

구순구개열 태아의 비정상적인 상악골 성장형태에 대한 연구

김성민 · 김정환 · 김지혁 · 박영욱 · 이종호¹ · 이석근²

강릉대학교 치과대학 구강악안면외과학교실,
¹서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실, ²강릉대학교 치과대학 구강병리학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2007;33:238-246)

ABNORMAL GROWTH PATTERN OF HUMAN FETAL MAXILLA WITH CLEFT LIP AND PALATE

Soung Min Kim, Jung Hwan Kim, Ji Hyuck Kim, Young Wook Park, Jong Ho Lee¹, Suk Keun Lee²
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Kangnung National University, Gangneung,
¹Graduate School of Dentistry, Graduate School of Dentistry, Seoul National University, Seoul,
²Department of Oral Pathology, College of Dentistry, Kangnung National University, Gangneung, Korea

This study is aimed to elucidate the abnormal growth pattern of human fetal maxilla with cleft lip and palate (CLP). Total 71 fetal maxillae with CLP were obtained from aborted human fetuses. They were examined radiologically for the dimensional changes of maxillary trapezoid (MT) formed by maxillary primary growth centers (MxPGC)(Lee et al., 1992). In palatal radiogram of the CLP maxilla, the MT was traced by the anterior and posterior MxPGCs, and the dimensions of anterior and posterior maxillary widths, maxillary length, and MT length (MTL), and MT area were measured for evaluation of the basic growth pattern of the developing maxilla. The growth of anterior and posterior MxPGCs was severely retarded in the prenatal maxillae with CLPs, showing abnormal shape of MT. Cleft lip subjects without cleft palate also showed arrested growth of MT. Unilateral cleft lip-alveolar cleft or cleft palate (UCL-AC/CP) and bilateral cleft lip-alveolar cleft or cleft palate (BCL-AC/CP) showed enhanced abnormal MT pattern. The abnormality of MT was most marked in BCL-AC/CP. It was also observed that the craniofacial malformations other than CLPs produced abnormal MT. In conclusion, the MT growth of prenatal CLP maxilla was severely arrested and resulting in abnormal MT shape on the palatal radiogram. BCL-AC/CP showed more protruded nasal septum than other types of CLPs, while UCL-AC/CP showed severe deviation of the protruded nasal septum towards the non-cleft side. Cleft lip only subjects also showed the abnormal growth of MT. These data suggest that the MT is primarily involved in CLPs, and MT shape could be utilized as a sensitive indicator for the analysis of maxillary malformation in different types of CLPs.

Key words: Cleft lip and palate, Human fetus, Maxilla, Maxillary primary growth center (MxPGC), Maxillary trapezoid (MT)

I. 서 론

구순열을 동반하거나 또는 동반하지 않은 구개파열(이하 구순구개열)은 가장 흔한 선천성 기형 중의 하나로⁽¹⁾ 비록 구순구개열을 동반한 다양한 증후군이 알려져 있기는 해도 대부분의 구순구개열은 비증후군성 질환으로 발생되고 있다. 발생

원인으로는 다양한 원인을 가지는 다인성 (multifactorial) 질환으로 알려져 있으며 여러 다른 형태의 민족적 (ethnic)이거나 인종적 차이점이 보고되고 있다⁽²⁻⁹⁾.

구순구개열 환자의 악안면 형태의 형성 과정에 대해서는 다양하고 상반된 의견이 많았는데, 일반적으로는 구순열, 치조열 및 구개파열의 외과적 접근을 통한 봉합술은 치열 발육에 영향을 미치며 수직 및 수평적인 두개안면 성장을 방해한다고 알려져 왔다⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. 기본적으로 전두비둘기 (frontonasal process)의 하방 성장으로 내측 상악돌기들이 합쳐져서 구개를 포함한 상악골체를 형성하고, 상악돌기들은 구개치조골부 (palatoalveolar area)를 나누어서 삼각형의 전방분절 (triangular anterior segment)과 전상악골 및 두개의 측방 분절을 나누게 된다. 중안모부의 성장에서는 상악골, 비공, 비막 (nasal capsule) 및 두개 등을 포함

이 석 근

210-702 강원도 강릉시 지변동 123
강릉대학교 치과대학 구강병리학교실

Suk Keun Lee

Dept. of Oral Pathology, College of Dentistry, Kangnung National Univ.
123 Ji byeon-dong, Gangneung, 210-702, Korea
Tel: +82-33-640-2228 Fax: +82-33-642-6410
E-mail: sklee@kangnung.ac.kr

※ This work was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050547), and supported by Korea Research Foundation Grant (KRF-2005-013-E00036, KRF-2004-041-E00308).

하는 다양한 구조물의 복합적인 성장 형태가 중요하며, 이중 특히 상악골은 빠른 성장으로 태아 중기 및 말기에는 중앙모부의 주된 부분을 차지하게 된다. 그러나, 첫번째 인두궁 (first branchial arch)에서 유래한 상악골은 주변 안면골의 확장 양상과는 무관한 독특한 성장 형태를 나타내며 이중에서 상악골의 성장에 골화 중심 (ossification center)이 몇 개나 존재하는지에 대한 여러 선학들의 보고가 있어왔다.

일찍이 1949년 Woo 등이 상악 본체 (maxillary proper)는 하나의 골화중심에서 비롯되고 전상악골은 두 개의 골화중심에서 발생된다고 주장한 이후로, 1990년대 Kjaer는 상악골의 태생 전 성숙에 있어 골화양상이 일곱 단계로 나뉘어 보고한 바 있었다. 저자 등도 이전 보고에서 태아 정상 상악골의 수평 방사선 사진에서 두 쌍의 상악일차성장중심 (maxillary primary growth centers, MxPGCs)이 있으며 이 성장 중심에 의해 상악 사다리꼴 (maxillary trapezoid, 이하 MT)이라는 이름을 부칠 수 있는 상악골의 기본성장 형태를 확인한 바 있었다^{16,17)}. 본 연구에서는 이러한 기존의 연구에서 확인했던 정상적인 MT형태를 바탕으로 하여 구순구개열 태아의 상악골 성장 형태를 비교하여, 이들의 비정상적인 성장 형태를 분석하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

서울대학교 의과대학 병리학과의 선천성기형센터에서 총 71명의 구순열 또는 구순구개열을 지닌 사산 태아 (aborted fetus)로부터 상악골을 분리하였는데, 총 71례를 임신기 16주에서 40주까지 16주 (n=4), 18주 (n=3), 20주 (n=4), 21주 (n=1), 22주 (n=4), 24주 (n=5), 25주 (n=2), 26주 (n=2), 28주 (n=4), 29주 (n=2), 30주 (n=1), 31주 (n=3), 32주 (n=5), 33주 (n=1), 34주 (n=7), 35주 (n=4), 36주 (n=4), 38주 (n=3), 39주 (n=3), 40주 (n=9) 와 같이 각 주별로 구분하였다. 각각 태아의 임신기는 정수리-둔부 길이 (crown-rump length)와 산모의 최종 월경 (last menstruation)에 대한 기왕력을 바탕으로 추정하였다.

