

골반장기탈출증 환자에서  
자궁천골인대 콜라젠 I 및  
콜라젠 III 발현

연세대학교 대학원  
의 학 과  
윤 정 섭

골반장기탈출증 환자에서  
자궁천골인대 콜라젠 I 및  
콜라젠 III 발현

지도 김 세 광 교수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2008년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

윤 정 섭

# 윤 정 섭의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

## 연세대학교 대학원

2008년 6월 일

## 감사의 글

본 논문이 완성되기까지 각별한 노고와 관심을 아끼지 않으시고 지도해 주신 김세광 교수님께 진심으로 감사를 드리며, 지도 편달을 아끼지 않으신 배상욱 교수님, 최인홍 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 논문 준비와 실험 과정에 많은 도움을 주신 미생물학 교실 양은정 선생님께도 감사를 드립니다.

오늘에 이르기까지 무한한 사랑과 격려로 이끌어주신 여러 교수님들, 소중한 가족, 그 중에 항상 마음의 안식처인 부모님께 이 논문을 드립니다.

저자 씬

# 차 례

국문 요약 .....	1
I. 서론 .....	4
II. 연구 대상 및 방법 .....	7
1. 환자 선택 .....	7
2. 검체 수집 .....	8
3. 연구 방법 .....	8
4. 통계 분석 .....	10
III. 결과 .....	12
1. 임상적 특징 .....	12
2. 콜라겐 I의 발현 .....	15

3. 콜라젠 III의 발현 .....	15
IV. 고찰 .....	22
V. 결론 .....	28
VI. 참고 문헌 .....	30
영문 요약 .....	36

## 그림 차례

Figure 1. Expression of collagen I .....	17
Figure 2. Expression of collagen III .....	18
Figure 3. Statistical comparison of collagen I expression between patients group and control group .....	19
Figure 4. Statistical comparison of collagen III expression between patients group and control group .....	20
Figure 5. Expression of collagen III by native gel.....	21

## 표 차례

Table 1. Clinical characteristics .....	14
---	----

## 국문 요약

# 골반장기탈출증 환자에서 자궁천골인대 콜라젠 I 및 콜라젠 III 발현

골반장기탈출증의 병인론을 연구하기 위하여 자궁을 지지하는 조직 중의 하나인 자궁천골인대(uterosacral ligament)에서의 콜라젠(collagen) I과 콜라젠 III의 발현을 골반장기탈출증 환자군과 탈출증이 없는 대조군에서 비교 분석하였다.

2007년 6월부터 2008년 4월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 산부인과에 골반장기탈출증으로 내원하여 전자궁적출술을 받은 환자 7명과 골반장기탈출증이 없던 대조군 6명을 연구 대상으로 하였다. 환자군은 골반 장기탈출증으로 POPQ system상 III기가 4명, IV기가 3명으로 모두 전자궁적출술을 시행 받았으며, 대조군은 골반장기탈출증을 제외한 다른 부인과 양성질환으로 전자궁적출술을 시행 받은 여성들로서

연구군과 연령(age), 폐경 상태(postmenopausal state), 체질량 지수(body mass index)등을 짝짓기(matching)한 6명을 대상으로 하였다. 환자군과 대조군에서 전자궁적출술 직후 자궁천골인대에서 조직을 생검하여 western blot을 이용하여 콜라젠 I과 콜라젠 III의 발현 정도를 분석한 후 두 군간에 비교를 하였다.

연구 결과 콜라젠 I은 골반장기탈출증 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 낮게 발현되는 양상을 보였다( $p=0.041$ ). 콜라젠 III의 발현은 환자군에서 대조군보다 약간 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다( $p=0.771$ ). 그러나 콜라젠 III의 경우 중합체(polymer)의 형태를 띄고 있으므로 단체(monomer)로 표현되는 SDS-gel의 결과를 보완하기 위해 native gel을 이용하여 다시 분석해보았다. 이 결과, 환자군에서 대조군에 비해 단체는 증가하고 중합체는 감소함이 관찰되었다.

본 연구 결과 골반장기탈출증의 발생에는 자궁천골인대의 콜라젠 I 감소가 중요한 역할을 할 가능성을 제시하였다. 그러나 본 연구에서는 환자군과 대조군의 숫자가 적다는 제한점이 있으므로 추후 좀 더 많은 환자를

대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

---

**핵심 되는 말** : 골반장기탈출증, 자궁친골인대, 콜라젠 I, 콜라젠 III

# 골반장기탈출증 환자에서 자궁천골인대 콜라젠 I 및 콜라젠 III 발현

<지도 김 세 광 교수>

연세대학교 대학원 의학과

윤 정 섭

## I. 서 론

골반장기탈출증이란 골반저 이완에 의해 나타나는 증상으로 골반강 내 지지 조직의 손상에 의해 생식기관, 방광, 직장 및 일부 소화기관 등의 골반내 조직들이 정상적인 해부학적 위치로부터 질벽의 결손 부위로 탈출하는 것을 말한다.<sup>1,2</sup> 골반장기탈출증 환자는 탈출 장기에 따라 생식기관, 하부 요로계기관, 하부 소화기관의 기능장애를 초래할 뿐 아니라

