대한병리학회지 : 제19권 제4호
K. J. Path., 19(4) : 377, 1985

사람 대퇴골의 출생전 발달에 관한 형태학적 관찰

—배아 및 태아 146에 분석—

서울대학교 의과대학 병리학교실

서 연 림 · 지 제 근

서 론

사람의 골형성 및 발달과정은 매우 복합적인 일련의 과정으로서 태생기 중배엽에서 기원하는 간엽(mesenchyme)으로부터 형성되어 기질침착(matrix deposition), 연골화(chondrification), 석회화(calcification), 흡수(resorption), 재구성(remodeling) 및 성장등의 단계적인 과정을 거치면서 발달된다[12].

그리고 부갑상선호르몬, alkaline phosphatase, 칼슘 및 인(phosphorus) 등은 석회화과정에 관여하며, 골기질의 합성과정에는 교원질합성, proteoglycan과 glycoprotein 합성등이 관여함에 따라서 이들 인자에 변화를 주는 영양결핍과 대사 장애등은 골형성 및 발달에 이상을 초래하게 된다. 한편 골조직은 출생후 일생동안 기계적인 요구(mechanical demand)증감에 따라 형성 및 흡수과정을 반복할 수 있는 가변성조직이기도 하다.

골형성 기전으로는 크게 연골내골화(endochondral ossification)와 막성골화(intramembranous ossfication)의 두 유형으로 구분되며, 두개골, 쇄골(clavicle) 및 하악골등은 막성골화에 의해 형성되며, 대퇴골과 상박골은 연골내골화에 의해 형성되는 골로서 알려져 있다. 그러나 골형성세포로부터 골조직이 생성되기까지의 조직학적인 소견은 동일하며, 단지 연골내골화는 연골모형(catrilage model) 으로부터, 그리고 막성골화는 교원질모형(collagenous model)으로부터 골조직이 생성되므로 골이 형성되는 환경적인 차이점외는 근본적으로 동일한 과정이며, 신체를 구성하고 있는 골은 대부분이 두 유형의 기전이 상호 혼합되어 형성된다고 알려져 있다.

사람의 골발달에 관한 문헌은 대부분 배아[3,6]에서 Streeter의 developmental horizon에 따른 연령별로 단편적인 소견만이 기술되었거나, 태아기의 골발달에 관한 연구 또한 Felts[7] 외에 소수의 해부학자[8,9] 들에 의해 대퇴골의 형태, 성장 및 성장률에 관한 수학적 차원의 연구이거나, 대퇴골의 염전(torsion), 및 경사(inclination) 등의 분리된 특성만이 관찰되었다. 1970년 초에 Gardner[10]는 대퇴골의 출생전발달(prenatal development)에 관하여 비교적 자세히 기술하였으나 재료의 대상에서 초기배아는 제외되었고 정둔장(crown-rump length)이 26㎜에서부터 342㎜ 까지의 배아 및 태아 40예에 관한 관찰로서 재료의 대상이 양적으로 적다고 하겠다. 국내에서는 Streeter의 developmental horizon 개념에 따라 배아를 기술한 증례 보고들에서 간혹 골에 관한 관찰을 볼 수 있을 따름이다[11,17] 즉 국내 및 국외에서 발생초기의 배아에서부터 만삭의 태아에 이르기까지 사람의 골발달에 관하여 형태학적으로 관찰한 문헌은 거의 참조할 수 없었다.

이에 저자들은 사람의 배아 및 태아의 대퇴골을 대상으로 그들의 연령에 따라 연속적으로, 대퇴골을 특히 그 상단부를 광학현미경으로 관찰하므로써 사람 대퇴골의 출생전 발달에 관하여 연령에 따른 형태학적 특성을 알아보고자 본 검색을 시도하였다. 아울러 이를 근거로 비정상적인 골발달을 조직학적으로 구분할 수 있는 근거를 마련함과 동시에 선천성 골기형에서 관찰되는 형태학적 특성을 분석하고 연구하는데 도움을 얻고자 하였다.

---

* 본논문의 요지는 1985년 추계학술대회에서 발표하였음.

관찰재료 및 방법

본 관찰에 사용된 재료는 연속절편이 시행된 4주에서 8주까지의 배아 24예와 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 부검으로 확인 되어 정상 한국인 태아로 등록된 태아중 9주에서부터 41주에 이르는 122예로 총 146예의 대퇴골을 대상으로 하였다. 배아는 신선상태에서 정둔장(crown-rump length)을 측정하였고, 10% 포르말린에 고정한 후 파라핀 포매하여 7 μm 두께로 연속적으로 시상절단(sagittal section)을 시행하였다. Hematoxylin-Eosin 중복 염색이된 연속절편중에서 대퇴골이 관찰되는 절편을 선택하여 광학현미경으로 관찰하였다. 태아의 대퇴골은 편측 혹은 양측으로 제거하여 골막의 손상을 최소한으로 근육과 결체조직을 가능한한 완전히 제거하였다. 10% 포르말린에 고정한 후, 5% 질산으로 탈회하였다. 대퇴골두와 대전자(greater trochanter)의 중심선을 기준으로 내외면(medio-lateral plane)을 따라서 평행하게 절단한 후 대퇴골의 근위(proximal) 1/2 부분 또는 대퇴골 전체를 파라핀포매하였다. 양측대퇴골을 모두 제거한 예에서는 나머지 한쪽은 장축에 수직으로 0.5cm 두께로 연속절단하여 포매하였다. 모든 관찰은 헤마톡실린-에오진 염색하여 광학현미경으로 하였다. 배아및 초기태아는 연령별로 대퇴골의 초기형성과정을 전반적으로 관찰하였고, 태아는 주로 골연골 인접부위의 성장영역의 변화, 연골내골화, 골막의 변화 및 재구성(remodeling) 등을 중점적으로 관찰하였다. 관찰재료로 대퇴골을 선택한 것은 인체를 구성하는 대표적인 장골로서 두 유형의 골형성기전을 모두 관찰할 수 있으며, 또한 부검시 태아에서 비교적 쉽게 얻을 수 있고, 배아에서도 관찰하기에 용이한 점등에서 였다. 태아의 연령결정은 Streeter의 developmental horizon에 따라 결정하였고, 태아는 1975년 이명복의 한국인 태아 발육에 관한 연구에서 발표된 태아의 주벌 정둔장을 기준으로 태령을 결정하였다[18,19]. 관찰재료의 정둔장은 10.8mm에서 부터 380 mm 까지로 추산된 연령은 5주에서 41주 이상이었다. 정둔장이 연속된 두주 사이에 있는 경우는 과반수 원칙에 따라 연령이 더 많은 쪽에 포함시켰다. 정둔장을 측정한 사람들 사이에서 발생하는 오차 및 부정확성을 고려하여 정종장(crown—heel length), 체중 및 발길이(foot lenght) 등에 의거한 추산 연령표를 참고로 비교하였다. 연령에 따른 재료의 분포는 표 1과 같다.

Table 1. Age distribution of the embryos and fetuses used in this study

Gestational ages (Weeks)	No. of cases
5 — 8	24
9 — 12	11
13 — 16	5
17 — 20	14
21 — 24	23
25 — 28	28
29 — 32	20
33 — 36	14
37 — 41	7
Total	146

관 찰 결 과

1) 배아에서의 관찰

대퇴골발달은 lower limb bud의 중배엽 간엽의 분화로부터 시작되었다. lower limb bud는 배령 5주에 몸의 측벽에서 중배엽으로부터 융기되어 형성되었고, 이시기의 limb bud는 중심에 분화되지 않은 간엽세포와 주변을 둘러쌓고 있는 한층의 외배엽세포로 구성되어 있었다(Fig. 1).

배령 6 주 : limb bud 중심부의 간엽세포의 농축과 더불어 많은 수의 유사분열이 관찰되었고, 유핵적혈구로 구성된 blood island가 출현하면서 간엽세포는 핵이 커지고, 수포성을 띠는 세포로 분화되었다(Fig. 2). 6주말경에 이들 세포사이에 소량의 호염기성의 점액성기질이 침착하면서 원형의 pre-cartilage blastema가 형성되었다(Fig. 3).

배령 7 주 : 연골막으로 쌓인 연골모형(cartilage model)이 형성되었다(Fig. 4). 즉 연골모형은 소강을 갖춘 연골세포와 세포사이에 침착된 점액성 물질로 구성되었고, 연골모형 주변에는 3 ~ 4층의 미분화된 간엽세포로 구성된 연골막이 형성되었다. 연골모형의 중앙에 위치한 연골세포는 성숙되어 세포질이 풍부하며 청명하였고, 수포성의 핵내에는 간혹 핵소체가 관찰되었다.

배령 8 주 : 연골모형의 양단은 근위(proximal)와 원위(distal)로 길어져서 장골의 형태를 보였고(Fig. 5). 전체길이의 1/4정도에 해당하는 중앙부

Table 2. Histologic epoches of femoral development in embryos

Gestational ages (Weeks)	Histologic findings
5	Mesenchymal condensation
6	Precartilage blastema
7	Cartilage model
8	Primary bony collar and elongated carilage model

의 연골막과 연골세포사이에 primary bony collar가 형성되었다. 이것은 호염기성이며, 균질성이 골기질(bone matrix)의 얇은 층으로서 구성되었고, 외측으로 1～3층의 골형성세포(osteogenic cell)가 둘러쌓고 있었다. primary bony collar로 쌓여있는 부분의 연골세포는 주변의 연골막으로 둘러 쌓인부분의 세포에 비해 비후되어 있었다(Fig. 6). 배령 8주말경에 석회침착이 관찰되었는데 이는 비후된 연골세포 사이에 있는 기질의 일부와 primary bony collar에 국한되어 있었다. 석회침착이된 부분의 소강내에서 간혹 연골세포가 관찰되지 않았고, 기질의 소량이 파괴되어 공간을 형성하였다(Fig. 7). 배령 5주에서 8주까지 관찰된 중요 소견을 연령에 따라 요약한 결과 표 2와 같았다.

2) 태아에서의 관찰

태령 9주 : 등근형태의 대퇴골두, 대전자 및 대퇴골경(femoral neck)이 뚜렷하게 형성되었으나, 대퇴골경이 짧고 넓었다. 9주말경에 연골모형의 중앙에 일차골화중심(primary ossification center)과 일차골주(primary bony trabecula)가 형성되었고, primary bony collar외측의 골형성세포로 부터 막성골(membranous bone)이 형성되었다.

일차골화중심은 골아세포(ostesoblast), 파골세포 및 혈관등으로 구성된 periosteal bud가 대퇴골의 중심부위의 primary bony collar를 뚫고 석회화된 연골내로 침범됨으로써 형성되었다(Fig. 8). 일차골주는 연골내골화에 의해 형성된 골로서 연골모형내에 혈관 및 골아세포의 침범으로 파괴된 연골세포와 연골기질의 일부는 파골세포에 의해 제거되고 한편 남아있는 석회화된 연골기질을 골격으로 하여 골아세포들이 표면에 골기질을 첨가함으로써 생성되었다(Fig. 9, 10). 한편 두층으로 뚜렷하게 구분되는 골막이 primary bony collar의 외측에 형성되었는데, 내측은 둥글고 핵소체를 갖고 있는 골형성세포로서 1～3층정도로 구성되었고, 외측은 교원질을 형성하는 섬유성 세포들로서 구성되었으며, 풍부한 혈관을 함유하고 있었다(Fig. 11).