구순열 및 구순구개열 태아들은 다양하게 분류할 수 있었는데, 치조열이나 구개파열이 없는 편측성 구순열 (unilateral cleft lip)이 11례, 치조열이나 구개파열을 동반한 편측성 구순열이 14례, 치조열이나 구개파열이 없는 양측성 구순열 (bilateral cleft lip)이 10례, 치조열이나 구개파열을 동반한 양측성 구순열이 26례, 후방구개파열 (posterior cleft palate)이나 불완전 구개파열 (incomplete cleft palate)이 7례 및 정중부 구순구개열 (median cleft lip and palate)이 3례였다. 이러한 사산 태아들은 인위적 유산 (therapeutic abortion) 및 출생전 사망으로 얻은 것들로 서울대학교병원의 안전보호 프로그램의 승인 (Safety Program, CA 1979-1994)하에 얻어졌으며 조직병리학 및 방사선학적 방법으로 조심스럽게 부검을 시행하였다.

얻은 상악골은 구개면을 보기 위해 연조직 방사선 사진 (Faxitron [Hewlett Packard Co., USA], soft X-ray film [Fuji Co., Japan])을 촬영하여 각각을 트레이싱하였으며, 이전의 보고¹⁶⁾와 같이 필요한 계측점 (landmarks)을 측정하였으며 선형계측 (lin-

ear measurements)도 시행하였다. 계측점에서는 상악골의 전방 일차성장중심과 후방 일차성장중심이 중요한데, 전방 일차성장중심은 골소주들이 구개의 안쪽과 전상악의 전내방 및 관골의 외후방으로 방사상으로 퍼져나가는 것과 하방의 치조돌기에 의해 이루어지는 방사선불투과성 (radiopacity)이 큰 부위이며, 후방 상악성장중심은 방사상의 형태로 바깥으로 퍼져나가는 양상의 골소주가 이차 구개 증양부와 익돌간극의 후방쪽으로 향하면서 하방의 치조돌기와 만나는 역시 후방의 방사선불투과성이 큰 부위로 선택할 수 있다.

두 개의 전방 일차성장중심과 두 개의 후방 일차성장중심으로 불리는 이들 4개의 일차성장중심들은 상악골의 성장중심이 모인 사다리꼴 구조 (maxillary trapezoid, 이하 MT)를 형성하게 되는데, 전방 일차성장중심 사이의 거리를 전방상악폭경 (anterior maxillary width; 이하 AMW)이라 부르고, 후방 일차성장중심 사이의 거리는 후방상악폭경 (posterior maxillary width; 이하 PMW)으로 부르게 된다 (Fig. 1). 또한, 상악의 길이 (maxillary length; 이하 ML)는 후방 상악 폭경선의 직각좌표점에서부터 전상악부의 비중격의 전연인 전비극 (anterior nasal spine; ANS)까지의 거리로서 결정되며, 상악 사다리꼴 길이 (maxillary trapezoidal length; 이하 MTL)은 PMW의 중점에서부터 ML과 AMW 사이의 교차점까지의 거리로 결정된다.

측정오차를 줄이기 위해 명확한 계측점을 가진 증례들만을 선별하였으며, 한 명의 연구자가 서로 다른 시점에 세 번 측정 한 뒤 그 평균치를 선택하였다. 모든 측정치는 정량적으로 측정하였으며 Student's t-test를 이용하여 유의한 차이점이 있는지를 확인하였다. 또한, 실험대상들 사이에서의 반정량적인 차이 (semiquantitative difference)를 확인하고 각각의 측정값의 유의성을 결정하기 위해 Mann-Whitney U test를 이용하여 통계 처리하였으며 0.05% ($p < 0.05$)의 유의수준으로 검증하였다.

III. 결 과

본 연구에 사용된 모든 태아들은 Table 1과 같이 구순구개열 이외의 다른 기형을 동반하였으나 상악골을 제거한 모습에서 구순 및 구개의 갈라진 모습을 명확히 구분할 수 있었다. 특히 치조열이나 구개파열 이외에 구개부 방사선사진에서 전방 및 후방의 일차성장중심을 명확히 구분할 수 있었는데 정상적인 태아에서 관찰할 수 있었던 MT 모양 대신에 대부분 변형되어 비정상적인 MT 형태를 보였으며 서로 다른 구순구개열 종류에 따라 역시 다른 모습들로 관찰되었다 (Fig. 1, 2).

치조열이나 구개파열 없는 편측성 구순열 (UCL, n=11)

편측성 구순열만 발생한 경우는 모두 11례였는데 양막 증후군 (amniotic band syndrome, n=3), 메켈 구루버 증후군 (Meckel Gruber syndrome, n=1), 무뇌아증 (anencephaly, n=1), 선천성 심장 질환 (congenital heart disease, n=2), 및 사산출생 (stillbirth, n=4)과 같이 다양한 기형과 같이 발생하였다. 이 구순열군에서는 상

Table 1. Associated congenital anomalies seen in various types of cleft lip and palate

Cleft types	No.	Associated anomalies
1 UCL only	11	amniotic band syndrome (3), Meckel Gruber syndrome (1), anencephaly (1), CHD (2), stillbirth (4)
2 UCL-AC/CP	14	amniotic band syndrome (5), anencephaly (2), Pierre Robin syndrome (1), CHD (1), stillbirth (5)
3 BCL only	10	amniotic band syndrome (2), Pierre Robin syndrome (1), anencephaly (1), CHD (1), stillbirth (5)
4 BCL-AC/CP	26	amniotic band syndrome (4), anencephaly (5), Potter syndrome (2), cystic lymphangioma (1), Patau syndrome (1), CHD (3), stillbirth (10)
5 PCP/ICP	7	CHD (2), anencephaly (1), gastroschisis (1), stillbirth (3)
6 MCLP	3	Patau syndrome (1), anencephaly (1), Potter syndrome (1)
total	71	

Abbreviation: UCL: unilateral cleft lip, AC: alveolar cleft, ACP: alveolar cleft palate, BCL: bilateral cleft lip, PCP: posterior cleft palate, ICP: incomplete cleft palate, MCLP: median cleft lip and palate, CHD: congenital heart disease

