

## 사람태아의 골수외 조혈에 대한 형태학적 관찰

### Morphological Observation on the Extramedullary Hematopoiesis of Human Fetuses

서울대학교 의과대학 병리학교실

서창인·지제근

#### 서 론

사람에서 조혈작용이 일어나는 곳은 출생 전과 출생 후에 아주 다른 양상을 나타낸다. 즉 정상인에서는 출생 후의 조혈은 골수에서만 일어나는데 비하여 출생 전에는 골수뿐만 아니라 간, 비장, 흉선, 림프절 및 기타 간엽조직에서 기원한 조직에서도 조혈 작용을 하고 있다(Wintrobe, 1981).

출생전 조혈은 크게 mesoblastic period, hepatic period 및 myeloid period로 나누어진다(Wintrobe, 1961).

Mesoblastic period는 배란 연령 19일째 난황낭에서 blood island가 생기기 시작하여 태령 9주에 이르는, 주로 배외(extraembryonic) 조혈 시기를 이르고 hepatic period는 간을 중심으로 비장 및 흉선에서의 조혈 시기, 그리고 myeloid period는 골수와 림프절에서 피가 생성되는 시기이다. 한편 태아에서 생성되는 세포 종류도 어른에서와는 달리 처음에는 원시 적아세포(primitive erythroblast)만이 생겼다가(Thomas & Yoffey, 1964) 태생 6주 초에 definitive erythroblast가 생겨 적혈구 형태가 바뀌어지고 이와 함께 단계적으로 거액세포(megakaryocyte), 과립백혈구(granulocyte), 림프구(lymphocyte), 단핵구(monocyte) 등이 생긴다. 다만 대식세포(macrophage)만이 definitive erythrocyte 보다 시기적으로 먼저 간에 나타난다고 한다(Kelemen & Janossa, 1980).

위와 같은 소견은 정상 사람 배아 및 태아를 대상으로 하는 것이기 때문에 우선 정상 태아 및 배아를 얻는 것이 어렵고 또 미성숙 세포의 판독기준도 확실치 않아 이런 종류의 연구에 어려움이 많다고 하겠다. 저자들은 우리나라 사람 배아(emryo) 및 태아(fetus)를

대상으로 하여 출생 전의 골수외 조혈 작용을 알아보자 이들의 장기 조직을 현미경적으로 관찰하고 그 결과를 기술하는 바이다.

#### 대상 및 방법

태령 4주에서 생후 9일에 이르는 정상 태아, 배아 및 신생아의 간, 비장 및 흉선을 대상으로 하였다. 배아의 경우에는 전 배아를 연속 절편한 것을 재료로 사용하였다(Table 1). 정상 태아의 판정은 부검 결과 특별한 육안 및 현미경적 이상이 없는 것으로 하였으며 따라서 선천성 매독, 태아성 적아구증 및 기타 기형아는 제외되었다. 태령의 결정은 최종 일정일과 태아의 자고 그리고 Streeter의 장기 발달 정도에 따른 태령 추정법을 병용하였다.

모든 배아와 11주 까지의 초기 태아에서는 전체를, 그 후의 태아와 신생아의 경우에는 해남 장기를 쪼개하여 중량 계측 후 그 일부분을 일반 조직 치과경과 같이 포르말린에 고정, 에탄올로 탈수, 파라핀에 포매 후  $4\mu$ 의 절편을 만들어 H-E염색을 하여 현미경으로 관찰하였다.

주로 관찰된 것은 간, 비장, 흉선의 말달 단계에 따라 각 조혈세포들이 나타나는 시기와 그 빈도, 자주 나타나는 부분, 시기에 따른 형태적 변화들과, 증배성(mesoblastic) 조혈이 끝나는 시기 및 골수조혈이 시작되는 시기 등이었다. 조혈 세포로는 주로 적혈구 계열과 과립 백혈구 계열, 단핵구 등을 관찰하였으며 림프구는 광학 현미경상으로 텁포모세포에서부터 성숙림프구까지의 식별이 곤란하여 제외하였다.

간에서의 조혈 정도의 비교는 시야에 나타나는 조혈 중심의 갯수와 각 중심을 이루는 세포의 갯수를 비교함으로써 이루어졌다.

\* 접수일자 : 1984. 3. 23.

