

사람 가슴샘의 초기 발생

김 동 수¹, 설 은 영, 박 형 우

¹연세대학교 의과대학 소아과학교실, 해부학교실

간추림 : 면역계통의 증추를 이루는 가슴샘의 발생을 발생 4~14주 사이의 한국인 배자와 태아 24예를 이용하여 연구하였다. 이 연구에서는 특히 가슴샘 원기의 출현과 이동, 소엽 형성, 가슴샘소체의 출현, 그리고 겔질과 속질의 분화 등의 초기 발생에 초점을 두었으며, 입체수술현미경 관찰과 조직 표본 관찰을 통해 다음과 같은 결과를 얻었다. 가슴샘원기는 발생 13기에 셋째 인두주머니의 내배엽 상피의 증식으로 처음 관찰되었으며, 발생 15기에 안쪽과 꼬리쪽으로 연장되기 시작하였다. 인두와의 연결부에는 인두공간과 연결된 관공간이 있었으며, 발생 17기에 인두와 연락이 없어졌다. 이후 가슴샘의 원기가 뚜렷하게 길어졌으며, 특히 아래부분이 팽대되었다. 발생 8주에 양쪽 가슴샘의 원기는 소세지 모양이었으며, 서로 근접해 있었다. 발생 23기에 부채가 형성되어 겔모습의 변화가 일어났다. 발생 9주 이후 부채가 뚜렷해졌으며 양쪽 가슴샘을 둘러싸는 결합조직이 밀착되었지만 실질은 융합되지 않았다. 겔질과 속질은 발생 10주 태아에서 구별되기 시작하였으며, 가슴샘소체는 발생 13주에 구별되기 시작하였다.

이러한 결과는 면역조직화학법과 같은 특수 염색을 이용하여 가슴샘의 발생을 보다 정밀하게 분석하는데 중요한 기초 자료로 이용될 것으로 생각된다.

찾아보기 낱말 : 사람, 가슴샘, 발생, 태아, 배자, 카네기 발생기, 가슴샘소체

서 론

골수(bone marrow)와 같이 일차 면역기관에 속하는 가슴샘(thymus)은 면역계통의 주축을 이루는 T 림프구를 만들어내는 중요한 기관이다(von Gauder 1986). 최근 면역계통에 관해 많은 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 소아기에 가장 잘 발달되어 있는 가슴샘에서 T 림프구의 교육 및 분화 과정은 주로 출생 이전에 일어나는 것으로 알려져 있다.

형태적으로 가슴샘은 인두굽이의 내배엽으로부터 발생하는 아데노이드, 목구멍편도 및 혀편도와 유사하며, 조직학적으로 기관 전체를 둘러싸는 결

합조직 피막(connective tissue capsule)으로부터 뻗어 나온 사이막(septa)에 의해 크기가 0.5~2 mm인 불완전한 소엽(lobule)으로 나누어져 있다(Ritter와 Crispe 1992).

발생학적으로 가슴샘의 기원에 관해 셋째 인두 주머니의 내배엽에서만 유래한다는 주장(Hammar 1911, Hamilton 등 1972, Starck 1975)과 목동굴(cervical sinus)을 이루는 셋째 아가미고랑의 외배엽 상피도 중요한 역할을 한다는 주장(Norris 1938)이 엇갈려 있다. 또한 가슴샘은 원래 발생을 시작한 위치로부터 다른 곳으로 이동하는 특징을 갖고 있다.

이 연구에서는 사람 배자와 태아를 이용하여 가슴샘원기의 출현, 이동, 소엽 형성, 가슴샘소체의 출현, 그리고 겔질과 속질의 분화 등의 초기 발생을 입체수술현미경 관찰과 조직 표본 관찰을 통해 살펴보고자 하였다.

* 이 연구는 1996년도 연세대학교 의과대학 교수연구비로 이루어진 것임.

correspondence to : 박형우(연세대학교 의과대학 해부학교실)

재료 및 방법

1. 재료

연구 재료로는 연세대학교 의과대학 해부학교실에 수집 보관되어 있는 발생 4~14주 사이의 사람 배자와 태아 24예를 이용하였다. 발생 4~8주 사이의 배자들은 현재 사람 배자의 발달 정도를 정하는데 가장 보편적으로 사용되는 카네기 발생기 (Carnegie stage: O'Rahilly와 Müller 1987)를 이용해 분류함으로써 배자의 발생 단계를 객관적으로 나타내었다. 이 기준에 의하면 발생 4주는 10기~13기, 발생 5주는 14기와 15기, 발생 6주는 16기와 17기, 발생 7주는 18기와 19기, 그리고 발생 8주는 20기~23기에 해당한다. 발생 9~14주 태아는 머리불기길이 (crown rump length)와 발길이 (foot length)에 근거해 주 별로 분류해 사용하였다 (Iffy 등 1975).