태령10주: 연골내골화작용이 대퇴골의 양끝으로 확장됨에 따라 전체 대퇴골길이의 1/5에 해당되는 중심부위는 골로 완전히 대치되었다. 한편 대퇴골경이 길어짐에 따라 장골은 비로서 어른의 대퇴골과 유사한 형태를 보였다(Fig. 12).

태령11주: 근위의 골연골인접부에 위치한 비후된 연골세포들은 불규칙하지만 대퇴골의 장축과 평행하게 일렬로 배열되어 연골주(carilage column) 를 형성하였다. 연골내골화에 의해 생성된 일차골주의 표면에는 뚜렷한 핵소체와 둥근핵을 갖고, 짙은 호염기성의 세포질로 구성된 골아세포들이 10주에 비해 뚜렷하게 증가 되었는데, 이들은 일차골주의 표면에 골기질 침착을 증가시켰고, 한편으로는 파골세포들이 일차골주의 석회화된 연골기질을 흡수하고 있는 것이 동시에 관찰되어 일차골주는 두터워졌고, 견고해졌으며, 골주간에 결합이 이루어져 망상구조를 하였다. 대퇴골간의 골막하에는 막성골에 의해 형성된 골주들이 10주에 비해 증가되었다. 대퇴골경부의 연골내에 cartilage canal이 관찰되었는데, 이 canal은 대퇴골경부의 滑膜이 반전됨으로서 형성된 것으로 혈관을 포함하고 있었다(Fig. 13).

태령12주: 대퇴골간에 파골세포의 증가와 더불어 연골내골화에 의해 형성된 골주들의 파괴 및 흡수로 골수강(marrow cavity)이 형성되었고, 골수강내 혈관주변을 따라 소량의 조혈세포들이 관찰되었다(Fig. 14). 일차골주중 주변부에 남아 있는 것은 골막하골과 결합되었고, 골막하골의 형성이 양적으로 증가되어서 대퇴골간 두께의 절반정도를 차지하였다.

태령13주: 대퇴골간을 구성하고 있는 골의 2/3이상이 골막하골이었고, 일차골주는 거의 관찰되지 않았으며, 간혹 관찰되었던 것은 골막하골과 결합하였던 주변부의 골주였다(Fig. 15). 대퇴골두의 함몰로 臼骨臼窩(acetabular fossa)가 형성되었고(Fig 16), cartilage canal은 대퇴골두, 대전자, 대퇴골경 및 골연골인접부에 고루 분포되었다. 이들 cartilarge canal중 골연골인접부에 위치한 것은 연골내골화에 의해 형성된 골주가 연장되어 canal 내에서 골조직에 관찰되었고 대퇴골경부에 위치한 것중

에는 cartilage canal내에서 막성골을 형성하고 있었다.

태령14주: 근위의 골연골인접부에 위치한 연골주의 배열이 규칙적으로 되어 연골내 성장영역을 형성하였고(Fig. 17). 이 성장영역을 중심으로 연골내 골화가 확장됨에 따라 골간의 길이가 증가되었다. 이와 병행하여 primary bony collar는 연골내 성장영역에 위치한 비후된 연골세포층의 주변까지 확장되었다(Fig. 18).

태령15주 : 성장영역과 접하고 있는 緻密骨(compact bone)의 외측에서 파골세포가 골막을 파괴 및 흡수하고 있었다. 특히 파골세포는 성장영역에서 형성된 일차골주와 골막하골이 접하고 있는 부위에서 흔히 관찰되었다(Fig. 19).

태령16주에서 21주 : 연골내화가 대퇴골경에 거의 접근되었고, 골연골인접부에 형성되는 선이 연골골단쪽으로 볼록(convex)하게 되었다. 즉 골연골인접부의 중앙이 주변에 비해 골화가 더 빨리 진행되어서 직선이 아닌 만곡된 선을 나타내었다. 성장영역에서 형성된 일차골주와 골막하골이 접하는 곳의 내외측면에서는 파골세포들에 의한 골막골 및 일차골주의 파괴 및 흡수가 뚜렷하였고, 골간의 상단의 직경이 골연골인접부에 비해 감소되어 있었다.

태령 22주에서 27주 : 골간은 대부분이 골막하골로서 구성되어 있었고 골수내강은 직경의 1/5 정도에 국한되었다. 한편 소전자를 구성하고 있는 연골과 대퇴골간이 접하는 곳에는 대퇴골에서 관찰되었던 연골내 성장영역과 동일한 성질의 소전자 성장영역이 형성되었다(Fig. 20).

태령28주에서 32주 : 골연골인접부에 형성되었던 만곡선이 각선(angulation)으로 전환되었고, 이 각선에 의해 골간의 끝은 크게 내측과 외측면으로 이분되는 것 같았다. 즉 내측면(medial plane)은 대퇴골경의 직하부에 위치하였고, 외측면(lateral plane)은 대전자 바로 아래에 위치하였다. 이로 인하여 골연골인접부의 성장영역은 각각 내외측면에서 대퇴골의 장축과 수직으로 배열되었다. 한편, 대퇴골간을 구성하고 있던 골막하골의 외측에는 골막하골의 육주형성이 감소되었고, 골막의 혈관을 중심으로 골기질과 골아세포들이 동심원으로 배열하여 層板骨을 형성하였다(Fig. 21). 소전자 직하부의 치밀골 외측표면에 파골세포의 숫적증가와 함께 골파괴가 증가되었고, 중심부위에서는 연골내골화에 의해 생성된 골주주변으로 골기질의 침착이 증가되어 골주가 두터워졌다. 이에 비해 대퇴골간은 표면에 골막하골 및 치밀골의 형성이 증가되었고, 중심부위에서는 일차골주의 파괴 및 흡수로 골수내강이 넓어졌다. 이로 인하여 대퇴골간의 상단은 누두화(funnelization)되었다.

Table 3. Histologic epoches of femoral development in fetuses

Gestational ages (Weeks)	Histologic findings
9	Primary ossification center Endochondral ossification
10	Femur of adult shape
11	Cartilage canal in proximal epiphyseal cartilage
12	Marrow cavity & Hematopoietic cell
15	Reconstruction
31	Lamellar bone

태령33주에서 41주 : 대퇴골간과 골간단은 완전히 골화되었고, 남아있는 연골조직은 골단에 국한되었다. 연골내골화가 대퇴골경의 내측 절반이상과 대전자의 저부까지 진행되어 있었다. 층판골의 양이 증가되었고, 골간단의 내측면이 외측면에 비하여 치밀골의 흡수정도가 더 강하여 골간단에서 골간에 이르는 선이 둔각을 이루었다. 태아에서 관찰된 소견을 요약하면 표 3과 같다.

고 찰

태아대퇴골의 형태와 성장에 관한 연구는 Felts에 의해 여러 dimension에 따라 상세히 관찰되었다. 그의 관찰에 따르면 정둔장이 31㎜ 이상인 경우 또는 대퇴골의 전체길이가 8.4㎜ 이상인 태아에서는 정둔장이 1㎜씩 증가됨에 따라 대퇴골의 전체길이는 0.21㎜가 증가된다고 하였다. 한편 골화된 대퇴골간의 길이성장은 전체대퇴골이 1㎜ 성장됨에 따라 0.84㎜가 증가하므로 골화된 대퇴골간의 길이성장은 매우 급속하다고 하였다. 그러므로 만삭의 태아에서 대퇴골의 연골 및 골의 구성비율은 각각 20%와 80%였고, 생후 2세에는 연골이 15%로, 16세에는 연골이 10%로 감소된다고 하였다.

대퇴골의 형태학적 특성은 비교적 Gardner등 이 자세히 기술하였는데 본 관찰에서 얻은 소견과 Gardner등이 관찰한 소견을 연령에 따라 비교해 본 결과 표 4와 같다. 즉, 전체적인 대퇴골의 출생전발발 과정은 큰 차이가 없었으나, 일차골화중심,연골내골화, primary bony collar 및 골간에 골수내강 및 조혈세포의 출현시기 등은 본 관찰의 경우 Gardner의 것에 비해 1～2주 시기적으로 나이가 어린 태아에서 관찰되었다. 본 관찰에서 좀 더 시기적으로 어린태아에서 관찰할 수 있었던 것은 Gardner의 관찰대상에 정둔장이 27mm 이하의 배아가 없었고, 또한 37mm와 57mm의 중간단계에 해당되는 태아가 없었기 때문인 것으로 생각되었다. 골수내강 및 조혈세포의 출현시기 또한 본 관찰에서 시기적으로 먼저 관찰되었는데, 이는 본 관찰재료가 연속절편이 시행되었던 예로서 연속절편에 의해 골수내강 및 조혈세포의 관찰이 좀 더 용이했던 것으로 생각된다.

이상에서와 같이 대퇴골의 형성 및 발달과정은 말기배아에서 초기태아에 거의 관찰이 되었으므로 대퇴골의 발달 중 말기배아에서 초기태아에 이르는 시기가 선천성 골기형을 유발할 수 있는 중요시기(critical period)임을 알 수 있었다.

그러나 골은 성장과정에서도 영양결핍이나 대사장애등이 성장에 영향을 미치므로 골형성 및 발달은 태아의 전기간 동안 이루어 진다고 하겠다. 또한 대퇴골의 형성과정은 골형성의 중요한 두가지 기전을 모두 포함하고 있었으므로 대퇴골은 골발달 과정을 연구하는데 좋은 재료라고 생각된다. 본 관찰에서 태아의 골발달 및 성장과정을 주로 대퇴골의 상단에서 관찰하였는데 이는 대퇴골의 하단까지 포함된 재료의 연령분포가 불규칙하여 제외하였다. 그러나 대퇴골상단에서도 연골내골화, 막성골화 및 재구성등의 골형성 및 성장에 중요한 형태학적 관찰이 가능하였고, 배아에서는 대퇴골전체의 형성과정을 자세히 관찰할 수 있었으므로 전반적인 골형성과정이 본 연구에서 관찰되었다고 사료된다. 그러나 태아에 있어서 大腿骨顆(femoral condyle) 와 膝關節에 관한 관찰과 더불어 전자현미경적 및 면역조직화학적 방법등을 통한 관찰이 추후에 이루어져야 할 것으로 생각된다.

Table 4. Comparison of temporal development of femur

Histologic findings	Gardner (40) (C-R length, mm)	Suh & Chi (146) (C-R length, mm)
Primary bony collar	27	21
Endochondral ossification	57	46
Subperiosteal bony trabecule	37	46
Cartilage canal	57	54
Fusion of endochondral trabeculae with bony shell	61	46
Marrow cavity	86	69
Remodeling	92	106
Lamellar bone	277	270

본 관찰을 통하여 골연골인접부에 형성된 성장영역의 세포배열 및 형태학적 변화는 매우 특징적임을 알 수 있었다. 즉 성장영역의 변화는 골간으로부터 유입된 혈관의 출현과 더불어 연골내골화 작용에 의해 연골을 골로 대치해가는 접합 장소로서 연골판의 조직학적 구조와 동일한 4층으로 구분되었다. 골단에서 골간으로 가면서 增殖帶(proliferating zone), 肥厚帶(zone of hypertrophy) 및 일시적 石灰化帶(zone of provisional calcification) 등으로 구분되었다. 정지대의 연골세포는 소강을 갖고 있으나 세포질의 양이 작고, 비교적 핵은 큰 세포로 구성되었고 이들은 풍부한 기질내에 불규칙적으로 흩어져 있었다. 증식대의 연골세포는 핵과 세포질이 풍부한 세포로서 서로 동전을 쌓아 놓은 모양으로 군집되어 배열되었고, 군집된 세포의 주변부는 진한 염색성을 띠는 골간질이 침착되었다.

