대한병리학회지 1995; 29: 33~39

자궁외 임신과 자궁내 임신시 자궁내막의 병리학적 및 면역조직화학적 소견

제일병원, 서울기독병원*, 차병원** 해부병리과 및
연세대학교 의과대학 병리학교실***

김의정 · 홍순원* · 김규래 · 박찬일*****

Histological and Immunohistochemical Findings of the Endometrium in Ectopic and Intrauterine Pregnancy

Yee Jeong Kim, M.D., **Soon Won Hong,** M.D.*, **Kyu Rae Kim,** M.D.** and **Chanil Park,** M.D.***

Department of Pathology, Cheil General Hospital, Seoul Christian Hospital, Cha Women's Hospital** and Yonsei University College of Medicine****

We reviewed histological and immunohistochemical findings of the endometrium in 28 cases of ectopic pregnancy and 11 cases of intrauterine pregnancy without chorionic villi or syncytiotrophoblast.

1) Twenty cases(71.4%) of ectopic pregnancy revealed gestational patterns and 8 cases(28.6%) showed non-gestational patterns, which were menstrual phase in 3 cases, proliferative phase in 1 case, early secretory phase in 3 cases and mid secretory phase in 3 cases, respectively. Implantation sites were present in 36.4% of intrauterine pregnancy.

2) Endometrial spiral arterioles tend to be more prominent with frequent intimal proliferation and thickening of the wall in intrauterine pregnancy than in ectopic pregnancy although it was not statistically significant($p=0.271$).

3) Deposition of fibrinoid material in the endometrium was present in 72.7% of intrauterine pregnancy and 25% of ectopic pregnancy. Thrombosis was present in 72.7% of intrauterine pregnancy and 5% of ectopic pregnancy. Hyalinized vessels were also present in 90.9% of intrauterine pregnancy and 20% of ectopic pregnancy. These were statistically significant($p=0.0002$, 0.0209 and 0.0004), but not diagnostic.

4) On immunohistochemical study for intrauterine pregnancy, the rates of positive reaction to human placental lactogen, cytokeratin and human chorionic gonadotropin were 45.5%, 45.5% and 9%, respectively. We concluded that HPL and cytokeratin are reliable and sensitive markers for implantation site. **(Korean J Pathol 1995; 29: 33~39)**

Key Words: Ectopic pregnancy, Intrauterine pregnancy, Endometrial curetting, Implantation site, Human placental lactogen, Cytokeratin

서 론

자궁외 임신은 최근 경질 초음파의 높은 해상력과 민감도가 높은 β-human chorionic gonadotropin (HCG)의 측정법 등에 의해 조기 임상진단에 많은 발전을 보였으나[1,2] 임신초기에 질출혈을 보이는 환자에서 자궁내 임신과 자궁외 임신의 자궁내막의 조직학적 조기 감별은 아직도 어려운 문제로 남아있다. 환자가 임신을 지속하기를 원하지 않거나 임신의 위치가 확실하지 않을때 자주 자궁 내막소파술을 시행한다[9]. 특히 임신반응 검사가 양성이며 자궁내막 생검 조직에서 탈락막 및 과분비성 자궁내막을 보이나 융모 또는 합포체 영양모 세포가 없으면 자궁외 임신의 가능성을 제

접 수:1994년 3월 22일, 게재승인:1994년 9월 9일
주 소:서울시 중구 묵정동 1-23번지, 우편번호 100-380
제일병원 조직병리과, 김의정
†본 연구는 연세의대 병리학교실 동문회 연구비로 이루어진 것입니다.

안할 수 있다[1]. 그러나 자궁내 임신이 유산된 경우에도 31~50%에서는 융모가 관찰되지 않으므로[2], Kurman 등[4]에 의해 기술된 중간형 영양모세포가 탈락막 및 탈락막 혈관을 침윤하여 형성한 태반 착상부가 관찰되면 진정한 자궁내 임신의 증거로 생각할 수 있다. 이러한 소견은 합포체성 자궁내막염(syncytial endometritis), 태반 착상부반응(placental site reaction) 등으로 기술되고 있으며, 중간형 영양모세포는 형태학적으로 탈락막 세포와 구분이 어려운 경우가 많아서[1] 면역조직화학적 염색으로 구분에 도움을 받을 수 있다[2,5]. 이러한 표지자로는 human placental lactogen(HPL)과 cytokeratin이 가장 민감도가 높은 것으로 보고되고 있다[1,2,5~7]. 또한 초기·임신시 자궁내막 나선동맥의 혈관확장, 내피세포의 증식 및 혈관벽 비후가 자궁내 임신을 진단하는데 도움을 준다는 보고도 있다[4,8,9].

