

배란지연 및 Clomiphen 치료로 유발된 자궁내막의 황체기 결함

— 조직학적 소견 및 호르몬 수용체의 변화에 관하여 —

삼성서울병원 진단병리과¹ 및 산부인과²,
분당차병원 해부병리과³ 및 산부인과⁴

김규래¹ · 안희정³ · 고재향¹ · 최동희⁴ · 윤병구²

Analysis of Histological Findings and Estrogen and Progesterone Receptor Status in Luteal Phase Defect Caused by Delayed Ovulation and Clomiphen Treatment

**Kyu Rae Kim, M.D.¹, Hee Jeong Ahn, M.D.³, Jai Hyang Go, M.D.¹
Dong Hee Choi, M.D.⁴ and Byoung Goo Yoon, M.D.²**

Department of Diagnostic Pathology¹, Obstetrics & Gynecology², Samsung Medical Center,
Department of Pathology³, Obstetrics & Gynecology⁴, Cha General Hospital

Luteal phase defect (LPD) is an ovulatory disorder of considerable clinical importance that leads to delayed endometrial maturation and inadequate endometrium for blastocyst implantation. This disorder is implicated in infertility and recurrent spontaneous abortion. We analyzed the endometrial histological maturation, and the estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) status in patients with unexplained delayed ovulation, and in patients with ovulation induction by clomiphen citrate. The purpose of this study was to determine whether the length of the follicular phase influences the endometrial histological maturation and the hormonal receptor status, and to know the effect of clomiphen citrate on the endometrium. In the delayed ovulation group, the endometrium was characterized by an irregular outpouching and dilated lumina of the glands, a decreased secretory activity and predecidualization, and a decreased number of granulocytes in the stroma. In the clomiphen citrate-ovulation induction group, glandular proliferation was markedly diminished with poorly convoluted and narrow glands, secretory activity was decreased, stroma was undecidualized, and there was an absence of granulocytes. ER expression was increased in the glandular epithelium in the delayed ovulation group, and both ER and PR expressions were markedly decreased in the glandular epithelium and stromal cells in the ovulation induction group. Endometrial maturation and differentiation may be diminished by increased estrogenic and relatively deficient progesterone effects in patients with delayed ovulation. The hormonal receptor status might also be influenced by hormonal changes. Clomiphen citrate successfully induced ovulation in patients with delayed ovulation, however, endometrial proliferation and maturation were markedly suppressed. This might be related to the

접 수: 1996년 4월 30일, 게재승인: 1996년 6월 7일

주 소: 서울시 강남구 일원동 50, 우편번호: 135-230

삼성서울병원 진단병리과, 김규래

*이 연구는 세현회 연구비로 이루어졌음.

lower pregnancy rate and higher abortion rate in patients with clomiphene citrate induced ovulation. (Korean J Pathol 1996; 30: 1106~1115)

Key Words: Luteal phase defect, Delayed ovulation, Clomiphene, Histology, ER, PR

서 론

자궁내막에서 비정상적인 소견은 곧 기능적 이상을 의미할 수 있고, 임신을 원하는 사람에게 불임 및 유산 등의 명백한 임상적 결과를 초래할 수 있으므로 자궁내막의 정확한 판독을 통하여 이를 정상적인 자궁내막의 소견으로부터 구분하여야 하며 이를 위하여서는 특정시기에 나타날 수 있는 자궁내막소견의 정상 범위를 확실하게 알아야 한다. 황체기 결함은 불임 혹은 반복유산의 임상소견을 가진 환자들의 자궁내막에서 자주 관찰되는 소견으로 자궁내막의 기능적 이상을 의미하는 소견의 하나이지만¹⁻³ 병리의사들의 관심이 적어 매우 불충분한 정보를 임상의들에게 제공하고 있는 분야 중의 하나이다.

자궁내막에서 에스트로겐과 프로게스테론은 서로 길항제의 역할을 하며 이 두가지 호르몬의 상대적 농도에 따라 자궁내막의 선-기질의 증식 뿐 아니라³, 착상에 중요한 미세구조들의 차이를 일으키게 됨으로써⁹ 임신 과정에 영향을 미치게 된다고 알려져 있다. 따라서 배란지연으로 인한 에스트로겐의 증가는 상대적인 프로게스테론의 결핍과 이로 인한 자궁내막의 변화를 일으킬 수 있을 것이며 이의 결과로 불임의 현상이 초래될 수 있다.

저자들은 첫째, 배란지연으로 인한 증식기의 연장이 자궁내막의 조직학적 소견 및 호르몬 수용체의 형성에 어떤 영향을 미치는가를 알고자 하였고, 둘째 배란유도제로 흔히 사용되고 있는 clomiphene citrate(이하, clomid)에 의한 배란 유도시 자궁내막의 조직학적 소견 및 호르몬 수용체가 어떻게 변화하는지 알아보기 위하여, 고프로락틴 혈증이나 기타 호르몬 장애를 일으킬만한 특별한 원인 없이 매 월 경주기마다 배란이 지연되는 불임환자들을 배란유도제를 복용하지 않은 상태에서 자연배란된 환자들과, clomid에 의해 배란을 유도한 환자들로 나누어 각 군에서 후기황체기의 자궁내막의 조직학적 소견 및 호르몬 수용체의 분포를 정상 자궁내막의 그것과 비교 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

연구대상은 1992년 1월부터 1994년 3월까지 차병원 불임클리닉과 삼성의료원 산부인과 불임클리닉에 내원한 환자들 가운데 기초체온법 및 배란초음파검사를 통하여 배란장애가 불임의 주원인일 것으로 추정된 환자들 가운데에서 택하였다. 대상이 된 24명 가운데 23명의 환자들은 배란 예정일을 전후하여 1일 1회 질초음파를 시행하여 배란유무를 확인하였으며, 1명은 기초체온법을 이용하여 월경주기 18일 이후 29일 사이에 체온의 상승을 확인하였다. 이들을 자연배란 후 자궁내막 생검을 시행한 11명(이하, 배란지연군)과, 월경주기 제1일부터 5일까지 매일 clomid 1정 혹은 2정씩 (50 mg/1정)을 복용하여 배란을 유도한 후 자궁내막생검을 시행한 13명(이하, 배란유도군)의 두 군으로 나누었고, 자궁내막 생검은 환자들의 사정에 따라 배란 후 11~13일째에 실시하였으며, 이들의 임상기록을 토대로 하여 평소 월경력, 호르몬 장애를 초래할 수 있는 기타 질병의 여부를 조사하였다. 검사소견상 고프로락틴혈증이 있는 예들은 대상에서 제외하였다. 각 예의 자궁내막 생검을 시행한 주기에서 배란 전 초기 증식기에 혈중 황체화 호르몬(luteinizing hormone, LH), 여포자극 호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), prolactin 과 배란 후 황체기 중반에 혈중 총 프로게스테론을 측정하였다.

