

자궁내막의 골형성

- 7예의 임상 및 병리학적 연구 -

삼성의료원 진단병리과 및 차병원 산부인과*

김 규 래 · 최 동 희*

Endometrial Ossification

- Clinical and pathological analysis of 7 cases -

Kyu Rae Kim, M.D. and Dong Hee Choi, M.D.*

Department of Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center
& Department of Obstetrics & Gynecology, Cha General hospital*

Endometrial ossifications in seven patients who presented with secondary or primary infertility were described. Herein, we described step-by-step bone forming process in the endometrium and we compared the clinicopathological features of metaplastic ossification and fetal remnants. In five of seven patients, metaplasia was unquestionable etiology of ossification, which was acquired in the healing process of postabortion endometritis. Ossifications were recurred during the follow-up periods after total hysteroscopic removal in 2 cases. Three cases were followed by normal pregnancy, after total hysteroscopic removal of bony spicules in 2 cases and with retaining of bony spicules in 1 case. In one other case, bony spicules of fetal remnants were verified by multiple fetal hair shafts and endochondral bone formation. Therefore, the cause of endometrial ossification can only be determined by histological findings and careful past obstetric history. (Korean J Pathol 1996; 30: 238~244)

Key Words: Endometrium, Ossification, Infertility, Metaplasia, Fetal remnants

서 론

종양성 병변을 제외한 자궁내막의 병변에서 골조직이 관찰되는 것은 매우 드문 현상으로서 세계적으로 50예 미만의 산발적인 증례보고 만이 있을 뿐

이다¹⁻⁷. 자궁내막의 골조직은 과거의 유산 후에 남은 태아조직의 잔재이거나¹, 간질 세포로부터 골화생에 의해 새로이 생성된 것이라는² 두가지의 가능성이 제시되어 왔으나, 많은 증례들이 이전에 유산의 경력을 가지고 있어 이 두 가지 중 원인을 쉽게 구분할 수 없는 경우가 대부분이다.

저자들은 1991년부터 1993년까지 3년간 1차성 혹은 2차성 불임증을 주소로 차병원 불임 클리닉에 내원한 7명의 환자의 자궁내막에서 골조직이 형성된 것을 경험하였으며, 그 중 5명의 환자에서는 과

접 수 : 1995년 3월 8일, 게재승인 : 1995년 6월 26일
주 소 : 서울 강남구 일원동 50, 우편번호 135-081
삼성의료원 진단병리과, 김규래

거 산과력과 골조직 제거 후 임상경과 및 자궁내막의 조직 소견을 토대로 하여 골조직이 간질 세포의 골화생에 의해 형성된 것임을 알 수 있었고, 1명에서는 현미경적 소견상 이전의 인공유산 후에 남은 태아조직의 잔재임을 확인할 수 있었다. 골화생에 의해 형성된 예중 2예의 조직 소견에서는 자궁내막에서의 골형성 과정이 단계적으로 잘 나타나 있어 매우 흥미롭다고 생각되었으며 이에 관해서는 문헌상 기술된 바가 없어 이의 임상적 및 조직학적 소견을 기술하는 바이다.

임 상 소 견

7명의 환자는 평균 31.3세(25세~38세)의 가임 여성으로서 그 중 6명은 2차성 불임증을, 1명은 1차성 불임증을 주소로 내원하였다. 환자들은 각각 다양한 과거 산과력을 가지고 있었다(Table 1). 증례 1은 내원 9년전 1회의 인공유산 후 7년전 정상 질식 분만에 의해 남아를 분만한 적이 있으며 그 후 내원 4년전에는 우측의 난관임신으로 난관 절제술을 받았고 그 후에는 내원 당시 까지 임신한 적이 없었다.

증례 2는 내원 1년전 임신 5개월 때에 개인병원에서 태아의 선천성 기형 진단하에 인공 유산을 받았으며, 이때 태아 조직의 제거가 매우 어려운 난산이었다. 그 후 내원당시까지 10개월간 월경력은 비교적 정상이었으며 그 외 별다른 증상은 없었다. 증례 3은 내원 4년 전에 개인병원에서 임신 중반기에 인공유산을 받은 적이 있으며 환자는 그 때 분만의 과정이 비교적 순조로웠다고 하였고 그 후 월경력은 정상적이고 규칙적이었으며 그 후 임신한 적은 없었다. 증례 4는 내원 5년전에 임신 7주와 임신 8주에 2회의 인공유산을 받은 적이 있으며 그 후 월경력은 정상이었으며 그 후 임신 경험은 없었다. 증례 5는 내원 3년전, 임신 5개월에 1회의 인공 유산을 받은 적이 있으나 그 후로 1명의 아이를 정상 질식 분만에 의해 분만하였고 그 후 자녀의 사망으로 다시 임신을 원하였으나 마지막 분만 후 내원하기 까지 2년간의 2차성 불임증을 호소 하였다. 증례 6은 임신 경험이 없었으며, 증례 7은 내원 4년전 임신 24주에 조기진통으로 본원에서 체중 550 gm의 남아를 분만한 적이 있으나 분만 후 태아는 곧 사망하였다.