비후대의 연골세포는 핵과 세포질의 양이 매우 풍부하여 세포사이에 개재되었던 기질의 양은 상대적으로 감소되었고 얇은 막대기 모양(thin bar) 을 보였으며, 기질내에는 종으로 배열된 교원질섬유가 관찰되었다. 비후대의 연골세포는 간혹 핵이 소실되어 비어 있는 소강만이 관찰되었다. 비후대 에서 provisional calcification 영역으로 이행되는 곳에서는 많은 소강내 연골세포가 소실되었고, 골간에서 유입된 혈관의 출현과 더불어 파골세포에 의해 죽은 연골세포가 제거되므로서 석회화된 연골기질만이 남게되고, 이 연골기질을 골격으로 표면에 골아세포가 배열되고 골기질이 침착됨으로서 일차골주가 형성되었다. 이들 4층은 서로 변화하면서 이행되므로 서로를 명확하게 구분할 수 없었으며, 계속적으로 다음 단계로 이행되었다. 한편 최근에는 전자현미경적 및 면역조직화학적 연구가 활용됨에 따

라 연골기질의 석회화과정에 대해 여러가설들이 주장되고 있으나, 본 연구에서는 전자현미경 및 면역조직화학적 연구가 시행되지 않아서 석회화과정에 대한 상세한 관찰은 할 수가 없었다.

본 관찰에서 보면 성장영역은 증식된 연골세포에 비해 비교적 일정한 부피를 유지하고 있었는데, 이는 연골세포가 비후되는 반면 연골기질은 양적으로 감소되었고, 기질내 석회침착등으로 성장영역의 부피는 고정되었다. 즉 성장영역에 조직의 器質化가 주된 변화이지 성장의 주된 장소는 아닌 것으로 생각되었다. 성장의 주된 장소로는 현미경적으로 미성숙한 세포들이 단위 면적당 밀집되어 있는 곳으로 생각된다.

전 재태기간 동안 대퇴골두와 대퇴골경 부위에서 연골막을 구성하고 있던 연골형성세포들의 증식이 활발하였는데 이는 새로 형성한 연골조직을 연골막직하부에 첨가하는 appossitional growth로 생각되었다. 한편 연골막이 없는 대퇴골두의 관절면에서도 밀집된 세포가 관찰되었는데, 이는 관절면을 싸고 있는 결체조직이 연골조직으로 분화되어 생성된 것으로 생각되었다.

한편 성장영역의 비후된 연골세포층의 외측에서는 연속적으로 관찰되는 bony collar가 전 재태기간을 통하여 일정하게 비후대까지 확장되었다. 이와같은 bony collar의 일정한 변화는 연골의 성장방향을 결정 및 수정해 주는 기능을 갖고 있는 것으로 비후대의 연골세포를 골간쪽으로 향하여 배열되게 유도하는 역할을 한다고 보고 되어 있다. 그러나 저자들은 배령 8주에 primary bony collar가 형성된후 태령 9주에 primary bony collar로 싸여 있는 부위에 일차골화중심이 형성되었고, 연골내골화작용이 진행됨에 따라 primary bony collar는 성장영역의 비후대 이상은 확장되지 않고 지속적으로 연골내 골화과정과 밀접한 관련을 갖으면서 확장되는 점 등으로 미루어서 primary bony collar가 연골내 골화과정을 유도해주는 인자로서의 가능성을 생각해 보았고, 한편 성장영역의 비후대는 세포의 부피가 급격히 증가됨으로 성장영역의 직경이 확장되어야 하나 실제로는 비교적 일정한 부피를 유지하게 되는 이유가 이미 언급한 연골기질의 감소 및 연골기질의 석회화 외에도, primary bony collar 가 지속적으로 외측에서 지지하므로서 성장영역의 부피성장을 억제시키는 가능성도 생각해 보았다. 그러나 이에 관해서는 실험동물이나 어른의 골절골에서 관찰되는 연골내골화과정등을 세밀히 관찰하고, 많은 예들을 토대로한 연구가 뒷받침되어야 하겠다.

성장영역이 형성된 이후에 골연골인접부에 형성된 선이 골단쪽으로 만곡되고, 만기의 태아로 가면서 각선으로 변화되는 현상은 대퇴골의 정중선에서 주변부에 비해 골화가 더 빠른 속도로 진행됨을 의미하나, 이와 같이 골화의 진행정도의 차이가 무엇에 의해 좌우되는지는 아직까지 밝혀진 바가 없다.

요약 및 결론

한국인 배아 및 태아중 5주에서 41주에 이르는 146예를 대상으로 하여 태령별로 대퇴골의 형성 및 발달과정을 광학현미경으로 관찰하고 다음과 같은 결론을 내렸다.

1) 대퇴골의 형성은 배령 5주에 하지부를 구성하고 있는 중배엽간엽의 분화로 시작되었다.

2) 태령 6～9주에는 軟骨前 芽主體(precartilage blastema로 부터 연골모형이 형성되었고, primary bony collar와 일차 골화중심의 형성으로 연골내골화가 관찰되었다.

3) 태령 10～14주에는 골연골인접부에 연골내 성장영역이 형성되었고, 골수내강과 조혈세포가 관찰되었으며, 근위의 연골골단에 혈관이 출현하였다. 골간을 구성하는 것은 대부분 골막하골이었고, 대퇴골의 형태는 어른의 것과 유사하였다.

4) 태령 15～30주에는 再構成 (remodeling)에 의해 골간단의 형성 및 대퇴골간의 누두화(funnelization)가 되었다.

5) 태령 31～40주에는 層板骨이 골막하골의 외측에서 형성되었다.

6) primary bony collar는 연골내골화 과정의 확대와 평행하게 확장되었으나, 성장영역내의 연골비후대 이상은 확장되지 않았다.

7) 골연골인접부는 태령15주에 골단연골쪽으로 복록(convex)하게 만곡되었고, 배령25주에는 角(angulation)선으로 변화되었으며, 만삭의 태아에서는 角이 더 예리해져서 골연골인접부가 이분된것 같았다. 즉 골연골인접부의 내측면은 대퇴골두의 저부 및 대퇴골경에 위치하였고, 외측면은 대전자 저부에 위치하므로서 내외측면은 대퇴골의 장축에 수직되어 배열되었다.

이상의 관찰결과로 사람의 대퇴골은 태령에 따르는 일정한 형태학적 변화를 나타내며 발달하며 감을 알 수 있다.

REFERENCES

1) Gardner E: *Osteogenesis in the human embryo and fetus. In the Biochemistry and Physiology of Bone, Vol III. Development and Growth, Bourne GL, 2nd ed. New York Academic Press, 1971, pp77-118*
2) Gardner E, Gray DJ: *Prenatal development of the human hip joint. Am J Anat 87:163-211, 1950*
3) Moss ML, Noback CR, Robertson G: *Critical developmental horizons in human fetal long bones. Am J Anat 97:155-175, 1955*
4) Gardner E, O'Rahilly R: *The early development of the knee joint in staged human embryos. J Anat 102:289-299, 1968*
5) O'Rahilly R, Gardner E: *The embryology of bone and bones. In Ackerman LV, Spjut HJ, Abell MR: Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1976, pp 101-124*
6) Bardeen CR, Lewis WH: *The development of the human skeleton. Am J Anat 4:265-302, 1905*
7) Felts WJL: *The Prenatal development of the human femur. Am J Anat 94:1-44, 1954.*
8) Brookes M: *The vascularization of long bones in the human foetus. J Anat 92:261-271, 1958*
9) Lütken P: *Investigations into the position of nutrient foramina and the direction of the vessel canals in the shafts of the humerus and femur in man. Acta anat 9:5768, 1950*
10) Gardner E, Gray DJ: *The position development of human femur. Am J Anat 129:121-140, 1970*
11) 지제근, 최미령, 이혜경 : 배아(Streeter 연령군 XIV)의 *1*예. 서울의대 학술지 *24:329, 1983*
12) 지제근, 이지은, 이혜경 : 배아(Streeter 연령군 XXI)의 *1*예. 서울의대학술지 *24:267-279, 1983*
13) 지제근, 김순배 : 배아(Streeter 연령군 XVIII)의 *1*예. 서울의대학술지 *22:551, 1981*
14) 지제근, 이광열 : 배아(Streeter 연령군 XVIII)의 *1*예. 서울의대학술지 *25:100, 1984*
15) 지제근, 박영석 : 배아(Streeter 연령군 XXVII)의 *1*예. 서울의대학술지 *24:422, 1983*
16) 지제근, 윤아영 : 배아(Streeter 연령군 XXIII)의 *1*예. 서울의대 학술지 *25:261, 1983*
17) 지제근, 송영기 : 배아(Streeter 연령군 XVII)의 *1*예. 서울의대학술지 *22:302, 1981*
18) Streeter GL: *Development horizon in human embryos. Description of age groups (XIX to XXIII) being the fifth issue of a survey of the carnegie collection. Contrib to embryol 34:165-196, 1951*
19) 이명복 : 한국인 태아의 발육에 관한 연구. 대한 해부학회지 *8:73-109, 1975*
20) Ham AW, Cormack D: *Histology. 8th ed. Philadelphia JB Lippincott Company, 1979, pp377-451*
21) Bogumill GP, Schwamom H: *Orthopaedic Pathology. A synopsis with clinical and radiographic correlation. Philadelphia and Toronto, WB Saunders Company, 1975, pp1-42*

= Abstract =

Morphological Observation on the Prenatal Development of Human Femur

—Analysis of 146 embryos and fetuses—

Yeon-Lim Suh, M.D. and **Je G. Chi**, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

To evaluate the prenatal development of human femur, a histologic study was made based on normal femora of 24 embryos and 122 fetuses ranging in age from 5 to 41 weeks of gestation. Following observations were made.

1) The femur starts to be formed as mesenchymal condensation in the lower limb bud at 5 weeks of gestation.

2) By the end of the embryonic period (8 weeks), most of the skeleton of lower limb bud consisted of cartilage model defined by perichondrium.

3) At 9 weeks of gestation, endochondral ossification and primary bony trabeculae were prominent in the central portion of cartilage model.

4) At 11 weeks of gestation, along with pregression of endochondral ossification proximally endochondral growth zone was established near the proximal chondro-osseous junction.

5) At 12 weeks of gestaton, most centrally located trabeculae were removed, and the marrow cavity and hematopoietic cells were recognized. The cartilage canal was also recognized at this time in the proximal epiphyseal cartilage.

6) In the middle of prenatal life (15-30 weeks), the shape of the femur was reconstructed by remodeling process.

7) The lamellar bone began to form by 31 weeks of gestation.

8) At 15 weeks of gestation, proximal end of ossified shaft showed convexity, and at 29 weeks this convexity was altered to form a rather distinct angulation.

9) As the femoral shaft elongated, primary bony collar continued to develop near the growth plate and remained at the level of the hypertrophied cartilage.