이로 인해 체형의 변화를 가져오며 이는 개인의 여가활동, 직업, 사회활동 및 성행위의 장애 등을 야기시켜 삶의 질에 심각한 영향을 미친다.<sup>3,4</sup> 평균 수명의 연장과 사회경제적 구조 변화로 골반장기탈출증의 빈도가 점진적으로 증가되고 삶의 질적인 측면에 대한 중요성이 인식되기 시작함으로써 골반장기탈출증에 대한 의료적 수요는 계속 증대되고 있다. 미국에서 발표된 보고서에 의하면 여성이 80세까지 골반장기탈출증이나 요실금으로 한번 이상의 수술을 받을 확률은 11.1%라고 하였으며 수술의 실패율도 높은 편이어서 약 30%의 여성에서 골반장기탈출증에 대한 재수술이 필요하다고 하였다.<sup>1-5</sup> 영국의 한 지역을 대상으로 한 연구에 의하면 60세 이하의 여성이 골반장기탈출증으로 병원에 입원하는 빈도는 1년에 1,000명당 2명 정도 발생한다고 하였다.<sup>2,5</sup>

골반내 장기는 일차적으로 골반저 근육층(pelvic diaphragm), 골반내 근막(endopelvic fascia) 및 질(vagina)에 의해 지지되며, 질은 상피층을 갖는 섬유근성 관(fibromuscular tube)으로 질 하단 1/3은 회음체(perineal body)의 근육과 섬유조직에 붙어서 지지되고 질 중간 1/3은

골반벽의 활꼴힘줄(arcus tendineous fasciae)에 붙어 유지하며 질 상단 1/3은 자궁천골인대 복합체에 의해서 유지된다. 골반장기탈출증은 이와 같은 구조물들의 손상에 의해 발생하며 현재까지 알려진 원인은 다양하다. 크기는 물리적, 구조적, 기능적인 원인으로 분류되고 있으며, 또한 환자가 개인적으로 특정 위험인자를 가지고 있는 것이 원인일 수 있다고도 보고되고 있다. 골반장기탈출증의 위험인자로는 분만에 의한 골반저의 이완, 콜라젠 이상, 노화와 복압의 만성적 증가 등이 제시되고 있다.<sup>3,4</sup> 이러한 위험인자는 골반장기탈출에 대한 유전적 소인이나 체질적 소인이 있는 여성에서 더욱 중요한 역할을 한다고 한다.

최근에는 골반장기탈출증 환자에서 콜라젠에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 아직까지 명확하게 결론지어진 것은 없는 실정이다.

본 연구의 목적은 골반장기탈출증 환자군을 대상으로 골반장기 지지에 중요한 역할을 하는 자궁천골인대에서 콜라젠 I과 콜라젠 III의 발현을 탈출증이 없는 대조군과 비교 분석함으로써 콜라젠의 변화가 골반장기 탈출증 발생과 관련이 있는지의 여부를 알아보고자 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 환자 선택

연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 산부인과에 내원하여 2007년 6월부터 2008년 4월까지 전자궁적출술을 받은 환자 7명을 연구대상으로 하였다. 대조군은 골반장기탈출증을 제외한 다른 양성 질환으로 전자궁적출술을 시행받은 여성으로, 연구군과 연령, 폐경 상태, 체질량 지수를 짝짓기한 6명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 내원 당시 표준화된 비뇨부인과 문진을 통하여 골반장기탈출에 의한 비뇨기계 및 장관계의 증상을 조사하였으며, 수술을 시행할 당시의 연령, 체질량 지수, 출산력, 폐경 유무, 내외과적 과거력, 기왕의 수술력, 흡연 유무 등을 조사하였다. 표준화된 비뇨부인과 문진과 더불어 철저한 이학적 검사를 시행하였고 골반장기탈출증은 국제 요실금 학회(International Continence Society)의 Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ) system을 이용하여 등급화하였다.<sup>6</sup> 진찰

대에서 양아위(supine position)와 45° 상체 직립자세(upright position)로 골반내진을 시행하였고, valsalvar법을 이용한 내진도 시행하였다.

## 2. 검체 수집

검체 생검을 위해 환자의 동의를 얻어 실험을 진행하였으며 전자궁적출수술 직후에 자궁천골인대의 자궁경부 삽입 1cm 상방부위에서 시행하였다.

1 x 1cm 크기의 생검조직을 잘라 3 mm cryotube에 담아 즉시 액체질소(nitrogen liquid)에 넣어 냉각시켜 -70°C에 보관하였다.

## 3. 연구 방법

### **Tissue에서의 protein 추출과 Western blot;**

조직에서 단백질을 얻기 위해 조직을 액체질소에 동결시킨 후 lysis buffer [HEPES(pH 7.9), 25 mM Tris-HCl, 137 mM NaCl, 3 mM KCl, 1% NP-

40, Glycerol, Sodium deoxycholate,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , NaF, 1× protease inhibitor cocktail]로 용해하여 20분간 4°C에서 균질화된 조직을 rotator를 사용하여 회전시켰다. 조직 lysates를 12,000 rpm에서 20분간 원심하여 상층액을 얻어 단백질을 분리하였다. 단백질의 농도는 Bradford protein assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)로 정량하였고, 총 단백질에서 100 µg의 농도를 취하여 8% SDS-PAGE를 이용하여 단백질을 분리하였다. 전기영동 후 nitrocellulose membrane (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA)에 옮기고 5%의 탈지분유로 실온에서 1시간 동안 blocking 한 후 0.1% Tween-20 (Sigma, St.Louis, MI, USA)이 함유된 Tris 완충액(Tris buffered saline: TBST)으로 5분간 세척하였다. 그 후 항 콜라젠 I(Abcam, Cambridge, UK) 또는 콜라젠 III(Abcam) 항체를 5% 탈지분유에 2,000배 희석하여 2시간 동안 실온에서 반응시키고 TBST 용액으로 5분씩 3회 세척한 후 peroxidase-conjugated goat anti-mouse 혹은 anti-rabbit IgG (Jackson Immuno Research, Baltimore, MD, USA)로 1시간 동안 반응시키고 TBST 용액으로 5분간 3회 세척하고 western blotting luminol reagent

(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)를 사용하여 autoradiography를 시행하였다.

