기형유발물질 상담을 위한 인간배아발생의 이해

전 이 경¹ · 이 희 철²단국대학교 의과대학 제일병원 병리과¹, 소아청소년과²

= Abstract =

Understanding of Human Embryo Development for Teratogen Counselling

Yikyeong Chun¹ · Heechul Lee²*Department of Pathology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Dankook University School of Medicine, Seoul, Korea¹**Department of Pediatrics, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Dankook University School of Medicine, Seoul, Korea²*

Human embryology is the study of development from a single cell to a baby in 9 months. Implantation occurs at the end of the first week of development. The second week of development is known as the week of 2's. Gastrulation, the most characteristic event occurring in the third week, establishes three germ layers composed of ectoderm, mesoderm, and endoderm. The three germ layers and neural crest cells lead to the development of their own tissues and organs during the embryonic period, which extends from the third to the eighth week. Major congenital malformations occur in the embryonic period. The fetal period, from the third month to the day of birth, is the time for maturation of tissues and organs, and growth of the body. Because of the close relationship between embryology and congenital abnormalities, knowledge of human development is essential to assess the effects on the embryo when the mother has been exposed to teratogens. This paper briefly reviews the normal embryonic development and associated congenital malformation.

Key Words: embryology, neural crest, congenital abnormalities, gastrulation, neurulation

서 론

사람 발생학은 9개월만에 한 개의 수정관에서 아이가

교신저자: 이희철, 서울특별시 중구 서애로 1길 17
단국대학교 의과대학 제일병원 소아청소년과
전화번호: 02-2000-7288, 팩스번호: 02-2000-7614
E-mail: lorjeslee@gmail.com

원고접수: 2016년 4월 27일, 원고심사: 2016년 5월 10일
원고채택: 2016년 5월 11일

Copyright © 2016 by The Korean Society of Maternal and
Child Health

되어가는 일련의 과정을 연구하는 학문이다. 발생학과 선천성기형은 밀접하게 연관되어 있기 때문에 발생학에 대한 지식은 임신 중 약물이나 방사선, 증금속 등에 노출되었을 때 태아에 미치는 영향을 노출시기별로 평가하는데 필수적이다. 발생 3주에서 발생 8주까지를 배아기 또는 기관형성기라고 하며 인체의 주요 기관이 형성되는 중요한 시기이다. 대부분의 기형은 배아기에 일어나지만 이전과 이후에도 기형은 유발되기 때문에 임신 기간 전반을 통하여 주의를 기울여야 한다.

저자들은 배아기까지 사람의 정상 발생과정과 연관된 선천성 기형을 함께 기술하여 기형발생 시기와 이전에

대한 이해를 돕고 산전상담에 유용한 정보를 제공하고
자 하였다.

본 론

1. 발생 1주: 배란에서 착상까지

수정은 정자와 난자가 결합되어 접합체가 되는 과정
이며 자궁관 팽대부위에서 일어난다. 수정이 되면 부모
와 다른 새로운 염색체 조합을 가지는 이배수체(diploid)
염색체가 되며, 성(sex)이 결정되고, 세포분열이 시작
된다. 수정란에 일어나는 세포분열을 난할이라 하며, 수
정란이 두 개의 세포로 분열하는 데는 수정 후 약 30시
간이 걸린다. 16개의 세포덩이로 나뉘지는 데는 약 3일
이 걸리며, 모양이 뽕나무열매인 오디와 비슷하게 보인
다고 하여 오디배(morule)라고 부른다.

난할을 계속하는 오디배가 자궁내강으로 들어갈 즈
음에는 주머니 모양의 주머니배(blastocyst)가 된다.
주머니배는 바깥세포덩이와 속세포덩이로 구성되며, 바
깥세포덩이가 주머니를 만들며, 속세포덩이는 모여서
주머니 한쪽에 붙어있다. 바깥세포덩이는 영양막세포
(trophoblast)라고 하며 태반을 만들고 속세포덩이는
배아모체(embryoblast)라고 하며 향후 배아가 된다.
주머니배는 수정 6~7일에 자궁내막에 착상한다(Sadler,
2012).

2. 발생 2주: 2겹 배반(bilaminar germ disc)

주머니배의 속세포덩이인 배아모체가 분화하여 배아
덩이 위판과 배아덩이 아래판으로 구성된 납작한 원반
모양의 2겹 배반을 만든다. 배아덩이 위판과 아래판은
양막강(amniotic cavity)과 난황주머니(yolk sac)에
맞닿아 있다.

