

# 사람 갑상선의 발생학적 관찰

—배아 및 태아 갑상선 100예 분석—

서울대학교 의과대학 병리학교실

서 은 회 · 박 성 희 · 지 제 근

## 서 론

사람의 갑상선은 발생시 가장 먼저 나타나는 내분비 기관으로서, 발생 3주째부터 볼 수 있다. 양쪽 인후낭(pharyngeal pouch)에서 기원하는 부갑상선이나 흉선과는 달리 인후의 정중선의 복측벽이 증식하여 비후되고, 이주(移住)를 거친 다음 분화해서 갑상선의 주된 부분을 형성한다<sup>1-3)</sup>. 한편 6주이후에 4번째 인후낭(pharyngeal pouch)에서 기원한 Ultimobranchial body라고도 불리는 lateral component가 합쳐져서 완전한 갑상선을 이루는데 여기서 기원한 세포는 후에 calcitonin을 분비하는 C-cell이 된다고 알려져 있다<sup>4)</sup>.

갑상선의 발생에 대해서는 20세기 초부터 주로 미국의 Carnegie 연구소가 중심이 되어 연구가 진행되어 왔고<sup>5)</sup> 산발적으로 동물의 갑상선을 재료로 사용한 연구가 행해졌는데 lateral thyroid와 median thyroid component와의 관계에 대부분 연구가 집중되었다. 그러나 사람에 있어서, 발생초기의 배아부터 만삭의 태아에 이르기까지의 계통적인 관찰을 한 문헌은 부족한 상태이고, 국내에서는 Streeter의 "developmental horizon"개념에 따라 배아를 기술한 증례 보고들에서 간혹 갑상선에 관한 관찰을 볼 수 있을 따름이다<sup>6-12)</sup>.

저자들은 사람의 배아 및 태아에서 갑상선 발달과정의 자세한 형태학적 관찰을 통해, 연령에 따른 발생의 추이를 이해하고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

본 관찰에 사용된 재료는 연속 절편이 시행된 4주에서 10주까지의 배아 및 초기의 태아 20예와 서울대학교 의과대학 병리학교실에 등록된 정상 한국인 태아예

중 14주부터 42주에 이르는 80예로 총 100예의 갑상선을 조직학적으로 관찰하였다(Table 1). 연속 절편이 시행된 20예의 배아에서는 거의 전예에서 갑상선의 전체가 4  $\mu$ m 두께로 연속적으로 절편되어 기준점(reference point)을 방안지에서 일정한 간격으로 매 절편마다 이어감으로써 그 원래 모양을 재구성할 수 있었다(Fig. 1). 배령 14주부터 42주까지의 태아는 1개 내지 2개의 절편을 얻었고 이중 26예는 무게를 재고 파우얼을 따로 포매하여 관찰하였다. 여기에는 중요한 선천 기형이 동반된 예는 포함하지 않았으나, 자가용해가 되었어도 분엽화 및 주위의 부갑상선이나 흉선과의 관계를 알 수 있었던 예는 포함시켰다. 이들은 정둔장(crown-rump length)에 따라 배령 및 태령을 정하였고 이에 의해 조직학적 관찰을 정리하였다. 관찰은 모두 hematoxylin 및 eosin 중복 염색을 하여 광학 현미경으로 검경하였다.

주로 관찰한 내용은 크게 갑상선 자체의 구조와 주위와의 관계로 나누고, 갑상선의 구조는 1) 세포의 형태 및 배열 2) 여포의 형성 3) 교질 형성 4) 분엽화를

Table 1. Materials used in this study

Gestational age(weeks)	No. of case
~ 4	1
5~ 8	12
9~14	10
18~22	14
23~27	24
28~32	22
33~37	10
38~41	9
Total	100

접 수: 1985년 3월 26일

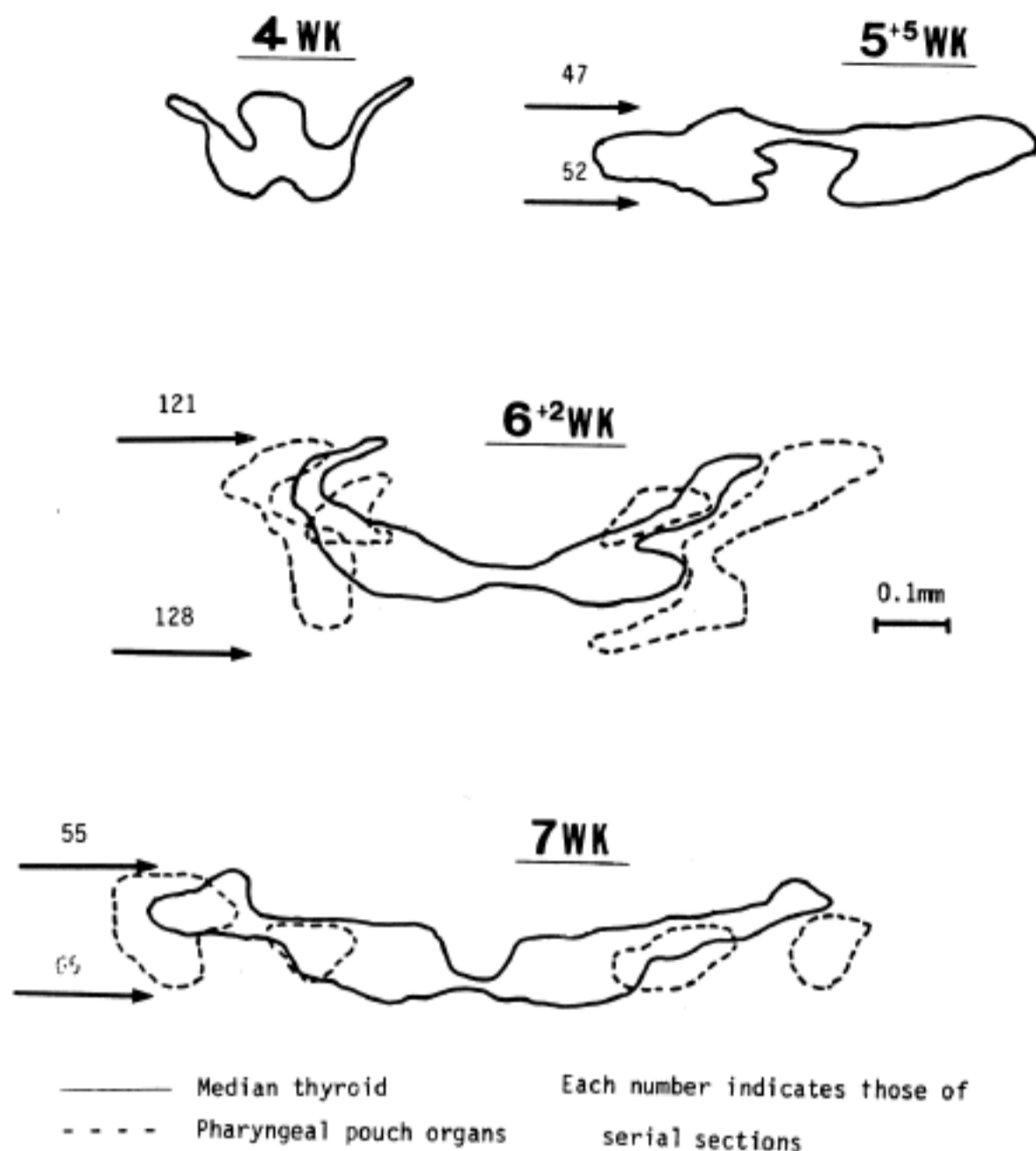


FIG. 1. Schematic reconstruction of thyroid tissue.

중점적으로 보았고, 주위와의 관계에서는 definite thyroid가 형성되기 이전, 즉 8주 이전의 초기단계에서는 위치, lateral thyroid(ultimobranchial body), 부갑상선 및 흉선과의 관계를 보았고, 그 이후에는 갑상선내에 부갑상선, 흉선이 같이 보이는지의 여부를 검토하였다.

갑상선 홀몬 생성능을 처음 갖게되는 시기를 확인하기 위하여 6주부터 10주까지의 배아 및 초기태아의 갑상선 조직을 PAP(peroxidase-antiperoxidase complex)와 antithyroglobulin antibody를 이용한 면역화학염색을 시행하였으며 방법은 Dako 회사의 기술 내용에 의거하였다.

### 관찰 결과

연속절편이 시행된 20예의 배아에서 조직학적 재구

축을 시행한 결과 갑상선 전체의 윤곽과 크기를 알 수 있었고 인후낭기관(pharyngeal pouch organ)들이 median thyroid component에 합쳐지는 과정을 볼 수 있었다.

