

입술 및 입천장 파열

단국대학교 치과대학 구강병리학교실

교수 이 종 현

최근에 들어 기형에 관한 빈도가 높아지고 있으며 특히 악안면 기형이 관심의 대상이 되고 있다. 안면과 구강은 복합적이며 복합적인 조직돌기의 발육에 따라 성장을 한다. 이러한 돌기의 이상으로 구강악안면에 기형적인 파열을 유발한다. 이들의 원인은 염색체 및 유전자 변이를 포함하여 다양한 요인이 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서 태생 전에 나타나는 입술 및 입천장 파열 기형 환자의 검사 및 진단법을 알아보려고 한다.

이 진행되고 있음을 확인할 수 있었다.

또한, 양측성 구순구개열에서는 비중격(nasal septum)이 심하게 신장되어 변위되어 있으며(그림 1), 편측성 구순구개열에서는 한쪽으로 치우쳐서 변위되어 있음도 알 수 있었다(그림 2).

최근 초음파 기기의 발달에 따라, 고해상도 초음파 기기를 이용한 선천성 기형의 진단이 용이해졌다. 또한 고해상도 초음파는 진단의 정확도를 향상시켰을 뿐 아니라, 조기진단에 기여함으로써, 선천

A. 입술 및 입천장 파열 기형 환자의 검사 및 진단법

1. 태생전 구순구개열 환자의 비정상적인 상악골 성장 진단

사람의 얼굴 기형의 비정상적인 성장 형태를 정량화하기 위해 구순구개열 환자의 태생전 16주부터 40주까지의 사산아 71례에 대한 soft X-ray 분석을 시행하여 각각의 기형 상악골에서 일차 성장점(primary growth centers)이 균일하게 있는 것을 관찰하였으며 이미 태생 전부터 구개파열의 골성장



그림 1. 양측성 구순구개열의 수평적 방사선 사진
(horizontal X-ray view of maxilla)

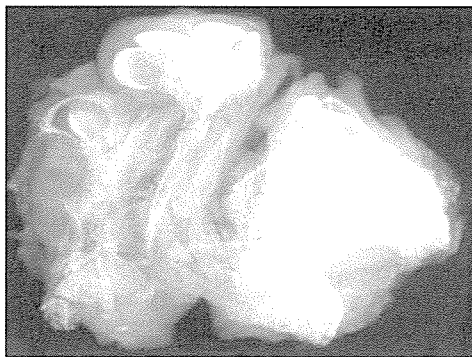
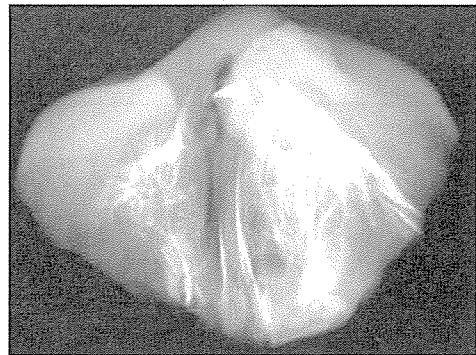


그림 2. 편측성 구순구개열의 수평적 방사선 사진 (horizontal X-ray view of maxilla)

성 기형의 management의 개념을 바꾸고 있다. 특히 초음파를 통해 선천성 기형의 자연적인 경과를 관찰함으로써 그 질환 또는 기형의 병태생리학적 이해가 높아졌다.

이로써 몇몇 선천성 기형에 한해서는 fetal life 시기의 intervention이 최선의 치료가 될 수 있다는 개념이 부각되었다. 이런 fetal intervention의 매력은 fetal life 시기의 기형의 진행을 중지시켜 postnatal period의 치료를 가능하게 한다는 점이다. 물론 그 적응증은 제한적이며, 다음과 같은 조건을 만족시켜야 한다.

첫째, 자궁 내 치료의 morbidity가 조건에 맞는

범위여야 한다.

둘째, 정확한 진단과 그 기형의 진행 정도의 평가가 이루어 질 수 있고 동반기형을 배제할 수 있어야 한다.

셋째, 선천성 기형과 자연경과 및 예후에 관한 이해가 이미 확립되어 있어야 한다.

넷째, 그 선천성 기형에 있어서 생후 치료는 이미 비가역적 손상을 받은 시기로 반드시 fetal life 시기의 치료가 필요한 경우여야 한다.

다섯째, fetal interventional procedure가 그 효과가 증명된 경우라야 한다.

여섯째, 엄격한 protocol을 갖춘 specialized fetal treatment center에서 행해야 한다.

일곱째, 모든 procedure에 대한 충분한 information을 임신부 및 가족에게 제공한 후 승낙서를 받아야 한다. 역사적으로 볼 때, fetal intervention의 발달은 여러 장애요인이 있었다. Tocolysis management, fetal and uterine monitoring, maternal and fetal risk, surgical technique, patient selection criteria 등이 대표적인 장애 요인이었다.

그러나 이런 요소들이 수술 기법과 장비의 발달로 점차 극복되면서 fetal therapy의 영역은 발전하고 있다.

B. 입술 및 입천장 파열 기형 환자의 유전자적인 검사 및 접근법

1. 안면 기형 환자에 대한 기존의 예방 및 진단 검사법

얼굴 기형과 관련된 유전인자의 변이나 다형성 (polymorphism)을 연구하기 위해서는 주요 목표 기형질환과 목표 유전인자를 우선 설정하여야 하는데, 일차적으로 얼굴 기형을 정확하게 진단할 수 있으며 기형의 원인이 되는 단백질이나 세포화학적 기형 발생 기전을 밝혀낼 수 있으므로 얼굴 기형에 대한 전반적이고 효과적인 치료 계획을 세울 수 있을 것이며, 따라서 다양한 종류의 얼굴 기형 중에서 발생 빈도가 높고 치료 예후가 좋지 않은 기형을 우선적으로 선택하는데, 이에도 위의 Tessier 분류를 기준하여 선택하도록 하며 가능하다면 새로운 다른 분류 체계를 고안하는 것이 필요하다.