난황주머니는 발생 2주 초에 보이는 1차 난황주머니
와 발생 2주 말에 만들어지는 2차 난황주머니가 있다. 1
차 난황주머니는 배아덩이 아래판과 체강밖막(exoco-
elomic membrane)으로 구성되며 배아밖중배엽(ex-

traembryonic mesoderm)을 만든다. 발생 2주말에
배아밖중배엽에서 융모막강(chorionic cavity)이 만들
어지며 배아덩이 아래판 기원 세포에서 융모막강으로 2
차 난황주머니를 만든다. 사람에서의 난황주머니는 발
생초기 혈관이 형성되기 전에 잠시 영양을 공급하고, 일
시적으로 최초의 혈액세포형성에 관여한다. 초음파검사
에서 난황주머니의 이상은 배아 사망 또는 이상과 관련
된다(Tan et al., 2012).

주머니배의 바깥세포덩이인 영양막세포는 태반을 만
드는 세포영양막(cytotrophoblast)과 융합세포영양막
(syncytiotrophoblast)으로 분화한다. 세포영양막은
안쪽에 위치하는 핵이 하나인 세포이며 활발히 세포분
열을 한다. 바깥쪽에 있는 세포질의 경계가 분명하지 않
은 다핵성의 융합세포영양막은 자궁내막을 뚫고 모체의
모세혈관을 침식한다. 발생 2주 말에는 침식당한 모체의
모세혈관과 영양막 공간이 연결되어 모체의 혈액이 들
어와 흐르게 되는 자궁태반순환이 시작된다. 또한 차후
에 텃줄이 되는 배아밖중배엽으로 구성된 연결줄기에
의해 배아가 융모막강에 떠있는 상태가 된다.

발생 2주는 배아덩이 위판과 배아덩이 아래판으로 구
성된 2겹 배아원반, 양막강과 난황주머니, 세포영양막
과 융합세포영양막, 벽쪽중배엽(somatic mesoderm)
과 내장쪽중배엽(splanchnic mesoderm)으로 나뉜
배아밖중배엽 등 두 가지로 나뉘지는 것이 많아서 week
of two's라고도 알려져 있다(Sadler, 2012).

3. 창자배 형성(gastrulation)

창자배 형성은 배아덩이 위판과 배아덩이 아래판으로
구성된 2겹 배반이 외배엽(ectoderm), 중배엽(me-
soderm), 내배엽(endoderm)으로 구성된 3겹 배반
(trilaminar germ disc)으로 변하는 과정이며 발생 3주
초에 시작하여 4주 말까지 계속된다. 창자배 형성은 2겹
배반의 배아덩이 위판 표면에 원시선(primitive streak)
이라고 부르는 세로줄이 나타나는 것으로 시작된다. 원
시선의 머리 쪽 끝은 원시결절(primitive node)이다.
배아덩이 위판 세포는 원시선을 향해 이동하다가 원시

선에 도달하면 갈때기 모양으로 바뀐다. 모양이 바뀐 배아당이 위판 세포는 배아당이 위판에서 떨어져 나와 배아당이 아래판에 끼어들어가거나 배아당이 위판과 아래판 사이로 합입된다. 원시선을 따라 이동하지 않고 배아당이 위판에 머무는 세포는 외배엽이 되고, 위판과 아래판 사이를 파고 들어가는 세포는 중배엽, 배아당이 아래판으로 끼어들어간 세포는 내배엽을 형성한다. 즉 배아당이 위판 세포에서 외배엽, 중배엽, 내배엽의 세 층자층(germ layer)이 발생한다.

외배엽은 중추신경계, 말초신경계, 귀, 코, 눈 등의 감각상피, 털과 손톱을 포함하는 표피, 땀샘, 젖샘, 뇌하수체, 치아 사기질 등으로 분화한다. 중배엽은 축엽중배엽(paraxial mesoderm), 중간중배엽(intermediate mesoderm), 가쪽판중배엽(lateral plate mesoderm)으로 분화한다. 축엽중배엽은 발생 3주 초부터 몸분절로 나뉘고, 몸분절은 근육분절, 뼈분절, 피부분절이 되어 근육, 연골과 뼈 및 진피와 피하조직으로 분화한다. 중간중배엽에서 비뇨생식기관이 만들어진다. 가쪽판중배엽은 벽쪽중배엽과 내장쪽중배엽으로 나뉘어 배아 속의 내장과 장기를 둘러싼다. 그 밖에 혈관계통과 비장, 부신겉질도 중배엽에서 기원한다. 내배엽에서는 소화기관과 호흡기관, 방광과 요도의 상피와 갑상샘, 부갑상샘, 간과 이자의 실질, 고실과 귀인두관의 상피 등이 형성된다(Sadler, 2012).