Table 1. Clinical findings of endometrial ossification

Case No.	Age (yrs)	Presenting symptoms	Previous obstetric history	Interval*	Presumed Cause
+1	38	2 [°] infertility	Early abortion NSVD Tubal pregnancy	9 yrs 7 yrs 4 yrs	Metaplasia
2	26	2 [°] infertility	Abortion(IUP 5 mos)	1 yr	Fetal remnant
+3	25	2 [°] infertility	Abortion(IUP 5 mos)	4 yrs	Metaplasia
4	32	2 [°] infertility	Early abortion(IUP 6 wks, 8 wks)	5 yrs	Metaplasia
5	35	2 [°] infertility	Abortion(IUP 5 mos)	2 yrs	? Metaplasia
6	33	1 [°] infertility	None	.	Metaplasia
++7	30	2 [°] infertility	Abortion(IUP 6 mos)	4 yrs	Metaplasia

NSVD: Normal spontaneous vaginal delivery, IUP: Intrauterine Pregnancy

*: From the pregnancy episode to the first visit of the hospital,

+: Recurrent ossification occurred during the follow-up periods without intercurrent pregnancy episode.

++: Fetal body was intact at the last abortion.

yrs: years, wks; weeks, mos; months

환자중 특별한 질환을 앓은 사람은 없었으며 자궁경검사를 위한 흉부 X선 소견이나 혈액검사 및 소변 검사 상 비정상적인 소견을 나타낸 사람은 없었다. 7명 중 4명은 진단 후에 혈청의 칼슘 농도를 측정하였으나 정상 범위였고 7명 중 고칼슘혈증을 의심할 만한 임상소견은 보이지 않았다.

방사선학적 소견

7명의 환자는 모두 내원한 후 자궁 난관 촬영 및 자궁의 초음파 검사를 실시 하였는데, 자궁의 초음파 소견상, 7예 모두에서 자궁내막안에 다양한 크기의 직선상의 고에코 음영의 물질이 관찰되었으며 이 물질들은 모두 후방음영 증가를 보여 석회화 된 물질임을 알 수 있었다.

병리학적 소견

1. 육안소견

간질조직의 골화생으로 인해 형성된 것으로 생각되는 증례 1, 3, 5, 7에서 자궁경 검사를 통해 제거한 골조직은 회백색의 모서리가 날카로운 조각들로써 자궁내막에 파묻혀 있었으며 크기는 장경이 0.5 cm 내외, 두께는 1 mm 내외로 매우 얇았고 모두 제거한 조각의 수는 각 예에서 모두 1~3개의 미만으로 양이 매우 적었다(Fig. 1A). 반면, 태아 조직의 잔재임이 확인된 증례 2에서 소파수술을 통해 제거한 골조직은 장경이 2 cm에 이르는 다양한 크기와

