

심장의 정상 및 이상발생

서정욱* · 최정연** · 서경필*** · 지제근****

=Abstract=

Normal and Abnormal Development of the Heart

Jeong Wook Seo, M.D.* , Jung Yun Choi, M.D.** , Kyung Phill Suh, M.D.*** , Je G. Chi, M.D.****

Studies on normal human embryos and on malformed human hearts have been two main sources of the information on the developmental cardiology. Recent advances in the biological technology has opened a new era and descriptive embryology is being shifted into dynamic developmental biology. In this review, we discuss the current understanding on the cardiac embryology relevant to clinical practices of pediatric cardiology.

Classical cardiac embryology starts with understanding on five segments of a straight heart tube; the sinus venosus, the primitive atria, the embryonic left ventricle, the embryonic right ventricle and the truncus arteriosus. Key steps in the normal morphogenetic process are the complex spiral septation of ventriculoarterial junction and two jumping connections; between the embryonic right atrium and embryonic right ventricle, and between the embryonic left ventricle and the aorta. Only after these two steps are successfully completed, the third fetal stage takes place, when myocardial growth and remodeling take place.

There are two outstanding progresses on the cardiac embryology during recent five-year period. One is immunohistochemical mapping of the conduction system in the developing heart and the other is the understanding on the neural crest cell migration followed by molecular detection of the microdeletion of chromosome 22. A balanced progress of classical morphological studies, modern biological technics and advanced clinical medicine is an urgent task for doctors and scientists dealing with children with sick hearts.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 29 : 136-46)

Key words : 1. Heart defect, Congenital
2. Embryology
3. Biology

* 서울대학교 의과대학 병리학교실 및 심장연구소

* Departments of Pathology and Heart Research Institute, Seoul National University College of Medicine

** 서울대학교 의과대학 소아과학교실 및 심장연구소

** Departments of Pediatrics and Heart Research Institute, Seoul National University College of Medicine

*** 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실 및 심장연구소

*** Departments of Thoracic and Cardiovascular Surgery, and Heart Research Institute, Seoul National University College of Medicine

**** 서울대학교 의과대학 병리학교실

**** Departments of Pathology, Seoul National University College of Medicine

본 연구 내용의 일부는 1993년 5월 21일 대한흉부외과학회 제9차 춘계학술대회에서 발표되었음.

본 연구에 소요된 경부의 일부는 서울대학교병원 지정진료 연구비(93-202)에 의함.

논문접수일: 95년 6월 8일 심사통과일: 95년 10월 16일

통신저자: 서정욱, (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, Tel. (02) 760-3541, Fax. (02) 745-7966

서 론

선천성 심장병은 심장의 형태 및 기능 발생과정의 이상에서 유래하는 비정상적인 상태이다. 수정란에서 배아 및 태아의 단계를 통하여 일어나는 심장의 형태발달과 기능성숙과정이 어떻게 일어나고 이 과정에서 어떻게 심장기형이 일어나는지를 밝히는 것이 심장발생학이라 할 수 있다. 이러한 과정을 추적하는 것은 질병에 대한 이해를 증진하고 진단과 치료를 도와주며, 발병기전과 원인을 밝혀 예방에 이르는 길을 찾게한다. 선천성 심질환에 관한 주요 임상의학 책의 앞 부분을 보면 고전적인 발생학 및 해부학적 측면을 기본으로하거나^{1, 2)}, 혈액학적 측면³⁾을 제시하고 있다. 아울러 최근의 발생 생물학적 연구 결과⁴⁻⁷⁾에 대한 자료들이 이 분야의 이해를 돕는 주요 문헌이다.

고전적인 발생학에서는 정상 배아를 이용한 연구와 기형 심장으로 부터 정상 발생을 유추하는 방법을 주요 연구 기법으로 썼다. 정상배아의 연속 절편은 3차원적으로 재구성되어 형태발달이 추적되었고 주사형 전자현미경과 컴퓨터를 이용한 재구축법의 이용으로 간편한 3차원적 재구성이 가능해졌다. 기형심장으로부터 유추하는 방법은 임상적인 응용이 쉬우나 단지 이해를 돕기위한 방편일 뿐 새로운 사실을 추구하는 방편이 될 수는 없다는 한계가 있다⁸⁾. 발생 생물학(developmental biology)은 고전적 발생학에 분자화학적 방법을 도입하여, 형태와 생화학적 기능을 동시에 추구하는 학문이다. 이러한 과학적 접근방법의 매력에도 불구하고 고전적 발생학이 계속 활용되고 중요시되는 이유는 심장이 세포의 집단이라 해석하기에는 그 장기 전체로서의 기능이 강하고, 생화학적 기능보다 생리학, 해부학적 특성이 두드러지기 때문이다. 따라서 심장 발생에서는 세포의 질적 분화보다 양적 변화, 즉 세포증식과 자멸(apoptosis)이 어떻게 조화를 이루느냐에 따라 정상 및 이상 형태가 발생하고 생리학적 자극이 발생에 큰 영향을 미치게된다.

수정란이 개체로 발전하는 과정은 배아전단계, 배아단계 및 태아단계로 구분된다. 배아전 단계는 생명체의 진화와 밀접한 관계가 있고 포유류의 경우도 하등동물의 발생과정을 부분적으로 보이고 있다. 생명체의 상하, 전후 및 좌우축이 형성되는 것으로 시작되며 심실환의 형성이 일어난다⁹⁾. 배아의 심장발생은 심방, 심실 및 중격이 형성되는 과정이다. 직선 심장관에서 좌우 심방, 심실간의 중격이 형성되는 과정을 통하여, 좌우로 구분된 혈류체계를 갖게되는 것은 심장발생에서 가장 중요한 단계이며 따라서 이 단계는 기형이 가장 흔히 발생하는 과정이다. 동맥

계 및 정맥계의 발생은 심장발생과 비슷한 시기에 이루어 지는데 이들 대혈관계의 이상은 우측동맥궁 등 임상적으로 증상을 유발하지 않는 경우로 부터 대동맥 축착증 및 대동맥궁 단절 등이 있고 정맥계의 이상으로 체정맥 및 폐정맥기형이 있다. 배아의 심장발달에 못지않게 중요한 것이 태아의 변화이다. 심장의 크기가 커지고 기능적으로 성숙되면서 배아의 기형이 없어지기도 하고 새로운 기형이 생기기도 한다. 이러한 현상은 태아 초음파 검사로 진단이 가능해지고 자연경과가 밝혀지는 분야이다.

수정란에서 배아 이전까지

사람에서 수정후 2~3 주간을 배아 이전 단계라 칭한다. 수정란이 분할구(blastomere), 상실배(morula), 포낭(blastocyst) 시기를 거쳐 장배형성(gastrulation)이 이루어지고 신경배형성(neurulation)을 시작하는 단계이다. 장배형성은 2층 배아반(bilaminar germ disc)이 3층 배아반으로 형성되는 과정을 말한다. 이 과정은 수정후 14일에 시작하여 19일경에 끝난다. 신경배형성은 신경판(neural plate)이 형성되는 18일부터 후신경공(posterior neuropore)이 닫히는 27일까지의 과정을 말한다. 약 20일경에 체절(somite)이 나타나기 시작하여 20일부터 30일까지를 체절기라고 부른다. 이 기간중 체절은 하루에 3쌍씩 생기게 되어 5주말이 되면 42~44쌍이 형성된다¹⁰⁾.