2. 연구방법

1) **병리학적 소견:** 각각의 예에서 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 통상적인 과정을 거쳐 H & E 염색 및 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체(ER, PR, Novocastra lab. Newcastle, UK)의 단클론항체에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였으며, 이와 동시에 자궁근종으로 인한 가임기여성의 전자궁적출에서 얻은 배란 후 12일째의 소견을 보이

는 자궁내막 6예를 정상대조군으로 함께 염색하였다.

H & E 염색상 자궁내막의 소견은 Noyes¹⁰의 기준에 따라 자궁내막 주기의 날짜를 정하였고, 이와 함께 ① 자궁내막선의 굴곡도(tortuosity), ② 자궁내막선 내강의 직경, ③ 자궁내막선 세포의 높이, ④ 나선세동맥(spiral arteriole)의 발달, ⑤ 전탈락막화의 정도(predcedualization), ⑥ 기질과립세포(stromal granulocytes)의 출현 등의 소견을 정상 자궁내막의 그것과 비교하였다. 정상자궁내막에서의 소견을 +로 하였을 때, 이보다 증가된 경우를 ++, 감소된 경우를 -로 표시하였고, Noyes¹⁰의 기준에 따라 예상되는 자궁내막주기의 소견에서 2일 이상의 지연을 보이는

경우를 황체기결함으로 진단하였다.

2) 호르몬수용체: 배란지연군과 배란유도군의 자궁내막 조직을 정상자궁내막과 함께 ER, PR 단클론 항체에 대하여 통상적인 방법으로 면역조직화학적 염색을 시행한 후 광학현미경하에서 ER, PR 에 대하여 자궁내막선과 기질세포에 각각 양성으로 염색된 세포의 비율 및 염색강도를 관찰하였다.

결 과

1. 임상소견

환자들의 평균연령은 24~39 (평균 32.6) 세로 24명중 14명은 1차성 불임, 7명은 2회 이상의 반복유

Table 1. Histological findings of endometrium showing luteal phase defect

Case No.	Tortuosity	Diameter	Height	Spiral arteriole	Predcedualization	Granulocyte
1	-	++	±	+	-	-
2	-	++	±	+	+	+
3	-	++	±	+	+	+
4	-	++	-	-	-	-
5	-	++	-	-	-	-
6	-	++	-	+	+	+
7	-	++	-	-	-	-
8	+	++	+	+	+	+
9	+	+	+	+	-	-
10	-	++	+	+	+	+
11	+	++	+	+	+	+
12	-	-	-	-	-	-
13	±	±	-	+	++	+
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	+	-
17	-	-	-	-	+	-
18	-	-	-	-	-	-
19	- ~ ++	-	-	-	+	-
20	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-
22	++	++	++	++	++	++
23	-	-	-	+	+	+
24	menstrual phase endometrium					

Case No. 1-11 : Delayed ovulation group

Case No. 12-23 : Clomiphen citrate - ovulation induced group

+; Histological changes equivalent to normal endometrium

++; Increased histological changes compared to normal endometrium

-; Decreased histological changes compared to normal endometrium

±; Equivocal (decreased or normal) histological changes compared to normal endometrium

산, 3명은 정상 출산의 과거력이 있는 후 2차성 불임을 호소하였다. 이들의 월경력을 조사한 결과 24명 중 13명은 월경주기가 매우 불규칙하여 최종정상 월경기로부터 전월령기 사이의 기간은 32 일에서 4개월에 이르렀고, 6명에서만 비교적 규칙적이었으며, 나머지 5명은 알 수 없었다. 배란지연군에 속하는 11명은 자연주기에서 월경주기 제 18~29(평균 21.6)일 사이에 자연적인 배란이 일어난 것을 질초음파소견에 의해 확인하였으며, 배란일은 각 주기마다 매우 불규칙한 것을 연속적인 배란초음파검사에 의해 확인하였다. 배란유도군에 속하는 13명에서는 clomid 투여 후 월경주기 제 14~29(평균 17.1)일에 배란이 일어났으며, 12명에서는 배란초음파소견에 의하여, 1명에서는 기초체온의 변화에 의하여 이를 확인하였

다. 자궁내막생검을 시행한 주기에서 배란전 초기 증식기의 황체화호르몬, 여포자극호르몬, prolactin 의 수치는 모두 정상범위였고, 황체기 중반의 혈중 프로게스테론의 농도는 측정된 배란지연군 10명에서 7.9~13.9(평균 11.3)ng/ml 로 모두 정상 범위였으며, 배란유도군에서는 10.7~29.3(평균 20.0) ng/ml로 배란지연군에 비해 증가되어 있었다.

2. 조직학적 소견

1) 광학현미경적 소견: Noyes 등의 기준에 의해 정상자궁내막의 후기 황체기에서 관찰되는 자궁내막선의 나선형 꼬임, 나선형 세동맥의 발달과 그 주변의 전탈락막화 현상, 그리고 기질과립세포의 출현을 중심으로 비교하였을 때 배란지연군 11예, 배란유도