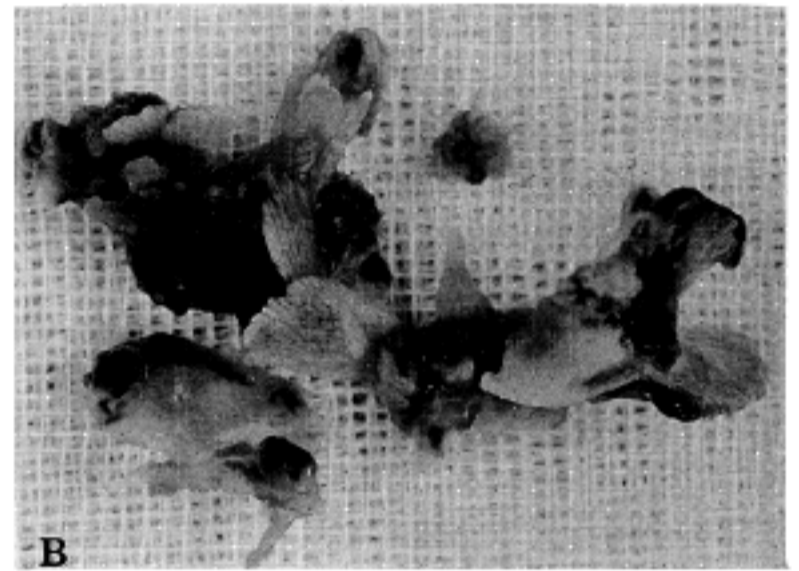
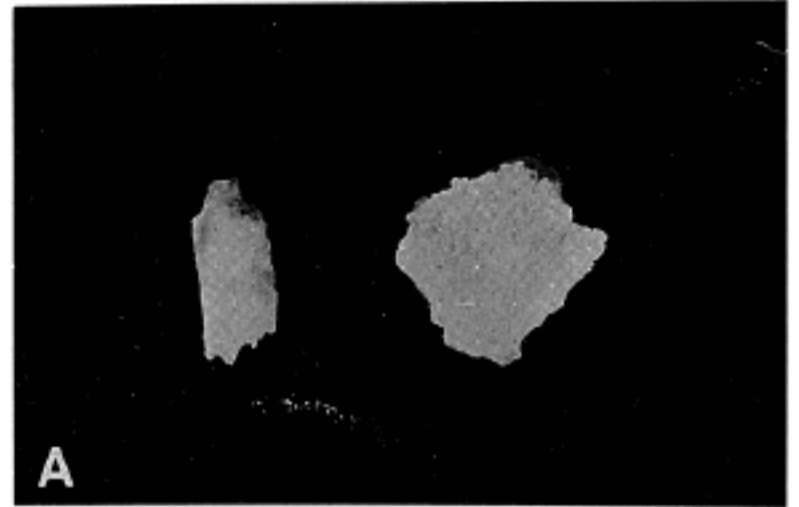


Fig. 1. A few, thin, bony spicules in osseous metaplasia (A) and multiple, thick bony fragments in fetal remnants were removed hysteroscopically(B).