Legends for Figures

Fig. 1. 5 week embryo, sagittal section. The lower limb bud with early central condensation of mesenchyme and an ectodermal covering. (H&E, X100)

Fig. 2. 6 week embryo, sagittal section. The central mesenchymal condensation showing more larger nuclei, mitotic figures and blood islands. (H&E, X400)

Fig. 3 6 week embryo, sagittal section. The precartilage blastema consists of vesicular nuclei and intercellular matrix. (H&E, X100)

Fig. 4. 7 week embryo, sagittal section. The cartilaginous model defined by perichondrium. (H&E, X100)

Fig. 5. 8 week embryo, sagittal section. An elongated form of cartilage model with hypertrophied chondrocytes in the middle shaft. (H&E, X40)

Fig. 6. 8½ week embryo, transverse section. Primary bony collar is evident in the surface of the cartilage model. (H&E, X200)

Fig. 7. End of 8 week embryo, sagittal section. Primary bony collar is evident in the surface of the cartilage model. (H&E, X200)

Fig. 8. 9 week fetus, longitudinal section. A primary ossification center is prominent, being invaded by blood vessels and osteoblasts in the middle shaft of the femur. (H&E, X100)

Fig. 9. 9 week fetus, longitudinal section. Destruction of cartilage by the blood vessels and osteoclasts in the primary ossification center. (H&E, X400)

Fig. 10. 9 week fetus, longitudinal section. Primay bony trabeculae produced by osteoid deposits in the remnants of calcified cartilage. (H&E, X400)

Fig. 11. 9 week fetus, longitudinal section. The subperiosteal bone and two distinct layers of periosteum, on outer fibrous layers and an inner osteogenic one. (H&E, X100)

Fig. 12. 10 week fetus, longitudinal section. A femur of adult shape is seen with a prominent greater trochanter, slender neck and round head. (H&E, X100)

Fig. 13. 11 week fetus, longitudinal section. The cartilag canals contain capillaries in the region of femoral neck. (H&E, X200)

Fig. 14. 12 week fetus, longitudinal section. The central marrow cavity showing perivascular collection of hematopoietic cells. (H&E, X400)

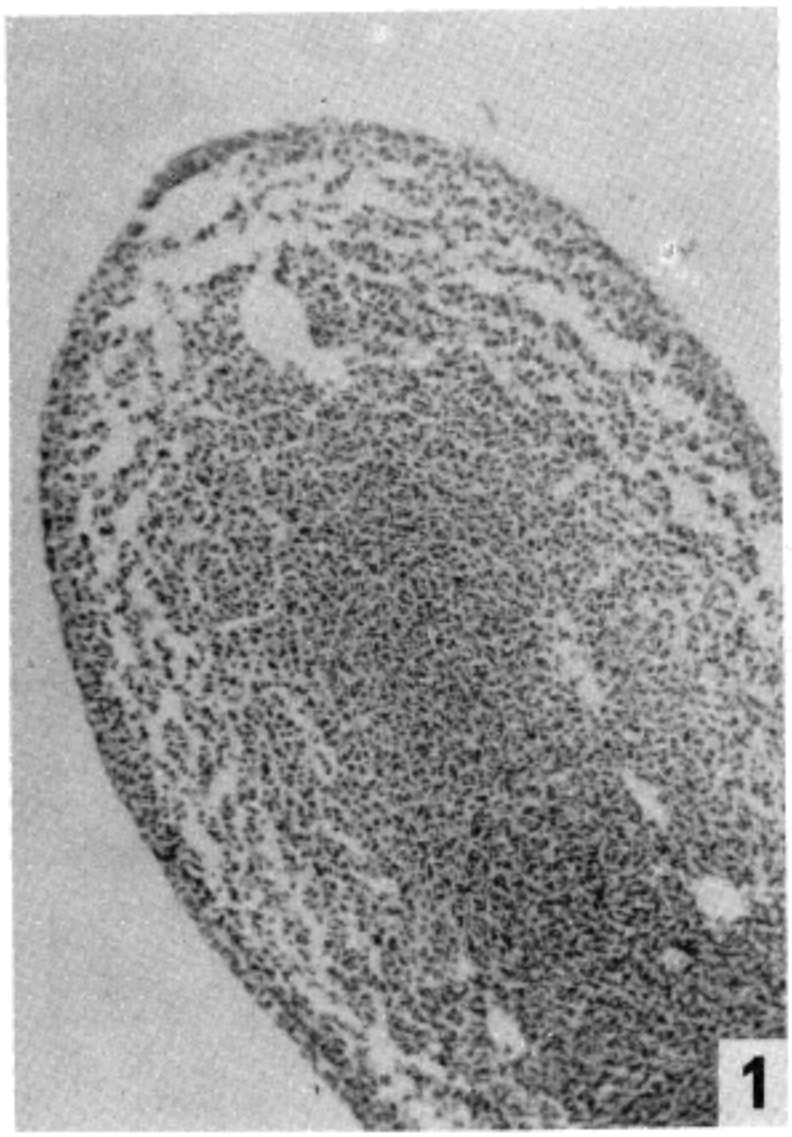
Fig. 15. 13 week fetus, transverse section. The cortical portion of the femoral shaft consists entirely of subperiosteal bone. (H&E, X40)

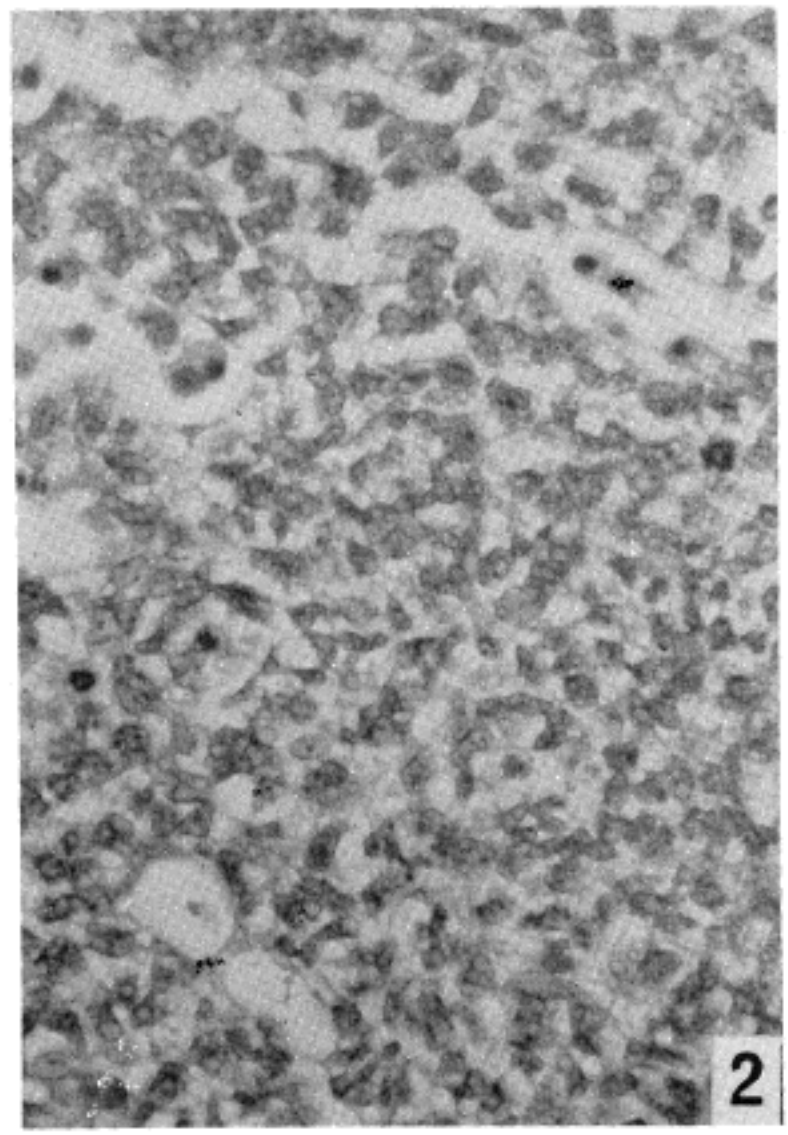
Fig. 16. 14 week fetus, longitudinal section. The endochondral growth zone demonstrating various zones of cartilage. (H&E, X40)

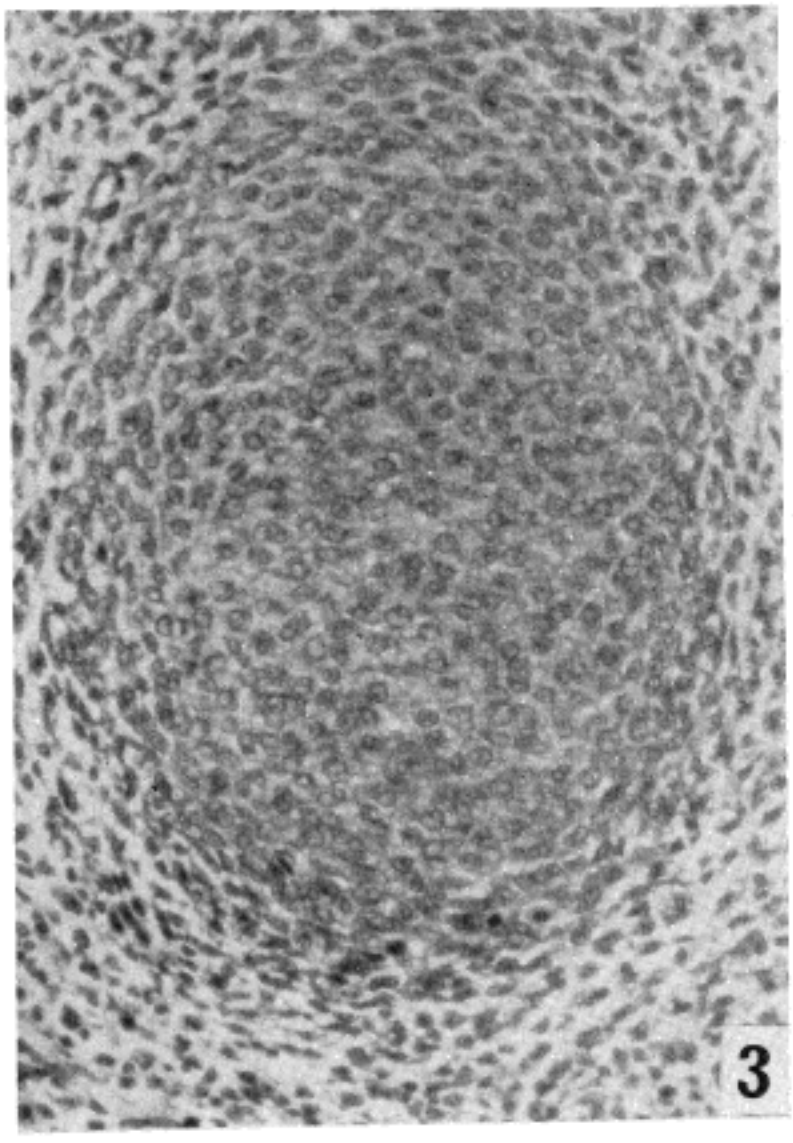
Fig. 17. 14 week fetus, longitudinal section. The endochondral growth zone demonstrating various zones of cartilage. (H&E, X40)