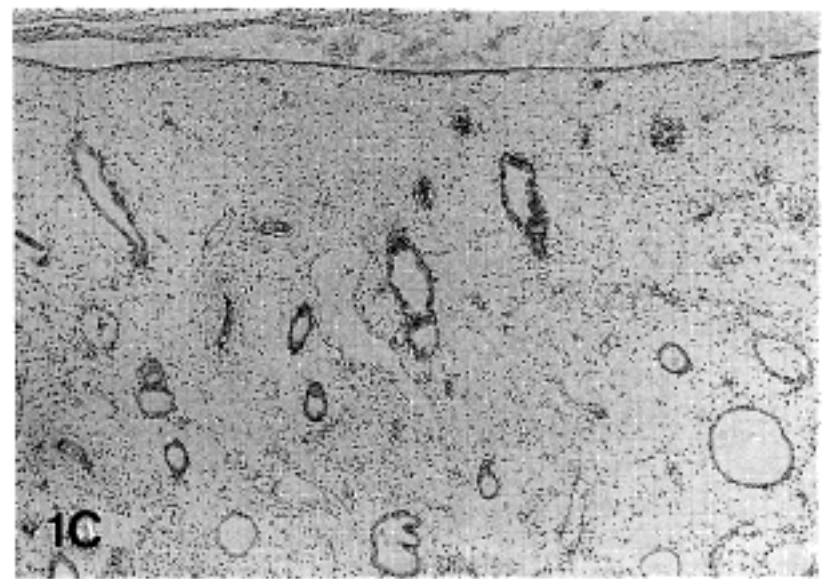
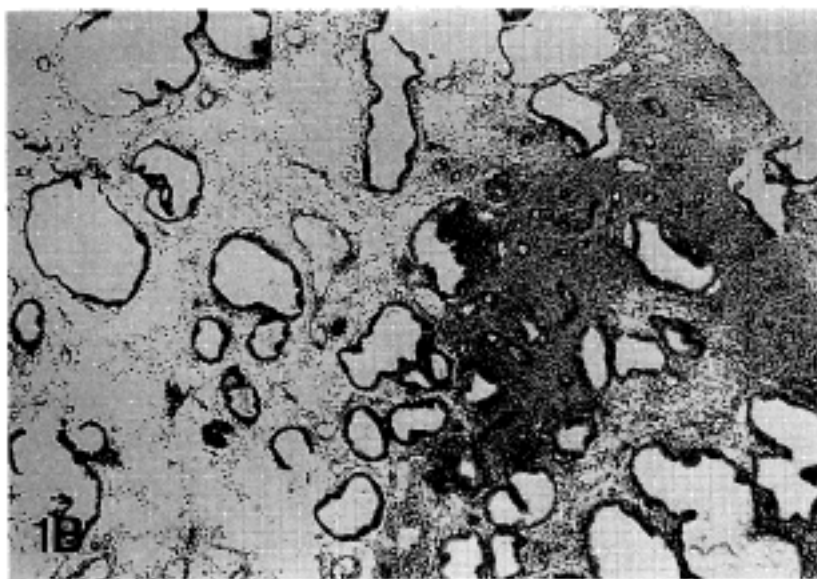
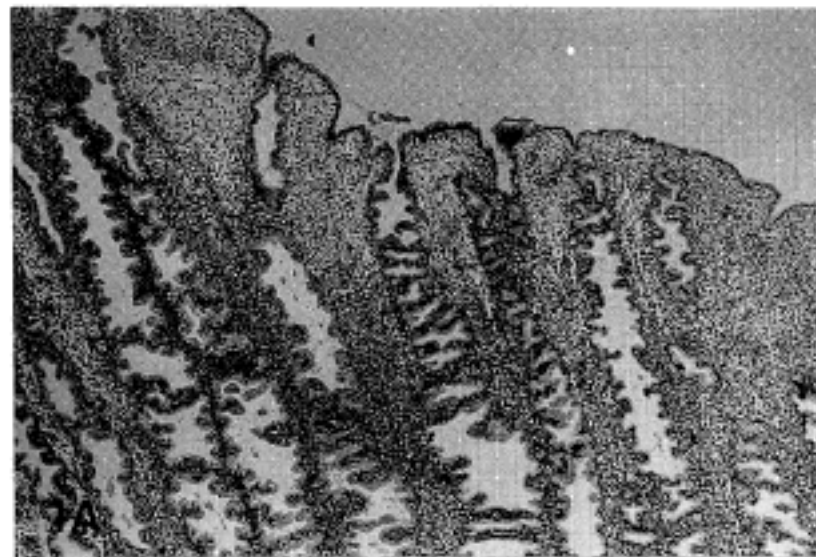


Fig. 1. Development of endometrial glands on the 12th day after ovulation in normal endometrium(1A), in the delayed ovulation group(1B), and in ovulation-induction group(1C).

1A. The glandular structures show perpendicular growth against the surface epithelium with serrated appearance.

1B. Natural ovulation was occurred on the 21th cycle day. The glandular structures show irregular outpouching and dilated lumina. Stromal changes are variable from area to area and predecidualization is diminished and limited to the periarteriolar region.

1C. Glandular structures are poorly convoluted and luminal diameter is markedly diminished.

군 13에 모두에서 자궁내막 성숙은 정상소견과의 차이를 보였다(Table 1).

정상 자궁내막 6예에서는 모두 자궁내막선의 나선형의 증식이 충분하고 표면상피에 대하여 수직적인 주행방향을 나타낸 반면(Fig. 1A), 배란지연군에서는 11예 중 10예에서 선내강이 불규칙하게 확장되면서 표면상피를 향한 주행방향이 매우 불규칙하여 마치 자궁내막증식증에서의 선구조와 유사하게 보였으며 나선형꼬임은 정상자궁내막에 비해 감소하였다(Fig. 1B). 한편 clomid 에 의한 배란유도군에서는 13예 중 12예에서 자궁내막선의 꼬임이 적고 내강이 좁으며 위축되어, 선-기질 불일치(glandular-stromal dyssynchrony)의 소견을 나타내었으며(Fig. 1C), 이 가운데

2예에서는 선-기질 불일치의 소견과 함께, 부분적으로는 배란지연군에서와 같이 내강이 매우 넓고 불규칙한 부분이 관찰되어 에스트로겐의 과도한 자극효과가 남아 있었고 호르몬의 효과가 자궁내막의 부위에 따라 다르게 나타나는 것을 보여주었다. 나머지 1예에서는 배란 후 12일의 생검에서 월경주기 제 1일의 소견을 보였다.

정상자궁내막에서 배란 후 11일~12일의 자궁내막선을 피복하는 선상피세포는 키가 큰 원주상피의 형태로 내강에 연해있는 세포질내에 분비물질을 충분히 함유하는 소견을 보인데 비해(Fig. 2A), 배란지연군 11예중 7예는 정상자궁내막에서 보다 키가 낮은 원주상피 혹은 부분적으로는 입방상피의 형태를 보

