

자궁 내막의 조직병리학적 검색 및 *bcl-2* 발현

— 자궁 출혈 1,000예 생검의 분석 —

대전성모병원 임상병리과, ¹전북대학교 병리학교실

²가톨릭대학부속 성모병원 임상병리과

이혜경 · 이동근¹ · 이 호¹ · 심상인²

Histopathologic Findings & Expression of *bcl-2* of the Endometrium

— Analysis of 1,000 consecutive biopsies of uterine bleeding —

Hye Kyung Lee, Dong Geun Lee¹, Ho Lee¹, and Sang In Shim²

Department of Clinical Pathology, Taejon St. Mary's hospital, Taejon 301-012, Korea

¹Department of Pathology, Chonbuk National University College of Medicine,

²Department of Clinical Pathology, Catholic Medical College

We evaluated 1,000 consecutive endometrial curettage samples obtained over a 30 month period. The clinico-pathologic correlation was analysed according to Hendrickson's five criteria based on the practical view. The causes of uterine bleeding in decreasing order of occurrence were as follows: 1) hormonal imbalance lesions (49.2%) encompassing glandular and stromal breakdown suggesting anovulatory bleeding, proliferative phase endometrium, and disordered proliferative endometrium, 2) pregnancy associated lesions (24.2%), 3) organic lesions (13.5%), 4) endometrial hyperplasia (6.9%), and 5) inadequate specimen (6.2%). According to age, pregnancy related lesions were most frequent in the third decade. In the fourth, fifth, and sixth decades, hormonal imbalance lesions were the most common cause. In approximately 30% of the samples, there were two or three morphologic patterns such as anovulatory bleeding with an endometrial polyp, postabortal bleeding with inflammation, and glandular-stromal dissociation with a polyp, which suggested there was a variable histologic morphology in the same disease spectrum. Using immunohistochemical techniques we studied the hormonal dependency of *bcl-2* oncoprotein in anovulatory bleeding, endometrial hyperplasia, and proliferative endometrium. 70% of anovulatory bleeding specimens showed weak positivity in the epithelial cytoplasm, and all cases of endometrial hyperplasia and carcinoma showed a strong positivity. These results suggest that there is a estrogenic hormonal dependency of apoptosis in the endometrium. (Korean J Pathol 1998; 32: 208~214)

Key Words: Uterine bleeding, *bcl-2* protein, Hyperestrogenism, Endometrial biopsy

서 론

자궁출혈을 주소로 산부인과를 내원하는 환자가 산

부인과 외래환자의 약 10% 정도로 적지 않은 비율을 차지하고 대부분의 환자에서 자궁 내막 생검이 시행되는데 자궁 출혈시 관찰되는 병리소견은 주로 악성 병변과 전암 단계의 증식성 병변을 진단하는데 중점이 주어져 있다. Hendrickson과 Kempson¹이 자궁 내막조직을 판독할 때 임상적인 견지에서 5군으로 분류하여 기질적 병변, 자궁 내막 증식증, 호르몬 불균형 소견, 임신과 관련된 병변들의 유무를 정하고 조직은 진단을 위해 적절한가등을 기술하여 환자 치료에 도움을 줄 수 있도록

접 수: 1997년 1월 17일, 게재승인: 1998년 1월 8일

주 소: 대전시 중구 대흥 2 동 520-2, 우편번호 301-012

대전성모병원 임상병리과, 이혜경

ISSN : 0379-1149

본 논문은 가톨릭 의료원 학술 연구 조성비로 이루어졌음.

하였다. 이에 저자들은 최근 30개월간 외래를 통해 내원하여 자궁 내막 생검이 시행되었던 1000예를 대상으로 환자의 나이, 임상소견을 중시하여 Hendrickson과 Kempson¹이 기술한 5군으로 조직 병리학적 소견들을 분류하여 그의 빈도와 임상적 의의를 알아보고자 본 검색을 시행하였다.

또한 최근 고사 (apoptosis)가 세포 손상에 대한 특이한 세포 소멸의 한 형태로 그의 중요성이 강조되고 있는데 자궁 내막은 호르몬에 의존성을 보이는 고사 즉, 예정된 세포 소멸의 대표적 장기로 알려져 있다.²⁻⁷ 예정된 세포의 소멸은 여러 유전자에 의해 영향을 받으며 특히 *bcl-2*유전자에 의해 억제되는데 *bcl-2*유전인자가 위치하는 염색체 18번의 일부가 14번 염색체 일부와 전위되어 면역 글로블린 중쇄유전자가 존재하는 부분과 근접해지면서 비정상적으로 많은 *bcl-2* 단백질질을 생성하여 예정된 세포 소멸을 저지하며 증식성 병변에서 관심의 대상이 되고 있다. 자궁 내막은 예정된 세포 소멸의 대표적 장기로 호르몬 변화도 분명하여 과에스트로젠과 관련있는 무배란성 출혈, 자궁 내막 증식증, 증식기의 내막 조직에서 *bcl-2*에 대한 면역 조직화학적 염색 후 그의 발현 양상을 검색하여 자궁 내막에서 과에스트로젠과 *bcl-2*단백물질과의 관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료 및 조직학적 분류