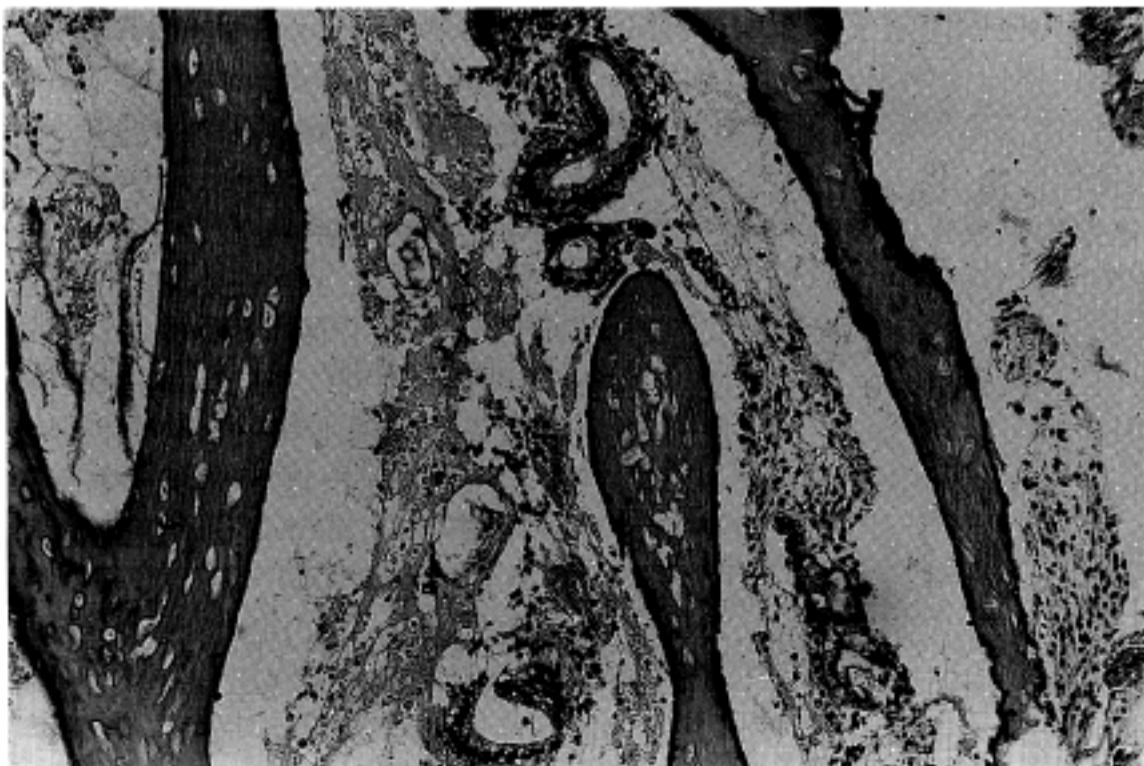


Fig. 2. Decalcified bony spicules are composed of mature bony trabeculae with interposed atrophic endometrium.