저자들은 자궁외 임신 환자 중 수술과 동시에, 혹은 그에 앞서 질출혈 때문에 소파수술을 시행하였던 28예의 자궁내막 소견을, 자궁내 임신 환자 중 소파물에서 융모나 융모성 영양모세포가 존재하지 않는 경우의 조직학적 및 면역조직화학적 염색 소견을 비교하여 조직검색에서 감별진단에 도움이 되는 소견을 찾아보고, 가장 좋은 면역조직화학적 표지자가 무엇인지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

자궁외 임신으로 확인된 28명의 환자로 부터, 난관 혹은 난소 절제수술과 동시에 혹은 그에 앞서 소파수술을 통해 얻은 자궁내막과, 임신 반응검사가 양성이면서 초음파에서 자궁내 임신으로 진단된 환자 중 소파물에 융모나 합포체 영양모세포가 발견되지 않았던 11명의 환자의 자궁내막을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 광학현미경적 검색: 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매된 조직을 4 μm두께로 박절하여 통상적인 Hematoxylin-eosin(H-E)염색을 시행하여 다음과 같은 사항들을 검색하였다. 탈락막 형성의 정도, 탈락막 나선 동맥의 두께, 혈관벽의 유리질화, 섬유화 및 혈전형성 여부를 검색하고, Arias-Stella(A-S) 반응의 정도, 염증의 정도 및 섬유소양 물질의 침착여부 및 태반 착상부가 있는 지를 관찰하였다.

자궁외 임신과 자궁내 임신 환자의 탈락막 혈관의 두께는 Lichtig 등[9]의 기준에 따라, 정상 세동맥을 0점, 경미한 내피세포 증식을 1점, 현저한 혈관의 두께 증가로 내강 대 벽의 비율이 2:1에서 1:1인 경우나 한쪽으로 치우친 내피세포 증식이나 내피 거품세포화를 2점으로, 그리고 심한 내피세포의 거품화와 평활근 증식으로 인한 심한 내강의 감소가 보일때를 3점으로 하였다(Fig. 1). A-S 반응의 정도도 역시 Lichtig 등[9]의 기준에 따라 3등급으로 분류하여, A-S반응을 보이지 않는 경우를 0점, 경미한 핵의 과염색성과 상피세포의 세포질에 중등도의 점액분비 증가를 보이는 경우를 1점, 핵의 과염색성과 세포질의 점액성 팽창이 더 자주, 더 현저히 관찰되면 2점, 핵의 과염색성이 심해져서 이형성과 같이 보이고 상피세포의 세포질의 점액