2. 방법

배자의 외형은 5~60배까지 확대가 가능한 수술 현미경으로 촬영하였고, 일부 배자와 태아는 해부를 통해 가슴샘을 노출시킨 후 촬영하였다.

겉모습 촬영이 끝난 배자는 10% formalin으로 고정하고, 탈수한 후 파라핀으로 포매하였으며, 7~10 µm 두께로 가로단면 혹은 관상단면으로 연속 절단 표본을 만들었으며, hematoxylin-eosin 혹은 trichrome으로 염색하였다. 만들어진 조직 표본에서 입술 뿐만 아니라 주위 여러 구조들의 발달을 분석하였다. 태아는 가슴샘을 분리 적출한 후 배자에서

사용한 방법으로 조직 표본을 제작하였다. 만들어진 조직 표본에서 가슴샘원기의 출현과 하강 및 초기 분화 과정을 관찰하고 분석하였다.

결 과

1. 발생 13기

발생 13기 배자에서는 4쌍의 인두굽이가 관찰되었고, 인두굽이 사이의 아가미고랑이 분명하였다 (Fig. 1A). 둘째와 셋째 인두굽이에서 등쪽과 배쪽부분이 구별되었다. 조직 관찰에서 셋째 인두굽이는 넷째 인두굽이에 비해 잘 발달되어 있었고, 두 인두굽이 사이의 아가미막은 아가미고랑의 외배엽 상피와 인두주머니의 내배엽 상피가 밀착되어 있었다 (Fig. 1B-D). 그러나 두 상피의 바닥막은 분명하게 관찰되었다 (Fig. 1D). 왼쪽 셋째 인두주머니의 상피는 2~3세포층 정도로 다른 부위의 상피 보다 두터워져 있었는데, 이것이 가슴샘의 원기로 생각되었다.

2. 발생 14~15기

발생 14기에는 둘째 인두굽이 꼬리쪽에서 목동굴이 뚜렷하였고, 이곳에서 셋째와 넷째 인두굽이가 관찰되었다. 가슴샘의 원기는 발생 13기에서와 같이 셋째 인두주머니 상피의 비후로 관찰되었다. 발생 15기에는 가슴샘의 원기인 셋째 인두주머니 상피의 비후가 안쪽 및 꼬리쪽으로 연장되었다 (Fig. 2A).

3. 발생 16기

발생 16기 배자에서 첫째와 둘째 인두굽이는 잘 발달되었으며, 특히 둘째 인두굽이에서 컷바퀴용기가 발달하면서 목동굴이 훨씬 작아졌다. 조직 관찰에서 둘째 인두굽이는 셋째와 넷째 인두굽이를 덮고 있었다 (Fig. 2B). 가슴샘은 발생 15기에 비해 뚜렷하게 길어졌다. 인두주머니에서 시작하는 부위는 두터웠으며, 인두주머니와 연결된 관공간이 내부에 포함되어 있었다 (Fig. 2C). 점차 가늘어지는 꼬리쪽 부분은 발생 중인 갑상샘 외측에 놓여 있었으며,

Table 1. List of embryos and fetuses used in this study

Age (weeks)	Carnegie stage	Number of cases	Age (weeks)	Carnegie stage	Number of cases
4	13	1	8	22	1
5	14	1		23	2
15	2		9		1
6	16	2	10		1
17	2		11		1
7	18	2	12		1
19	1		13		1
8	20	2	14		1
21	2				

관공간이 없었다 (Fig. 2D).

4. 발생 17기

발생 17기에는 배자 표면에서 목동굴이 관찰되지 않았으며, 첫째와 둘째 인두굽이에서 6개의 분명한 컷바퀴웁기가 관찰되었다. 가슴샘은 인두와 연락이 끊어졌으며, 인두 쪽 부분에는 아직 관공간이 있었으나 꼬리쪽 부분에는 관공간이 없었다 (Fig. 3).