1994년 1월부터 1996년 6월까지 자궁 출혈을 주소로 전주 예수병원 산부인과 외래에 내원하여 자궁 내막 생검이 시행된 총 1000예를 대상으로 각 나이에 따라 조직 병리 소견을 재검토하여 Hendrickson과 Kempson¹이 기술하였던 5군으로 분류하였다. 즉, 1군은 염증성 질환, 용종성 병변, 자궁근종, 암종과 같이 기질적 병변이 있는 경우, 2군은 다양한 정도의 자궁 내막 증식증이 있는 경우, 3군은 증식성 선상피 세포를 동반한 선조직

과 간질조직의 파괴로 무배란성 출혈이 시사되는 경우, 혼란된 증식기의 자궁 내막 (disordered proliferative phase), 호르몬 제제 사용 후 출혈, 월경 주기에 따른 증식기, 분비기, 월경기와 같은 자궁 내막 소견을 보이는 경우, 4군은 유산, 포상기태, 태반결절과 같은 임신과 관련된 병변, 5군은 부적절 표본으로 분류하였다. 한 환자에서 얻어진 조직소견이 여러 군에 속하는 경우에는 4군, 1군, 2군순으로 기질적 병변을 우선으로 순위를 정하였으며 각 병변의 진단은 Kurman⁸과 Hendrickson과 Kempson¹⁸의 진단 기준에 의하여 정하였다.

2. *bcl-2*의 면역 조직화학적 염색

*bcl-2*의 면역 조직 화학적 염색을 위해 무배란성 출혈이 시사되는 30예, 내막 증식증 10예, 내막암종 10예, 분비기와 증식기 각각 5예를 대상으로 하여 3~4 um 두께의 조직 절편을 만들어 poly L-lysine-coated 슬라이드에 붙여 실온에서 건조시킨 다음 60°C 오븐에서 10~15분간 가열하고 xylene으로 40~50분간 탈파라핀한 후 100%의 알코올에 처리하고 증류수로 세척하였다. 내재성 peroxidase의 활성을 없애기 위해 3% H₂O₂ 메탄올 용액을 10분간 처리한 후, 증류수로 세척한 다음 다시 PBS (phosphate-buffered saline)로 세척하였다. *bcl-2* 염색을 시행할 슬라이드는 pH6.0의 10 mmol citrate buffer에 담근 상태로 5분간 3차례 microwave oven 가열 후 PBS로 세척하였다. 일차 항체로는 단클론항체 *bcl-2* (DAKO, Denmark)를 사용하였으며 상기 방법으로 처리된 슬라이드에 labelled streptoavidin- biotin 방법을 이용한 Universal labelled streptoavidin- biotin (LSAB) kit로 염색하였고, peroxidase chromogen kit (AEC, Biomed)로 발색시켰다. Mayer's hematoxylin으로 대조 염색한 후 crystal mount로 봉입하여 광학 현미경으로 검색하였다. 세포질이 갈색으로 염색되었을 때를 양성으로 판정하였고, 양성세포 수의 비율에 따라 반정량적인 방법으로 전체의 10% 이하를 1+, 10~50%일 때를 2+, 50% 이상을 3+으로 3그룹으로 분류하였다.

Table 1. Incidence of uterine bleeding according to Hendrickson's practical view(%)

Age	Organic lesion	Hormone imbalance	Hyperplasia	Preg-ass-lesion	Inade	Total
21~30	5(0.5)	34(3.4)	6(0.6)	155(15.5)	5(0.5)	205(20.5)
31~40	23(2.3)	145(14.5)	9(0.9)	73(7.3)	13(1.3)	263(26.3)
41~50	58(5.8)	186(18.6)	36(3.6)	13(1.3)	13(1.3)	306(30.6)
51~60	31(3.1)	110(11.0)	15(1.5)	1(0.1)	13(1.3)	170(17.0)
61~70	12(1.2)	16(1.6)	3(0.3)		13(1.3)	44(4.4)
71~	6(0.6)	1(0.1)			5(0.5)	12(1.2)
Total	135(13.5)	492(49.2)	69(6.9)	242(24.2)	62(6.2)	1000(100.0)

