

大腸菌 子宮內 接種에 의한 개의 子宮蓄膿症 發症試驗

康炳奎¹ · 朴仁澈 · 朴南鏞

전남대학교 수의과대학

Experimental Production of Canine Pyometra by Inoculation with *Escherichia coli* into the Uterus

Byong-kyu Kang¹, In-chul Park, Nam-yong Park

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Kwangju 500-757

Abstract

An attempt to reproduce pyometra by means of experimental uterine infection was conducted with the 10 mongrel bitches of the anestrus, proestrus, metestrus, and postpartum uterine involution stages. Organism used was hemolytic *E. coli* originally isolated from uterine pus of a bitch that had the canine pyometra. One ml of broth culture containing 2×10^6 CFU was inoculated into the uterine horn with the uterine cervix ligated. All bitches were ovariohysterectomized at the 7th or 14th day after inoculation and the uterus was provided for macroscopic and microscopic observations.

An experimental production of pyometra was successful in 7(70%) of 10 mongrel bitches, and the incidence of pyometra was seen 100% in the stage of anestrus, 100% in the stage of metestrus, 50.0% in the stage of proestrus, and 33.3% in the stage of uterine involution. Histologically, these uteri were characterized by the presence of cystic endometrial hyperplasia(CEH) and acute endometritis superimposed on the cystic hyperplasia. And the pyometra with CEH could be seen 66.7% in metestrus 50.0% in anestrus, 33.3% in involution and in 0% in proestrus stage. Blood progesterone concentrations were showed as a normal range of the each stage of sexual cycle and any relationships between the progesterone concentrations and the incidence of pyometra were not observed.

Key words : cystic endometrial hyperplasia, bitch, intrauterine infection

¹ Correspondence

서 론

개의 자궁축농증(pyometra, PM)은 발정후기부터 발정휴지기에 비교적 발생빈도가 높은 중요한 생식기질환의 하나이며 Siegmund²⁹는 PM은 농이 자궁내에 저류하고 자궁내막의 증식성 변화를 수반하는 질병으로 정의하고 있다. 그런데 이 질환의 정의에는 불명한 점이 있어 PM의 동의 또는 유사한 병명으로 증식성 자궁내막염(hyperplastic endometritis)⁹, 낭포성 자궁내막증식(cystic endometrial hyperplasia, CEH)²⁰, 자궁축농증-자궁내막염증후군(pyometra-endometritis complex)²⁶ 등 여러가지로 불리워지고 있다. 특히 Dow^{10,13}는 자궁내막의 낭포성 증식 즉 CEH는 전형적인 PM의 전단계의 변화로 보고 이러한 일련의 변화를 총칭하여 낭포성자궁증식-자궁축농증증후군(cystic hyperplasia-pyometra complex)이라 하고 있다.

한편 Nelson²¹은 개의 염증성 및 감염성 자궁질환을 PM과 CEH로 각각 구분하여 PM은 자궁내막에 세균감염의 결과 발생하는 내분비관련성의 발정장애이며 CEH에 앞서서 일어나는 질환으로 정의하고 있다. 또한 Jones와 Joshua¹⁸는 임상적 증상을 강조하여 자궁축농증과 급.만성 자궁내막염으로 구분하여 후자는 자궁축농증에 비하여 분비물이 적고, 대량의 액체저류도 없으며, 짧고 비후한 병리학적 변화가 있는 자궁을 의미하는 것으로 Dow^{10,13}의 분류와는 다르게 구분하고 있다.

PM의 발증요인 또는 발병기전을 규명키 위한 실험적 PM이 검토되어져 왔다^{11,26}. 즉 PM의 원인이 세균감염이라 믿어 세균배양액을 자궁내에 주입하였으나 PM의 특징적 병변인 증식성 반응을 수반하는 자궁내막염은 일으키지 못하였다². 또한 estrogen(E) 과잉¹⁷이 PM발생의 주요인이라는 생각에서 E 투여에 의한 발증시험이 이루어졌으나 이것도 실패로 끝났다. 그런데 Teunissen³²은 progesterone(P)의 장기간 투여에 의하여 자궁내막에 증식성 변화와 염증성 병변을 일으킴으로써 비로서 PM의 발증에 P가 중요한 의미를 가짐을 시사하였다. 그후 Dow^{10,12}는 PM 자연증례의 검토에서 난소에 황체가 존재한다는 사실과 P의 장기