Table 1. Average and relative weights of the body and hemopoietic organs

Fetal age Month (week)	No. of case	Body wt.*	Liver wt.	Relative** Liver wt.	Spleen wt.	Relative spleen wt.	Thymus wt.	Relative thymus wt.
(4~12)	16							
(14~16)	4	205±67	10.5±1.6	54.2±8.9		0.94	0.1~0.2	0.77
5(17~20)	4	409±161	20.2±9.1	49.3±5.8	0.8±0.37	1.9±0.6	0.93±0.56	2.2±0.9
6(21~24)	5	810±222	36.6±7.8	46.3±5.5	1.6±0.5	2.0±0.5	3.0±1.0	3.6±0.5
7(25~28)	7	1178±294	49.4±15.3	42.2±2.3	2.9±1.0	2.4±0.5	5.4±3.11	4.2±1.9
8(29~32)	10	1595±206	70.9±10.7	43.5±7.6	4.1±1.3	2.5±0.7	6.9±2.2	4.3±1.3
9(33~36)	11	2158±377	84.7±27.1	40.5±13.9	5.3±1.8	2.5±0.8	9.8±4.0	4.5±1.6
10(37~38)	11	3023±462	120.4±28.6	39.4±6.7	8.9±3.6	2.9±0.9	11.1±3.2	3.7±1.1
(39~42)	2	3076±432	127.7±22.1	41.6±5.1	7.6±0.6	2.6±0.5	12.4±2.1	4.1±0.9
birth-9th day	6							
Total	79							

\*Mean±standard deviation    \*\* Organ weight  $\times 1,000$   
Body weight

### 성    적

#### 1. 간

배령 28일의 배아에서 간유동은 이미 형태를 갖추고 있으며 많은 원시 적아세포(primitive erythroblast, 즉 megaloblast)에 의하여 확장된 상태였다. 원시 적아세포는 다엽색성 세포질을 가진, 정상 성인에서의 적혈구보다 크기가 큰 유핵 혈구로서, 핵내 염색질은 미세하고 넓게 분산되어 있으며, 순환 혈관 내에서도 유사 분열상(mitosis)을 종종 보이고 있었다. 다른 장기에서도 같은 형태의 혈구들로 혈액이 이루어졌으며, 대부분 비슷한 정도의 성숙도를 보여 이들은 배의 조혈에 의해 생기는 것으로 보였다. 35일까지는 별다른 차이가 없었다. 배령 36일에는 간세포 사이에서 최초로 간내 조혈(intrahepatic hematopoiesis)이 일어났다. 이들은 주로 적아세포 계열로서 전적아세포(pronormoblast)와 상아세포(normoblast)가 대부분이었으나 대식세포(macrophage)와 거핵세포(megakaryocyte)들도 고배율(400배) 10시야당 한두 개 정도로 볼 수 있었다. (Fig. 1) 거핵세포의 형태는 정상 어른 골수(bone marrow)에서 볼 수 있는, 여러 엽으로 이루어진 큰 핵을 가진 아주 큰 것이 아니라, 핵이 별로 크지는 않고, 말발굽모양(horseshoe shape)을 가진 것이고 세포질은 분홍색을 나타내어 거핵세포의 성숙과정 중 promegakaryocyte에 해당되는 것이라고 생각되었다.

배령 44일에 이르러 전체적으로 조혈 활동이 활발해졌으며, 백혈구계열의 세포들도 나타났는데 38일에서

43일에 이르는 표본이 없었기 때문에 골수세포가 처음 나타나는 시기는 관찰할 수 없었다.

간소엽(lobule)내의 위치에 따른 조혈 형태의 변화는 특별한 선호경향은 없었으며 전체 간에서 가장자리에는 간의 중심보다는 조혈 작용이 활발치 못한 것 같았으며, 한 조혈 중심(focus)에는 20개 정도의 세포들이 모여 있었다. 원시 적아세포는 대개 핵이 없어지면서 성숙한 원시 적혈구로 바뀌어 갔으나 definitive erythroblast가 많이 생겼기 때문에 그 상대적인 량은 줄어들었다.

태령 9주 정도에 이르는 간유동은 매우 잘 발달되어 10주면 간이 거의 어른에서와 비슷한 형태로 발달하였는데 (Fig. 2) 매우 활발한 조혈 활동 때문에 중심 정맥(central vein)이 definitive erythroblast와 적혈구 등에 의해 늘어나 있는 것이 보였다. 이 때 중심 정맥이나 간유동 내에는 유핵 적아세포와 무핵인 적혈구들이 섞여 있었는데 무핵적혈구에는 아직도 원시 적혈구 계열이 반 이상을 차지하는 것 같았다. 이들은 definitive 계열에 비해 크고 불규칙적인 모양이며 세포질의 염색상도 더 연하였다. 간유동을 비롯한 혈관 내에서 전적아세포(pronormoblast)는 없었으며 무핵적혈구와 유핵상아세포(normoblast)만이 있는 것으로 보아서 혈관내 조혈(intravascular hematopoiesis)은 안 일어나는 것 같으며, 간세포식(hepatic cord)을 이루는 간세포 사이에서 조혈이 일어난다고 볼 때 상아세포의 많은 량이 혈류내로 들어간다는 것이 출생 후 정상인에서와 다른 점이었다.