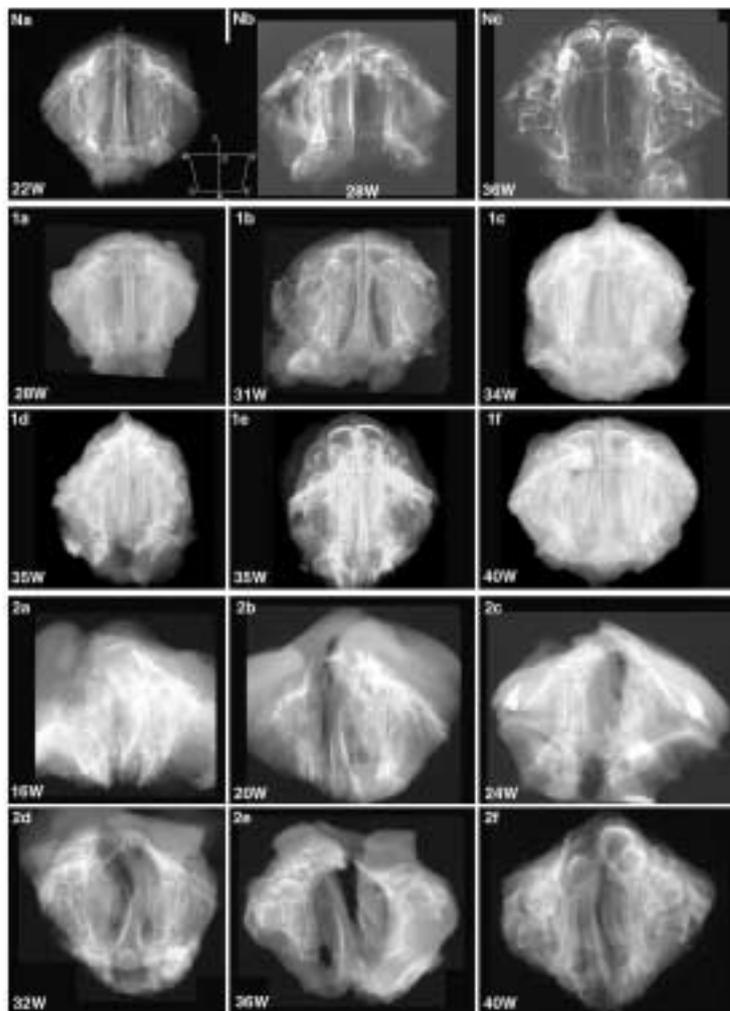


Fig. 1. Palatal radiograms of CLP maxillae of human fetuses. Na-Nc: normal fetal maxillae, 22, 28, and 36 weeks of gestation, respectively. Inlet shows a scheme for maxillary trapezoid (MT). 1a-1f: Unilateral cleft lip (UCL) only maxillae, 28, 31, 34, 35, 35, and 40 weeks of gestation, respectively. 2a-2f: UCL-alveolar cleft (AC)/cleft palate (CP) maxillae, 16, 20, 24, 32, 36, and 40 weeks of gestation, respectively.

악골에 확인한 이상 소견은 보이지 않았으나 MT형성이 퇴축한 것처럼 측정되었으며 특히 정상군에 비해 저형성된 상악골

이 관찰되었으며 비중격의 성장도 제한적이었으며 짧은 모습을 보였다 (Fig. 1, 1a-1f).

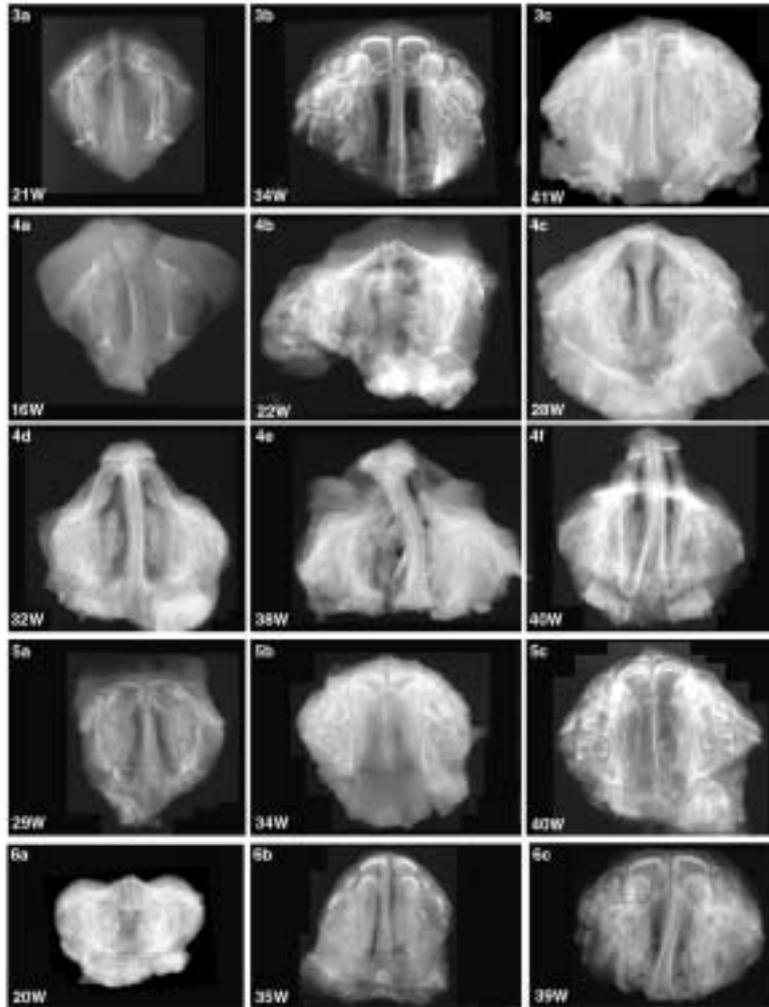


Fig. 2. Palatal radiograms of CLP maxillae of human fetuses. 3a-3c: Bilateral cleft lip (BCL) maxillae, 21, 34, and 40 weeks of gestation, respectively. 4a-4f: BCL-AC/CP maxillae, 16, 22, 28, 32, 38, and 40 weeks of gestation, respectively. 5a-5c: Posterior cleft palate (PCP)/incomplete cleft palate (ICP) maxillae, 29, 34, and 40 weeks of gestation, respectively. 6a-6c: Median cleft lip and palate (MCLP) maxilla, Patau syndrome (20 weeks), anencephaly (35 weeks), and Potter syndrome (39 weeks), respectively.