이러한 일련의 발생과정은 생명체의 신체축(body axis)과 밀접한 관련을 가진다. 배복축(dorso-ventral axis)은 germ layer 형성시에, 상하축(또는 정미축: cranio-caudal axis)은 primitive streak 형성시에(생쥐발생 6.5일) 이미 완성되었다고 볼 수 있다⁹⁾. 이에 반하여 좌우축의 형성은 매우 늦다. 내외측 방향(medio-lateral direction)과 좌우축은 다른 개념이다. 좌우 비대칭이 나타난 이후에야 좌우 축이 형성되었다고 해석 할 수 있다. 생쥐 배자를 이용한 실험에 의하면 신경구가 깊어질 때부터 첫번째 체절이 생기기까지의 사이에(사람에서 20일 이전, 생쥐 발생 8.5일: Fig. 1) 좌우축이 결정된다고 알려져 있다⁹⁾. 즉 좌우심장관이 붙는 3주말이 되면 좌우축이 확정되어 있지만 그 전까지는 좌우축이 결정되지 않은 상태로 외부인자에 의하여 좌우축 이상이 유발될 수 있는 것이다.

초기 심장의 형성은 혈관의 형성으로부터 시작하는데 이는 배아 외조직인 배아의 중배엽 등에서 먼저 나타나며 수정 13~15일에 해당한다. 배아의 혈관발생은 이보다 2일 정도 늦게 나타나고 발생 3주말경에 좌우 1쌍의 원시심장관이 나타나 중앙에서 합쳐진다. 직선의 심장관은 5개의

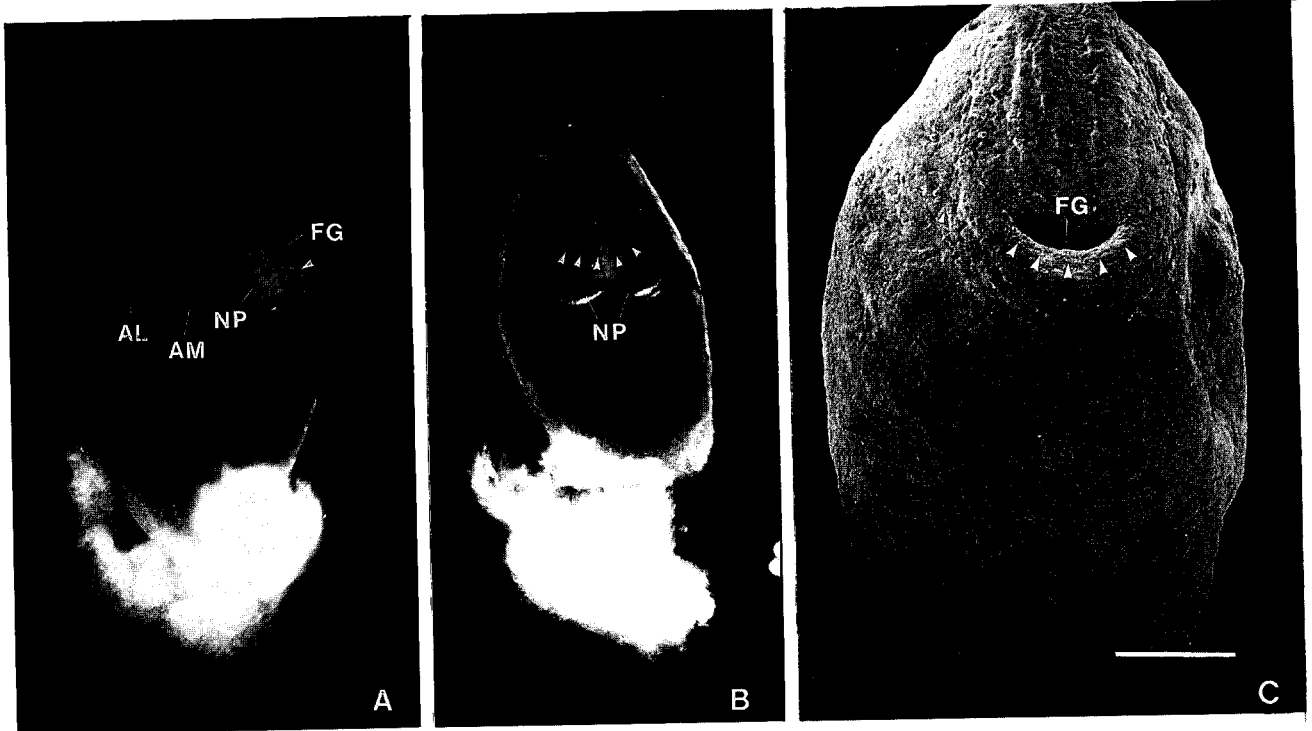


Fig. 1. A mouse embryo before the heart is formed. At the 9th embryonic day there is a cardiogenic area (arrow heads) overlying the neural plate (NP). Cardiogenic area is at the junction between the neuroectoderm and the surface ectoderm, just rostral to the foregut pouch (FG). The embryo is in a lordotic position such that endoderm is exposed to the surface. Amniotic membrane (AM) is covering the back of the embryo and allantois (AL) is in the exocoelomic cavity. A: lateral aspect. B: frontal aspect. C: scanning electron micrograph of the frontal aspect. Bar in C represent 200 μ m.

분절을 이룬다. 혈류의 방향에 따라 정맥동 (sinus venosus), 원시 심방 (primitive atrium), 발생 좌심실 (embryonic left ventricle), 발생 우심실 (embryonic right ventricle), 동맥간 (truncus arteriosus)으로 구분된다. 이들 사이는 약간 잘록한 형태를 보이며 판막은 없다. 직선 심장관은 앞으로 돌출하면서 심장고리 (ventricular looping)를 형성한다. 심장고리는 배아의 좌우를 구별해주는 외형적 증거로서 20~24일에 나타난다. 원시 우심실이 오른쪽에 치우치면 d-loop, 왼쪽으로 치우치면 l-loop 라 칭한다. Looping은 심장의 좌우측도 지정하지만, 체순환과 폐순환을 나누는 좌우측 혈류가 형성되는 중요한 과정이다.

배아기의 심장발달

배아기는 수정후 4주 부터 8주까지를 말하고 각 장기의 형태발생이 가장 활발한 단계이다. 또한 이 기간의 사람배아는 연기가 비교적 쉬워서 사람배아의 연속절편을 통한 연구가 잘 되어있는 시기이다¹¹⁾.

수정후 제 4주는 Streeter연령군 12와 13에서 심방의 일차중격은 형성되나 일차공이 막히지 않은 상태로 방실판막은 공통판막의 형태이다. 판막의 형태는 심장 젤리 (jelly)의 발달이 미약하고 심내막 세포와 심근층 사이에 부종이 있다. 우심방은 크고 좌심방은 작다. 우측 정맥동은 이미 우심방에 흡수되어 있으나 좌측 정맥동은 좌측 상대정맥과 연결되어 있고 심근으로부터의 정맥 연결은 분명하지 않다. 양측 방실파공은 모두 원시심실에 연결되어 있으나 우측 방실파공이 근육주 부분 심실중격을 걸쳐 앉은 형태이다. 심장구는 원시심실의 앞쪽에 위치한다. 심실간 공 (interventricular foramen)은 크고 1차성 심실공의 상태이다. 누두부의 발달은 분명하나 누두부 중격은 분명하지 않고 동맥간도 중격 모양 융기가 부분적으로 나타난 이외에는 관찰되지 않는다. 동맥간 판막은 방실판막과 같이 심내막 쿠션 형태이나 크기가 작고 4개의 엽으로 구성된다.