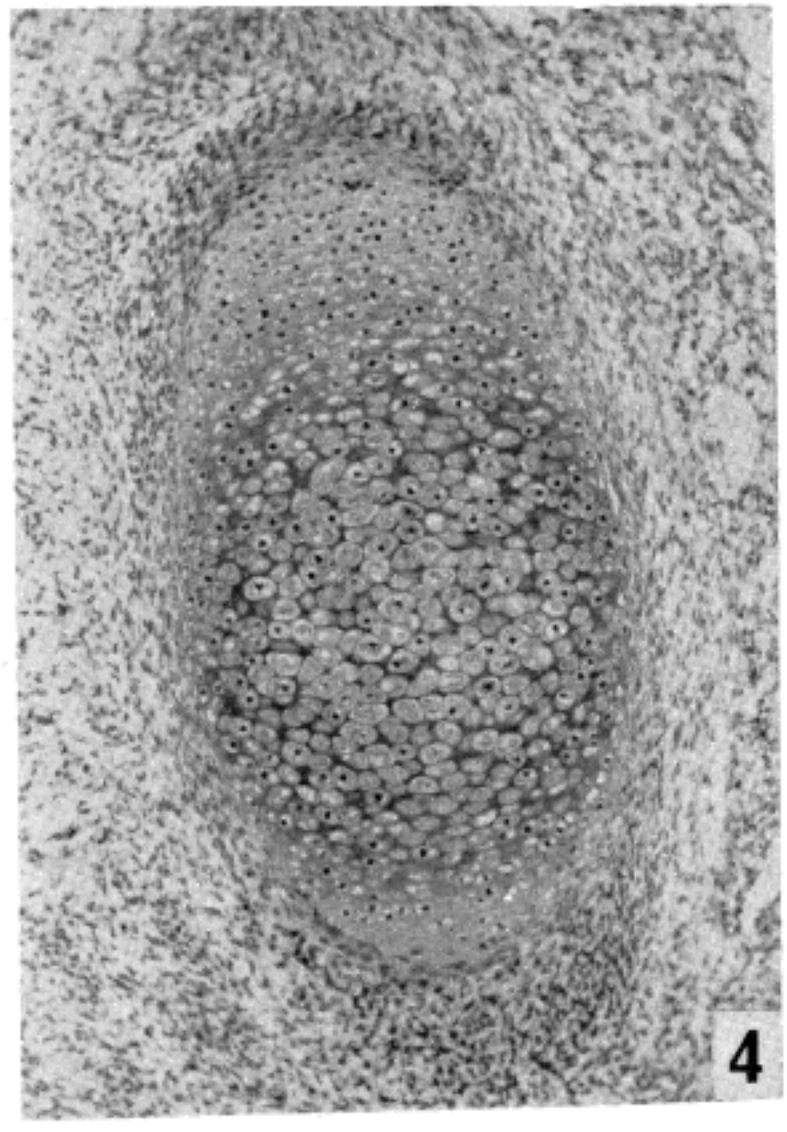
Fig. 18. 15 week fetus, longitudinal section. New bony collar continues to develop adjacent to the level of hypertrophied chondrocytes. (H&E, X100)

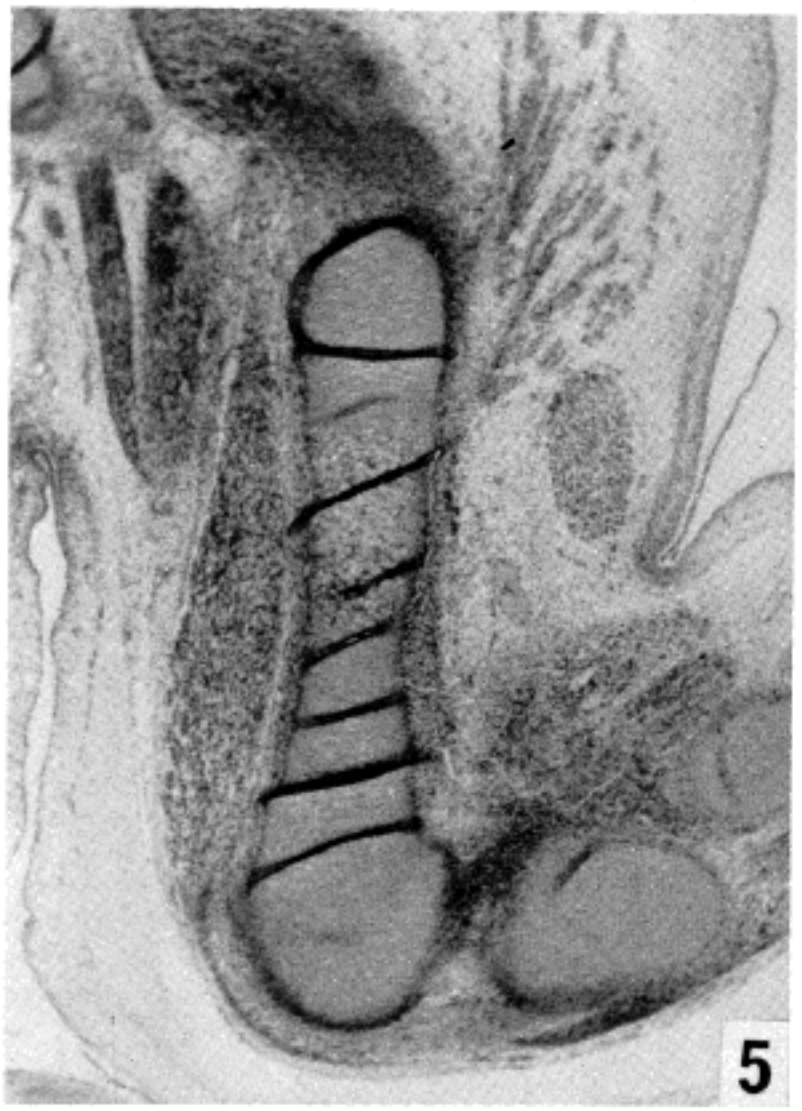
Fig. 19. 15 week fetus, longitudinal section. Metaphyseal remodeling showing zone with extensive osteoclastic activity on the lateral surface. (H&E, X200)