간 투여로 자궁의 확장, 농의 저류 및 세균증식 등 자연증례의 급성형 PM과 비슷한 조직학적 변화인 형질세포의 미만성 침윤을 수반하는 낭포성 증식(CEH)이 일어남을 확인하였다. 따라서 현재 PM의 발증요인은 P의 자극에 과잉반응하여 병적 상태가 된 이상자궁내막부터 낭포성 증식이 일어나고 여기에 세균감염이 관여한다 하여 첫째로 내분비인자가, 둘째로 세균감염이 중요하다고 생각되어지고 있다.

그런데 Christie 등⁷, Hadley¹⁵, Chaffaux와 Thiber⁴는 자연증례의 PM에서 혈중 P 농도를 측정 한 결과 정상치내에 있었음을 지적하여 난소기능에는 이상이 없음을 지적하였고, 또한 Nomura²⁴, Nomura 등²³은 일련의 인공적 발증시험에서 PM은 난소기능이상이라 아니라 오히려 정상적인 난소기능하에 있어서 자궁이상이 PM 발증요인임을 지적하여 Dow^{10,12}의 P 분비 이상설에 의문을 제기한 바 있다.

한편 PM의 발증에 가능성이 가장 높은 것은 세균감염으로서 질내 상재세균인 대장균을 비롯하여 여러종류의 세균이 PM 자연증례에서 분리되고 있고^{12,25,27,30} PM과의 관련에서는 황체에 있어서 자궁의 감염방어력의 저하가 세균감염을 조장하는 요인으로 지적되고 있으며^{22-24,36,37} 특히 Hardy¹⁶는 생식기 병변의 발병기전과 관련하여 기능적으로 폐쇄되어 있는 자궁경관 때문에 점액과 염증성 삼출물이 축적되며, 여기에 2차적 세균감염이 증상의 악화로 이어진다고 지적하고 있다.

저자 등은 본 대학 부속동물병원에 내원한 폐쇄형 PM 증례의 근치수술을 위해 자궁을 적출한 후 세균학적 검사를 실시하던중 초대분리배양에서 혈액한천배지에 거의 순수하게 배양된 대장균을 분리할 기회가 있었다. 이를 기회로 경질감염 기회를 억제키 위해 자궁경관을 결찰한 실험견에 분리대장균을 자궁내 접종하여 감염유발을 시도하였기에 그 개요를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험견 및 실험군 : 번식력을 확인한 잡종빈견

10두를 vaginal smear 소견^{6,28,34}과 혈중 P 농도를 측정⁵하여 발정전기(A군), 발정후기(B군), 무발정기(C군) 및 자궁수복기(D군)로 구분하였다.

접종세균 : 본 대학 부속동물병원에서 PM 자연 증례의 적출자궁에서 분리된 용혈성 *E. coli* 균주를 Nutrient broth(Eiken)에 37°C 24시간 배양하여, 배양균액 1ml(2×10^6 CFU)를 접종균액으로 하였다.

접종방법 : Atropine 전처치와 Ketamine 정맥주사에 의한 전신마취하에 난소자궁적출술^{11,19,36}에 준하여 자궁 및 자궁경을 복강외로 노출하여 자궁경을 겹자로 횡단시켜 겹자뒷쪽에서 silk로 2중집속결찰한 다음 한쪽의 자궁각 중앙부 내강에 균액을 주사침으로 침투하여 접종하였다.

생식기의 육안적 관찰 : 세균접종후 각 군별로 7일과 14일째에 난소자궁적출술로 생식기를 적출하여 장막면 및 점막면의 상태 그리고 자궁내 저류물의 량과 점조성을 관찰하였다.

자궁내막의 현미경적 관찰 : 조직절편은 10% 중성 formalin 고정으로 H & E 염색을 실시하여 관찰하였다.

자궁축농증의 판정 : Nomura 등²²의 기술에 준하여 실시하였다. 즉 육안적으로 자궁내막면에 농성분비물과 내막면의 비후종대 등의 낭포성 증식성변화와 조직학적으로 내막상피의 박리와 변성,

세포침윤 그리고 자궁선의 낭포성 증식을 발증양성으로 판정하였다.