Preg-ass-lesion: Pregnancy associated lesion, Inade: Inadequate

결 과

1. 임상소견 및 자궁 내막의 조직학적 분류

자궁 출혈로 산부인과에 내원하여 자궁 내막 생검이 시행되었던 환자는 20대가 20.5%, 30대가 26.3%, 40대가 30.6%, 50대가 17.0%, 60대가 4.4%, 71세 이상이 1.2%로 40대 여성이 가장 많았다. 나이에 따라 분류해 보았을 때 20대에서는 임신과 관계된 출혈이 155예 (75.6%), 30대, 40대, 50대, 60대에서는 기능성 출혈이 각각 145예 (55.1%), 186예 (60.8%), 110예 (64.7%), 16예 (36.4%)로 가장 많았고, 71세 이상에서는 기질성 병변이 6예 (50.0%)로 가장 많았다. 나이를 고려하지 않았을 때 전체 여성의 자궁 출혈의 원인은 호르몬 불균형에 의한 기능성 병변이 49.2%, 임신과 관계된 출혈이 24.2%, 기질성 병변이 13.5%, 증식성 병변이 6.9%, 부적절 표본이 6.2%로 호르몬 불균형에 의한 기능성 병변이 가장 많았다 (Table 1).

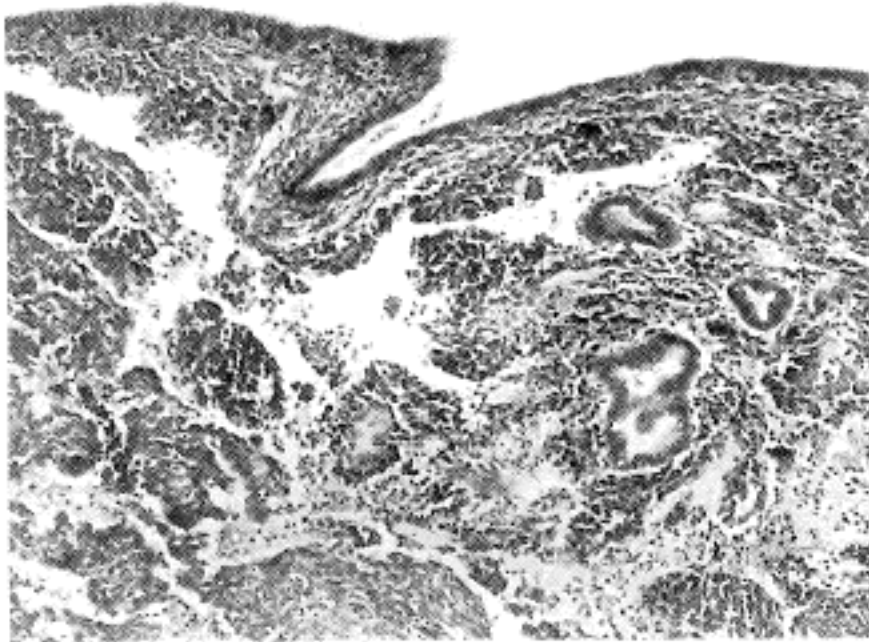


Fig. 1. Glandular and stromal breakdown in anovulatory bleeding (H & E, ×100).

한 환자가 여러 군에 속하는 병리소견을 보이는 경우는 297예 (30%)였는데 이 중 대부분이 부분적인 용종성 병변, 단순 내막 증식증, 혼란된 자궁 내막 증식기, 무배란성출혈을 시사하는 선구조와 간질조직의 파괴소견이 서로 혼재되어 있었고 (Fig. 1) 분만후의 자궁 내막에서는 염증성 병변을 동반하는 예가 많았다. 또한 혼란된 증식기나 내막 증식증으로 진단되었던 5예에서 재생검이 시행되었는데 이전에 시행된 소견과 비교하였을 때 비슷한 소견이었다.

분류된 기준으로 살펴보았을 때 기질성 병변중 염증성 병변과 용종성 병변이 각각 69예 (51.1%), 48예 (35.5%)로 대부분을 차지하였으며 기타로 분류된 2예에서 점막하 자궁근종이 시사되는 평활근 섬유 세포의 군집이 관찰되었다 (Table 2). 자궁 내막 증식증 병변은 40대에서 36예 (52.2%)로 가장 많았다. 호르몬 불균형에 의한 출혈시 선구조와 간질조직의 파괴로 무배란성 출혈이 시사되는 경우와 증식기의 자궁 내막소견이 각각 175예 (35.6%), 153예 (31.1%)로 많은 부분을 차지하였다. 이 외 내막조직들간에 서로 다른 주기를 보여 부정박리가 시사되는 경우나 진단을 세분하기 어려운 경우는 기타로 분류하였다 (Table 3).