배령 4주에는 단지 복측 정중선의 인후벽이 비후되었을뿐 고유한 형태의 갑상선은 찾을 수 없었고, 구성된 세포는 전형적인 인후의 내배엽 세포들이었다.

배령 5주에는 정중선의 인후벽에서는 분리되어 경동맥 앞쪽에서 이를 둘러싸는 뒤집힌 Y형의 구조를 보였으나 전체적으로는 구형에 가까웠고 크기는 약 0.2×0.1×0.1 mm였다. 이때 인후낭 기관(pharyngeal pouch organ)들은 찾을 수 없었다. 배령 6주에는 양쪽엽(lobe)의 발달이 현저하여 중간에 협부(isthmus)로 연결되는 양상이었고, 인후와의 연결은 더욱 희미해졌으며, 맹공으로 부터 경부로 이주하는 도중으로써 pedicle을 이루고 있었다. 크기는 좌우의 장축이 0.6~

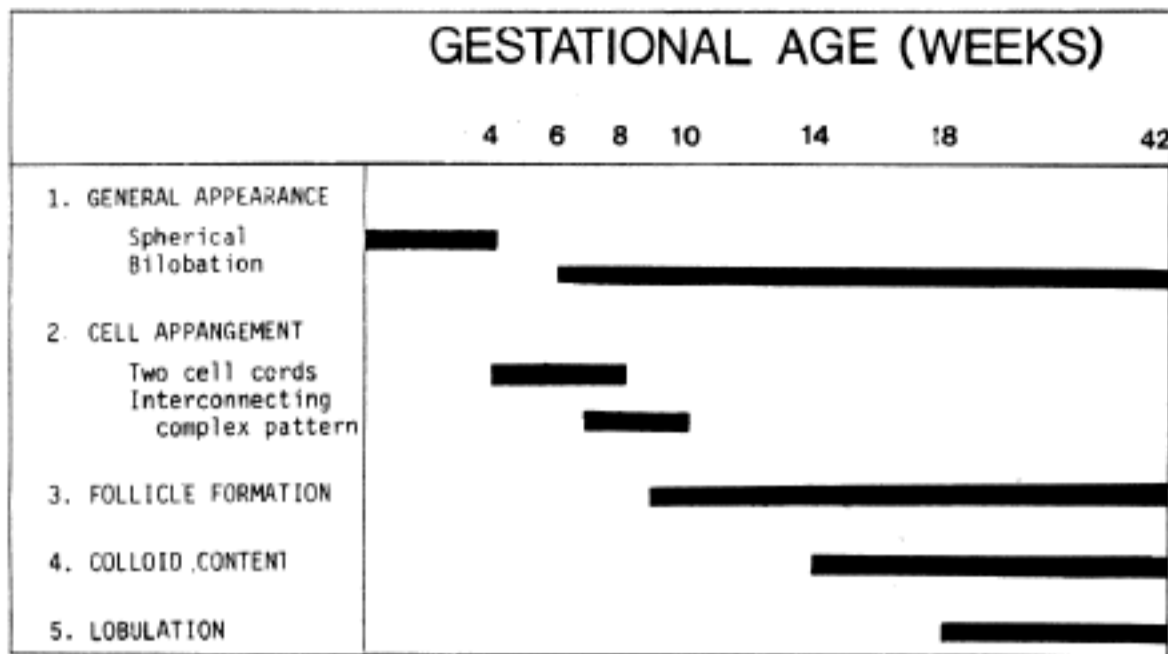


Fig. 2. Maturation of thyroid structure.

0.8 mm 였고, 세포는 핵이 크고 수포성(vesicular)이 있으며 두세포로 구성된 cord, sheet 나 ribbon 을 형성하였다. 7주에는 lateral component 가 median component 에 합쳐지고 있고 개개의 세포는 섬세한 핵질 및 풍부한 호산성의 세포질을 가지고 역시 두세포의 세포삭(cell cord)를 이루고 있다. 8주에는 이들이 갑상선 연골을 둘러싸는 동시에 앞쪽으로는 두 부분으로 나뉘어진 원시적인 흉선이 보였다. 세포들은 세포삭을 이루기도 하고 서로 연결되어 뒤편키기도 하며 수포성의 핵이 주로 기저부에 위치하여 세포삭내에 clear zone 을 만들어 소강(lacuna)을 만들기는 하지만 여포는 보이지 않고 혈관이 풍부한 간질의 증식이 현저하게 보였다. 9주에는 실질과 간질이 모두 증가하여 전체적인 크기가 커졌으며 부분적으로, 내강을 갖는 원시적인 여포가 보이기 시작했다.

antithyroglobulin antibody 를 이용한 면역화학염색 결과 66일된 태아에서부터 갑상선 여포가 양성반응을 보임으로서 약 10주째의 태아에서부터 갑상선호르몬 생성능을 가지는 것으로 생각되었다(plate 19, 20).

10주에는 원시적인 여포, solid nest 및 여러개의 뒤편키 세포삭들이 동시에 보이고 있으며 간질내의 혈관 증식이 매우 현저했다. 개개의 세포들은 10주이전과 마찬가지로 섬세한 핵질 및 풍부한 호산성의 세포질을 보였다. 14주에는 전체 크기가 더욱 커졌으며 불완전하게 분엽화가 이루어졌고, 이제 갑상선 전체가 작은 여포들로 이루어졌으며 교질을 가지는 여포가 나타나기 시작했다. 여포의 크기는 50  $\mu$ m 이하의 작은 것들만이 모여 있고 교질은 불규칙하게 들어 있기도 하고

없기도 하였고 배엽세포들은 핵이 수포성이고 세포질의 경계는 불규칙하여 마치 갑상선 유두암종의 세포들을 연상케 하는 형태였다.

태형 14주 이후에는 주로 양적인 차이에 의해 변화되는 양상이었는데 18주에는 섬유성 중격에 의한 분엽화가 뚜렷해졌고 21주에는 큰 여포가 주로 표면쪽에 보이고 가운데에는 작은 크기의 여포가 밀집되어 있었다.

24주에는 표면과 가운데 부분 모두에서 큰 여포가 고르게 분포되었고 28주 이후는 교질의 형성이 더욱 현저해졌고 변연부 공포화(marginal scalloping)을 보이는 예들도 있었다. 34주경 이후에는 거의 성인의 그것과 같은 구조를 보여주었다(Fig. 2).

한편 14주 이후의 갑상선 80예중 20%인 16예에서 부갑상선이 같이 보였고 11%인 9예에서 흉선이 합입되어 있었다.

pyramidal lobe 이나 lingual thyroid 등은 전 배에서 하나도 관찰되지 않았다. 무게를 잴 수 있었던 18주에서 40주까지의 태아 26예를 보면 0.2g 부터 1.2g 으로 태형에 따라 대개 증가하는 추세였으나 개인차가 심해 직접적인 연관이 있는 것 같지는 않았다.

## 고 안

본 연구에서 저자들은 연령별로 형태학적인 관찰을 통해 갑상선 발생의 흐름을 이해하고자 하였다.

사용된 자료들은 4주에서 42주에 이르기까지 비교적 고르게 분포되어 있었는데 단지 12, 13주 및 15, 16, 17

주의 태아가 포함되지 않았다. 이는 이 시기에는 태아의 크기가 연속 절편을 만들기는 너무 크고, 부검을 할 경우는 너무 작아 갑상선을 박리하기가 어렵기 때문이었다. 이 시기가 갑상선 발달에 매우 중요한 때이므로 이들 연령의 재료가 없었던 것은 매우 유감된 일이나, 14주와 18주의 재료로서 그 중간단계들을 추정할 수 있었다.

또한 이들을 연령별로 발달 단계를 정리하는데 있어서 개인차가 문제가 되겠으나, 발생 초기의 배아 및 20주 이하의 태아에 있어서는 비교적 일정한 변화를 보였고 그 이후에야 심한 개인차를 나타냈다. 한편 한 개체 내에서도 부위에 따라 발달정도가 다른 경우가 있었는데, 이들은 변화가 모두 점차적으로 나타나므로 각 단계의 중간과정으로서 이해가 된다.