태령 12주를 지나면서는 조혈 작용이 아주 활발하여

전체 간을 이루고 있는 세포의 반 이상이 혈구들이며 (Fig. 3) 이때는 과립백혈구 계통과 거핵세포들도 많이 생겨 과립백혈구는 집단(colony) 형태를 이루고, 거핵세포는 비록 집단을 이루지는 않지만 각 고배울 시야마다 하나 정도 볼 수 있었다.

태령 20주경의 간이 앞에서와 다른점은 문맥강(portal space)의 혈관을 이루는 간엽조직(mesenchymal tissue)에 미성숙 혈구들이 많이 나타난다는 점이었다 (Fig. 4). 간세포작(hepatic cord) 사이에는 주로 적혈구 계열이 세포군(cell nest)을 이루는데 비해 간엽 세포 사이에는 적혈구 계통도 많지만 과립백혈구 계열이 상대적으로 많았다. 적혈구가 간엽세포 사이에서 집단(colony)을 이루는 경우도 관찰되어 (Fig. 5) 이 조직의 조현 가능성을 시사했다.

어떤 경우에는 간세포가 자가용해(autolysis)된 데에 반해서 혈구들은 잘 알아볼 수 있어 조혈 세포가 자가용해에 대한 내성이 강한 것으로 보였다. 20주 전후에 문맥강(portal space)의 결체조직에 많던 생성혈구들이 limiting plate 주 간세포와 연한 쪽으로만 몰리다가 결국 없어지게 되고 간엽 내의 조혈 중심들도 미만성이기 보다는 20개 세포 정도의 작은 집단을 이루는 경향을 보였다. 이 집단은 대개가 적혈구 계열인데 차차 그 크기가 줄어들어 태생 말기에 이르면 10개 정도로 크기가 줄어들었다.

35주에도 문맥강 주위 조직에 과립백혈구 계통이 나타나는 예도 있으나, 대부분의 경우 30주 이상이 되면 문맥강 주위에는 조혈작용이 거의 없어지고 중심 정맥 주위로 많이 존재하며, 또한 간실질보다는 간유동내에 많은 유핵 적아세포들이 들어가게 된다.

태생 중반을 지나면 전분(glycogen) 친착에 의해 청명세포(clear cell)가 생기는 경우가 있는데 이들은 조혈작용에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보였다.

35주가 지나면 간유동 내에 약 10개정도의 혈구 집단만 가끔 나타날 정도로 줄어드는데 이들은 주로 적혈구계열이며 거의 성숙 적혈구에 가까운 상아세포(normoblast)였다.

만삭 때(full term)나 출생 후 신생아에서도 10개 정도의 세포 집단이 나타나는 경우도 있으나, 대부분 경우는 상아세포가 한두 개씩 드문드문 나타날 뿐이었다.

## 2. 비 장

비장은 태령 5주부터 그 원기(premordium)가 나타나기 시작하였는데 7주에는 비장조직 내에 림프구, 전적아세포(pronormoblast) 후기 원시 적혈구(late primitive erythroblast)가 한두 개씩 나타났다 (Fig. 6).

태령 10주 초에는 유사분열(mitosis)중인 혈구도 나타났으나 이들은 한 개씩 존재하고 또 혈관 내에 존재했기 때문에 비장 밖으로부터 들어온 것으로 판단되었다.

14주가 되면 림프구가 집단을 이룸에 따라 백수와 적수가 구분되기 시작하여 20주에 이르면 비장의 모양은 거의 어른에서와 비슷하게 된다. 18주 경의 비장에서는 거핵세포도 나타나며 과립백혈구와 적혈구 조혈도 생기는데 과립백혈구는 특히 혈관주위초(perivascular sheath)에서 많이 관찰되었다. 그 후 많지는 않으나 과립백혈구가 계속 생기는 것으로 보이는데 이들은 집단을 이루기 보다는 흩어져 있었고 백수나 적수 모두에서 생겼지만 대부분 피막하(subcapsular)나 혈관주위(perivascular), 비체주위(peritrabecular)에의 선호 경향을 보였다. 적혈구 조혈도 많지는 않으나 혈관 내외를 구분치 않고 상아세포와 전적아세포들이 흩어져서 나타났으며 가끔 집단(colony)을 형성하기도 했다.

태령 12, 13주부터 시작된 비장 내에서의 조혈 활동은 림프구를 제외한 적혈구, 과립백혈구, 거핵구단을 이룬다면 완성하지는 않았지만 출생전 전기간에 걸쳐 존재하고 있었다.

출생후의 증례에서는 조혈 활동을 볼 수 없었다.