결 과

자궁축농증의 발증률 : 성주기별 각 군에 있어서의 PM 발증률은 표 1에 나타난 바와 같다. 조직소견상 자궁내막에 화농성 염증이 보이며 육안적으로 자궁내에 농이 존재하는 소견을 발증으로 판단한 PM 발증률을 성주기별로 보면 발정전기전(A 군) 50.0%, 발정후기전(B 군) 100.0%, 무발정기전(C 군) 100.0%, 그리고 자궁수복기전(D 군) 33.3%였다. 한편 PM의 조직학적 특징적 소견의 하나인 자궁내막의 낭포성 증식(CEH) 양성률은 발정후기전에서 66.7%, 무발정기전(C 군)에서 50.0%, 자궁수복기전(D 군)에서 33.3% 그리고 발정전기전에서는 관찰되지 않았다.

Progesterone 농도와 발증과의 관련성 : 각 개체별 성주기에 따른 P 농도와 발증과의 관계는 Table 2에 나타난 바와 같다. P 농도는 해당되는 각 성주기의 정상치 범위내에 있었고 PM 또는 CEH 양성률과 P 농도의 관련성은 인정할 수 없었다.

Table 1. Experimental production of canine pyometra induced by *E. coli* inoculation into the vaginal closed uterus

Group	Stage of the sexual cycle	No. of bitches inoculated	Incidence rate	
			Pyometra	CEH*
A	proestrus	2	1(50.0%)	0(0.0%)
B	metestrus	3	3(100.0%)	2(66.7%)
C	anestrus	2	2(100.0%)	1(50.0%)
D	involution	3	1(33.3%)	1(33.3%)
Total		10	7(70.0%)	4(40.0%)

* CHE : cystic endometrial hyperplasia.

Table 2. Relationship between the serum progesterone concentrations and experimental production of canine pyometra induced by *E. coli* inoculation into the vaginal closed uterus

Group	Stages of the sexual	Bitches No.	Progesterone* (ng/ml)	Pyometra	CEH**
A	proestrus	12	2.7	+***	-
		13	2.0	-	-
B	metestrus	11	5.0	+	+
		15	8.8	+	-
		17	11.5	+	+
C	anestrus	14	0.8	+	+
		16	1.1	+	-
D	involution	18	0.8	±	-
		20	0.9	+	+
		21	0.9	±	-

* Serum samples were examined before the inoculation.

** cystic endometrial hyperplasia.

*** +:positive, ±:false positive, -:negative.

부검 및 조직소견 : 적출자궁의 접종측 자궁각의 부검소견은 전례가 접종전에 비하여 약간 중대되어 있었으나 자연발증에서 볼 수 있는 sausage 상 또는 분절상은 인정할 수 없었다. 또한 자연발증예에서와 같이 자궁내막면의 낭포성 비후도 뚜렷하지는 않았으나 약간 비후되어 있었고 내막면에는 황적갈색의 농성점액이 다량 축적되어 있었다(Fig 1).

발증양성자궁의 조직학적 소견은 내막고유층, 점막 및 자궁선에 염증세포의 침윤과 자궁선의 낭포성증식(Fig 2, 3, 4), 내막상피의 변성과 박리(Fig 5), PM의 특징적 소견인 소상성 추벽형성(Fig 6, 7)이 인정되었으며 특히 발정후기 및 무발정기에서 뚜렷하였다. 발증음성예의 자궁조직소견은 자궁선의 비대증식내지 CEH는 음성이었으나 점막 및 내막고유층에 충출혈소견이 인정되었다(Fig 8).