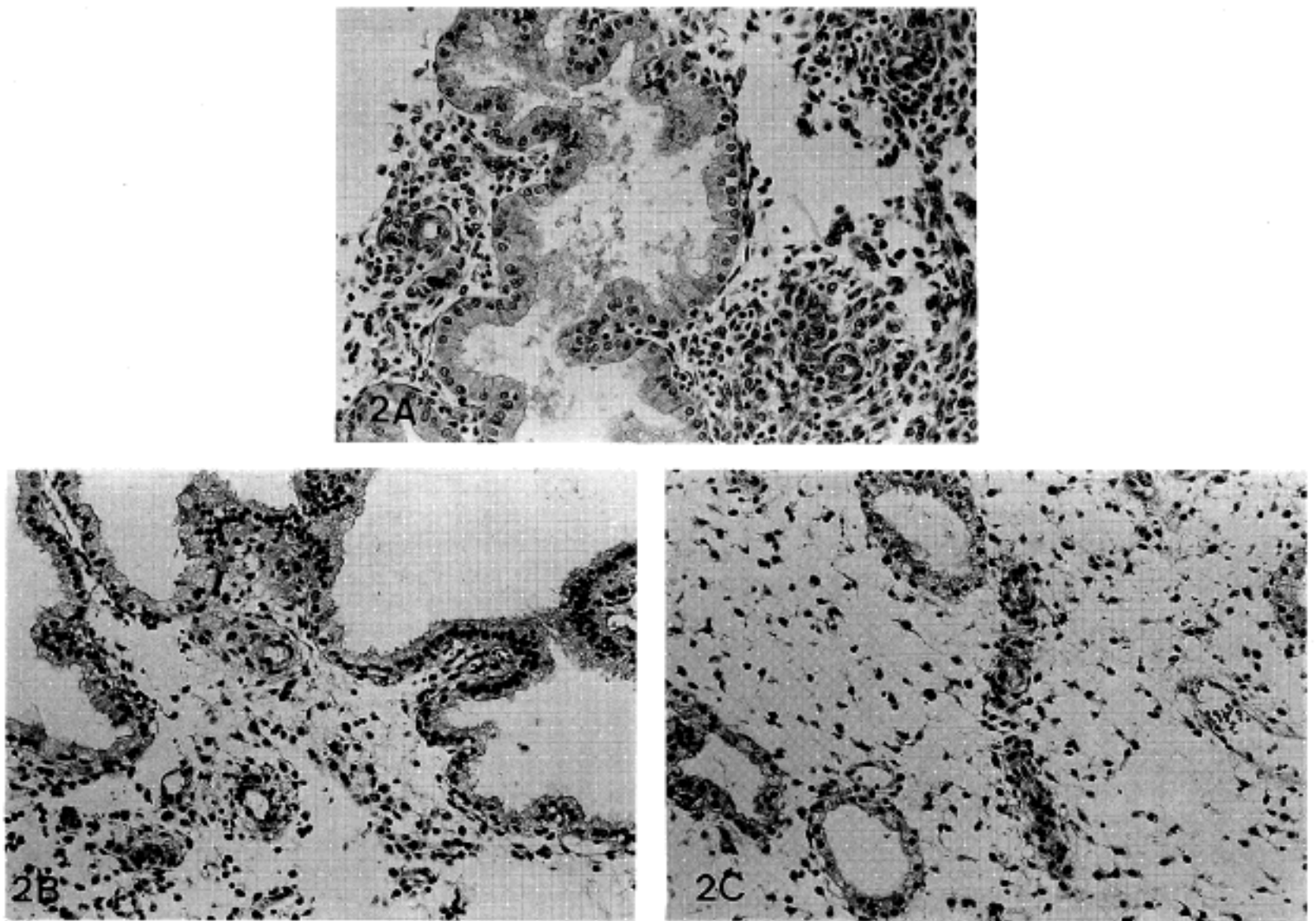


Fig. 2. Secretory effects and stromal changes on the 12th postovulation day in normal endometrium(2A), in the delayed ovulation group (2B), and in the ovulation-induction group (2C).

2A : Serrated endometrial glands are lined by tall-columnar epithelium with frayed appearances on the luminal border and surrounded by predecidualized stroma with stromal granulocytes.

2B : Dilated lumina are lined by low-columnar to cuboidal epithelium and shows undecidualized stroma and absence of granulocytes.

2C : Narrow endometrial glands are lined by low-columnar to cuboidal epithelium with poorly developed spiral arterioles, undecidualized stroma and absence of granulocytes.

있고, 4예에서만 정상자궁내막과 같은 소견을 보였다. 그외 나선세동맥의 발달 및 전탈락막화의 소견도 정상에 비해 감소하였거나, 부위에 따라 심한 차이를 나타내어 기질의 부종과 전탈락막화 소견이 인접한 부위에서 함께 관찰되었으며, 주로 전탈락막화 소견은 나선세동맥주변에 국한되어 있었다(Fig 2B). 배란유도군에서는 이와는 대조적으로 13예중 12예에서 세동맥의 발달이 현저히 감소되어 있고 세동맥주변의 전탈락막화 소견이 13예중 12예에서는 관찰되지 않거나 현저하게 감소되어 있는 반면, 세정맥이 전반적으로 확장되어 있었다(Fig. 2C). 기질과립

세포의 출현은 두 군 모두 정상에 비해 감소하였고 배란 지연군 11예중 5예, 배란유도군 13예중 9예에서 기질과립세포가 관찰되지 않았다.

2) 호르몬 수용체의 소견(Table 2): 정상대조군 6예의 자궁내막은 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 표현에 있어 일관성을 나타내었다. 에스트로겐 수용체는 선상피세포에서 10% 미만의 세포만이 양성반응을 보였고 기질세포는 미약하나마 미만성의 양성반응을 보였다(Fig. 3A). 프로게스테론 수용체는 선상피세포에서는 음성, 기질세포에서는 미만성의 강한 양성반응을 보였다(Fig. 4A).

Table 2. Positivity for estrogen receptors(ER) and progesterone receptors(PR)

	ER		PR	
	Gland	Stroma	Gland	Stroma
Normal endometrium (6)	+ 6/6	6/6	0/6	6/6
Delayed ovulation group (11)	11/11	11/11	0/6	11/11
Ovulation induction group (13)	*5/13	3/13	0/13	**5/13

+ Positivity less than 10 % of glandular epithelium
 * Very weak intensity in 4 cases.
 ** Very weak intensity in 3 cases.