각 단계의 중요한 형태학적 지침으로서 양엽화, 세포의 배열 및 형태, 여포 형성, 교질 생산, 분엽화 등을 들었는 바, 이들은 증식의 방향성이나 호르몬 분비 등의 기능적인 의미, 간질의 발달 정도등 갑상선의 성숙 과정에 있어 중요한 지표로 생각되기 때문이다.<sup>1,2)</sup>

경중선의 인후의 복측벽이 증식과 이주를 함으로서 갑상선의 주된 부분을 형성하는데 처음에는 구형을 이루다가, 6주경부터는 곧 양엽화되는 것은 방향성을 제시하는 인자가 작용하리라 추측된다<sup>3)</sup>. 어떤 기전으로 해서 뒷쪽의 맹공으로부터 최종 위치까지 이주를 하게 되는지는 알려져 있지 않지만, 이도 역시 증식과 이주의 방향을 유도하는 인자가 관여하리라 생각된다<sup>4)</sup>. 발생초기의 배아에 있어서 인후낭 발생초기의 배아의 인후낭 기관(pharyngeal pouch organ)인 부갑상선, 흉선 및 lateral thyroid는 계속 밀접한 관계를 가지고 나타났고, 부갑상선 및 lateral component는 갑상선에 합쳐지기도 했는데, 세포학적으로는 이들을 구별하기가 매우 힘들었고 조직학적 재구축에 의해 그 위치로서 짐작할 수 있을 따름이었다. 흉선은 상의측으로부터 하내측으로 모여드는 구조로서 출생후 이들이 만나서 하나로 되는 것이 이해가 되었다. 또 단면에서는 경동맥을 중심으로 항상 갑상선과 마주보는 위치에 있어 흉선을 구별할 수 있었다. 세포학적으로 이들 세 구조가 같은 것은 모두 인후낭의 내배엽 기원이므로 설명이 된다.

lateral component는 이주 이후에는 거의 median component와 섞여 구분이 안되었고 동물에서 출생 후 현저하게 나타난다고 기술된 interfollicular cell 혹은 macrothyrocyte 등<sup>12)</sup>도 찾을 수 없어 이들이 indifferant tissue로서 이식(implant)된 곳에 따라 분화된

다는 설을 뒷받침한다<sup>14)</sup>.

한편 후기의 태아에서 부갑상선이나 흉선등이 갑상선에 파묻혀 있는 것은 이러한 태생기의 발달과정으로서 잘 설명될 수 있다.

여포의 형성은 9주에 처음 관찰되었는데, 이때도 갑상선의 대부분은 뒤엇킨 세포삭들로 구성되었고, 12, 13째주의 표본이 빠져 있어 문제가 있지만 14주에서야 11주에는 없던 교질 형성이 보였다. 이때 thyroglobulin 합성이 시작된 것으로 생각되는데 125 I-iodide 3 H-leucine을 이용한 in vitro study<sup>15)</sup>에 의하면 9~10주경에는 저분자량의 non-iodinted protein을 합성했고 11주경에는 17~19 S thyroglobulin을 합성했다 한다. 이때의 여포세포와 그 이전의 비성숙 단계의 세포의 전자 현미경적 차이점은 RER과 golgi vesicle, apical vesicle 및 dense material로 채워진 세포내 내장등을 기술하고 있다.

본 연구에서 면역화학적 염색결과 thyroglobulin 형성이 태령 약 10주에서부터 시작되는 데 이는 형태학적으로 갑상선조직이 원시내장을 형성하는 시기와 동일하며 또한 Olin 등(1970)이 보고한 생화학적 연구결과와도 일치하는 것으로 생각되었다.

발달 중기의 태아에 있어서 여포 세포는 어른에 비해 매우 크고 수포성(vesicular)의 핵을 가져 갑상선 유두암종의 세포와 유사하였는데 실제 이들 세포간에 연관이 있는지는 흥미있는 연구 과제로 생각된다.

단순히 광학 현미경적인 형태학적 관찰만으로는 그 기능적인 측면까지를 포괄한 발달과정을 알기 힘들므로, 앞으로 생화학적인 연구, 세포화학적인 연구 및 전자 현미경적인 연구등을 병행하는 것이 바람직하리라 기대된다.

## 요 약

한국인 배아 및 태아중 4주에서 42주까지의 100예를 대상으로 정둔장에 의해 배령 및 태령을 분류하여 각 연령별로 갑상선 및 주위조직을 관찰하여 다음의 결론을 얻었다.

- 1) 갑상선 발달의 최초의 변화는 4째주에 median pharyngeal wall의 구형의 비후로 나타났다.
- 2) 태생 제 6주에는 양엽으로 분화되고 맹공(foramen cecum)에서 경부로의 이주과정에 있었다. 처음에는 two cell cord를 이루다가 태생 제 7주경부터는 좀더 복잡해져 뒤엇킨 양상을 보였다.
- 3) 태생 제 9주에 처음 여포형성이 관찰되었으며 적

어도 제14주에 교질을 가진 여포가 처음 보였다. 한편 태생 제18주 이후에는 분엽화가 뚜렷해 졌다.

4) 태생 제24주 이후에는 큰 여포의 분포가 고르게 나타났고 34주경 이후에는 거의 어른과 동일한 소견을 보였다.

5) 항 thyroglobulin 항체(Antithyroglobulin antibody)를 이용한 PAP 염색결과 갑상선호르몬 생성능은 태령 약 10주부터 시작되었다.

### REFERENCES

- 1) Langmann J: *Medical embryology. The Williams and Wilkins Baltimore, 1981, p280*
- 2) Moore KL: *The developing human. Saunders Philadelphia, 1981, p193*
- 3) Arey LB: *Developmental anatomy. 7th ed. Saunders, Philadelphia and London, 1965, p 241*
- 4) Godwin ML: *Complex N in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to interfollicular cells in the postnatal thyroid gland. Am J Anat 60(2):299, 1936*
- 5) Weller, GL: *Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man, Carnegie Inst. Wash Publ 493 Contrib Embriol 24:93, 1933*
- 6) 지제근, 최미령, 이해경 : 배아(Streeter 연령군 XIV)의 I예. 서울의대학술지 24:329, 1983
- 7) 지제근, 김순배 : 배아(Streeter 연령군 XVIII)의 I예. 서울의대학술지 22:551, 1981
- 8) 지제근, 이광열 : 배아(Streeter 연령군 XVIII)의 I예. 서울의대학술지 25:100, 1984
- 9) 지제근, 박영석 : 배아(Streeter 연령군 XXVII)의 I예. 서울의대학술지 24:422, 1983
- 10) 지제근, 윤아영 : 배아(Streeter 연령군 XXIII)의 I예. 서울의대학술지 25:261, 1983
- 11) 지제근, 이종달 : 배아(Streeter 연령군 XII)의 I예. 서울의대학술지 21:307, 1980
- 12) 지제근, 송영기 : 배아(Streeter 연령군 XVII)의 I예. 서울의대학술지 22:302, 1981
- 13) Pearse AGE, Carnevalheira AF: *Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. Nature, 214:929, 1967*
- 14) Boyd JD: *Development of the thyroid and para-*

*thyroid glands and the thymus. Ann Roy Coll Surg Eng 7:455, 1950*

- 15) Olin P, Ekho R, Almqvist S: *Biosynthesis of thyroglobulin related to the ultrastructure of the human fetal thyroid gland. Endocrinol 87: 1000, 1970*

=Abstract=

### Histological Observations on Human Thyroids

—100 cases analysis of embryos and fetuses—

Eun Hee Suh, M.D., Seong Hoe Park, M.D.  
and Je Geun Chi, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine  
Seoul National University

To evaluate the morphogenesis of the human thyroid, a histologic study was made based on 100 normal thyroids of human embryos and fetuses ranging in age from 4 to 42 weeks of gestation. The embryos were serially sectioned and fetuses were examined as an individual organ.

Following observations were made:

- 1) The first sign of thyroid primordium was the spherical proliferation of median ventral pharyngeal wall at the 4th week of development.
- 2) At the 6th week of gestation, the thyroid differentiated into two lobes that were connected by an isthmus, and was on the way of migration to the definite position from the foramen cecum.
- 3) The developing thyroid consisted of two cell cords, solid nests or interconnecting complex pattern until 14th week of gestation, when the entire portion of thyroid was replaced by follicles of variable size.
- 4) At the 9th week, the first follicle was recognizable at the periphery of the gland.
- 5) At the 14th week, follicles were partly filled with faintly eosinophilic colloid.
- 6) After the 18th week of gestation, lobulation of the thyroid parenchyme was a prominent feature.
- 7) After the 24th week, large follicles with rich colloid content are distributed through both supe-

rficial and deep portions. And after the 34th week, maturation reached the general pattern of adult thyroid.