그 이후, 전세포추출물 (wholecell extract)을 Triton X-100 lysis buffer(50 mM Tris, pH 7.4; 150 mM NaCl; 30 mM NaF; 5 mM EDTA; 10% glycerol; 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>; 40 mM glycerophosphate; 0.1 mM phenyl methylsulfonyl fluoride; 5ug/ml of leupeptin, pepstatin, and aprotinin; 1% Triton X-100)에 용해시켰다. 이후, SDS없이 5~15% acrylamide gels (Bio-Rad, Hercules, California, USA) (without SDS) 에 25 mM Tris와 192 mM glycine을 양전극이 있는 chamber안에서 약 30분간 40mA로 전가동(prerun)하였다. Native sample buffer (62.5 mM Tris-HCl, pH 6.8, 15% glycerol, and bromophenol blue)에 희석시킨 전세포추출물 (10~15 μg)을 native gel에 적용시킨 후, 약 60분간 25mA에서 전기영동시켰다

#### 4. 통계 분석

통계학적 결과 분석은 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) 프로그램의 Student independent t-test, One way ANOVA test 등을 사용하였으며,  $p$ -value 가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### III. 결 과

#### 1. 임상적 특징

연세대학교 의과대학교 부속 세브란스병원 산부인과에서 2007년 6월부터 2008년 4월까지 골반장기탈출증으로 전자궁적출술을 시행받은 7명의 폐경 전후 여성을 연구군으로, 골반장기탈출증을 제외한 다른 양성 질환으로 전자궁적출술을 시행받은 6명의 여성을 대조군으로 하였다. 대상환자들의 임상적 특성을 살펴보면, 출산력에서는 환자군에서 평균  $3.6 \pm 1.6$ 명으로, 대조군의  $2.2 \pm 0.5$ 명 보다 높았으며 이 차이는 유의하였다( $p < 0.001$ ). 그러나 병력상 당뇨, 고혈압, 기타 과거외과수술력, 흡연 등에서는 환자군과 대조군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

골반장기탈출증 정도를 Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ) system을 이용하여 비교해보면 환자군에서 III기인 환자가 4명(57.1%),

IV기인 환자는 3명(42.9%)있었으나, 대조군에서는 골반장기탈출증을 가진 환자는 없었다.

**Table 1. Clinical characteristics**

Characteristics	Patients group (n=7)	Control group (n=6)	<i>p</i> -value
Age (years)	50.2±12.2	45.7±9.5	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6±2.3	23.8±3.0	NS
Parity	3.6±1.6	2.2±0.5	<0.001
Menopause status	5	5	NS
Diabetes mellitus	3	2	NS
Hypertension	4	4	NS
Previous pelvic surgery history	3	4	NS
Smoking	2	2	NS

Values are presented as mean±standard deviation.