제 5주에는 방실판막의 발달이 현저하다. 방실판막은 심내막 쿠션에 해당하는 결체조직이 심내막에 나타나는 형태로 관찰된다. 삼첨부 및 심장 뒤쪽에 올라오는 하부

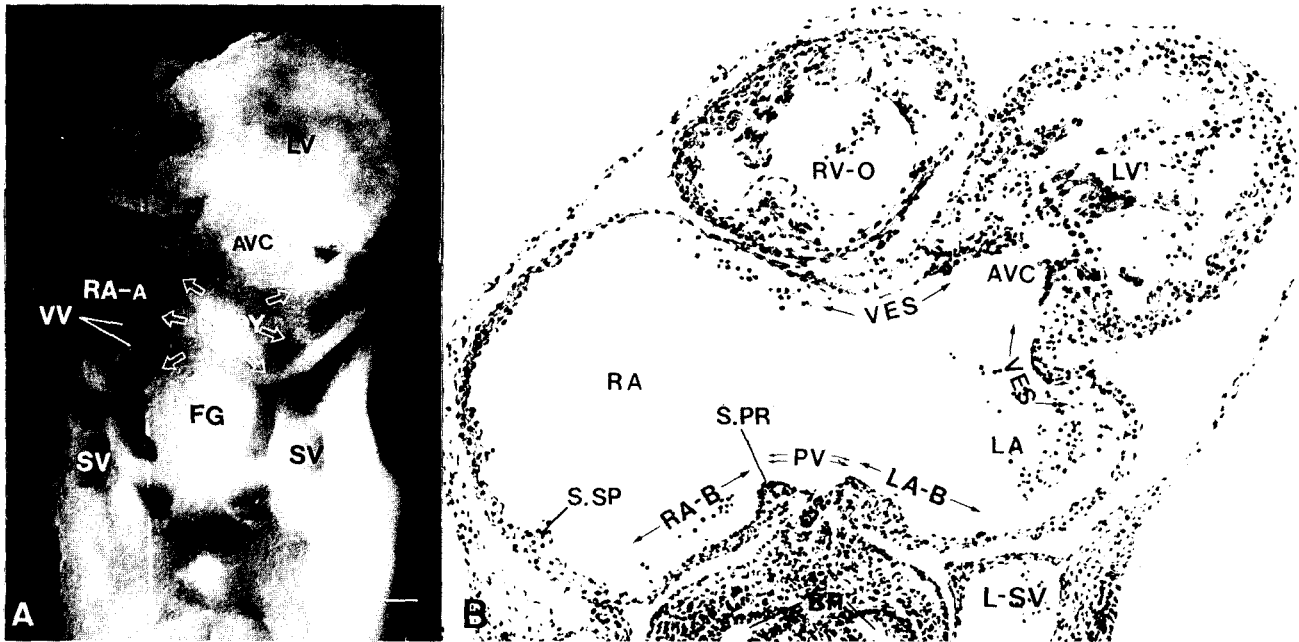


Fig. 2. A: A transverse sectional view of an agar embedded heart at day 12 (37 somites) shows a big right atrial appendage (RA-A) and smaller left appendage (LA-A). The central portion of the atrial wall is the body of atrium (BODY) connected to the atrioventricular canal (AVC). Valves (VV) are seen at the opening of the sinus venosus (SV). AO: dorsal aorta, LV: left ventricle, RV: right ventricle. Bar represents 100 um. B: Histological section of an embryo at day 12 (34 somites) in a similar transverse plane to A. The body of atrium has right atrial and left atrial components (RA-B and LA-B) divided by the pulmonary venous connection (PV). The atrial wall was attached to the pulmonary mesenchyme through the dorsal mesocardium, which is surrounded by the pericardium. The vestibule (VES) is a short segment at the atrial outlet to the atrioventricular canal (AVC). Septum primum (S. PR) is at the unctio between the atrial chambers and septum spurium (S. SP) is a cranial extension of valves of sinus venosus. RV-O: outlet segment of the right ventricle, BR: bronchus.

쿠션이 주로 발달하고 앞쪽에서 상부 쿠션으로 연결되나 이들이 직접 융합하였는지는 분명하지 않다. 좌측 쿠션은 발달이 미약하나 우측 쿠션은 어느 정도 발달한다. 우측 쿠션과 상부 쿠션 사이에 우배측 원추부 용기 (dextrorsal conus swelling)이 있다. 우배측 원추부 쿠션은 앞으로 진행하면서 우후방에서, 우측, 우전방, 전방 및 좌전방으로 회전하며 발달하고 우측으로 회전한 상태에서 좌복측 원추부 용기 (sinistroventral conus swelling)이 나타나서 서로 같은 방향으로 회전한다. 이들은 원추부에서 서로 만나지 않지만 동맥관 위치에서는 서로 구분된 내강으로 나뉘어진다. 폐동맥 및 대동맥관은 서로 같은 높이에서 관찰되며 외막 쪽에서는 공통섬유피막으로 둘러싸이나 근육층은 서로 구분되지 않는다. 또 이시기에 관상동맥의 발생이 부분적으로 관찰된다.

제 6주에는 원추부 쿠션의 융합으로 대동맥과 폐동맥이 각각 좌심실과 우심실로 연결되나 대동맥하 원추부의 흡수는 아직 완전하지 않다. 이때 대동맥의 높이는 폐동맥과

큰 차이가 없고 심실중격도 남아 있는 상태이다. 이 시기에 대동맥하 원추부의 흡수가 일어나면서 대동맥이 낮아지고 승모판과 가까워지면서 심실중격의 재배열 및 결손 폐쇄가 일어난다.

제 7주의 심장은 심실중격도 막혀있고 태아심장과 차이가 없다. 심방중격의 2차 중격과 1차 중격이 좌우로 떨어져 있어 심방중격 결손이 있다. 동맥관도 열려있는 상태이다. 관상동은 좌측 상대정맥과 연결이 되어 있고 크다.

각 부위별 발생과정은 다음과 같다.

1) 좌우심방

심방은 발생학적으로 정맥동 (venous sinus)과 심방으로 구성된다¹²⁾. 심방은 좌우측 심방의 appendage 부위가 될 부분과 심방 중앙부로 나뉜다 (Fig. 2, 3). 정맥동은 우심방에 연결된 좌우측의 체정맥동 (systemic venous sinus)과 좌심방으로 연결되는 폐정맥동 (pulmonary venous sinus)으로 나뉜다. 체정맥동은 다시 좌우측으로 나뉘는데 우측정

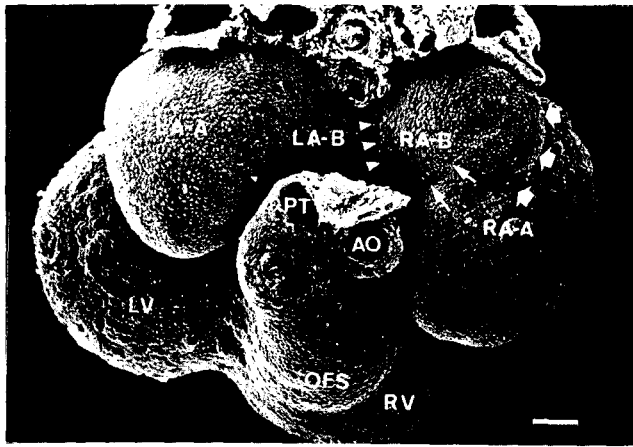


Fig. 3. Cranial aspect of a heart after removal of the aortic sac and arches of an embryo at day 13(8 mm by crown rump length). Atrial arrangement is mirror-imaged. Arrow heads indicate the interatrial junction continuous to the dorsal mesocardium. Short arrows indicate the epicardial marker of the septum spurium and long arrows indicates infolding of the septum secundum. OFS: outflow segment. Bar represents 100 μ m.