앞뒤 몸통 축은 창자배 형성 전에 정해지고, 등배 방향과 좌우 방향은 창자배 형성기에 확립된다. 신경전달물질인 세로토닌은 쪽치우침(laterality, left-right-sidedness)을 형성하는 신호전달연쇄반응에서 중요한 역할을 담당하며 PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2)는 왼쪽 특이발생을 유도하는 인자이다(Fukumoto et al., 2005).

배아당이 위판 세포의 특정 부위가 최종적으로 무엇으로 분화하는지에 대한 분화설계도는 창자배형성 시기에 만들어져 있다. 예를 들어 원시선의 머리 쪽으로 이동한 배아당이 위판 세포는 축엽중배엽이 되고, 중간 쪽은 중간중배엽, 꼬리 쪽은 가쪽판중배엽이 된다.

배아원반의 머리 쪽과 꼬리 쪽 끝에 각각 입인두막

(oropharyngeal membrane)과 배설강막(cloacal membrane)이 생긴다. 발생 16일경에 난황주머니 뒤쪽 벽에서 연결줄기 속으로 요막(allantois)이라 부르는 작은 주머니가 튀어나온다. 요막은 후에 방광과 연결되며 점차 막혀 정중배꼽인대(median umbilical ligament)라는 두꺼운 섬유띠로 남는다.

4. 창자배 형성 시기의 기형발생

창자배 형성이 시작되는 발생 3주 초는 원시선을 통하여 이동하는 배아당이 위판의 분화설계도가 만들어졌기 때문에 기형유발인자에 아주 민감하지만, 임신부는 마지막 월경 일에서 4주 정도 경과한 시점이므로 임신한 것을 모르고 주의를 소홀히 할 수 있다.

창자배가 만들어지는 과정에서 배아의 꼬리 쪽 중배엽형성이 부족하면 인어다리증(syrenomelia)이라고도 부르는 꼬리 쪽 발생장애(caudal dysgenesis)가 생긴다. 그 부위의 중배엽이 하지, 비뇨생식기관, 허리영치뼈 형성에 관여하기 때문에 양쪽 하지가 제대로 자라지 못하고 붙어있거나 비뇨생식계 이상, 허리영치뼈 이상, 항문막힘증 등 다양한 기형을 보인다(Valenzano et al., 1999).

영치꼬리 기형종(sacroccocygeal teratoma)은 창자배 형성과 관련된 종양이다. 영치꼬리부위에 남은 원시선 잔유물은 내배엽, 중배엽, 외배엽으로 분화할 수 있는 능력이 있기 때문에 기형종이 발생할 수 있다.

쪽치우침과 왼쪽 특이발생에 연관이 있는 세로토닌이 없거나 PITX2가 다른 곳에 발현되면 좌우바뀔증(situs inversus)이나 오른심장증(dextrocardia) 같은 좌우대칭 이상과 무비증후군(asplenia syndrome, right isomerism)이나 다비증후군(polysplenia syndrome, left isomerism) 같은 쪽치우침 배열(laterality sequences)을 초래한다. 좌우바뀔증은 심장과 복부장기의 배열이 완전히 뒤바뀌어서 심장과 위, 비장이 오른쪽에 있고 간이 왼쪽에 위치한다. 좌우바뀔증의 약 20%에서 비정상적인 편모 때문에 기관지확장증, 만성부비동염, 불임증 등이 생기는 Kartagener 증후군을 보인다

다. 오른심장증은 심장고리가 왼쪽으로 형성되어서 심장이 오른쪽에 위치하는 경우이다. 무비증후군은 몸의 좌우 모두가 오른쪽 모습을 보이고, 비장은 없거나 형성부전을 보이며, 거의 100%에서 심장기형을 동반한다. 다비증후군은 몸의 좌우 모두가 왼쪽 모습을 보이고, 여러 조각의 비장을 가지며 75%에서 심장기형을 동반한다(Bartram et al., 2005).