NS: Not significant

BMI: Body mass index

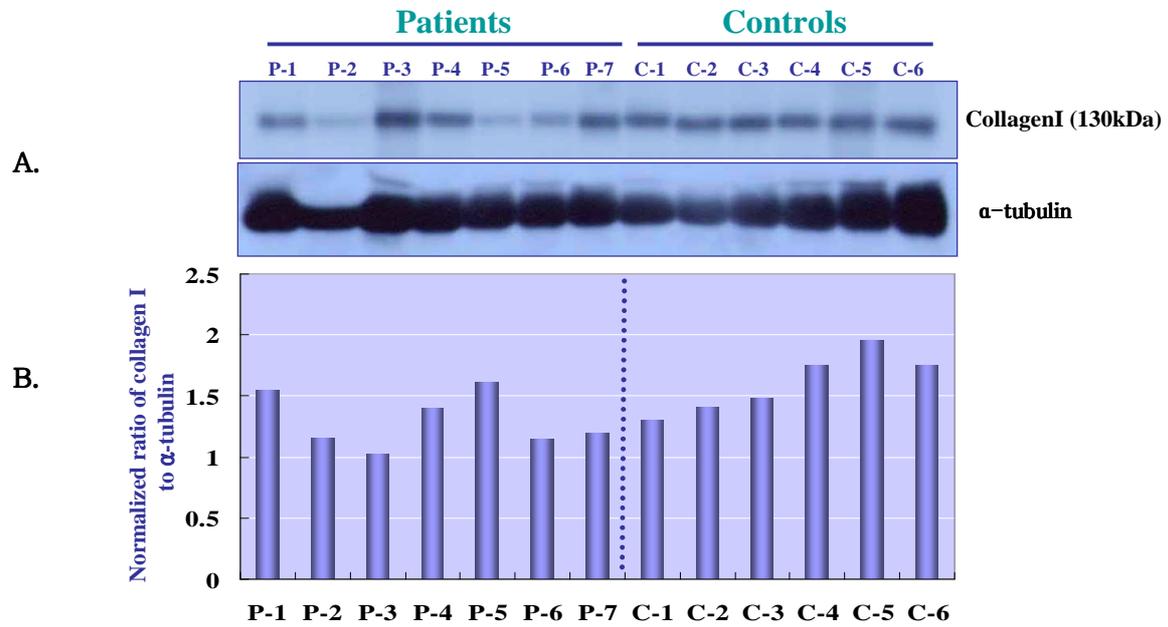
## 2. 콜라젠 I의 발현

환자군과 대조군으로부터 얻은 조직에서 단백질을 분리하여 western blotting 을 시행한 후 분석한 결과 골반장기탈출증 환자들의 자궁전골인대 조직에서의 콜라젠 I 의 발현정도는 대조군에 비해 감소된 소견을 보였다 (Fig. 1). 두 군간에  $\alpha$ -tubulin 에 대한 비(ratio)로 계산한 콜라젠 I 의 상대적 발현 정도는 환자군에서는  $1.3 \pm 0.22$  로써, 대조군의  $1.6 \pm 0.25$  에 비해 유의하게 낮음을 보여 주었다( $p=0.041$ ) (Fig. 3).

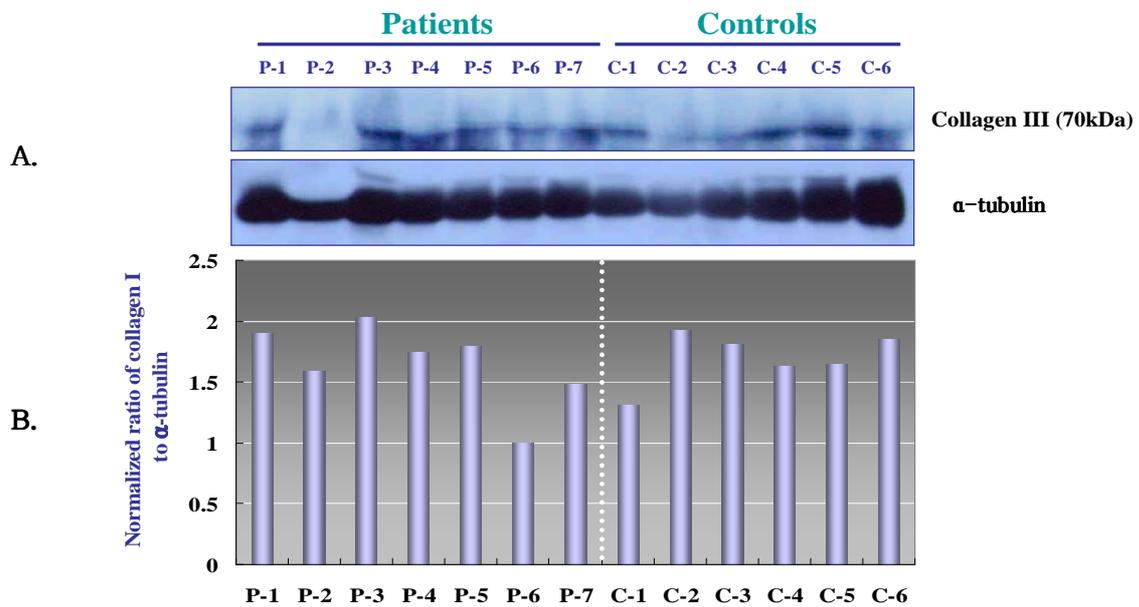
## 3. 콜라젠 III의 발현

환자군과 대조군으로부터 얻은 조직에서 단백질을 분리하여 western blotting 을 시행하여 콜라젠 III 의 발현을 분석한 결과 환자군에서 대조군에 비해 증가된 소견을 보였다(Fig. 2). 두 군간에  $\alpha$ -tubulin 에 대한 비(ratio)로 계산한 콜라젠 III 의 상대적 발현 정도는 환자군에서  $1.69 \pm 0.22$  로 대조군의  $1.65 \pm 0.34$  에 비해 높았으나 그 차이는 유의하지