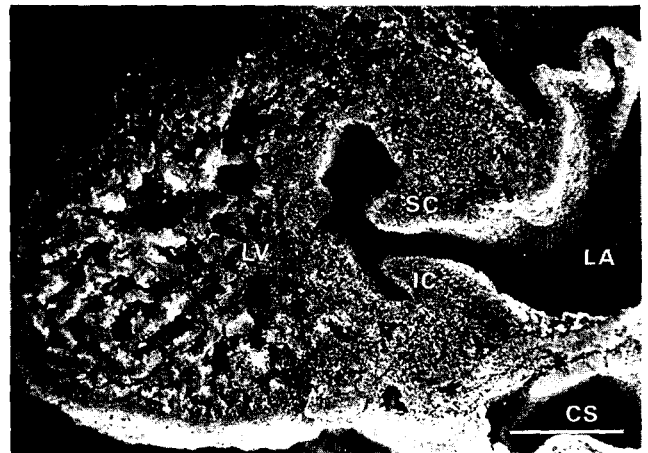
맥동은 우심방에 흡수되어 외측으로는 말단구(terminal groove)를 형성하고 좌측 정맥동은 흡수되지 않고 관상동이 된다. 총폐정맥은 폐정맥동으로서 좌심방으로 흡수되면서 좌우측 폐정맥 4~6개가 각각 좌심방에 들어오는 형태를 갖게 된다.

심방의 좌측 혹은 우측 대칭형에서는 정맥동 흡수와 심방 중앙부의 발달이 양쪽에서 동일하게 나타난다. 삼심방증(cor triatriatum)은 폐정맥동이 좌심방으로 흡수되는 과정이 불완전한 경우가 된다.

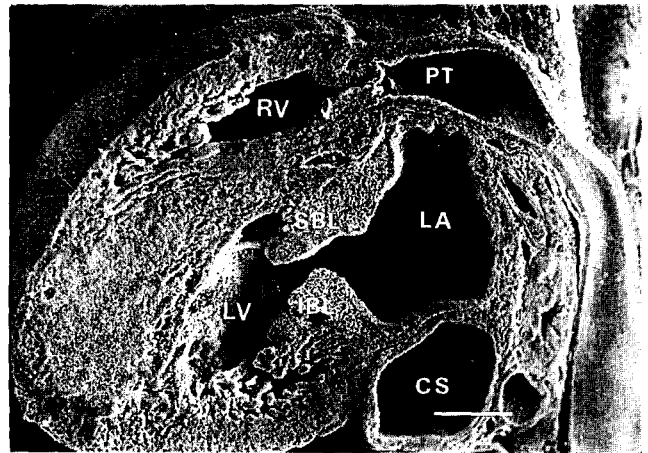
2) 심방중격

심방의 후측벽에서 전하방을 향하여 자라는 중격이 1차 중격이다. 이 중격은 얇은 막처럼 되어 있고 방실판과 만남으로서 완성된다. 1차 중격이 방실판과 만나기 전의 구멍이 1차공(foramen primum)이고 1차 중격의 중앙부에 나타나는 천공이 2차공이다(foramen secundum). 심방의 2차 중격은 1차 중격의 우측에 나타나는데 초생달 모양의 2차 중격이 전상방에서 뒷쪽으로 내려오게 된다. 2차 중격은 중격이라고는 하나 심근층과 심외막 지방층을 포함한 심장벽의 내측 함입(infolding)이다. 2차 중격은 2차공을 가까스로 막는 정도에서 발육을 멈추어 우심방쪽에서 보이는 심방중격의 limbus ovalis를 형성한다.

1차 공이 없어지지 않는 경우 필수적으로 방실판막의 이



A



B

Fig. 4. Scanning electronmicrographs of murine hearts with trisomy 16. The left lateral wall of the left ventricle is removed. A. A heart at embryonic day 13. shows superior and inferior endocardial cushions(SC, IC) bridging over two ventricles. B. A heart at embryonic day 16 shows superior and inferior bridging leaflets(SBL, IBL) with chordae. LV: left ventricle, RV: right ventricle, LA: left atrium, PT: pulmonary trunk, CS: coronary sinus. Bars represent 200 μ m.

상을 동반하여 방실판중격결손증의 일부가 된다. 2차공형 심방중격결손은 1차 중격과 2차 중격 사이에 생기는 2차공이 남은 것이다. 정맥동형 심방중격결손은 2차 중격발달이 현저히 나쁜 경우에 체정맥 및 폐정맥 환류이상과 동반되어 나타나는 기형으로 상하대정맥 가까운곳에 위치한다. 관상동형 심방중격결손은 관상동과 좌심실 사이의 천공으로 지붕이 없는 관상동(unroofed coronary sinus)이라고도 부르며 좌측 정맥동이 일부 좌심방으로 흡수된 것으로 이해한다.

3) 방실판막

삼첨판과 승모판은 공통 방실판으로부터 발생한다. 공통 방실판에는 심내막 쿠션이 있다. 이 쿠션은 목과 같은 조직으로 방실판 경계부의 심근에 붙어 부분적으로 판막의 기능을 한다. 공통방실판의 쿠션은 상부, 하부, 양쪽 측부 및 우배측 누두부 쿠션의 5개로 구분된다. 우배측 누두부 쿠션은 좌복측 누두부 쿠션과 함께 누두부 및 대동맥 중격을 이루는 쿠션이다. 심내막 쿠션은 상부 및 하부 쿠션이 유합하여 승도판 및 삼첨판을 이루며 이 과정에는 심방의 1차중격 형성이 관여한다. 심내막 쿠션이 방실판막의 형성에 직접 관여하지 않는다고도 하나 좌우 판막의 구분에 중요한 접착제 역할을 하는 것은 틀림이 없다. 단지 판막 및 인대 형성은 심내막 및 심근층의 합입(undermining)에 의한 것이다.

공통방실판의 형태 및 부분형 방실판중격결손에서 보면 좌측 방실판이 승모판과 모양이 다르다고 알려져 있다. 즉 정상심장의 전침을 돌로 쪼갠것이 부분형 방실판중격결손의 판막균열이 아니라는 것이다. 또한 방실판중격결손에서 나타나는 좌심실 유입로 결손이 발생학적으로 어떤 기원을 갖고 어떤 의미가 있는지 밝히는 것이 과제이다. 생쥐의 제 16삼염색체증은 사람 Down 증후군의 실험모델로서 이러한 궁극증을 추구하는 좋은 방법을 제공하고 있다¹³⁾ (Fig. 4).

