

# 구순구개열의 발생

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학 교실

교수 김 종 렬

구순구개열은 선천성 심장질환 다음 두 번째로 흔한 선천성 신생아 기형이며, 구강악안면 부위에서 가장 흔하게 발생하는 기형이다. 최근의 국내 보고에 의하면 신생아 550명당 1명의 높은 발생율을 보이면서 과거에 비해 서서히 증가하는 추세에 있다고 알려져 있다. 이러한 구순구개열의 원인은 유전적 및 환경적 요인으로 크게 나누고 있지만, 그 정확한 기전이나 이들간의 상호작용 및 복합작용 등에 대해서는 아직도 명확히 알려지지 않고 있으며 아직도 논란이 많은 부분이다. 하지만 이러한 상황에서 치과의사는 구순구개열의 발생과정에 대해서 좀더 정확한 지식을 가져야 이러한 안면기형을 가지고 있는 환자를 치료, 관리할 수 있을 것이다.

## 일차구개의 발생

일반적으로 발생 첫 3주동안은 삼배엽성(외배엽, 중배엽, 내배엽) 배자가 형성되고 발생 3-4주동안 주요조직과 기관이 분화된다. 이 시기에 발생학적으로 가장 중요한 현상중 하나로 외배엽으로부터 신경능(neural crest)세포를 포함한 신경계의 분화를 들 수 있는데, 이 신경능세포는 태아의 각 부위로 이주하여 근육계와 신경혈관계를 포함한 많은 결합조직들을 형성하며, 안면 및 구강의 발생에도 필수적인 역할을 담당한다. 이러한 신경능 세포의 이주는 태생 22일에 시작되어 5주경까지 지속된다. 이 시기 다른 중요한 현상으로 두미축과 횡축을 중심으로 두 평면에서 일어나는 배자의 주름형성을 들 수 있으며, 이를 통해 두부주름(head fold)이 나타나고 여기에서 원시구강(primitive

stomatodeum)이 형성된다. 이 시기의 원시구강은 상방으로는 신경관, 하방으로는 발생중인 심장, 그리고 측방으로는 제 1새궁에 의해 둘러싸여 있다가 점차 새궁들이 복측 중앙으로 확대 되면서 심장관이 원시구강으로부터 분리된다. 그후 태생 24일경, 제 1 인두궁의 근심부가 융기되어 상악돌기(maxillary prominence)가 만들어 지고, 이는 안구하방에 위치하면서 전방으로 성장한다. 그 결과 원시구강은 상방으로 전뇌(forebrain)를 덮고 있는 전두용기(frontal prominence)에 의해, 측방은 새로이 형성된 상악돌기에 의해, 그리고 전방은 하악돌기로 새로이 명명된 제 1 새궁에 의해 경계가 된다<sup>3)</sup>(그림 1).

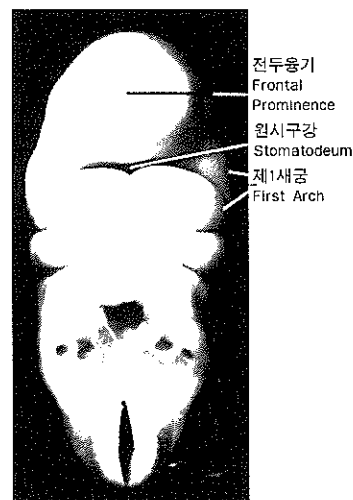


그림 1. 태생 27일째 사람 배자의 정면 사진으로 안면발생의 기시 요소와 원시구강이 상방에 전두용기와 측방에 상악돌기 그리고 하방에 하악돌기로 경계된 것을 나타내고 있다.

태생 28일경, 원시구강 개구부의 직상방에 있는 전두융기의 외배엽내에서 국소적으로 비후된 비관(nasal placode)이 나타나며, 이 비관 주위에서 내부에 있는 간엽이 급성장하여 말발굽 모양의 능선을 형성하면서 비와(nasal pit)가 된다. 이때 말발굽의 외측 능선을 외측비돌기(lateral nasal process)라 하며, 내측 능선을 내측비돌기(medial nasal process)라 한다(그림 2). 이러한 안면돌기들의 발생과 성장은 신경능 세포에서 유래한 외배엽성 간엽세포와 상피세포의 상호유도에 의해 가능하다고 알려져있다.