5. 발생 18~19기

발생 18기에서는 인두 쪽 부분의 관공간이 좁아졌으며, 꼬리쪽 부분은 발생 중인 갑상샘 외측에서 새로로 지나는 띠로 관찰되었다. 발생 19기에는 꼬리쪽 부분이 길어져 대동맥 높이 바로 아래쪽 높이까지 뻗었다.

6. 발생 20기

발생 20기에는 갑상샘 위쪽 높이까지 관공간이 관찰되었다 (Fig. 4A). 갑상샘 보다 아래쪽 부분에서는 가슴샘의 원기가 팽창되었으며, 주위 결합조직이 분명하게 관찰되었다 (Fig. 4B). 양쪽의 가슴샘원기는 정중선에 근접되었지만, 서로 접해 있지는 않았다. 이 시기의 가슴샘은 치밀한 세포집단으로 관찰되었다 (Fig. 4C).

7. 발생 21기

발생 21기에 가슴샘의 팽대된 아래쪽 부분은 심장막 바로 위쪽 높이에서 정중선에 근접되어 있었으며 (Fig. 5A), 조직 단면에서 가슴샘의 피막이 분명하게 관찰되었다 (Fig. 5B). 그러나 양쪽 가슴샘은 분리되어 있었다. 위쪽 부분은 상피의 증식으로 관공간이 훨씬 덜 뚜렷해졌다 (Fig. 5C).

8. 발생 22~23기

발생 22기에 가슴샘은 세로단면상 긴 소세지 모양의 구조로 관찰되었다 (Fig. 6A). 발생 23기의 가슴샘은 상피의 불규칙적인 성장으로 부채가 형성되었으며, 균질성의 세포로 이루어진 가슴샘 내부나 인접 중간엽에서 림프구를 관찰할 수 없었

다 (Fig. 6B, C).

9. 발생 9~13주

발생 9주 이후 태아의 부채는 더욱 분명해졌으며, 양쪽 가슴샘을 둘러싸는 결합조직이 밀착되었지만 실질은 융합되지 않았다 (Fig. 7A). 조직 관찰에서 소엽의 결절과 속질은 발생 10주 태아에서 구별되기 시작해 이후 점차 분명해졌다 (Fig. 7B). 결절은 핵이 짙고 작은 림프구로 이루어졌다. 속질에서는 발생 13주 이후 가슴샘소체가 구별되기 시작하였다 (Fig. 7C).

고 찰

사람에서 인두 발생의 중요한 특징 중의 하나가 가슴샘을 포함한 큰 림프기관 발생이다 (박형우 1999). 육상동물에 속하는 사람은 아가미가 발달하지 않기 때문에 인두주머니 (pharyngeal pouch)의 상피가 특수화되어 여러 내분비샘과 림프기관을 형성한다.

사람 가슴샘의 초기 발생에 관해서는 보고가 거의 없다 (Tourneux와 Verdun 1897, Hammar 1911, Weller 1933, Norris 1938). 이 중 Weller (1933)와 Norris (1938)의 보고만이 현재 사람 배자 연구에 적용되는 카네기 발생기를 이용하고 있어 이 연구와 직접 비교가 가능하다.

가슴샘이 양쪽 셋째 인두주머니 배쪽부위 내배엽의 증식에 의해 형성된다는 점에는 연구자들 사이에 이견이 없다 (Tourneux와 Verdun 1897, Hammar 1911). 그러나 가슴샘의 원기가 구별되는 시기는 보고에 따라 4~5주로 다양하다. Weller (1933)는 발생 13기에 가슴샘의 원기가 상당한 크기이며, 세포가 길어지고 긴축이 관공간면에 직각이라고 하였다. 또 상피 증식과 함께 두 주요 변화가 일어난데, 내배엽과 외배엽이 더욱 밀접해지고, 샘 조직 주위에 혈관망이 형성된다고 하였다. 반면 Norris (1938)는 머리볼기길이가 9 mm인 배자 (대체로 발생 5주 중반)에서 처음으로 가슴샘의 원기가 관찰됨을 보고하였다. 이렇게 가슴샘 원기의 출현에 관한 보고의 차이는 발생 초기에 가슴샘의 원기가

아래쪽 갑상샘의 원기와 형태상 구별되지 않기 때문이며, 따라서 이 두 조직을 구별하지 않으면 발생 4주, 아래쪽 갑상샘의 원기가 구별된 후 정의하면 가슴샘이 발생 5주에 출현한다고 할 수 있다. 이 연구에서는 발생 4주말(발생 13기)에 셋째 인두주머니 상피의 증식으로 처음 관찰하였고, 이를 가슴샘의 원기로 정의하였다. 그러나 보다 정확한 출현 시기를 정하기 위해서는 면역조직화학법 등을 이용해야 할 것으로 생각된다.