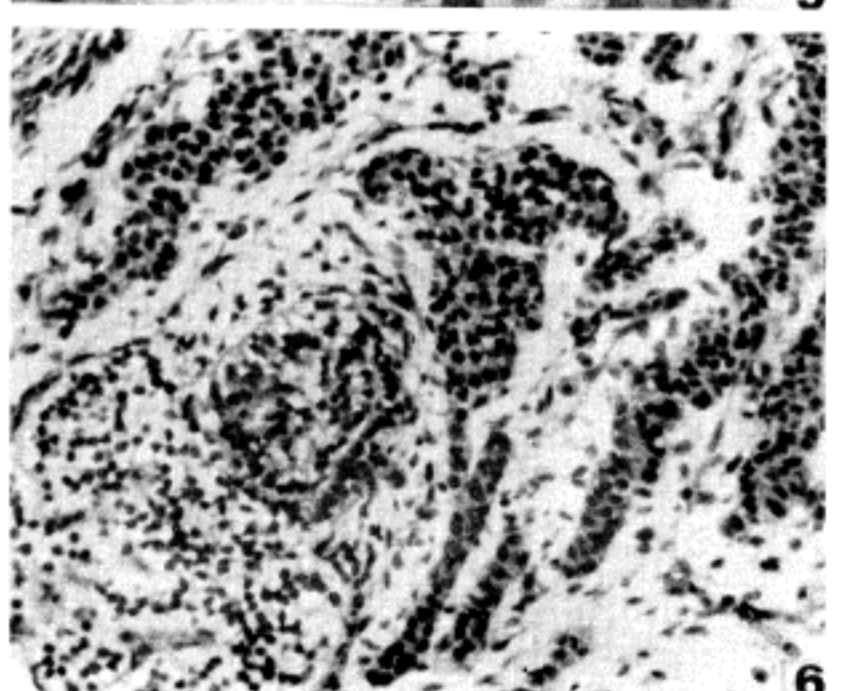
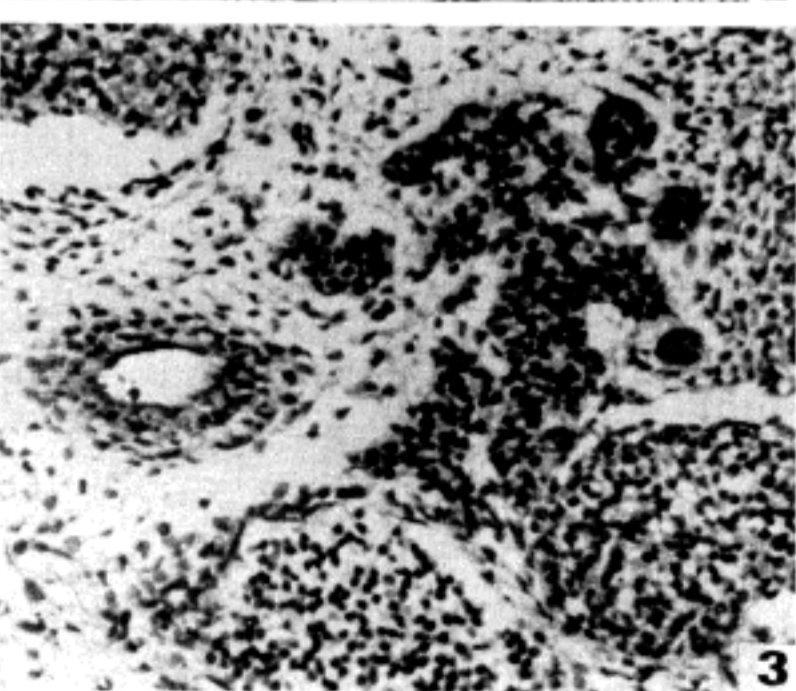
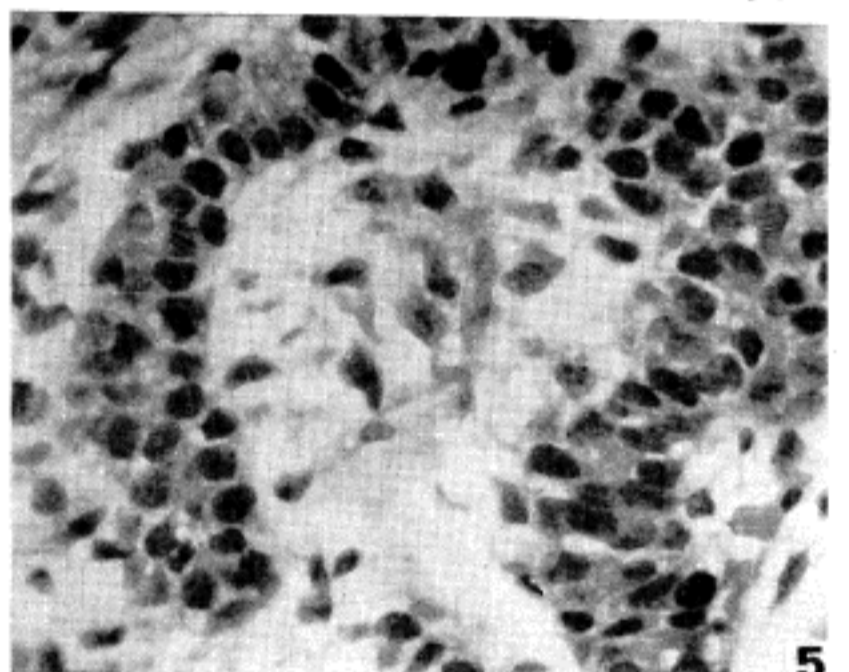
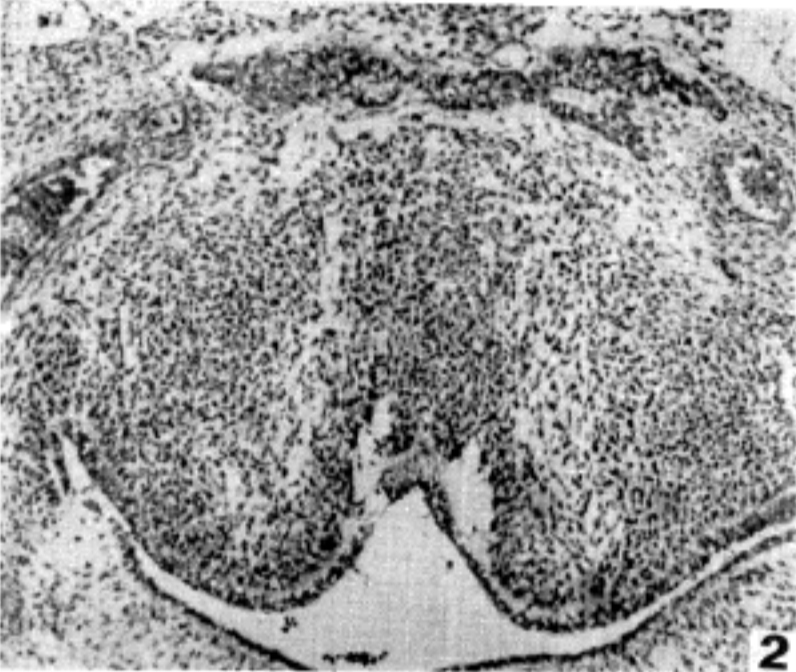