이러한 상악돌기 및 내외측 비돌기들의 성장양상은 크게 세단계로 구분할 수 있다<sup>4)</sup>. 첫 단계는 비관의 외측부가 말리면서 전방으로 융기되어 외측비돌기를 형성하는 과정으로, 이시기 내측비돌기는 비관내측에 이미 형성되어 있고, 상악돌기는 제 1 새궁 근심부에서 전방으로 성장하고 있는 과정이며, 상악돌기와 내외측 비돌기는 아직 완전히 분리되어 있다. 두 번째 단계는 내외측비돌기의 크기 및 세포수의 증식이 특징이며 특히 외측비돌기의 형태학적 성장이 두드러진다. 이 시기에 상악돌기와 내측비돌기는 가장먼저 접근과 유합을 이룬 상태로 외측비돌기는 하방으로 상

악돌기와 접근한 상태지만 내측비돌기와는 근접되지 않은 상태이다. 세 번째 단계는 외측 비돌기가 내측비돌기와 만나 유합하는 단계이다. 이 시기 이미 유합이 끝난 내측비돌기와 상악돌기는 하방의 상피융합부를 형성해 있고, 다소 늦게 유합하는 내외측비돌기에 의해 상방의 상피융합부가 형성되면서 세가지 안면돌기들이 하나로 유합된다(그림 3).

한편, 이러한 안면돌기들이 단일 구조물을 형성하는 과정은 또한 조직학적으로 세단계로 구분할 수 있다<sup>7)</sup>. 제 1단계는 인접한 돌기를 덮고 있는 두 개의 상피층이 접촉(contact)되는 과정이고, 제 2단계는 두 개의 상피층이 유합(fusion)되어 단일 상피층을 형성하는 과정이며, 마지막 단계는 단일 상피층의 부분적인 변성과 변성부위로 간엽조직이 급격히 성장하여 하나의 조직괴를 형성하는 통합(merging)과정이다.

이렇게 태생 4-7주 사이에 내외측비돌기와 상악돌기는 서로 접촉하고, 유합되며, 통합되는 과정을 그치면서 하나의 조직으로 되는데 이 조직이 비강과 구강을 최초로 분리하는 일차구개이다. 후에 일차구개에서 상순의 대부분과 절치공 전방의 경구개 및 치아, 치조부가 발생하게 된다.

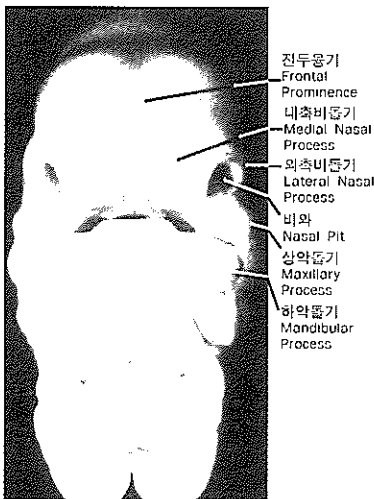


그림 2 태생 34일째 사람 배자의 정면 사진. 비와가 형성되어 외측과 내측 전두-비 돌기의 융곽을 형성한다.

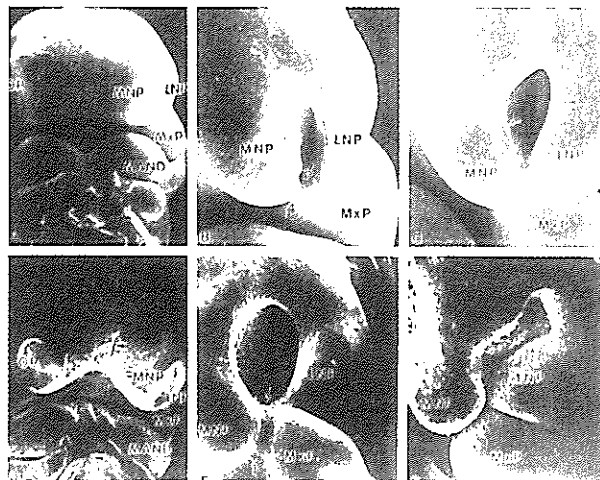


그림 3. 쥐(A에서 C)와 사람(D에서 F) 배지에서 일차구개 형성의 세 단계. 첫 단계(A, D)는 비관의 외측부에서 외측비돌기가 형성되기 시작하는 단계로, 이미 내측비돌기와 상악돌기는 형성되어 있고 이들은 각각 분리되어 있다. 두 번째 단계(B, E)는 내외측 비돌기들의 성장이 두드러지면서 상악돌기와 내측비돌기가 가장먼저 융합된다. 마지막 단계(C, F)는 외측비돌기와 내측비돌기가 서로 접촉, 유합하는 단계이다.