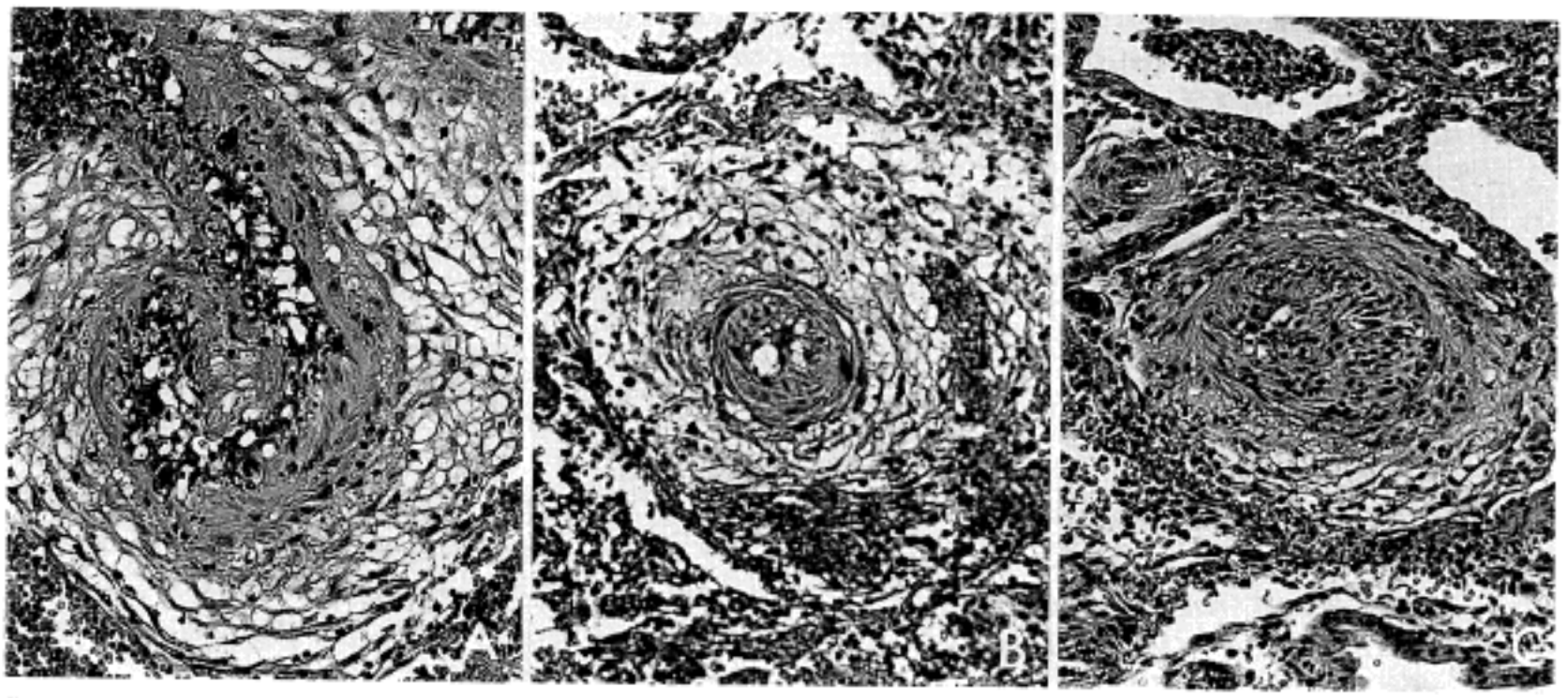

Fig. 1. Endometrial spiral arterioles. A. Grade 1, intimal proliferation. B. Grade 2, eccentric intimal proliferation. C. Grade 3, severe luminal reduction resulting from more prominent intimal proliferation.

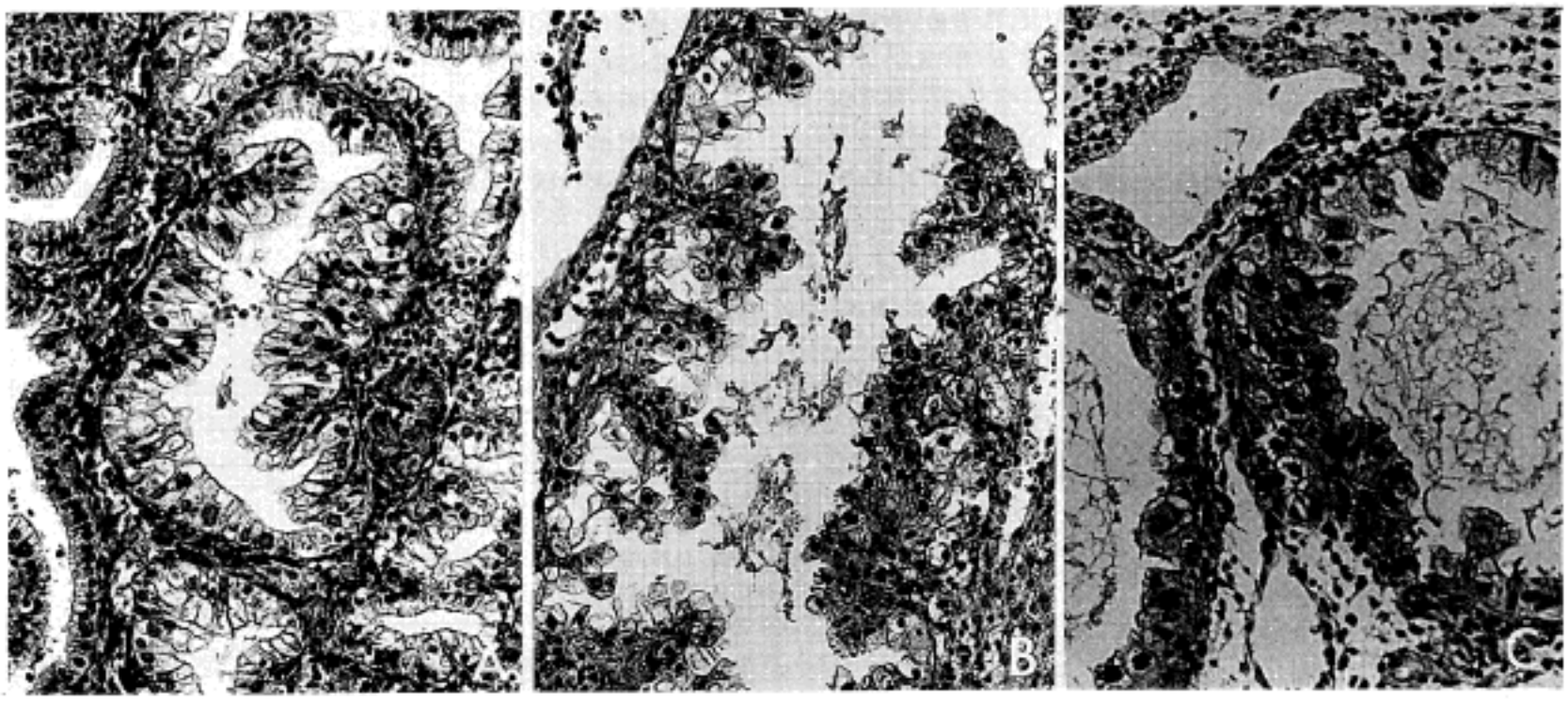

Fig. 2. Endometrial glands showing Arias-Stella reaction. A. Grade 1, moderate increase of mucous secretion. B. Grade 2, frequent nuclear hyperchromasia and mucous distension of cytoplasm. C. Grade 3, nuclear hyperchromasia resembling dysplasia and mucous hypersecretion of cytoplasm.