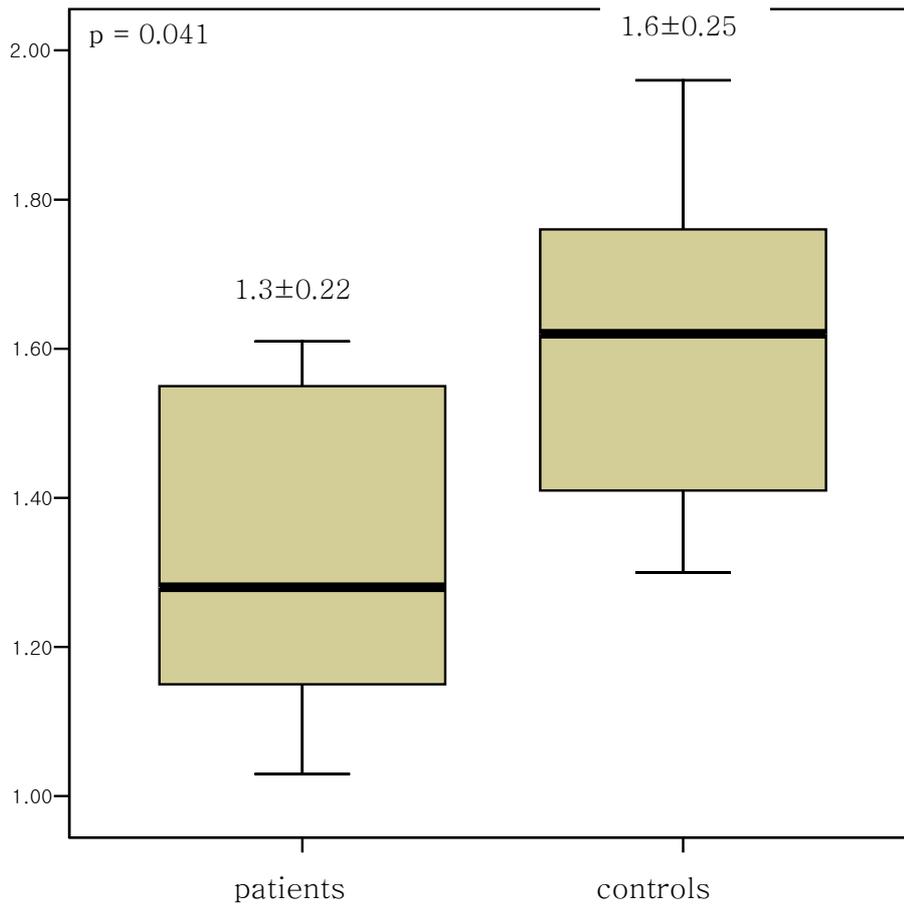
않았다( $p=0.771$ )(Fig.4). Native gel 을 이용한 western blotting 실험  
에서는 환자군의 콜라젠 III 의 발현 정도가 대조군에 비해 중합체  
(polymer)는 감소하고 단체(monomer)는 증가되는 소견을 보였다 (Fig. 5).



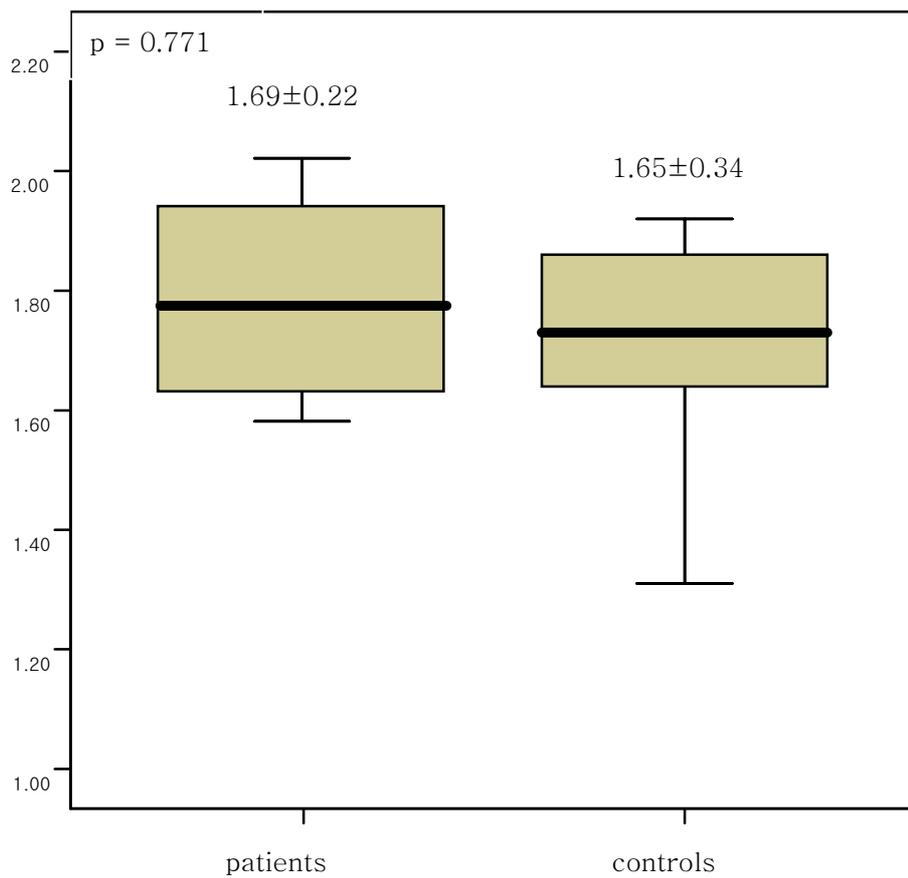
**Figure 1. Expression of collagen I.** (A) Western blotting was performed with anti-collagen I polyclonal antibody. (B) Relative expression levels of collagen I was calculated by the ratio of the density of collagen I to the density of  $\alpha$ -tubulin.