그런데 가슴샘의 발생에서 셋째 인두고랑의 외배엽 상피의 중요성에 대한 논란이 있다. Hammar (1911)와 Hamilton 등 (1972), Starck (1975)는 가슴샘이 셋째 인두주머니로부터만 발생한다고 주장하지만, Norris (1938)는 목동굴(cervical sinus)을 이루는 셋째 아가미고랑의 외배엽 상피도 중요한 역할을 한다는 주장을 하고있다. 실험 동물에서는 때로 외배엽 상피의 중요성이 알려져 있지만 사람에서는 대체로 외배엽 상피가 관여하지 않는 것으로 믿고 있다. 이 연구에서는 가슴샘원기가 구별될 때 인두주머니의 내배엽이 아가미고랑의 외배엽과 접촉되어 있음이 관찰되었으나, 바닥막이 온전하게 보존되어 있어 외배엽이 가슴샘의 일부를 형성한다고는 인정할 수 없었다.

가슴샘은 아래쪽 부분이 성장하면서 결국 이동하게 되는데, 상피의 증식으로 관(tube)이 만들어지고 이를 둘러싸는 중간엽과 함께 가슴샘을 이룬다. 가슴샘은 발생 14기에 외형이 길어지며, 아래쪽 부분이 정중 쪽을 향하게 된다(Weller 1933). 발생 16기에 부갑상샘이 분화되며, 가슴샘 원기는 전체적으로 긴축이 안쪽 및 꼬리쪽을 향한 원통 모양을 하고 있다. 원기는 가는 줄기에 의해 인두에 부착되며, 관공간이 아직 인두주머니와 통해 있다고 한다(Weller 1933). 인두와의 연락은 발생 17기에 없어지며(Weller 1933), 수직 방향으로 길어지고 갑상샘 높이 보다 아래로 내려간다(Tourneux와 Verdun 1897). 발생 18기에는 지름 및 길이가 커지며 서로 근접하게 되며(Weller 1933), 주위 중간엽이 분명해진다. 또한 아래쪽 부분이 성장해 가슴샘의 주요 부분을 형성하기 시작한다(Hammar 1911). 이 연구에서도 가슴샘이 길어지면서 발생 17기에 인

두와의 연락이 끊어졌고, 발생 20기에 Weller(1933)의 결과와 같이 가슴샘이 신생아와 거의 유사한 부위에 위치하며 두 원기가 정중선에서 근접되어 있었으나 결합조직에 의해 서로 분리되어 있었다.

성인에서와 같은 부위에 위치하게 된 가슴샘은 발생 23기에 외형에 변화가 일어났는데, Weller (1933)의 보고처럼 주변 상피가 성장해 일련의 조개(scallop) 모양의 부채를 형성하였으며 가슴샘 속이나 인접 중간엽에서 림프구는 관찰되지 않았다. 소엽은 이 부채가 더욱 분명해지면서 림프구가 이동해 들어온 발생 10주 태아에서 결절과 속질이 구별되면서 형성되었다. Tourneux와 Verdun (1897)은 결합조직 및 혈관조직이 침투하는 발생 8주말(머리둔부길이가 29 mm)에 소엽이 형성된다고 보고하였지만, Norris (1938)는 이 실험에서와 같이 원시결절이 형성되어야 소엽으로 인정하였다.

가슴샘소체(thymic or Hassal's corpuscle)는 발생 13주 이후 속질에서 구별되었는데, Norris (1938)은 머리불기길이가 30~40 mm인 태아(발생 9주)에서 처음 관찰하였다. 가슴샘소체의 기원에 관해서는 내배엽성이라는 주장(Weller 1933)과 외배엽성이라는 주장(Kostowiecki 1930, Norris 1938)이 팽팽하게 대립되어 있다.