Table 2. Incidence of subclassified organic lesions(%)

Age	Ca	Polyp	Inflammation	Other	Total
21~30			5(0.5)		5(0.5)
31~40		10(1.0)	11(1.1)	2(0.2)	23(2.3)
41~50	10(1.0)	24(2.4)	24(2.4)		58(5.8)
51~60	6(0.6)	10(1.0)	15(1.5)		31(3.1)
61~70		4(0.4)	8(0.8)		12(1.2)
71~			6(0.6)		6(0.6)
Total	16(1.6)	48(4.8)	69(6.9)	2(0.2)	135(13.5)

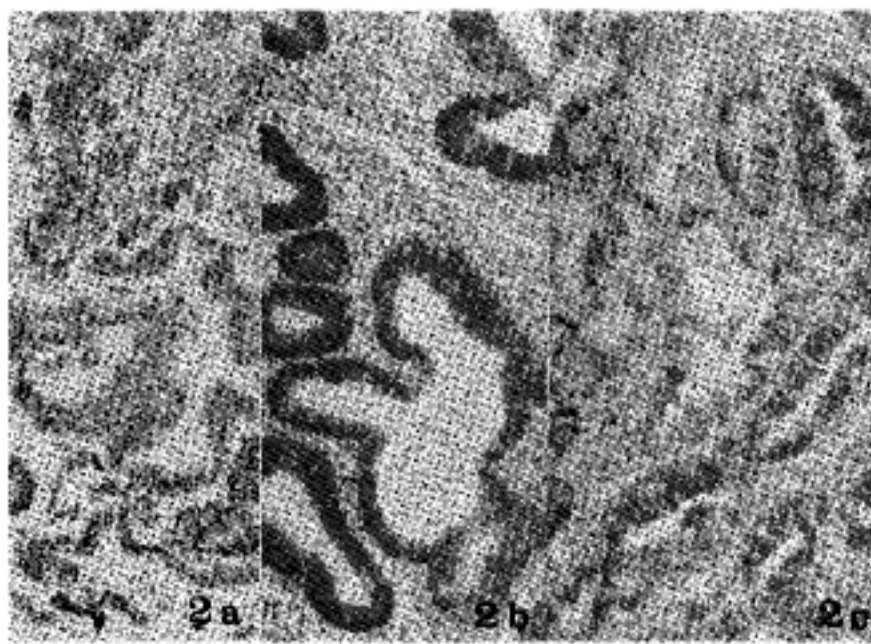
Table 3. Incidence of subclassified hormone imbalance lesions(%)

Age	G-S	Disordered	Prolif	Secre	Mens	Drug	Other	Total
21~30	9(0.9)	1(0.1)	6(0.6)	10(1.0)		4(0.4)	4(0.4)	34(3.4)
31~40	43(4.3)	6(0.6)	51(5.1)	18(1.8)	13(1.3)	10(1.0)	4(0.4)	145(14.5)
41~50	73(7.3)	11(1.1)	55(5.5)	16(1.6)		26(2.6)	5(0.5)	186(18.6)
51~60	46(4.6)	5(0.5)	37(3.7)	5(0.5)		10(1.0)	7(0.7)	110(11.0)
61~70	4(0.4)	1(0.1)	4(0.4)			7(0.7)		16(1.6)
71~						1(0.1)		1(0.1)
Total	175(17.5)	24(2.4)	153(15.3)	49(4.9)	13(1.3)	58(5.8)	20(2.0)	492(49.2)

G-S: glandular and stromal breakdown with proliferative phase, Disordered: disordered proliferative endometrium, Prolif: proliferative phase, Secre: secretory phase, Mens: menstrual phase, Drug: exogenous drug effect

Table 4. Incidence of subclassified pregnancy associated lesions

Age	Placental remnant	Abortion	Molar preg	Total
21 ~ 30	11(1.1)	130(13.0)	14(1.4)	155(15.5)
31 ~ 40	5(0.5)	64(6.4)	4(0.4)	73(7.3)
41 ~ 50	3(0.3)	9(0.9)	1(0.1)	13(1.3)
51 ~ 60		1(0.1)		1(0.1)
61 ~ 70				
71 ~				
Total	19(1.9)	204(20.4)	19(1.9)	242(24.2)

**Fig. 2a-c.** Comparable *bcl-2* oncoprotein positive intensity in anovulatory bleeding (Fig. 2a), endometrial hyperplasia (Fig. 2b) and adenocarcinoma (Fig. 2c).