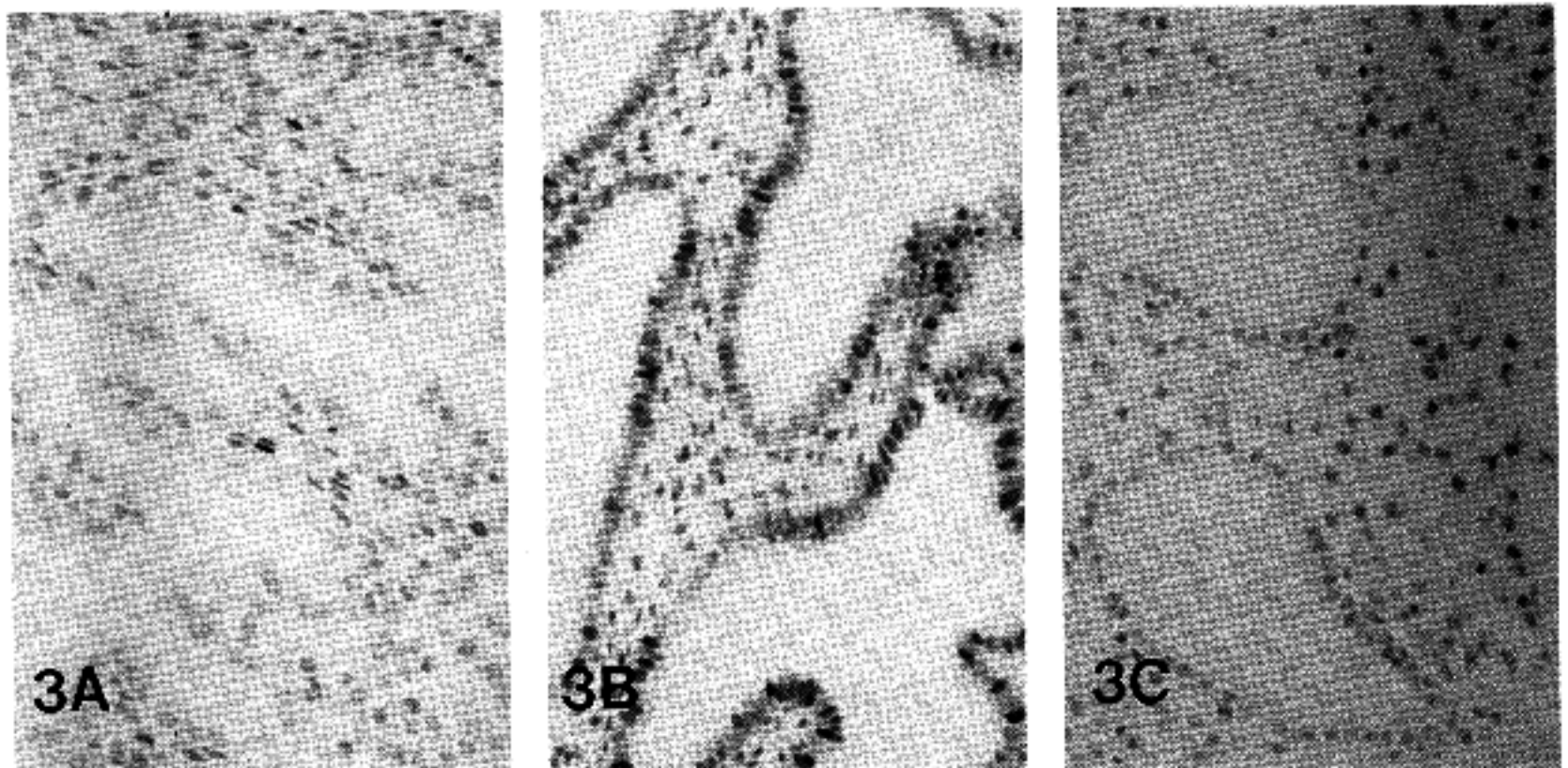


Fig. 3. Estrogen receptor on the 12th postovulation day in normal endometrium(3A), delayed ovulation group (3B) and in the ovulation induction group (3C). The positivity in the glandular epithelium was increased in the delayed ovulation group compared to normal endometrium, but markedly decreased in the ovulation induction group.

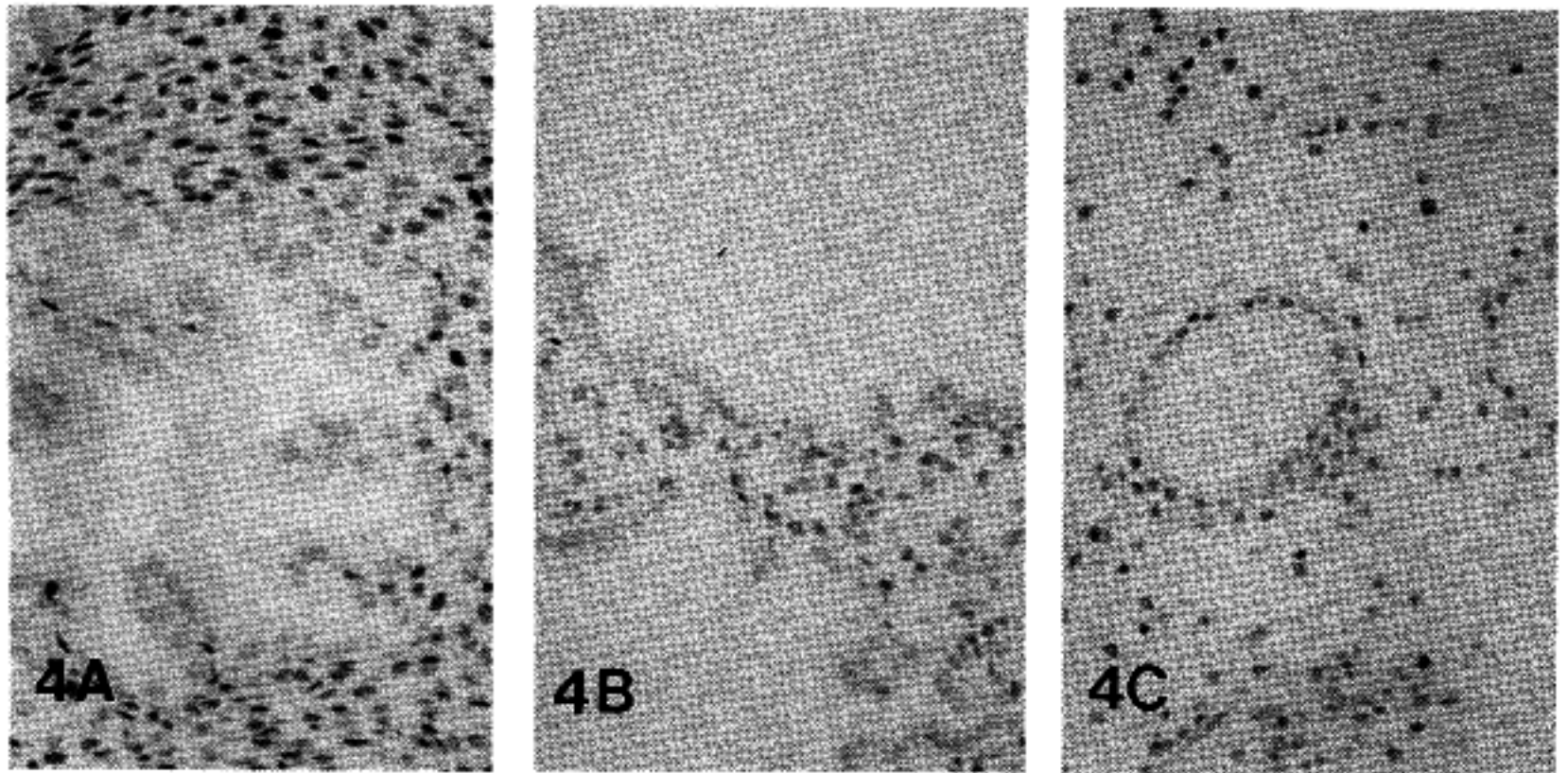


Fig. 4. Progesterone receptor in 12th postovulation day of normal endometrium (4A), delayed ovulation group (4B) and in ovulation induction group(4C). The glandular epithelium show negativity in all 3 groups, and positivity in the stromal cells are not changed in the delayed ovulation group, but markedly delayed in the ovulation induction group compared to normal endometrium.