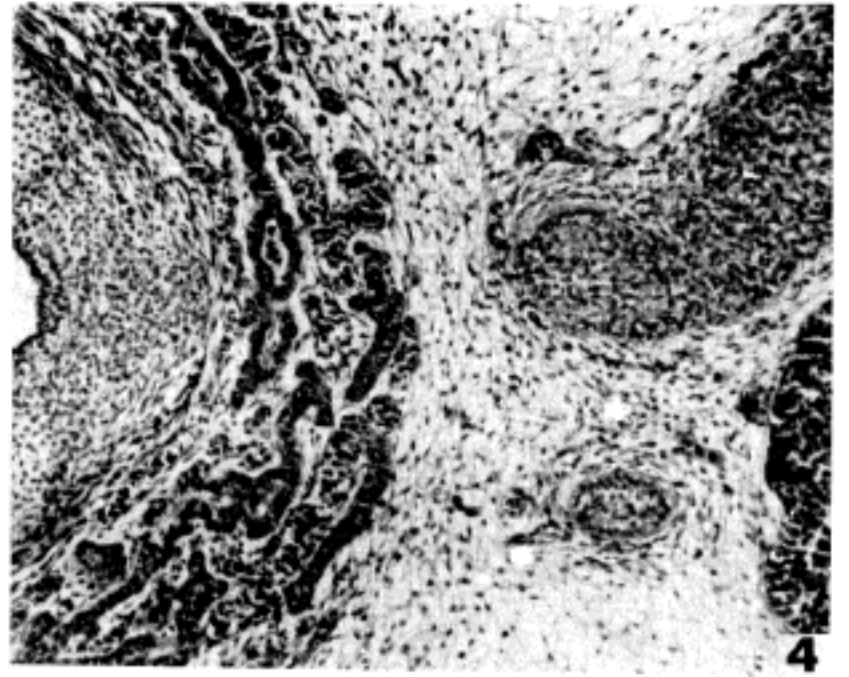
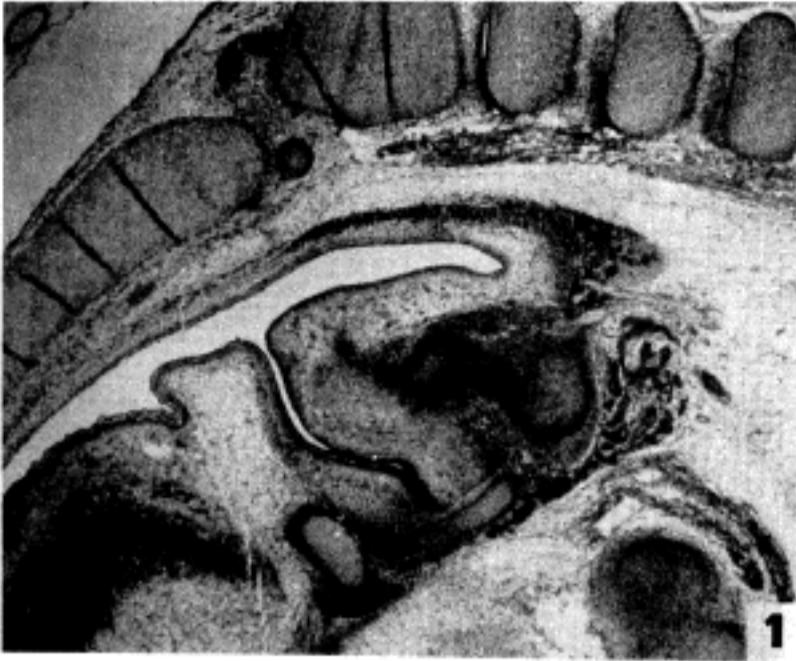
was confirmed by PAP method, was first recognized at the 10th week of gestation.