5. 신경배 형성(neurulation)

발생 3주 초에 원시 결절에서 척삭전세포(prenotochordal cell)가 머리 쪽으로 이주하여 척삭판(notochordal plate)을 만들고, 이 척삭판에서 세로로 긴 세포덩이인 척삭(notochord)이 만들어진다. 척삭은 몸통 뼈대형성의 기초가 되며 신경관(neural plate)을 유도한다. 척삭 위에 놓인 외배엽은 머리 쪽이 넓은 주걱모양으로 두터워져서 신경판을 만든다. 신경배 형성은 신경관에서 앞으로 뇌와 척수가 되는 신경관(neural tube)이 만들어지는 과정이다. 발생 3주 말에 신경관의 양쪽 경계가 위로 볼록하게 솟아 신경주름(neural fold)을 만들고, 양쪽 신경주름이 가운데에서 만나 합쳐져 신경관이 만들어진다. 신경관은 가운데부위에서 합쳐지기 시작하여 머리 쪽과 꼬리 쪽의 양방향으로 닫힌다. 발생 25일과 28일경에 머리 쪽과 꼬리 쪽 신경구멍이 막혀서 폐쇄된 관 모양이 된다. 발생 28일 쯤 배아는 머리 쪽과 꼬리 쪽이 새우처럼 배쪽으로 구부러진 자세이고 첫 째, 둘째 및 셋째 인두굽이(pharyngeal arch)와 귀기원판(otic placode), 수정체기원판(lens placode), 앞가슴에 위치한 심장용기(heart bulge)와 팔능선(limb ridge)이 보인다(Sadler, 2012).

신경관 결손(neural tube defect)은 신경관이 제대로 닫히지 않아 생긴 기형이며, 결손의 위치와 범위에 따라 무뇌증(anencephaly), 뇌류, 뇌수막류, 수막류, 척추수막류, 척추갈림증 등 다양한 이름이 붙는다. 임신 전과 임신 초기에 엽산을 복용하면 신경관 결손 기형의 50~70%는 예방할 수 있다. 무뇌증은 양막이 찢어져서 절단이나 조임이 생기는 양막띠 증후군(amniotic band

syndrome)과 감별이 필요한 경우가 있다(Harrington et al., 1992).

신경관의 머리 쪽은 앞뇌(prosencephalon, fore-brain), 중간뇌(mesencephalon, midbrain), 마름뇌(rhombencephalon, hindbrain)의 세 부분으로 나뉘는데, 각각 대뇌 반구, 중간뇌, 다리뇌(pons), 숨뇌(medulla oblongata)와 소뇌로 분화한다. 대뇌 반구는 발생 5주 초에 앞뇌의 바깥쪽 벽이 양 옆으로 자라나오면서 만들어지기 시작한다. 통앞뇌증(holoprosencephaly)은 앞뇌가 좌우 대뇌 반구로 분할되는 과정의 이상으로 발생한다. 정중선에 있어야 할 구조가 결여되기 때문에 뇌와 안면부 중앙기형이 흔히 동반되며, 뇌 기형의 정도에 따라 alobar, semilobar, lobar형으로 분류한다. 뇌이랑없음증(agyria)은 신경세포의 증식, 이주 및 조직화 과정에서 발생하는 대뇌 겉질의 이상이다.

6. 신경능선세포(neural crest cell)

신경능선세포는 양쪽 신경주름의 꼭대기에 위치한 신경외배엽 세포이며, 신경관이 형성되고 융합되는 시기에 떨어져 나와 아래층인 중배엽으로 이동한다. 머리와 얼굴의 뼈대와 결합조직, 얼굴과 목의 진피, 심장의 유출로, 뇌신경절, 신경아교세포, 교감신경절, 부교감신경절, 창자신경세포(enteric neuron), 슈만세포, 부신수질세포, 멜라닌세포, 갑상샘의 C세포 및 상아질세포(odontoblast) 등을 만든다. 다양한 조직과 세포를 만드는데 관여하므로 신경능선세포는 발생에서 매우 중요하며, 따라서 제 4의 종자층(germ layer)이라고 부르기도 한다.