과분비성을 보이면 3점으로 하였다(Fig. 2).

2) 면역조직화학적 검색: 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매된 조직을 4 μm 두께로 박절한 슬라이드에 대하여 면역조직화학적 검색을 실시하였다. Cytokeratin(AE1/AE3, Dako corporation, carpinteria, CA, USA, 1 : 40), HCG(Dako corporation, carpinteria, CA, USA, 1 : 200). HPL (Dako corporation, carpinteria, CA, USA, 1 : 400)에 대한 1차 항체를 사용하였으며, LSAB(labelled streptavidin biotin) kit(Dako corporation, carpinteria, CA, USA)로 반응시킨 후 AEC (amino-ethyl carbazole, Biomeda, CA, USA)로 발색한 후 염색의 정도 및 분포를 비교하였다.

3) 통계학적 검색: 통계학적 검색은 PC-SAS 0.04 (SAS Institute Inc. 1987)로 시행하였다. 나선동맥의 혈관벽 비후와 A-S 반응의 정도를 등급화한 것은 Mantel Haenszel chi-square (Ridit score)로, 그 외 조직학적 소견의 존재 유무는 Fisher's exact test로 검색하였다.

결 과

1. 광학 현미경적 소견

1) 자궁외 임신 28예는 각각 난소 임신 2예(7.1%), 난관 임신 26예(92.9%)였다. 자궁외 임신 28예의 자궁내막 가운데 20예(71.4%)가 임신성 자궁내막 소견을 보였으며 8예는 비임신성 자궁내막 소견을 보였고 각각 분비기 6예, 월경기 1예, 증식기 1예 씩이었다 (Table 1).

Table 1. Endometrial phases in ectopic pregnancy(n =28)

Gestational pattern			20(71.4%)
Non-gestational pattern			8(28.6%)
Secretory phase		6	
early	3		
mid	3		
Menstrual phase		1	
Proliferative phase		1	

2) 탈락막 나선 동맥의 비후 정도를 0점에서 3점까지 등급화했을 때[9] 자궁의 임신의 80%와 자궁내 임신의 100%에서 혈관벽의 비후가 관찰되었으며, 내강이 폐쇄될 정도의 심한 평활근 증식 및 내피세포의 거품세포화는 자궁외 임신의 10%와 자궁내 임신의 36.4%에서 관찰되어, 자궁내 임신에서 혈관 변화가 더 자주 발생하며, 더 현저함을 알 수 있었으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.271$)(Table 2).

3) 자궁외 임신 중 임신성 자궁내막형태를 보이는 20예 모두 A-S반응을 보였으며, 1점이 45%, 2점이 35%, 3점이 20%로 고른 분포를 보였다. 자궁내 임신의 경우에 있어서는 2점과 3점이 각각 36.4%씩으로 자궁외 임신에 비해 더 현저함을 알 수 있었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.262$)(Table 3).

4) 자궁외 임신과 자궁내 임신에 있어서 혈전형성, 혈관염, 혈관벽의 유리질화, 섬유소양 물질, 태반 착상

부의 존재를 비교하였다(Table 4). 혈전형성은 자궁외 임신의 1예(5%)에서 관찰된 반면, 자궁내 임신의 8예(72.7%)에서 관찰되었고, 혈관의 유리질화도 자궁외 임신의 4예(20%)와 자궁내 임신의 10예(90.9%)에서 관찰되었으며, 섬유소양 물질은 자궁외 임신의 5예(25%)와 자궁내 임신의 82예(72.7%)에서 관찰되었다. 이 모든 소견은 자궁내 임신에서 통계적으로 유의하게 많이 관찰되었으며, 특히 혈전 형성 및 혈관벽의 유리질화는 현저한 차이를 보였다. 태반착상부(Fig. 3)는 자궁내 임신의 36.4%에서 관찰되었으나 자궁외 임신에

Table 2. Degree of vascular wall thickening in intrauterine and ectopic pregnancy

	Gestational pattern ectopic pregnancy(n=20)	Intrauterine pregnancy(n=11)
0	4(20%)	0(0.0%)
1	5(25%)	5(45.5%)
2	9(45%)	2(18.2%)
3	2(10%)	4(36.4%)