고 찰

Dow^{10,13}는 개의 자궁축농증을 네가지, 즉 I형은 불완전한 자궁내막의 낭포성 증식, II형은 자궁내막에 낭포성 증식과 미만성 형질세포 침윤, III형은 낭포성 증식의 자궁내막에 급성 내막염이 수반된 것 그리고 IV형은 자궁내막은 물론 자궁근과 장막층까지 만성 염증세포가 침윤된 것으로서 폐쇄형(closed cases)과 개방형(open cases)으로 분류하고 있다. Borresen²은 PM은 발정주기의 황체기에 있어서 복잡한 원인과 발병기전에 의한 질병임을 지적하였고, Fowler¹⁴, Summer-Smith³¹ 그리고 Walker³³는 폐쇄형 PM에서 임상소견이 현저하다고 하였다. Nomura 등²²은 발정기에 해당되는 자궁의 한쪽 자궁각을 결찰한 다음 자궁내에 대장균을 접종하여 높은 빈도로 PM을 유발시킬 수 있었다고 보고하고 있다. 본 실험에서는 각 성주기견을 대상으로 대장균 접종에 의한 PM의 유발과 접종시 P 농도를 비교 검토하고자 하였다.

성주기의 각기에 있어서 PM 발증률은 Table 1에서 보는 바와 같이 10두중 7두(70.0%)로 발정 전기전 2예중 1예, 발정후기전 3예중 3예, 무발정기전 2예중 2예 그리고 분만후 자궁수복기전 3예중 1예로 나타났다. 이 결과는 Nomura 등²²의 발정기전에서 83.3% 및 95.3%, 발정후기전에서 100% 및 무발정기전에서 100%, 분만후 자궁수복기전의 72.2%보다는 낮은 발증률을 보였으나 성주기의 어느 시기에 관계없이 비교적 쉽게 자궁 감염이 성립될 수 있었다는 보고와 거의 일치하였다. Concanon⁸의 보고에 의하면 개의 성주기중의 P 농도는 발정전기에 0.2~0.5 ng/ml에서 점진적으로 증가하다가 발정전기의 말기에는 0.6~1.0 ng/ml, 그리고 LH-surge 때에 급격히 상승하면서 LH peak후 15~25일에 최고치를 나타내어 15~80 ng/ml 이었다고 한다. 그리고 LH peak 후 55~90일경에 1.0 ng/ml로 점진적으로 하강하고, 무발정기에서는 1.0 ng/ml 이하로 1~6개월간 지속한다고 보고된 바 있다. Table 2에 나타난 바와 같이 성주기의 각기에 해당하는 혈중 P 농도는 전술한 바와 같이 정상 성주기의 각기와 유사하였다. 그런데 무발정기전의 0.8 ng/ml에서와 발정후기전의 11.5 ng/ml을 나타낸 예에서도 다 같이 PM 발증양성예를 나타낸 사실은 Christie 등⁷, Hadley¹⁵가 PM 자연증예에서 P 농도를 측정하였던 바, 정상적인 발정후기에 비하여 반드시 높은치를 나타내지 아니하였다는 보고와 일치한다. 이 결과는 성주기의 어느 시기에도 PM 발증이 가능하다는 사실과 PM의 원인이 난소에 황체가 지속적으로 존재함에 따른 P의 영향이라는 Dow¹⁰⁻¹³의 소위 "황체 hormone 분비 이상"설에 의문을 제기하는 지적이며, 더욱 野村 등³⁵의 자연증예에서 혈중 P 농도는 반드시 높은치를 나타내지 않고 정상황체의 범위내에 있었다는 보고가 이를 뒷받침한다.

PM 자연증예의 폐쇄형에서는 경관의 긴축으로 다소의 농이 저류함이 특징이고, 이러한 상태는 시간의 경과에 따라 변화하는 경우가 많으며¹², 때로는 자궁내에 농이 그다지 없는 경우도 있다고 한다²². 한편 PM 자연증예에서는 다른 가축과는 달리 자궁벽의 비후 및 자궁선의 낭포성 증식이

특징적 소견의 하나가 되고 있다^{10,13}. 본 실험에서는 자궁의 병리조직학적 판단에 기초를 두어 적어도 자궁내막에 화농성염증이 존재하고 자궁선의 낭포성 증식이 있으면서 농의 출현이 다소나마 있는 것을 PM으로 인정하였다.

Fig 2와 3에서 보는 바와 같이 PM의 특징적 소견인 CEH가 PM 자연증례 및 P 장기 투여^{9,10}, 그리고 대장균 접종에 의한 인공적 발병^{22,24}에서처럼 현저하지는 아니하였다. 특히 Nomura²⁴는 접종량이 5×10^7 CFU였던 것에 비하여 본 실험에서는 그 1/25에 해당하는 2×10^6 CFU를 사용하였다. 이와 같은 접종 균량의 차이가 이러한 결과를 초래한 하나의 이유라고 생각된다.