신경외배엽을 떠난 신경능선세포는 알코올이나 레티노산 등 여러 기형유발물질에 손상 받기 쉽다. 이 세포가 얼굴뼈대와 이마뼈, 얼굴과 목의 진피를 만들기 때문에 손상 시 머리얼굴부위에 심한 기형이 발생할 수 있다. 트레처 콜린스 증후군(Treacher Collins syndrome)은 아래턱얼굴뼈 발생이상(mandibulofacial dysostosis)이라고도 부르며, 광대뼈 형성저하증, 아래턱뼈 형성저하증, 아래 눈꺼풀 처짐, 바깥귀 기형, 구개파열

등의 증상이 나타난다. 5번 염색체의 긴 팔에 위치한 ‘TCOF1 (Treacher Collins–Franceschetti syndrome 1)’이라 불리는 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는데, 이 유전자의 산물인 treacle 핵단백질이 신경능선세포분화에 관여한다(Dixon et al., 2006).

신경능선세포의 손상으로 인한 여러 가지 기형이 함께 나타나는 디조지 증후군(DiGeorge syndrome)은 심장기형(Cardiac defects), 비정상 얼굴 모양(Abnormal facial features), 흉선발육부전(Thymus underdevelopment), 구개열(Cleft palate), 저칼슘혈증(Hypocalcemia)의 첫 글자를 따서 CATCH라는 약어로 표현하거나, 이 질환이 22번 염색체 22q11.2 영역의 결손에 의해 일어나므로 CATCH-22로 부르기도 한다. 디조지 증후군의 얼굴 특징은 넓게 퍼진 눈, 처진 귀, 작은 턱과 좁고 짧은 인중이다.

선천거대 장막창자(congenital megacolon, Hirschsprung disease)는 신경능선세포의 이주장애로 인해 장막창자와 곧창자 벽의 일부 또는 전부에 부교감 신경절이 형성되지 못하여 발생한다. 신경절이 없는 부위의 장 근육이 수축되어 가늘어지고, 병변보다 상부에 위치한 장은 이차적으로 확장된다.

7. 혈관과 심장

혈관은 혈액섬(blood island)에서 만들어지는 혈관형성(vasculogenesis)이나 기존 혈관에서 새로운 혈관이 돌아나는 혈관신생(angiogenesis)으로 만들어진다. 발생 3주 초에 난황주머니 벽을 둘러싸는 중배엽에서부터 혈관섬이 나타나기 시작하고 점차 다른 부위로 확장된다. 심장의 형태학적 발생은 발생 3주 초에 시작되어 발생 8주면 대부분 완성된다. 배자에서 최초로 기능을 하는 장기는 심장이며, 발생 4주 초에 박동을 시작하여 혈액순환이 일어나게 된다.

발생 3주 초의 영양막은 속은 세포영양막으로 채워지고 겉은 융합세포영양막으로 둘러싸인 1차 용모구조이다. 중배엽세포가 일차용모 속을 파고 들어가면 2차 용모가 되며, 발생 3주 말에 2차 용모 안에 있는 중배엽세

포에서 모세혈관이 생기는 3차 용모가 만들어진다. 3차 용모 속의 모세혈관은 용모막관과 연결줄기 안의 모세혈관과 배아의 순환계통과 연결되어 심박박동이 시작되는 발생 4주에는 영양과 산소를 배아에게 공급할 수 있게 된다.

심장의 발생은 발생 16일경 심장발생세포가 원시선을 통해 신경주름의 머리쪽으로 이동하여 말발굽모양의 일차심장영역을 만들면서 시작된다. 일차심장영역의 세포는 두 심방과 원심실 및 오른심실의 대부분을 만드는데, 세포가 이동하는 동안 쪽치우침 신호전달기전에 의해 어느 부위를 만들지 여부가 결정된다. 오른심실 일부와 심장원뿔, 동맥줄기를 만드는 이차심장영역의 세포는 발생 20~21일 사이에 나타나며 신경능선세포에 의해 조절된다. 마름뇌 부위의 신경능선세포들이 심장의 유출로 부위로 이동해와서 심장원뿔과 동맥줄기의 심장속막방식(endocardial cushion)을 형성한다. 신경능선세포들이 얼굴과 머리의 발생에 관여하므로 손상되는 경우 얼굴과 심장기형의 동반이 드물지 않다.

발생 4주 초에 좌우 한 쌍의 심장관이 하나로 합쳐지고 S자로 구부러진다. S자 심장관은 심장팽대(bulbus cordis), 심실, 심방, 정맥굴(sinus venosus)로 구성되며, 발생 4주 말에 심장고리(cardiac loop)를 완성한다. 발생 4주말의 심장은 외형적으로는 동맥줄기와 좌우 심방과 좌우 심실이 만들어져 있지만 내부는 하나의 공간으로 뚫려있는 상태이다.