## 3. 통 선

홍신은 태령 12주가 되면 이미 소엽의 형태나 피막, 격막 등을 갖추고 있는데 격막(septum), 피막(capsule), 수질(medulla), 피질(cortex) 등 모든 부분에서 성숙 중인 혈구들을 볼 수 있었다. 격막(septum)을 제외하면 존재하는 혈구는 대부분이 림프구로 다른 형태의 혈구는 한 개씩 가끔 나타나는 것이었으며 (Fig. 7) 피질이나 수질 내에서는 혈관 주위나 결합조직 주위에만 존재하는 것으로 보았다. 태령 14주가 되면 Hassall's corpuscle이 나타났다.

태령 18주를 넘어서 격막 내의 조혈 작용이 활발하였다 (Fig. 8). 이들은 골수세포(myelocyte) 계열과 적아세포로 이루어지는데 대부분이 골수세포 계열이었다. 이런 현상은 태생 중기에는 약간 활발해지나 태생 말기로 가면서 점차 줄어들었고 만삭이 되면 개인차는 있지만 거의 없어졌다. 출생 후의 증례에서도 나타나는 경우가 있었는데 그 경도는 출생 전에 비해 아주 경미하였다.

## 4. 기 타

Mesoblastic hematopoiesis가 끝나는 시기는 원시 적혈구(primitive erythrocyte)가 더 이상 나타나지 않는 때로 결정했는데 이것은 태령 11주 정도였다. 골수조혈(myeloid hematopoiesis)이 시작하는 것은 연골 형태

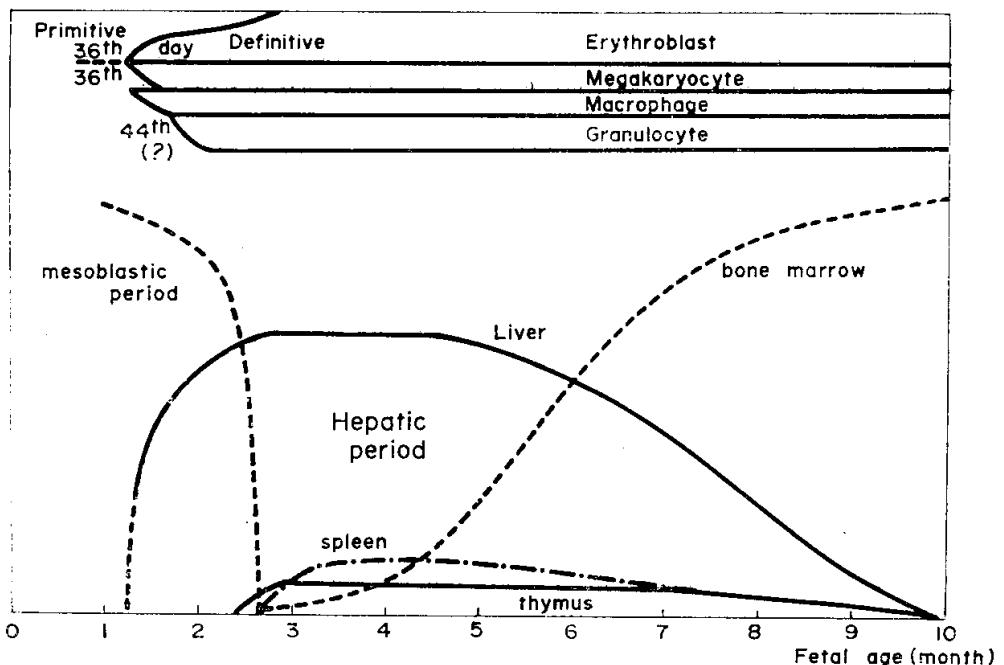


Fig. 9. The stages of hematopoiesis in the developing embryo and fetus indicating the time of appearance and the comparative participation of the chief centers.

로 있던 골격에서 연골 흡수가 일어나고 혈구아세포(hemocytoblast)가 처음 나타나는 시기로 결정했는데 11주의 쇄골(clavicle)이 여기에 해당되었으며 그 정도는 경미했다.

이 외에도 태령 8주 중반 태아의 맥락총(choroid plexus)과 악하선(submandibular gland)부근에서 전적 아세포(pronormoblast)의 집단이 나타나 이 부분의 간엽세포들도 조혈작용이 있는 것으로 생각되었다.

이상 골수의 조혈작용에 대한 경시적 관찰을 종합하면 Fig. 9와 같다. 즉 11주에 mesoblastic hematopoiesis에 의한 원시적 혈구들이 급속히 사라지면서 골수에서 서서히 조혈작용이 시작되었으며 간에서는 배령 36일경에 조혈이 시작되어 태생 증기에 대부분의 혈구를 만들어내는 것 같았다. 각 혈구가 처음 나타나는 시기는 그림에 나타난 바와 같다.