4) 좌우 심실 및 심실중격

좌심실과 우심실은 각각 발생 좌심실(embryonic left ventricle)과 발생 우심실(embryonic right ventricle)에서 기원한다. 이들은 각각 원시 심실(primitive ventricle)과 심장구(bulbus cordis)라 불렸으나 좌우 심실의 발생학적 기원이 분명해지면서 발생학적 명칭도 바뀌었다. 심실환 초기에는 공통방실판이 좌측으로 치우쳐 있어 심방 특히 좌심방이 발생 좌심실에 연결되었다. 발생좌심실은 발생 우심실로 연결되는데 이들 사이의 구멍을 구심공(bulboventricular foramen), 그리고 이 구멍을 둘러싸는 심근층을 구심중격(bulboventricular septum)이라 부른다.

섬유주 중격(trabecular septum)은 구심중격으로 부터 발생한다. Wenink 등¹¹⁾에 의하면 입구중격(inlet septum)이 원시 심실 후벽에서 별도로 형성되고 따라서 좌우심실 유입로는 모두 원시심실기원 이라고 주장하였다. 그러나 Lamers 등¹⁴⁾의 면역조직화학검사에 의하면 구심중격이 입구 및 섬유주 중격을 모두 형성하고 별도의 중격형성은 없다는 것을 밝혔다. 이러한 사실에 근거하여 원시심실은 원

시 좌심실로 부르고 심장구는 원시 우심실이라 부르게 되었다. 유출로의 구분은 동맥간 중격과 누두부 중격으로 이루어지고 이 과정에서 뒷쪽 근육의 흡수가 일어나 대동맥판과 승모판의 섬유성 연결이 나타나게 된다.

5) 대동맥과 폐동맥간

대혈관 전위증의 발생학에 대한 고전적 개념으로 straight septum hypothesis와 conal resorption and regression theory가 있었다^{15, 16)}. 좌우심실의 유출로 및 대동맥간의 발생은 대동맥간 중격, 누두부 중격 및 심실중격의 형성의 상호관계의 대동맥간 중격이 누두부에서는 좌우방향, 심실중격에서는 다시 전후 방향으로 되면서 중격이 180°회전하게 되고 혈류가 나선형으로 꼬이는 것이 정상 발생이다. Straight septum hypothesis에서는 누두부 중격이 애초부터 전후방향으로 배열되어 좌우 혈류가 각각 평행하게 형성된다는 가설이다. Conal resorption theory에 의하면, 이들 중격의 형성은 정상적이거나 그후에 bulboventricular ledge(ventriculo-infundibular fold)의 흡수(resorption)가 나타나며 어느 부위가 어떻게 흡수되느냐에 따라 정상, Fallot 4형, 양대혈관 우심기시증, 대혈관 전위증이 나타난다는 설명이다. 이들 기형을 bulbo-ventricular malformation이라 불렀다.

사람 배아 및 쥐의 배아의 연속절편을 관찰하면 대동맥간 누두부 및 심실 중격이 별도로 형성된다는 증거가 없다. 대동맥과 폐동맥은 중격이라기 보다는 벽 전체가 접하면서 각각의 벽을 가진 두개의 혈관으로 나뉘고 대동맥 및 폐동맥 판은 이 부위의 cushion tissue에서 형성되며 이 cushion은 방실판연결부위의 cushion 즉 atrioventricular cushion 과 붙은 상태로 발달한다. 즉 심장의 소만(lesser curvature)은 bulbo-ventricular ledge(ventriculo-infundibular fold 또는 transverse pericardial sinus)인데 이 부위는 방실판막과 대동맥판 및 막성심실중격을 형성하는 cushion tissue가 서로 밀접하게 연결된 채 발달하게 된다. 즉 별도의 흡수과정이 있다기 보다 처음부터 cushion tissue에 의해 연결된 채 발달하며 이 부위의 발달이 늦거나 apoptosis가 세포증식과 같아서 더 이상 발육하지 않는 것이 이 부위 형태 발생의 기전이라고 생각된다.

6) 대동맥 및 동맥계

심장이 좌우측 1 쌍의 원시 심내막관이 유합되어 심장관을 형성한 것처럼 좌우측에 대동맥이 형성된다. 가장 근위부는 심장과 연결된 대동맥낭(aortic sac)이고 좌우측 대동맥궁을 통하여 하행 대동맥(dorsal aorta)로 이어진다.

하행대동맥도 좌우측이 만나 하나의 혈관을 형성하나 대동맥궁은 2개의 혈관 사이로 중장(foregut)이 지나가기 때문에 양측에 있으며 한쪽이 소실되는 방향으로 발육한다.

대동맥궁은 좌우측에서 6쌍이 시기에 따라 나타나게 된다. 그중 4번째 대동맥궁이 발달후 심장의 대동맥궁과 우측 상지경동맥간(brachiocephalic trunk)을 형성한다. 6번째 대동맥궁은 좌우 폐동맥 근위부와 동맥관을 형성한다. 이들 2개의 대동맥궁이 대동맥낭과 하행 대동맥을 연결한 상태로 부터 어느 부분이 소멸되는가를 생각해 보는 방법으로 대동맥궁 기형을 이해하면 편리하다.

정상적으로 우측 제 4대동맥궁의 원위부가 소멸되면서 근위부는 상지경동맥간 및 우측 쇄골하동맥(right subclavian a.)를 형성하고 좌측 제 4 동맥궁은 하행대동맥과 연결된다. 우측 제 6 대동맥궁의 원위부는 역시 소멸되고 근위부는 우폐동맥근위부를 형성한다.

흔한 대동맥궁 기형으로 우측 대동맥궁과 식도위의 우측 쇄골하동맥을 이러한 방법으로 설명할 수 있다. 즉 우측 대동맥궁은 제 4 대동맥궁 소멸양식이 좌우측이 바뀐 것이고 제 6 대동맥궁의 소멸에 따라 우측 동맥관 또는 좌측 동맥관을 가질 수 있다. 식도위의 우측 쇄골하동맥은 우측 제 4 대동맥의 중간부가 소실된 것이다. 근위부는 경동맥으로 이어지고 원위부는 하행대동맥에서 우측 쇄골하동맥으로 이어지는데 2 개의 대동맥궁 사이로 식도 및 기관이 지나가기 때문에 하행대동맥에서 나가는 우측 쇄골하동맥은 식도위를 지나게 된다.

난황동맥(vitelline a.), 제대동맥(umbilical a.)는 하행대동맥에서 분지하고 다른 동맥들도 좌우측 분절동맥(interssegmental a.)에서 기원한다.

7) 대정맥 및 정맥계

동맥계가 하행대동맥이라는 단일체계로 부터 분리하는 양상인데 비하여 정맥계는 몇개의 소정맥계로 부터 기원하는 점이 크게 다르다. 심장으로 들어오는 위치에 따라 크게 2가지로 나눌 수 있다. 정맥동 계열과 간정맥 계열이다. 간정맥 계열은 난황정맥(vitelline v.)과 제대정맥(umbilical v.)이다. 이들은 소화기관의 정맥혈을 문맥, 간혈관동(hepatic sinusoid)을 통하여 우심방으로 연결된다.