### 이차구개의 발생

태생 6-8주경 일차구개의 성장이 완료된 후 상악 돌기의 내측으로부터 구개판(palatal shelves)이 형성되기 시작한다. 이러한 성장의 양상과 방향은 전술한 바와같이 상과-간엽 상호유도작용에 의해 결정된다. 구개판이 내측으로 성장함에 따라 혀와 근접하게 되고, 혀의 양측에 쉼기 모양의 구조물로 성장하게 된다. 태생 7주경 혀가 양측의 구개돌기 사이로부터 후퇴함에 따라 구개돌기가 상방으로 올라가면서 혀 위쪽에서 서로 융합하기 시작하는데, 이때 전방에서 후방으로 융합이 일어나고 동시에 일차구개와도 융합되어 태생 12주경 이차구개가 완성된다. 이 시기의 조직학적인 변화는 일차구개의 발생과 마찬가지로 접촉, 융합, 통합의 세과정을 거친다(그림 4).

이러한 성장방향의 변화를 일으키는 요인은 정확하게 밝혀지지 않았지만, 구개돌기에 내재하는 힘이 수반된다고 보고 있으며, 추측되는 증거들로는 유전적 정보에 의한 간엽세포들의 조절된 수축이나 세포의 간질요소의 선택적인 탈수현상을 그 원인으로 가정하고 있으며, 이는 구개돌기에 있는 과량의 산성점액 다당류가 물을 흡수해 구개돌기를 두툼하게 만들어 준다는 것과 구개돌기에 수축성 조섬유 세포의 존재의 확인으로 어느정도 증명되었다<sup>1)</sup>.

한편, 구개판사이에 위치하던 혀가 하방 및 전방으로 전이되는 과정에 관여하는 인자들에 대해서 많은 연구가 있어왔다. 혀는 하악전방에 부착되어 있고, 따라서 하악의 급격한 성장이 혀를 구개판으로부터 전하방으로 전이 시킨다고 추측하고 있고<sup>2)</sup>, 이와 더불어 태생 9주경 두부의 위치가 수직위로 변화하는것과 동시에 태아의 연하 및 개구운동이 혀의 전하방 전위에 도움을 주는 것으로 고려된다<sup>3)</sup>. 또한 이시기에 이미 신경근육계가 구개폐쇄등의 복잡한 활동을 어느 정도 유도할 수 있도록 혀와 협부에 신경분포가 충분히 발육되어있을 가능성도 배제할 수 없다.

### 구순 구개열의 발생

일차구개 및 이차구개의 생성과정 동안 하나의 결손이 있더라도 구순구개열이 형성 될 수 있다. 많은 학자들은 안면돌기의 융합 과정중 처음의 상악돌기와 내측비돌기간의 접촉 및 융합은 정상적으로 일어나지만, 후의 외측비돌기와 내측비돌기간의 접촉실패에 의해 대부분의 구순열이 발생된다고 보고 있다. 또한 초기 안면돌기들의 접촉과 융합이 정상적으로 진행되다가 후에 상악돌기의 전방 성장으로 내측비돌기와 상악돌기의 융합이 파괴되어 불완전 파열을 야기 할 수도 있다. 또한 이러한 안면돌기 융합의 실패는 약 2/3정도에서는 내측비돌기의 저

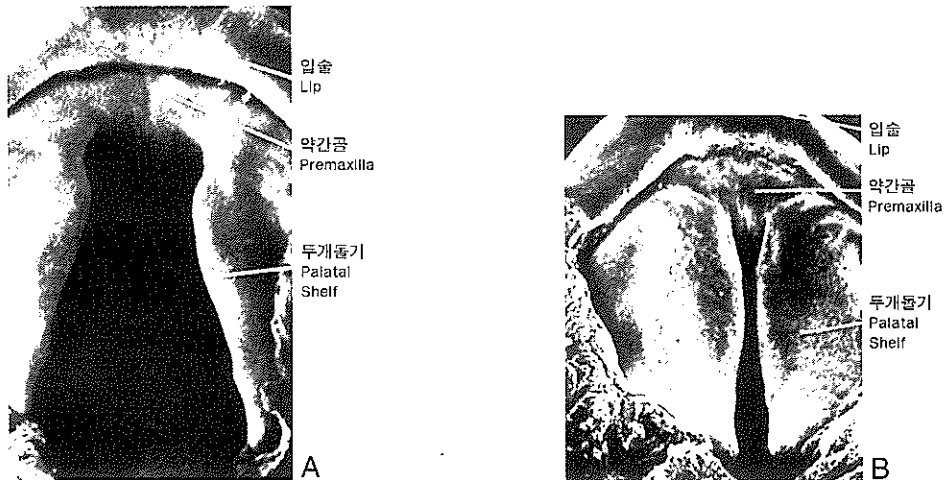


그림 4 태생 7주 (A)와 8주 (B)의 사람 배자의 구개돌기 사진으로 구개판의 내측성장을 보여준다.