이와 같은 가슴샘의 초기 발생을 Norris(1938)는 5기로 나누었다. 제 1기인 원기출현 이전 시기(pre-primordial stage)는 앞창자 형성부터 부갑상샘 원기출현(발생 15기)까지, 제 2기인 원기출현 초기(early primordial stage)는 부갑상샘 원기출현부터 셋째 인두주머니와 목동굴이 분리될 때(발생 17기)까지, 그리고 제 3기인 아가미 복합체 시기(branchial complex stage)는 가슴샘이 아래쪽방향으로 성장하는 시기로 속에 관공간을 가지고 있고, 전체적으로 미분화된 중간엽으로 둘러싸여 있는 시기로서 발생 20기까지로 정의하였다. 제 4기인 융합기(fusion stage)는 발생 20기부터 배자기말, 즉 발생 23기까지이며 양쪽의 가슴샘이 정중선에서 근접되는 시기이며, 제 5기인 소엽기(lobulation stage)는 배자기 말 이후 태자기까지이며, 이 시기에 부채, 이어서 소엽이 형성되며 속질과 결질이 분명하게 발달하는 시기로 정의하였다. 이러한 구분은 본 연구에

서도 확인할 수 있었다.

이상과 같이 발생 4~14주 사이의 한국인 배자 및 태아 24예를 이용하여 가슴샘의 초기 발생을 발생기에 따라 연구하여 발생 13기에 셋째 인두주머니의 내배엽 상피의 증식으로 처음 관찰된 가슴샘은 발생 15기에 안쪽 및 꼬리쪽으로 연장되기 시작하였고, 발생 17기에 인두와 연락이 없어졌으며, 발생 8주에 소세지 모양을 하면서 서로 근접해 있었다. 발생 23기에 부채가 형성되었으며, 이후 양쪽 가슴샘을 둘러싸는 결합조직이 밀착되었지만 실질은 융합되지 않았다. 겉질과 속질은 발생 10주 태아에서 구별되기 시작하였으며, 가슴샘소체는 발생 13주에 구별되기 시작하였다.

이러한 결과는 면역조직화학법과 같은 특수 염색을 이용하여 가슴샘의 발생을 보다 정밀한 분석을 하는데 중요한 기초 자료로 이용될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 박형우 : 인체발생학. 제 2판, 군자출판사, 서울, 1999.
- Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW : Human Embryology. 4th ed, Heffer, Cambridge, 1972.
- Hammar JA : Zur Groberen Morphologie und Morphogenie der Menschenthymus. Anat Hefte 43 : 201-242, 1911.
- Iffy L, Jakobovits A, Westlake W, Wingate M, Caterini H, Karofsky P, Menduke H : Early intrauterine development: I. The rate of growth of caucasian embryos and fetuses between the 6th and 20th weeks of gestation. Pediatrics 56 : 173-186, 1975.
- Kostowiecki M : Über die Beziehung der Hassall'schen Körperchen zu den benachbarten Blutgefäßen in der Thymus menschlicher Phœten. Bull Internat Acad Polon Sci Cracovie Sc Nat (Ser B) 589-628, 1930.
- Norris EH : The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man: in which the origin of the Hassall's corpuscles of the humann thymus is discovered. Contrib Embryol 27 : 191-207, 1938.
- O'Rahilly R, Müller F : Developmental Stages in Human Embryos, including a Revision Streeter's "Horizons" and a Survey of the Carnegie Collection. Carnegie Institution of Washington, Washington DC, 1987.
- Ritter MA, Crispe IN : The Thymus. IRL Press, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Starck D : Embryologie. 3rd ed, Thieme, Stuttgart, 1975.
- Tourneux F, Verdun P : Sur les premiers developments de thyroïde, du thymus et des glandules parathyroidennes chez l'homme. J de l'anat 33 : 305-325, 1897.
- von Gaudecker B : The development of the human thymus microenvironment. Curr Top Pathol 75 : 1-41, 1986.
- Weller GL : Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. Contrib Embryol 24 : 93-139, 1933.