정맥동 계열은 4쌍의 주정맥계(cardinal vein system)가 좌우 정맥동(sinus venosus)을 통하여 우심방으로 들어오는 정맥계를 말한다. 우측 정맥동은 우심방에 흡수되어 우심방의 정맥동 부분이 되고 좌측 정맥동은 관상동이 된다. 좌측 주정맥계는 무명정맥(innominate vein)을 통하여 우측 상대정맥으로 연결된다. 전방 주정맥(anterior cardinal

v.)은 상대정맥이 되고 후방 주정맥(posterior cardinal v.)과 기정맥 끝부분(상대정맥과 만나는 부분)이 된다. 부주정맥(subcardinal v.)과 상주정맥(supracardinal v.)은 후방 주정맥에 연결되어 있다. 부주정맥은 좌우측이 서로 유합 혈관을 만들면서 하대정맥이 되는데 간정맥 계열과 만나고 후정맥과의 연결이 소멸되는 것이 정상발육이다. 좌측 대칭형 심방의 경우는 간정맥과 만나지 않고 원래부터 있던 후정맥과 연결이 남아 하대정맥 단절 및 기정맥 연결을 보이게 된다. 상주정맥은 척추 옆의 가는 혈관으로 남아 기정맥의 대부분을 형성한다.

태아에서의 심장 발생

최근 까지만 해도 인간 태아 심장에 대한 연구는 부검으로만 가능하였으나 초음파진단기구의 발전으로 태아 심장을 직접 관찰 할 수 있게 되었다. 통상적인 태아 심에코를 이용하면 재태기간 16주부터 인간 태아 심장을 관찰할 수 있으며 이에 따라 정상 심장의 성장은 물론 여러가지 선천성 심기형과 기타 태아 심질환을 진단할 수 있게 되었고 태아 선천성 심기형의 특성이 점차 밝혀지고 있다. transvaginal high frequency transducer를 이용하면 10주경부터 심장을 관찰할 수 있다고 보고되나 이 시기에 심질환의 진단이 가능한지는 현재 확실치 않다.

현재까지 밝혀진 몇가지 태아 선천성 심기형의 특성은 1)심기형의 종류 및 빈도가 출산후와는 약간 다르며, 2) 임신기간중 어떤 심기형은 형태학적으로 현저한 변화를 보이는 점 등이다. 태아기에 발견되는 심기형의 종류는 hypoplastic left heart syndrome, atrial isomerism, Ebstein's anomaly 등 비교적 복잡한 기형이 많다. 이는 복잡한 기형이 쉽게 진단되어 빈도를 높일 가능성도 있기는 하나 복잡한 심기형은 자궁내 사망 등으로 임신중 소실이 많아 출산후에는 빈도가 낮아지기 때문으로 생각된다. 임신기간중 형태학적 변화를 보이는 심기형으로 pulmonary atresia+intact ventricular septum과 Ebstein anomaly 등이 있다. 이 두 질환에서 임신중 발견되는 형태는 우심실이 확장된 형태가 많으나 출산후에는 우심실이 작은 경우가 많다. 이는 우심실이 확장된 형태에서 임신중 사망이나 출산직후 사망이 많기 때문으로 생각된다.

선천성 심기형의 임신중 자연경과 또는 형태학적 변화에 대한 연구는 아직 초기단계이나 많은 흥미로운 사실들이 밝혀지고 있어 앞으로 계속 연구되어 질것으로 생각된다. 예를 들면 대동맥 축착에서 임신 초기에는 대동맥 궁이나 isthmus가 정상보다 약간 작아 수술이 가능해 보이다

Table 1. Topics at the Fourth International Symposium on Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease. Inborn heart disease-developmental mechanism(November 25-27, 1993, Tokyo, Japan).

- Molecular biology
- Clinical molecular biology
- Early cardiogenesis (I, II)
- Morphogenesis and teratology(I, II)
- Functional development
- Right and left problem
- Clinical genetics and cytogenetics
- Genetics and epidemiology

가 재태 기간이 늘어남에 따라 대동맥궁과 isthmus의 성장 속도가 점점 떨어져 출생시에는 수술이 매우 어렵게 변하는 수가 있다. 좌심형성부전 증후군, 활로사징 등에서도 진행성 병변을 나타내는 경우가 있다. 또 다른 예로 삼첨판 폐쇄부전을 가진 태아에서 처음에는 폐동맥 판막을 통한 혈류가 있다가 임신말기에 폐동맥 판막 폐쇄로 진행되는 것 등을 들 수 있다. 이 예들에서 볼 수 있듯이 혈류와 심혈관계의 성장과는 밀접한 연관이 있는 것으로 생각된다.

선천성 심기형의 임신중 진단은 선천성 심기형의 유전학에도 영향을 주고 있다. 과거에는 선천성 심기형의 재발 위험성을 생존하고 있는 가족들을 대상으로 하여 조사하였으리 이러한 방법은 임신중 소실이나 진단받지 못한 예들이 누락되어 있으므로 정확치 못할 가능성이 있었다. 태아 심에코를 이용하여 임신중 진단된 예들을 포함하여 재발위험성을 다시 조사한 보고들을 보면 몇몇 질환에서는 재발위험성이 과거 방법에 의해 산출된 것보다 현저히 높게 나와있어 이에 대한 연구가 필요한 실정이다¹⁷⁾.

최근의 연구추세

선천성 심장학의 연구추세는 이 분야의 두가지 학술 모임의 주제를 살펴봄으로써 알아볼 수 있다. 일본 동경여자 의과대학의 심포지움 “International Symposium on Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease”는 이 분야에서 가장 권위와 전통이 있다고 할 수 있다. 1966년 Akemi라는 여자 어린이의 선천성 심장병 치료를 위해 Sankei 신문과 동경여자 의과대학 Takao교수가 주도가 되어 시작된 재단이 1978년 이후 5년마다 일본 동경에서 열린다. 가난한 어린이를 위해 시작된 자선 재단이 학술행사

Table 2. Topics at the New York Academy of Science Conference on “Embryonic Origin of Defective Heart Development.”(May 4-6, 1989, Arlington, Virginia, U.S.A.)

- Normal and defective development of the heart and related structures
- Cell-cell interaction and extracellular matrix
- Membrane and control phenomena
- Membrane channels
- Molecular biology, contractile protein and angiogenesis
- Experimentally induced developmental defects

위주의 재단으로 발전시킨 점이 특이하다. 1993년 11월의 제 4차 심포지움의 주제는 표 1과 같다⁶⁾. 미국의 New York Academy of Science에서 주관하는 심포지움이 비슷한 성격을 가진다. 1984년에 이어 두번째 시행된 모임의 주제는 표 2와 같다⁵⁾.

두모임 모두 5년마다 모임을 갖기 때문에 이분야의 최근 연구를 정리하는 의미가 크다. 연구인력이 세계적으로도 많지 않은 것은 심장에 대한 이해가 없는 사람이 참여하기 힘든 분야라는 해석이 가능하다. 생물학적 연구 기법의 발달로 분자생물학적 연구가 활발하나, 형태학적 연구가 아직도 중요한 부분을 차지하는 것은 이분야의 특성이라 하겠다. New York Academy of Science 모임은 발생 생물학적 성격이 강하고 일본 모임은 임상의학적인 성격이 강한데 이는 소아과 의사가 주축이 된 까닭이라 생각된다.