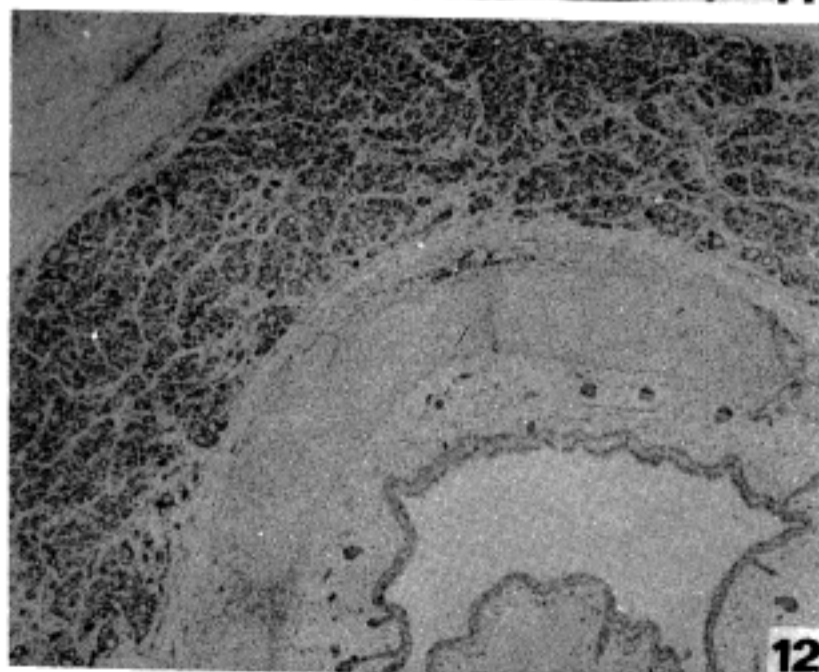
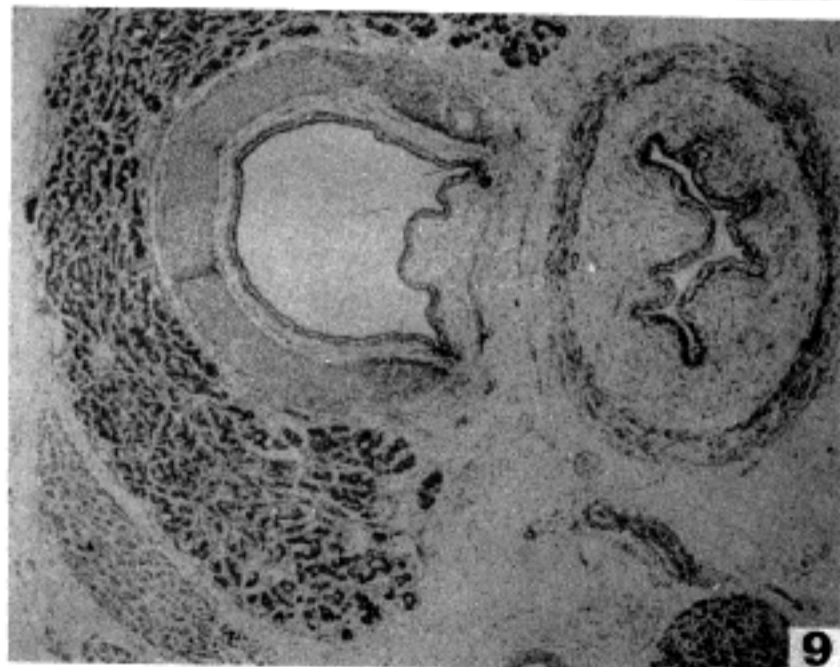
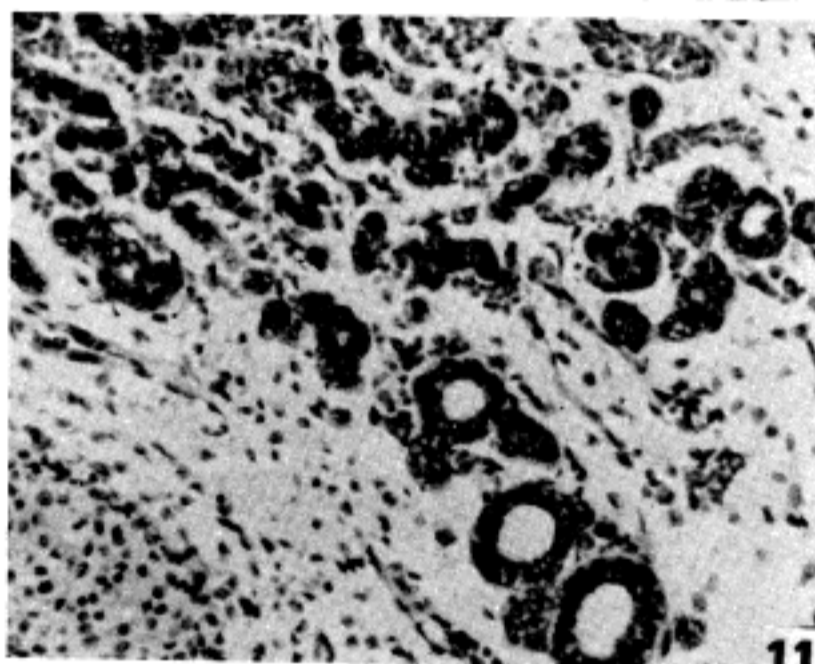
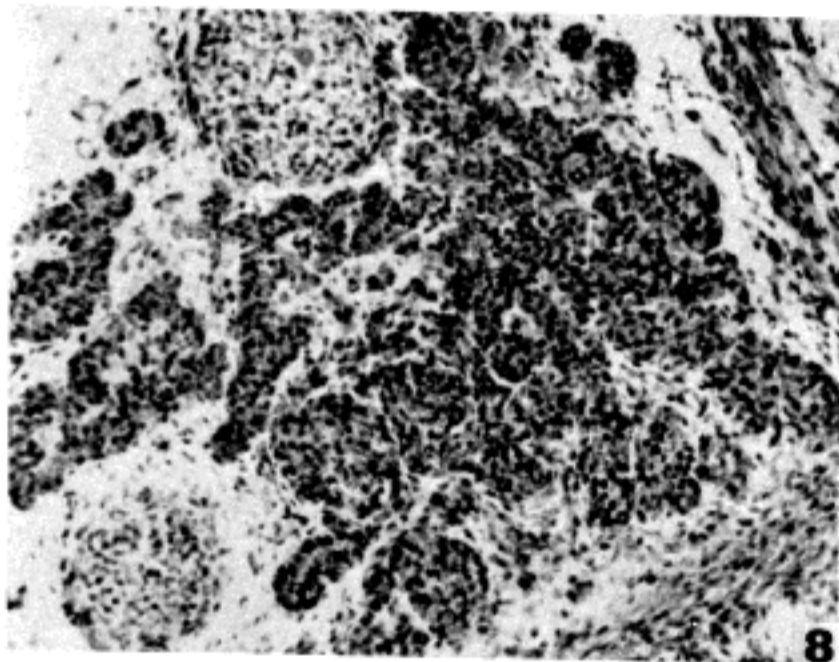
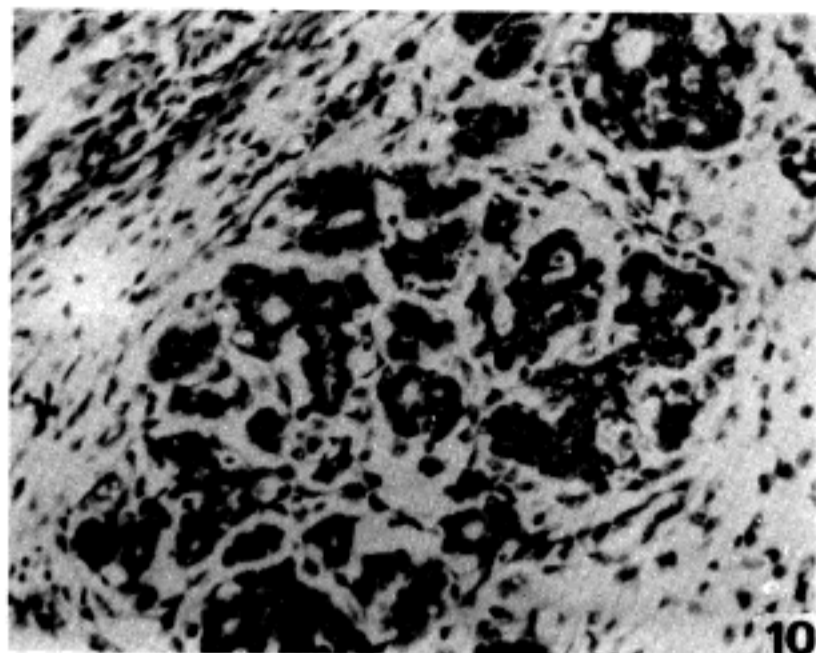
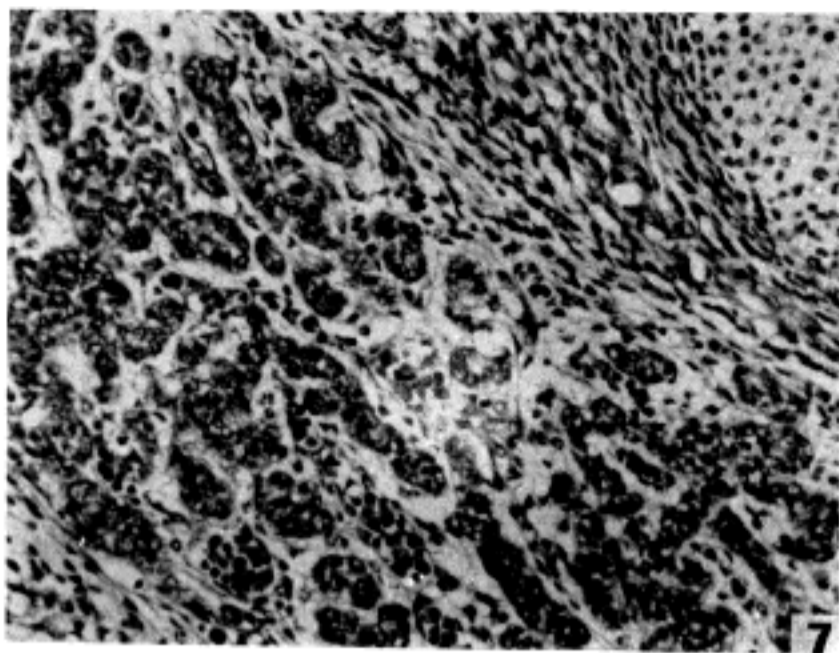
8) The ability of thyroglobulin synthesis which