## 고 찰

태아의 골수의 조혈에서 가장 큰 특징은 조혈 세포 대부분이 적혈구 계열이라는 점이다. 골수 조혈에서는 적아세포, 골수세포, 팀프구 계열이 거의 동등한 비로 나타난다고 하나 간에서는 적아세포가 대부분을 차지

하였다. 이것은 모체 내에서의 태아가 면역, 방어 기전보다는 영양, 산소 공급을 필요로 하는데 대해 합목적적이라고 볼 수 있었다.

골수의 조혈을 일으키는 세포가 어디에서 오는가에 대한 것은 확실치 않으나 Thomas(1964) 등은 간의 조혈세포 기원에 대해 다음과 같이 요약했다.

'간의 조혈세포의 기원에 대해 첫째, 간재(hepatic trabeculae)를 침투한 간세포(stem cell)로부터 나온다는 설, 둘째 배아의 기원(extraembryonic source)으로부터 온 원시세포(primitive cell)가 영양이 풍부한 간세포 주위에서 자란다는 설, 셋째, 유동성 내매엽(sinusoidal endoderm)이 혈구아세포(hemocytoblast)로 된다는 설 등이 있었다. 그 후 Von Kostaneki(1892)는 간실질과 혈구 생성과는 관계가 없음을 강조하면서 두번째 설을 지지했고 Sorenson(1960)도 토끼 태아에서 간재세포(hepatic trabecular cell)와 적아세포(erythroblast)와는 관계가 없음을 관찰했다.

근래 Metcalf(1977), Kelemen(1979) 등에 의하면 태아 조혈은 난황낭의 간세포(stem cell)가 적당한 미세환경(microenvironment)으로 이주(migration)하여 집락화(colonization) 함으로써 혈구가 생성된다고 하였다(Fig. 10). Fontebuoni 등(1978)은 태생 쥐 간의 장기 배양(organ culture)과 cell suspension을 이용한 실

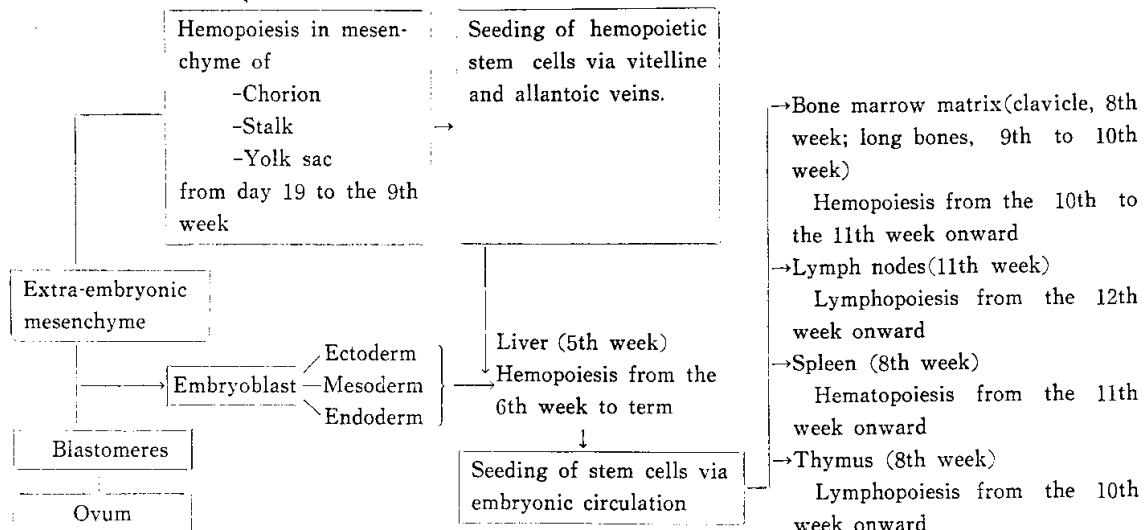


Fig. 10. The development of intraembryonic hematopoiesis. (Modified from Keleman et al., 1979)

혈에서 erythropoietin이 적당한 환경 하에서는 적혈구 분화를 증가시킨다는 것과 간의 경우 호르몬 작용이 일어나기 위해서는 실질과 구조적 요인이 중요하다는 것을 밝혀 '적당한 미세환경'에 대해 정보를 제공하고 있으나 그 확실한 구성요건에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 출생 후 곧수의 조혈을 일으키는 병증 대표적인 agnogenic myeloid metaplasia에서는 myelostimulatory factor가 있어 전신의 간엽조직(mesenchymal tissue)에 존재하는 다潛재성 간세포(multipotent stem cell)를 자극할 수 있고, 이 때문에 병이 악화됨에 따라 거의 전신에서 조혈이 일어난다고 생각되고 있다. 이 병에서는 또 곧수의 조혈이 일어나는 장기 사이에도 서열이 있다. 이런 기전을 출생 전에 적용할 수 있다면 태아의 신체 전부는 조혈 가능성을 가지게 되고 어떤 '자극 인자'가 있어 조혈을 자주 하게 되면 이 '인자'에 신호도가 높은 것부터 활발한 조혈이 일어날 것임을 추측할 수 있다. 실제 배아에서 악하선 부근 등 특별한 장기가 아닌 곳에서도 조혈 중심(hematopoietic focus)이 나타났으며, 태아에서 간 이외에는 조혈이 별로 왕성치 않는 것은 간과 곧수에서의 조혈로도 충분히 필요를 충족시키고 있기 때문이라고 볼 수 있겠다. 태아 간에서 erythropoietin이 생성되는 이미 알려졌으나 그 정확한 작용기 전을 알 수 없으나 leukopoietin이나 제 3의 factor 등도 생각해 볼 수 있어 이 부분에 대한 연구가 진행된다면 태아조혈의 기전이 보다 명백해 질 것이다.