치조열 또는 구개파열을 동반한 편측성 구순열 (UCL-AC/CP, n=14)

치조열 또는 구개파열을 동반한 편측성 구순열은 모두 14명으로 양막 증후군 (n=5), 무뇌아증 (n=2), 빼에르 로빈 증후군 (n=1), 선천성 심장질환 (n=1) 및 사산출생 (n=5) 등의 선천성 기형질환과 같이 발생하였다. 전방 및 후방 MT 폭경은 정상비교군에 비해 훨씬 작아졌으며 전방의 상악성장중심 사이의 전방 상악폭경은 16주 태아에서 11.5 mm 및 40주 태아에서 26.2 mm를 보였고, 후방의 상악성장중심간의 폭경은 16주에 8.4 mm였던 것이 40주에 19.5 mm로 증가하였다. 따라서, 전방 및 후방 폭경간의 평균 비율은 1.34 ± 0.173 로서 정상비교군에 비해 높았다 (Table 2). 이환측의 전방 상악성장중심의 골밀집 양상이 방사선 사진상에서 대부분 명확하지는 않았으나, 임신 기간이

증가할수록 보다 명확해져서 측정점을 잡기가 용이하였으며, 전방 및 후방 폭경도 양측성 구순열의 각각 폭경에 비해 보다 넓어졌고 전비극도 정상비교군에 비해 전방으로 위치됨을 알 수 있었다. 특히 비중격은 이환측으로 보다 길고 휘어져 있었고, 이환측 전상악골에는 전치부 결손도 관찰되었으며 잔존하는 치배들도 치관 형성에 있어 더디거나 지연됨을 알 수 있었다. 이러한 관찰 소견은 임신기 28주 후 소견에서 보다 명확했다 (Fig. 1, 2a-2f).

태아의 임신기가 증가할수록 전방부 폭경이 후방부 폭경에 비해 계속 증가하였으며 (Fig. 3), 32주 이후의 태아에서는 구개 결손부가 보다 넓어져서 주변부의 방사상 해면골들 (peripherally radiating trabecular bone)의 보상적인 성장 (compensatory growth)으로 인해 이환측 상악골이 보다 심하게 변위됨을 알 수 있었다.

상악골의 길이인 MT는 16주에서 15.7 mm, 40주에서 28.8 mm로서 각각 16주의 7.7 mm, 40주의 17.3 mm인 MTL보다 길게 측정되었고, 이는 정상비교군의 수치보다 길게 측정되었다 (Table 2).

치조열 또는 구개파열이 없는 양측성 구순열 (BCL, n=10)

치조열 및 구개파열 없이 단독으로 생긴 양측성 구순열 태아들은 모두 10례에서 관찰되었는데 양막 증후군 (n=2), 무뇌아증 (n=1), 빼에르 로빈 증후군 (n=1), 선천성 심장질환 (n=1) 및 사산출생 (n=5)으로 관찰되었다. 구개부 방사선 사진에서 매우 밀집된 상악 일차성장중심들이 16주에서 24주 사이에 대부분 관찰되었으나 이 기간 이후에는 오히려 정상비교군보다 약해 보이는 상악성장중심이 관찰되었고 인접 치배들이나 인접 피질골과 중첩되어 보이는 경우가 많았다 (Fig. 2, 3a-3c).

치조열 또는 구개파열을 동반한 양측성 구순열 (BCL-AC/CP, n=26)

치조열이나 구개파열을 동반하여 양측성 구순열이 생긴 경우에 가장 특징적인 상악골의 단면 모습을 관찰할 수 있었는데 이 경우에도 양막 증후군 (n=4), 무뇌아증 (n=5), 포터 증후군 (Potter syndrome, n=2), 낭종성 림프관종 (cystic lymphangioma, n=1), 파타우 증후군 (Patau syndrome, n=1), 선천성 심장질환 (n=3) 및 사산출생 (n=10) 등과 같은 전신적 다른 기형 질환과 같이 동반되었다. 전비침은 임신 26주 경부터 전방으로 돌출되어 위치하였으며, 전방 상악 일차성장중심도 26주경부터 비대칭적으로 양측성으로 전방 위치하여 관찰되었다 (Fig. 2, 4a-4f). 임신기가 증가할수록 전방 상악폭경은 16주에서의 13.2 mm에서 40주의 29.2 mm까지 일괄적으로 증가하였으며, 후방 상악폭경도 16주의 11.0 mm에서 40주의 22.8 mm까지 증가된 값을 보였다. 전방 및 후방 상악폭경 모두 이번 연구에서 조사된 구

순구개열 태아들의 수치보다 가장 큰 값이 나왔는데, 이들의 비율은 1.22 ± 0.088 이었다. 반면에 상악길이에 해당하는 ML 값은 16주의 18.6 mm에서 40주의 35.6 mm에 이르기까지 계속 증가하였는데, 상악 사다리꼴 길이에 해당하는 MTL 값이 16주의 7.5 mm에서 40주의 14.8 mm 까지 증가한 양에 비하면 증가량이 상당히 큰 것을 알 수 있었다. 이들 ML과 MTL의 평균 비율은 2.24 ± 0.268 값으로서 여느 구순구개열 태아군에 비해 가장 큰 값을 보였다 (Table 2).

후방 구개파열 또는 불완전 구개파열 (PCP or ICP, n=7)

후방 구개파열과 불완전 구개파열에 해당하는 상악골도 선천성 심장질환 (n=2), 무뇌아 (n=1), 위벽파열증 (gastroschisis, n=1) 및 사산출생 (n=3) 등과 같이 총 7례에서 같이 동반되었다. 이 군의 상악골은 상악궁과 합몰된 구개부의 모양을 지닌 전반적으로 성장의 지연을 보였다. 이런 태아들의 일반적인 성장 지연은 중간모의 성장에도 영향을 미쳐서 서골이 인위적이면서 일부 또는 전체적으로 이차구개부와 융합됨으로서 비정상적인 비중격과 연관되어 성장과 모양에 영향을 미치게 된다. 구개부 방사선 사진에서 정상비교군에 비해 특히 후방 일차성장중심의 미약한 이미지가 관찰되며 따라서 후방 폭경이나 MTL 값이 많이 감소하기 때문에 MT 길이도 감소하여 관찰된다 (Fig. 2, 5a-5c).