1

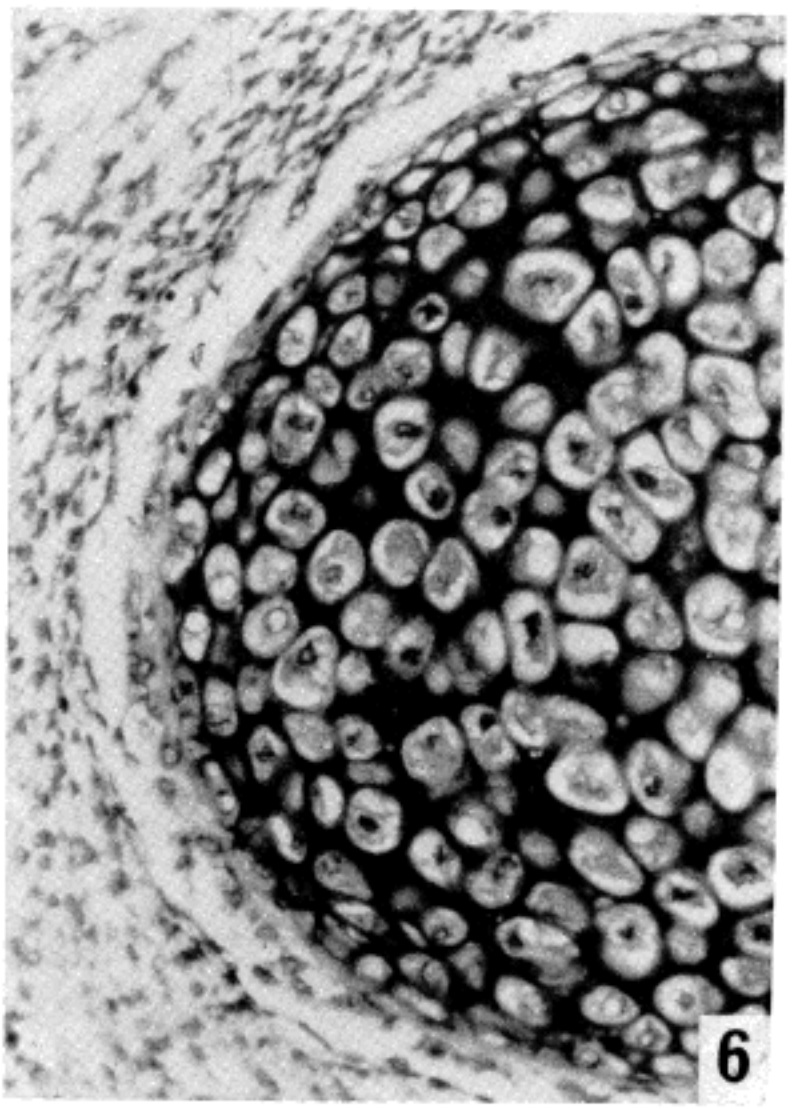

2


3

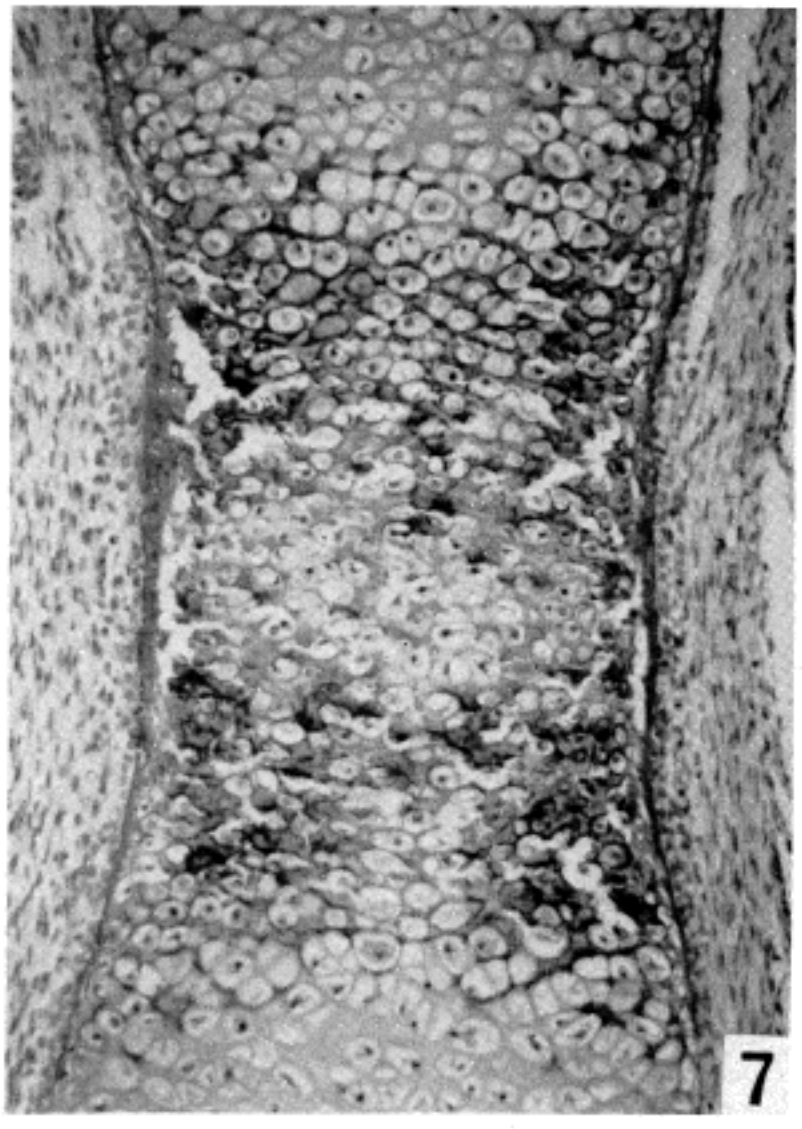

4



5

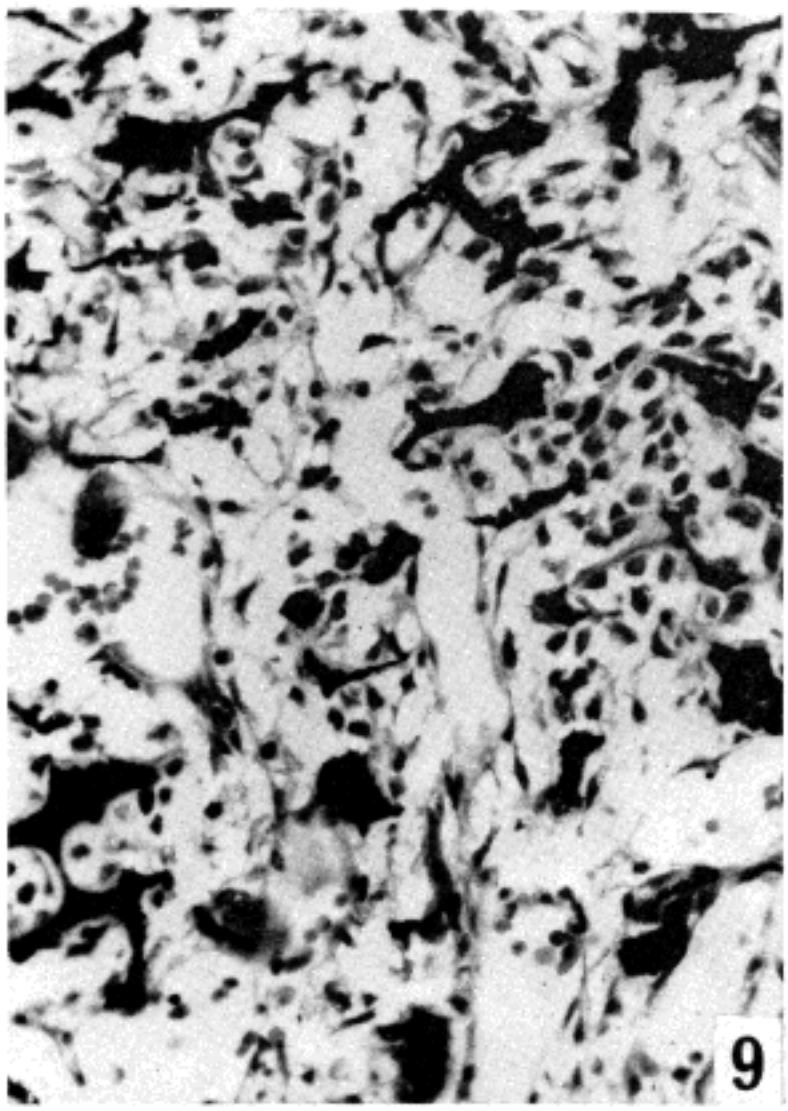


6



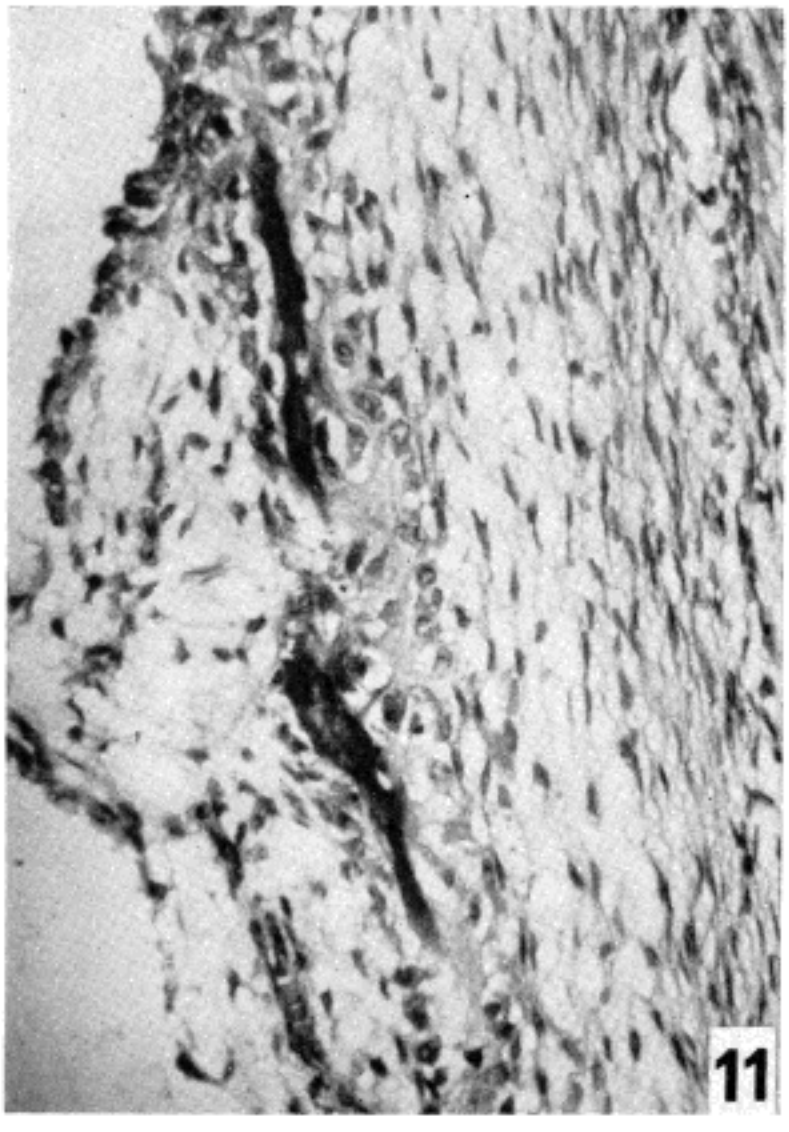
7

8

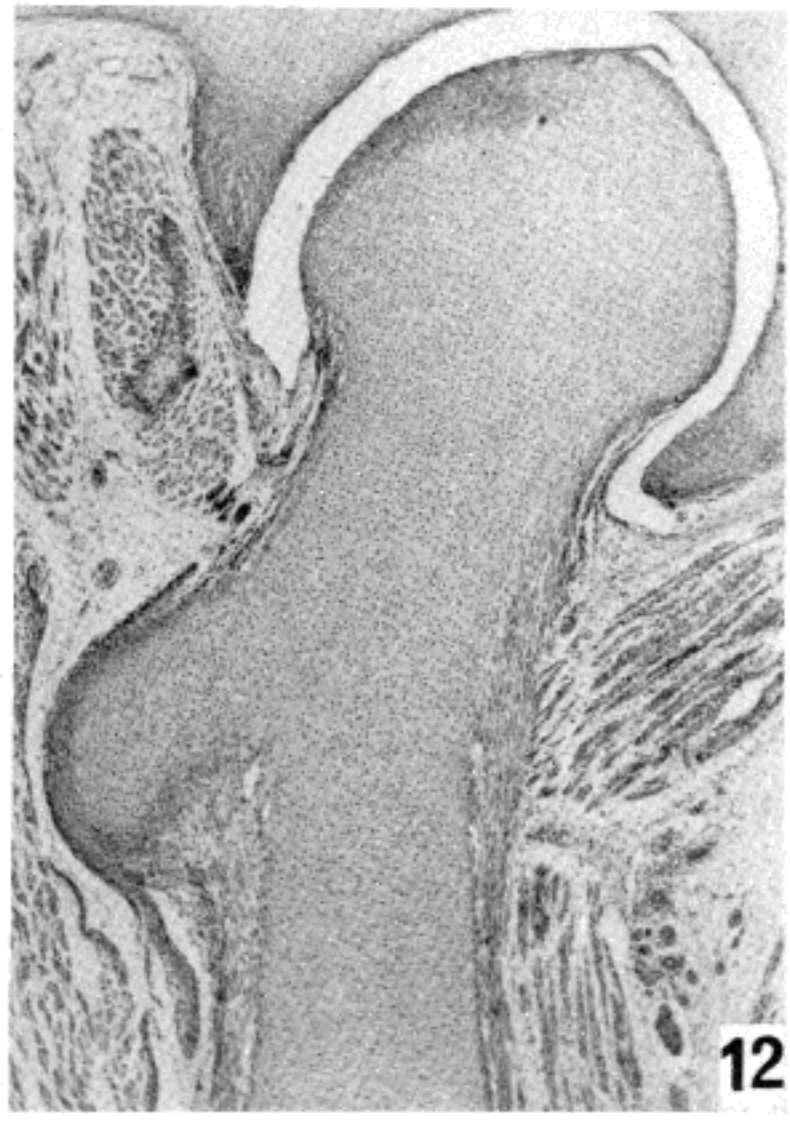


9

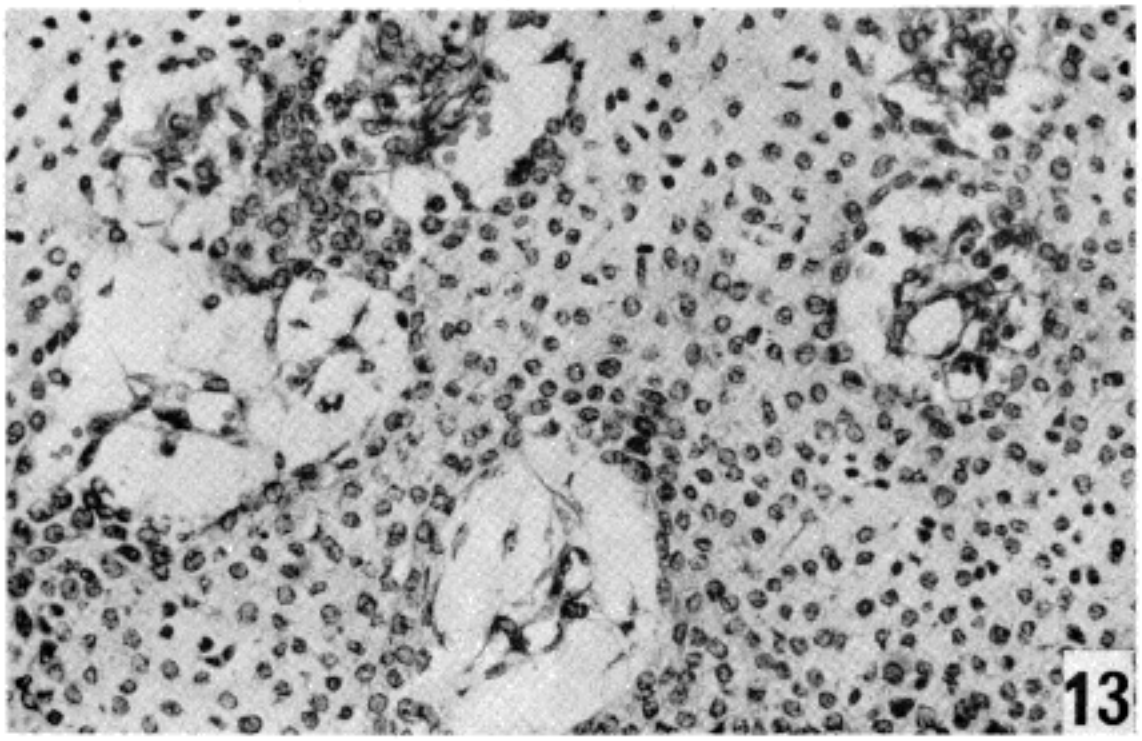
10