배령 7주 중반에 비장에 나타난 혈구들에 대해서 혈류에 의한 것이라고 생각한 이유는 성숙 혈구에 비해

전구세포(precursor)가 거의 없으며, 간에서 만들어진 혈구가 이미 혈류를 따라 이동중이었으며 주의 장기에 도 같은 형태의 세포들이 많았고 혈구가 하나씩 들어 있어서 모세관 정도의 혈관에 들어있다고 보였기 때문이다. 태령 10주 비장에 있어서도 비슷한 이유로 자체 조혈 작용은 부정되었다. 여기서 주의할 점은, 생후 정상인에서는 망상적 혈구(reticulocyte)만이 조혈 기관 밖으로 나올 수 있는데 비해 배아와 초기 태아에서는 유핵 적혈구(배부분이 상아세포)도 많이 혈류에 나오는 것인데 그 의의와 혈류 내에서 유핵 적혈구의 작용에 대해서는 화학적인 검증이 있어야 할 것이다.

Wolf(1983)등은 태아 비장에 대해 면역조직학적 및 세포화학적인 방법을 사용해 조혈작용을 관찰하고 태아 비장은 조혈 장기가 아니라는 결론을 내리면서 그 이유로서 분열 세포 집단(dividing cell pool)이 없고, 성숙 전단계의 세포들이 존재하는 것이 아니라 상아세포(normoblast)나 후기 골수세포들이 나타나 순환 혈액과 거의 같은 양상을 나타내며 이들이 집단(colony)을 이루는 것이 아니라 한개씩 떨어져 통(sinus)이나 삭(cord) 두 군데 모두에서 나타난다는 점들을 들었다. 그들의 이론에 의하면 비장에서 나타나는 미성숙 혈구들은 단지 비장에 걸려든(trapped) 것이라고 한다. 그러나 그들은 '조혈 장기(hematopoietic organ)'의 표현에서 '조혈'을 적혈구, 백혈구, 거핵구 단을 이르는 말로, 즉 myelopoiesis와 같은 말로 사용하여 림프구나 단핵구(monocyte)는 제외시켰었다. 형태학적 관찰만으로는 림프구 생성(lymphopoiesis)을 확신할 수 없기 때문에 저자들의 경우도 림프구는 제외시켰었다. 또한

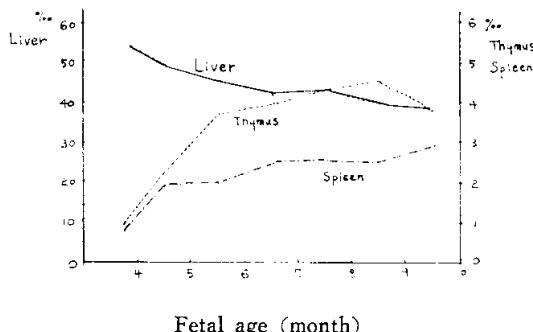


Fig. 11. Average of the relative weights of the liver, spleen and thymus

Wolf(1983) 등도 48례 중 3례에서 상아세포보다 더 어린 천구세포(precursor)들을 보았다고 하고 저자들이 관찰한 바로도 혈관 내 뿐만 아니라 혈관 밖에서도 전적 아세포의 집단(colony)을 볼 수 있었으므로 일단 비장에 조혈 가능성은 있는 것으로 보여진다. 이런 경우 'not a hematopoietic organ'이라기 보다는 Kelemen(1980) 등이 표현한 대로 'not a significant organ of hematopoiesis'라는 것이 훨씬 적당할 것 같았다.

체중에 대한 장기의 상대적 무게 변화는 Fig. 11과 같았다. 비장의 상대 무게 증가는 보통 장기 발달과 비슷한 것 같고 혼선의 무게 증가는 면역 방어 기전의 중요성 때문으로 보이며 간의 상대 무게 감소는 조혈 작용의 쇠퇴 때문으로 생각된다. 성인에서는 대개 3%를 차지하는 간이 태령 3내지 4개월에는 5%이상을 차지하고 있었고, Thomas와 Yoffey(1962)에 따르면 3개월에서 5개월에 이르는 동안 간 내 유핵세포 등 혈구가 거의 절반을 차지한다고 하기 때문이다.