정중부 구순구개열 (MCLP, n=3)

정중부 구순구개열 태아들은 파타우 증후군, 포터 증후군 및 무뇌아증 태아 각각 1례씩 총 3례에서 관찰되었다. 이 군에서는 인중 (philtrum)과 전상악이 모두 결손된 상태로 비중격도 흔적 (rudimentary) 상태로 관찰되었다. 구개부 방사선 사진에서 전후방 상악성장중심은 모두 방사선불투과성이 감소되었고 구개돌기의 성장도 기형적이어서 결과적으로 심하게 감소하

Table 2. Comparison of maxillary measurements between UCL-AC/CP and BCL-AC/CP

Measurements (unit: mm)	normal fetus (16 weeks- 40 weeks) (minimum-maximum)	UCL-AC/CP (16 weeks- 40 weeks) (minimum-maximum)	BCL-AC/CP (16 weeks- 40 weeks) (minimum-maximum)
	AMW	8.9 - 19.8	11.5 - 26.2
PMW	7.3 - 16.8	8.4 - 19.5	11.0 - 22.8
AMW/PMW*	1.24 ± 0.053	1.34 ± 0.173	1.22 ± 0.088
ML	9.7 - 29.5	15.7 - 28.8	18.6 - 35.6
MTL	6.1 - 16.7	7.7 - 17.3	7.5 - 14.8
ML/MTL*	1.76 ± 0.084	2.0 ± 0.16	2.24 ± 0.268

Abbreviation: AMW: anterior maxillary width, PMW: posterior maxillary width, AMW/PMW: ratio between AMW and PMW, ML: maxillary length, MTL: maxillary trapezoid length, ML/MTL: ratio between ML and MTL, *: ratio, p<0.005

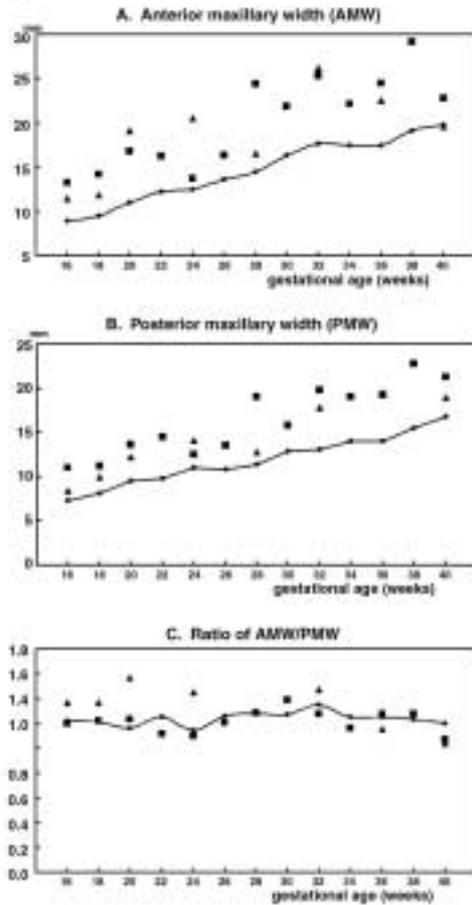


Fig. 3. Comparison of AMW and PMW of MT measurements between UCL-AC/CP and BCP-AC/CP during fetal period from 16 weeks to 40 weeks. A: Incremental growth of anterior maxillary width (AMW), B: Incremental growth of posterior maxillary width (PMW), C: Change of AMW/PMW ratio. ●: normal human fetus, ▲: UCL-AC/CP fetus, ■: BCL-AC/CP fetus.

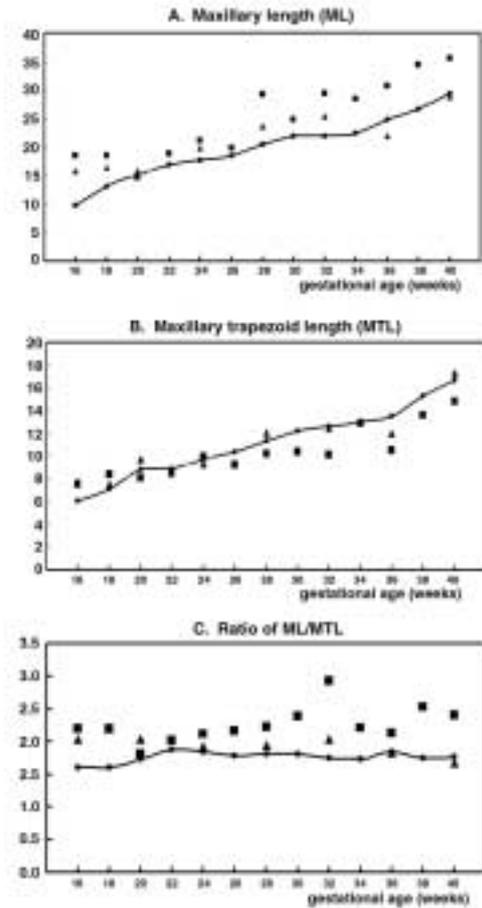


Fig. 4. Comparison of ML and MTL between UCL-AC/CP and BCP-AC/CP during fetal period from 16 weeks to 40 weeks. A: Incremental growth of maxillary length (ML), B: Incremental growth of maxillary trapezoid length (MTL), C: Change of ML/MTL ratio. ●: normal human fetus, ▲: UCL-AC/CP fetus, ■: BCL-AC/CP fetus.

거나 비정상적인 MT 구조를 보였다. 전상악골이 결손되었어도 일차 구개돌기는 전방 일차성장중심에서 방사형태로 성장하여 경구개부의 형성 대신 전상악골융합선 (anterior maxillary suture)을 형성하였다 (Fig. 2, 6a-6c).

IV. 고 찰

많은 선학들이 상악골의 성장중심을 밝혀내기 위해 노력하였으나 많은 가설들은 여전히 논쟁 중에 있고 여전히 밝혀져야 할 과제로 남아 있다^{17,23}. 상악 고유골의 골화중심 한 곳과 전상악골의 두 곳이 수정후 7주말경에 현저해져서 구개부를 형성하는 것으로 보고된 바 있으나²⁴, 전방 일차성장중심이 골소주가 두꺼운 골생성부위가 과성장한 순측 견치 치조와 부위와 조화를 이루면서 구개골은 상악 고유골로부터 분리된 다른 구조라는 의견도 제시된 바 있었다²⁵. 사람 구개부의 골은 횡단구

개봉합 (transverse palatine suture)의 전방에 있는 상악골의 구개돌기와 봉합 후방에 있는 구개골의 수평돌기로 구성되어 있다. 임신 10~26주부터 구개골의 두 부분은 계속하여 길이 성장이 일어나며 전체 구개길이의 증가는 상악골의 전후방적 면적과 밀접한 연관이 있다²⁶.