형태발생학에 대한 연구 경향을 보면 시대에 따라 변하고 있다¹⁸⁾. 심실-동맥 연결의 정상 및 이상 발생이 1970년대의 주요 연구과제였다¹⁶⁾. Segmental analysis 등 진단법에 관한 논의가 활발했던 시기이다. 1970년대 후반에 single ventricle에 대한 논쟁과 함께 심실 중격 형성에 대한 연구가 활발하였다. 심내막 쿠션에 대한 연구도 같은 시기에 제기되었고 발생 생물학적 연구가 Markwald 등¹⁹⁾에 의해 활발히 진행되고는 있으나 뚜렷한 임상의학적 성과는 없다. 반면 심실중격형성에 관한 논쟁은 면역 조직화학 검사로 심근 및 심전기전도계를 직접 관찰한 연구 결과가 나오면서 일단락 된다¹⁴⁾. 이 연구는 고전적 발생학의 한계를 증명하면서 발생생물학의 실용성을 확인한 점에서 의미가 크다. Looping이 되는 기전에 대하여 여러 가설과 실험이 1980년대에 활발하였고²⁰⁾ 최근 들어 심방의 발생과 함께 좌우축의 형성에 관한 발생생물학적 연구가 다시 시작되고 있다^{21, 22)}. 특히 일부 발생학자들은 d-loop이면 좌우정치(situs solitus), l-loop이면 좌우전위(situs inversus)라고 이해하고 있는 현실이어서 심장기형에 대한 이해가 필요한

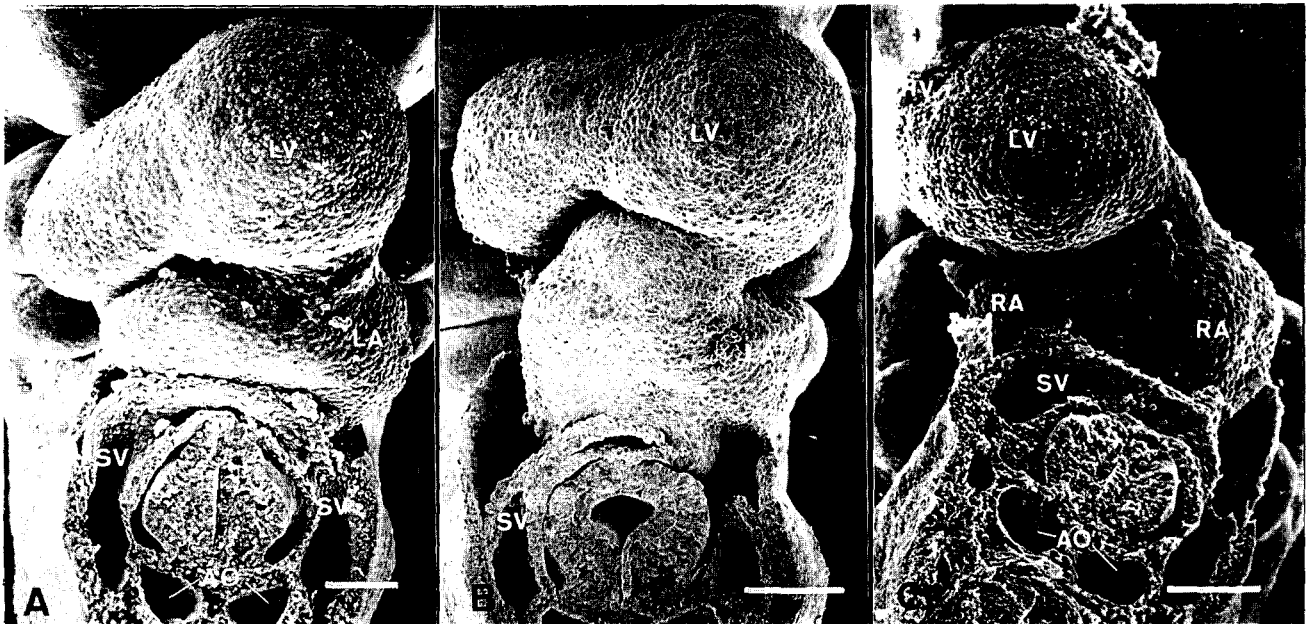


Fig. 5. Scanning electronmicrographs of inferior aspects of embryonic hearts with iv/iv mutation at the 11th day. Various types of the abnormal atrial arrangement and ventricular loop are shown. A: Usual arrangement, B: Left isomerism, C: Right isomerism. Bars represent 100 μ m.

분야이다. 이러한 문제는 좌심실과 우심실이 좌측과 우측에 위치한다는 특성보다는 형태학적으로 정의되는 개념이고 발생초기에는 이들이 각각 근위부와 원위부 심실을 형성하고 있다는 점에서 시작되는 것 같다. 좌우대칭형의 생명체가 좌우측을 갖게 되면서 나타나는 좌우측의 차이가 실제로는 상하측 또는 전후측의 차이를 대변하는 것일 수가 있다는 것이다. 즉 원시 심장관의 상하측의 심장은 좌우의 개념보다는 상하의 개념 즉 분절의 개념을 통하여 이해해야 한다¹²⁾ (Fig. 5).

분절의 개념은 체절(somite)의 형성으로 시작되고 이는 생명체의 진화과정을 설명하는 중요한 사실중의 하나이다. 환형동물(지렁이), 원형동물(회충) 및 곤충의 애벌레(송충이, 누에)에서 볼 수 있는 몸마디가 발생과정에서 체절(somite)의 형태로 나타나고 이것은 척추 및 신경분포의 분절(dermatome)의 양상으로 남아있다. 심장에서 이러한 분절의 개념을 도입한 것은 분자생물학에 의해서가 아니라 고전 발생학에서였다. Van Praagh, Shinebourne 등의 segmental analysis, sequential analysis는 심장의 종축을 따라 3~5개의 분절로 해석하여 기형을 해석하였다. 발생생물학의 측면에서 이러한 체절의 개념을 증명한 연구가 Kirby의 신경륜 세포이동에 대한 실험이다²³⁾. 닭배자 및 닭-메추리 키메라를 이용한 실험에 의하면 이판(otic plac-

ode) 중앙부로부터 제3체절까지의 신경륜이 심장신경륜이어서 이 부근의 세포가 제 3, 4, 6새궁(pharyngeal arch)로 이동하는데 그중 제 4새궁으로 이동한 세포들이 대동맥과 폐동맥을 구분짓는 중격형성에 관여한다는 것이다. 이 과정에 이상이 있으면 대동맥간이나 대동맥궁의 이상을 초래할 뿐 아니라 흉선 및 갑상선, 부갑상선의 복합기형을 일으켜 사람의 DiGeorge 증후군과 유사한 질환군을 나타내게 된다. 이는 최근에 22번 염색체의 부분적 소실이 원인임이 밝혀졌다. 이와는 다른 각도에서 체절 개념을 적용한 것을 homeobox 유전자에 대한 연구에서 찾을 수 있다. Homeobox 유전자군은 초파리에서 밝혀진 체절유전자로서 생명체의 상후축의 특정 분절영역을 지배하는 유전자가 있다는 것이다. 이제까지 밝혀진 homeobox 유전자 중 hox7과 hox8이 심장발달에 관여한다고 알려졌고 이들은 각각 방실경계부의 좌우구분에 관여하는 쿠션에서 발현되고 있어 이들의 기능에 대한 연구결과가 지목되고 있다²⁴⁾.