혼선에 있어서 혈관 주위 결체 조직에서 조혈 작용이 활발하게 일어난 것은 혈류를 따라 흐르는 '자극인자'의 존재 가능성을 느끼게 해주는 것이었다. 혼선 격막의 구조를 완전히 파악한다면 왜 과립 백혈구 계열이 적혈구 보다 많이 생기는지 또 조혈에서의 세포 세포 상호관계(cell-cell interaction)가 어떤 것인지 보다 잘 알 수 있으리라고 생각된다.

전체의 관찰에서 방법의 제약 때문에 확실한 결과를 얻지 못한 것도 많았다. 실험 동물이라면 각 장기에서 혈액을 다채거한 후(예를 들면 식염수로 씻어낸다든지 해서) 장기의 실질만으로 정말 그 장기 자체에서 얼마나 조혈이 일어나는지를 볼 수 있었을 것이다. 또한 태령도 정확하게 알 수 있고 각 연령마다 빠짐이 없이 관찰할 수 있었을 것이다.

신선한 혈액을 얻을 수 있는 표본이라면 순환 혈액과의 비교로 좀더 좋은 관찰을 할 수 있었을 것이다.

이는 오랜 시간에 걸친 전향적인(prospective) 노력이 필요하다고 생각되었다.

이번 관찰에 쓰인 염색은 조직에 대한 것이므로 H-E 염색을 할 수 밖에 없어 혈구 각각에 대한 형태 관찰에 어려운 점이 많았다. 특히 림프구의 경우는 림프구 자체의 미성숙구와 성숙구의 구분은 물론 염색이 확실치 않은 경우는 남아세포와의 구분이 힘든 경우도 있었다. Wolf(1983) 등이 말한 바대로 혈미경 하의 형태 관찰에만 의존하지 않는 보다 새로운 기술의 도입이 필요하다고 생각되었다.

## 결 롬

태생 초기에는 주로 배아의 조혈(extraembryonic hematopoiesis)로서 보통 적혈구보다 큰 조기의 원시 적혈구(primitive erythrocyte=megalocyte)가 생겨나는데 이 원시 적혈구는 11주까지 존재한다.

간은 태생 중기 혈구 생성의 중심이 되는데 대령 36일부터 조혈 작용을 볼 수 있었고 태생 중기 이후 점차 줄어 들어 출생시 거의 없어진다. 모든 종류의 혈구가 생기지만 대부분이 적혈구였다. 왕성한 조혈 활동은 태아에서 간의 상대적 무게가 큰 이유가 되는 듯했다.

비장은 모든 종류의 혈구가 보이기는 하나 림프구를 제외하면 조혈기능이 경미하여 전체 조혈에의 큰 기여는 없는 듯했다.

혼선은 12주 이후에 조혈 활동을 볼 수 있는데 소엽 내에서는 주요 림프구가 생기고 격막 내에서 적혈구와 과립백혈구 생성이 상대적으로 많은 듯이 보였으나 전체 조혈에의 기여도는 크지 않은 듯했다.

골수내 조혈은 대령 11주에 쇄골(clavicle)에서부터 나타나기 시작했다.

## —ABSTRACT—

Morphological observation on the extra-medullary hematopoiesis of human fetuses

Chang In Suh and Je G. Chi

Department of Pathology, College of Medicine,  
Seoul National University

To investigate the extent and temporal regression of extramedullary hemopoiesis during fetal life, morphological observations on fetal liver, spleen, and

thymus were made.

Normal human embryos and fetuses were collected and proved to be normal after autopsy. The embryos were serially sectioned. Their age ranged from 4 weeks to 42 weeks of gestations. To compare the findings in postnatal life 6 cases of normal newborn infants were also studied.

In early embryos only primitive red cells originated from extraembryonic source could be seen, but on the 36th day of gestation definitive red cell could first be seen. The liver appeared to be the major organ of hematopoietic activity from late embryo through mid-fetal period. In the 36th day embryo, macrophages and erythroblast series started to appear and hematopoiesis reached full level of activity from the 11th to 20th week. Thereafter the hematopoiesis decreased gradually to disappear completely by the time of birth. In the liver the most hematopoietic cell were erythroblastic series and the liver was the major source of hematopoiesis during fetal period. And it was thought to be responsible for the fact that the relative weight of liver of fetus was greater than that of adult.

In spleen hematopoietic activity appeared first in the 12th week of gestation. However, the degree of erythropoiesis was minimal in the spleen, and the lymphopoiesis was significantly greater than erythropoietic activity. Therefore it seemed that the spleen plays a minor role in hematopoiesis during fetal period.