발생 생물학이 발전해오고 인간의 태아에 대한 여러 자료들이 축적되면서²⁷ 기형을 초래하는 비정상적인 태아들의 기본 두개안면 골격축 (craniofacial skeletal axis)에 대해 많은 연구가 있어 왔다^{28,29}. 저자 등은 이미 접형골체 (sphenoid body)를 중심으로 한 태아의 두개저부의 골격축을 관찰한 바 있었으며²¹, 이 두개안면 골격축의 발달은 태아기 동안에 관골-익돌 봉합과 악관절을 매개로 하여 상악골 및 하악골의 골격축과 연관되어 이루어짐을 보고한 바 있었다^{16,17}.

태아의 상악을 제거한 연조직 방사선 사진에서 태아기 초기에 상악의 기본적인 구조물인 일차성장중심 두 쌍이 임신

15~16주부터 관찰되었는데, 일차성장중심은 골화 시작부위를 나타내며 주변으로 방사상으로 퍼지는 양상의 골 구조물로서 보이게 된다. 이차 구개골과 후방의 상악 일차성장중심 사이 및 일차구개와 전방의 상악 일차성장중심 사이의 연속성은 이전의 연구에서 조직학적 검사로 확인한 바 있었다¹⁶⁾. 기본적인 상악일차 성장중심의 골 구조물이 선천적이며 확실히 발달하므로 이 성장중심은 구개파열이나 단안증 (cyclopia) 등과 같은 심한 상악골 기형에서도 쉽게 관찰할 수 있었다³³⁾. 저자 등이 이전에 보고한 바와 같이 상악 일차성장중심으로 표시 가능한 상악골의 성장 양상은 중안면 성장의 정량적인 분석이 가능할 만큼 특징적이라고 하겠다¹⁶⁾.

본 연구는 상악골의 성장축인 MT의 형태학적인 변화를 임신 16~40주의 기간별로 서로 다른 71례의 구순구개열 태아에서 비교하고 정량적으로 분석한 것이다. 일차 상악성장중심은 이 연구에서 선택된 구순구개열 태아들의 심각한 성장 지체나 이상에도 불구하고 명확히 구분되었으며, 또한, 점진적으로 성장함에 따라 크기가 증가하는 양상의 MT 모양도 모든 구순구개열 태아의 상악골 구개 방사선 검사에서 확인할 수 있었다. 즉, MT 구조를 정량적으로 분석함으로써 이 MT가 구개파열 환자에서 중앙안면구역 (central facial zone)의 비례적인 성장과 안정에 중요한 역할을 하며 구순열 및 구개파열 환자에서도 상악골 및 전상악의 성장 방향을 분석하기 위한 기본적인 성장양상을 제공하는 역할을 함을 알 수 있었다. 또한, 일차 성장중심이 봉합부위의 성장이나 인접한 막내골의 적응성장 등과 같은 인접조직의 성장에 의해 영향을 받는 이차적인 구조물이라기보다는 선천적인 구조물이며 구강 및 얼굴 발생의 근원적인 기관이라는 것도 알 수 있었다.

이전의 연구결과에서와 같이 이번 연구에서도 전방 상악 일차성장중심이 상악골의 중요 부위임을 확인하였는데, 일차 성장중심이 전상악, 관골 및 전두골과 같은 인접 골 구조물과 긴밀히 연관되어 있음을 알 수 있었다. 따라서, 치조열과 구개파열은 전상악을 상악 고유골로부터 분리시켜서 전방의 상악 일차성장중심의 성장 방향에 직접적으로 영향을 주게 된다. 편측성 구순구개열의 경우, 대부분 상악골이 짧고 좁 더 후방으로 위치된 형태를 보인다고 보고된 바 있으나³⁾, 이번 결과에서는 UCL-AC/CP군에서 정상측인 비이환측의 상악 일차성장중심은 상대적으로 가벼운 성장 지연을 보이는 반면, 파열부쪽인 이환측의 전방 상악 일차성장중심에서는 심한 성장 지연을 보여주었다. BCL-AC/CP군에서는 전방의 상악 일차성장중심의 심한 성장 지연을 보였고, 그 결과 경구개 양측의 넓은 분리로 전방 상악 일차성장중심점 사이의 거리인 AMW 길이가 증가하였으며, 따라서 상악골이 짧게 됨을 표시하는 MTL의 감소 현상도 동반되었다. 그러나, MT는 비정상적 형태로 일반적으로 MT 영역 부위는 태아기 검사 기간 동안 정상 대조군에 비해 더욱 많은 감소를 보였다.

정상 태아들은 태아기동안 AMW와 PMW 사이의 항상 일정하게 증가하는 비율인 1.24 ± 0.053 을 보인 반면, 구순구개열 태아군에서는 특징적으로 1.15 내지 1.57의 범위로 보다 다양한

비율이 관찰되었다. UCL-AC/CP군에서는 BCL-AC/CP군과 비교해서 상대적으로 증가된 AMW/PMW 비율을 보였다. 평균 AMW/PMW 비율은 UCL-AC/CP군에서 1.34 ± 0.173 이었고 BCL-AC/CP군에서 1.22 ± 0.088 이었는데, 이러한 비율 차이는 특히 UCL-AC/CP군에서 정상적인 발달에 비해 AMW가 넓다는 것을 의미하며, BCL-AC/CP군에서는 전상악의 전방위치후 전방 상악의 확장이 이와 유사하게 나타난다는 것을 의미한다. 비대칭적인 발육 또한 이환측과 비이환측 부위의 상호 치아들 사이에서 관찰되며 편측성 태아에서는 반대측 치아들과 비교하여 이환측의 모든 유증절치, 유전치 및 영구증절치들의 맹출이 지연되었다.

상악골의 성장과 발육은 근본적으로 태어나면서부터 안면 골격을 형성하는 두개저를 포함한 인접 구조물들과 관련이 있다^{32,34)}. 이런 구조물들 중에서 비중격과 중격-전상악인대 (septum-premaxillary ligament) 사이는 특히 구개파열 환자에서 중요한 구조물로³⁵⁻³⁸⁾, 비중격 구조는 비강을 이루는 비 피막연골 (nasal capsule cartilage)이 일차적으로 성장하는 데 있어 이차적으로 보상적인 역할을 하게 된다^{39,40)}.

비중격이 발육중인 상악골에 성장력을 전달하여, 태아 안면의 빠른 성장 기간 동안에 상악골을 전방으로 확보된 고유공간으로 당긴다는 초기 상악골 성장기전의 개념은 일찍이 Latham 등에 의해 주장되어 왔다^{44,41,42)}. 그러나 전방의 중격-전상악 인대는 태아기 동안 비중격연골의 연속적인 성장을 조절함으로써 비 피막연골과 상악골을 연결하는 주요 역할을 담당하게 되는데, 이와 같은 효과는 양측성 구순구개열 태아의 배아성 비중방돌기 (embryonic nasomedial process)에서 관찰되며 비정상적으로 돌출한 전상악골의 형태로 나타나게 된다. 그러나, 상악과 전상악 사이의 봉합 접합 (sutural attachment) 없이는 상악은 전방으로 빠질 수가 없으며, 따라서 상악은 후퇴되어 뒤쪽에 남게 되는 것으로 설명될 수 있다^{3,30,43)}.