임신과 관계되는 소견 중에는 세포영양기, 융합영양기 혹은 정상 음모들이 있는 경우를 유산으로 정하였을 때 유산에 의한 출혈이 204예 (84.3%)로 대부분을 차지하였으며 섬유 유리성 결절 형태로 관찰되는 태반결절과 포상기태가 각각 19예 (7.8%)였다 (Table 4). 부속절 표본으로 진단된 예는 62예 (6.2%)였으며 대부분이 소량의 조직때문에 진단이 어려웠던 경우였다.

2. *bcl-2*의 면역 조직 화학적 염색

자궁 내막 조직의 *bcl-2* 면역 조직화학적 염색 결과는 대조군으로 사용하였던 분비기 자궁 내막에서는 음성하였고, 간질조직과 선상피세포간의 조각과자를 보이던 시부배란성 출혈이 시사되는 30예중 9예에서는 음성이었으며, 21예에서는 세포전대 피시성 불질을 함유하는 세포와 유두상 변화를 보이는 표면 상피세포에서 양성, 주위의 증식성 상피 세포에서 1+ 정도의 양성이었다 (Fig. 2a). 증식기 5예중 4예의 선상피 세포에서 2+

Table 5. *bcl-2* expression in various proliferative endometrial glandular epithelia

Subtype	Case No	Bcl-2	
		+	+++
Glandular and stromal breakdown	30	21	0
Normal menstrual phase	5	1	4
Hyperplasia	10	0	10
Cardinoma	10	0	10

양성, 내막 증식증인 10예 모두, 내막 압종 10예 모두에서 3+ 양성이었다 (Table 5, Fig. 2b & c). 선상피 세포 사이의 간질세포는 음성이었다.

고 찰

자궁출혈을 주소로 환자가 신부인과에 내원하였을 때 대부분의 경우 자궁 내막 생검이 시행되는데 치료에 도움이 되는 면에서 병리소견의 결과는 상당히 한정되어 있다.¹⁰⁻¹⁵ 이에 Hendrickson과 Kempson¹은 병리 의사가 자궁 내막 조직을 획득한 때 임상적인 도움을 줄 수 있는 견지에서 5가지 소견을 기술한 바 있다. 저자가 Hendrickson과 Kempson¹의 기술에 따라 자궁 내막 소견을 분류해 보았을 때 30대와 40대의 여성이 56.9%를 차지하며 자궁 출혈 원인의 49.2%가 호르몬 불균형과 관련있는 결과는 20년전 김¹⁰이 발표하였던 결과와는 상이하였는데 경제적 수준이 높아지면서 호르몬 불균형에 의한 출혈이 많으며 내원하는 횟수도 많아지는 것으로 생각되었다. 간혹 한 환자에서 여러군의 조직학적 소견이 관찰되었는데 예로써 용종성 병변이 있을 때 부분적으로 다양한 정도의 자궁 내막 증식증, 혼란된 증식기의 자궁 내막, 선구조와 간질 조직의 파괴가 서로 혼재되어 여러 형태의 과에스트로겐 현상을 같이 보이는 경우와 임신에 의한 변화가 기질성 변화로 분류한 자궁내막염의 소견과 동반되는 경우가 있었다. 이러한 소견은 Hendrickson과 Kempson¹에 따른 분류가 원인보다는 형태학적 분류에 의한 것이며 생김되는 부위에 따라 세분화되는 군이 달라질 수 있는 가능성이 있기 때문에 이러한 점들이 보완된 새로운 분류 방법이 필요하다고 생각되었다.

자궁출혈의 가장 많은 경우가 부배란성 출혈과 같은 호르몬 불균형과 연관되어 있지만¹⁶⁻¹⁷ 그의 정확하고 세부적인 진단은 어려웠다. Kurman⁸은 증식기의 자궁 내막 조직들이 조각 조각 나뉘어져 있으면서 선구조와 간질조직들의 파괴와 함께 상피세포의 유두상, 호산성