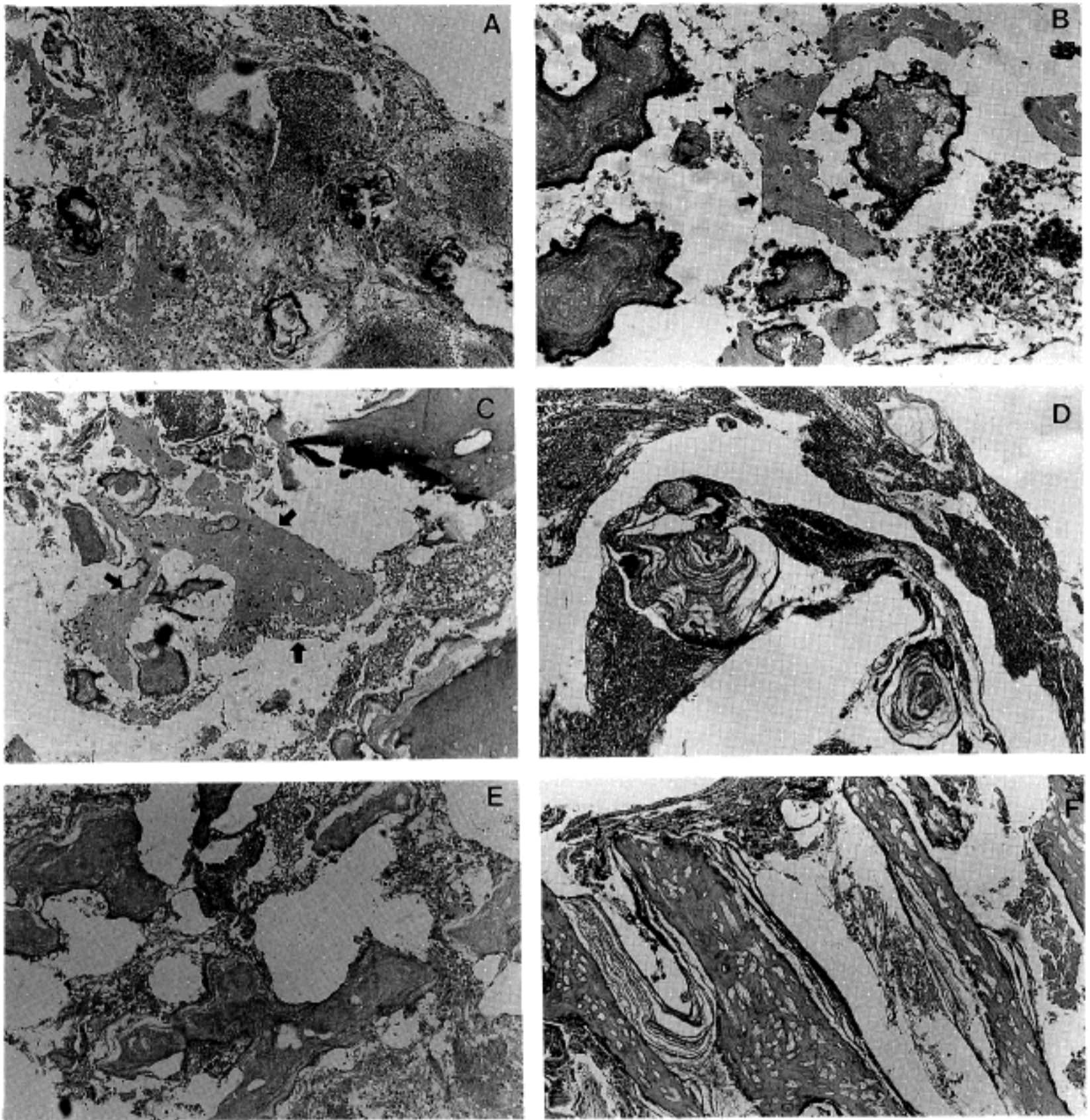


Fig. 3. Step-by-step bone forming processes are demonstrated in osseous metaplasia.
 A: Hemorrhages and accumulation of fibrinous exudates.
 B: Condensation of eosinophilic amorphous materials and osteocyte-like cells(arrow).
 C: Interconnection of osteoid trabeculae(arrow).
 D: Laminated deposition of inorganic substances.
 E: Interconnection of calcified immature bony trabeculae
 F: Thickening of immature bony trabeculae by continuous deposition of inorganic substances.

모양을 가진 황갈색의 조각으로서 양이 비교적 많았으며, 두께는 다양하고 두꺼운 편이었다(Fig. 1B).