Mantel-Haenszel chi-square(Ridit score)=1.214, p=0.271

Table 3. Degree of Arias-Stella reaction in ectopic and intrauterine pregnancy

	Ectopic pregnancy(n=20)	Intrauterine pregnancy(n=11)
1	9(45%)	3(27.3%)
2	7(35%)	4(36.4%)
3	4(20%)	4(36.4%)

Mantel-Haenszel chi-square(Ridit score)=1.258, p=262

Table 4. Comparison of histologic findings in ectopic and intrauterine pregnancy

	Ectopic pregnancy(n=20)	Intrauterine pregnancy(n=11)	p*
Thrombosis	1(5%)	8(72.7%)	p<0.01
Vasculitis	2(10%)	5(45.5%)	NS**
Hyalinized vessel	4(20%)	10(90.9%)	p<0.01
Fibrinoid material	5(25%)	8(72.7%)	p<0.01
Implantation site	0(0%)	4(36.4%)	p<0.01

* Fisher's Exact Test
** Statistically not significant

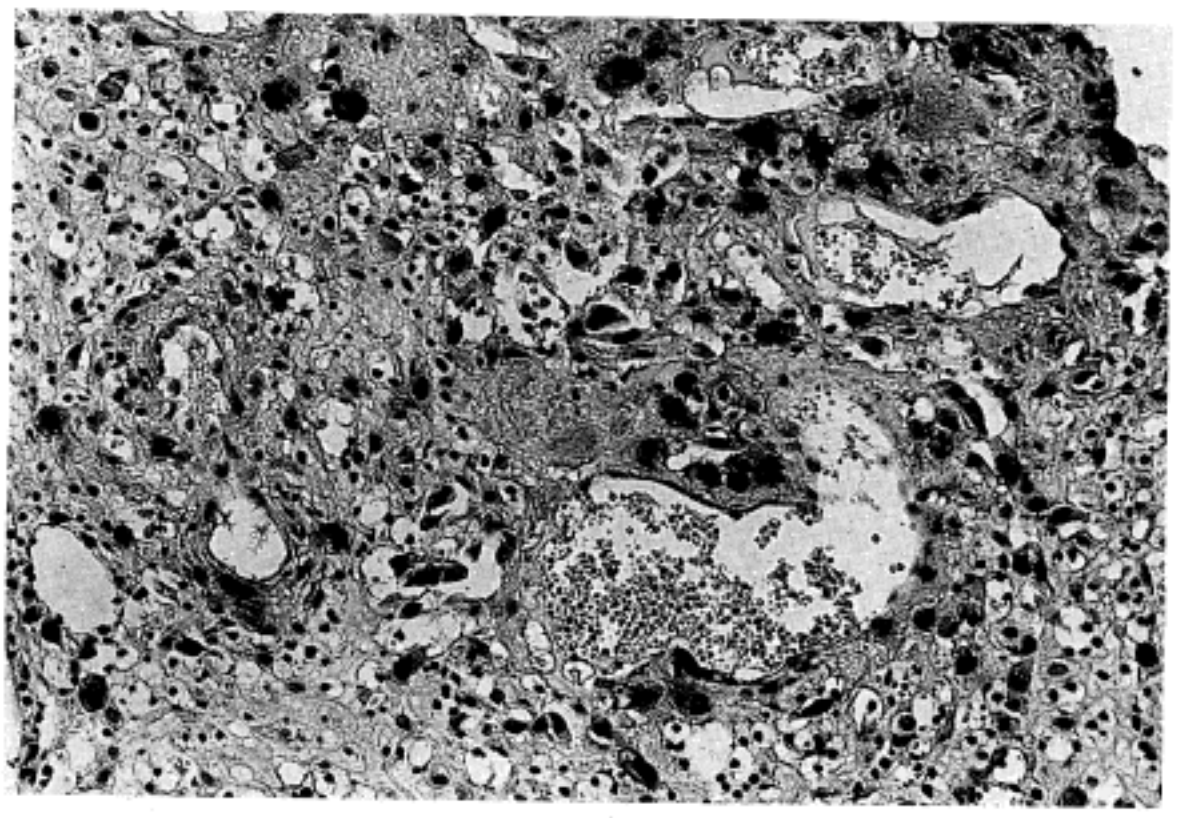

Fig. 3. Implantation site shows variegated appearance resulting from scattered dark-staining intermediate trophoblasts in pale decidua.