In thymus lymphocyte appeared first in the 10th week of gestation. Both erythropoiesis and granulocytopenia were present in the interlobular septa of the thymus. However, the degree of hematopoiesis in general was rather small.

Intramedullary hematopoiesis began first in the clavicle at the 11th week of gestation.

## REFERENCES

- Crosby W.H.; *Hematopoiesis in the human spleen*. *Arch. Intern Med.*, 143:1321-1322, 1983.
- Fontebuoni A., Howard D. and Stohlman F. Jr.; *Fetal hemopoietic tissue differentiation and response to erythropoietin stimulation in an in Vitro culture system*. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 158: 201-205, 1978.
- Gilmour J.R.; *Normal haemopoiesis in intrauterine and neonatal life*. *J. Pathol. Bacteriol.*, 52:25-54, 1941.
- Kelemen E., Calvo W., Fliedner TM; *Atlas of human hematopoietic development*. New York; Springer-Verlag, 156-171, 1979.
- Kelemen E. and Janossa M.; *Macrophages are the first differentiated blood cells formed in human embryonic liver*. *Exp. Hematol.*, 8:966-1000, 1980 quoted by Osaki F.A., Naiman J.L. Kyriazis A.A. and Esterly J.R.; *Development of lymphoid tissues in the human embryo and early fetus*. *Arch. Pathol.*, 90:348, 1970.
- McCulloch E.A.; *Stem cells in normal and leukemic hemopoiesis (Henry Straffon lecture, 1982)* *Blood*, 62:1-13, 1983.
- Osaki F.A. and Naiman J.L.; *Hematologic problems in the newborn*. 3th ed. pp. 1-6. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1982.
- Rineart J. J., Zanjani E. D., Nomdedeu B. et al.; *Cell-Cell interaction in Erythropoiesis*. *J. Clin. Invest.*, 62:979-986, 1978.
- Sharkis, S. J., Luk G. D., Collector M. I. et al.; *Regulation of hematopoiesis II; The role of polyamine inhibition on helper or suppressor influence of the thymus*. *Blood*, 61:604-607, 1983.
- Shaver R. W. and Clore F. C.; *Extramedullary hematopoiesis in Myeloid Metaplasia*. *Amer. J. Roent.*, 137:874-876, 1981.
- Thomas D. B. and Yoffey J. M.; *Human foetal hematopoiesis, II. Hepatic haematopoiesis in the human foetus*. *Brit. J. Hemat.*, 10:193-197, 1964.
- Torok-Storb B., Martin P.J. and Hensen J. A.; *Regulation of in Vitro erythropoiesis by normal T cell; Evidence for the T-cell subsets with opposing function*. *Blood*, 58:171-174, 1981.
- Williams N. et al.; *The origin, development and regulation of megakaryocytes*. *Br. J. Haematol.*, 52: 173-180, 1982.
- Wintrobe M. M.; *Clinical Hematology*. 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 1981. pp. 1-7.
- Wolf B. C., Luevano E. and Neiman R. S.; *Evidence to suggest that the human fetal spleen is not a hematopoietic organ*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 80:140-144, 1983.

### LEGENDS FOR PLATES

- Fig. 1.** The liver of 36 day embryo(ESR 13). Definitive erythroblast series appear for the first time between the hepatic cell nests. There is also a megakaryocyte(arrow). In the central vein (CV) and hepatic sinusoids primitive erythroblasts are noted. H&E,  $\times 400$
- Fig. 2.** The liver of 10 week fetus(ESR 14). There are many hematopoietic cells between hepatic cell cords around central vein(CV). H&E,  $\times 200$
- Fig. 3.** The liver of 12 week fetus(S 82-1194). Very active hematopoiesis is seen. At this stage hematopoietic elements dominate over the hepatic cell plates. H&E,  $\times 200$
- Fig. 4.** The liver of 27week fetus(RCM 328). A widened portal tract(arrow) is studded with many maturing hematopoietic cells. Immature blood cells are seen mostly in the sinusoids. H&E,  $\times 200$
- Fig. 5.** The liver of 16 week fetus(RCM 76). In the perivascular mesenchymal tissue of portal tract, in addition to many diffusely scattered hematopoietic cells, there is a focus of erythropoiesis(arrow). H&E,  $\times 200$
- Fig. 6.** The splenic premodium of 44 day embryo(RCM 448). Nucleated erythroblasts and lymphocytes are present without showing clusters. H&E,  $\times 200$
- Fig. 7.** The thymic medulla of a 32 week fetus. (RCM 96) In addition to lymphocytes, a few eosinophils (arrow) are scattered in the medulla. H&E,  $\times 1,000$
- Fig. 8.** The thymus of an 18 week fetus(RCM 77). In the interlobular septum (arrow)there are many hematopoietic cells, particularly those of granulopoietic series. H&E,  $\times 400$