본 실험에서 무발정기전의 2두중 2두(100%) 모두에서 발증양성을 나타낸 사실과 자궁의 세균감염은 일반적으로 난포기에는 세균감염에 대한 저항성을 나타내고 황체기에는 이를 조장한다는 사실에서 생각할 때 P의 지배하에 있던 자궁이 발정후기에 이은 무발정기에 발생률이 높았다는 결과는 PM 발증기전에서 P가 일차적 요인이라고는 할 수 없으나 세균감염에는 영향을 미치고 있는 듯 하다. 다만 CEH의 병리조직학적 변화가 세균의 종류 그리고 균량 또는 균수의 차이 내지는 세균의 내독소의 성상과 어떠한 관련성이 있는지는 앞으로 보다 많은 연구가 수행된 후 PM 발증기전에서 세균측 요인을 뚜렷하게 밝힐 수 있으리라 생각된다.

결론

발정전기, 발정후기, 무발정기 및 분만후 자궁수복기에 해당되는 잠종전 10두에 자궁축농증 자연발증예에서 분리된 용혈성 대장균을 경관을 결찰폐쇄한 자궁각내에 접종하여 자궁내막에 낭포성 증식(CEH)을 수반하는 자궁축농증 발증실험을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 자궁축농증 발증률은 10예중 7예(70.0%)에서 그리고 자궁내막의 낭포성 증식은 10예중 4예(40.0%)에서 인정되었고, 그 육안적 및 병리조직학적 소견은 자연증례와 동일하였

다. 한편 성주기별 발증률은 무발정기군과 발정후기군에서는 각각 100%, 발정전기군 50% 그리고 자궁수복기군은 33.3% 이었다.

2. 병리조직학적으로는 자궁내막에 낭포성 증식을 수반하는 것과 비낭포성으로 크게 구분되었고 CEH 양성율은 성주기의 발정후기군에

서 66.7%, 무발정기군에서 50.0%, 자궁수복기군은 33.3%, 발정전기군에서는 0% 이었다.

3. 혈중 P 농도는 접종시 해당되는 각 성주기의 정상 범위내이었으며 자궁축농증 발증과의 관련성은 인정할 수 없었다.