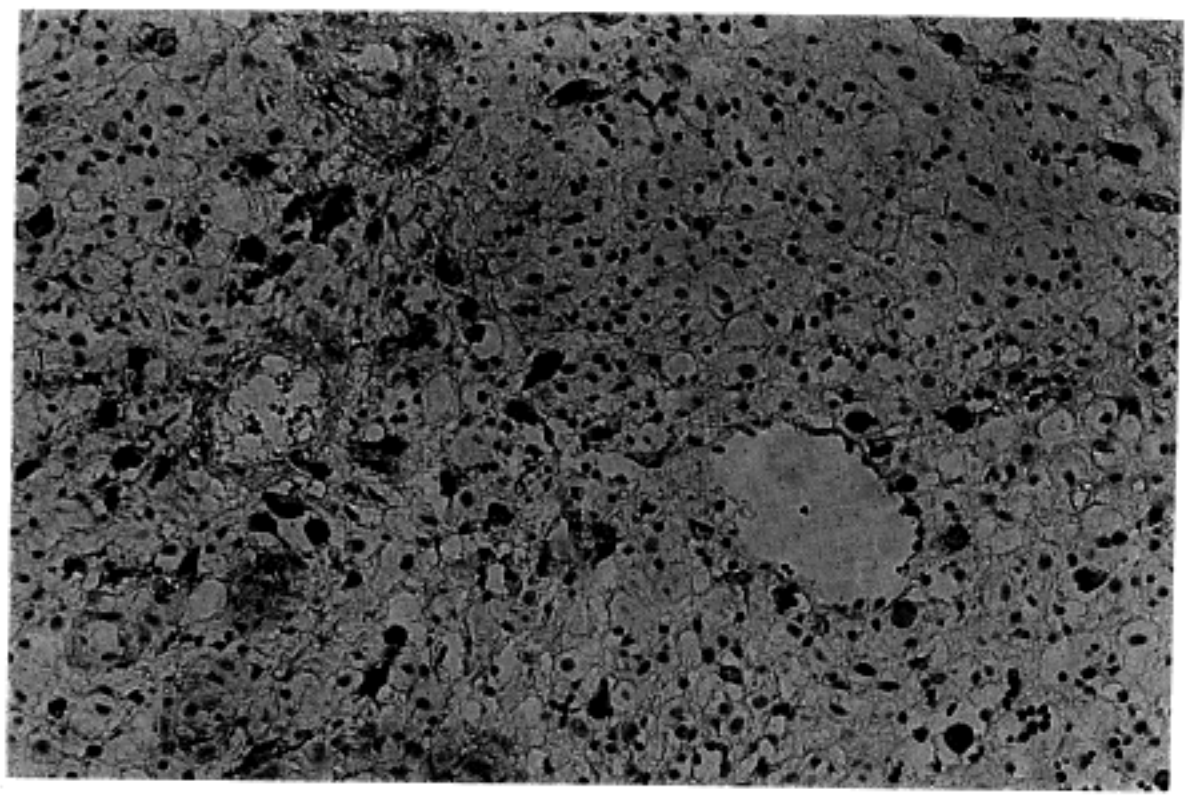

Fig. 4. Human placental lactogen immunostaining shows scattered positive cells(LSAB, AEC).

서는 전혀 관찰되지 않았으므로 매우 진단적인 소견이었다.

2. 면역조직화학적 소견

자궁내 임신의 11예에 대하여 HCG, HPL 및 cytokeratin에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 태반 착상부가 관찰되었던 4예에서는 모두 cytokeratin과 HPL에 대하여 양성 반응을 보이는 중간형 영양모세포가 관찰되었으며(Fig. 4), 조직학적으로 태반 착상부가 관찰되지 않았던 자궁내 임신의 1예에서도 HPL과 cytokeratin에 대하여 동시에 양성 반응을 보이는 세포가 관찰되었다. 따라서 cytokeratin에 대하여 5예(45.5%), HPL에 대하여 5예(45.5%), HCG에 대해는 1예(9.1%)에서만 양성반응을 보이는 세포가 관찰되었다. 자궁외 임신 28예의 자궁 내막에 대해서도 HPL, HCG 및 cytokeratin에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였으나 양성 반응을 보이는 중간형 영양모 세포는 관찰되지 않았고, cytokeratin은 자궁 내막선 및 자궁경관 상피세포에서만 양성반응을 보였다.

고 찰

자궁외 임신에서 자궁내막 변화는 1925년 Novak과 Darner에 의해 처음 기술되었고, 그들은 자궁외 임신의 76% 이상에서 A-S반응이 관찰되므로 자궁외 임신을 예측함에 있어서 자궁 내막 소파생검은 의미가 없다고 하였으나[10] 태반, 태아부, 잘 성숙된 탈락막, 과분비성 내막의 부재, 탈락막 염증 및 탈락막 혈관 확장의 미약성 등이 자궁외 임신을 제안하는 유용한 소견으로 알려지고 있다[11]. 그러나 이러한 소견으로 후향적 검색을 해보면 자궁외 임신을 예측함에 있어서 80~97%의 위양성율을 보이므로 자궁내막 병리검사의 의의는 자궁내 임신의 확인 외에는 의미가 없다고 결론내린 바 있다[11].