**Key Words:** Development of thyroid.

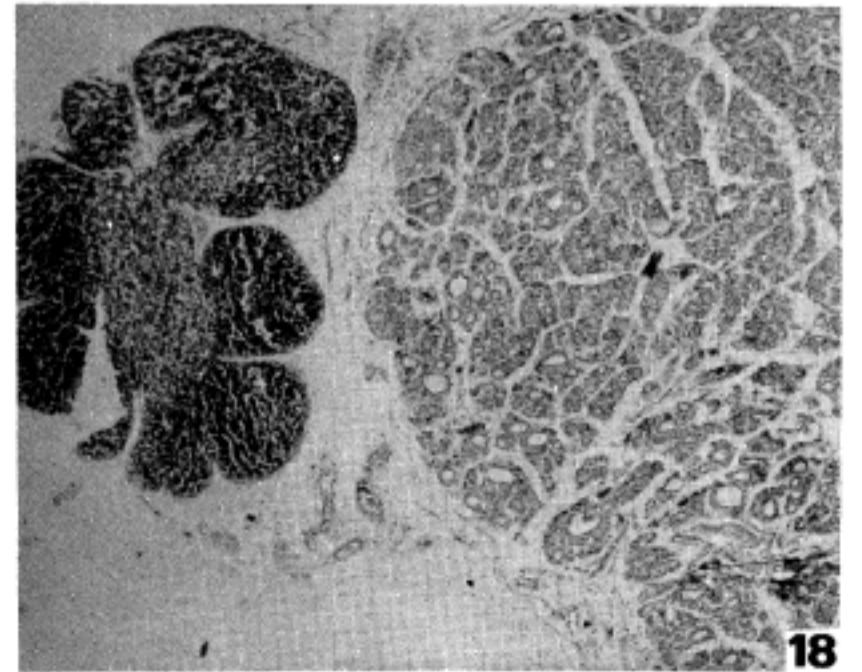
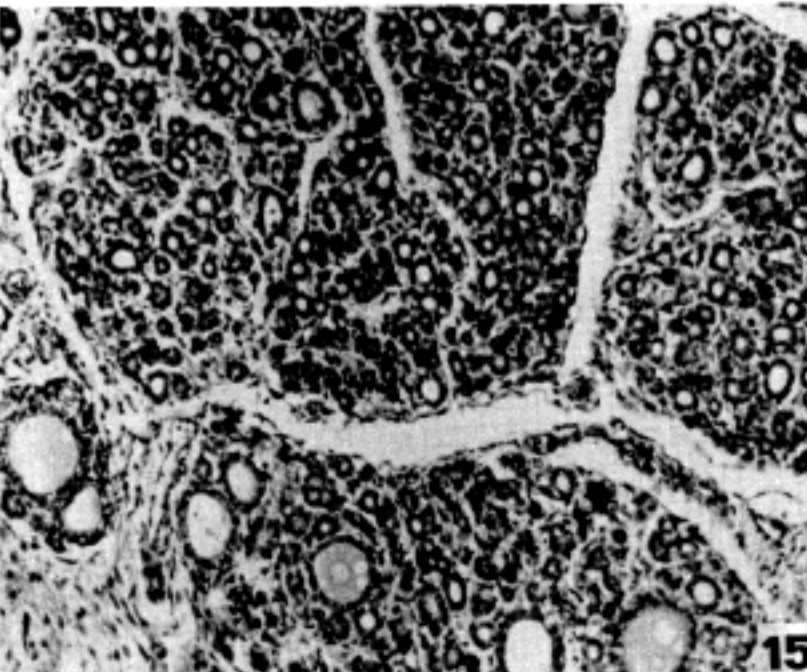
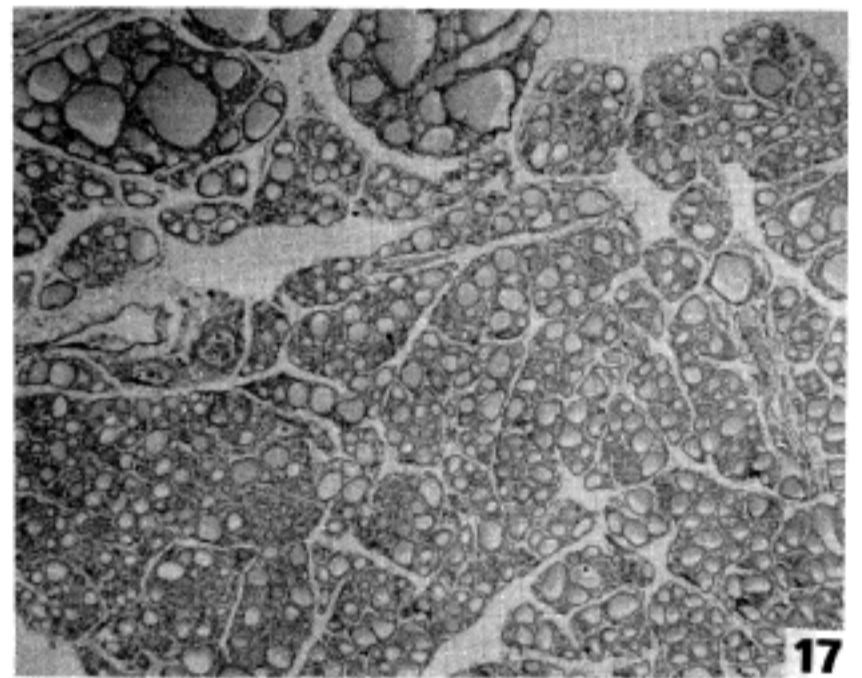
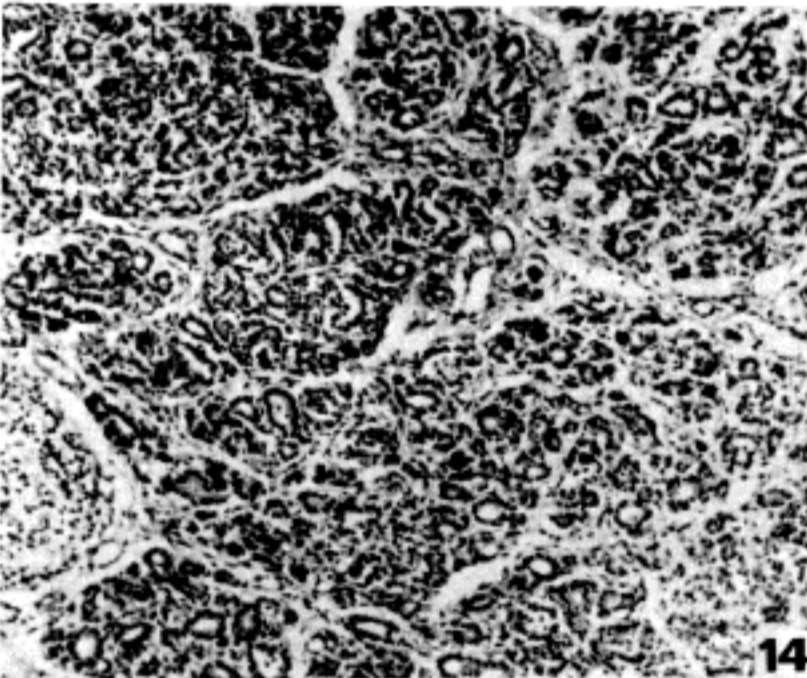
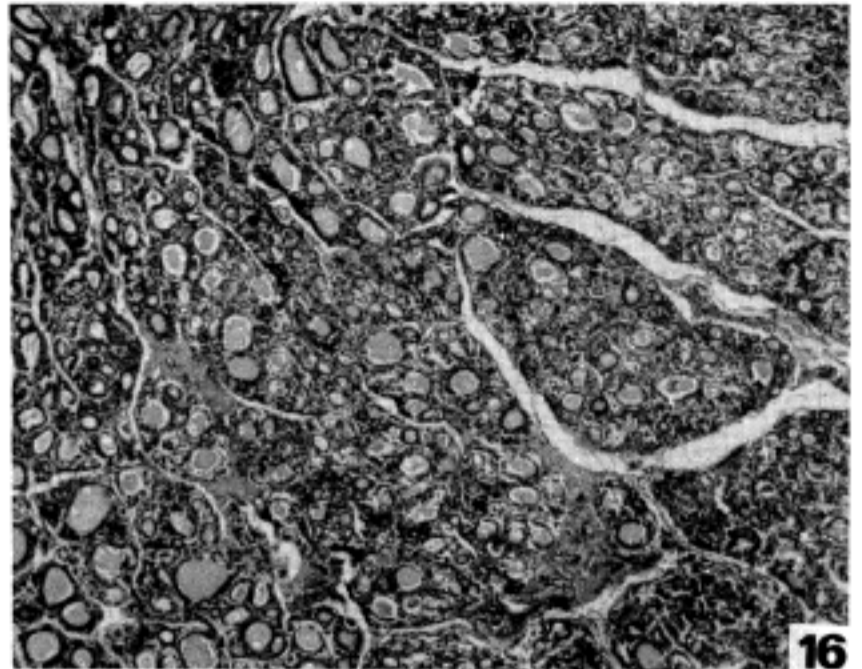
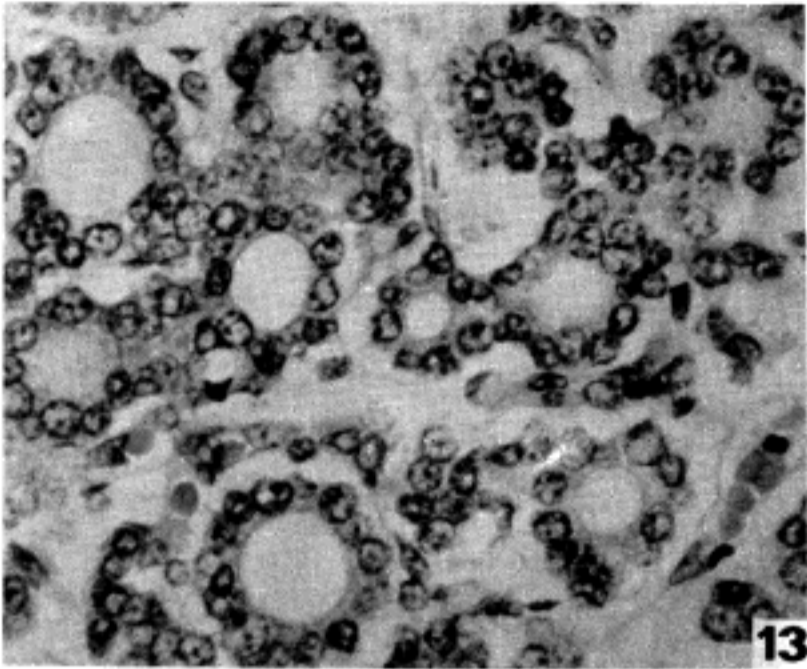
### Legends for Plates