에스트로겐 수용체의 염색소견은 배란지연군에서 부위에 따라 차이가 심하였으나, 11예 모두에서 선상피세포에 강한 양성 반응을 나타내는 세포가 산재하였으며 이들의 양성세포의 비율 및 강도는 정상자궁내막에 비해 증가하였다(Fig. 3A & 3B). 간질세포에서도 11예 모두 자궁내막 전체에 걸쳐 비교적 고르게 양성 반응을 나타내는 세포들이 관찰되었으며 양성세포의 비율 및 강도는 정상자궁내막에 비하여 현저히 증가하였다(Fig. 3A). 배란유도군에서 에스트로겐 수용체의 소견은 부위에 따라 차이가 많았다. 13예 중 1예에서만 선상피세포에 양성 반응을 나타냈을 뿐, 6예에서는 음성, 4 예는 국소적으로 비대한 양성 반응을 보였다. 간질세포에서는 13예 중 10예에서는 음성, 3예에서만 매우 미약한 양성 반응의 소견을 보였다. 배란지연군에서는 정상자궁내막에 비해 에스트로겐 수용체의 강도가 선상피세포 및 간질세포에서 모두 의의 있게 증가하였고, 배란유도군에서는 정상자궁내막에 비해 선상피세포 및 간질세포에서 의의있게 감소하였다(Fig. 3C).

프로게스테론 수용체는 배란지연군 11예 모두에서 선상피세포에 음성 반응을 나타낸 반면, 간질세포에는 전체적으로 강한 양성 반응을 나타내었으며 정상자궁내막과 비교할 때 그 강도의 차이는 없었다(Fig. 4A & 4B). 배란유도군에서는 13예 모두 선상피세포

에 음성을 나타내었으며, 간질세포에서는 13예 중 2예만이 정상과 같은 정도의 양성 반응을 보였을 뿐이고, 3예는 정상자궁내막보다 현저히 감소되어 있었으며 나머지 8예는 음성 반응을 보이며 배란유도군에서는 정상자궁내막에 비해 선상피세포 및 간질에서 프로게스테론 수용체의 표현이 감소하였음을 알 수 있었다(Fig. 4C).

고 찰

배란의 과정은 시상하부로부터 난소에 이르는 복잡한 호르몬 중추의 상호작용에 의해 일어나는 현상으로서 적절한 시기의 배란과 이에 따른 충분한 프로게스테론의 분비는 임신을 위한 자궁내막의 준비 및 착상에 매우 중요하다. 호르몬의 변화는 직접적으로 자궁내막의 조직학적 변화를 유발하지만, 자궁내막은 시시각각 그 조직소견이 변화하는 기관으로 특정 시기의 정상적인 자궁내막 소견의 범위가 어디까지 인지 분명하게 알려져 있지 않을 뿐 아니라, 비정상적인 변화가 현저하지 않을 때에는 자궁내막 생검의 판독시 구분하기 어려울 때가 많다.

정상 월경주기에서는 매 주기의 중반에 에스트로겐의 현저한 증가에 이어 황체화 호르몬, 여포자극 호르몬의 증가(surge)가 일어나며 증가된 황체화호르

몬은 프로게스테론의 합성을 촉진하여 배란을 촉진시킨다⁵. 배란 후에는 황체를 구성하는 과립막세포와 그 주변의 난포간질세포(theca-interstitial cell) 안으로 혈관이 증식하면서 혈중 저밀도 지질 단백질(low density lipoprotein)-콜레스테롤로부터 프로게스테론이 합성된다⁵. 이는 증식기 동안 왕성하였던 세포의 분열을 정지시키고 세포내 글리코겐, 중성 및 산성 점액다당류, 지방 성분의 분비를 증가시키며 자궁내막 기질을 분화시키는 역할을 한다³.

황체기결합은 여러 가지 원인에 의해 배란 후 황체의 형성이 부진하거나 정상보다 빨리 퇴화됨으로써 황체기의 호르몬 분비가 비정상적인 경우를 알컬으며, 이때 나타나는 자궁내막의 소견은 ① 배란후 날짜와 조직소견 사이의 2일 이상의 시간적 불일치(chronologically out of phase) ② 자궁내막 선-기질의 불일치, ③ 14일 이하의 짧은 황체기 의 세가지 중 한가지의 소견을 보일 수 있다²⁻³. 자궁내막선-기질의 불일치를 보이는 경우에는 임상소견 없이 자궁내막의 조직학적 소견만으로도 황체기결합의 자궁내막임을 알 수 있으나, 예상되는 자궁내막의 성숙으로부터 2일 이상의 지연을 보이거나 14일 이하의 짧은 황체기를 보이는 경우는 조직학적 소견 만으로 황체기결합을 진단할 수 없고 임상적 소견과의 연관이 반드시 필요하다.

황체기 결합의 원인은 매우 다양하여 그 원인에 따라 치료를 달리해야 한다³. 가장 흔한 원인으로는 고프로락틴혈증을 들 수 있으며 이는 여성에서 무월경, 배란장애 및 불임의 원인의 약 30%를 차지한다⁷. 프로락틴은 사람에서는 도파민(dopamine)의 고체를 증가시켜 시상하부에서 GnRH의 방출을 저하시키고 이로 인해 뇌하수체의 성선자극호르몬의 형성을 감소시키며⁷, 이와 동시에 난소의 과립막세포에서 프로게스테론의 형성을 직접 방해함으로써 자궁내막의 발달을 지연시킨다⁷. 이 때 자궁내막의 소견은 무배란성 에스트로겐 위축성 출혈(anovulatory estrogen withdrawal bleeding) 소견으로부터 자궁내막선-기질의 불일치를 보이는 황체기결합의 소견에 이르기까지 다양하게 나타난다⁸. 후자의 경우에는 성선자극호르몬의 부족으로 인해 증식기에 에스트로겐에 의한 자궁내막의 증식이 충분하지 않아 자궁내막선의 나선형 꼬임이 적고 자궁내막선의 내강이 매우 좁고 위축되며, 프로게스테론 결핍으로 전탈락막화현상도 매우 감소하는 선-기질 불일치의 소견을 보인다. 이 경우에는 원인적 치료와 함께 에스트로겐을 증가시켜 충분한 자궁내막선의 증식을 유도할 수 있는 제제의 투여가 필요하다³. 이와는 반대로, 본 연구의 배란지연군에서와 같이 고프로락틴혈증 등의 원인이 없이