화생 및 상피 세포아래 간질세포들이 밀집되어 있는 소견이 있을 때를 무배란성 출혈로 기술하였으나 호르몬 투여후나 용종 혹은 자궁 내막 증식증과 같이 과에스트로겐 소견이 있을 때도 이러한 소견을 동반하는 경우가 있어 조직학적 소견과 임상적인 진단명을 일치시키기 어려웠다. 위와 같은 조직학적 소견은 각 환자들마다 차이가 있었는데 Kurman⁸은 무배란성 출혈이 난소내 과여포 증식 후 에스트로겐 증가에 따른 자궁내막 선구조와 간질조직의 증식, 그리고 에스트로겐 수용체의 증가에 의한 파괴성 출혈 (breakthrough) 또는 소퇴출혈 (withdrawal)이므로 환자의 출혈 양상과 병리학적 소견은 상호 관련이 있어서 에스트로겐 자극 기간이 길수록 자궁 내막 파괴 소견이 적으며 출혈 양은 많다고 하였는데 저자들이 관찰해 본 바도 간헐적으로 잦은 출혈일 때 파괴소견이 심하였다. 호르몬 불균형에 의한 출혈 중 무배란성 출혈이 시사되는 경우와 증식기 혹은 분비기의 자궁 내막, 혼란된 증식성 자궁 내막은 비교적 쉽게 진단할 수 있었으나 월경기, 호르몬 제제를 사용하였을 때, 선구조와 간질조직이 서로 다른 월경 주기를 보일때들은 진단이 쉽지 않았다. 그러나 Collins¹⁸⁻²²이 기술한 바와 같이 월경기에는 relaxin에 의한 내막 간질 세포의 reticulin 섬유성분의 파괴로 개개의 세포가 분리되면서 무배란성 출혈시 관찰되는 섬유소성 혈전이 없는 점이 감별에 도움을 주는 소견이었고, 선구조와 간질조직이 서로 다른 월경 주기를 보이는 경우에는 Van Bogaert²³⁻²⁵이 언급한 바와 같이 임상적으로 호르몬 치료를 받았거나 용종성 병변인 경우가 많았다. 그리고 이전 자궁 내막 생검에서 혼란된 증식기나 자궁 내막 증식증과 같은 과에스트로겐 현상을 보였던 5명의 환자에서 1~5년 간격으로 재생검을 하였을 때 큰 변화없이 다양한 정도의 과에스트로겐 현상을 보여 이와 같은 소견들이 일시적이라기 보다는 지속적으로 반복되는 소견임을 간접적으로 시사하였다.

폐경기 상태에서 호르몬 제제를 사용하는 환자의 약 15~20%정도가 출혈을 경험하게 되어 자궁 내막 생검을 하게 되는데²⁶⁻²⁷ 내막의 소견은 환자마다 다양하였다. 많은 경우에서 간질세포가 탈락막 세포와 유사하게 변하면서 위축된 선구조들을 보였으나 일부에서는 증식기의 소견이나 가임기 여성의 월경주기와 유사한 소견을 보였다. 간질조직내 탈락막과 같은 호르몬의 영향을 보이지만 호르몬 제제 사용이 없는 경우에는 관절염 등으로 한약이나 스테로이드 제제등을 복용한 경우가 있어 환자에 대한 세밀한 정보가 중요하다고 생각되었다.

기질성 병변 중 자궁 내막염이 약 50%로 높은 비율을 차지하였는데 이는 잦은 중절 수술의 기왕력과 평활근종의 존재 그리고 진단 기준의 차이와 관련있는 것으로 생각되었다. 자궁 내막염의 진단 기준에 대하여 저자들마다 조금씩 다르게 기술하고 있는데 형질세포의 유무가 가장 신뢰할 수 있는 소견으로 알려져 있다.²⁸⁻³⁰ 그러나 저자들은 형질세포의 유무 뿐 아니라 호산구의

침윤, 중등도 이상의 호중구 침윤, 선 구조 주위의 방추양 세포의 주행 방향등도 진단에 도움이 되는 소견으로 생각하였는데 이와 같은 소견들이 있을 때 세심하게 관찰하면 적은 수이지만 형질 세포를 발견하는 경우가 있었다. 또한 자궁 내막염일때 내막의 표면 상피 세포의 호산성 및 유두상 화생 변화와 밀집된 간질 세포의 군집을 동반하는 경우도 많았는데 이러한 화생의 변화는 무배란성 출혈시 재생되는 자궁 내막에 의한 소견과도 유사하여 호산성 및 유두상 화생 변화를 여러 원인에 의해 탈락된 자궁 내막세포가 재생될 때 나타나는 비교적 비특이적 소견으로 이해해야 할 것으로 생각되었다.

임신에 의한 병변 중 태반 결절 소견을 보이는 경우는 7.8%였는데 혈청 내 HCG치를 면역 효소 분석법에 의해 측정하여 보았을 때 거의 정상인 점, 생검된 자궁 내막에서 탈락막이나 Arias-Stella반응과 같은 호르몬에 의한 소견이 없는 점, 그리고 임신의 기왕력이 수 개월에서 수 년까지 다양한 점으로 보아 태반 결절은 이미 호르몬 분비에 영향을 미치지 않는 퇴화된 태반조직일 것으로 생각되었다.³¹⁻³⁴