일차적으로 각 기형별로 pedigree, segregation study, gene analysis 등을 토대로 체계적인 기형 분석 (mutation analysis)의 계획을 세우며, 이러한 계획에 따라 특이한 얼굴 기형의 phenotype을 보

이는 환자의 유전자 변이를 검색하기 위한 primer의 개발과 염기서열 변이검사를 시행하여 변이가 우려되는 부분에 대한 집중적인 SNP(single nucleotide polymorphism)을 관찰하여 결과적으로 각 기형과 관련된 유전자 분석을 시행한다.

2. 향후 안면기형 환자에 대한 진단 검사법의 개발

사람의 두개안면 부위는 복합적인 성장 요소로 구성되어 있어서 다양한 유전물질들이 시간적 또는 위치적 특성을 갖고 발현되는데, 특히, 얼굴에는 눈, 코, 귀 등 주요 장기가 전후 및 좌우 위치 발생을 조절하는 organizing center의 조절을 받으므로 Hox genes, sonic hedgehog gene, early growth factors 등의 중요한 발생 인자들의 작용이 발견되어 있다.

따라서, 최근에는 유전학 및 생명공학 분야에서 각광받는 분석 기법인 SSCP, TDGS 및 최근 발견된 유전자에 대한 면역조직화학염색법을 이용하면 (표 1) 사람의 얼굴 및 두개안면부의 발생 기전을 밝히기 위해서는 보다 많은 유전인자들의 기능을 규명하는 것이 가능할 것으로 생각된다.

표 1. 구순 및 구개파열에서 유전자-환경 상호작용에 대한 정리

유전자/ 환경	비고
TGFA/흡연	Maestri NE, Christensen K, Beaty TH, Romitti PA, Shaw GM
TGFA/음주	Romitti PA
TGFA/비타민	Shaw G
MSX1/흡연	Romitti PA, Michell LE
MSX1/음주	Romitti PA, Michell LE
TGFB3/흡연	Maestri NE, Romitti PA, Michell LE
TGFB3/음주	Romitti PA, Michell LE
RARA/흡연	Maestri NE
MTHFR/비타민	Martinelli M, Blanton SH, Wyszynski DF, Gaspar DA, Mills JL, Shaw GM, Shaw GM
P450/흡연	von Rooj IA
GST/흡연	HartsfieldJr, von Rooj IA 1
EPHX1/흡연	HartsfieldJr

참 고 문 헌

1. Maestri NE, Beaty TH, et al. Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts : including candidate genes and environmental exposures in the models. *Am J Med Genet* 1997 : 73 (3) : 337-344.
2. Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B et al. Oral clefts, transforming-growth-factor-alpha gene variants, and maternal smoking : a population based case-control study in Denmark 1991-1994. *Am J Epidemiol* 1999 : 149 : 248-255.
3. Beaty TH, Maestri NE, Hetmanski JB et al. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among multimuloral cleft cases born in Maryland 1992-1996. *Cleft Palate Craniofac J* 1997 : 34 : 447-454.
4. Romitti PA, Lidral AC, et al. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption : evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999 : 59 : 39-50..
5. Shaw GM, Wasserman CR, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor- α gene variants. *Am J Hum Genet* 1996:58:551~561.
6. Shaw G, Wasserman CR, et al. Infant TGF alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptional multivitamin use. *Cleft palate Craniofac J* 1998 : 35 : 366-370.
7. Michell LE, Murray JC, et al. Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population. *Am J Epidemiol* 2001 : 153 (10) : 1007-1015.
8. Martinelli M, Scapoli L, et al. C677T variant from at the MTHFR gene and CL/P : a risk factor for mothers? *Am J Med Genet* 2001 : 98 (4) : 357-360.
9. Blanton SH, Kollé BS et al. No evidence supporting MTHFR as a risk factor in the development of familial NSCLP. *Am J Med Genet* 2000 : 92 (5):370-371.
10. Wyszynski DF, Diehl SR. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptual vitamin use, and risk of nonsyndromic cleft lip. *AM J Med Genetic* 2000 : 92(1) : 79-80.
11. Gaspar DA, Pavanelle RC et al. Role of the C677T polymorphism at the MTHFR gene on risk to nonsyndromic cleft lip with/without cleft palate : results from a case-control study in Brazil. *Am J Med Genet* 1999 : 87(2) : 197-199.
12. Mills JL, Kirke PN et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variants and orofacial clefts. *Am J Med Genet* 1999 : 86 (1) : 71-74.
13. Shaw GM, Todoroff K et al. Maternal vitamin use, infant C677T mutation in MTHFR, and isolated cleft palate risk. *Am J Med Genet* 1999 : 85/ 196-198.
14. Shaw GM, Rozen R et al. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. *Am J Med Genet* 1998 : 80 : 196-198..
15. von Rooj IA, Wegerif MJ, Roelofs HM et al. Smoking, genetic polymorphism in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting : a gene -environment interaction. *Epidemiology* 2001:12 (5) : 502-507.
16. Hartsfield Jr, Hickman TA, Everett ET et al. Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *Am J Med Genet* 2001 : 102(1) : 21-24.