심장 안의 공간을 나누는 칸막이는 발생 4주 중간부터 발생 6주 사이에 형성된다. 심장의 칸막이 형성에 매우 중요한 구조인 심장속막방식은 심방심실부위와 동맥줄기, 심장원뿔부위에 위치하며, 심방사이막, 심실사이막의 막부분, 심방심실관과 판막, 대동맥허파동맥사이막 형성에 기여한다. 심장속막방식이 놓이는 위치가 심장의 칸막이 형성에 매우 중요하며 잘못되면 심방사이막 결손, 심실사이막 결손, 큰 혈관 자리바꿈증, 온동맥관증, 팔로네징후와 같은 다양한 심장기형이 발생한다(Sadler, 2012).

8. 창자관과 몸통공간

배아의 등쪽에서 신경관이 만들어지는 동안, 배쪽에서는 내배엽으로 구성된 창자관을 만든다. 창자관은 난황관을 통해 난황주머니와 연결된다. 난황관은 텃줄에 합쳐지면서 점차 좁아지다가 난황주머니와 함께 퇴화한다. 난황관의 잔류물에는 맥켈게실(Meckel's diverticulum), 난황물혹, 난황색갈 등이 있다. 맥켈게실은 회장하부에 위치하는 소화기 선천기형이며 전체 영아의 2~3%에서 발견된다(안효섭, 2012).

가쪽관중배엽에서 갈라져 나온 벽쪽중배엽이 외배엽과 함께 배아의 양쪽에 가쪽몸통벽 주름을 만든다. 양쪽 주름이 배쪽으로 이동하여 정중선에서 합쳐지면 배꼽영역을 제외한 배쪽몸통벽이 닫힌다. 배쪽몸통벽이 닫히지 못하면 심장판궁증(ectopia cordis), 배벽갈림증(gastroschisis), 방광 및 배설강의 뒤집힘증 등 배쪽몸통벽 결함이 생긴다.

발생 6주에서 10주 사이에 창자고리가 정상적으로 텃줄 속의 배아벽체강으로 들어가는 것을 생리적 배꼽탈장(physiologic umbilical herniation)이라고 한다. 배꼽탈출(omphalocele)은 생리적으로 탈장된 창자고리가 텃속으로 돌아오지 못하고 배꼽에 머무는 기형이며 사망률이 높고 심장기형이나 신경관 결손 같은 다른 기형들과 자주 동반되며 약 11%에서 염색체 이상이 관찰된다. 탈출된 장기는 배벽갈림증과 달리 양막에 싸여있다(안효섭, 2012).

9. 얼굴

얼굴은 발생 4주 말경 만들어지기 시작하여 발생 10주 경 완성된다. 신경능선세포에서 유래한 중간엽조직이 주성분이며, 이마코윅기, 위턱윅기, 아래턱윅기, 안쪽코윅기, 바깥쪽코윅기로 구성된 5개의 중간엽윅기가 이동하여 얼굴을 형성한다.

윗입술은 안쪽코윅기와 위턱윅기의 융합에 의해 만들어진다. 위턱윅기에서 유래하는 좌우 입천장선반은

발생 6주에 나타난다. 입천장선반이 만나 융합되면 단입천장(hard palate)과 물렁입천장(soft palate)이 형성된다. 여자는 남자보다 1주일 정도 늦게 입천장융합이 완성된다. 안면부에 발생하는 기형 중 가장 흔한 것이 입술갈림증(cleft lip)과 입천장갈림증(cleft palate)이며, 전자는 발생 4주에서 7주에, 후자는 발생 7주에서 12주 사이에 주로 발생한다. 입천장이 융합하지 못하는 이유는 입천장선반크기가 작거나 상승장애, 융합과정의 이상이나 아래턱이 작아서 입천장선반 사이로 허가 내려가지 못하는 경우 등이다(Sadler, 2012).

10. 팔다리

발생 4주 말에 팔썸과 다리썸이 몸통벽의 배쪽 측면에서 나타난다. 팔썸이 먼저 나타나고 1~2일 후에 다리썸이 나타난다. 발생 4주에서 5주가 팔다리없음증(amelia)이나 부분팔다리증(meromelia), 바다표범손발증(phocomelia) 등 팔다리기형 발생에 민감한 시기이다. 발생 6주에 팔썸과 다리썸 끝이 납작해지면서 세포사멸에 의한 부채살 고랑이 생겨 손가락과 발가락을 만든다. 세포사멸이 일어나지 않으면 손발가락이 붙는 손발가락융합증을 초래한다(Sadler, 2012).