bcl-2 단백질은 apoptosis를 저지하는 것으로 알려져 있는 물질로 여포성 림프종에서 처음 기술되었는데, *bcl-2* 유전인자가 위치한 염색체 18번의 일부가 14번 염색체 일부와 전위되어 면역 글로블린 중쇄유전자가 존재하는 부분과 근접해지면서 비정상적으로 많은 *bcl-2* 단백 물질을 생성하여 예정된 세포의 소멸을 막는 것으로 알려져 있다.³ 그러나 최근 이러한 *bcl-2* 단백질이 염색체 14번과 18번의 전위에 특이한 결과가 아니며⁵ 혈액종양 이외의 다른 조직에서도 발현될 수 있고⁷ 호르몬에 영향 받는다고 하였다.²⁴ 자궁 내막은 호르몬에 의존적이면서 예정된 세포 소멸의 대표적인 조직으로 *bcl-2*와 호르몬과의 관계를 알아보기 위한 좋은 예가 될 수 있는데 Gompel²은 생리 주기 증식기에 세포질내 양성, 분비기일 때는 음성으로 발현되며, Bhargava⁴은 유방암 조직에서 에스트로겐과 프로그스테론 수용체가 양성이고 분화가 좋을수록 *bcl-2*가 잘 발현된다고 하여 호르몬과의 관계를 강조하였다. 저자의 경우 자궁 출혈의 흔한 원인인 과에스트로겐에 의한 다양한 자궁 내막의 변화와 *bcl-2*와의 관계를 알아보기 위해 면역조직화학적 염색 후 그의 발현 양상을 검색하였을 때 분비기의 자궁 내막 조직에서는 음성, 무배란성 출혈의 증식기 선상피 세포에서는 세포질내 1+양성, 내막 증식증과 암종인 경우에는 3+양성으로 발현되는 소견으로 자궁 내막내 *bcl-2* 발현 양상은 에스트로겐의 영향을 받는다고 생각되었다.

결 론

최근 30개월간 자궁 출혈을 주소로 내원하여 자궁 내막 생검이 시행되었던 1000예를 대상으로 환자의 나이, 임상소견을 중심으로 Hendrickson과 Kempson¹이 기술

한 5가지 소견으로 조직병리학적 소견들을 분류하여 그의 임상적 의의를 알아보았다. 그리고 자궁 출혈의 흔한 원인인 무배란성 출혈이 시사되는 경우에서 예정된 세포의 소멸을 저지하는 *bcl-2*와 에스트로겐과의 관계를 알아보기 위해 면역조직화학적 염색 후 그의 발현양상을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 자궁 출혈로 산부인과에 내원하여 자궁 내막 생검이 시행되었던 환자는 20대가 20.5%, 30대가 26.3%, 40대가 30.6%, 50대가 17.0%, 60대가 4.4%, 71세 이상이 1.2%로 40대 여성이 가장 많았다.

2) 나이를 고려하지 않았을 때 전체 여성의 자궁 출혈의 원인은 호르몬 불균형에 의한 기능성 병변이 49.2%, 임신과 관계된 출혈이 24.2%, 기질성 병변이 13.5%, 증식성 병변이 6.9%, 부적절 표본이 6.2%로 호르몬 불균형에 의한 기능성 병변이 가장 많았다.

3) 나이에 따라 분류해 보았을 때 20대에서는 임신과 관계된 출혈이 75.6%, 30대, 40대, 50대, 60대에서는 기능성 출혈이 각각 55.1%, 60.8%, 64.7%, 36.4%로 가장 많았고, 71세 이상에서는 기질성 병변이 50.0%로 가장 많았다.

4) 한 환자가 여러 군에 속하는 병리소견을 보이는 경우는 약 30%였으며 이 중 대부분 이 부분적인 용종성 병변, 단순 자궁 내막 증식증, 혼란된 자궁 내막 증식기, 무배란성 출혈을 시사하는 선구조와 간질조직의 파괴소견이 서로 혼재되어 있었고 분만 후의 자궁 내막에서는 염증성 병변을 동반하는 예가 많았다.

5) 자궁 내막 조직에서 *bcl-2* 면역 조직화학적 염색 결과는 무배란성 출혈이 시사되는 조직에서 세포질내 괴사성 물질을 함유하는 세포와 유두상 변화를 보이는 표면 상피세포에서는 음성이었으나 주위의 증식성 선 상피 세포에서는 양성이었으며 내막 증식증인 경우에는 강양성이었다. 이와같은 소견으로 자궁 내막내 *bcl-2* 발현 양상은 에스트로겐의 영향을 받는다고 생각되었다.