본 연구에서 자궁외 임신의 경우 28.6%에서는 비임신성 자궁내막 소견을 보이고, 71.4%만이 임신성 자궁내막 소견을 보여서 이런 경우 임신반응 검사가 양성이라면 자궁외 임신의 가능성을 제안할 수 있을 것으로 사료된다.

O'conner와 Kurman[4]은 자궁의 임신의 경우에는 중간형 영양모세포, 유리질화된 나선동맥 및 섬유소양 물질이 출현하지 않는다고 보고한 반면 유리질화된 혈관이나 섬유소양 물질의 존재는 비진단적이라는 보고도 있다[2]. 본 연구에서는 자궁외 임신의 20%에서 유리질화된 세동맥과, 25%에서 섬유소양 물질이 관찰되었으므로 중간형 영양모세포를 포함하는 태반 착상부만이 진정한 자궁내 임신의 증거임을 알 수 있었다. 영양모세포는 탈락막 및 탈락막 혈관을 침윤하여 태반 착상부를 형성하는데[12] 일반 탈락막과는 달리 크고 짙게 염색되는 세포들이 탈락막의 창백한 배경에 흩어져 있어서 이는 저배율상 얼룩덜룩한 형태를 보여 쉽게 발견된다[5]. 이러한 큰 세포의 핵은 여러개의 깊은 구열을 갖고 있으며, 풍부하고 양염성의 세포질을 갖는다. 대개 태반 착상부의 큰 근육성 혈관 주변에 흔히 분포하는 이런 세포는 multiclefted nuclei라고 기술된 바 있다[5]. 본 연구에서도 4예(36.4%)에서는 H-E 염색 슬라이드 만으로 쉽게 발견되었으며 H-E 염색에서 발견되지 않았던 경우 1예에서 면역조직화학적 염색에서 발견되었다. 이는 영양모세포의 상당한 부분

이 형태학적으로 탈락막과 구분이 어려움을 시사한다[5]. 그러나 태반 착상부가 없었던 7예 중 6예인 85.7%는 면역조직화학적 염색에서도 음성이었으므로, 단순히 H-E염색에서 태반 착상부를 주의깊게 관찰하는 것만으로도 진단에 매우 도움이 됨을 알 수 있다.

중간형 영양모세포를 발견하기 위한 면역학적 표지자로 HCG[1,7], HPL[1,5~7], cytokeratin[1,5,7], placental alkaline phosphatase[1], epithelial membrane antigen[5], pregnancy-specific beta-l-glycoprotein[7] 등이 제안되고 있다. 또한 자궁내 임신에 대해서 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 HCG는 1예(9.1%)에서만 양성반응을 보여 민감도가 낮음을 알 수 있었고, cytokeratin과 HPL은 각각 5예(45.5%)에서 양성반응을 보여 모두 좋은 표지자 임을 알 수 있었으나 cytokeratin은 조각으로 흩어진 상피세포에서 양성 반응을 보일 수 있으므로 특이성이 적을 것으로 생각된다[1]. HPL이 편평상피, 자궁 경관세포, 내막의 내강 분비물에 비특이적 양성반응을 보인다는 보고가 있으나[3] 본 연구에서는 비특이적 염색이 없었으며 간혹 분비물에서 아주 미약한 양성반응을 보이는 경우는 있었으나 판독에 영향을 주지는 않았다.

자궁내막 소파술에서 융모가 나왔더라도 이소성 임신(heterotopic pregnancy)의 확률은 일반적으로 1/30,000명으로 보고되어 있으며[13], 배란유도제나 인공수정 등의 생식기술을 사용하는 경우는 3/100명의 높은 빈도를 보인다[3]. 이러한 경우는 자궁내막의 면역조직화학적 염색을 통한 태반 착상부의 확인이 자궁외 임신을 배제하는데 도움이 되지 않으므로 임상적 고려가 꼭 필요하리라 사료된다[2,6].

초기임신에서 탈락막 나선동맥이 영양모세포와의 상호작용에 의한 형태학적인 확장은 생리학적 변화이며, 임신중독증 환자의 초기 죽상경화증과 유사하여 죽상증(atherosis)으로 표현하다[8,9]. 따라서 특히 심한 혈관변화는 자궁내 임신의 조직학적 표지자로 사용될 수 있다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 자궁외 임신에 비해 자궁내 임신에서 혈관벽의 비후의 정도와 빈도가 더 심한 경향을 나타내었으나, 점수화를 통해서는 통계적인 의의를 찾을 수 없었다. 그 이유는 이 점수 체계가[9] 상당히 주관적이며 임의적이어서, 객관적인 평가가 어렵고, 나선동맥 각각마다 혈관변화의 차이가 있기 때문으로 생각된다. 그 외에 혈전형성, 유리질화된 혈관, 섬유소양 물질, 태반 착상부 등이 자궁내 임신에서 자궁외 임신에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 경향을 보였으나 태반 착상부를 제외하고는 모든 소견들이 자궁외 임신에서도 나타나므로 자궁내 임신의 진단적 가치가 있는 소견은 아니라고 사료되었다.

