB, Szanto PB**: *The frequency of anovulatory menstruation as determined by endometrial biopsy.* Am J Obstet Gynecol 13: 386, 1970
 - 23) **Jones GS**: *Luteal phase insufficiency.* Clin Obstet Gynecol 16:255, 1973
 - 24) **Jones GS**: *Luteal phase defects.* In Behrman SJ and Kistner RW: *Progress in infertility.* 2nd ed. Boston, Little, Brown (Summary of these problems by a long-time worker in the area), 1975, p 299
 - 25) **Hormstrom EH, McLennan CE**: *Menorrhagia associated with irregular shedding of the endometrium.* Am J Obstet Gynecol 53:727, 1947
 - 26) **Mckelvey JL, Samuels ST**: *Irregular shedding of the endometrium.* Am J Obstet Gynecol 53:627, 1947
 - 27) **McLennan CE**: *Current concepts of prolonged or irregular endometrial shedding.* Am J Obstet Gynecol 64:988, 1952
 - 28) **Sinykin MB, Goodlin RC, Barr MM**: *Irregular shedding of the endometrium.* Am J Obstet Gynecol 71:9900, 1955
 - 29) **Povey WG**: *Abnormal uterine bleeding at puberty and climacteric.* Clin Obstet Gynecol 13:474, 1970
 - 30) **Aksel S, Jones GS**: *Etiology and treatment of dysfunctional uterine bleeding.* Obstet Gynecol 44:1, 1974
 - 31) **Pacheco JC, Kempers SD**: *Etiology of postmenopausal bleeding.* Obstet Gynecol 32:40, 1968
 - 32) **Meyer WC, Malkasian GD, Docderty MD**: *Postmenopausal bleeding from atrophic endometrium.* Obstet Gynecol 38:731, 1971
 - 33) **Israël SL, Mazer C**: *Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility,* 5th ed. Paul B. Hoeber, Inc, New York, 1959
 - 34) **Fleming S, Tweeddale DN, Roddick JW**: *Ciliated endometrial cells.* Am J Obstet Gynecol 102:189, 1968
 - 35) **Jeffocate TNA**: *A pathological significance of*

adenomyosis. J Obstet Gynecol Brit Emp 41:684, 1934

— Abstract —

Clinicopathologic Study of the Endometrium of Dysfunctional Uterine Bleeding

Nam Hoon Cho, M.D., Chanil Park, M.D.
and In Joon Choi, M.D.

Department of pathology, Yonsei University
College of Medicine

One of the most common symptoms in gynecologic disorders is an abnormal uterine bleeding, of which dysfunctional uterine bleeding (DUB) is frequently encountered. DUB is defined as an endocrinologic imbalance of the axis of hypothalamus-pituitary-ovary-endometrium without organic diseases such as a neoplasm, an inflammation, a pregnancy, a trauma. Although the correct diagnosis of DUB depends on various assessments such as a menstrual cycle, basal body temperature, endocrine assay, vaginal cytology and endometrial histology, in many circumstances pathologists have only the endometrial histology with trivial clinical information to make a diagnosis. Therefore, the present study was aimed at assessing the pattern of the endometrium as precisely as possible. The histologic pattern was classified according to the Handrickson and Kempson classification (1980). The authors also attempted to correlate the non-neoplastic metaplasia with the endometrial histology.

The material consisted of 447 cases of endometrial curettage specimens diagnosed clinically as DUB during recent 4 years. The histologic examination was carried out through the routine formalin fixed-paraffin embedding method, followed by hematoxylin-eosin staining in routine and other special staining as required.

The following results were obtained;

1) The pattern of the endometrium in DUB was predominantly the proliferative type (239 cases, 65.55%). Of these 239 cases, 144 were of the abnormal proliferative phase, and particularly most were the disordered proliferative phase. The remaining 154 cases (34.45%) were found to have secretory endometrium, of which 50 cases belonged to the abnormal secretory type. Most of the cases showing abnormal secretory patterns appeared dyssynchronous or underdeveloped.

2) Of the 361 patients with DUB for whom the clinical records were available, 197 (54.57%) were non-ovulatory and 118 (32.69%) were ovulatory.

3) Non-neoplastic metaplasia was found in 87 cases, of which ciliated and papillary types were most common. The endometrium was of the proliferative phase in 73.56 % of the cases with metaplasia, and the disordered proliferative pattern showed a particular correlation with the metaplasia (44 cases).

4) Among 63 postmenopausal DUB patients, 52 (82.53 %) appeared to have the proliferative endometrium, and in particular 23 (36.51%) had the disordered proliferative endometrium.

Key Words: Dysfunctional uterine bleeding, Disordered proliferative phase, Non-neoplastic metaplasia, Dys-synchronous, Post-menopausal bleeding