Legends for Figures

- Fig. 1.** Stage 13. A. Right lateral view. White line indicates section level pharyngeal arches (arabic number) shown in B. B. Transverse section through pharyngeal arches (arabic number). Rt and Lf indicate right and left third pharyngeal pouch, respectively. C. Enlarged view of right third pharyngeal pouch. D. Enlarged view of left third pharyngeal pouch. Arrow indicates thickened endoderm.
- Fig. 2** Stage 16. A. Primordia of thymus elongates. B. Cervical sinus (CS) is almost closed. C. Pharyngeal portion has lumen which is continuous with pharyngeal cavity. D. Inferior portion extends.
- Fig. 3.** Stage 17. A. The connection between the lumen of thymus primordia and the pharyngeal cavity is lost. B. Pharyngeal portion has lumen. C. Inferior portion extends into the level of thyroid gland.
- Fig. 4.** Stage 20. A. Lumen in the pharyngeal portion becomes narrower due to epithelial proliferation. B, C. Inferior portion is enlarged to form the main portion of the thymus later.
- Fig. 5.** Stage 21. A. Microdissection of thymus. The thymus is observed as two longitudinal near the midplane. B. Cross section through inferior portion of thymus. C. Lumen in pharyngeal portion is almost closed.
- Fig. 6.** A. Thymus at Stage 22. B. Stage 23. This lower magnification shows the location of thymus (arrow) in sagital section. C. Higher magnification of thymus shows homogenous organization.
- Fig. 7.** A. 11th week. Fusion of thymic capsule is evident. B. 11th week. Medulla and cortex are evident. C. 13th week. Early stage of thymic corpuscle (arrow).