2. 현미경적 소견

제거한 골조직은 5% 질산 용액에서 1일간 탈회한

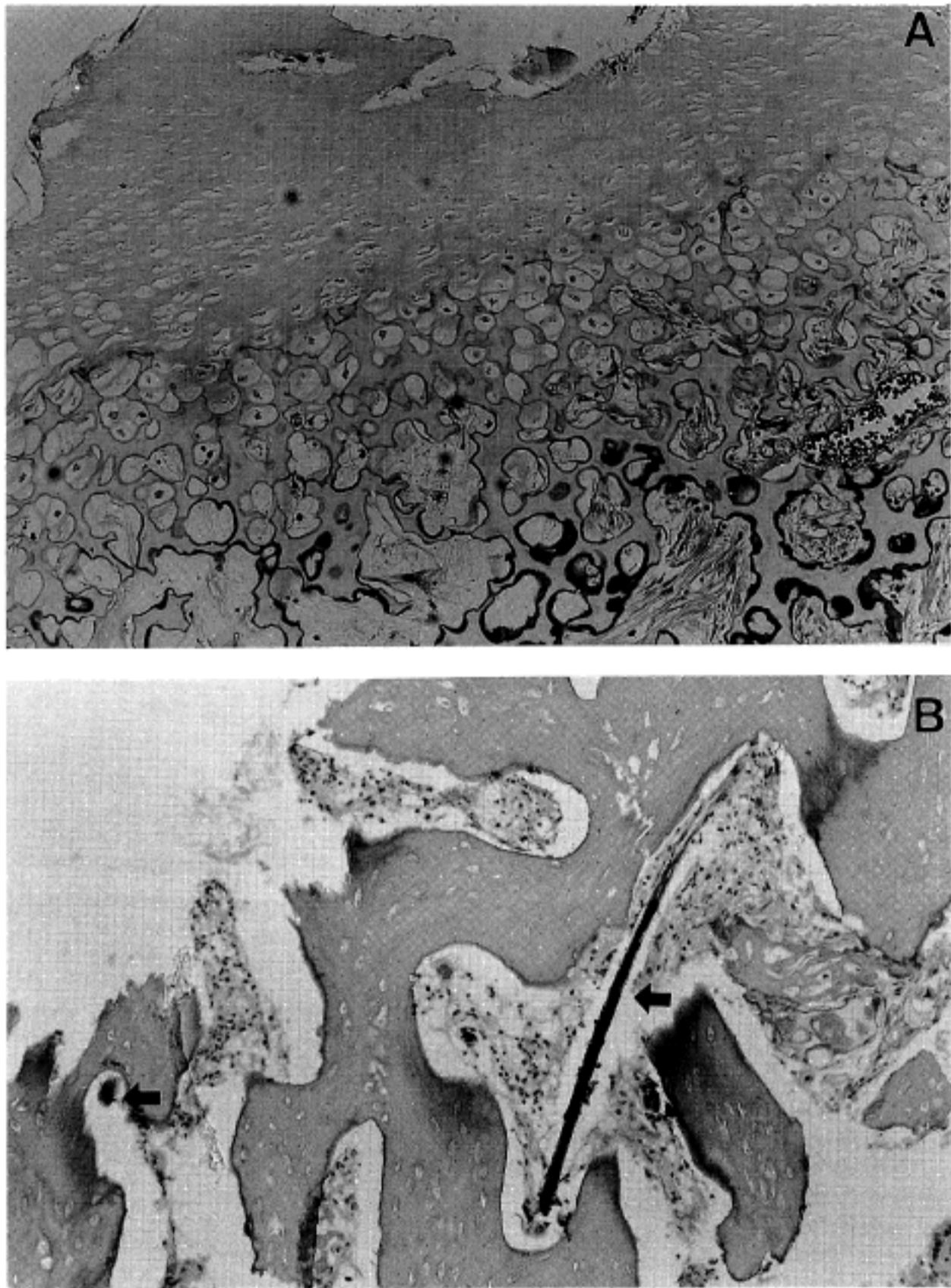


Fig. 4. Histological evidence of fetal remnants. Endochondral bone formation(A) with multiple hair shafts(B, arrow) between the bony trabeculae.

후 통상적인 조직표본 과정을 거쳐 H & E 염색 하에서 관찰하였다. 증례 1, 3, 5, 7에서 골조직은 서로 평행하는 기둥 모양을 형성하면서 불규칙하게 서로 연결되는 해면골로써 이들은 단위 면적당 골세포의 수가 많은 미성숙골과 골세포의 수가 적은 성숙골로 이루어져 있었고 형성된 골기둥의 두께는 증례마다 다양하였다. 골조직의 표면에서 골세포의

피복은 관찰할 수 없었으며 골조직 사이에는 골수가 형성되어 있거나 자궁내막의 조직이 끼어 있는 곳도 있었고(Fig. 2), 골기둥 사이의 공간이 섬유성 결체조직으로 차 있는 소견들을 볼 수 있었으며 섬유성 결체조직 사이에는 호산구, 림파구, 중성백혈구 등의 염증세포가 산재하였다. 두 예에서는 골화 과정이 단계적으로 잘 나타나 있었는데, 이미 형성

여 무기질 침착을 원활하게 함으로써 골기질을 형성하였거나, 혹은 원시간엽세포들이 골아세포로 분화하여 골기질을 분비한 후 그 위에 hydroxyapatite 등의 무기질 성분이 축적되어 골형성이 일어났을 것으로 추측해 볼 수 있다. 그 밖에 골형성에 관여하는 인자들로는 성 호르몬을 들 수 있는데 에스트로겐과 프로게스테론의 혈중농도의 증가는 사춘기 때 연골내 골화에서 연골 증식판의 연골세포 성숙과 2차 골화점을 증가시키며⁴ 폐경기 여성에서 에스트로겐 투여는 칼슘의 흡수를 증가시킨다¹². 문헌상에는 고칼슘혈증이나 에스트로겐의 자극에 의해 자궁내막에서 골화작용이 일어났을 가능성도 제시된 바 있으나² 본 예들 가운데 고칼슘혈증이 발견된 예도 없었을 뿐 아니라 골형성이 재발한 2예들에서는 에스트로겐 투여를 하지 않았음에도 불구하고 골조직이 재형성된 점으로 보아 이들이 골형성의 직접적인 원인이 되지는 않는 것 같다. 그러나 에스트로겐은 골형성을 촉진하거나 재발시킬 우려가 있으므로 자궁내막의 유착 및 골조직을 제거한 후 자궁내막의 빠른 회복을 위해 통상적으로 투여하는 에스트로겐의 사용은 금지하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

증례 1과 3에서는 골형성 과정이 잘 관찰되어 골조직이 골화생에 의해 생겼음을 직접적으로 증명할 수 있었고, 증례 4는 과거의 유산시기가 임신 7주와 8주로써 골형성이 시작되기 이전이었다는 점, 증례 6은 임신 경험이 없었던 점, 증례 7은 과거의 임신에서 태아의 신체의 손상이 없었다는 점이 간접적으로 골화생에 의한 골형성임을 뒷받침하는 소견이었다. 증례 2에서는 자궁협부에 불규칙하게 자궁근층내로 침윤하는 듯한 종괴를 형성하였으며 초음파 소견상 그 가운데에서 골조직이 관찰되었고 조직소견을 자세히 관찰하면 연골내 골화소견과 잘려진 모발의 조각들이 잘 관찰되어 태아조직의 잔존물임을 알 수 있었다. 이 두가지 원인에 의한 자궁내막 골화의 차이점을 보면 첫째, 화생성 병변으로 인한 골형성은 골조직의 양이 매우 적고 얇은 회백색의 0.5 cm 정도의 크기의 1~2 조각의 골조직이 형성되는데 비해 후자에서는 다양한 크기의, 다소 두껍고 황갈색을 띠는 골조직을 관찰할 수 있었으며, 둘째, 화생성 병변은 대부분 자궁체부의 자궁내막에 국한되어 자궁경으로 쉽게 제거 할 수 있었던 데 비해 태아조직의 잔재인 경우는 수술조작시 조직이 걸리기 쉬운 자궁협부에 깊이 박혀있었다. 셋째, 화생성 병변에서는 급성 및 만성 염증세포의 혼합성 침윤을 보이는 반면, 후자에서는 골조직 주변에 많은 중