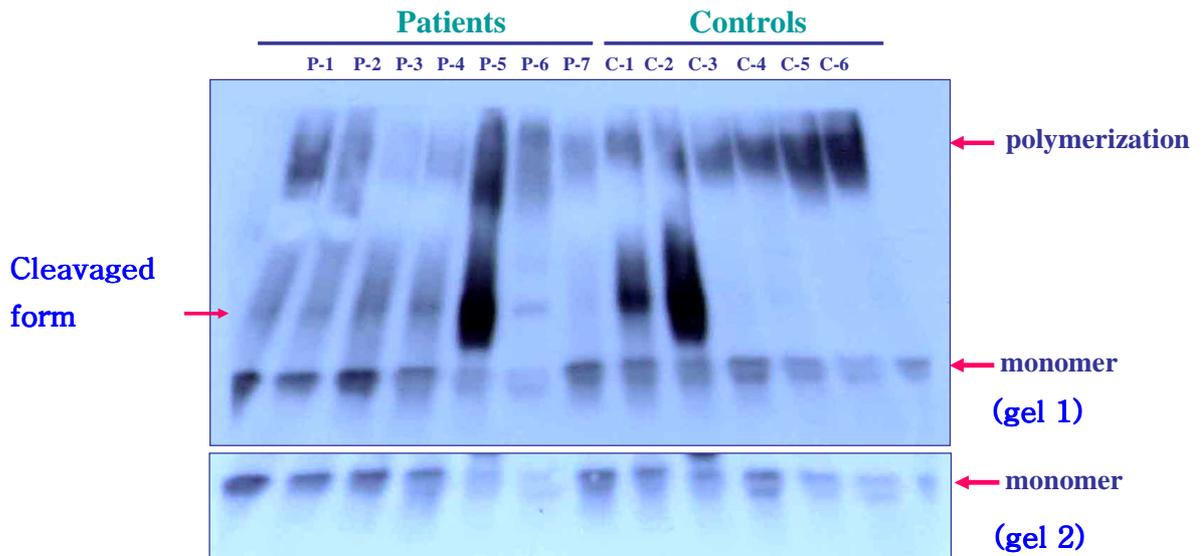
**Figure 2. Expression of collagen III.** (A) Western blotting was performed with anti-collagen III polyclonal antibody. (B) Relative expression levels of collagen III was calculated by the ratio of the density of collagen III to the density of  $\alpha$ -tubulin.



**Figure 3. Statistical comparison of collagen I expression between patients group and control group.** Statistical analysis was done by SPSS version 13.0. Values are presented as mean±SD.



**Figure 4. Statistical comparison of collagen III expression between patients group and control group.** Statistical analysis was done by SPSS version 13.0. Values are presented as mean±SD.



**Figure 5. Expression of collagen III.** Western blotting was performed with anti-collagen III polyclonal antibody by native gel.

#### IV. 고 찰

의학의 발달과 생활환경의 변화에 따른 수명 연장으로 고령인구가 점점 증가하고 이들의 사회활동 확대 등으로 인하여 골반장기탈출증 환자들 또한 늘어가는 추세에 있다. 최근 골반장기탈출증은 부인과영역에서 매우 주요한 부분을 차지하게 되었으며<sup>7,8</sup> 미국에서는 매년 약 400,000건의 수술이 골반장기 탈출증 치료를 위해서 행해짐으로써 주요 부인과 수술의 60% 정도를 차지하며, 이 중 재발률은 15~30%에 이른다.<sup>9</sup>

골반장기탈출증은 위험요인과 병인론을 정확히 아는 것이 발생을 예방하는데 필수적이다. 현재까지 골반장기탈출증 발생의 위험인자로는 유전적 소인과 체질적 소인이 중요한 역할을 하고 있다는 것이 밝혀져 있다.<sup>8-10</sup> 또 다른 중요한 원인으로는 항문올림근과 골반인대의 약화를 들 수 있다. 분만에 의한 골반저의 이완, 폐질환 혹은 무거운 물건 들기로 인한 만성적인 복압의 증가, 장운동 동안에 발생하는 만성적인 과부하, 신경학적 손상 및 에스트로겐 결핍 등도 골반장기탈출증의 발생에 주요한

역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>9-11</sup> 그러나 환경적인 요인만으로 원인을 설명하기에는 여러가지 제한점이 있다고 한다.

최근 여러 병인론 중 주목받고 있는 것이 골반장기 조직내의 콜라젠 성분의 변화에 의해 골반장기탈출증이 발생한다는 주장이다.<sup>12-14</sup> 이들의 가설에 의하면 골반장기탈출증은 어떤 원인에 의해 골반장기 조직내의 콜라젠 성분의 감소로 인하여 발생된다고 한다.<sup>15-17</sup> 콜라젠은 결합조직의 기질을 형성하고 pyridinoline에 의한 근막 콜라젠 사슬 구조를 교차 결합함으로써 장력 지지 구조를 유지한다.<sup>18-20</sup> 질상피 조직과 골반내 근막을 구성하는 주요 콜라젠 성분으로 콜라젠 I과 콜라젠 III이 알려져 있는데 골반장기탈출증 환자에서는 방광, 질, 근막, 복부 피부, 원인대 등의 부위에서 콜라젠 함량이 감소되어있다고 한다.<sup>21,22</sup> 지속적인 조직 재형성(tissue remodeling)은 콜라젠 형성과 분해가 반복됨으로써 장력을 유지하게 되는데 콜라젠 분해는 결합조직 세포에서 생성되는 단백 분해 효소의 활성도에 의해 이루어진다고 알려져 있다.<sup>23,24</sup>

골반장기탈출증은 대부분 폐경기 이후에 심해지는데 이는 에스트로겐

결핍의 결과로 콜라겐의 양과 질의 저하에 따른 결합조직의 약화에 기인하기 때문이라고 한다. 그 외에 인종적인 차이, 콜라겐 농도의 유전적인 차이, 선천적인 척추후궁 미궁증(spinal dysraphism), 척추 이분증(spina bifida) 등이 원인으로 작용한다는 보고도 있다.<sup>25</sup>