참 고 문 헌

- Hendrickson MR, Kempson RL. Major problems in pathology. Vol 12, Surgical pathology of the uterine corpus. Philadelphia: WB Saunders, 1980; 247-63.
- Gompel A, Sabourin JC, Martin A, et al. *Bcl-2* expression in normal endometrium during the menstrual cycle. Am J Pathol 1994; 144: 1195-202.
- Reed JC. Mini-review: Cellular mechanisms of disease series. *Bcl-2* and the regulations of programmed cell death. J Cell Biol 1994; 124: 1-6.
- Bhargava V, Kell DL, Matt van de Rijn, Warnke RA. *Bcl-2* immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity. Am J Pathol 1994; 145: 535-40.
- Pezzella F, Tse AGD, Cordell JL, Pulford KAF, Gatter

- KC, Mason DY. Expression of the *bcl-2* oncogene protein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. Am J Pathol 1990; 137: 225-32.
- Ikeda H, Hirato J, Akami M, et al. Massive apoptosis detected by in situ DNA nick end labeling in neuroblastoma. Am J Surg Pathol 1996; 20: 649-55.
- Lu QL, Poulson R, Wong L, Handy AM. *Bcl-2* expression in adult and embryonic nonhematopoietic tissues. Am J Pathol 1993; 169: 431-7.
- Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 327-94.
- Hendrickson MR, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. In: Sternberg S, ed. Histology for pathologists. New York: Raven Press, 1992; 797-834.
- 김옥경. 자궁내막 생검 2235예와 자궁경관 생검 518예의 병리학적 소견. 대한병리학회지 1975; 9: 145-56.
- 고영혜, 박찬일, 최인준, 이유복. 이상자궁출혈환자 자궁내막의 형태학적 연구. 대한병리학회지 1983; 17: 1-9.
- Baitlon D, Hadley JO. Endometrial biopsy. Pathologic findings in 3600 biopsies from selected patients. Am J Clin Pathol 1975; 63: 9-15.
- Stovall T, Solomon S, Ling F. Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol 1989; 73: 405-9.
- Van Bogaert LJ, Maldague P, Staquet JP. Endometrial biopsy interpretation. Shortcomings and problems in current gynecologic practice. Obstet Gynecol 1978; 51: 25-8.
- Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: when? where? why? with what? Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 28-39.
- Goldfarb JM, Little A. Current concepts: abnormal vaginal bleeding. N Engl J Med 1980; 302: 666-9.
- Levan AB, Szanto PB. The frequency of anovulatory menstruation as determined by endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol 1944; 48: 75-80.
- Collins J. Diagnostic assessment of the ovulatory process. Semin Reprod Endocrinol 1990; 8: 145-55.
- Clyman MJ, Spiegelman I, Ross T. Appearance of tonofilaments and absence of microtubules in human endometrial glandular epithelium: A function of estrogenic activity. Diagn Gynecol Obstet 1982; 4: 173-81.
- Gompel C. The ultrastructure of the human endometrial cell studied by electron microscopy. Am J Obstet Gynecol 1962; 84: 1000-9.
- Roberts DK, Lavia LA, Horbelt DV, Walker NJ. Changes in nuclear and nucleolar areas of endometrial glandular cells throughout the menstrual cycle. Int J Gynecol Pathol 1989; 8: 36-45.
- Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium: A review. Obstet Gynecol Surv 1982; 37: 281-303.
- Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endomet-

- rial polyps. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 771-3.
24. Bell CD, Ostrezega E. The significance of secretory features and coincident hyperplastic changes in endometrial biopsy specimens. *Hum Pathol* 1987; 18: 830-8.
25. Gibson M, Badger GJ, Byrn F, Lee KR, Korson R, Trainor TD. Error in histologic dating of secretory endometrium: variance component analysis. *Fertil Steril* 1991; 56: 242-7.
26. Archer DF, McIntyre-seltman K, Wilborn WW, et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317-22.
27. Ober WB. Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives on the uterus. *Hum Pathol* 1977; 8: 513-27.
28. Kiviat NB, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 167-75.
29. Rotterdam H. Chronic endometritis. A clinicopathologic study. *Pathol Annu* 1978; 13: 209-31.
30. Buckley C. Endometrial inflammation. In: Fox H, eds. Haines and Taylor obstetrical and gynecological pathology, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; 340-53.
31. Andrew AC, Bulmer JN, Wells M, Morrison L, Buckley CH. Subinvolution of the uteroplacental arteries in the human placental bed. *Histopathology* 1989; 15: 395-405.
32. Arias-Stella J. Atypical endometrial changes produced by chorionic tissue. *Hum Pathol* 1972; 3: 450-3.
33. Fienberg R, Lloyd HED. The Arias-Stella reaction in early normal pregnancy: An involutinal phenomenon. *Hum Pathol* 1974; 5: 183-9.
34. Silverberg SG. Arias-Stella phenomenon in spontaneous and therapeutic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 777-80.
-