성백혈구의 침윤으로 인해 화농 및 이물질 반응을 보이는 부위가 많았다. 넷째는 태아조직으로 생각되는 모발, 연골내 골화의 소견 등이 관찰되면 태아잔존물에서 기원하였음을 확진할 수 있다.

결론적으로, 자궁내막에 형성된 골조직은 골화생에 의한 경우라도 대부분 이전의 유산경험을 가지고 있으므로 과거력만으로는 그 원인을 가릴 수 없으며 과거유산의 임신주수 및 과거 유산 시 태아의 보존상태, 자궁내막의 골형성부위, 골조직의 형태 및 수량, 그리고 조직학적 소견을 종합하여야만 그 원인을 가릴 수 있을 것이라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Newton CW, Abell MR. Iatrogenic fetal implants. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 686-91.
2. Ganem KJ, Parson L, Friedell GH. Endometrial ossification. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1592-4.
3. Hsu C. Endometrial ossification. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 836-9.
4. Waxman M, Moussouris HF. Endometrial ossification following an abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 587-8.
5. Dutt S. Endometrial ossification associated with secondary infertility. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 787-9.
6. Ceccacci L, Clancy G. Endometrial ossification: Report of an additional case. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 103-4.
7. Degani S, Gonen R, de Vries K, Sharf M. Endometrial ossification associated with repeated abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 281-2.
8. Gurley AM, Roth SI. Bone in Sternberg SS. *Histology for pathologists* 1992 Raven Press PP61-78.
9. Rhone DP, Horowitz RN. Heterotopic ossification in the pulmonary metastasis of gastric adenocarcinoma: report of a case and review of literature. *Cancer* 1976; 38: 1773-80.
10. Yamamura-Idei Y, Kitazawa S, Kitazawa R, Fugimori T, Chiba T, Maeda S. Parathyroid hormone-related protein in gastric cancers with heterotopic ossification. *Cancer* 1993; 72: 1849-52.
11. Hoekman K, Lowik CWGM, Ruit M, Kempenaar J, Bijvoet OLM, Ponc M. Modulation of the production of a parathyroid hormone-like protein in human squamous carcinoma cell lines by interaction with fibroblasts. *Cancer Res* 1990; 50: 3589-94.
12. Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. *Novak's textbook of gynecology*. 11th ed. 1988 William and Wilkins PP420-9.

된 골조직의 주변부위에서 새로이 골형성이 진행되는 곳을 관찰하면, 출혈 및 급만성 염증세포의 침윤이 심한 부위에 피브린양 물질이 축적된 후(Fig. 3A), 이들이 압축되면서 그 중심부위에서는 조골세포와 같은 형태의 투명한 세포질을 가진 세포가 출현하고(Fig. 3B) 이들은 서로 연결되면서 유골질로 이루어진 초기의 골기둥의 형태를 만들었다(Fig. 3C). 이와 동시에 크고 작은 골기둥 위에 무기질이 층상배열을 이루며 축적하여 석회화되었고(Fig. 3D), 석회화된 골기둥은 서로 연결되어 골기둥의 길이가 성장하였으며(Fig. 3E); 그 위에 층을 이루며 계속 무기질이 축적되어 골기둥의 두께가 증가하여(Fig. 3F), 육안적으로 식별할 수 있는 골조직을 이루었다.

증례 2에서 골조직은 자궁경부 및 자궁협부의 자궁벽 내에 깊이 박혀 있었으며 이 가운데에서는 연골내 골화(endochondral ossification) 소견이 관찰되었고(Fig. 4A), 이와 함께 잘려진 모발 들을 여러 곳에서 관찰할 수 있었다(Fig. 4B).