배란이 지연되고 증식기가 연장될 때는 에스트로겐의 과도한 작용을 유발하게 되므로 배란을 적기에 유도함으로써 에스트로겐의 효과를 감소시켜야 하며, 자궁내막 생검의 관독시 에스트로겐의 자극효과로 나타나는 자궁내막선의 과도한 증식 여부로 이를 알 수 있다. 배란지연으로 인해 증식기가 연장되면 난소의 과립막세포의 세포분열이 계속되면서 세포간극결합(intercellular gap junction) 및 난포강(antrum)이 형성되고⁴, 에스트로겐 수용체 및 에스트로겐 합성에 필요한 효소를 증가시키며, 형성된 에스트로겐은 자궁내막의 과도한 증식을 유발하게 된다³⁻⁴. 정상에서는 배란전 혈중 에스트로겐치가 지수곡선(exponential curve)을 그리며 완만하게 증가하는 것에 비해, 이때에는 에스트로겐의 증가가 정상보다 과도하게 일어나며, 에스트라디올은 자궁내막에서 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase)와 ATPase의 증가를 일으키고 DNA 및 단백질의 합성으로 세포분열 및 세포의 성장이 일어나게 한다¹¹. 이의 결과 자궁내막선과 기질세포가 증식하며 자궁내막은 두꺼워지게 되는데, 본 배란지연주기에서 나타난 자궁내막선의 형태는 정상에 비해 높은 에스트라디올의 증가의 결과로 정상적인 자궁내막선보다 내강이 넓고 마치 자궁내막증에서 보이는 자궁내막선과 유사한 모양을 나타내었다. 그러나 자궁내막증식증에서와는 달리 프로게스테론의 효과로 인해 세포분열이 없고 자궁내막선의 분비소견을 보이므로 감별할 수 있다. 한편, 증가된 에스트라디올은 성선자극호르몬의 방출을 억제할 뿐 아니라, 난소에서 안드로겐 및 이의 산물인 프로게스테론의 합성을 감소시킴으로써⁴, 자궁내막의 전탈락막화를 감소시킨다. 자궁내막에서 에스트로겐은 프로게스테론과 길항작용을 하므로 이 두 호르몬의 절대적 농도 뿐 아니라 상대적 농도가 자궁내막의 증식 및 분비기능을 결정하는 주요 인자가 된다³. 따라서 배란이 지연된 환자에서 에스트로겐 농도의 증가와 상대적인 프로게스테론의 감소로 인해 선상피세포의 높이, 나선세포의 발달, 전탈락막화, 과립세포 출현 등 프로게스테론의 효과를 나타내는 조직학적 소견은 감소하였음을 알 수 있다. 배란지연군에서 황체기 중기의 혈중 프로게스테론치는 정상이었음에도 불구하고 이들의 자궁내막의 소견이 황체기 결합의 소견을 보인 것은 황체로부터 생산되는 프로게스테론의 양이 감소하였다기보다는 증가된 에스트로겐이 간에서 코르티코스테로이드 결합 글로블린의 합성을 증가시킴으로써¹²⁻¹³ 생물학적 활성도를 가지는 자유형(free fraction) 프로게스테론의 비율이 상대적으로 감소하여 자궁내막의 전탈락막화를 감소시킨 것으로 생각된다. 따라서 혈중 프

로게스테론의 총량보다는 혈중 자유형 프로게스테론의 측정이 자궁내막의 분화를 반영하는 지표가 될 수 있다¹². 자궁내막의 전탈락막화는 배아의 착상 후 태반의 작용이 충분해지기 전까지 영양분의 공급원으로 매우 중요한 역할을 하므로¹⁹ 배란지연은 불충분한 자궁내막의 전탈락막화현상을 유발하여 반복유산 및 불임의 한 원인으로 작용할 수 있다.

배란유도제로 가장 널리 사용되고 있는 clomid는 에스트로겐 효과를 나타내는 cis형과 항에스트로겐 효과를 나타내는 trans형의 복합체로¹⁹ 에스트로겐 수용체에 결합하여 에스트로겐의 부분적 촉진제-부분적 길항제(partial agonist partial antagonist)로 작용하며²⁰⁻²¹, Stein-Levental 증후군이나 무배란 혹은 배란장애 환자의 배란유도의 목적으로 가장 널리 사용되고 있다. Clomid 투여 후 혈중 에스트로겐 및 프로게스테론의 수치의 변화는 사용량, 기간 및 생체의 종류에 따라 다르며 인체에서는 clomid 투여시 에스트로겐, 프로게스테론의 혈중 농도가 증가하거나²² 변화가 없었다는 보고가 있다²³. 이 clomid가 자궁내막의 성숙을 억제하여 황체기 결합의 소견을 유발함은 이미 잘 알려진 사실이지만, 이때 수용체의 변화에 관하여는 일관된 결과가 없다²⁴⁻²⁵. 본 연구에서는 clomid 투여 후 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체가 배란 지연군이나 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하여 clomid가 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 형성을 억제한다고 생각되었다. 조직학적 소견상, 배란지연군에서도 정상자궁내막에 비해 전탈락막화현상이 감소하고 나선세동맥의 발달이 저하되는 등, 황체기 결합의 소견을 보이기는 하였으나, clomid 복용 후에는 선-기질 불일치의 소견이 더욱 현저하게 나타났으며 전탈락막화현상이 거의 관찰되지 않는 등, 황체기결합의 소견은 더욱 악화되었다. 이는 clomid가 배란유도의 효과는 충분하였지만 자궁내막의 성숙을 지연시켜 임신 및 착상에는 성공적인 결과를 가져오기 어렵다는 것을 의미하였고, clomid 투여로 배란된 주기에서 상대적으로 임신율이 낮았다는 기존의 임상 보고는 이와 관련이 있을 것으로 생각된다. 따라서 clomid에 의한 배란유도에는 반드시 증식기에 난포자극호르몬과 같은 자궁내막 증식을 위한 제제의 병행투여가 필요하다고 생각된다.