본 연구에서 다양한 구순구개열 태아들에서 비중격으로부터 상악골 후연까지의 길이와 유사한 상악골의 길이인 ML은 사다리꼴 형태의 수직 길이인 MTL보다 증가하여 관찰됨을 확인하였으며 따라서, ML/MTL의 비율은 정상대조군과 비교하여 양측성 구순구개열 및 편측성 구순구개열군 모두에서 더욱 증가되어 관찰되었다. 이 결과는 비 피막의 성장이 중격-전상악 인대를 통해 간접적으로 상악골 성장에 영향을 미친다는 것을 의미하며, 따라서 전상악의 성장 또한 상악골과 비중격 사이의 조화로운 성장에 선행하면서 영향을 미친다는 것을 시사한다고 하겠다.

구순구개열의 외과적 치료는 특히 비정상적인 성장과 발육을 기능적 및 심미적이 이유에서 억제하고자 하는 기본 목적을 가진다고 표현할 수 있으며, 따라서 이는 어느 정도 상악골을 비롯한 중안모의 성장을 방해한다고 생각할 수 있다⁴⁴⁾. 완전형 구순구개열 환자에서의 상안면 고경 감소는 이러한 초기 출산 전 범위에서 비롯된다고 보고되기도 하였는데⁴⁵⁾, 이에 대한 치료로 효과적인 교정 치료를 통해 구순구개열 환자들의 안면 발육을 증진시킬 수 있다는 보고들도 있어 왔다. 이는 하

악골의 위치를 변화시킴으로서 상악골의 저형성을 보상하거나 고정성 교정장치를 사용하여 상악의 치아 및 치조골 성분들을 전방경사 시킴으로서 가능한 것으로 사료된다. 그리고, 일차적 골이식술을 이용하는 대부분의 외과적 방법들은 상악골의 전방성장을 억제하는 효과가 있어왔는데⁴⁶⁻⁴⁸⁾, 구순구개열 환자의 치료를 위해 일차적인 비중격의 재위치는 코의 발육에 좋은 결과를 가져오며 이는 편측성 구순구개열 환자에서도 상악골 성장의 명확한 개선이나 악화시키는 현상의 어느것도 보여주지 않아 왔다⁴⁹⁻⁵⁴⁾. 이러한 여러 사실들로부터 구순구개열 환자의 치료시 단순히 갈라진 틈새를 봉합해주기 위한 접근을 시도하기 이전에 얼굴 및 상악골 구조물의 기본적인 성장 방향을 고쳐주기 위해 노력하는 과정이 보다 필요하다고 할 수 있으며, 이러한 기본 개념으로부터 많은 선행들이 일관적으로 수술전 교정치료나 심한 구순구개열 환자에서 결손부위의 보상을 위한 적절한 시점의 골이식술이 유리하며 반드시 필요한 치료라고 주장해왔다고 생각할 수 있다.

결론적으로, 본 연구에서는 비정상적인 MT구조가 구순구개열 태아의 상악골을 수평으로 자른 모델에서 나타나는 기본적인 상악골 성장 모습이며, 이는 두개저 구조물의 관골 축과 밀접하게 연관된 상악골의 기본적인 골격 변위로서 나타남을 알 수 있었다. 따라서, MT 구조가 구순구개열 태아의 상악골을 분석하는데 주요한 지표로 활용될 수 있으며 이 MT 구조의 성장 양상은 계속 진행될 외과적-교정적 치료를 위해 기본적인 성장 방향을 미루어 짐작할 수 있는 중요한 구조라는 것을 이해할 수 있었다.

Acknowledgement

* We would like to express our sincere appreciation to the parents who granted the autopsy permission of the fetuses used in this study. All fetal materials obtained from the Registry of Congenital Malformation, Seoul National University Hospital, Seoul, were institutionally approved.

* This work was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050547), and supported by Korea Research Foundation Grant (KRF-2005-013-E00036, KRF-2004-041-E00308).

* Presented in the AAOMS 2005 Annual Meeting, September, 2005 and Awarded first place (President's Award) in Poster presentation.

참고문헌

1. Latham RA, Scott JH: A newly postulated factor in the early growth of the human middle face and the theory of multiple assurance. Arch Oral Biol 1970;15:1097-1100.
2. Knobloch WH, Layer JM: Clefing syndromes associated with retinal detachment. Am J Ophthalmol 1972;73:517-530.
3. Latham RA: Development and structure of the premaxillary deformity in bilateral cleft lip and palate. Br J Plast Surg 1973;26:1-11.
4. Latham RA, Deaton TG, Calabrese CT: A question of the role of the vomer in the growth of the premaxillary segment. Cleft Palate J 1975;12:351-355.