11. 눈과 귀

눈의 발생은 발생 22일경 앞뇌의 양 옆으로 튀어나오는 눈소포에서 시작된다. 눈소포가 자라서 표면 외배엽과 접촉하여 수정체 형성을 유도하며 발생 5주에 수정체소포가 표면 외배엽에서 분리된다. 발생 4주와 7주 사이에 수정체가 만들어지므로 임신부가 이시기에 풍진에 걸리면 선천성 백내장이 발생할 수 있고, 7주 이후에 걸리면 달팽이관 이상으로 청력을 잃을 수 있다(Sadler, 2012).

속귀는 발생 22일경 배아의 마름뇌 양쪽 바깥 면에 있는 표면외배엽이 두꺼워져서 생긴 귀기원판에서 만들어진다. 가운데귀와 바깥귀는 첫째와 둘째 인두굽이와 인두고랑과 첫째 인두주머니에서 발생한다. 가운데 귀

와 바깥 귀는 발생학적으로 서로 연관성이 있기 때문에 기형이 함께 나타나는 경우가 흔하다(Sadler, 2012).

생에 관여하므로 손상되는 경우 얼굴과 심장기형의 동반이 드물지 않다.

요 약

발생 첫 주에는 수정란이 분할을 거듭하여 주머니 배 상태로 자궁내막에 착상하며, 발생 2주에는 장차 배아가 되는 납작한 원반모양의 2겹 배반이 만들어진다.

배아기는 발생 3주에서 발생 8주까지이며, 인체의 주요 기관이 형성되는 중요한 시기이자 중추신경계를 선두로 심장, 귀, 눈, 사지, 치아, 구개, 외부생식기 등 주요한 기형이 발생하는 시기이기도 하다.

장차배 형성은 발생 3주 초에 시작하여 4주 말까지 계속되며 배아덩이 위판 세포에서 장기형성에 관여하는 외배엽, 중배엽, 내배엽의 세 종자층이 생긴다. 기형유발 인자에 민감한 시기이지만 임신부가 임신한 것을 모르고 주의를 소홀히 하기 쉽다.

발생 3주 말에 신경관의 양쪽 신경주름이 가운데에서 만나 합쳐져 신경관이 만들어지며 신경관은 장차 뇌와 척수가 된다. 발생 25일과 28일경에 머리 쪽과 꼬리 쪽 신경구멍이 막혀서 폐쇄된 관 모양이 되며 제대로 닫히지 않으면 신경관 결손을 초래한다.

신경능선세포는 양쪽 신경주름의 꼭대기에 위치한 신경외배엽에서 유래한 세포이며 다양한 조직과 기관을 만든다. 신경관을 떠나 이주한 신경능선세포는 여러 기형유발물질에 손상 받기 쉽다. 얼굴과 심장속막방석 발

참고문헌

- Bartram U, Wirbelauer J, Speer CP. Heterotaxy syndrome -- asplenia and polysplenia as indicators of visceral malposition and complex congenital heart disease. *Biol Neonate* 2005;88(4):278-290
- Dixon J, Jones NC, Sandell LL, Jayasinghe SM, Crane J, Rey JP, et al. Tcof1/Treacle is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(36):13403-13408
- Fukumoto T, Kema IP, Levin M. Serotonin signaling is a very early step in patterning of the left-right axis in chick and frog embryos. *Curr Biol* 2005; 15(9):794-803
- Harrington BJ, Horger EO, Edwards JG. A counseling dilemma involving anencephaly, acrania and amniotic bands. *Genet Couns* 1992;3(4):183-186
- Sadler TW. *Langman's medical embryology* 12TH edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2012
- Tan S, Pektaş MK, Arslan H. Sonographic evaluation of the yolk sac. *J Ultrasound Med* 2012;31(1):87-95
- Valenzano M, Paoletti R, Rossi A, Farinini D, Garlaschi G, et al. Sirenomelia. Pathological features, antenatal ultrasonographic clues, and a review of current embryogenic theories. *Hum Reprod Update* 1999;5(1):82-86
- 안효섭 편, 홍창의 소아과학 제 10판. 미래엔, 2012