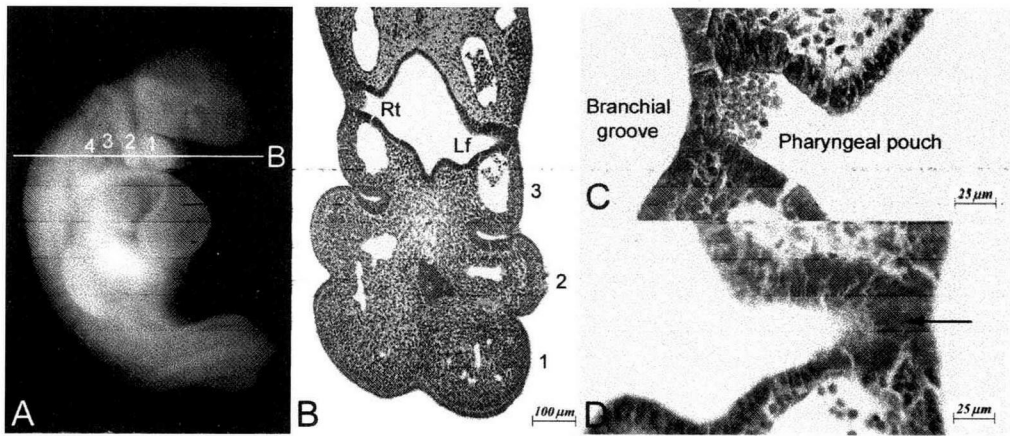


Fig. 1

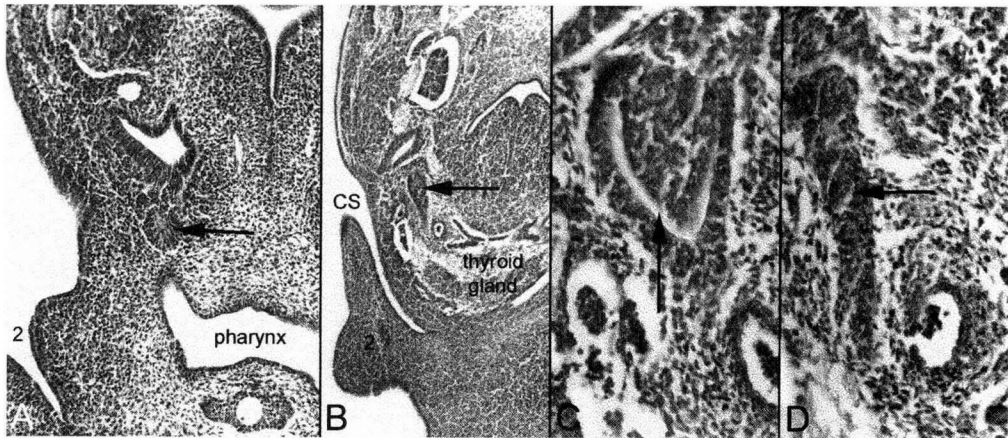


Fig. 2

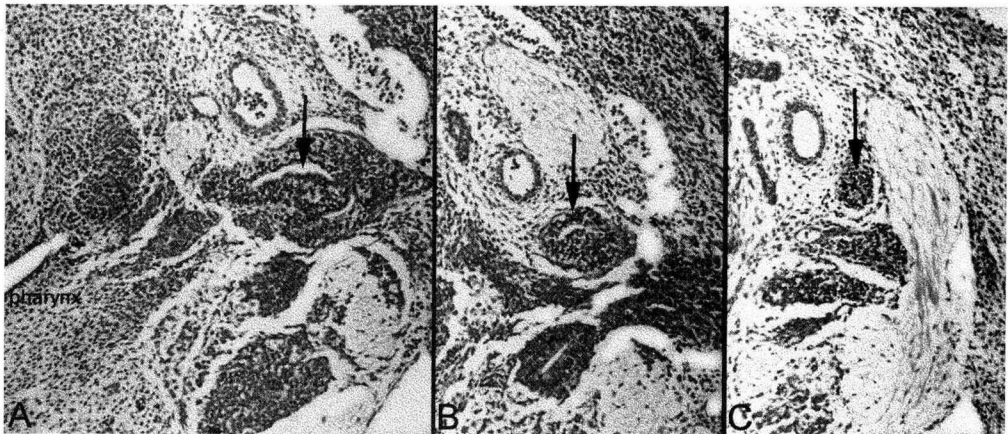


Fig. 3

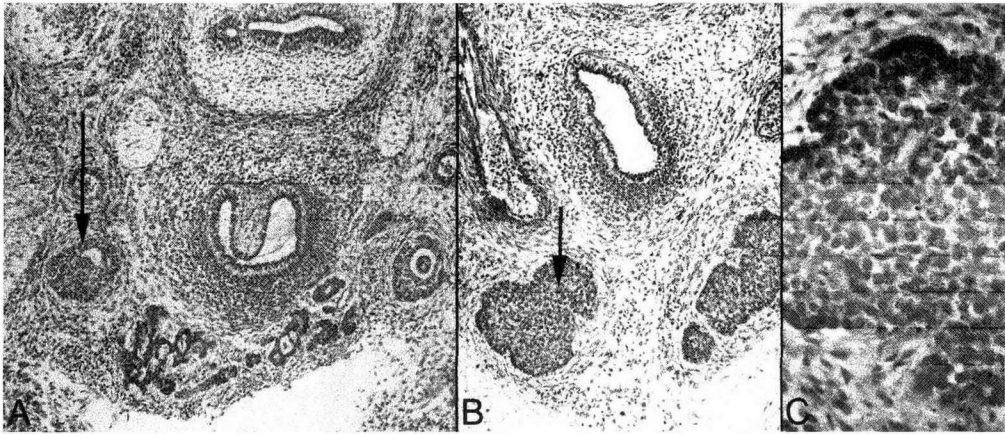


Fig. 4

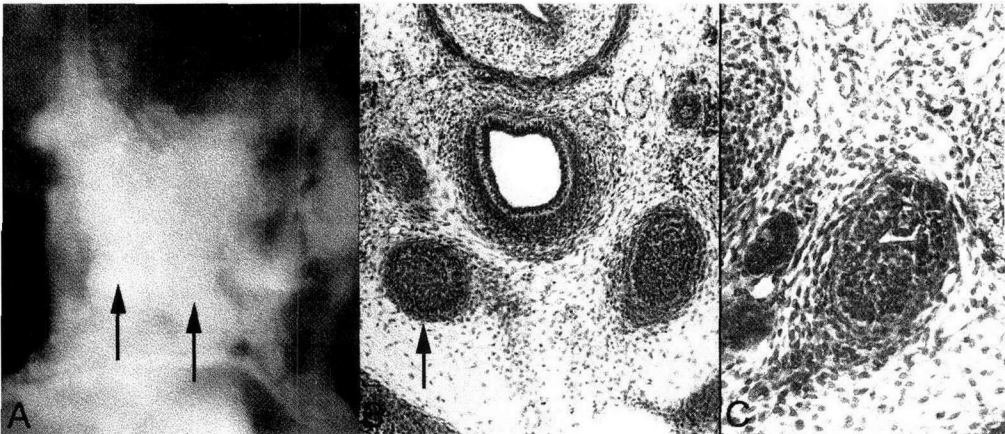


Fig. 5

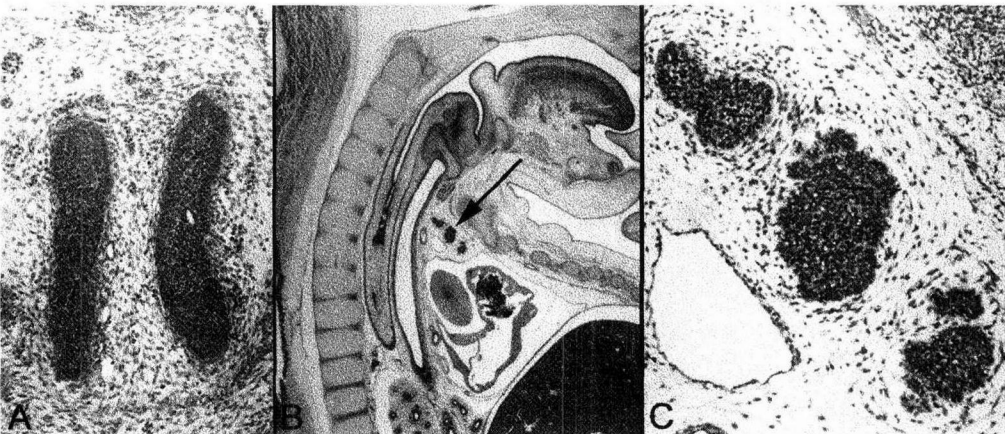


Fig. 6

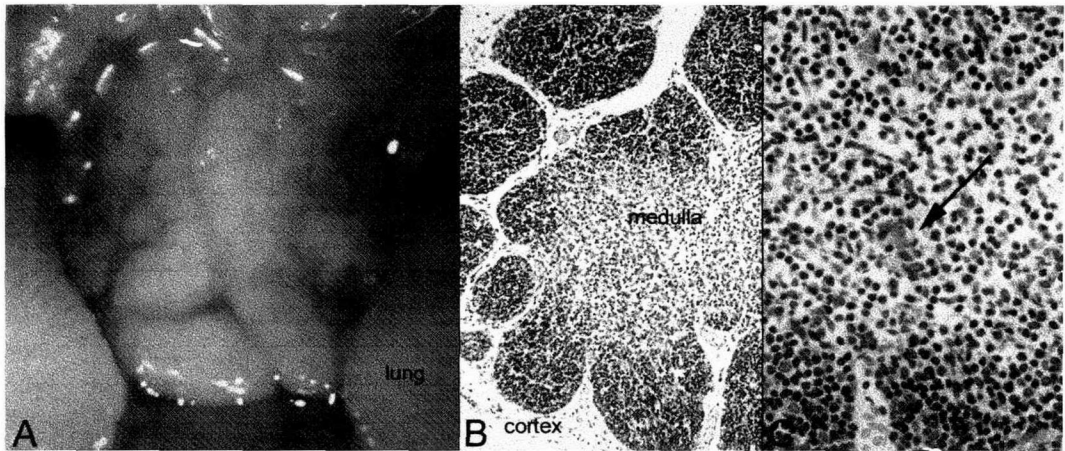


Fig. 7

Abstract

Early Development of Thymus in Korean

Dong Soo Kim¹, Eun Young Seol, Hyoung Woo Park

¹*Departments of Pediatrics I and Anatomy, College of Medicine, Yonsei University*

Using 24 Korean embryos and fetuses between 4th to 14th week of development, the early development of thymus was studied by microdissection and histological observations. Main focus of this study was conformation of appearance of thymus primordia, downward migration, lobule formation, appearance of thymic corpuscle, and differentiation of cortex and medulla.

Primordia of thymus was observed as endodermal thickening of third pharyngeal pouch at stage 13. Thymus extended medially and caudally at stage 15. The connection between the lumen in the pharyngeal portion of thymus and pharyngeal cavity was lost at stage 17. Then, thymus became elongated. External shape of thymus became rod-like during 8th week. Scallop was formed at stage 23, and became more evident during fetal period. Fibrous tissue of both thymic capsule became intermingled except parenchyme. The medulla and cortex became evident at 10th week, and the thymic corpuscle at 13th week.

Key words: Human, Thymus, Development, Fetus, Embryo, Carnegie stage, Thymic corpuscle