5. Cobourne MT: The complex genetics of cleft lip and palate Eur J Orthod. 2004;26:7-16.
6. Johnston MC, Bronsky PT: Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. Crit Rev Oral Biol Med 1995;6:368-422.
7. Mitchell LE, Risch N: Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. Am J Hum Genet 1992;51:323-332.
8. Moore G, Ivens A, Chambers J, Bjornsson A, Arnason A, Jensson O. et al: The application of molecular genetics to detection of craniofacial abnormality. Development 1988;103:233-239.
9. Wantia N, Rettinger G: The current understanding of cleft lip malformations. Facial Plast Surg 2002;18:147-154.
10. Berkowitz S: A comparison of treatment results in complete bilateral cleft lip and palate using a conservative approach versus Millard-Latham PSOT procedure. Semin Orthod 1996;2:169-184.
11. Bitter K: Latham's appliance for presurgical repositioning of the protruded premaxilla in bilateral cleft lip and palate. J Craniomaxillofac Surg 1992;20:99-110.
12. Friede H, Enemark H: Long-Term Evidence for Favorable Midfacial Growth After Delayed Hard Palate Repair in UCLP Patients. Cleft Palate Craniofac J 2001;38:323-329.
13. Heidbuchel KL, Kuijpers-Jagtman AM, Van't Hof MA, Kramer GJ, Prah-Andersen B: Effects of early treatment on maxillary arch development in BCLP. A study on dental casts between 0 and 4 years of age. J Craniomaxillofac Surg 1998;26:140-147.
14. Kramer GJ, Hoeksma JB, Prah-Andersen B: Palatal changes after lip surgery in different types of cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 1994;31:376-384.
15. Noverraz AE, Kuijpers-Jagtman AM, Mars M, van't Hof MA: Timing of hard palate closure and dental arch relationships in unilateral cleft lip and palate patients: a mixed-longitudinal study. Cleft Palate Craniofac J 1993;30:391-396.
16. Lee SK, Kim YS, Lim CY, Chi JG: Prenatal growth pattern of the human maxilla. Acta Anat (Basel) 1992;145:1-10.
17. Lee SK, Kim YS, Oh HS, Yang KH, Kim EC, Chi JG: Prenatal development of the human mandible. Anat Rec 2001;263:314-325.
18. Cerny R, Lwigale P, Ericsson R, Meulemans D, Epperlein HH, Bronner-Fraser M: Developmental origins and evolution of jaws: new interpretation of "maxillary" and "mandibular". Dev Biol 2004;276:225-236.
19. Diewert VM, Wang KY, Tait B: A morphometric analysis of cell densities in facial prominences of the rhesus monkey embryo during primary palate formation. J Craniofac Genet Dev Biol 1993;13:236-249.
20. Heidbuchel KL, Kuijpers-Jagtman AM, Freihofer HP: Facial growth in patients with bilateral cleft lip and palate: a cephalometric study. Cleft Palate Craniofac J 1994;31:210-216.
21. Lee SK, Kim YS, Jo YA, Seo JW, Chi JG: Prenatal development of cranial base in normal Korean fetuses. Anat Rec 1996;246:524-534.
22. Ranly DM: Craniofacial growth. Dent Clin North Am 2000;44:457-470, v.
23. Stephens CD: The orthodontic center of rotation of the maxillary central incisor. Am J Orthod 1979;76:209-217.
24. Woo JK: Ossification and growth of the human maxilla, premaxilla and palate bone. Anat Rec 1949;105:737-761.
25. Kraus BS, Decker JD: The prenatal inter-relationships of the maxilla and premaxilla in the facial development of man. Acta Anat (Basel) 1960;40:278-294.
26. Silau AM, Njio B, Solow B, Kjaer I: Prenatal sagittal growth of the osseous components of the human palate. J Craniofac Genet Dev Biol 1994;14:252-256.
27. Chi JG, Suh YL, Lee SK, Park SH, Kim CJ, Choe GY, et al: Atlas of human embryo and fetus -Embryonic, anatomic, histologic and ultrasonographic observations. Seoul, Academy 2001.
28. Braumann B, Keilig L, Bourauel C, Jager A: Three-dimensional analysis of morphological changes in the maxilla of patients with cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2002;39:1-11.

29. Rice DP: Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med* 2005;5:699-722.
30. Latham RA: The mechanism of maxillary growth in the human cyclops. *J Anat* 1970b;107:184-185.
31. Dogan S, Oncag G, Akin Y: Craniofacial development in children with unilateral cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006;44:28-33.
32. Kyrkanides S, Klambani M, Subtelny JD: Cranial base and facial skeleton asymmetries in individuals with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37:556-561.
33. Veleminska J: Analysis of intracranial relations in patients with unilateral cleft lip and palate using cluster and factor analysis. *Acta Chir Plast* 2000;42:27-36.
34. Veleminska J, Mullerova Z: Development of intracranial relations in patients aged 10 to 18 years with clefts of the lip and palate, using cluster analysis. *Acta Chir Plast* 2001;43:137-142.
35. Liao YF, Huang CS, Liou JW, Lin WY, Ko WC: Premaxillary size and craniofacial growth in patients with cleft lip and palate. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1998;21:391-396.
36. Mooney MP, Siegel MI: Premaxillary-maxillary suture fusion and anterior nasal tubercle morphology in the chimpanzee. *Am J Phys Anthropol* 1991a;85:451-456.
37. Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR, Todhunter J: Premaxillary development in normal and cleft lip and palate human fetuses using three-dimensional computer reconstruction. *Cleft Palate Craniofac J* 1991b;28:49-53; discussion 54.
38. Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR, Todhunter JS, Smith TD: Anterior paraseptal cartilage development in normal and cleft lip and palate human fetal specimens. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31:239-245.
39. Moss ML: Functional cranial analysis and the functional matrix. *Int J Orthod* 1979;17:21-31.
40. Moss ML, Bromberg BE, Song IC, Eisenman G: The passive role of nasal septal cartilage in mid-facial growth. *Plast Reconstr Surg* 1968;41:536-542.
41. Latham RA: Maxillary development and growth: the septo-premaxillary ligament. *J Anat* 1970a;107:471-478.
42. Latham RA: The septo-premaxillary ligament and maxillary development. *J Anat* 1969;104:584-586.
43. Latham RA, Burston WR: The Effect of Unilateral Cleft of the Lip and Palate on Maxillary Growth Pattern. *Br J Plast Surg* 1964;17:10-17.
44. Friede H: Growth sites and growth mechanisms at risk in cleft lip and palate. *Acta Odontol Scand* 1998;56:346-351.
45. Smahel Z, Mullerova Z, Skvarilova B, Havlova M: Differences between facial configuration and development in complete and incomplete unilateral cleft lip and palate during the prepubertal period. *Acta Chir Plast* 1991;33:47-56.
46. Aburezq H, Daskalogiannakis J, Forrest C: Management of the Prominent Premaxilla in Bilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:92-95.
47. Semb G, Ramstad T: The influence of alveolar bone grafting on the orthodontic and prosthodontic treatment of patients with cleft lip and palate. *Dent Update* 1999;26:60-64.
48. Smahel Z, Mullerova Z, Nejedly A, Horak I: Changes in craniofacial development due to modifications of the treatment of unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:240-247.
49. Bennun RD, Perandones C, Sepliarsky VA, Chantiri SN, Aguirre MI, Dogliotti PL: Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:616-630.
50. Smahel Z: Treatment effects on facial development in patients with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31:437-445.
51. Smahel Z, Mullerova Z: Facial growth and development in unilateral cleft lip and palate during the period of puberty: comparison of the development after periosteoplasty and after primary bone grafting. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31:106-115.
52. Smahel Z, Mullerova Z, Horak I: Facial development in unilateral cleft lip and palate prior to the eruption of permanent incisors after primary bone grafting and periosteal flap surgery. *Acta Chir Plast* 1996;38:30-36.
53. Smahel Z, Mullerova Z, Nejedly A: Effect of primary repositioning of the nasal septum on facial growth in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36:310-313.
54. Tvrdek M, Hrivnakova J, Kuderova J, Smahel Z, Borsky J: Influence of primary septal cartilage reposition on development of the nose in UCLP. *Acta Chir Plast* 1997;39:113-116.