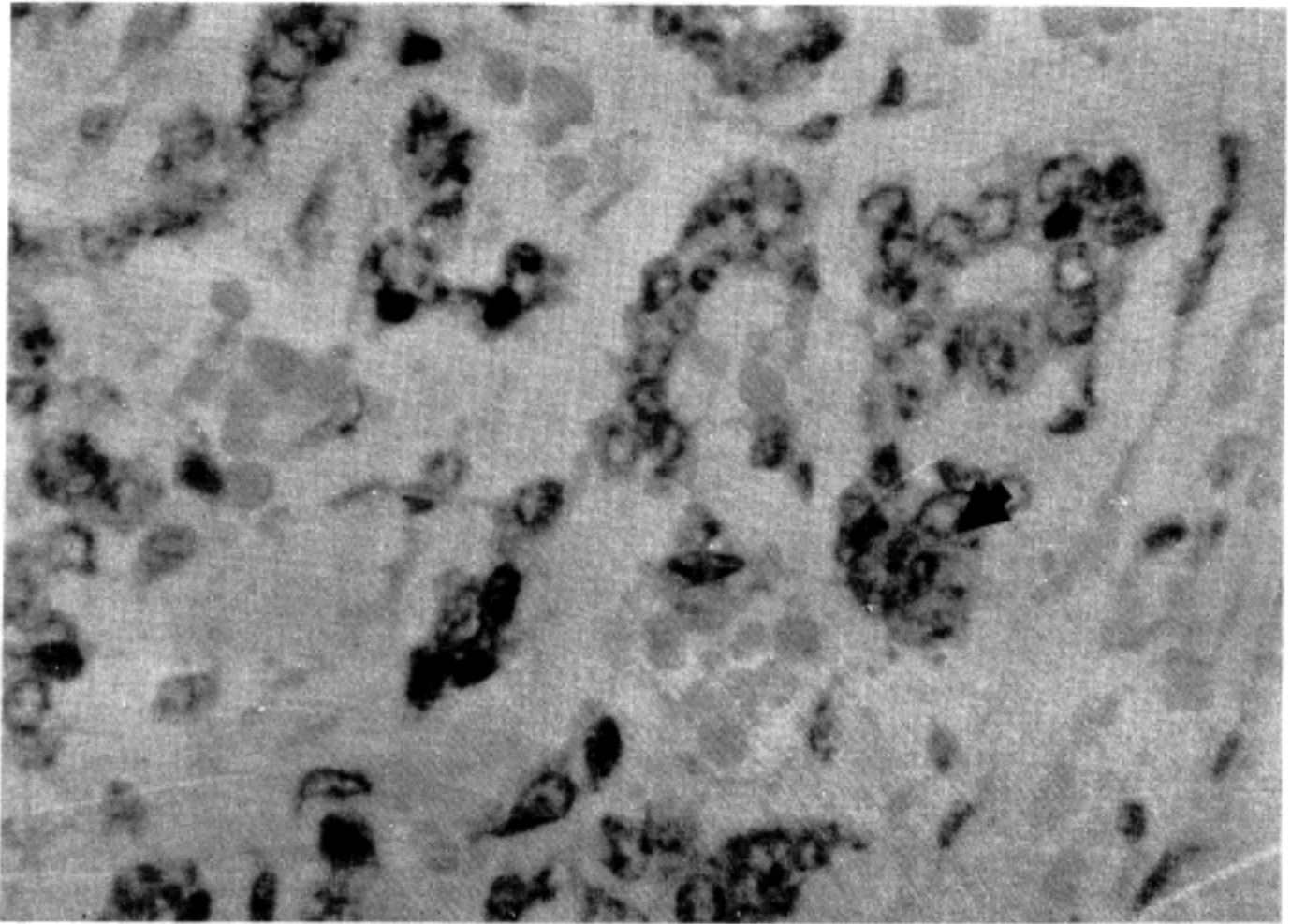
- Plate 1.** 6th week embryo, sagittal section. The thyroid tissue is on the way to the anterior neck from the foramen cecum. (H&E,  $\times 40$ )
- Plate 2.** 6th week embryo, transverse section. The thyroid becomes bilobed and is connected by isthmus. Two vessels are seen bilaterally. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 3.** 6th week embryo, sagittal section. Three round pharyngeal pouch organs surround the thyroid, at the 4, 6 & 11 o'clock direction. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 4.** 7th week embryo, sagittal section. The lateral thyroid is located between the parathyroid with clear cytoplasm and the median component which show two cell cords or ribbon shaped arrangement. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 5.** 7th week embryo, sagittal section. Individual cell has nucleus with fine chromatin and abundant eosinophilic cytoplasm. (H&E,  $\times 400$ )
- Plate 6.** 8th week embryo, transverse section. Paired thymic tissue is seen at the anterior to the thyroid. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 7.** 8th week embryo, transverse section. The thyroid shows more complex arrangement such as cords, ribbons of their interconnecting pattern. Occasional lacunae are seen but are devoid of follicles with central lumen. The amount of stroma is increased and becomes rich in vascularity. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 8.** 8th week embryo, sagittal section. Two parathyroids with clear cytoplasm are demonstrated at the left upper and lower poles. Lateral thyroid is no more discernible. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 9.** 9th week fetus, transverse section. The amount of both parenchyma and stroma is increased. (H&E,  $\times 40$ )
- Plate 10.** 9th week fetus, transverse section. The primitive follicles without colloid start to appear for the first time. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 11.** 10th week fetus, transverse section. Various structures are intermingled such as follicles with central lumina, two cell cords, and interconnecting complex trabeculae. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 12.** 14th week fetus, transverse section. Entire thyroid consists of small follicles with incomplete lobulation. (H&E,  $\times 40$ )
- Plate 13.** 14th week fetus, transverse section. Some follicles contain faintly eosinophilic material suggesting colloid. Follicular epithelial cells have vesicular nuclei which resemble those of papillary carcinoma of the thyroid. (H&E,  $\times 200$ )
- Plate 14.** 18th week fetus. Lobulation by fibrous connective tissue septa becomes prominent. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 15.** 21st week fetus. Large follicles measuring about  $25\mu\text{m}$  in diameter are located peripherally & smaller ones are aggregated in central area of the thyroid. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 16.** 24th week fetus. Large follicles are evenly distributed both in the peripheral & central portions of the thyroid. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 17.** 34th week fetus. Thyroid structure is fully matured, showing features that are indistinguishable from adult thyroid. (H&E,  $\times 100$ )
- Plate 18.** 18th week fetus. Thymic tissue is simultaneously seen at the left side of the thyroid. (H&E,  $\times 40$ )



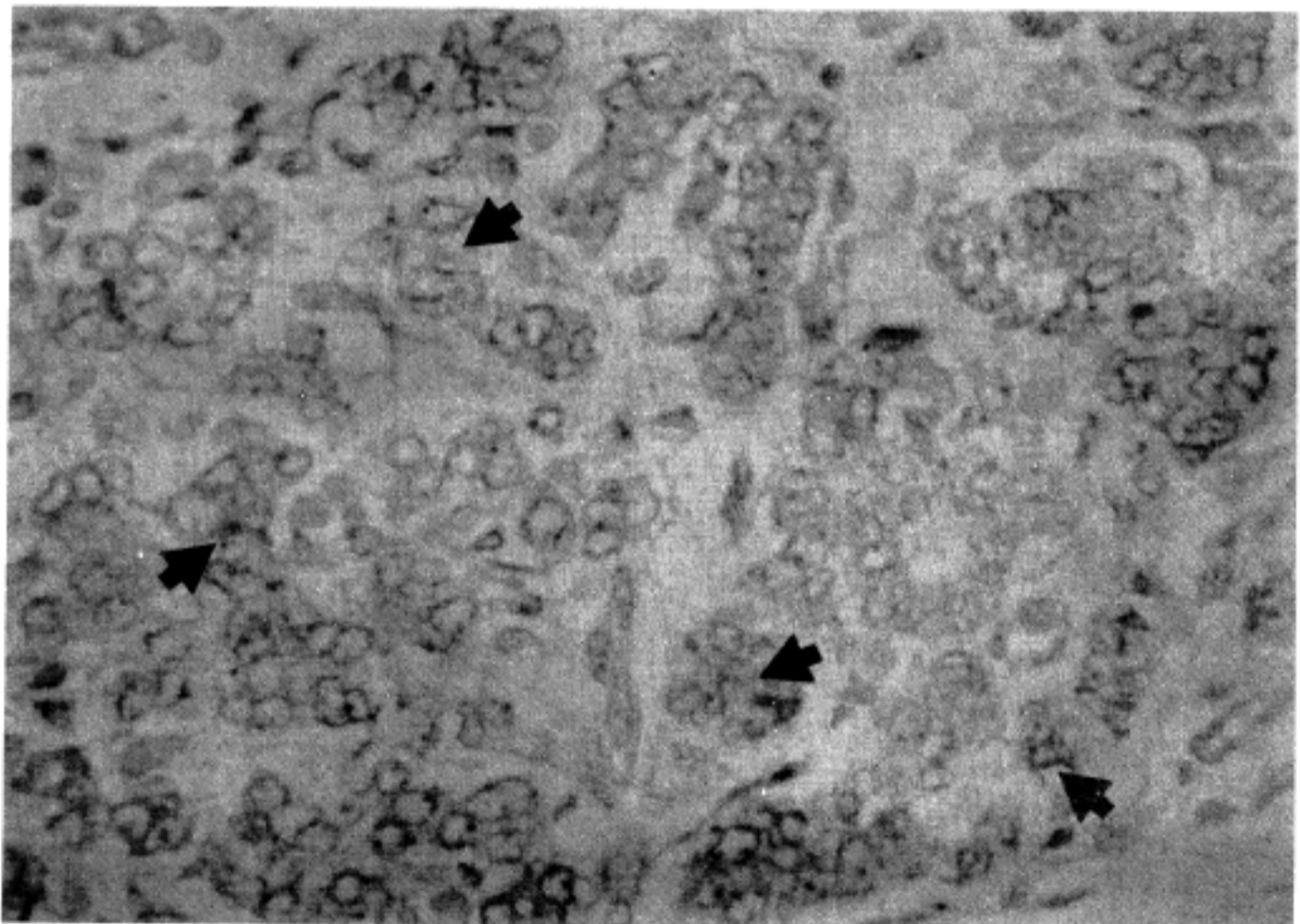








**Plate 19.** Positive stain for thyroglobulin in primitive thyrocytes at gestation period of 66 days. PAP (thyroglobulin),  $\times 400$



**Plate 20.** Positive reaction of thyrocytes at gestation period of 10th week. PAP (thyroglobulin),  $\times 400$ .