근막 및 인대를 구성하는 결합조직 역시 골반장기의 지지에 중요한 역할을 담당하는데 결합조직의 강도는 콜라겐에 의하며 골반장기탈출증을 보이는 여성의 조직에서 콜라겐의 결핍을 보인다고 보고하였다.<sup>26</sup>

현재까지 콜라겐은 10여가지가 알려져 있으나 각 유형에 따른 구조와 생리학적 작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 콜라겐 I은 피부, 건, 인대, 뼈 등에서 가장 많이 발견되며 이들 장기에 전체 콜라겐의 80~90%가 존재한다. 콜라겐 III는 콜라겐 I과 동일한 분포를 보이나 비(ratio)는 조직마다 달라진다고 한다.<sup>12</sup>

콜라겐 I과 콜라겐 III는 독특한 물리적 특성을 보이며, 이들의 상대적 분포 비율에 따라 조직의 기능이 달라진다고 한다.<sup>17,21,22</sup> 콜라겐 I은 결합조직내에서 기계적 강도(mechanical strength)와 관련이 있고 콜라겐

III는 탄력성(elasticity)이나 신전성(extensibility)과 관련된 역할을 한다고 알려져 있다. 골반장기탈출증 환자에서 콜라젠 III이 높게 나타난 경우에는 이들에서 조직의 이완(laxity)이 증가되기 때문에 골반장기 탈출증이 발생되었다고 설명이 가능해진다. 골반장기탈출증에서 콜라젠 발현에 관한 이전의 연구들은 주로 폐경 전 또는 폐경 후 여성의 질 상피조직, 회음부, 피부, 질주위 근막, 요도주위 조직 등에서 생검을 통하여 연구가 이루어져 왔다. <sup>12,17,21,22</sup>

현재까지 콜라젠을 측정하고 비교하기 위해 여러가지 실험방법들이 이용되어 왔다. 첫째, calometric assay를 이용하여 조직에서 hydroxy proline을 측정한 후 다시 7.14를 곱하여 총 콜라젠의 양을 계산해내는 간접방법, 둘째, messenger RNA의 발현이나  $\alpha$ -chain의 단백발현 분석을 통한 콜라젠 아형(subtype)을 간접적으로 측정 하는 방법, 셋째 콜라젠 I과 III의 상대적인 양을 면역형광(immuno fluorescence)방법을 통해 직접 분석한 후 laser scanning 동초점(confocal)현미경을 이용하여 콜라젠을 정량화하는 방법 등이 있다.

골반장기탈출증 환자의 자궁전골인대에서 생검한 조직을 이용한 콜라젠 연구는 문헌상 백인 여성을 대상으로 한 연구가 하나 있었으나<sup>10</sup>, 이와 달리 아시아 여성을 대상으로 한 연구는 본 연구가 처음이다.<sup>10</sup> 골반장기탈출증 환자에서 기존의 연구결과를 보면 콜라젠과 단백질합성이 감소를 보였다는 보고가 많다.<sup>5,22</sup> 그러나 다른 보고에서는 골반장기탈출증군에서 비탈출증군에 비해 콜라젠 I의 발현에는 유의한 차이가 없으나 콜라젠 III의 발현이 유의하게 높았다고 하였다.<sup>26</sup> Ewies 등은 폐경 후 여성을 대상으로 자궁 기인대(cardinal ligament)에서 콜라젠 I의 발현은 골반장기탈출증 자체보다는 환자의 나이나 폐경 여부와 직접 관련이 있고, 반대로 콜라젠 III는 환자의 나이나 폐경 여부 보다는 탈출증과 직접 관련을 보여, 골반장기탈출증군에서 비탈출증군에 비해 높은 발현 양상을 보였다고 하였다.<sup>20</sup> 본 연구에서 콜라젠 I의 경우 환자군에서 대조군에 비해서 유의하게 발현정도가 낮게 나타났으며 ( $p=0.041$ ) 이와같은 결과는 다른 보고의 결과와도 일치함을 나타낸다. <sup>5,22</sup> 콜라젠 III의 경우는 환자군이 대조군에 비해 다소 높게 발현됨을 알수가 있었으나, 통계학적

으로 유의하지 않아 Ewies 등의 보고<sup>20</sup>와도 상반되게 나타났다. 콜라젠 III의 경우 콜라젠 I과 같이 단체로 존재하지 않고 중합체의 형태로 존재하므로, 콜라젠을 단체로 분해시켜 분석하는 SDS-gel 방법으로는 콜라젠 III의 본래 특성을 파악할 수가 없어, 이를 보완하기 위해 native gel을 이용한 추가실험을 하였다. 실험결과 환자군에서 대조군에 비해 중합체는 감소하고 단체가 증가한 것으로 나타나 이는 중합체로 존재하던 콜라젠 III가 골반장기탈출증 환자군에서는 분해가 일어나 단체의 형태로 바뀌면서 SDS-gel에서는 발현 정도가 증가된 것으로 보였으나, 콜라젠 III의 본래 특성은 더 상실한 것으로 사료된다. SDS-gel에서는 발현양이 증가된 것으로 나타났던 콜라젠 III는 콜라젠 III의 특성을 나타내는 중합체가 단체로 분해되면서 생긴 단체의 증가를 반영한 것으로써 중합체는 오히려 감소하므로 결국 콜라젠 III의 특성인 신축성이나 신전성 등은 오히려 감소한다는 것을 알 수가 있었다.