결 론

저자들은 자궁외 임신 환자 중 수술과 동시에 혹은 그에 앞서 소파수술을 시행하였던 28예와 자궁내 임신 11예의 자궁 내막소견을 비교하여 광학현미경적 차이점을 비교하고, cytokeratin, HCG, HPL을 이용한 면역조직화학적 염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 자궁외 임신 28예(난관 임신 26예, 난소 임신 2예)중 임신성 내막의 소견이 20예(71.4%), 비임신성 내막소견이 8예(28.6%)로 각각 월경기(1예), 증식기(1예), 초기 분비기(3예), 중기 분비기(3예)의 소견을 보였다. 자궁내 임신의 36.4%에서만 태반 착상부 소견이 관찰되었다.

2) 자궁내막 나선동맥의 심한 내피세포 증식과 혈관벽의 비후는 자궁내 임신의 36.4%, 자궁외 임신의 10%에서 나타났다.

3) 혈전형성은 자궁내 임신의 72.7%와 자궁외 임신의 5%에서 관찰되었고, 섬유소양 물질의 침착은 자궁내 임신의 72.7%에서 관찰되었으나, 자궁외 임신에서도 20%에서 관찰되었으며, 유리질화된 혈관은 자궁내 임신의 90.9%와 자궁외 임신의 20%에서 관찰되어, 모두 통계학적으로 유의하였다.

4) 면역조직화학적으로 HPL과 cytokeratin에 각각 45.5%에서 양성반응을 보였고, HCG는 9%에서만 양성 반응을 보였다.

자궁내막 나선동맥의 유리질화, 혈전형성, 섬유소양 물질의 침착 등은 자궁내 임신에서 자궁의 임신에 비해 보다 빈번히 관찰되었으나 진단적 가치가 있는 소견은 되지 못한다고 생각되었으며, 태반 착상부를 확인하기 위한 표지자로는 cytokeratin과 HPL이 유용함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1) Kasper HG, To T, Dinh TV. *Clinical use of immunoperoxidase markers in excluding ectopic gestation. Obstet Gynecol 1991; 78: 433-6.*
2) Sorensen FB, Marcussen N, Daugaard HO, Kristiansen JD, Moller J, Ingerslev HJ. *Immunohistologic demonstration of intermediate trophoblast in the diagnosis of uterine vs. ectopic pregnancy: a retrospective survey and results of a prospective trial. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 463-9.*
3) Cartwright PS. *Diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1991; 18: 19-37.*
4) O'conner DM, Kurman RJ. *Intermediate trophoblast in uterine curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72: 665-70.*
5) Wan SK, Lam PWY, Pau MY, Chan JKC. *Multiclefted nuclei. A helpful feature for identification of intermediate trophoblastic cells in uterine curetting specimens. Am J Surg Pathol 1992; 16:*

1226-32.

6) Heyderman E, Gibbons AR, Rosen SW. *Immunoperoxidase localisation of human placental lactogen: a marker for the placental origin of the giant cells in 'syncytial endometritis' of pregnancy. J Clin Pathol 1981; 34: 303-7.*

7) Daya D, Sabet L. *The use of cytokeratin as a sensitive and reliable marker for trophoblastic tissue. Am J Clin Pathol 1991; 95: 137-41.*

8) Lichtig C, Deutch M, Brandes J. *Vascular changes of endometrium in early pregnancy. Am J Clin Pathol 1984; 81: 702-7.*

9) Lichtig C. Korat A, Deutch M, Brandes JM. *Decidual vascular changes in early pregnancy. Am J Clin Pathol 1988; 90: 284-8.*

10) Ramsey EM, Houston ML, Harris JWS. *Interactions of the trophoblast and maternal tissues in three closely related primate species. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 647-52.*

11) Lichtig C, Deutch M, Brandes J. *Vascular changes of endometrium in early pregnancy. Am J Clin Pathol 1984; 81: 702-7.*

12) Daya D, Sabet L. *The use of cytokeratin as a sensitive and reliable marker for trophoblastic tissue. Am J Clin Pathol 1991; 95: 137-41.*

13) Lichtig C, Deutch M, Brandes JB. *Immunofluorescent studies of the endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. Am J Clin Pathol 1985; 83: 633-6.*

14) Novak E, Darner HL. *The correlation of uterine and tubal changes in tubal gestation. Am J Obstet Gynecol 1925; 9: 295-319.*