Legends for figures

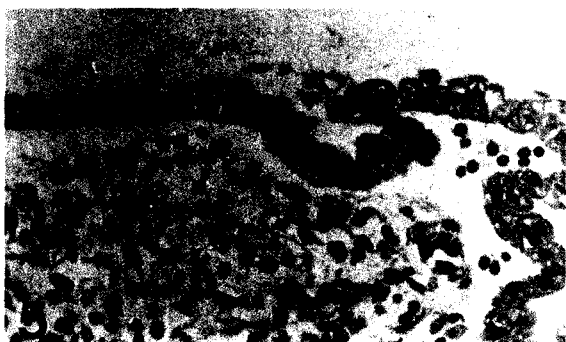
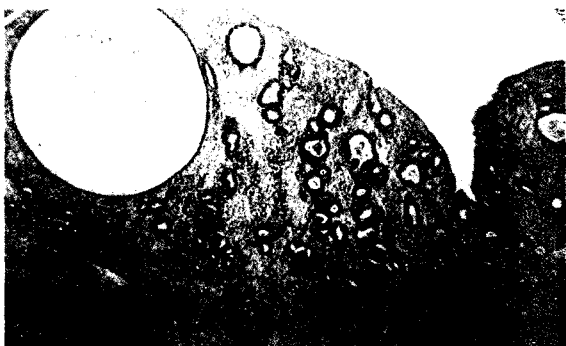
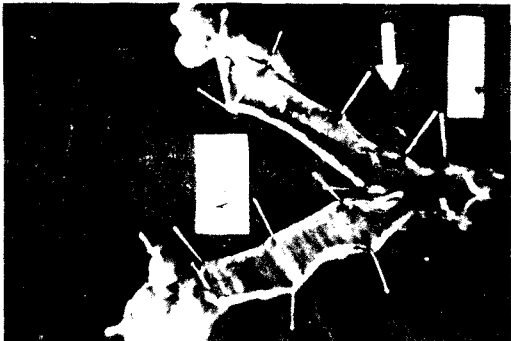
- Fig 1. The uterus of a dog ovariectomized at the 7th day after inoculation with 1 ml of broth culture of *E. coli* into the right uterine horn(arrow). Small amount of blood-tinted brown pus was seen in the uterine lumens. Congestion was also noted; A metestrus stage.
- Fig 2. The uterus of a dog ovariectomized at the 14th days after inoculation. Mild enlargement of uterine glands, mild infiltration of inflammatory cells in the lamina propria. Hyperplasia of endometrium; A proestrus stage. H & E, $\times 40$.
- Fig 3. The uterus of a dog ovariectomized at the 7th days after inoculation. Cystic hyperplasia of the uterine glands. Inflammatory exudates were filled in some uterine glands; A metestrus stage. H & E, $\times 40$.
- Fig 4. The uterus of a dog ovariectomized at the 14th days after inoculation. Degeneration of epithelium. Infiltration of inflammatory cell in the lamina propria. Inflammatory cells and exudates were filled within the some uterine glands; Anestrus stage. H & E, $\times 40$.
- Fig 5. A higher magnification of the part in Fig 4. Degeneration of epithelium and infiltration of mononuclear cells; Anestrus stage. H & E, $\times 400$.
- Fig 6. Mild cystic endometrial hyperplasia, focal rugosity of endometrium and degeneration of epithelial cells; Involution stage, H & E, $\times 40$.
- Fig 7. Same slide to Fig 6. Focal rugosity of endometrium and degeneration of epithelial cells; Involution stage, H & E, $\times 200$.
- Fig 8. A case with no pyometra. The histological features show those of almost normal metestrus except for mild focal hemorrhage in the superficial endometrium; Involution stage, H & E, $\times 40$.

참 고 문 헌

1. Archbalid J, Catcott EJ. Ovariectomized. In: Canine and feline surgery. Volume 1 Abdomen, 1st ed. California; Amer Vet Public

Inc. 1984: 268-273.

2. Arthur GH, Noakes DE, Pearson H. Uterine cystic glandular hyperplasia with pyometra in the dog and cat. In: Veterinary reproduction and obstetrics(Theriogenology), 6th ed. Lon-



- don; Bailliere Tindall. 1989: 496-505.
3. Borresen B. Pyometra in the Dog -a pathophysiological investigation. I. The pyometra syndrome, a review. Nord Vet Med 1975; 27: 508-517.
 4. Chaffaux S, Thiber M. Peripheral plasma concentrations of progesterone in the bitch with pyometra. Ann Rech Vet 1978; 9: 587-592.
 5. Choi HS, Bamberg E, Mostl E. Progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone, androgens and oestrogens in bovine ovarian cysts. Anim Reprod Sci 1982; 5: 175-179.
 6. Christie DW, Bailey JB, Bell ET. Classification of cell types in vaginal smears during the canine oestrus cycle. Bri Vet J 1972; 128: 301-309.
 7. Christie DW, Bell ET, Parkers MF. Plasma progesterone levels in canine uterine diseases. Vet Rec 1972; 91: 704-705.
 8. Concannon PW. Clinical and endocrine correlates of canine ovarian cycles and pregnancy. In: Current veterinary therapy IX. Small animal practice, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1983; 1214-1224.
 9. DeVita J. Hyperplastic endometritis or so-called pyomtra of the bitch : preliminary report. JAVMA 1939; 95: 50-58.
 10. Dow C. Experimental reproduction of the cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. J Path Bact 1959; 78: 276-278.
 11. Dow C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Vet Rec 1957; 69: 1409-1415.
 12. Dow C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Vet Rec 1958; 70: 1102-1108.
 13. Dow C. The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. Vet Rec 1959; 71: 237-250.
 14. Fowler NG. The diagnostic of closed pyometra in the bitch. Vet Rec 1964; 76: 1206-1207.
 15. Hadley JC. Unconjugated oestrogen and progesterone concentrations in the blood of bitches with false pregnancy and pyometra. Vet Rec 1975; 96: 545-547.
 16. Hardy RM. Canine pyometra. In: Current veterinary therapy VII. Small animal practice. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1980; 1216-1219.
 17. Hetzel H. Die Hyperplasia Glandularis Cystica Endometrii bic den Fleischfressen. (The Hyperplasia Glandularis Cystica Endometrii in Carnivores.) Wien Tier rztl Mschr 1935; 22: 39.
 18. Jones DE, Joshua JO. Pyometra. In: Reproductive clinical problems in the dog, 1st ed. London: Wright Co. 1984; 8-24.
 19. Knecht CD, Allen AR, Williams DJ. Ovariohysterectomy. In: Fundamental techniques in veterinary surgery, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1987: 300-305.
 20. Kirk RW. Diagnosis and treatment alternative for pyometra in dogs and cats. In: Current veterinary therapy X. Small animal practice, 10th ed. Philadelphia: WB Saunder Co. 1986: 1305-1310.
 21. Nelson RW. Inflammatory and infectious disorders. In: Handbook of small animal practice, 2nd ed. New York: Churchile Livingstone Inc. 1988; 661-664.
 22. Nomura K, Masaoka K, Shimado Y. Experimental production of canine pyometra by inoculation with *Escherichia coli* into the uterus with the cervix ligated. Jap J Vet Med Assoc 1987; 40: 252-256.
 23. Nomura K, Yoshida K, Funahashi H. The possibilities of uterine invasion of *Escherichia coli* inoculated into the vagina and development of endometritis in the bitches. Jpn J Anim Reprod 1988; 34: 199-203.
 24. Nomura K. Canine pyometra with cystic endometrial hyperplasia experimentally in-