## V. 결 론

본 연구에서는 골반장기탈출증의 발생원인 중 하나로 최근에 활발한 연구가 이루어지고 있는 결합조직내의 콜라겐의 변화를 관찰하고자 하였다. 골반장기탈출증을 보이는 아시아여성의 자궁천골인대에서 생검을 시행하여 콜라겐 I과 콜라겐 III의 발현이 탈출증이 없는 대조군과 차이가 나는지를 조사하였다.

콜라겐 발현의 분석을 위해 western blot방법을 이용하였고 콜라겐 III의 경우 native gel을 이용한 분석을 추가로 시행하였다.

연구결과 환자군에서 대조군에 비해 콜라겐 I은 유의하게 감소하는 소견을 보였으나( $p=0.041$ ), 콜라겐 III은 약간 증가하는 소견만을 보였고 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.771$ ).

콜라겐 III의 경우 환자군에서 본래의 특성인 신축성을 나타내는 중합체가 분해되면서 단체의 형태로 바뀐다는 것을 알 수 있었다.

이상을 종합할 때 골반장기탈출증의 발생기전에는 콜라겐 I이 중요한

역할을 함을 알 수 있었다. 향후 좋은 연구결과를 얻기위해서는 더 많은  
수의 환자를 대상으로 하는 추가연구가 필요할 것으로 사료된다.

## VI. 참고 문헌

1. Olsen AH, Smith VI, Beckstrom JO, Coiling AC, Clark AC.  
Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501-6.
2. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: Observations from The Oxford Family Planning Association Study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:579-85.
3. DeLancy JOL. Anatomical aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1717-28.
4. Norton PA. Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:926-38.
5. Jackson SR, Avery NC, Tarton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996;347:1658-61.

6. Bump RC, Mattiason A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P.  
The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse  
and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-7.
7. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic  
floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:723-46.
8. Edward JG, Hurt WG. Pathophysiology of pelvic organ prolapse.  
*Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:757-69.
9. Thompson JD. Surgical correction of defects in pelvic support. In:  
Thompson JD, Rock JA editors: *TeLinde's Operative Gynecology* 8<sup>th</sup> ed.  
Philadelphia: Lippincott-Raver Publishers 1997:963.
10. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, Monga AK. Collagen metabolism  
in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine  
prolapse. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:39-46.
11. Rechberger T, Donica H, Branowski W, Jakowicki J. Female urinary  
stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. *Eur J*

Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;49:187-91.

12. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith WL, Shand SH, Meyn LA, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol 2004;190:620-7.

13. Bergman A, Elia G, Cheung D, Perelman N, Nimni ME. Biochemical composition of collagen in continent and stress urinary incontinent women. Gynecol Obstet Invest 1994;37:48-51.

14. Eyre DR. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. Acta Orthop Scand 1995;266(suppl):166-70.

15. Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstrom A. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:455-7.

16. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. Int

Urogynecol J 2002;13:80-7.

17. Liu S, Yang R, Al-Shaikh R, Lane J, Collagen in tendon, ligaments and bone healing. Clin Orthop 1995;318:265-78.

18. Mäkinen J, Kähäri VM, Söderström KO, Vuorio E, Hirvonen T. Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987;24:319-25.

19. Nimni ME. Collagen: structure, function and metabolism in normal and fibrotic tissues. Semin Arthritis Rheum 1983;13:1-86.

20. Ewies AAA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. Hum Reprod 2003;18:2189-95.

21. Savvas M, Bishop J, Laurent G, Watson N, Studd J. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:154-6.

22. Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Frangos-Plemenos M, Arnoyannaki N, Creatsas G. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:76-79.
23. Moalli A, Shand H, Zyczynski H, Gordy S, Moyn L. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2005;106:953-63.
24. Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993;71:1368-83.
25. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997;35:765-71.
26. Gabriel B, Denschlag D, Göbel H, Fittkow C, Werner M, Gitsch G et al. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ

prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005;16:475-9.

## **Abstract**

**Expression of collagen I and collagen III in the uterosacral  
ligaments in women with pelvic organ prolapse.**

Joung Sub Youn

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Sei Kwang Kim)

Objective: It is postulated that abnormalities of connective tissue structure may predispose women to prolapse. However, the precise mechanism of pelvic organ prolapse (POP) is poorly understood. The aim of this study was to evaluate whether differences in the expressions of collagen I and collagen III in the uterosacral ligaments occur

with female pelvic organ prolapse.

Materials and methods: A total of 13 women participated in the study.

They were divided into two groups(7 POP and 6 non-POP) that were comparable with respect to age, body mass index and menopause status.

All patients underwent total hysterectomy and biopsies from the uterosacral ligaments were obtained. The expressions of collagen I and III in both groups were analysed using western blotting.

Results: We found that women with POP had a significantly lower collagen I expression than women without POP( $p=0.041$ ) In contrast, the collagen III expression was higher in the prolapse group compared to no prolapse group, but this was not statistically significant ( $p=0.771$ ).

Conclusion: These results suggest that women with POP is associated with a decrease in expression of collagen I in the uterosacral ligament. This might result in a significant decrease the mechanical

strength and increased susceptibility to pelvic organ prolapse.

---

**Key Words:** pelvic organ prolapse, uterosacral ligaments, collagen I,  
collagen III,