발육 때문이며, 나머지 1/3정도는 상악돌기의 저발육 때문인 것으로 알려졌다<sup>9)</sup>. 또한 일차구개 융합부위에 출혈이 개재되면 접촉부위가 붕괴되는 것을 관찰할 수 있었고<sup>10)</sup>, 신경능세포가 이주를 시작하기 전에 적출하거나 죽으면 안면돌기의 성장이 방해되고 접촉이 실패하는 것을 볼 수 있었다<sup>11)</sup>.

일차구개의 파열(구순열)이 어떻게 이차구개의 파열과 병행되는가에 대해서는 논란이 많은 부분이다. 일단 일차구개에 열개가 형성되면 혀가 열개 부위에 개재되어 남아 있을 수 있고, 이 때문에 상악의 폭경이 급속히 증가되면서 이차구개의 접촉 및 융합이 저해 될 수 있으며<sup>12)</sup>, 또한 일차구개의 해부학적인 비정상적 형태가 이차구개의 융합에 영향을 미칠 수도 있다고 본다. 이와는 반대로, 구개열만 단독으로 발생하는 경우는 구개돌기들의 접촉이 실패하였거나, 접촉은 했으나 구개돌기를 덮고 있는 상피들이 파괴되지 않거나 흡수되지 않아 융합이 안될 때, 구개돌기의 융합이 이루어진 다음 파열되었을 때, 그리고 구개돌기에 있는 간엽의 불완전한 융합 및 혼합 등의 원인으로 나누어 볼 수 있다.

### 구순구개열의 발생빈도와 발생요인

구순구개열을 유발할 수 있는 원인으로는 유전적 요인과 환경적 요인으로 구분하고 있다. 안면돌기의 발생과 성장과정에 많은 유전인자가 관여하고 있다는 것이 자명한 사실이며, 최근에는 이러한 연구가 활발히 진행되고있다. 실제적인 유전적 요인의 예로는 인종에 따라 구순구개열 발생 빈도가 차이가 난다는 점을 들 수 있다. 구순구개열의 발생빈도가 가장 높은 것으로 알려진 일본은 신생아 400-500명당 1명 정도로, 백인에서는 900명당 1명 정도로, 그리고 흑인에서는 약 2000명당 1명 정도로 발생하며, 국내에서도 최근의 연구에 의하면 신생아 550명당 1명 정도로 상대적으로 높게 발생한다고 알려져 있다. 이렇게 한국, 일본 등 동양인에 있어서 구순구개열의 발생빈도가 높은 것은 다른인종에서 보다 내측비돌기의 저발육이 많기때문이며, 따라서 중안모의 함몰과 3급부정교합 환자가 다른 인종에

비해 증가되어있는 것과 연관지어 볼 수 있다. 또한 혀의 크기가 상대적으로 크다면 발생시 구개판의 접촉과 융합이 저하되어 안면폭경이 증가 되면서 구개열의 발생율이 높아지는데, 실제로 핀랜드인은 다른 민족에 비해 안면폭경이 상대적으로 증가되어 있으면서 구개열의 발생율이 다른 백인종에 비해 높은 것을 볼 수 있다<sup>13)</sup>. 구개열이 여성에서 남성보다 4배정도 많이 나타나는 점도 고려해 보아야 하는데, 이는 이차구개의 형성시기가 여성태아에서 남성태아보다 며칠 지연된다는 점에서 그 원인을 찾을 수 있다<sup>14)</sup>. 즉, 이차구개의 발육이 늦어지면 상대적으로 위치나 크기 및 융합 과정에 오차가 생길 위험이 증가되는 것이다.