호르몬 및 그 수용체의 변화가 세포의 기능에 직접 영향을 미칠 수 있는 기전으로서 최근에는 호르몬수용체와 세포간 접착분자(intercellular adhesion molecule)와의 연관에 관한 연구가 활발하다¹⁴⁻¹⁷. 호르몬의 변화에 따라 Integrin 등, 세포간 접착분자의 표현이 변화하는데, 정상 월경주기에서는 프로게스테론이 증가하

는 월경주기 제 20~24일에 integrin $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 1\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ 등의 표현이 증가하는 반면, 불임환자들에서는 이들이 비정상적 표현을 보이는 점으로 보아¹⁷ 세포간 접착분자가 용모세포로부터 분비되는 oncofetal fibronectin을 인지하는 수용체 역할 및 자궁내막과 용모세포의 결합에 접착제 역할을 하는 분자(molecular glue)로써 배아의 착상에 중요한 역할을 할 것이라고 생각하고 있다¹⁸. 황체기결합에서는 황체기에 정상적으로 나타나는 프로게스테론 수용체의 감소가 이루어지지 않고, 이로 인해 조직학적 소견 및 integrin의 표현이 비정상적으로 나타나며 상피세포의 프로게스테론수용체의 증가와 함께 integrin $\alpha v\beta 3$ 의 증가가 관찰되는 반면, 치료 후에는 조직학적 소견, 프로게스테론 수용체 및 integrin 표현이 정상으로 환원되는 점 등이 호르몬수용체와 integrin 표현 사이에는 밀접한 관계가 있음을 시사하고 있다¹³⁻¹⁴. 아직 과라핀 조직에서 사용 가능한 integrin의 단클론 항체가 개발되지 않아 본연구에서는 호르몬 수용체의 변화와 세포간접착분자 사이의 변화에 관하여는 연구할 수 없었으나 앞으로 이에 관한 연구가 뒤따라야 할 것이라고 생각된다.

최근 인공 수정방법의 발달과 함께 불임환자들에서 자궁내막 생검이 자주 시행되고 있다. 이 자궁내막을 관독할 때에는 자궁내막선의 배열과 꼬임형태, 선내강의 직경 등, 증식기의 에스트로겐에 의한 증식 효과를 반영하는 소견과, 후기황체기에서 프로게스테론에 의한 분비효과를 나타내는 선상피세포의 높이, 나선세동맥의 발달, 전탈락화현상의 유무 및 범위, 과립세포의 출현과 이 두 호르몬 효과 사이의 시간적 일치성을 관독하는 것이 매우 중요하며, 이 소견에 따라 임상의사들에게 비정상 소견의 유무 및 치료의 지침을 주어야 할 것이다. 아직까지 자궁내막의 관독은 Noyes의 기준을 그대로 따르고 있으며 이를 대체할 수 있는 더 나은 진단 기준이 없는 실정이지만, 불임환자들에서 보다 정확한 자궁내막의 관독을 위하여는 앞으로 호르몬 수용체의 정량적인 분석 및 세포간 접착분자에 관한 분석 등, 자궁내막의 기능적 측면에 관한 관독도 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Frydman R, Testart J, Giacomini P, Imbert MC, Martin E, Nahoul K. Hormonal and histological study of the luteal phase in women following aspiration of the preovulatory follicle. *Fertil Steril* 1982; 38: 312-7.
2. Daly DC. Luteal phase defects. In: Gondos B, Riddick

- DH. Pathology of infertility. clinical correlations in the male and female. Thieme medical publishers, New York 1987; 169-84.
3. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. 4th. ed. New York : Springer-Verlag, 1987: 136-43.
 4. Steiner RA, Cameron JL. Endocrine control of reproduction. In. Patton HD, AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. Textbook of physiology. 21st. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1289-341.
 5. Strauss JF III, Gurdip E. The endometrium: Regulation and dysfunction. In : Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive endocrinology. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 339-41.
 6. McNatty KP, Sawers RS, McNeilly AS. A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graffian follicle. Nature 1974; 250: 653.
 7. Yen SSC. The hypothalamic control of pituitary hormone secretion. In. Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive endocrinology. 3rd ed. Philadelphia WB Saunders Co. 1991: 149-50.
 8. Cook CL. Luteal phase defect. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 198-210.
 9. Psychoyos A, Nikas G. Uterine pinopodes as markers of uterine receptivity. Ass Rep Rev 1994; 4: 26-32.
 10. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating of the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950; 1: 3-25.
 11. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. 4th. ed. New York: Springer-Verlag, 1987: 42-5.
 12. Minassian SS, Wu CH. Free and protein-bound progesterone during normal and luteal phase defective cycles. Int J Gynecol Obstet 1993; 43: 163-8.
 13. Moore DE, Kawagoe S, Davajan V, Mishell D, Nakamura RM. An in vivo system in man for quantitation of estrogenicity. I. Physiologic changes in binding capacity of corticosteroid-binding globulin. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 89.
 14. Lessey BA, Ilesanmi Ao, Yeh I-t, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. Fertil Steril 1996; 65: 477-83.
 15. Tabibzadeh S. Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycle. Hum Reprod 1992; 7: 876-20.
 16. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID. Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile women. Hum Reprod 1993; 8: 1223-30.
 17. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. Fertil Steril 1995; 63: 535-42.
 18. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? Am J Pathol 1991; 138: 537-43.
 19. Benda JA. Clomiphene's effect on endometrium in infertility. Int J Gynecol Pathol 1992; 11: 273-82.
 20. Hecht BR, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Peri-implantation phase endometrial estrogen and progesterone receptors : effect of ovulation induction with clomiphene citrate. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1688-93.
 21. Brown JL, Byrd SJ, Mitchel AS, et al. Comparison of the long term effects of estrogen and clomiphene citrate on pituitary and uterine function in ovariectomized rats. Gynecol Obstet Invest 1991; 31: 23-9.
 22. Fukima K, Fukushima T, Matsuo I, Mimori H, Maeyama M. A graduate regimen of clomiphene citrate: its correlation to glycogen content of the endometrium and serum levels of estradiol and progesterone in infertile patients at the midluteal phase. Fertil Steril 1983; 39: 780-4.
 23. Kerin JF, Warnes GM, Quinn P, et al. The effect of clomid induced superovulation on human follicular and luteal function for extracorporeal fertilization and embryo transfer. Clin Reprod Fertil 1983; 2: 129-42.
 24. Aksel S, Saracoglu OF, Yeoman RR, et al. Effect of clomiphene citrate on cytosolic estradiol and progesterone receptor concentrations in secretory endometrium. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1219-23.
 25. Laatikainen T, Andersson B, Karkkainen J, Wahlstrom T. Progestin receptor levels in endometrium with delayed or incomplete secretory changes. Obstet Gynecol 1983; 62: 592-5.