전체 선천성 심장 질환에서 유전적 심장병의 비율이 점차 커지는 현상이 특이하다²⁵⁾. 분자 생물학적 연구에 힘입어 진단기술이 발달하기 때문이다. CATCH-22²⁶⁾는 Down 증후군보다 더 흔한 유전성 심질환의 가능성이 있는 염색체 이상 질환이다. TOF, truncus arteriosus 등의 기형을 초

래하며 환자의 염색체 표본을 fluorescence in-situ hybridization 방법으로 진단할 수 있다.

우리나라에서 발표된 심장 발생에 관한 기초연구는 닭 배자를 이용한 실험²⁷⁾, retinoic acid를 이용한 최기형 실험²⁸⁾, 설치류 배자 배양을 이용한 연구²⁹⁾ 등이 있다.

결 론

심장은 정맥동, 원시심방, 원시좌심실, 원시우심실, 동맥간에 이르는 5개 분절이 심실환을 형성하고 중격과 판막이 만들어지면서 태아심장이 된다. 이 과정에서 나타나는 중요한 전환점은: 좌우측 분화와 심방의 형태발생, 심실환 형성, 방실판막형성과 우심방-원시우심실 연결, 심실중격형성, 누두부 증격형성과 대동맥-승모판 연결 등 5가지이다. 이들 과정에 이상이 생길때 주요 심장기형이 나타난다. 혈관계의 발달은 좌우 대칭형의 혈관이 유합 및 소멸의 과정으로 형성되고 대동맥궁의 형성 및 체정맥과 폐정맥 형성이 이러한 과정의 변형으로 설명할 수 있다. 심장의 형태가 완성되는 것은 배아기이지만, 태아의 발육과 기능성숙을 거치면서 이 과정의 이상이 심기형의 양상을 변화시키게 된다.

심장발생학이 배아의 연속절편 재구축에 의한 연구에 기본을 두고 동물실험을 이용한 확인과정을 거치면서 발달하고 있다. 생물학적 연구 기법의 발달과 함께 분자생물학적 연구가 활발하다. 심근의 발달과 심장의 분절 개념에 대한 분자생물학적 이해, 그리고 심장 전기전도계의 발생학적 연구, 그리고 CATCH 22라 불리는 염색체 결손증의 발견 등이 중요한 변화이다.

참 고 문 헌

1. Wenink ACG. *Embryology of the heart*. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M. *Paediatric cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1987; 83-107
2. Van Mierop LHS, Kutsche LM. *Embryology of the heart*. In: Hurst JW, Schlant RC. *The heart*. 7th ed. New York: McGraw-Hill. 1990; 3-14
3. Clark EB. *Growth, morphogenesis and function-The dynamics of cardiac development*. In: Moller JH, Neal WA. *Fetal, neonatal and infant cardiac disease*. Connecticut: Appleton & Lange. 1990; 3-24
4. Clark EB, Takao A. *Developmental cardiology-Morphogenesis and function*. New York: Futura. 1990
5. Bockman DE, Kirby ML (eds). *Embryonic origin of defective heart development*. New York: Ann New York Acad Sci 588. 1990
6. Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura. 1995
7. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE. *Cardiac morphogenesis*. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura. 1995; 157-68
8. Becker AE, Anderson RH. *Cardiac embryology: A help or a hindrance in understanding congenital heart disease*. In: Nora JJ, Takao A (eds). *Congenital heart diseases: Causes and processes*. Mount Kisco: Futura. 1984; 339-58
9. Brown NA, McCarthy A, Wolpert L. *Development of handed body asymmetry in mammals*. In: Bock GR, Marsh J (eds). *Biological asymmetry and handedness*. Chichester: Wiley (Ciba symposium 162). 1991; 182-201
10. 신태선, 박형우. 인체발생학. 서울: 아카데미서적. 1987; 152-3
11. 서정욱, 지체근. 사람배아 및 태아의 심장발달에 관한 형태학적 연구(I): 사람 및 계배아를 이용한 초기 심장발생 관찰. 대한병리학회지 1989; 23: 187-97
12. Seo JW, Kim YH. *Morphology of the embryonic atrial chambers in the mouse with iv/iv mutation*. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura. 1995; 545-53
13. Seo JW, Choi JY, Brown NA, et al. *Congenital heart disease (atrioventricular septal defect) in the mouse with trisomy 16*. Seoul J Med 1995; 36: 69-76
14. Lamers WH, Wessels A, Verbeek FJ, et al. *New findings concerning ventricular septation in the human heart: Their implications for maldevelopment*. Circulation 1992; 86: 1194-205
15. Goor DA, Dische R, Lillehei CW. *The conotruncus. I. Its normal reverse torsion and conus absorption*. Circulation 1972; 46: 375-84
16. Anderson RH, Wilkinson RA, Lubkiewicz K. *Morphogenesis of bulboventricular malformations. I. Consideration of the embryogenesis in the normal heart*. Br Heart J 1974a; 36: 242-55
17. Choi JY. *Fetal cardiac anomalies: A fetal echocardiographic study*. Seoul J Med 1994; 35: 195-202
18. 서정욱. 선천성 심장병 형태학의 과제. 세중의학 1992; 9: 137-41
19. Markwald RR, Rezaee M, Nakajima Y, et al. *Molecular basis of the segmental pattern of cardiac cushion mesenchyme formation: Role of ES/130 in the embryonic chick heart*. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura. 1995; 185-91
20. Layton WM Jr, Manasek FJ. *Cardiac looping in early iv/iv mouse embryos*. In: van Praagh R and Takao A. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. Mount Kisco: Futura. 1980; 109-26
21. Seo JW, Brown NA, Ho SY, Anderson RH. *Abnormal laterality and congenital cardiac anomalies: relationship of visceral and cardiac morphologies in the iv/iv mouse model*. Circulation 1992; 86: 642-50
22. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, et al. *Reversal of left right asymmetry: a situs inversus mutation*. Science 1993;

- 260:679-82
23. Kirby ML, Walds KL. *Role of neural crest in congenital heart disease*. Circulation 1990;82:332-40
24. Robert B, Sassoon D, Jacq B, Gehring W, Buckingham M. *Hox-7, a mouse homeobox gene with a novel pattern of expression during embryogenesis*. EMBO J 1989;8:91-100
25. Burn J. Overview. *Heart malformation: the human model*. In: Clark EB, Markwald RR, Takao A (eds). *Developmental mechanisms of heart disease*. New York: Futura. 1995;489-504
26. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, et al. *Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus*. Lancet 1992;339:1138-9
27. Yoo SJ, Seo JW, Han MC, et al. *Spectrum of cardiac anomalies induced by conotruncal traction and its morphogenetic implication in embryonic chick heart, with specific reference to the juxtaposition of the atrial appendages*. In: Clark EB, Takao A (Eds). *Developmental cardiology-Morphogenesis and function*. New York: Futura. 1990;505-20
28. 김일경, 손창성, 독고영창, 전용혁. 마우스 배자에서 etretinate에 의해 유발되는 심혈관 기형. 소아과 1995(in press)
29. Lee YM, Kwon SC, Kim PG, et al. *Retinoic acid induces the abnormal development of the cardiac loop and morphology between the atrial venous component and the appendage in cultured rat embryos*. Report Nat Inst Safety Res 1994;7:99-106