- duced by *E. coli* inoculation. *Jpn J Vet Sci* 1983; 45: 237-240.
25. Renton JP, Doulas TA, Watts C. Pyometra in the bitch. *J Small Anim Pract* 1971; 12: 249-254.
 26. Robert SJ. Cystic hyperplasia, endometritis, metritis and pyometra. In: *Veterinary obstetrics and genital diseases (Theriogenology)*, 3rd ed. Vermont: Edwards Brothers Inc. 1986; 734-740.
 27. Sandholm M, Vasenius H, Kivisto AK. Pathogenesis of canine pyometra. *JAVMA* 1975; 167: 1006-1010.
 28. Schutte AP. Canine vaginal cytology I. Technique and cytological morphology. *J Small Anim Pract* 1967; 8: 301-306.
 29. Siegmund OH. Pyometra in dogs. In: *Merck Veterinary Manual*, 4th ed. New Jersey: Merck & Co Inc. 1980; 872-874.
 30. Stone EA. The uterus. In: *Textbook of small animal surgery II*, 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1985: 1661-1665.
 31. Summer-Smith G. The diagnosis of "open" and "closed" pyometra in the dog and cat. I. Clinical aspects and differential diagnosis. *J Small Anim Pract* 1966; 6: 429-435.
 32. Teunissen GHB. The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. *Acta Endocr* 1952; 9: 407-420.
 33. Walker RG. The diagnosis of "open" and "closed" pyometra in the dog and cat. II. Diagnosis and clinical assessment of closed pyometritis in the bitch. *J Small Anim Pract* 1965; 6: 437-444.
 34. 康炳奎, 崔漢善, 羅鎮洙, 孫彰好, 吳琦錫, 李且範. 人工的發情誘起犬의 膾細胞像에 關한 研究. *大韓獸醫學會誌* 1988; 28: 203-211.
 35. 野村鉉一, 船橋齊, 加茂前秀夫. 犬子宮蓄膿症における黃體の存在と發症に關して. *日獸會誌*. 1985; 38: 776-781.
 36. 野村鉉一, 船橋齊, 是枝哲世, 鶴野整傳. 犬子宮蓄膿症における子宮內膜の黃體 hormone receptor. *日獸會誌* 1985; 38: 174-176.
 37. 野村鉉一, 是枝哲世, 鶴野整傳. 犬子宮蓄膿症の發症傾向とその要因. *日獸會誌* 1983; 36: 310-315.
 38. 韓國獸醫外科學 教授協議會. 基礎 獸醫外科學 手術, 초판. 서울: 영지문화사 1995: 225-258.