많은 환경적 요인 또한 구순 구개열의 발생에 연관되며, 전통적으로 태아에 영향을 미치는 환경적인 요인으로는 모체감염, 저산소증, 방사선, 약물, 호르몬, 영양결핍 등이 알려져 있다. 특히 산모의 흡연은 태아에 저산소증을 유발하여 세포내에서 전기전도를 방해하여 핵산 합성이 저하되며, 이로서 선천성 기형이 유발되는 것으로 알려져 있고<sup>15)</sup>, 태생기의 Dilantin 같은 항경련제는 신경전달 물질의 차단으로 신경능세포의 발육과 이주에 영향을 미치며<sup>16)</sup>, Steroid는 세포증식을 억제하고 구개판의 증식을 방해하여 구개열을 유발하고<sup>17)</sup>, Dioxin에 의해서는 구개판이 접촉하였지만 융합이 일어나지 않으면서 멀어지는 것을 관찰하였다<sup>18)</sup>. 최근 Vitamin이 신경관결함(nerve tube defect)의 치유를 촉진한다는 점에 착안하여 Vitamin의 구순구개열의 예방효과에 대해 연구되고 있다<sup>19)</sup>. 하지만, 과도한 Vitamin은 오히려 기형인자가 될 수 있기에 그 적절한 용량을 규명하는 것이 중요하다.

이상과 같이 구순구개열은 환경적 또는 유전적 단독요인 뿐 아니라 이들간의 복잡한 상호작용과 좀더 다양한 요인이 관여하는 선천기형으로 인식되고 있고, 이들의 발생기전과 원인을 명확히 할 수 있을 때, 이로부터 고통받는 이를 더욱 줄일 수 있을 것이다.

## 참고 문헌

1. 황성명(역) : 구강조직학, 과학서적센터, 1991, pp6-36
2. 대한 구강악안면외과학회 : 구강악안면외과 교과서, 의치학사, 서울, 1998, pp613-615
3. Johnston MC, Bronsky PT, Millicovsky G : Embryogenesis of cleft lip and palate. In McCarthy JG(ed.) : Plastic Surgery, WB Saunders Co., 1990, pp2515-2547.
4. Sulik KK, and Schoenwolf GC : Highlight of craniofacial morphogenesis in mammalian embryos as revealed by scanning electron microscopy. Scanning Electron Microscopy, 1985.
5. Jirasek JE : Atlas of Human Prenatal Morphogenesis. Higham, MA, Kluwer Martinus, 1983.
6. Johnston MC, and Sulik KK : Embryology of the head and neck : In ; Serafin D, and Georgiade NG (eds) : Pediatric Plastic Surgery, St. Louis. MO, CV Mosby Co, 1984, pp 184-215.
7. Diewert VM : Differential changes in cartilage cell proliferation and cell density in the rat craniofacial complex during secondary palate development. Anat Rec 198:219, 1980.
8. Humphrey T : The relation between human fetal mouth opening reflexes and closure of the palate. Am J Anat 125:317, 1969.
9. Johnston MC, Millicovsky G : Normal and abnormal development of the lip and palate. Clin Plast Surg 12:521, 1985
10. Diewert VM, Shiota K : Morphology of human cleft lip embryos. Teratology 37:452, 1988.
11. Van Lienborgh J, Lieuw kie Song SH, and Been W : Cleft lip and palate due to deficiency of mesencephalic neural crest cells. Cleft Palate J 20:251, 1983.
12. Smiley GR, Vanek RJ, and Dixon AD : Width of the craniofacial complex during formation of the secondary palate. Cleft Palate J 8:371, 1971.
13. Saxen I, and Lahti A : Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal, and geographical variations. Teratology 9:217, 1973.
14. Burdi AR, and Silvey RG ; Sexual difference in closure of the human palatal shelves. Cleft Palate J 6:1, 1969.
15. Khoury MJ, Weinstein A, Panny S, Holtzman NA, and Lindsay PK : Maternal cigarette smoking and oral clefts ; a population-based study. Am J Public Health 77:623, 1987.
16. Sulik KK, Johnston MC; Ambrose LJ, and Dorgan D : Phenytoin(Dilatin) -induced cleft lip and palate in A/J mice ; a scanning and transmission electron microscopic study. Anat Rec 195:243, 1979.
17. Diewert VM, and Pratt RM : Cortisone-induced cleft palate in A/J mice : failure of palatal shelf contact. Teratology 24:149, 1981.
18. Dencker L, and Pratt RM : Association of the presence of the Ah receptor in embryonic tissues from mice sensitive to TCDD-induced cleft palate. Teratogen Carcinogen Mutagen 1:399, 1981.
19. Briggs RM : Vitamin Supplementation as a possible factor in the incidence of cleft lip/palate deformities in humans. Clin Plast Surg 3:647, 1976.