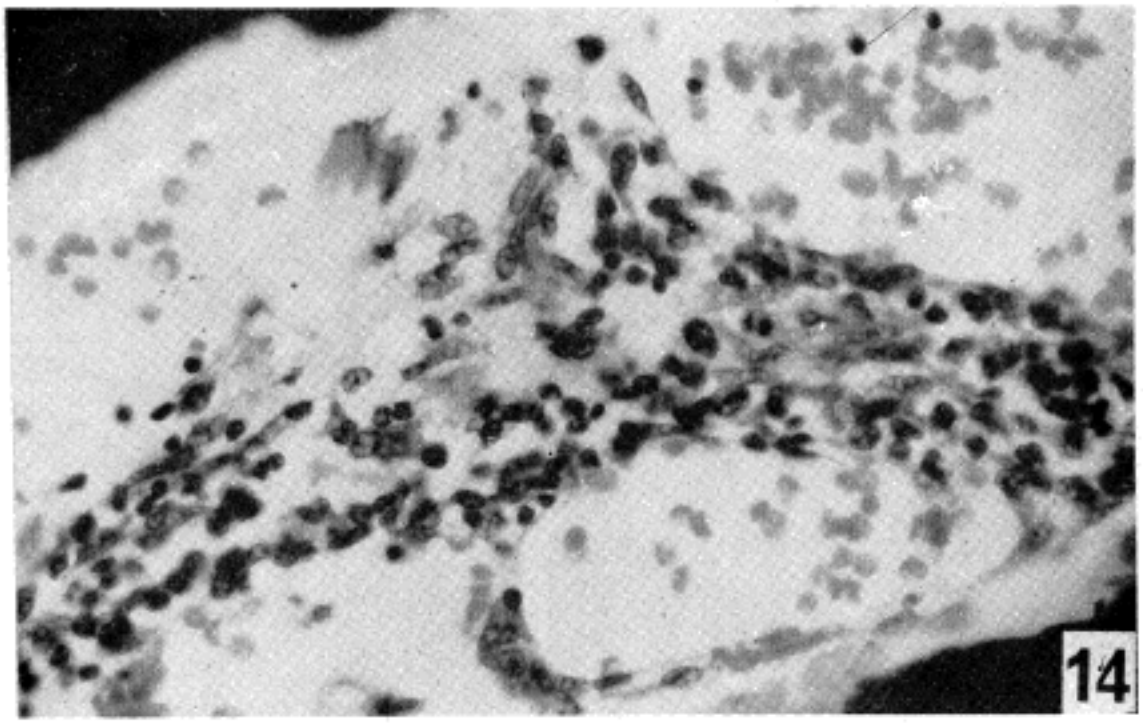


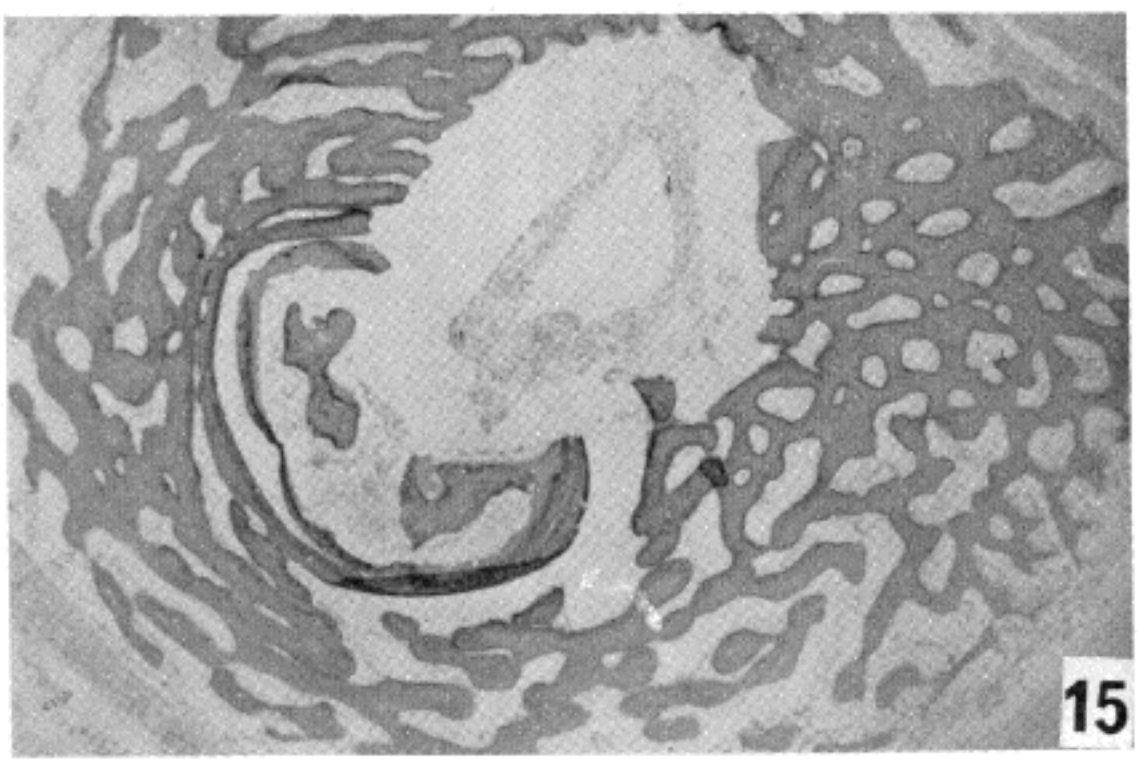
11

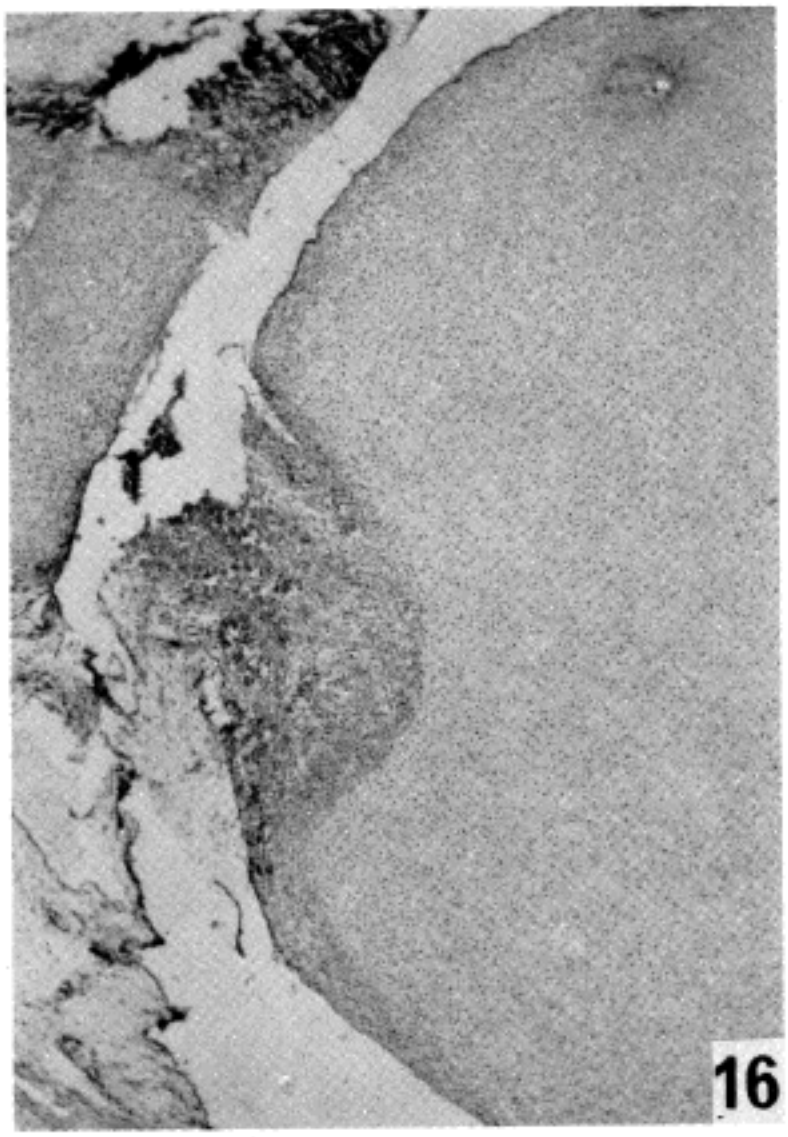


12

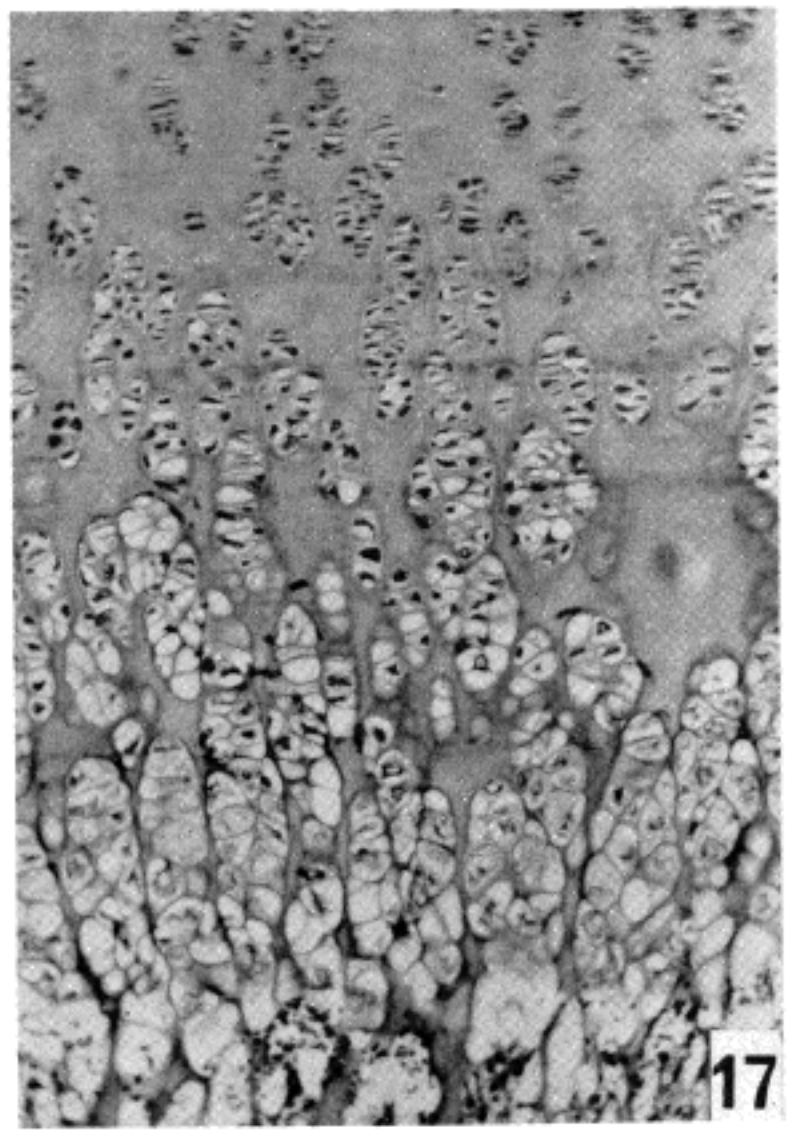

13


14

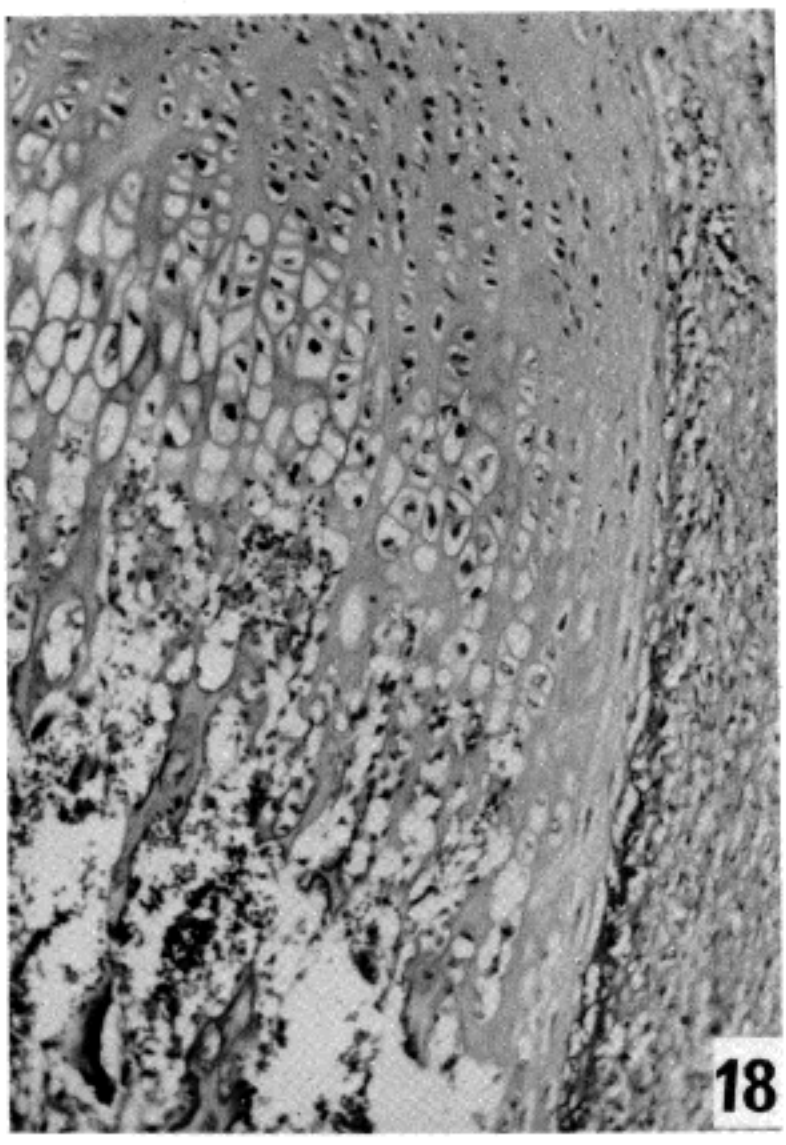

15



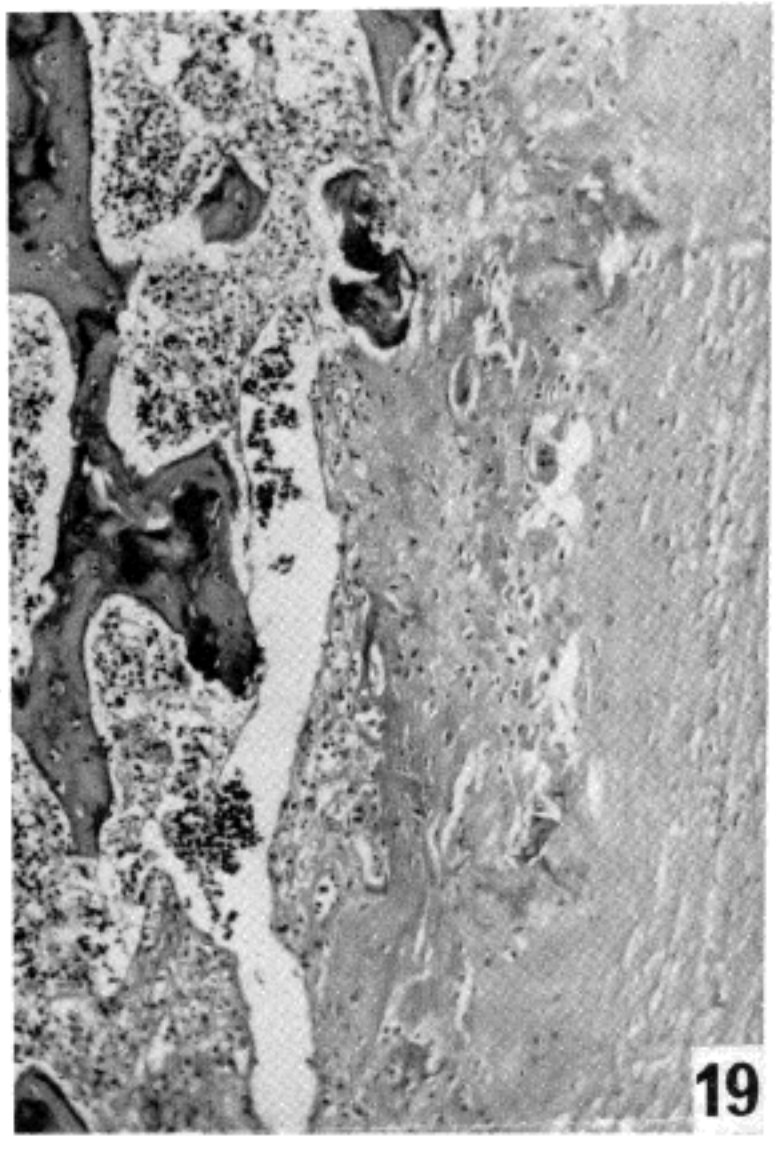
16



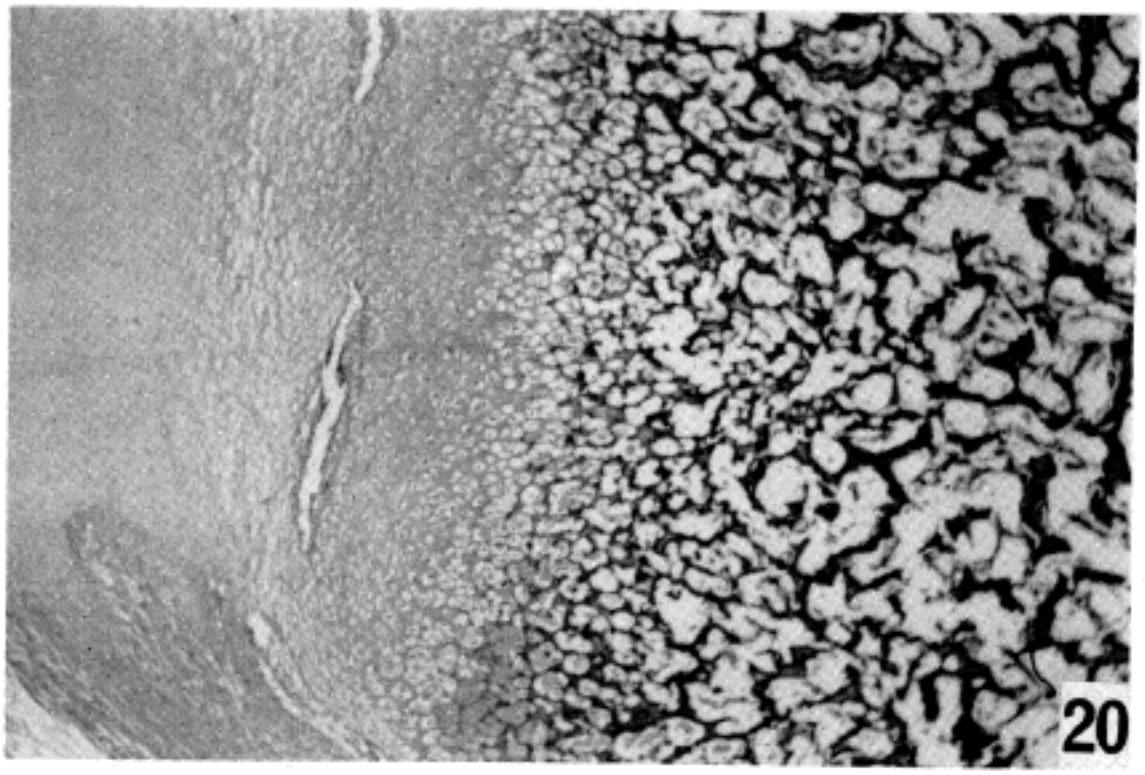