임 상 경 과

증례 1에서는 초음파 소견상 직선상의 고에코 물질을 확인한 후 자궁경검사를 통해 골조직과 주변의 자궁내막 유착을 제거한 후 루우프를 삽입하였으며, 수술 후 초음파 검사로 이들이 제거되었음을 확인하였다. 그 후 환자는 clomiphen citrate와 폐경기 성선자극호르몬(hMG)를 이용한 과배란 유도를 1회 시도하였으나 임신에는 성공하지 못하였다. 1차 골조직 제거 후 4개월에 초음파 소견상 같은 위치에 직선상의 고에코 물질이 다시 관찰되어 위와 같은 방법으로 다시 제거하였으며, 골조직 제거 후 9개월 후와 2개월 후에 각각 같은 위치에서 골조직이 재생하여 제거하였고 그 후 세번째 골조직이 다시 재생된 상태에서 4개월 후 자연적으로 임신하게 되었고 임신 27주에 조기분만하였다.

증례 2는 자궁경 검사와 소파수술을 통해 자궁강 내의 고에코 물질을 완전히 제거하였으며, 그 후 자궁난관 촬영상 자궁내강이 매우 불규칙하게 굴곡되어 있었으나 골조직 재생의 의심은 없었다.

증례 3도 역시 자궁경검사를 통해 골조직을 제거한 후 2개월 후에 다시 재생하였으며 골조직 제거 후 자연적으로 임신하였다.

증례 4, 5, 6은 한 차례의 자궁경 검사를 통해 골조직 제거 한 후 과배란을 유도하여 임신을 시도하였으나 실패하였고, 초음파 소견상 골조직 재생의

소견은 없었으며 증례 5는 그 후 고프로락틴혈증으로 인한 배란장애가 병발하여 내과적 치료를 받고 있다.

증례 7은 한 차례의 골조직 제거 후 3개월에 자연적으로 임신되었다.

고 찰

정상적으로 해면골의 형성과정은 초기에 원시 간엽세포 들이 혈관이 풍부한 결합조직으로 압축하여 배열한 후, 제 1 형 교원 섬유와 그 외 단백질, 그리고 소량의 chondroitin sulfate, keratan sulfate, hyaluronic acid 등의 기질(ground substance) 등이 결합한 골기질(bone matrix)을 세포 주변에 분비한다. 이 물질들은 세포주변에 축적된 후 서로 연결되는 형태를 취하며 이 골기질 위에 crystalline hydroxyapatite 등의 무기질이 침착하여 석회화되면서 단단한 해면골을 형성하게 된다. 골조직 사이의 혈관이 풍부한 결합조직은 골형성이 끝난 후 골수를 형성하거나, 섬유모세포등으로 분화하여 골내막, 골외막을 형성하며 골화 잠재능을 가진 조직으로 남게 된다⁸.

악성 종양에서 볼 수 있는 이소성 골화(heterotopic ossification)의 원인에 관하여는 많은 연구가 진행되고 있으며 그 원인은 2가지 즉, 암세포에서 조골세포로 직접적인 화생성 변화에 의해 해면골을 형성하는 것과, 다분화 잠재능을 가진 원시 간엽조직이 다양한 환경요인의 영향 및 유전자의 변화에 의해 골아세포로 분화하여 해면골을 형성한다는 것으로 설명하고 있다⁹⁻¹⁰. 어떤 원인에 의한 것이든, 궁극적으로는 골형성단백질(bone morphogenetic protein)이나, 부갑상선호르몬의 구조와 유사한 parathyroid hormone-related protein(PTHrP)이 관여하여 무기질침착의 과정을 원활하게 함으로써 이소성 골화를 촉진한다¹⁰. 이 PTHrP는 피부의 편평상피암, 폐암, 신장암, 유방암 세포 내에서도 발견되며 실험적으로는 편평상피암세포가 섬유모세포와의 상호작용에 의해 PTHrP를 분비한다고 하며¹¹, 피부 및 피부 부속기, 수유기의 유방 조직, 자궁경부 조직 등의 정상 조직 내에도 존재하는 것이 확인된 바 있고 종양의 간질 내에 섬유모세포가 많을수록 종양세포 내에서 PTHrP가 증가하는 것으로 보아 섬유모세포에서 분비하는 것으로 생각하고 있다.

그러나 악성종양이 동반되지 않은 자궁내막의 이소성 골화의 원인에 관하여는 아직 연구된 바가 없으며 본 예들은 유산 후 자궁내막염의 회복과정에서 PTHrP를 분비하는 섬유모세포의 증식이 일어나고 혈종 및 염증의 삼출물, 피브린양 물질이 증가하