17



18



19



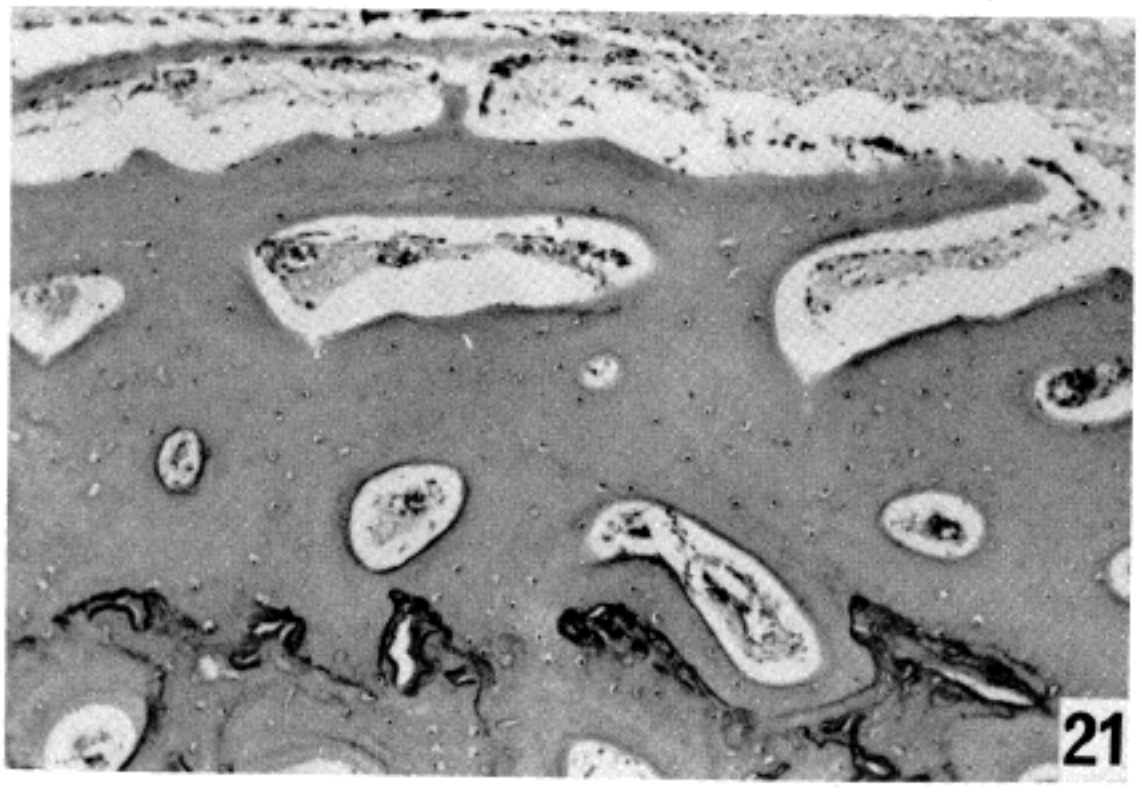


Fig. 20. 30 week fetus, transverse section. The growth zone for the lesser trochanter at the right angle to the femoral shaft. (H&E, X40)

Fig. 21. 33 week fetus, transverse section. The lamellar bone formation in the periosteum. (H&E, X100)